



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia
IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia
Dipartimento Medicina Specialistica
Reumatologia

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

INFORMAZIONI PER I PAZIENTI



REGGIO EMILIA, GIUGNO 2022

Cos'è il Lupus Eritematoso Sistemico?

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica cronica.

Il termine “autoimmune” indica una alterata attivazione del sistema immunitario contro l'organismo stesso cui appartiene e può causare danni di tipo infiammatorio a carico dei vari tessuti, organi e apparati.

All'origine della malattia concorrono più fattori: una predisposizione genetica e fattori scatenanti quali, ad esempio, stimoli ormonali e/o ambientali (*ad esempio eventi infettivi, farmaci, raggi ultravioletti*).

Chi colpisce la malattia?

Il LES è una malattia che colpisce tipicamente le giovani donne; la fascia di età in cui è più comune è quella tra i 15 ed i 40 anni, con un rapporto femmine-maschi di circa 10 a 1.

La prevalenza del LES è molto variabile nelle varie etnie: è infatti maggiore negli Afro-Caraibici (*207 casi su 100.000 individui*), seguiti dagli Asiatici (*50 casi su 100.000 individui*) e dai Caucasici (*20 casi su 100.000 individui*).

Quali sono le manifestazioni della malattia?

Il LES è una malattia complessa, che si può presentare con sintomi diversi nei vari pazienti. Il decorso della malattia può essere, pertanto, estremamente variabile.

Le principali manifestazioni di malattia sono le seguenti:

1. **Sintomi costituzionali** (*riferiti dal 70-90% dei pazienti*): stanchezza (*astenia*), febbre, inappetenza.
2. **Lesioni di cute e mucose** (*dal 20 al 90% dei pazienti*); comprendono uno spettro molto ampio di manifestazioni possibili. Si distinguono tradizionalmente in lesioni lupus-specifiche o lupus non-specifiche. Le manifestazioni lupus-specifiche sono a loro volta distinte in:
 - **Lupus cutaneo acuto:** include forme generalizzate o

localizzate come il tipico “rash malare” (o “*a farfalla*”), una eruzione eritematosa (*arrossata*) ed edematosa (*gonfia*) che può estendersi dal naso agli zigomi.

- **Lupus cutaneo subacuto:** si caratterizza per lesioni che esordiscono come papule o più spesso placche eritematose, talvolta di aspetto desquamante; si sviluppano preferibilmente nelle parti del corpo esposte alla luce solare.
- **Lupus cutaneo cronico:** si caratterizza per manifestazioni cutanee a decorso cronico caratterizzate da lesioni a placca, ben delimitate, arrossate e in rilievo con tendenza a evolvere in cicatrice; solitamente è localizzato su volto, orecchie, cuoio capelluto e tronco. Talora si presenta in maniera isolata, senza associarsi ad altri sintomi di malattia.

Manifestazioni mucose e cutanee non lupus-specifiche e comuni ad altre malattie autoimmuni sistemiche sono numerose e frequenti; tra queste le più comuni sono:

- Alopecia
- Ulcere mucose e cutanee
- Vasculite cutanea
- Livedo reticularis
- Orticaria autoimmune
- Fenomeno di Raynaud
- Eritromelalgia, acrocianosi

3. Manifestazioni muscolo-scheletriche interessano circa il 90% dei pazienti: il coinvolgimento muscolo-scheletrico si può manifestare nelle seguenti forme:

- **Artralgie** infiammatorie: dolore alle articolazioni con rigidità mattutina ma senza segni obiettivi di infiammazione articolare.
- **Artrite:** dolore alle articolazioni con rigidità mattutina, gonfiore, calore, eritema, limitazione funzionale. In casi più rari può causare deformità articolari (artropatia di Jaccoud) o erosioni.

