

Il Lupus Eritematoso Sistemico

Definizione

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è un disordine del sistema immunitario indicato come patologia autoimmune. Nelle malattie autoimmuni, il sistema immunitario danneggia le proprie cellule ed i propri tessuti sani. Il LES può colpire numerosi organi e apparati, quali: articolazioni, pelle, reni, cuore, polmoni, vasi sanguigni e cervello. Sebbene le persone affette da tale patologia possano manifestare svariati sintomi, alcuni dei più comuni includono: facile affaticabilità, dolore e gonfiore articolare, febbre senza spiegazione, eritema a livello della pelle e disfunzione dei reni. Al momento attuale non ci sono cure per eradicare il LES, dato che è sconosciuta la causa che lo provoca. Comunque, il Lupus può essere curato con successo con farmaci appropriati e la maggior parte delle persone con questa malattia può essere attiva e vivere normalmente. Il Lupus è caratterizzato dall'alternarsi di periodi di acuzie della malattia e di periodi di benessere o remissione. La comprensione di come prevenire gli episodi di acuzie e di come trattarli quando accadono aiuta le persone con Lupus a prevenire deterioramento irreversibile degli organi colpiti.

I ricercatori stanno studiando le cause del lupus ed il perchè la malattia si sviluppa. Sappiamo che questa malattia colpisce più le femmine dei maschi. Inoltre il Lupus può manifestarsi in più membri della stessa famiglia, ma il rischio che un bambino o un fratello o una sorella di un paziente abbia il lupus è basso. Non è una malattia ereditaria in senso stretto. E' difficile stimare quante persone soffrano di questa malattia in quanto i sintomi sono diversi e l' esordio è spesso difficile da individuare.

Sebbene il Lupus sia usato come un termine ampio, attualmente si distinguono tre tipi di Lupus:

1. il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è la forma della malattia a cui la maggior parte delle persone si riferisce quando si parla di Lupus. La parola sistemica significa che la patologia può colpire numerose parti dell'organismo, manifestandosi con sintomi lievi o severi. Sebbene usualmente il LES colpisca persone con una età compresa tra i 15 ed i 45 anni, può talvolta esordire nell'infanzia o nell'età avanzata.
2. Il Lupus Discoide (LED) fa riferimento ad una malattia della pelle, a livello della quale compare un eritema, rilevato, localizzato spesso al volto, allo scollo o altrove. Le aree rilevate possono esitare in cicatrici. Di regola i malati di LED non presentano evoluzione verso un LES.
3. Il Lupus indotto dai Farmaci rappresenta una forma di lupus causato da uno specifico farmaco. I sintomi sono simili a quelli del lupus eritematoso sistemico (artrite, eritema, febbre, e dolore toracico) che tipicamente si risolvono alla sospensione del farmaco stesso.

Il Lupus Neonatale è una rara forma di Lupus che può colpire i nati da donne con LES o con altre malattie autoimmuni sistemiche. Alla nascita, il neonato può presentare un eritema cutaneo, anomalità del fegato o alterazioni del sangue, che persistono per alcuni mesi. Inoltre il neonato può avere un grave difetto del cuore, che oggi i medici sono in grado di identificare precocemente e curare prima della nascita. Il Lupus Neonatale è comunque molto raro e la maggior parte dei nati da donne con LES è sano.

Le cause del Lupus.

Il Lupus è una malattia complessa di cui non si conoscono le cause. E' probabile che non ci sia un'unica causa, bensì una combinazione di fattori genetici, ambientali ed ormonali, che entrano in gioco insieme nel determinare la malattia. Il fatto che il Lupus possa essere riscontrato in diversi membri della stessa famiglia indica che il suo sviluppo ha una base genetica. In aggiunta, studi condotti su gemelli hanno mostrato come il Lupus colpisca con maggior probabilità entrambi i gemelli identici che i gemelli non identici. Gli studiosi hanno però concluso che i geni da soli non sono in grado di causare il Lupus. Devono infatti entrare in gioco altri fattori, tra cui il sole, lo stress, alcuni farmaci e agenti infettivi come virus.

Nel Lupus il sistema immunitario non lavora come dovrebbe. Un sistema immunitario di una persona sana produce anticorpi che hanno la funzione di sconfiggere virus, batteri o altre sostanze estranee che invadono il corpo. Nel Lupus il sistema immunitario produce anticorpi diretti contro la cellule e i tessuti sani dell'organismo. Tali anticorpi, chiamati

autoanticorpi, contribuiscono a determinare l'infiammazione di varie parti del corpo. In aggiunta a tutto ciò, alcuni autoanticorpi si legano a sostanze delle cellule dell'organismo formando molecole, che vengono definite complessi immuni. Anche queste sostanze prendono parte alla infiammazione e al danno dei tessuti delle persone con Lupus.

