

Giugno
2014
Newsletter

Nuovi aspetti del LES (Lupus Eritematoso Sistemico)

Autori

James Kadouch
Medico Consulente
Delphine Labojka
Responsabile della
sottoscrizione
SCOR Global Life

Editore

Paolo De Martin
life@scor.com

SCOR Global Life SE

Società Europea
Capitale sociale € 274.540.000
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16
France
RCS Paris 433 935 558

www.scor.com

Introduzione

Il lupus è una patologia legata ad un disturbo immunitario. I suoi meccanismi fisiopatologici, che fanno intervenire fattori genetici, immunologici ed ambientali, restano ancora sconosciuti.

Il lupus è una malattia rara: negli Stati Uniti la sua prevalenza è di 15–50 casi per 100.000 abitanti e la sua incidenza di 5–10 nuovi casi all'anno per 100.000 abitanti. Colpisce essenzialmente le donne (nove donne per un uomo) ed in particolare le donne giovani, dai 25 ai 35 anni. Da qualche anno, tuttavia, si è innalzata l'età, con sempre più donne colpite dopo i 50 anni. I pazienti affetti da lupus hanno una sopravvivenza a 10 o più anni nel 90% dei casi, grazie ai progressi terapeutici e ad una diagnosi più precoce.

In compenso, i trattamenti hanno effetti secondari e la morbilità è elevata. Alcuni criteri hanno una cattiva prognosi: per esempio, il lupus è più grave nell'uomo che nella donna ed i bambini affetti da lupus sviluppano complicanze più gravi in età adulta.

Il lupus è una malattia autoimmune caratterizzata da una reazione "immunologica" anomala dell'organismo contro se stesso: l'immunità, che dovrebbe difendere l'organismo dalle aggressioni esterne, attacca l'organismo stesso. Le malattie autoimmuni si suddividono in malattie organiche, dette anche "localizzate", ed in malattie sistemiche, che possono colpire tutti gli organi.

Il lupus è il prototipo di questa seconda categoria, che comprende anche la poliartrite reumatoide, la sindrome di Sjögren, la sindrome da antifosfolipidi, la sclerodermia sistemica, le miopatie infiammatorie, ecc. I principali organi interessati sono la pelle, le articolazioni, i reni ed il cuore.

All'eccezione delle vasculiti (infiammazione della parete dei vasi sanguigni), le malattie autoimmuni sistemiche si manifestano o insorgono sotto l'effetto congiunto di predisposizioni genetiche, di fattori ambientali e del funzionamento scorretto del sistema immunitario.

Le varie forme e manifestazioni cliniche del lupus

Il lupus è una patologia cronica caratterizzata da “poussées”. La sua manifestazione clinica è estremamente polimorfa ed ogni sintomo può essere quello iniziale.

La malattia può avere forme benigne o gravi. Nella maggioranza dei casi le forme cutanee, articolari e l'interessamento viscerale minimo non causano una mortalità precoce; ma, al contrario, possono essere molto invalidanti. I disturbi renali (classe I, II, V della classificazione OMS), cardiaci (in particolare pericardite) e polmonari (pleurite) sono forme moderate della malattia. Le forme più gravi, causa di mortalità precoce, sono i disturbi renali (classe III, IV, VI della classificazione OMS), neuropsichiatrici, cardiovascolari (come la

miocardite), tromboembolici (embolia polmonare) e le complicanze iatrogene (infezioni, tumori, linfomi).

Per diagnosticare la malattia, ci si basa sulla classificazione fornita dall'**ACR** (American College of Rheumatology), che comprende undici criteri internazionali. Fra gli undici criteri, i primi sette sono clinici di cui quattro riguardano la pelle e le mucose (eritema a farfalla, lupus discoide, fotosensibilità, ulcere orali o nasofaringee). Gli altri quattro sono biologici.

La diagnosi del lupus è formalmente accertata se sono presenti almeno quattro criteri su undici.