- **Mialgie/miosite:** dolore ai muscoli, talvolta associato a una infiammazione (*miosite*) con perdita di forza e aumento degli enzimi muscolari (2-5% dei pazienti).
4. **Manifestazioni ematologiche** (*alterazioni del sangue*) sono presenti nel 50-80% dei pazienti. Le principali sono le seguenti:
- Anemia (*manca di globuli rossi*)
 - Leucopenia (*manca di globuli bianchi*)
 - Trombocitopenia (*manca di piastrine*).
5. **Problemi renali** sono presenti nel 40-75% dei pazienti: si tratta di una infiammazione del rene, propriamente detta **glomerulonefrite**. La biopsia renale viene di solito eseguita per confermare il sospetto di glomerulonefrite lupica, per stabilirne la classe e il grado di attività e/o di danno e per ottimizzare la terapia.
6. **L'impegno neuropsichiatrico** è presente nel 20-80% dei pazienti. Tra i sintomi più comuni troviamo:
- Cefalea (*mal di testa*)
 - Sintomi psichiatrici: disturbi dell'umore, disturbi d'ansia e psicosi
 - Deficit cognitivi
 - Eventi cerebro-vascolari
 - Crisi epilettiche
 - Disturbi dell'umore
 - Neuropatie dei nervi cranici
7. **Manifestazioni cardio-vascolari** sono riportate fino al 60% dei pazienti; le forme più frequenti includono patologie quali la pericardite e, più raramente, la miocardite e la coronarite. Non rare sono anche le valvulopatie (*più spesso mitralica ed aortica*). Possiamo trovare anche quadri clinici legati ad un processo aterosclerotico accelerato che si può manifestare con angina e infarto acuto del miocardio.
8. **Sintomi dell'apparato respiratorio** possono essere comuni (*descritti fino al 60% dei pazienti*); il quadro clinico

più frequente è la **pleurite**. Più raramente l'impegno respiratorio può coinvolgere il parenchima polmonare con una polmonite lupica. Ancora più raramente possono essere presenti l'alveolite emorragica e l'interstiziopatia polmonare.

9. **Sintomi dell'apparato gastrointestinale** sono più rari; tra questi troviamo la vasculite intestinale, l'epatite lupoide (*simile all'epatite autoimmune*) e la rarissima enteropatia protidodisperdente (*LUPLE*).

Alterazioni immunologiche

Le alterazioni immunologiche tipiche del LES e rilevabili tramite esami di laboratorio consistono principalmente nella produzione di auto-anticorpi, diretti contro varie strutture delle cellule dell'organismo. I più noti e significativi sono i seguenti:

1. **Anticorpi anti-nucleo (ANA):** anticorpi diretti contro antigeni presenti nei nuclei delle cellule; non sono specifici, né esclusivi del LES.
2. **Anticorpi anti-dsDNA:** anticorpi diretti contro il double-stranded DNA (*DNA a doppia elica*), sono altamente specifici del LES.
3. **Anticorpi anti-Sm:** anticorpi diretti contro l'antigene nucleare chiamato Smith, specifici del LES.
4. **Anticorpi anti-RNP:** anticorpi diretti contro ribonucleoproteine, ossia contro componenti dell'RNA contenuto nel nucleo delle cellule. Non sono specifici, né esclusivi del LES.
5. **Anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB:** anticorpi la cui positività è correlata con un aumentato rischio di fotosensibilità, lesioni cutanee subacute, leucopenia, xerostomia e xeroftalmia. Anch'essi non sono specifici, né esclusivi del LES.
6. **Anticorpi antifosfolipidi:** gruppo eterogeneo di autoanticorpi diretti contro fosfolipidi, proteine plasmatiche ad alta affinità per i fosfolipidi o complessi fosfolipidi-proteine. Nel 30-40% dei pazienti affetti da LES si osserva la positività degli anticorpi anti-fosfolipidi, non necessariamente associata alla presenza della cosiddetta

“sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi”, in cui la positività per gli autoanticorpi si associa alla presenza di manifestazioni cliniche specifiche (*in particolare trombosi arteriose o venose e complicanze ostetriche*).

7. **Autoanticorpi diretti contro componenti di cellule ematiche**, in particolare contro globuli rossi e piastrine.

Il parametro di laboratorio più caratteristico della malattia, oltre agli autoanticorpi, è la **riduzione delle frazioni del complemento C3 e C4**; esso ha una valenza fondamentale sia nella diagnosi di malattia che nel suo monitoraggio clinico.

Terapia del LES

Il trattamento del LES ha tre scopi fondamentali:

1. Induzione della remissione, finalizzata al rapido controllo dell'attività di malattia,
2. Terapia di mantenimento, finalizzata al mantenimento della remissione e alla prevenzione delle fasi acute di malattia
3. Trattamento delle comorbidità (altre malattie concomitanti), finalizzato a ridurre il rischio di effetti collaterali correlati all'utilizzo dei farmaci impiegati per il controllo della malattia, di altre condizioni associate (*es. ipertensione, diabete*) e del danno di malattia.