I sintomi del Lupus.

L'esperienza di ogni persona con Lupus è differente, nonostante ci siano dei segni caratteristici che permettono una diagnosi accurata. I sintomi possono variare da lievi a severi. I sintomi più comuni includono dolore o gonfiore delle articolazioni, febbre senza spiegazione, rash della pelle, estrema affaticabilità. Il rash cutaneo caratteristico si localizza a livello del naso e delle guance ed è per questo motivo definito eritema a farfalla o eritema malare. Altri tipi di rash cutaneo possono interessare faccia, orecchio, braccia, spalle, petto e mani.

Altri sintomi del LES sono rappresentati da dolore toracico, perdita di capelli, sensibilità spiccata al sole, anemia, dita delle mani e dei piedi pallide o di colore rosso porpora in seguito allo stress ed all'esposizione al freddo. Alcune persone presentano inoltre mal di testa, depressione o attacchi epilettici. Dopo la diagnosi iniziale possono comparire, negli anni, nuovi sintomi e, in momenti diversi, possono manifestarsi sintomi differenti. In alcuni pazienti con Lupus può essere malata soltanto una parte del corpo, come ad esempio la pelle o le articolazioni. Altre persone riferiscono invece sintomi che interessano più parti del corpo. Le manifestazioni più comuni sono rappresentate dall'artrite e dal dolore muscolare, seguiti dal rash cutaneo. Altri organi che possono essere colpiti dal LES sono:

i reni: l'infiammazione del rene (nefrite) può compromettere la sua capacità di eliminare i prodotti di scarto e le tossine prodotte dal corpo. Poiché il rene è un organo importante per l'intera salute dell'organismo, il Lupus che colpisce il rene richiede solitamente un trattamento intensivo per prevenire il danno permanente. Il coinvolgimento del rene non determina dolore, bensì può causare un gonfiore ad entrambe le caviglie (edema). Più frequentemente l'unico segno della malattia del rene è dato da un'anormalità dell'esame delle urine o del sangue.

i polmoni: nel Lupus si può sviluppare una pleurite (infiammazione del rivestimento del polmone), che causa dolore toracico, aumentato dal respiro. I pazienti con Lupus possono anche andare incontro ad una polmonite.

il cervello: il Lupus può causare mal di testa, disturbi della memoria, problemi della visione, attacchi ischemici, cambiamenti nel comportamento.

il sangue: nel Lupus si possono sviluppare anemia, leucopenia (riduzione del numero dei globuli bianchi), trombocitopenia (diminuzione del numero delle piastrine). In alcuni casi si creano alterazioni che comportano un maggior rischio di sviluppare trombosi vascolari.

il cuore: l'infiammazione può interessare il cuore stesso o il suo rivestimento (pericardite), causando dolore al torace o altri sintomi. Il Lupus può determinare inoltre un maggior rischio di aterosclerosi.

La diagnosi di Lupus.

La diagnosi di Lupus può essere difficile. Una corretta diagnosi richiede esperienza da parte del medico ed una buona comunicazione tra medico e paziente. La raccolta accurata della storia del paziente, una visita e gli esami di laboratorio aiutano il medico nella diagnosi del Lupus e nell'esclusione di condizioni che possono mimare il Lupus.

Non esiste un singolo test che permetta la diagnosi del Lupus, per cui sono necessari numerosi esami di laboratorio. I tests più utili ai fini della diagnosi è rappresentato dalla determinazione di alcuni autoanticorpi presenti nel sangue. Per esempio, il test degli anticorpi antinucleo è usato per la ricerca di anticorpi che reagiscono contro le componenti del nucleo delle cellule del paziente stesso. La maggior parte delle persone con il Lupus ha una positività degli anticorpi antinucleo, anche se la positività di tali anticorpi può essere dovuta ad altre cause, quali infezioni, altre patologie immunologiche e occasionalmente si può riscontrare anche in persone sane. In aggiunta ci sono test per alcuni tipi di anticorpi che sono più specifici per il Lupus, che includono gli anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro e anti-La.

Alcuni test sono usati meno frequentemente, ma possono aiutare se i sintomi rimangono dubbi. Il medico può consigliare una biopsia della cute o del rene se questi organi sono colpiti dalla malattia. Possono essere richiesti i test per la ricerca degli anticorpi anti cardiolipina, la cui positività può essere un fattore di rischio per trombosi vascolare e per aborto.