I criteri ACR del lupus

Criteri clinici	Criteri biologici
1 Eritema a farfalla	8 Glomerulonefrite (proteinuria > 0,5 g/24h)
2 Lupus discoide	9 Discrasie ematiche (anemia emolitica, citopenia leucopenia < 4000/μL o linfopenia < 1500/μL o trombopenia < 100 000 /μL)
3 Fotosensibilità	10 Anticorpi anti-DNA nativo o anti-Sm o falsa positività a test sierologico o titolo anomalo degli anticorpi anticardiolipina o presenza di un anticoagulante circolante
4 Ulcere orali o nasofaringee	11 Presenza di anticorpi antinucleo anomali
5 Poliartrite non erosiva	
6 Pleurite o pericardite	
7 Convulsioni o psicosi	

> 3 criteri: diagnosi del Lupus

Fonte: Arthritis Rheum. 1997;40(9):1725

Forme benigne di lupus

Forma cutanea

Il termine «lupus» viene da «lupo», in quanto la malattia presenta un eritema del viso tipicamente a forma di farfalla. Quando il lupus è puramente cutaneo, può assumere tre forme diverse: il lupus acuto (nel 30 – 60% dei casi) si manifesta con un'eruzione rossa, infiammatoria, dolorosa, che può colpire le mucose e che dopo una prima “poussée” può regredire senza lasciare tracce; il lupus subacuto (7 – 20%) al contrario rimane e le lesioni (viso, tronco, arti) sono molto visibili. Infine, il lupus discoide o cronico (15%) assomiglia al lupus subacuto ma con un aspetto clinico diverso (vedi foto qui di fianco).

Lupus cutaneo cronico

Fonte: Ospedale La Pitié-Salpêtrière



All'interno del lupus cutaneo puro, le forme subacute e croniche rimangono tali. Le forme acute, invece, hanno più tendenza ad evolvere verso un carattere sistemico della malattia.

Manifestazioni articolari

Colpiscono l'86% dei pazienti, con artralgie e artriti: attacco infiammatorio delle articolazioni delle mani, dei polsi, delle caviglie, delle ginocchia, dei piedi, accompagnato generalmente da gonfiori articolari ma senza deformazioni né distruzioni. In caso di danno articolare, si tratta di sapere se è legato ad una "poussée" della malattia o ad una complicanza dovuta al trattamento: artrite settica, miosite, osteonecrosi asettica, tendinite.

Forme moderate e gravi di lupus

Disturbi renali

Riguardano il 30 - 60% dei pazienti. I due terzi dei disturbi renali si verificano durante i primi due anni della malattia e sono molto rari dopo il 5° anno. Si tratta delle forme più gravi, che richiedono un controllo renale regolare.

Disturbi renali : le sei classi dell'OMS	
Classe I	Rene normale
Classe II	Lesioni mesangiali: forme poco gravi, poco evolutive
Classe III	Lesioni focali di glomerulonefrite con infiltrati infiammatori che portano all'insufficienza renale
Classe IV	Lesioni diffuse e proliferative di glomerulonefrite con infiltrati infiammatori che portano all'insufficienza renale
Classe V	Glomerulonefrite extra membranosa (senza infiltrazioni): forma generalmente poco grave ma che può evolvere a lungo termine
Classe VI	Sclerosi glomerulare

La biopsia renale permette di determinare il tipo di disturbi renali. Sono distinti in 6 classi dall'OMS: le classi III, IV e VI sono le più gravi.

Manifestazioni neuropsichiatriche

L'interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) è frequente e riguarda il 25 - 60% dei pazienti. I quadri clinici sono polimorfi: manifestazioni focali (emiplegia, attacco dei nervi del cranio, mielite, corea legata agli antifosfolipidi), convulsioni (epilessia), lesioni diffuse del SNC (deliri legati al lupus). I disturbi dell'umore sono frequenti: sindrome depressiva, ansia.

