

Quadri clinici d'esordio e conclamati del Lupus

I. Preverte

Introduzione

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune e a eziologia sconosciuta, caratterizzata dall'interessamento di numerosi organi e apparati, e manifestazioni cliniche proteiformi a decorso evolutivo con andamento a poussées.

Attualmente si ritiene che vi sia un paziente affetto da LES ogni 5.000 abitanti. Secondo questa stima in Italia vi sarebbero 11.000 pazienti affetti da questa malattia. Tra i due sessi quello femminile risulta essere colpito prevalentemente, con un rapporto M/F di 1:9. Le popolazioni più frequentemente colpite sono quelle del Sud-est asiatico e quelle di razza nera. La causa precisa della malattia non è a tutt'oggi nota. Si ritiene che la combinazione di fattori ambientali, genetici, ormonali sia responsabile della patologia:

- 1) Fattori presenti nell'ambiente come microorganismi, in particolare certi tipi di virus, o sostanze tossiche tra cui alcuni tipi di farmaci;
- 2) Geni specifici che conferiscono la predisposizione alla malattia e che determinano la tendenza a sviluppare, in determinate circostanze e per effetto di stimoli ancora sconosciuti, risposte immunitarie anomale con produzione di autoanticorpi, cioè di anticorpi che aggrediscono i costituenti propri dell'organismo stesso anziché sostanze estranee.

La prognosi è notevolmente migliorata negli ultimi decenni grazie all'evoluzione delle tecniche diagnostiche che permettono una diagnosi più precoce, e grazie alle migliori e più avanzate scelte terapeutiche, passando da una sopravvivenza inferiore al 50% a 5 anni dalla diagnosi nel 1955, all'attuale 90% a 10 anni. Tuttavia, assistiamo sempre più frequentemente alla comparsa di comorbidità nei pazienti affetti da LES (diabete mellito, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, osteoporosi, infezioni), legate alla patologia stessa ma anche dovute alle terapie necessarie per il suo controllo. Il LES è una patologia definita come "sistemica" per enfatizzare il potenziale coinvolgimento flogistico dei tessuti connettivi di tutti gli organi e apparati, ed è annoverata pertanto tra le connettiviti. Non presenta un quadro clinico patognomonico e le manifestazioni cliniche più comuni e tipiche della patologia vengono riassunte con la rispettiva prevalenza nella seguente tabella (Tab. 1).

I protocolli terapeutici attuali mirano essenzialmente al raggiungimento di 2 obiettivi: minimizzare l'attività di malattia e prevenire la riattivazione della stessa. L'uso di steroidi orali e parenterali, immunomodulanti (antimalarici di sintesi), immunosoppressori orali e parenterali (methotrexate, ciclosporina A, ciclofosfamide, azatioprina, micofenolato mofetil) ha consentito di raggiungere tali obiettivi solo in parte, e al prezzo di effetti collaterali a volte rilevanti. Le evidenze di alcuni trials clinici controllati o di piccoli studi di coorte hanno dimostrato l'utilità, in subsets clinici particolari, di farmaci biologici come belimumab, rituximab, abatacept, abetimus, ecc. Recentemente diverse linee guida internazionali e nazionali sottolineano la necessità di un "tight control" dell'attività di malattia per prevenire

l'evoluzione del coinvolgimento d'organo in danni irreversibili. Purtroppo l'inquadramento del paziente entro i primi mesi di malattia e quindi il precoce inizio della terapia, non è sempre possibile in tutti i pazienti. Dall'insorgenza dei primi sintomi alla diagnosi passano in genere molti mesi, e il paziente oltre a non avere una diagnosi in tempi stretti, è costretto a compiere un percorso ad ostacoli, caratterizzato da passaggi tra specialisti e medici di medicina generale che non collaborano e/o che conoscono poco la patologia, da liste d'attesa lunghe che non permettono una presa in carico efficiente da parte dei centri di riferimento, tutto complicato dalle varie normative regionali che restano molto lontane dagli standard europei.