Altri test sono usati per il monitoraggio della patologia, una volta posta la diagnosi. Una conta completa delle cellule del sangue, un esame delle urine, la VES, il dosaggio di un

gruppo di sostanze presenti nel sangue chiamate complemento possono fornire informazioni utili. I pazienti affetti dal Lupus spesso hanno una VES alta ed un consumo del complemento, specialmente nella fase di attività della malattia.

La terapia del Lupus.

Attualmente l'efficacia della terapia per il Lupus è aumentata notevolmente e i successi sono assai superiori agli insuccessi terapeutici. E' importante che il paziente collabori con il medico e svolga un ruolo attivo nel trattamento. Una volta che il Lupus è stato diagnosticato, il medico imposta una terapia in base all'età del paziente, il sesso, lo stato di salute, i sintomi e lo stile di vita. Nella decisione terapeutica il medico si prefigge degli scopi, quali la prevenzione della riattivazione della malattia, la sua cura qualora si verifichi, minimizzare il danno d'organo e le sue complicazioni.

Nel trattamento del Lupus vengono usati numerosi farmaci, somministrati in base ai sintomi accusati dal paziente. Se la persona ha dolore toracico, dolore articolare o febbre, sono solitamente usati farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS). Gli anti infiammatori non steroidei possono essere usati da soli o in associazione con altri farmaci per il controllo della febbre, del dolore e del gonfiore articolare. Gli effetti collaterali più comuni dei FANS sono rappresentati da dolore allo stomaco, dolore retrosternale, diarrea e ritenzione di liquidi. Alcuni pazienti possono sviluppare alterazioni del fegato e del rene in seguito all'assunzione di questi farmaci, con ovvia limitazione del loro impiego in una malattia che può, di per sé, colpire questi organi. Una nuova classe di anti infiammatori chiamati COX-2 inibitori (celecoxib, rofecoxib) ha gli stessi effetti sul dolore e sull'infiammazione, ma un minor rischio di effetti collaterali a livello gastrointestinale anche se si impone di impiegare anti-aggreganti piastrinici per prevenire il rischio trombotico incrementato da questa classe di farmaci.

I farmaci antimalarici costituiscono un altro gruppo di farmaci comunemente usati nel trattamento del Lupus. Questi farmaci sono stati originariamente utilizzati nel trattamento della malaria, ma i medici hanno osservato che sono efficaci anche nel Lupus. Non è completamente chiaro che ruolo svolgano nel Lupus, ma si pensa che possano avere un effetto regolatorio nella risposta immunitaria. Un farmaco antimalarico usato comunemente nel Lupus è l'idrossiclorochina (Plaquenil). Esso è somministrato da solo o in combinazione con altri farmaci ed è indicato nel trattamento di anemia, dolore articolare, eritema della pelle, infiammazione del polmone. Studi clinici hanno dimostrato come il trattamento continuo con antimalarici possa prevenire le riacutizzazioni della malattia. Come effetti collaterali sono stati segnalati dolori gastrici e, in rari casi, danno della retina dell'occhio, per cui è consigliato monitoraggio nel tempo della campimetria.

Gli ormoni corticosteroidi costituiscono il cardine della terapia del Lupus. Essi possono essere somministrati per bocca, in creme o tramite iniezione. Gli effetti collaterali a breve termine di questi farmaci includono gonfiore, aumento dell'appetito, incremento del peso e modificazioni dell'umore. Tali effetti solitamente regrediscono alla sospensione della medicina. Gli effetti a lungo termine comprendono assottigliamento della pelle, crescita dei peli, indebolimento o danno dell'osso (osteoporosi o osteonecrosi), innalzamento della pressione arteriosa, danno delle arterie, incremento degli zuccheri nel sangue, infezioni e cataratta. Tali effetti collaterali sono legati alla dose quotidiana e alla durata del trattamento con cortisone. Le persone con Lupus che sono in trattamento con corticosteroidi devono prendere un supplemento di calcio, vitamina D e altri farmaci per ridurre il rischio di osteoporosi.

In circostanze particolari, i pazienti possono richiedere farmaci più potenti per combattere i sintomi del Lupus. In alcuni pazienti, il methotrexate può essere utilizzato per controllare la malattia. Le persone che presentano un Lupus con interessamento di più sistemi possono ricevere gamma globuline, proteine del sangue che aumentano le difese immunitarie ed aiutano a sconfiggere le infezioni.

Se sono colpiti i reni o il sistema nervoso centrale devono essere somministrati farmaci, chiamati immunosoppressori, quali la azatioprina e la ciclofosfamide. Tra gli effetti collaterali che quest'ultima può dare vi sono nausea, vomito, perdita di capelli, problemi alla vescica, riduzione della fertilità e aumento del rischio di infezioni. Il rischio di tali effetti collaterali aumenta all'aumentare della durata del trattamento.

