

D.N.Da

Osservatorio Nazionale
sulla salute della Donna

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Una patologia
declinata al femminile

A cura di
Pier Luigi Meroni



FrancoAngeli

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati possono consultare il nostro sito Internet: www.francoangeli.it e iscriversi nella home page al servizio “Informatemi” per ricevere via e.mail le segnalazioni delle novità.

O.N.Da

Osservatorio Nazionale
sulla salute della Donna

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Una patologia
declinata al femminile

A cura di
Pier Luigi Meroni

FrancoAngeli

Ha curato il volume il Professor Pier Luigi Meroni (Direttore del Dipartimento di Reumatologia presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini e Direttore della Scuola di Specializzazione in Reumatologia presso l'Università degli Studi di Milano).

Si ringraziano per il prezioso contributo la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), l'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) e il Gruppo Italiano per la Lotta contro il Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Con la collaborazione di Giulia Di Donato, Marina Fregonese, Nicoletta Orthmann (Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna).

Note sulle condizioni di utilizzo e divulgazione dei dati provenienti dal gruppo di lavoro dell'Osservatorio:

- 1) *Inserimento di tale dicitura: "Fonte: Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna";*
- 2) *Inserimento del logo dell'Osservatorio.*

Grafica della copertina: Elena Pellegrini

1^a edizione. Copyright © 2014 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy.

*L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore.
L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso previste e comunicate sul sito www.francoangeli.it.*

Indice

Premessa. ONDa: la prima edizione del Libro bianco sul Lupus Eritematoso Sistemico , di <i>Francesca Merzagora</i>	pag.	7
Prefazione , di <i>Pier Luigi Meroni</i>	»	11
1. Eziopatogenesi e clinica del Lupus Eritematoso Sistemico , di <i>Martina Biggioggero, Pier Luigi Meroni</i>	»	13
1.1. Cause	»	13
1.2. Manifestazioni cliniche	»	16
1.3. Storia naturale della malattia	»	30
Riferimenti bibliografici	»	32
2. Costi della malattia lupica , di <i>Francesca Ingegnoli</i>	»	33
2.1. Costi diretti	»	33
2.2. Costi indiretti	»	38
2.3. I fattori di rischio per la disabilità lavorativa	»	41
Riferimenti bibliografici	»	44
3. La malattia e la donna , di <i>Maria Gerosa</i>	»	47
3.1. Il LES, una malattia declinata al femminile	»	47
3.2. Impatto della malattia sull'essere donna: la maternità	»	48
3.3. Implicazioni estetiche della malattia	»	63
Riferimenti bibliografici	»	65
4. Lupus Eritematoso Sistemico e strutture sanitarie , di <i>Roberta Gualtierotti</i>	»	66
4.1. L'assistenza oggi	»	66
4.2. Un modello di assistenza sanitaria "su misura"	»	67

4.3. La Lupus Clinic	pag.	77
Riferimenti bibliografici	»	81
5. LES e aspetti socio-assistenziali , di <i>Gabriella Voltan, Maria Grazia Pisu, Adele Zucca</i>	»	82
5.1. I bisogni e le difficoltà delle pazienti	»	82
5.2. Azioni per il futuro	»	87
6. Terapia del Lupus Eritematoso Sistemico , di <i>Silvana Zeni</i>	»	89
6.1. Aspetti generali	»	89
6.2. Terapie tradizionali	»	92
6.3. Terapie moderne	»	97
Riferimenti bibliografici	»	102
Approfondimenti		
Indagine ONDa. Lupus Eritematoso Sistemico: quale conoscenza, consapevolezza ed esperienza?	»	104
Conclusioni , di <i>Pier Luigi Meroni</i>	»	109

Premessa

ONDa: la prima edizione del Libro bianco sul Lupus Eritematoso Sistemico

di *Francesca Merzagora**

L'Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna nasce nel 2005 con l'obiettivo di promuovere una cultura della salute di genere e stimolare la ricerca sulle principali patologie che colpiscono l'universo femminile, valutandone gli aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici nonché le relative implicazioni economiche, politiche e sociali.