La sindrome da antifosfolipidi

Alcuni pazienti possono sviluppare una sindrome da antifosfolipidi (dall'inglese SAPL). In alcuni di essi, questa sindrome può evolvere secondariamente in un lupus.

La SAPL è caratterizzata dalla presenza di segni clinici (trombosi vascolare, morbilità durante la gravidanza) e di segni diagnostici, con la presenza di almeno uno dei seguenti anticorpi: antifosfolipidi, anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina, anticorpi anti- β 2glicoproteina I. Gli ultimi tre anticorpi sono diretti contro i fosfolipidi delle membrane cellulari. Per stabilire la diagnosi della SAPL occorre un criterio clinico e almeno uno diagnostico degli ultimi tre anticorpi citati che possono anche accavallarsi.

Oltre alle trombosi vascolari, la SAPL può manifestarsi con segni cutanei: livedo reticularis, necrosi cutanee, emorragie subungueali, noduli... Viene curata con anticoagulanti a lungo termine nei pazienti che hanno già avuto una trombosi e che hanno ancora degli anticorpi. Negli altri viene trattata preventivamente con antiaggreganti a piccole dosi.

Manifestazioni polmonari e cardiache

Riguardano il 30% dei pazienti (di cui pericardite 24%, pleurite 22%, ipertensione arteriosa 14%, valvulopatia 6%, miocardite 4%). L'embolia polmonare si verifica abbastanza spesso, contrariamente alla lesione occupante la superficie parenchimatosa polmonare. In questo caso è necessario distinguere una sovrainfezione da un'embolia polmonare.

Possono assumere la forma di pericardite (segno iniziale abbastanza regolare, che riguarda il 25% circa dei pazienti, e corticosensibile), di endocardite di Libman-Sachs (legata agli anticorpi antifosfolipidi, e può provocare un'embolia sistemica), di valvulopatia, di miocardite (molto rara), di trombosi.

Al giorno d'oggi non esistono criteri predittivi delle "poussée" o dell'evoluzione a lungo termine. I disturbi renali o neurologici, tuttavia, sono i più gravi.

Marker biologici dell'attività della malattia e terapie

Markers non specifici

I markers non specifici permettono di osservare l'infiammazione. I principali markers sono la VES (velocità di eritrosedimentazione), il fibrinogeno, l'orosomucoide (ossia alfa 1-glicoproteina acida) e la PCR (proteina C-reattiva), sapendo però che quest'ultima aumenta poco nel lupus, tranne in caso di pleurite, pericardite o sinovite. Fra gli altri markers non specifici: l'ipergammaglobulinemia, l'anemia (infiammatoria o emolitica autoimmune), la leucopenia (<4000/ μ L), la linfopenia (<1500/ μ L), la creatininemia, la proteinuria, l'ECBU (esame citobatterologico delle urine).

Tutti questi segni sono molto frequenti nella malattia e sono dei markers.

Markers specifici

Il lupus è una patologia autoimmune. Fra i criteri della malattia vi sono vari autoanticorpi, che rappresentano markers specifici.

Gli anticorpi antinucleo sono diretti contro gli antigeni nucleari, presenti nel nucleo delle cellule. L'anticorpo antinucleo viene ricercato in quasi tutte le malattie autoimmuni: è molto sensibile ma poco specifico. In caso di lupus è presente nel 90-95% dei pazienti. Ma è anche presente nel 45% dei pazienti che soffrono di poliartrite reumatoide, nel 50% dei pazienti che soffrono di sclerodermia sistemica, nel 55% dei pazienti che soffrono di sindrome di Gougerot-Sjögren e in tutti i pazienti affetti da sindrome di Sharp... Il test è molto sensibile: quando vi è una malattia autoimmune, vi è quasi sempre un anticorpo antinucleo, che però viene anche rilevato nelle malattie sistemiche non autoimmuni come la fibrosi polmonare idiopatica (50%), la miastenia (50%), nonché nei soggetti di età superiore ai 70 anni (15%).