Per la natura ed il costo dei farmaci, per i loro potenziali effetti collaterali e per la mancanza di una cura eradicante il Lupus, alcuni pazienti cercano altre vie per la cura della malattia. Alcuni approcci alternativi suggeriti includono diete, supplementi nutrizionali, olio di pesce, unguenti e creme, omeopatia. Sebbene questi metodi possano essere associati a benefici sintomatici e psicosociali, nessuno studio ha dimostrato che essi riescano ad agire sulla malattia ed a prevenire il danno d'organo. Alcuni approcci

alternativi o complementari possono aiutare il paziente a ridurre parte dello stress legato alla convivenza con una patologia cronica. Se il medico ritiene utile e non dannoso tale approccio, può inserirlo nel piano terapeutico del paziente.

Lupus e qualità di vita.

Nonostante i sintomi del Lupus e i potenziali effetti collaterali del trattamento, le persone affette da Lupus possono mantenere una buona qualità di vita. Il medico deve educare il paziente a riconoscere i segni di una riattivazione di malattia. Molte persone con il Lupus presentano un aumento della stanchezza o del dolore, un rash, febbre, mal di testa prima di una riacutizzazione. Lo sviluppo di strategie per prevenire le recidive, così come l'educazione a riconoscere i segnali di allarme ed il mantenimento di una buona comunicazione con il medico, possono essere di aiuto.

Per i pazienti con Lupus è più importante ricevere regolari cure, che essere aiutato solamente quando peggiorano i sintomi. L'esame obiettivo e le indagini di laboratorio permettono al medico di notare un cambiamento e possono aiutare a predire una riattivazione. Il piano terapeutico, che è modellato sulle necessità specifiche di ogni singolo individuo, può essere conseguentemente aggiustato.

Le persone con il Lupus devono ricevere cure preventive, come esami del respiro e visita ginecologica. Una regolare igiene dei denti permette di evitare infezioni potenzialmente dannose. Se un paziente è in terapia con corticosteroidi o antimalarici, dovrebbe effettuare un esame periodico degli occhi.

Il mantenimento del benessere richiede sforzo e cura e lo sviluppo di strategie appropriate. Il benessere necessita attenzione al corpo, mente e spirito. Una delle principali mete del paziente con Lupus è quella di lottare contro lo stress di dover convivere con una malattia cronica. Il trattamento efficace dello stress varia da persona a persona. Tra le varie possibilità si sono dimostrati utili l'esercizio fisico e le tecniche di relazione come la meditazione.

E' certamente importante sviluppare e mantenere buoni sistemi di supporto, quali la famiglia, gli amici, i medici e i gruppi di sostegno organizzati. La partecipazione alle associazioni di volontariato può fornire aiuto morale ed i mezzi per aumentare la stima in se stessi.

Può essere di aiuto anche avere conoscenze da parte del paziente sulla malattia di cui è affetto. Numerosi studi hanno mostrato che i pazienti che vengono informati e che partecipano attivamente nella cura della loro patologia hanno meno dolore, si recano meno dal medico e rimangono più attivi.

Gravidanza nelle donne con Lupus.

Sebbene la gravidanza in una donna con Lupus sia considerata ad alto rischio, la maggior parte delle donne con questa malattia portano a termine la loro gravidanza e partoriscono un bambino sano. Il 20-25% delle gravidanze nelle pazienti con Lupus va incontro ad un insuccesso, rispetto al 10-15% delle gravidanze senza la malattia. La pianificazione della gravidanza è fondamentale. Idealmente una donna non dovrebbe avere segni e sintomi di Lupus ed impiegare farmaci non dannosi per lo sviluppo dell'embrione e del feto.

Alcune donne durante la gravidanza possono andare incontro ad una riacutizzazione mite o moderata. Le donne gravide, specialmente quelle in terapia con corticosteroidi, hanno una maggiore probabilità di sviluppare un aumento della pressione arteriosa, diabete, iperglicemia, complicazioni renali, per cui una cura regolare ed una nutrizione buona durante la gravidanza risultano fondamentali. E' inoltre raccomandabile avere un accesso a Centri con documentata esperienza per il monitoraggio della gravidanza e ad una Unità di Terapia Intensiva Neonatale al momento della nascita nel caso in cui il neonato abbia bisogno di cure speciali. Circa il 25% dei bambini nati da donne con Lupus nascono prematuri, ma non sviluppano complicanze neonatali.