Tra le tematiche di interesse dell'Osservatorio, rientrano anche le malattie autoimmuni croniche sistemiche che sono tipicamente declinate al femminile. Tra queste merita particolare attenzione il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), una malattia che si caratterizza per manifestazioni cliniche e prognosi variabili in relazione agli organi interessati e che colpisce prevalentemente le donne (rapporto di 10 a 1 rispetto al sesso maschile) in giovane età. Nell'80% dei casi la malattia si manifesta, infatti, nella fascia 15-45 anni, nel periodo fertile e più produttivo della vita della donna con pesanti ripercussioni sul piano personale, socio-relazionale e professionale.

Numerosi sono gli aspetti critici correlati a questa malattia cronica.

In primo luogo in Italia mancano studi epidemiologici mirati: le poche fonti disponibili forniscono una stima del numero complessivo di persone affette da LES molto variabile, da 25.000 a 60.000.

Secondariamente la diagnosi precoce di LES è fortemente limitata dalle caratteristiche cliniche della malattia che, in particolare nella fase di esordio, si accompagna a sintomi aspecifici, come febbre, dolore articolare e astenia con conseguente ritardo nell'accesso alla terapia.

Oggi abbiamo a disposizione test diagnostici ed esami strumentali molto accurati, ma rimane cruciale il ruolo del medico cui la paziente si rivolge e la sua sensibilità diagnostica nel porre il sospetto della malattia.

* Presidente ONDa, Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna.

Il LES è una patologia sistemica che colpisce tutto l'organismo: può accompagnarsi a manifestazioni cutanee, articolari, sierosittiche, ematologiche, renali, neurologiche nonché a disordini immunologici; richiede, pertanto, ai fini di un corretto inquadramento clinico-diagnostico e di un mirato programma terapeutico, l'intervento congiunto e integrato di un team di specialisti.

Il quadro clinico è caratterizzato da estrema variabilità in base agli organi interessati e al grado di coinvolgimento degli stessi. Il decorso della patologia è altrettanto variabile e irregolare con un'imprevedibile alternanza tra periodi di benessere o remissione e fasi di riacutizzazione, costringendo le pazienti a doversi confrontare con una progettualità costantemente in evoluzione.

Un aspetto importante da sottolineare è che questa malattia ha ripercussioni non solo di ordine fisico ma anche di natura psicologica per gli inestetismi in zone del corpo ben visibili, quali arrossamenti sul viso e perdita dei capelli.

Particolare attenzione meritano le problematiche connesse alla gravidanza, per la quale il LES rappresenta un noto fattore di rischio non solo materno ma anche fetale.

Un ultimo aspetto da menzionare, emerso recentemente, è rappresentato da un'accelerazione dei processi di aterosclerosi nelle pazienti affette da LES con conseguente maggiore rischio di patologie cardiovascolari.

In ragione di tutti questi aspetti, ONDa ha rivolto la propria attenzione e il proprio impegno al LES, promuovendo dal 2012 attività mirate su questa tematica di interesse prevalentemente femminile.

Con l'obiettivo di informare, sensibilizzare e aggiornare le donne sulla patologia e in particolare sugli aspetti clinici e diagnostico-terapeutici, è stata creata sul portale Internet di ONDa (www.ondaosservatorio.it) una sezione interamente dedicata al LES, in continua implementazione con contributi scientifici e divulgativi. In quest'area le utenti hanno anche la possibilità di rivolgere direttamente a un medico specialista le proprie domande e di consultare gli elenchi relativi ai centri specializzati nonché di trovare i riferimenti per contattare le Associazioni di pazienti (ANMAR Onlus, Associazione Nazionale Malati Reumatici e LES Onlus, Gruppo Italiano per la Lotta contro il Lupus Eritematoso Sistemico).

Nel maggio 2012 è stata condotta dall'Osservatorio un'indagine conoscitiva (i cui risultati sono stati presentati nel corso di una conferenza stampa, tenutasi a Milano in occasione della Giornata Nazionale del Lupus, 10 maggio) per esplorare il grado di conoscenza e consapevolezza sul LES da parte dei medici di base nonché per comprendere quali siano i bisogni effettivi e le difficoltà delle pazienti affette da questa patologia.