Dopo aver rilevato la presenza di anticorpi antinucleo, occorre quindi determinarne la specificità, ossia identificare i loro ceppi. Se il ceppo è il DNA, allora si tratta dell'**anticorpo anti-DNA nativo o a doppia elica**, il più specifico per il lupus, che si ricerca con il test di Farr o il test di Crithidia. Se si tratta dell'antigene nucleare solubile, allora si ha a che fare con l'**anticorpo anti ENA** (Extractable Nuclear Antigen), il cui anticorpo anti-Sm è il più specifico per il lupus.

Il complemento è un altro marker biologico importante. Esistono tre dosaggi: C3, C4 e CH50. La frazione C3 è un buon marker del lupus in quanto la sua diminuzione è abbastanza specifica dell'attività immunologica della malattia. Viene utilizzato sia per la diagnosi che per il monitoraggio della malattia.

Gli anticorpi anti-nucleosomi: questa proteina, che avvolge il DNA con una struttura «a perla», è più un marker di attività che di diagnosi del lupus. Lo stesso vale per gli anticorpi anti-istoni, che riguardano soprattutto il lupus indotto da farmaci.

Un'ampia gamma di terapie

La gamma delle terapie è ampia: va dall'astensione terapeutica alle bioterapie. Tra questi estremi vengono prescritti l'idrossiclorochina ed i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), i corticoidi e gli immunosoppressori (ciclofosfamide, micofenolato mofetile, Metotrexato...).

In caso di lupus cutaneo e articolare, il farmaco standard è l'idrossiclorochina, a cui possono essere associati dei FANS. Se questo trattamento è insufficiente, vengono aggiunti dei corticoidi come il Prednisone® (soprattutto in caso di pericardite o di pleurite), a dosi moderate. Appena possibile viene ridotta la corticoterapia, onde evitare effetti collaterali. Contemporaneamente, le ossa vanno protette con trattamenti antiosteoporotici. L'associazione idrossiclorochina/FANS/corticoidi può essere sostituita dall'associazione idrossiclorochina/FANS/Metotrexato, per controllare la malattia articolare. L'idrossiclorochina è un trattamento obbligatorio per il lupus: è efficace per la pelle e per le articolazioni. Aiuta inoltre a prevenire altri attacchi sistemici e sembra avere un effetto anti-aggregante piastrinico, il che può essere interessante per i pazienti che soffrono di trombosi.

Nel lupus grave l'obiettivo è ridurre la mortalità e la morbilità, prevenire le recidive ed evitare gli effetti secondari. Nelle forme gravi di disturbi renali di classe III e IV, vengono associati corticoidi ed immunosoppressori (ciclofosfamide endovenoso o micofenolato mofetile), efficaci nel 55% dei pazienti. Da alcuni anni le dosi di ciclofosfamide sono state ridotte senza ripercussioni sul livello di mortalità (10% della mortalità a un anno); questa riduzione ha permesso di diminuire gli effetti collaterali (osteonecrosi della testa del

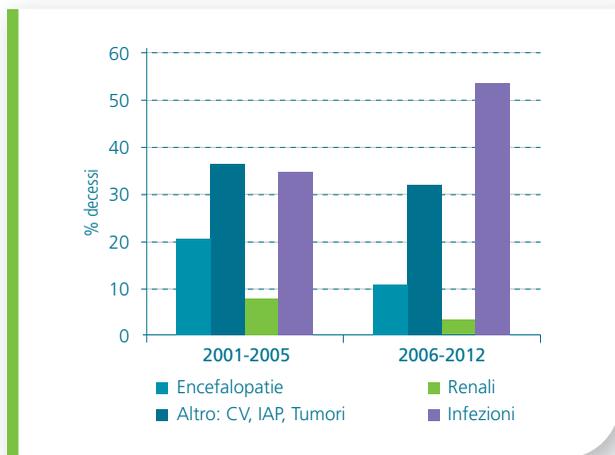
femore, schiacciamento vertebrale dovuto all'osteoporosi, infezioni, insufficienza ovarica) legati a questa molecola. Il micofenolato mofetile genera meno effetti collaterali ed ha il vantaggio di essere somministrato oralmente. L'associazione corticoidi/ciclofosfamide o corticoidi/micofenolato mofetile è indicata come trattamento di induzione, per far raggiungere la remissione al paziente. Vengono poi prescritti corticoidi e Azatioprina (o micofenolato mofetile) come trattamenti di mantenimento, per evitare le ricadute.

