

ABAR-LES

Lupus Eritematoso Sistemico



Associazione Bresciana
Artrite Reumatoide



Lupus Eritematoso Sistemico

ABAR-LES

Lupus e
Sclerodermia

EDIZIONE
2016



INDICE

Storia dell'ABAR	5
La Sclerodermia	7
Il Lupus Eritematoso Sistemico	13
Gravidanza e Terapia Antireumatiche	19

Storia dell'ABAR

La storia dell'associazione

Un farmaco, e la sua assenza, hanno favorito il nascere e il crescere di una realtà che ha avuto e continua ad avere un ruolo fondamentale per la vita di molte persone.

Era il 1995. In farmacia non si trovava più il Tauredon, un medicinale allora indispensabile per la cura dell'artrite reumatoide.

Il farmaco alternativo a questo, disponibile in Italia, non aveva le medesime qualità terapeutiche (era meno efficace sulla malattia) e i malati erano costretti a recarsi in Svizzera, dove ancora era venduto il Tauredon.

Con un piccolo particolare: il Servizio sanitario, attraverso l'Asl, non voleva rimborsare il costoso medicinale acquistato oltre confine. Che fare? Un gruppo di pazienti, consapevole che essere in molti è meglio che agire soli, decise di creare un'Associazione che avesse come scopo quello di tutelare i diritti di tutte le persone affette da artrite reumatoide ed informare l'opinione pubblica sulle difficoltà create da questa malattia e favorire il miglioramento dell'assistenza sanitaria alle artriti.

L'associazione bresciana artrite reumatoide ABAR si è costituita nel 1995 con atto notarile. Nello statuto costitutivo erano contemplati gli scopi, gli organi amministrativi (presidente, Consiglio direttivo, revisori dei conti e assemblea) e le norme di società.

L'associazione è stata iscritta all'albo onlus (associazione non a scopo di lucro) della Provincia di Brescia e della Regione Lombardia.

Fin dalla sua costituzione, l'ABAR si è gemellata con la sezione di Brescia del gruppo LES (Associazione nazionale per la Lotta contro il Lupus Eritematoso Sistemico) e in seguito è divenuta l'associazione di tutti i malati reumatici della provincia di Brescia.

Ad oggi, gli iscritti sono circa un migliaio. Ogni anno si svolge l'assemblea dei soci (aperta a pubblico e simpatizzanti), dove vengono affrontati temi medici e di gestione sanitaria delle patologie. Gli argomenti trattati sono stati pubblicati in opuscoli di grande successo, divulgati ai malati e alla cittadinanza.

L'assemblea elegge ogni anno il consiglio direttivo e il presidente.

L'ABAR ha partecipato, insieme all'Associazione donatori di midollo osseo (ADMO) alla costituzione del **"Comitato un Mattone per l'Immunologia"**

Storia dell'ABAR

che ha contribuito all'accreditamento del laboratorio per le tipizzazioni tissutali dell'Immunologia clinica e alla realizzazione della nuova sede della Reumatologia e Immunologia clinica all'interno dell'Ospedale Civile di Brescia.

Essa collabora con altre associazioni regionali e nazionali e partecipa ad un tavolo di lavoro permanente per il miglioramento dell'assistenza ai malati reumatici. È stata anche presentata alla Camera dei Deputati una proposta di legge per la diffusione capillare su tutto il territorio nazionale di una rete assistenziale reumatologica, per dare ad ogni malato la possibilità di curarsi nella propria Regione. Proposta che giace ancora in qualche cassetto del Transatlantico e che non è mai stata discussa.

Negli anni, l'ABAR ha erogato borse di studio a giovani medici per la formazione specialistica universitaria in Reumatologia e a fisioterapisti per lo sviluppo di programmi riabilitativi rivolti ai malati di artrite.

Ogni anno sono state divulgate informazioni a mezzo stampa, radio, televisioni e giornali su temi inerenti le artriti e le altre malattie autoimmuni.

Possiede un proprio sito Internet dove viene, da oltre dieci anni, attivata una chat settimanale di informazione e confronto, con la presenza di un medico. Molte le battaglie combattute. Quella per il rimborso del farmaco, sfociata in una vittoria; quella per la costruzione della nuova sede del Servizio di Reumatologia ed Immunologia clinica: altra vittoria.