La ricerca, che ha coinvolto sul territorio nazionale 250 medici e oltre 300 donne di età compresa fra i 20 e i 65 anni, ha evidenziato molti aspetti interessanti approfonditi nel dettaglio all'interno del volume nella sezione dedicata.

Per quanto riguarda i medici di medicina generale che, di fatto, hanno scarsa esperienza a causa della rara ricorrenza della patologia nella loro pratica clinica, il LES rappresenta una sfida difficile da affrontare tant'è che solo un medico su quattro si sente in grado di riconoscerne i sintomi e formulare una diagnosi.

I risultati della ricerca svolta sulle pazienti evidenziano il pesante impatto della patologia sulla loro esistenza con ripercussioni che investono non solo la sfera professionale ma anche quella personale, domestica e affettiva. Tra le manifestazioni che maggiormente interferiscono con la qualità di vita, sono menzionati il senso di stanchezza cronica e il dolore costante, spesso accompagnati da stato d'animo depresso e senso di solitudine.

Fondamentale il ruolo delle terapie, delle quali le donne intervistate si dichiarano ampiamente soddisfatte. Al di là degli effetti collaterali consentono una riduzione dell'entità dei sintomi, in particolare per quanto riguarda il dolore e le riacutizzazioni, migliorando lo stato di salute generale e facendole sentire complessivamente meglio.

Partendo dagli spunti offerti dai risultati dell'indagine, nel maggio 2013 è stato organizzato da ONDA un tavolo tecnico che ha riunito gli specialisti, la Società Italiana di Medicina Generale e le Associazioni di pazienti (ANMAR, LES) con l'obiettivo di identificare le strategie operative e le azioni di *advocacy* da avviare per aumentare la conoscenza della patologia presso la popolazione generale e i medici di medicina generale, accelerare i tempi di diagnosi e migliorare l'accesso alle cure.

Questa prima edizione del Libro bianco dedicato al LES illustra, attraverso le voci autorevoli degli esperti coinvolti, tutti gli aspetti clinici, diagnostici, terapeutici, economici nonché assistenziali della malattia, evidenziando i principali bisogni delle pazienti.

L'auspicio è che l'opera sensibilizzi sul tema non solo tutti gli operatori coinvolti nella gestione della malattia ma anche le Istituzioni, con l'obiettivo di giungere alla pianificazione di interventi mirati e all'organizzazione di servizi dedicati che consentano alle donne l'accesso a una diagnosi precoce e ad appropriati percorsi diagnostico-terapeutici personalizzati, fattori cruciali per garantire alle pazienti una buona qualità di vita per molti anni.

Rivolgo un sentito ringraziamento a tutti gli Autori dell'opera che, sapientemente coordinati dal Professor Meroni, hanno dato un importante contributo nella realizzazione del volume.

Prefazione

di *Pier Luigi Meroni**

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è stato per molti anni una malattia conosciuta solo in ambienti specialistici ristretti. Vi è tutt'oggi, però, una maggiore consapevolezza della malattia sia tra i Medici sia nella popolazione generale.

Conosciamo infatti le principali manifestazioni cliniche della malattia anche nelle sue forme più precoci, e soprattutto abbiamo chiarito negli ultimi anni quali possano essere le conseguenze di un lupus non trattato e quindi il necessario approccio terapeutico.

Rispetto al passato la diagnosi viene effettuata in tempi ridotti nonostante il naturale ritardo che è la diretta conseguenza della non specificità di molti dei sintomi iniziali della malattia. Abbiamo, infatti, mezzi diagnostici più efficienti e alcuni di questi (specie i test di laboratorio) non sono più appannaggio solo di laboratori accademici ma hanno una distribuzione ampia sul territorio.

Con queste premesse è comprensibile come il numero dei pazienti con diagnosi di LES sia aumentato e ciò vale anche per le forme cosiddette *LES like*. Queste ultime sono rappresentate da quadri clinici molto simili al lupus conclamato ma che non riescono a soddisfare i criteri classificativi standard; come tali, non è possibile formulare una formale diagnosi di LES, ma in realtà a questi pazienti viene riservato un trattamento sovrapponibile a quello utilizzato per i LES veri e propri.

