

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Il lupus nella clinica

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è caratterizzato da un'attività aberrante del sistema immunitario, con risposta esagerata delle cellule B e T, e dalla perdita della tolleranza del sistema immunitario agli auto-antigeni. La produzione e l'eliminazione difettosa di anticorpi, la circolazione e deposizione tissutale di complessi immuni, l'attivazione del complemento e delle citochine contribuiscono alle manifestazioni cliniche, che variano da un lieve affaticamento con artralgie fino a un danno d'organo potenzialmente letale.

Il LES è più diffuso negli afro-americani, ispanici e asiatici rispetto ai caucasici, e colpisce di più le donne: l'**incidenza** stimata è di 23.2 casi per 100.000 persone/anno nel Nord America (la più alta nel mondo).

Sebbene non siano disponibili trattamenti specifici, può essere efficacemente gestito con i farmaci. Tuttavia, la **mortalità** è ancora circa 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale, soprattutto con l'avanzare dell'età. Le più frequenti cause di morte sono le malattie renali, le malattie cardio-vascolari (CV) e le infezioni.

CLASSIFICAZIONE

Aggiornamento 1997 dei criteri dell' <i>American College of Rheumatology</i> (ACR) per la classificazione del LES	
Criteri	Definizione
Eruzione zigomatica	Eritema piatto o rilevato sopra le eminenze zigomatiche, che risparmia le pieghe naso-labiali.
Eruzione discoide	Chiazze eritematose rilevate o cicatrici atrofiche (lesioni più vecchie).
Foto-sensibilità	Eruzione cutanea dovuta a reazione alla luce solare.
Ulcerazioni	Di solito orali o rino-faringee, indolori, rilevate dal medico.
Artriti	Non erosive, che coinvolgono ≥ 2 articolazioni periferiche, caratterizzate da edema e gonfiore.
Sierositi	Pleuriti: storia convincente di dolore pleurítico o sfregamento rilevato dal medico o evidenza di versamento pleurico. Pericardite: documentata mediante ECG/ecocardiogramma, o sfregamento o evidenza di versamento pericardico.
Patologie renali	Proteinuria persistente > 0.5 g/die ($> 3+++$ allo <i>stick</i>). Eritrociti, emoglobina, granulociti, cellule tubulari nel sedimento urinario.
Disturbi neurologici	Convulsioni o psicosi (in assenza di droghe/farmaci dannosi o disordine metabolico).
Disturbi ematologici	Anemia emolitica con reticolocitosi. Leucopenia: $< 4000/mm^3$ in ≥ 2 occasioni; linfopenia: $< 1500/mm^3$ in ≥ 2 occasioni. Trombocitopenia: $< 100.000/mm^3$ in assenza di droghe/farmaci dannosi.
Disturbi immunologici	Anticorpi anti-DNA a doppia elica (dsDNA), anti-SM. Anticorpi anti-fosfolipidi: IgG o IgM anti-cardiolipina, risultato positivo del test per l'anti-coagulante lupico, oppure falso positivo del test per la sifilide, confermato dall'immobilizzazione di <i>Treponema Pallidum</i> (TPI) o dal test di assorbimento di anticorpi anti-treponema fluorescenti (FTA-ABS).
	Titolo anormale di anticorpi anti-nucleo (ANA) per immuno-fluorescenza o test equivalente, in qualsiasi momento e in assenza di farmaci noti per essere inducenti.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Criteri di classificazione

European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology

La classificazione di LES richiede ≥ 1 criterio clinico e ≥ 10 punti. Non è necessario che i criteri si verifichino contemporaneamente.

- Criterio di ingresso: ANA positivi con titolo $\geq 1:80$ su cellule HEp-2 o risultato di test positivo equivalente (sempre):
 - se assente, non classificare come LES;
 - se presente, applicare criteri additivi.
- Criteri additivi:
 - non contare un criterio se esiste una spiegazione più probabile del LES. La presenza di un criterio in ≥ 1 occasione è sufficiente;
 - all'interno di ciascun dominio, viene conteggiato solo il criterio con maggior peso per calcolare il punteggio totale;