Ricerche correnti.

Il Lupus è al centro di ricerche intense da parte degli scienziati per determinare le cause ed il trattamento della patologia. Alcune delle domande su cui stanno lavorando per giungere ad una risposta sono: esattamente chi sviluppa il Lupus e perchè? Perchè più donne di uomini vanno incontro al Lupus? Perchè il Lupus colpisce preferibilmente alcune razze ed etnie? Che cosa non funziona nel sistema immunitario e perchè? Come si può correggere il funzionamento errato del sistema immunitario? Qual è il trattamento migliore per il Lupus?

Per rispondere a tutte queste domande, gli scienziati hanno sviluppato modi nuovi e migliori per studiare la malattia. Sono ad esempio in corso studi di laboratorio che confrontano vari aspetti del sistema immunitario delle persone con Lupus con quello dei soggetti senza la malattia. Tali ricerche utilizzano topi con disordini immunitari simili a quelli che accadono nel Lupus.

L'identificazione dei geni coinvolti nello sviluppo del Lupus costituisce un'altra area di ricerca. Per esempio, i ricercatori sospettano un difetto genetico in un processo cellulare, chiamato apoptosi, o "morte programmata" nelle persone affette da Lupus. Questo processo permette all'organismo di eliminare cellule che hanno terminato la loro funzione e che devono essere sostituite. Se si creano problemi nel processo di apoptosi, le cellule dannose possono rimanere e danneggiare i tessuti dello stesso organismo. Per esempio, in un topo mutante che sviluppa una malattia simile al Lupus, uno dei geni che controlla l'apoptosi è difettoso. Quando questo gene viene sostituito da un gene normale, il topo non sviluppa più i segni della malattia. Gli scienziati stanno attualmente studiando quale ruolo possano avere nello sviluppo della malattia umana i geni coinvolti nell'apoptosi.

I ricercatori stanno studiando anche i geni del complemento. Il complemento aiuta gli anticorpi a distruggere le sostanze estranee che invadono il corpo. Se c'è una carenza del complemento, l'organismo riduce le sue capacità di difesa dalle sostanze estranee. E se queste sostanze rimangono nel corpo, il sistema immunitario può attivarsi troppo ed iniziare a produrre autoanticorpi.

Inoltre studiando famiglie con Lupus sono state identificate una serie di regioni geniche, che sembrano conferire un aumentato rischio di manifestare il Lupus. Sebbene i geni specifici e la loro funzione non siano noti, il lavoro finalizzato a delineare l'intero genoma umano potrà permettere di identificarli nel prossimo futuro.

D'altra parte si pensa che una malattia autoimmune come il Lupus si manifesti quando un individuo geneticamente predisposto venga a contatto con fattori ambientali. In tali circostanze può essere avviata una risposta immunitaria anormale, che determina i segni e sintomi del Lupus. Sebbene i fattori ambientali scatenanti siano ancora sconosciuti, sono stati ipotizzati agenti microbici come ad esempio il virus Epstein Barr.

Gli scienziati stanno studiando anche il ruolo di altri fattori che possono scatenare il Lupus, quali ad esempio gli ormoni. I medici sconsigliano l'assunzione di contraccettivi orali o di una terapia sostitutiva con estrogeni nelle donne con Lupus, per il rischio di un peggioramento della malattia. Comunque, alcuni dati recenti limitati suggeriscono che tali farmaci possono essere utili in alcune pazienti con Lupus.

Gli scienziati stanno inoltre cercando trattamenti migliori per il Lupus, in primo luogo farmaci che permettano di risparmiare l'uso dei corticosteroidi. Si sta lavorando anche per identificare un'associazione di farmaci, che risultino più efficaci di una singola terapia e per migliorare il trattamento del Lupus con coinvolgimento renale e del sistema nervoso centrale. Per esempio uno studio durato 20 anni ha dimostrato come la combinazione della ciclofosfamide e del prednisone abbia aiutato a ritardare o prevenire l'insufficienza renale, una complicanza grave del Lupus.

Sulla base delle nuove informazioni sul processo patologico, gli scienziati stanno usando agenti biologici per bloccare selettivamente parti del sistema immunitario. La speranza è che questi trattamenti non soltanto siano efficaci, ma abbiano anche meno effetti collaterali. Tra le altre terapie si sta sviluppando il trapianto di midollo osseo per la ricostruzione del sistema immunitario. In futuro la terapia genica giocherà un ruolo importante nel Lupus.

Tratto da Systemic Lupus Erythematosus – National Institutes of Health, a cura dei Medici del Servizio di Reumatologia e Immunologia Clinica – Spedali Civili di Brescia.