Per tali motivi, il trattamento del LES non solo è estremamente complesso, ma si basa sull'utilizzo di una terapia di combinazione di più tipi di farmaci.

Qui sotto riportiamo brevemente le terapie farmacologiche più utilizzate per la cura del LES.

1. **Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)**: utilizzati al bisogno soprattutto per i disturbi articolari e muscolari, la pericardite, la pleurite e la cefalea.
2. **Glucocorticoidi (GC)**: la terapia cortisonica, grazie alle sue proprietà antiinfiammatorie, rappresenta la colonna portante della terapia delle malattie autoimmuni sistemiche. Essa può essere somministrata secondo le seguenti modalità:
 - Uso topico (*pomate e unguenti*): utilizzo principale nel

trattamento delle lesioni cutanee

- Infiltrazioni: utilizzo nei casi di artrite
- Terapia orale o intramuscolare o endovenosa: utilizzo nei casi di trattamento delle manifestazioni sistemiche in base alla gravità dei sintomi.

3. Antimalarici: possiedono proprietà immunomodulanti, ossia capaci di controllare l'attività della risposta immunitaria. Numerosi dati mostrano infatti come la terapia con antimalarici si associ ad un minore incremento del danno nel corso della malattia, ad una ridotta mortalità e la loro sospensione ad una aumentata incidenza di riacutizzazioni; sulla base di tali dati gli antimalarici sono da considerarsi una *“terapia di fondo”* del LES e vengono attualmente consigliati ai pazienti a meno che non ci siano controindicazioni alla loro assunzione.

4. Immunosoppressori: farmaci che riducono l'entità della risposta infiammatoria poiché inibiscono la funzione del sistema immunitario. Il controllo dell'infiammazione ha come controparte una maggiore facilità allo sviluppo di infezioni, correlata alla compromissione del sistema immunitario. Per tale motivo l'assunzione di questo tipo di terapie richiede un monitoraggio stretto del malato, non solo per monitorare la efficacia terapeutica ma anche lo svilupparsi di eventuali effetti collaterali.

- Principali farmaci immunosoppressori utilizzati nella terapia del LES:
- Ciclofosfamide, in caso di malattia severa per indurre la remissione
- Micofenolato mofetile, utilizzato per indurre la remissione e per il suo mantenimento
- Azatioprina, usato per il mantenimento della remissione, può essere somministrato anche in gravidanza
- Methotrexate, usato per il trattamento dei disturbi articolari e cutanei, per il mantenimento della remissione
- Ciclosporina e Tacrolimus, inibitori della calcineurina, trovano impiego nel trattamento delle manifestazioni

cutanee,ematologiche e renali; sono farmaci utilizzabili anche in gravidanza.

5. **Immunoglobuline:** emoderivati che svolgono una funzione di regolazione del sistema immunitario. Sono somministrate per via endovenosa e mostrano particolare efficacia nel trattamento della trombocitopenia. Nel caso d'impegno renale con perdita di proteine, le immunoglobuline possono essere somministrate anche come terapia sostitutiva.
6. **Farmaci Biotecnologici:** farmaci prodotti con le nuove tecniche di ingegneria biomolecolare. In particolare, i farmaci biotecnologici sono recettori o anticorpi (*sintetizzati in laboratorio, ma del tutto analoghi dal punto di vista strutturale a quelli prodotti dal nostro stesso organismo*) capaci di legarsi alle molecole del sistema immunitario. La loro introduzione nella pratica clinica ha rappresentato una assoluta rivoluzione, non solo per il concetto innovativo di trattamento "mirato" contro bersagli molecolari chiave delle patologie reumatologiche, ma anche per l'efficacia di tali farmaci rispetto alle terapie tradizionali. I farmaci biotecnologici già disponibili in commercio per la cura del LES o in fase avanzata di sperimentazione sono il **Belimumab** (*anticorpo specifico per la proteina solubile umana B-LyS che stimola i linfociti B - attualmente l'unico farmaco biotecnologico approvato per il trattamento del LES in fase attiva*) e l'**Anti-CD20** (*anticorpo che lega selettivamente il recettore CD20 presente sulla superficie dei linfociti B maturi - tale terapia rimane "off-label" e dunque utilizzabile soltanto in pazienti refrattari alla terapia tradizionale*).

Attualmente sono in fase di sviluppo, più o meno avanzato, numerosi altri farmaci che hanno come bersaglio differenti molecole o recettori coinvolti nella risposta immunitaria e che rappresenteranno degli utili alleati nella cura della patologia.