Domini clinici		Peso
Costituzionale	Febbre di origine sconosciuta	2
Ematologico	Leucopenia	3
	Trombocitopenia	4
	Emolisi autoimmune	4
Neuro-psichiatrico	Delirio	2
	Psicosi	3
	Crisi	5
Muco-cutaneo	Alopecia non aggressiva	2
	Ulcere orali	2
	Lupus cutaneo o discoide subacuto	4
	Lupus cutaneo acuto	6
Sierose	Versamento pleurico o pericardico	5
	Pericardite acuta	6
Muscolo-scheletrico	Coinvolgimento articolare multiplo	6
Renale	Proteinuria > 0.5 g/24 h	4
	Biopsia renale classe II o V	8
	Nefrite lupica di classe III o IV da biopsia renale	10
Domini immunologici		
Anticorpi anti-fosfolipidi	Anti-cardiolipina o anti- $\beta 2$ -GP1 o anti-coagulante lupus	2
	Anti-dsDNA (in un dosaggio con una specificità del 90%) o anti-SM	6
Proteine del complemento	Livelli diminuiti di C3 o C4	3
	Livelli diminuiti di C3 e C4	4

Aggiornamenti Scientifici FADOI

DIAGNOSI

Il lupus è una malattia multi-sistemica, la cui diagnosi è spesso difficile, perché può includere manifestazioni cutanee, renali, respiratorie, CV, del sistema nervoso centrale e gastro-intestinali, che caratterizzano singolarmente molte altre condizioni. Per guidare la diagnosi è possibile utilizzare i criteri di classificazione ACR.

Quali sintomi o referti clinici dovrebbero spingere i medici a prendere in considerazione una diagnosi di lupus?

La presentazione iniziale del lupus imita spesso una sindrome virale.

Sono comuni sintomi generici, ad esempio perdita di peso, affaticamento e febbre, che possono essere accompagnati da artralgie o artrite.

L'**artrite** nel lupus è caratterizzata da prolungata rigidità mattutina e gonfiore articolare lieve-moderato, non è erosiva, può essere simmetrica o asimmetrica e può interessare articolazioni grandi o piccole. Non sono comuni versamenti importanti come nell'artrite reumatoide e il liquido sinoviale non è di tipo infiammatorio. Allo stesso modo, non sono così comuni deformità articolari. L'artropatia di Jaccoud è presente nel 2.8–4.3% di pazienti. Quando sintomi costituzionali con artralgie o artrite non sono accompagnati da altre manifestazioni caratteristiche di lupus, come eruzione cutanea foto-sensibile su viso, collo o estremità, è opportuno condurre una valutazione clinica e laboratoristica.

Indagini di base per LES

- Emocromo completo
- Test di Coombs diretto (indicato se il paziente si presenta con anemia emolitica e reticolocitosi)
- Pannello metabolico completo
- VES
- Proteina C-reattiva
- Analisi delle urine
- Test sierologici: ANA e, se positivo, anti-dsDNA, anti-SSA/SSB, anti-fosfolipidi, anti-SM/RNP; un risultato ANA negativo non è coerente con la diagnosi di LES
- Complemento (C3 e C4)
- Creatin-fosfochinasi (indicata nei pazienti che presentano debolezza muscolare)

La determinazione degli ANA non è utile nelle persone asintomatiche, perché la positività non è specifica per il LES, può essere rilevata in persone sane e può precedere di molti anni le manifestazioni del LES.

MONITORAGGIO DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO

Nelle visite di *follow-up* di *routine* i test di laboratorio dovrebbero includere emocromo completo, quadro metabolico di base e analisi delle urine. Non tutti sono d'accordo nell'includere nei test routinari gli anticorpi anti-dsDNA, C3 e C4. Gli anticorpi anti-DNA sono più utili nel valutare l'attività del LES nei pazienti sintomatici e la risposta al trattamento. Altri tipi di monitoraggio dovrebbero essere personalizzati, in particolare nei pazienti in terapia con idrossiclorochina.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

TRATTAMENTO

Agente	Meccanismo d'azione	Dosaggio	Effetti avversi comuni
FANS			Gastrite, nefro-tossicità, ritenzione di liquidi
Glucocorticoidi	Effetto anti-infiammatorio dovuto alla regolazione trascrizionale negativa di geni pro-infiammatori	Basso: ≤ 7 mg/d Medio: 7–30 mg/d Alto: 30–100 mg/d Molto alto: > 100 mg/d Bolo: ≥ 250 mg/d	Ritenzione idrica, diabete mellito, ipertensione, acne, miopatia, iperlipidemia, psicosi, necrosi ossea avascolare, osteoporosi
Idrossiclorochina	Immuno-modulante	200–400 mg/die (per via orale)	Iperpigmentazione cutanea, miopatia con neuropatia periferica e cardiaca, tossicità retinica (rara), mio-tossicità (rarissima)
Micofenolato mofetile	Inibisce la proliferazione linfocitaria, inibendo l'inosina-monofosfato deidrogenasi e la sintesi <i>de novo</i> dei nucleotidi della guanosina; promuove l'apoptosi dei linfociti T	Fino a 3000 mg/die (per via orale)	Intolleranza gastro-intestinale, mielo-soppressione
Azatioprina	Metabolizzata in 6-tioguanina e 6-metilmercapto-purina, inibisce la sintesi del DNA e la proliferazione cellulare	50–150 mg/die (per via orale)	Intolleranza gastro-intestinale, mielo-soppressione, epato-tossicità
Metotrexato	Inibisce la sintesi del DNA e aumenta il rilascio di adenosina	5–25 mg/settimana (per via orale o sc)	Intolleranza gastro-intestinale, epato-tossicità
Ciclofosfamide	Alchilante: promuove <i>cross-linking</i> DNA e inibisce proliferazione linfociti T e B	In relazione a superficie corporea e funzione renale (per via ev o orale)	Perdita di capelli, tossicità gastro-intestinale, mielo-soppressione, cistite emorragica, cancro alla vescica, soppressione gonadica, infertilità