Tabella 1: manifestazioni cliniche del LES

ANA positività	98%	
Manifestazioni MUSCOLO-SCHELETRICHE	95%	Artralgie, mialgie, poliartrite non erosiva. Miositi
FEBBRE	84%	
Manifestazioni CUTANEE	72%	Fotosensibilità, Rash malare, Ulcere orali, Rash discoide, Alopecia, Vasculite cutanea, Panniculite
Lupus NEURO-PSICHIATRICO	70-90%	Psicosi, ictus, corea, neuropatie periferiche, cefalea....
Manifestazioni EMATOLOGICHE	80%	Anemia, Piastrinopenia, Leucopenia, Linfopenia, Linfadenopatie
Manifestazione CARDIACHE	60%	Pericardite, Versamento pericardico, Endocardite di Libman-Sacks, Miocardite, Scompenso cardiaco, IMA
Manifestazioni GASTROENTERICHE	54%	Anoressia, nausea, vomito, pancreatite
Manifestazioni POLMONARI	50%	Pleurite, versamento pleurico, polmonite, ARDS, Ipertensione polmonare, fibrosi polmonare
Manifestazioni RENALI	46%	Proteinuria, glomerulo nefrite, IRA, IRC

La diagnosi precoce

Il lupus, come abbiamo detto, è una malattia che, come poche altre, può dare manifestazioni a carico di qualsiasi organo o apparato. Questa affermazione va però interpretata in modo corretto.

Infatti, anche se effettivamente il LES può esordire con numerosi quadri clinici, vi sono alcune manifestazioni che per frequenza e/o importanza vanno considerate particolarmente caratteristiche della malattia. Tra queste vi sono le manifestazioni cutanee, l'artrite, le sierositi (pleurite e pericardite), le alterazioni renali e per finire le alterazioni ematologiche.

Il quadro clinico del LES è quindi estremamente vario: accanto a forme lievi o non ben definite vi sono forme severe. È importante però sottolineare come i casi severi siano poco frequenti rispetto alle forme meno impegnative (Fig.1).

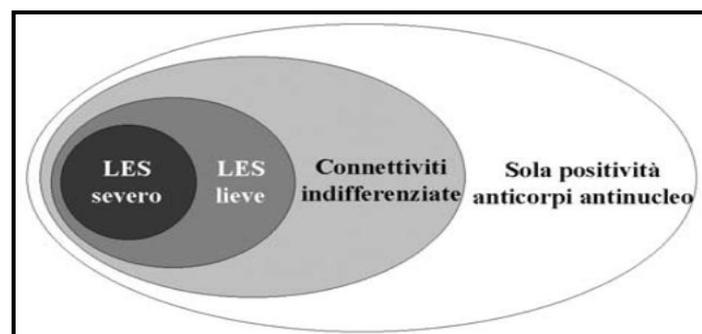


Fig. 1: LES e quadri simil-LES

Il LES, soprattutto in fase precoce, può essere difficile da riconoscere. Infatti, molte manifestazioni della malattia sono assolutamente aspecifiche. Quelle generali come la febbre, l'astenia, la perdita di peso, i dolori muscolari e articolari sono comuni alla maggior parte dei processi morbosi di tipo sistemico. D'altra parte taluni quadri come la pleurite, la pericardite, l'artrite o la glomerulonefrite, sono del tutto sovrapponibili a quelli dovuti ad altre cause. Quando l'esordio della malattia avviene con uno solo dei quadri sopracitati può non essere facile formulare l'ipotesi di LES. Più semplice è il caso in cui tali quadri si associano tra loro o compaiono manifestazioni specifiche della malattia quali l'eritema a farfalla, il lupus discoide o alcuni anticorpi antinucleo specifici come l'anti-DNA nativo o l'anti-Sm.

Nel 1982 l'American College of Rheumatology (ACR) ha elaborato una serie di criteri per la classificazione del LES (Tab. 2). In base ad essi un determinato paziente viene classificato come malato di LES se presenta contemporaneamente o in successione almeno 4 degli 11 criteri elencati. Deve essere però ben chiaro che in presenza di un quadro clinico suggestivo la diagnosi di LES è possibile anche se essi non sono soddisfatti.