La malattia è ora ben conosciuta come una forma cronica e disabilitante, in grado di peggiorare la qualità della vita e impedire in molti casi un'attività produttiva se non ben curata.

* Direttore del Dipartimento di Reumatologia presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini e Direttore della Scuola di Specializzazione in Reumatologia presso l'Università degli Studi di Milano.

Il LES è gravato da forti costi diretti legati al trattamento delle manifestazioni acute della malattia o delle complicanze d'organo, in particolare a carico del rene e/o del sistema nervoso centrale. Non solo: le caratteristiche di patologia cronica invalidante rendono ragione anche degli alti costi indiretti dovuti alla mancata produttività e alla necessità di assistenza sociale.

Di conseguenza è cresciuto l'interesse per questo tipo di patologia reumatica da parte della società e delle autorità governative, in quanto responsabile di un pesante impegno socio-economico. La pubblicazione nel 2011 del documento sulle *Malattie ad andamento degenerativo di particolare rilevanza sociale, con specifico riguardo al tumore della mammella, alle malattie reumatiche croniche ed alla sindrome HIV* da parte della 12^{ma} Commissione Permanente Igiene e Sanità del Senato della Repubblica ne è una dimostrazione. Nel documento si è infatti parlato per la prima volta in dettaglio, delle patologie reumatiche lupus-simili e del loro impatto socio-economico.

Questo libro è una dimostrazione ulteriore dell'interesse da parte della società civile.

Vi è anche un rinnovato interesse delle ditte farmaceutiche che hanno concentrato gli sforzi per lo sviluppo di nuovi mezzi terapeutici, in parte già disponibili o che lo saranno a breve. Il LES infatti è oggi trattato con gli stessi farmaci usati più di dieci anni fa, seppure con modalità innovative e più efficienti.

In quest'ottica il libro affronterà la malattia da diversi punti di vista, includendo gli aspetti più squisitamente medici in termini di patogenesi, manifestazioni cliniche e terapia.

Dal momento che la malattia si presenta come una reale forma sistemica in grado di interessare praticamente qualsiasi distretto dell'organismo, è altresì importante identificare le necessità di una gestione pratica di questi pazienti sia a livello specialistico sia sul territorio.

Inoltre la sua preponderanza nel sesso femminile determina richieste particolari che saranno oggetto di un capitolo specifico.

Sarà infine preso in considerazione anche il punto di vista dei pazienti come cartina di tornasole finale per un approccio realmente globale al problema lupus.

1. Eziopatogenesi e clinica del Lupus Eritematoso Sistemico

di *Martina Biggioggero, Pier Luigi Meroni**

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica, determinata da un alterato funzionamento del sistema immunitario.

Il sistema immunitario costituisce la difesa naturale del nostro organismo verso sostanze “diverse da noi”, esterne (come virus e batteri) o interne (come cellule tumorali). Talvolta però il sistema immunitario non è in grado di distinguere le sostanze estranee dal *self*, cioè dalle cellule dell'organismo stesso; in tal caso si verifica un'aggressione verso i costituenti dell'organismo con conseguente danno ai tessuti e, in ultima analisi, comparsa di malattia che, come tale, viene definita “autoimmune”.

1.1. Cause

La causa precisa della malattia non è a tutt'oggi nota. Si ritiene, tuttavia, più probabile che non esista una causa unica, ma che più fattori di tipo genetico, immunologico, ormonale e ambientale, intervengano contemporaneamente o in successione scatenandone l'insorgenza.

È noto che il gemello mono-ovulare (cioè perfettamente identico) di un paziente ha un'altissima probabilità di sviluppare la patologia in quanto il suo corredo genetico è esattamente lo stesso del fratello malato; tuttavia non è detto che si ammali in quanto la componente genetica è necessaria ma non sufficiente. Il sesso femminile ad esempio aumenta le probabilità, e in parte questo è stato attribuito al ruolo degli ormoni femminili; ciò è dimostrato dal fatto che il LES è più frequente quando gli estrogeni sono maggiormente presenti, come dopo la pubertà e durante la gravi-

* Cattedra e Divisione di Reumatologia Università degli studi di Milano e Istituto G. Pini, Milano.

danza, mentre le probabilità di svilupparlo sono inferiori durante la menopausa.