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Ciclosporina	Inibitore della calcineurina; inibisce proliferazione dei linfociti T ed espressione o attivazione di citochine pro-infiammatorie	2.5–4.5 mg/kg/d (per via orale)	Nefro-tossicità, interazione con allopurinolo, ipertensione, mielosoppressione
Tacrolimus	Inibitore della calcineurina	2–3 mg/d (per via orale)	Nefro-tossicità, neuro-tossicità, ipertrofia miocardica, iperkaliemia, infezione, cancro
Belimumab	Inibisce proliferazione e attivazione dei linfociti B	Tre dosi da 10 mg/kg ev a intervalli di 2 settimane e quindi 10 mg/kg ev ogni mese	Reazione di ipersensibilità, tossicità gastro-intestinale, mialgie, depressione, emicrania, infezione
Rituximab	Deplezione dell'espressione di linfociti B CD20	Due dosi da 1000 mg ev a intervalli di 2 settimane; può essere ripetuto ogni 6 mesi	Reazione all'infusione, infezione, leuco-encefalopatia multifocale progressiva (rara)

Note

L'idrossiclorochina previene le riaccensioni della malattia ed è la pietra angolare del trattamento del LES.

I glucocorticoidi sono agenti di prima linea per la maggior parte delle manifestazioni, con dosaggio e durata del trattamento in base all'esperienza clinica e al consenso.

Il trattamento immuno-soppressivo nella nefrite lupica si basa sulle classificazioni istopatologiche. Il trattamento di altre manifestazioni del lupus si basa su evidenze limitate, provenienti da studi clinici e dall'esperienza clinica e spesso richiede terapia immuno-soppressiva e un approccio multi-disciplinare.

NEFRITE LUPICA

Classificazione isto-patologica:

- classe I: mesangiale minima;
- classe II: proliferativa mesangiale;
- classe III: proliferativa focale;
- classe IV: proliferativa diffusa;
- classe V: membranosa;
- classe VI: sclerosante.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Raccomandazioni dell' <i>American College of Rheumatology</i> per il trattamento della nefrite lupica				
Classe di malattia		Trattamento		
		Primo step	Secondo step	Terzo step
Classe I o II		Nessun trattamento immuno-soppressivo		
Classe III o IV	preferito in afro- americani e ispanici	MMF 2-3 g/d + GC bolo ev, quindi prednisone 0.5-1 mg/kg/d	Se migliorato: MMF o AZA, con o senza basse dosi giornaliere GC	Se migliorato: MMF o AZA con o senza basse dosi giornaliere GC
			Se non migliorato: CYC (basse o alte dosi†) + GC bolo ev, poi GC giornalieri	Se non migliorato: rituximab o inibitori calcineurina + GC
	preferito nei caucasici	CYC (dose bassa o alta †) + GC bolo ev, quindi prednisone 0.5-1 mg/kg/d	Se migliorato: MMF o AZA, con o senza basse dosi giornaliere di GC	Se migliorato: MMF o AZA, con o senza basse dosi giornaliere di GC
			Se non migliorato: MMF + GC bolo ev, quindi GC giornaliero	Se non migliorato: rituximab o inibitori calcineurina + GC
Classe V		MMF 2-3 g/d più prednisone 0.5 mg/kg/d per 6 mesi	Se non migliorato: CYC 500-1000 mg/m ² ev mensile × 6 mesi, più GC bolo ev, seguito da prednisone 0.5-1 mg/kg/d	Se migliorato: MMF 1-2 g/d, o AZA 2 mg/kg/d
Classe VI		Preparazione per terapia sostitutiva renale		
AZA = azatioprina; CYC = ciclofosfamide; GC = glucocorticoidi; MMF = micofenolato mofetile † 1000 mg o 500 mg/m ² a cadenza mensile (dose bassa) o quindicinale (dose elevata)				

SITUAZIONI PARTICOLARI

Terapia del LES neuro-psichiatrico

Il trattamento delle manifestazioni neuro-psichiatriche gravi del LES (cerebro-vascolari acute, convulsioni e meningite asettica) è empirico e comprende glucocorticoidi per via ev, immuno-globuline e ciclofosfamide. Se alle manifestazioni cerebro-vascolari di LES neuro-psichiatrico si sovrappone la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, in aggiunta all'immuno-soppressione è giustificata l'anti-coagulazione sistemica.