Ora, l'ABAR-LES è impegnata per il riconoscimento della fibromialgia, una malattia molto frequente che determina grave riduzione della qualità di vita. Per aiutare i malati, ha promosso e gestisce iniziative di terapia complementare (supporto cognitivo comportamentale, corsi di stretching e ginnastica in acqua con il fisioterapista, mindfulness con psicologo, massaggi shiatsu e camminate settimanali in gruppo) e favorisce l'incontro dei malati in gruppi di autoaiuto. Tutto ciò grazie alla collaborazione del Comune di Brescia che ha fornito gli spazi idonei in cui svolgere molte di queste attività e che sono stati denominati **“Casa per la Salute”**.

Le attività dell'Associazione sono possibili grazie agli introiti delle quote associative, ad iniziative pubbliche e al 5 per mille. Molte sono anche le donazioni da parte di privati cittadini e da enti ed aziende pubblici e privati.

La Sclerodermia

Dr.ssa Chiara Bazzani

U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili di Brescia

Che cosa è la Sclerodermia?

La Sclerodermia è una malattia cronica caratterizzata da fibrosi (ispessimento) della cute e dei vasi sanguigni. La malattia può avere un'espressione sistemica con interessamento di diversi organi e apparati quali cuore, polmoni, reni, apparato gastroenterico, articolazioni e muscoli.

La malattia può esordire a qualunque età, anche se la popolazione più interessata è quella di età compresa tra i 30 e i 50 anni. Il sesso femminile è generalmente più colpito, con un rapporto femmine : maschi pari a 3 : 1.

Quanti tipi di Sclerodermia esistono?

Esistono diversi tipi di sclerodermia. In primo luogo la malattia può essere differenziata in:

- 1 **una forma localizzata** (morfea), che coinvolge solo la cute e non gli organi interni,
- 2 **una forma sistemica**, detta anche Sclerosi sistemica.

A sua volta la Sclerosi Sistemica viene classificata, sulla base dell'estensione del coinvolgimento cutaneo, in:

- **una forma limitata**, nella quale sono interessati il viso, le gambe sino al ginocchio e le braccia dalla mano sino al gomito,
- **una forma diffusa**, definita dall'interessamento della cute del tronco e di tutto l'arto superiore e inferiore

In entrambi i casi possono essere interessati gli organi interni.

Quali sono le cause della Sclerodermia?

Le cause della Sclerodermia sono ancora sconosciute. Per quanto esista una predisposizione del soggetto allo sviluppo della malattia, non si tratta di una patologia genetica, cioè trasmissibile in linea diretta ai discendenti. Alla base dei complessi processi patologici vi è un'anomala attivazione del sistema immunitario, associata ad alterata deposizione di collagene e irregolare vascolarizzazione dei tessuti. L'aumentata produzione di collagene da parte di alcune cellule dell'organismo (fibroblasti) spiegherebbe l'ispessimento della cute, la sclerosi dei vasi sanguigni,

La Sclerodermia

la fibrosi a carico dei polmoni e l'irrigidimento delle pareti del tratto digerente. La riduzione del calibro dei piccoli vasi sanguigni rende infine conto delle alterazioni a carico della circolazione periferica e dunque dell'ipoafflusso di sangue che si può apprezzare a carico di mani e piedi.

Come esordisce la Sclerodermia?

Uno dei primi segni che si possono apprezzare in un paziente con Sclerosi Sistemica all'esordio è dato da una alterazione della circolazione sanguigna a carico delle estremità. Questo disturbo, definito fenomeno di Raynaud, consiste in una riduzione del flusso di sangue a livello delle dita delle mani e dei piedi e, talora, a livello dei padiglioni auricolari e della punta del naso. In seguito all'esposizione a basse temperature, queste zone corporee diventano inizialmente pallide, poi violacee ed infine rosse. Le alterazioni cromatiche possono accompagnarsi a sensazione di intorpidimento, formicolio e talvolta dolore.

Un'altra manifestazione clinica iniziale è data dalla comparsa di tumefazione a livello delle mani e dei piedi. Le dita interessate possono sembrare gonfie e la cute sovrastante può assumere un aspetto lucido e teso.



Fenomeno di Raynaud

Come evolve la Sclerodermia?

La maggior parte delle persone affette dalla malattia presenta un ispessimento e un indurimento della pelle. In seguito all'irrigidimento della cute e dei tendini le articolazioni possono assumere una posizione contratta. Le articolazioni possono, inoltre, infiammarsi apparendo tumefatte, calde e possono essere sede di dolore.