Anche i fattori ambientali possono entrare in gioco e scatenare la malattia in un soggetto geneticamente predisposto; tra questi si annoverano l'esposizione ai raggi solari, l'assunzione di alcuni farmaci e il contatto con agenti infettivi.

In ogni caso è necessaria una predisposizione genetica: si ereditano alcuni geni specifici che intervengono nella regolazione dei meccanismi del sistema immunitario e che "attivati" da particolari fattori comportano una risposta immunitaria eccessiva/anomala con produzione di cellule e di anticorpi diretti contro l'organismo stesso.

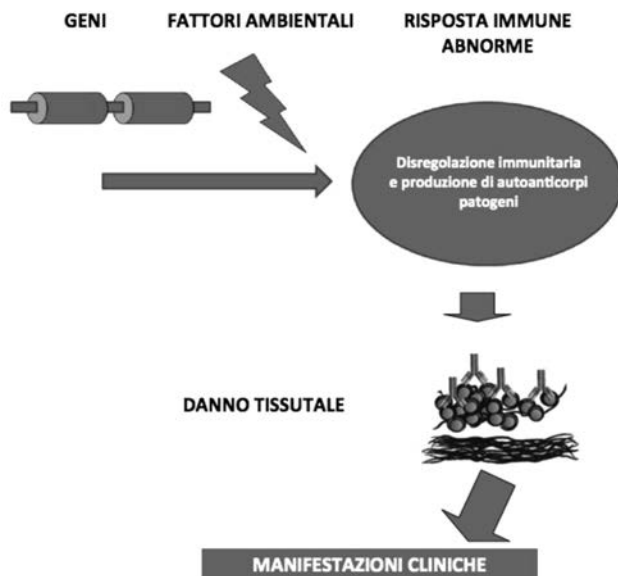
Le cellule e le proteine da loro prodotte (le immunoglobuline, chiamate anche anticorpi) rappresentano i mezzi con cui il nostro sistema immunitario combatte virus e batteri. Nel caso del lupus, come anticipato, questi mezzi sono diretti contro i costituenti dell'organismo stesso, provocando un danno nei tessuti, e quindi la malattia che è auto-indotta cioè auto-immune. Alla stessa stregua, le immunoglobuline prodotte sono chiamate autoanticorpi (cioè anticorpi contro il proprio organismo).

Nel LES vengono prodotti diversi tipi di autoanticorpi, ma la maggior parte è diretta verso componenti presenti nel nucleo delle cellule. Gli autoanticorpi sono in grado di agire in differenti modi, ad esempio danneggiando direttamente le cellule, legandosi alla loro superficie e causandone la distruzione, o alterandone la funzione; possono anche formare "complessi" con le sostanze contro cui sono diretti (chiamati immunocomplessi) causando un processo infiammatorio cronico che l'organismo non è in grado di controllare, e che è responsabile delle manifestazioni cliniche della malattia.

Alcuni di questi autoanticorpi sono identificabili in laboratorio e sono utilizzati come test sia per supportare la diagnosi della malattia sia per valutarne il grado di gravità (o attività).

I fattori responsabili della malattia (genetici, immunologici, ormonali e ambientali) sembrano concorrere insieme a determinare il lupus; è molto verosimile che i diversi meccanismi entrino in gioco in tempi diversi come ad ondate successive, fino a quando il danno si manifesti.

Fig. 1 - *Meccanismi in gioco nella genesi del LES*



Box 1. Cause

Meccanismi diversi entrano in gioco nel determinare la malattia lupica.

Fattori genetici, ambientali, ormonali e alterazioni immunologiche concorrono alla malattia.

1.2. Manifestazioni cliniche

Manifestazioni generali

I pazienti affetti da LES possono presentare alcuni disturbi generali come stanchezza, febbre, inappetenza, perdita di peso e cefalea (mal di testa).