Riconoscere i *segni di allarme* della malattia, i cosiddetti *RED FLAGS*, potrebbe far porre il sospetto di LUPUS e aiutare il medico a inviare più precocemente il paziente allo specialista reumatologo e ridurre drasticamente i tempi legati alle procedure diagnostiche e all'impostazione terapeutica, migliorando la prognosi di una malattia che se non tempestivamente riconosciuta non risulta essere particolarmente benigna (Tab. 3).

I maggiori indici di attività di malattia vengono riportati in tabella e sono i seguenti: SELENA, SELENA-SLEDAI, ECLAM, BILAG e SLAM

Nella nostra pratica clinica noi utilizziamo l'ECLAM e il SELENA-SLEDAI 2k.

Early lupus project

La diagnosi precoce permette un approccio terapeutico più tempestivo ci garantisce un successo terapeutico maggiore; tutto ciò si traduce in una migliore prognosi. Risulta di notevole importanza per tali ragioni conoscere e valutare le caratteristiche cliniche e sierologiche dei pazienti affetti da LES all'inizio della loro malattia. Nasce da qui l'idea di implementare un progetto che abbiamo voluto denominare 'Early Lupus'.

Obiettivo del nostro studio è raccogliere le caratteristiche clinico-demografiche e sierologiche di una popolazione italiana di pazienti affetti da LES di recente insorgenza, allo scopo di ottenere informazioni sull'impatto di queste caratteristiche sul decorso e sulla prognosi della malattia. Il nostro è uno studio osservazionale prospettico multicentrico cui partecipano 9 centri italiani. Lo studio prevede l'arruolamento consecutivo di tutti i pazienti con diagnosi di LES formulata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (1997), con durata di malattia non superiore ai 12 mesi al momento dell'arruolamento. La durata del periodo di arruolamento è due anni, ed ha avuto inizio il primo gennaio 2012. Le caratteristiche demografiche, l'anamnesi, i sintomi, l'esame clinico, le caratteristiche di laboratorio, i farmaci, l'attività di malattia (valutata con ECLAM), il danno (valutato con SLICC damage index), la stima della qualità di vita del paziente (valutata VAS 0-10), alla

visita di inclusione e successivamente almeno ogni 6 mesi, sono stati raccolti in uno specifico modulo cartaceo e trasferiti in un data base elettronico.

Tabella 2

Criteri per la classificazione del LES elaborati nel 1982 e rivisti nel 1997 dall'American College of Rheumatology (ACR).

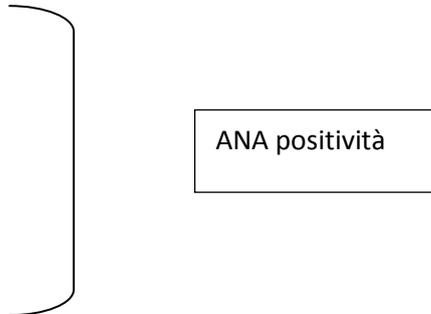
1. Eritema a farfalla
2. Eritema discoide
3. Fotosensibilità
4. Ulcere orali
5. Artrite
6. Sierosite (Pericardite e/o pleurite)
7. Glomerulonefrite (Proteinuria >0,5 g/die e/o cilindri cellulari)
8. Manifestazioni neurologiche (Psicosi/convulsioni)
9. Alterazioni ematologiche
 - a. Anemia emolitica
 - b. Leucopenia (<4000 mm³)
 - c. Linfocitopenia (<1500 mm³)
 - d. Trombocitopenia (<100.000 mm³)
10. Disordini immunologici
 - a. Autoanticorpi Anti-dsDNA
 - b. Autoanticorpi Anti-Sm
 - c. - positività degli anticorpi antifosfolipidi:
- aumentati livelli di anticardiolipina di tipo IgG o IgM
- positività del lupus anticoagulant
11. Autoanticorpi antinucleari (ANA)

Perché un paziente sia classificato come affetto da LES devono essere soddisfatti almeno 4 criteri.