Poiché il calibro dei vasi sanguigni si riduce, il flusso di sangue a livello periferico tende a divenire insufficiente a garantire un corretto trofismo della cute. Per tale motivo

si possono formare ulcere dolenti, specialmente a livello delle dita delle mani e dei piedi, che possono facilmente andare incontro a sovrainfezioni. È importante che il paziente avverta i curanti tempestivamente in caso di nuova insorgenza di ulcere. In tali casi è infatti importante avviare quanto prima una terapia adeguata.



Ulcere digitali sclerodermiche

Alcune persone presentano sulla cute piccoli depositi di calcio (calcinosi), che possono andare incontro a fissurazione, con liberazione di materiale biancastro (di natura non purulenta o infetta). La cute dei pazienti sclerodermici può infine caratterizzarsi per la comparsa di teleangectasie, dilatazioni dei vasi sanguigni, visibili come piccole lesioni piane, rosso-brunastre, che si possono presentare a livello del viso e delle mani.

L'interessamento degli organi interni è piuttosto variabile e può essere molto diverso da soggetto a soggetto.

- Interessamento gastroenterico: è dovuto a disfunzione ed alterata motilità del tubo digerente, che diventa rigido e fibroso. I pazienti possono progressivamente lamentare difficoltà alla deglutizione, reflusso gastroesofageo, senso di pienezza e di sazietà precoce, crampi addominali, stipsi e diarrea.
- Interessamento polmonare: è caratterizzato da difficoltà respiratoria associata a tosse secca, specialmente durante l'esecuzione di esercizio fisico e sforzi, ed è giustificato dalla presenza di infiammazione (alveolite) e secondaria fibrosi delle strutture polmonari. I disturbi respiratori in

La Sclerodermia

alcuni casi possono poi essere giustificati da un'aumentata pressione a livello dei rami dell'arteria polmonare, con ripercussioni a carico della capacità di ossigenazione del sangue e della funzione cardiaca.

- Interessamento cardiaco e renale: in corso di sclerodermia si possono verificare alterazioni del ritmo cardiaco (aritmie), secondarie a fibrosi delle strutture del cuore, e rialzi pressori correlati ad alterazione, in alcuni casi rapidamente progressiva, della funzione renale.

La Sclerodermia ha una evolutività molto variabile e può essere caratterizzata da fasi di attività a periodi di remissione. Per quanto riguarda l'evoluzione, ogni caso rappresenta un "unicum": si va da forme lievi con interessamento prevalentemente cutaneo e prognosi favorevole, a forme severe con interessamento progressivo degli organi interni.

Come si diagnostica e si monitora la Sclerodermia?

Oltre alle caratteristiche cliniche appena descritte, esistono dei parametri di laboratorio che possono aiutare a formulare la diagnosi corretta di Sclerodermia. Gli anticorpi antinucleo (ANA) sono autoanticorpi rilevabili nel sangue di oltre il 90% dei pazienti affetti da Sclerosi sistemica. Una particolare sottopopolazione di ANA, gli anticorpi anti centromero, rappresenta un tipico marcatore della forma limitata di malattia. Gli anti-Scl70, invece, sono presenti nel 30% dei pazienti con Sclerodermia diffusa. Una precisa caratterizzazione di questi anticorpi è di fondamentale importanza poiché la positività di uno o dell'altro fattore non solo è connessa con un diverso tipo di malattia, ma correla anche con una diversa prognosi. Per quanto concerne gli esami strumentali, la capillaroscopia è un esame centrale per evidenziare eventuali alterazioni dei piccoli vasi sanguigni che irrorano le regioni periferiche delle mani e che sono generalmente presenti nei pazienti con fenomeno di Raynaud secondario a Sclerodermia. Mentre la radiografia (e in seconda battuta la TC ad alta risoluzione) del torace possono mostrare possibili alterazioni della struttura polmonare, la spirometria e il test del cammino (test dei 6 minuti) possono mettere in luce alterazioni della funzione respiratoria.

Unitamente, questi 4 esami strumentali permettono di monitorare in maniera completa e globale l'interessamento polmonare della malattia. Le indagini più utili per monitorare l'interessamento cardiaco sono l'elettrocardiogramma (standard e dinamico nelle 24 ore) e l'ecocardiogramma, che generalmente viene ripetuto con cadenza annuale in tutti i pazienti affetti da Sclerodermia. In alcuni casi selezionati viene eseguito il cateterismo cardiaco, un test invasivo che permette di studiare la pressione all'interno delle camere cardiache per meglio definire i casi sospetti per ipertensione polmonare. Lo studio radiologico della deglutizione e la manometria esofagea permettono infine di documentare alterazioni funzionali a carico delle vie digerenti.