La stanchezza non è di per sé un fenomeno patologico, ma una reazione fisiologica a un eccessivo carico di lavoro; diventa, tuttavia, un fenomeno patologico (in tal caso si parla di astenia) quando non è in relazione a un carico di lavoro e non si risolve con un periodo di riposo adeguato, comportando l'incapacità di compiere le proprie attività quotidiane. Questa situazione causa sia l'inabilità della persona con peggioramento della qualità della vita sia l'aumento dei costi sociali per la comunità.

La stanchezza nel LES può essere ricondotta all'attività della malattia stessa e in particolare allo stato infiammatorio generale, o all'anemia, oppure può essere conseguente agli effetti collaterali della terapia, o alla sovrapposizione di processi infettivi che sono frequenti a causa dell'alterazione della funzione del sistema immunitario e/o delle terapie immunosoppressive in atto. Da ultimo, l'astenia del LES può anche avere un'origine psicologica legata alla depressione o ad uno stato ansioso, spesso frequenti in questi pazienti come reazione alla malattia.

La febbre è un aumento della temperatura corporea oltre le normali variazioni che avvengono nel corso della giornata. In condizioni normali la temperatura corporea viene mantenuta costante grazie alla capacità del centro termoregolatore, una struttura anatomica presente nel cervello (ipotalamo), in grado di controbilanciare la produzione di calore da parte dei tessuti tramite la dispersione del calore stesso; la febbre è il risultato dell'alterazione di questo equilibrio.

Nei pazienti affetti da LES la febbre può essere espressione di attività di malattia (stato infiammatorio generale), ma può anche essere causata da infezioni intercorrenti o talvolta da reazione a farmaci.

L'inappetenza nel LES è dovuta principalmente alla compromissione delle condizioni generali e si risolve, in genere, con una terapia adeguata. Può inoltre associarsi a disturbi psicologici, già in precedenza citati, quali ansia e depressione.

La cefalea nel LES può dipendere da una fase di attività di malattia secondaria al coinvolgimento del sistema nervoso centrale, da un aumento della pressione del sangue, da infezioni o dall'assunzione di alcuni farmaci (ad esempio, la ciclosporina); può anche semplicemente trattarsi di una comune cefalea muscolo-tensiva. Generalmente quest'ultima risponde alla terapia con anti-infiammatori non steroidei; in caso contrario, è necessario proseguire con accertamenti mirati per formulare diagnosi differenziale.

Box 2. Sintomi

Il LES presenta manifestazioni sistemiche, quali astenia, febbre, inappetenza e cefalea.

Manifestazioni cutanee

L'interessamento della pelle in corso di lupus è un aspetto molto importante della malattia; le manifestazioni interessano preferenzialmente zone esposte, quali viso e cuoio capelluto, comportando notevole disagio dal punto di vista estetico.

Indipendentemente dalle altre manifestazioni cliniche concomitanti, i quadri cutanei clinico-patologici specifici del lupus possono essere distinti in base alle manifestazioni presenti, all'evoluzione e al diverso aspetto istologico (esame dei tessuti) delle lesioni cutanee, in tre forme:

- Lupus eritematoso cutaneo *cronico*;
- Lupus eritematoso cutaneo *subacuto*;
- Lupus eritematoso cutaneo *acuto*.

Il termine “eritematoso” si riferisce alla presenza di lesioni rosso-violacee sulla pelle correlate alla vasodilatazione dei vasi.

Il lupus eritematoso *cronico* può presentarsi nella forma localizzata oppure diffusa. Le sedi più frequentemente colpite sono il viso, il collo, gli arti, il décolleté, il cuoio capelluto, il palmo delle mani e la pianta dei piedi. La lesione appare inizialmente come una chiazza rotondeggiante, infiammata, di colore rosso, che diventa rilevata e tumefatta; man mano che la chiazza si estende in larghezza, possono cominciare a rendersi visibili accumuli di squame biancastre simili alla forfora, caratteristicamente ben attaccate alla pelle sottostante e che si estendendo anche all'interno dei follicoli piliferi. Successivamente, nell'area centrale della lesione la cute tende ad indurirsi e assottigliarsi, perché l'infiammazione diminuisce mettendo in evidenza un reticolo di capillari dilatati (teleangectasie). L'infiammazione può interessare anche la parte più profonda della cute dove si trovano le radici dei peli e dei capelli, che possono venire gravemente danneggiate e distrutte, causando una chiazza di alopecia definitiva.