Tabella 3

RED FLAGS PER EARLY LUPUS:

- Fenomeno di Raynaud
- Sintomi costituzionali
- Artralgia-artrite
- Fotosensibilità
- Sierositi
- Anormalità urinary
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Ipergammaglobulinemia



ANA positività

Specialmente in età fertile

Al 31/12/2013 sono stati arruolati 122 pazienti (103 F, 19 M), 115 di razza caucasica e 7 di altre etnie. L'età media (DS) dei pazienti al momento dell'arruolamento era 37.3 (14.3) anni; età media (DS) all'insorgenza (comparsa del primo sintomo attribuibile alla malattia) era di 34.8 (14.3) anni, mentre alla diagnosi era 36.9 (14.3) anni. La durata media (DS) di malattia (dalla diagnosi all'arruolamento) è 2.9 (3.9) mesi, rappresentate nella tabella 4/1. Le manifestazioni clinico-laboratoristiche classificative del LES maggiormente rilevate sono state positività degli ANA (97.5%), disordini immunologici (85.2%), e coinvolgimento articolare (61.8); esse sono riassunte nella tabella 4/2. Per concludere, è da ritenere che la presente indagine riservi validi elementi per consentire sia una valutazione della evoluzione del profilo della malattia diagnosticata all'esordio, sia per strutturare una analisi prospettica in grado di suggerire adeguati approcci terapeutici in particolare nel mantenimento a lungo termine, e prognosi più precise e individualizzate: in definitiva un affinamento nella gestione medica della malattia a partire dal suo esordio.

Tabella 4: caratteristiche della casistica

Table 1 Demographics of the 122 patients with recent-onset SLE		Table 2 Frequency (from onset until enrolment) of the manifestations (%) included in the ACR classification criteria in the cohort of 122 patients with recent-onset SLE	
Women, no. (%)	103 (84.4)	ANA	97.5
Ethnicity, no. (%)		Immunologic disorders*	85.2
White	115 (94.3)	Arthritis	61.8
Black	4 (3.3)	Haematologic manifestations	55.7
Asian	3 (2.4)	Malar rash	31.1
Age at onset (first symptom/s of SLE), mean (SD) years	34.8 (14.3)	Photosensitivity	29.5
Age at diagnosis (fulfilment of ACR criteria), mean (SD) years	36.9 (14.3)	Serocitis	27
Age at enrolment, mean (SD) years	37.3 (14.3)	Nephropathy	27
Disease duration (from diagnosis until enrolment), mean (SD) mo	2.9 (3.9)	Mucosal ulcers	11.5
Marital status %		Neurologic disorders	8.2
Married	46.8	Discoid rash	5.7
Single	34.5		
Widowed	1.8		
Divorced	–		
Separated	1.8		
Partner	14.7		
Years of school education			
<8, no. (%)	2		
8–13	69		
>13 no. (%)	29		
Smoking			
Ever smoked, no. (%)	47.4		
Actually smoking, no. (%)	31		

SLE: systemic lupus erythematosus; ACR: American College of Rheumatology. ACR: American College of Rheumatology; SLE: systemic lupus erythematosus; ANA: antinuclear antibodies.

Conclusioni

La diagnosi di LES può essere difficile all'esordio della malattia, soprattutto nei casi che presentano sintomi aspecifici. Eppure la diagnosi precoce è di fondamentale importanza per garantire una migliore prognosi ai pazienti affetti da questa patologia. Tuttavia non esistono biomarkers che possano aiutare a identificare la malattia nelle fasi precoci. Pertanto auspichiamo che la ricerca possa aiutarci a definire parametri clinico-

laboratoristici e tecniche diagnostiche che agevolino il riconoscimento della malattia al suo esordio.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA 3rd, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 42-53.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.

Sebastiani GD, Prevete I, Piga M, et al. Early Lupus Project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus* 2015; 24: 1276-82.

Urowitz MB, Gladman DD, Ibanñez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 132-7.

Dott.ssa Imma Prevete UOSD Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: iprevete@scamilloforlanini.rm.it