Sono in arrivo altre strategie terapeutiche indirizzate ai singoli ceppi molecolari. Due di questi farmaci sono già commercializzati: il Rituximab® (anticorpi anti-CD20) e il Belimumab® (anticorpi anti BlyS). Il Belimumab dispone di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) per il lupus cutaneo ed articolare; il Ritumixab non dispone di questa autorizzazione ma può essere somministrato con un'autorizzazione temporanea di utilizzo per le forme molto gravi. Altre bioterapie dovrebbero essere disponibili in un futuro prossimo, in particolare un anticorpo anti-CD40 e l'Abatacept® (CTLA4-Ig).

Mortalità

La mortalità dei pazienti affetti da lupus grave è diminuita negli ultimi decenni: se prima del 1955 il tasso di sopravvivenza a 5 anni era inferiore al 50%, la sopravvivenza media a 10 anni

Cause di decesso negli ultimi due decenni



Fonte: Fei Y et al. Clin Rheumatol 2013

Una risposta terapeutica graduata e adeguata

↑	Bioterapie	Solo forme gravi
	Corticoidi	Forme viscerali
	Immunosoppressori	
	FANS – idrossiclorochina	Forme poco gravi
	Antalgici	
Astensione terapeutica o trattamenti sintomatici		

supera ora il 90% e raggiunge approssimativamente l'80% a 15 anni. La mortalità legata al lupus rimane comunque 2,4 volte più elevata rispetto alla popolazione generale.

In genere le forme cutanee, articolari, viscerali lievi non hanno ripercussioni sulla mortalità, ma possono essere invalidanti. Le cause di mortalità precoce da lupus sono spesso legate ad attacchi gravi della malattia: forme renali, disturbi cerebrali, cardiovascolari ed infezioni che possono essere favorite dai trattamenti, in particolare dagli immunosoppressori. Le forme renali, tuttavia, non sono la causa più diffusa di mortalità: sono diminuite notevolmente in questi anni. I disturbi cardiovascolari legati all'ateroma causano decessi più tardivi, in genere dopo i 35 anni.

I disturbi renali di classe III e IV sono i più gravi: se non trattati, possono evolvere in insufficienza renale terminale o in sindrome nefrosica. Il 50% circa delle persone affette da lupus presenta fattori di rischio cardiovascolare classici, come la sedentarietà, l'ipercolesterolemia, l'obesità, a cui vanno aggiunti fattori di rischio specifici della malattia: insufficienza renale, infiammazione cronica, ossidazione accelerata delle molecole di LDL.

Per riassumere, le cause di mortalità precoce sono i disturbi renali (classi III, IV, VI), neuropsichiatrici, cardiovascolari (in particolare le miocarditi), polmonari (embolie) ed alcune complicanze iatrogene (infezioni). Le cause di mortalità secondaria sono legate alle comorbilità associate e possono essere molteplici: ipertensione, dislipidemia, aterosclerosi, malattia coronarica, diabete, affezioni ossee (osteoporosi, osteonecrosi), affezioni maligne (linfoma non Hodgkin, carcinoma bronchiale e carcinoma epato-biliare).

Cosa bisogna ricordare per la selezione dei rischi

La sopravvivenza media a 10 anni supera attualmente il 90% e raggiunge approssimativamente l'80% a 15 anni.