Il lupus eritematoso cutaneo *subacuto* si manifesta clinicamente con la comparsa di chiazze eritematose e desquamanti (squame biancastre simili alla forfora), presenti soprattutto nelle aree cutanee scoperte quali décolleté, collo, braccia e avambracci. Si possono distinguere due diversi tipi di lupus eritematoso cutaneo subacuto: il primo, definito *psoria-*

siforme, presenta chiazze di forma rotondeggiante o ovalare ricoperte, su tutta la loro superficie, da un'abbondante desquamazione; il secondo è definito *anulare-policistico* in quanto le chiazze tendono ad estendersi in senso centrifugo e a risolversi nella loro parte centrale, venendo così ad assumere una caratteristica configurazione ad anello. Diversi anelli possono confluire tra loro, formando aree irregolari a margini policiclici e mantenendo sempre un aspetto eritematoso e desquamante. A differenza del lupus eritematoso cutaneo cronico, quello subacuto non manifesta la tendenza a evolvere verso una forma irreversibile con cicatrici e atrofia cutanea, ma le chiazze possono risolversi spontaneamente lasciando teleangectasie.

Il lupus eritematoso cutaneo *acuto* è caratterizzato dal classico “eritema a farfalla”, rappresentato da chiazze di colore rosso che si localizzano agli zigomi e al dorso del naso, ricordando le ali e il corpo di una farfalla. L'aspetto dell'eritema può variare da un soggetto all'altro e modificarsi nel corso della malattia, assumendo un aspetto tenue a margini sfumati o un colore intenso a margini netti, presentandosi come unica chiazza o insieme di macchie più piccole. Le pieghe che la cute forma ai lati del naso sono tipicamente risparmiata. Questa manifestazione rappresenta spesso un segno di esordio della forma sistemica, così come un segno di aggravamento di malattia.

Box 3. Manifestazioni cutanee

La cute è frequentemente interessata in corso di LES.

Sono interessate tipicamente le zone fotoesposte.

Manifestazioni cutanee specifiche che possono comparire durante il LES sono l'orticaria, la vasculite cutanea, la porpora e la livedo reticularis (marazzatura della cute).

Fotosensibilità

Le malattie fotosensibili sono un gruppo di affezioni dermatologiche le cui manifestazioni possono essere causate, mantenute o aggravate dall'esposizione alla luce solare.

Nel caso del LES l'esposizione al sole può causare manifestazioni cutanee abnormi per intensità ed estensione (reazione fotosensibile) e può ad-

dirittura indurre o aggravare quelle sistemiche. Il rischio di sviluppare una reazione fotosensibile è maggiore nei pazienti con malattia attiva, con una storia di fotosensibilità o con manifestazioni cutanee in corso/pregresse, o con positività per alcuni autoanticorpi particolari quali gli anti-Ro/SSA e gli anti-La/SSB.

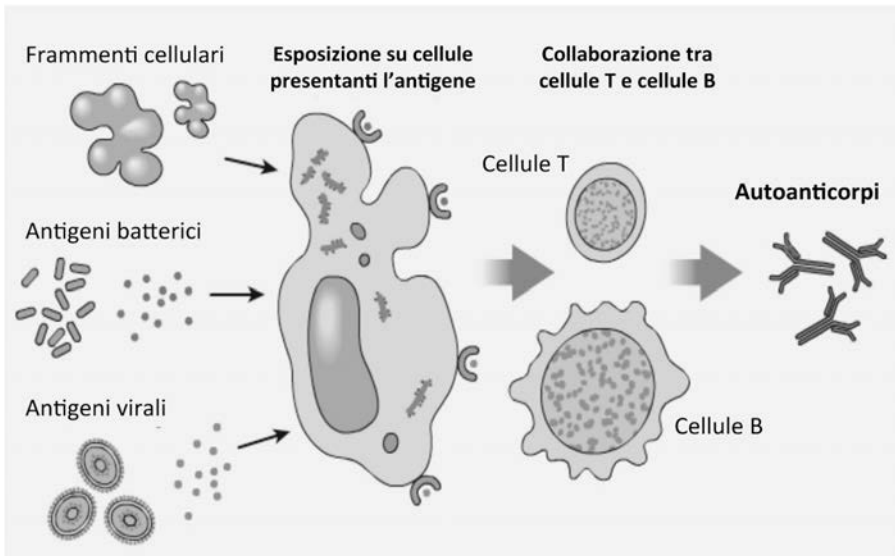
Non tutta la luce è però in grado di causare queste reazioni. È stato infatti dimostrato in laboratorio come, esponendo losanghe di cute di pazienti affetti da LES a vari tipi di luce (fototest), solo la frazione degli ultravioletti (soprattutto gli UVB ma anche gli UVA) sia in grado di sviluppare reazioni di fotosensibilità. L'intensità dell'irradiazione ultravioletta nell'ambiente dipende da alcuni parametri, come la latitudine (che è maggiore all'equatore), la stagione (alle nostre latitudini l'intensità degli UV è maggiore in luglio), l'ora della giornata (il picco d'irraggiamento si ha tra le 11 e le 15), l'altezza sul livello del mare (salendo di altitudine si riduce l'aria che filtra i raggi UV), l'entità dello strato di ozono, le nuvole e infine la presenza di superfici riflettenti come neve e acqua.