Terapia delle manifestazioni respiratorie

La pleurite risponde al trattamento con FANS e glucocorticoidi a dosi basse-moderate.

Micofenolato e tacrolimus sono terapie emergenti per l'interstiziopatia polmonare nelle connettiviti.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

La polmonite acuta da lupus richiede un trattamento con alte dosi di glucocorticoidi e ciclofosfamide.

Terapia delle manifestazioni oculari

Si utilizzano soluzioni di steroidi per uso topico, steroidi intra-oculari, agenti anti-malarici, FANS o glucocorticoidi per via orale o ev.

La vasculite retinica e l'occlusione retinica arteriosa o venosa in presenza di anticorpi anti-fosfolipidi possono richiedere l'uso concomitante di farmaci immuno-soppressori e anti-aggreganti o anti-coagulanti.

GRAVIDANZA

La gravidanza è considerata ad alto rischio di aborto, pre-eclampsia, s. HELLP (emolisi, alterazioni enzimi epatici, piastrinopenia), ritardo di crescita fetale, parto prematuro.

Idealmente la gravidanza andrebbe iniziata nei periodi di remissione della malattia e dovrebbe essere gestita da un *team* multi-disciplinare (reumatologo, ostetrico-ginecologo, internista), con frequenti controlli clinici e dei marcatori.

L'uso degli anti-malarici è sicuro durante la gravidanza e dovrebbe essere continuato. L'idrossiclorochina migliora gli esiti materni e fetali e riduce il rischio di blocco cardiaco congenito e trombosi dovuta agli anticorpi anti-fosfolipidi.

Altri farmaci considerati sicuri o accettabili in gravidanza includono cloroquina, glucocorticoidi non fluorurati (come prednisone, prednisolone e metilprednisolone), azatioprina, ciclosporina, tacrolimus e immunoglobuline.

VACCINAZIONI

Nei pazienti in terapia con immuno-soppressori o con una dose di prednisone > 20 mg/die non si devono usare vaccini vivi attenuati.

Tutti i pazienti con LES dovrebbero essere vaccinati contro influenza e pneumococco. Inoltre, il vaccino umano quadrivalente per l'HPV è ben tollerato e ragionevolmente efficace nei pazienti con LES stabile e non aumenta l'attività di malattia.

I pazienti in terapia immuno-soppressiva dovrebbero essere vaccinati contro l'*Herpes Zoster* secondo le LG.

Nei pazienti che richiedono un trattamento prolungato con glucocorticoidi o immuno-soppressori sono raccomandati il test alla tubercolina o il quantiferon.

CONSIDERAZIONI FINALI

Il peso della malattia e le significative limitazioni funzionali nel LES possono avere sostanziali impatti socio-economici a lungo termine. A differenza di altre malattie croniche, come diabete mellito o artrite reumatoide, per il LES non esistono modelli condivisi di assistenza e strumenti per la valutazione della qualità delle cure.

Sono stati evidenziati approcci discordanti per lo *screening* e la gestione dell'ipertensione, dei fattori di rischio CV e della carenza di vitamina D.

L'assistenza primaria può influenzare i risultati nel lupus per quanto riguarda vaccinazioni, protezione dall'esposizione alla luce solare diretta, gestione dell'ipertensione (specialmente nei pazienti con coinvolgimento renale), *screening* e prevenzione dell'osteoporosi, identificazione e gestione dei fattori di rischio CV, *screening*

Aggiornamenti Scientifici FADOI

oncologici.

Nel 2013 l'ACR ha pubblicato le LG per lo *screening*, il trattamento e la gestione della nefrite lupica, attualmente in fase di revisione con aggiornamenti previsti per il 2021.

Particolarmente rilevanti per i pazienti con lupus sono gli aggiornamenti delle LG sulla prevenzione e gestione dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi, pubblicati dall'ACR nel 2017, che includono riferimenti specifici alle donne in età fertile.

Infine, l'ACR e l'EULAR hanno pubblicato congiuntamente nel 2019 nuovi criteri per la diagnosi di LES.

BIBLIOGRAFIA

1. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med [2020, 172: ITC81-96](#).