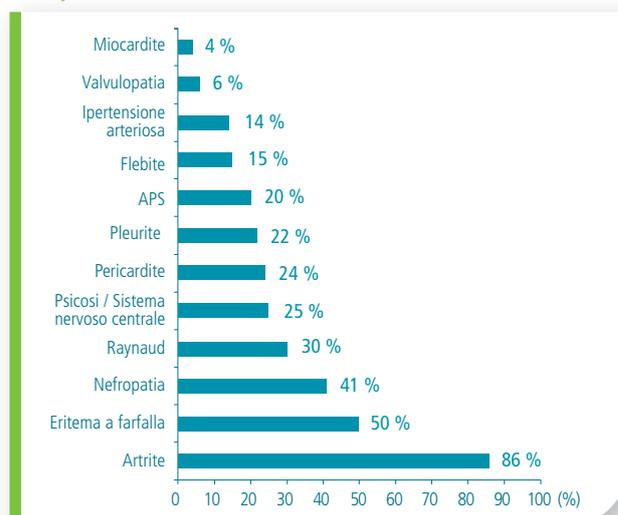
Il lupus è una malattia polimorfa: occorre differenziare le forme gravi (renali, neuropsichiatriche, cardiache, infettive), che sono causa di mortalità precoce, dalle forme moderate (cutanee, articolari), che comportano in ogni caso assenze dal lavoro. I disturbi cardiovascolari ed i tumori sono complicanze più tardive del lupus. La sindrome da antifosfolipidi (dall'inglese SAPL), spesso associata alla malattia, è anch'essa un fattore di aggravamento (trombosi arteriose e venose, embolie polmonari).

La gravidanza, un periodo a rischio per la madre e per il bambino, può essere programmata se il lupus è in remissione da almeno dodici mesi, o ancora meglio se da due anni (assenza di "poussée" lupica renale, neurologica centrale o cardiaca in quel periodo). Per la madre, il rischio è presente nel 3° trimestre e nel periodo post-partum, in cui possono insorgere complicanze: "poussée" lupica, preeclampsia, trombosi venosa o arteriosa. Per il bambino, i rischi sono variabili: morte fetale in utero, prematurità neonatale, aborto spontaneo, ipertrofia, lupus neonatale. La gravidanza deve quindi essere scrupolosamente monitorata ed i trattamenti prescritti devono essere corretti.

La valutazione dell'attività della malattia e del rischio si basa sull'**analisi di vari elementi del dossier sanitario:** accertamenti clinici e strumentali specialistici recenti (meno di 6 mesi), eventuale copia della cartella clinica, esami di laboratorio (NFS = Numerazione Formula Sanguigna, piastrine, velocità di

eritrosedimentazione, proteina C-reattiva). I markers dell'attività della malattia sono i dosaggi del livello di C3 (un livello C3 basso è il segno iniziale di una "poussée") e degli anticorpi anti-DNA nativi, nonché la creatinemia e l'ematuria per la funzionalità renale.

Principali manifestazioni cliniche in 435 pazienti affetti da lupus



Fonte: Ospedale La Pitié Salpêtrière, Parigi, Francia

Principali caratteristiche del Lupus:

Rarità: prevalenza stimata da 15 a 50 casi su 100.000.

Insorgenza: colpisce maggiormente le donne in età fertile (9 volte su 10).

Manifestazione clinica: molto polimorfa, va dalle forme piuttosto benigne, cutaneo-articolari, alle forme gravi con disturbi viscerali (renali o neurologici).

Diagnosi: necessita l'associazione di sintomi clinici e/o diagnostici, fra cui la presenza di anticorpi antinucleo, ed in particolar modo di anti-DNA nativi.

Evoluzione: « poussées » provocate a volte da fattori ambientali identificabili.

Prognosi: dominata da tre tipi di complicanze: renali, neurologiche e cardiovascolari, con una sopravvivenza media di 10 anni in circa il 90% dei casi.

Un approccio prudente per:

I primi anni • Le complicanze: viscerali, renali, neuropsichiatriche, cardiovascolari e infettive • In funzione delle garanzie, dei rischi e della forma della malattia (lieve, moderato, grave).