Preso atto di questi aspetti, è possibile difendersi dai raggi UV elaborando diversi stratagemmi per ridurre al minimo l'esposizione cutanea ai raggi UV, come ad esempio uscire negli orari più adatti, utilizzare una protezione solare adeguata (alta protezione o schermo totale) e indossare abiti a trama fitta, eventualmente abbinati ad un cappello a tesa larga.

Perché i raggi solari sono in grado di determinare queste lesioni? I raggi solari (soprattutto UVB, ma anche UVA) determinano la morte programmata (apoptosi) delle cellule delle cute (cheratinociti). Quando i cheratinociti vanno incontro ad apoptosi espongono sulla loro superficie parte delle strutture nucleari, che solitamente sono segregate nell'interno del nucleo; queste possono quindi essere "viste" dalle sentinelle del sistema immunitario (mentre solitamente ciò non accade in quanto nasconde nel nucleo), stimolando così una risposta da parte dello stesso che si attiva come per "ripulire" l'organismo da queste cellule morte. In corso di lupus questo tentativo è poco efficiente e vi è un sovrastimolo con produzione e accumulo di autoanticorpi diretti contro queste stesse strutture nucleari.

Il risultato è un deposito di immunoglobuline e di proteine infiammatorie con comparsa delle manifestazioni cliniche.

Fig. 2 - Meccanismi di produzione di autoanticorpi. In corso di LES i prodotti delle cellule apoptotiche (morte programmata) contengono componenti del nucleo che sono in grado di indurre la produzione di auto-anticorpi (ad esempio, anticorpi anti-nucleo)



Manifestazioni muscolo-scheletriche

I disturbi a carico dell'apparato locomotore (muscoli e articolazioni) costituiscono l'esordio della malattia in oltre il 70% dei casi e rappresentano le manifestazioni più frequenti e più costanti del LES.

Vengono colpite più frequentemente le piccole articolazioni delle mani (ad esempio, le interfalangee prossimali e le metacarpofalangee), ma anche i polsi e le ginocchia. Le altre articolazioni sono interessate con una frequenza minore, mentre la colonna vertebrale è in genere risparmiata, ad eccezione del tratto cervicale.

L'interessamento articolare può manifestarsi esclusivamente con dolori articolari diffusi (artralgie) oppure, meno frequentemente, con un'artrite vera e propria; in quest'ultimo caso, oltre al dolore sono presenti i segni tipici dell'infiammazione, quali il gonfiore dell'articolazione interessata, il calore e il rossore della cute sovrastante e la limitazione funzionale, ovvero la difficoltà a muovere l'articolazione.

Il dolore articolare è dovuto alla produzione da parte della membrana sinoviale (una sottile membrana che riveste nel loro interno le articolazioni) di liquido infiammatorio, contenente sostanze chimiche e mediatori dell'infiammazione prodotti dai globuli bianchi del sangue attirati a livello dell'articolazione dalla reazione auto-immune in atto.