Come si possono curare le persone affette da Sclerodermia?

Per quanto ancor'oggi non esista una terapia capace di cambiare radicalmente l'evoluzione della malattia, esistono tuttavia terapie che cercano di modificare i meccanismi che stanno alla base della patologia stessa.

- **Farmaci vasoattivi:** si tratta di principi attivi appartenenti a diverse classi farmacologiche, che hanno in comune la capacità di dilatare i vasi sanguigni, permettendo una migliore vascolarizzazione dei tessuti. Assunti per via orale, transcutanea o endovenosa, contrastano la vasocostrizione che è tipica della malattia sclerodermica.
- **Farmaci immunosoppressori:** il razionale d'impiego si basa sulla loro capacità di interferire con l'anomala attivazione del sistema immunitario. Risultati favorevoli sono stati descritti con il methotrexate per il controllo della sclerosi cutanea e delle forme infiammatorie articolari e con la ciclofosfamida e il micofenolato mofetile per il trattamento dell'infiammazione polmonare (alveolite).
- **Altre terapie:** l'interessamento gastro-intestinale si giova di farmaci che promuovano un regolare svuotamento gastrico e intestinale e riducano l'acidità gastroesofagea. L'interessamento cutaneo, oltre a quanto già detto, va gestito prevalentemente seguendo opportune norme di igiene quotidiana: non fumare (il fumo agisce come potente

La Sclerodermia

vasocostrittore), limitare l'esposizione alle basse temperature, evitare sbalzi termici, mantenere una corretta idratazione cutanea applicando costantemente prodotti emollienti, praticare regolarmente esercizi fisici per mantenere la cute flessibile e le articolazioni mobili, e per migliorare il flusso di sangue alle estremità. Agenti irritanti, come detersivi o prodotti chimici, possono peggiorare il danno a livello cutaneo e pertanto dovrebbero essere maneggiati con le opportune precauzioni (guanti). Nel caso di ulcere cutanee, si rendono necessarie medicazioni specifiche che garantiscano una più rapida riparazione del danno e che limitino il rischio di sovrainfezione. Medicazioni inadeguate rischiano di allungare i tempi di guarigione e di promuovere danni permanenti.

Alcuni pazienti avvertono una sensazione di bocca asciutta, come se mancasse la saliva, e di occhio secco, come se vi fosse un corpo estraneo al suo interno, (Sindrome Sicca o Sindrome di Sjogren secondaria alla Sclerosi Sistemica). In tal caso possono risultare di utile impiego saliva artificiale, chewing gum senza zucchero, lubrificanti orali e lacrime artificiali.

Come per la cute, anche il coinvolgimento polmonare può giovare di opportune tecniche di fisioterapia. La ginnastica respiratoria infatti è consigliata a tutti i pazienti affetti da sclerodermia a prevalente interessamento polmonare, per migliorare l'espansione toracica e facilitare le dinamiche respiratorie.

Il Lupus Eritematoso Sistemico

Dr.ssa Ilaria Cavazzana

U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili di Brescia

Definizione

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune, in cui il sistema immunitario viene attivato in modo incontrollato e determina un'inflammatione dei tessuti sani. Il sistema immunitario non solo produce anticorpi che hanno la funzione di sconfiggere gli agenti infettivi, ma produce degli anticorpi in eccesso, che sono diretti contro la cellule e i tessuti sani dell'organismo. Tali anticorpi, chiamati autoanticorpi, contribuiscono a determinare l'inflammatione e il danno di diversi organi. Il LES può interessare quindi numerosi organi e apparati, causando sintomi differenti da paziente a paziente. In quasi tutti i casi però la malattia è caratterizzata dall'alternarsi di periodi di acuzie e di periodi di benessere o remissione.

Il LES si manifesta più frequentemente nelle femmine rispetto ai maschi. Sebbene usualmente il LES colpisca persone con un'età compresa tra i 15 ed i 45 anni, può talvolta esordire nell'infanzia o nell'età avanzata. Non è una malattia ereditaria in senso stretto; raramente può manifestarsi in più membri della stessa famiglia, ma il rischio che un figlio o un fratello o una sorella di un paziente sviluppi la malattia è estremamente basso. La definizione di "Lupus" può essere usata per indicare diversi tipi di patologie. Per evitare confusione va segnalato che si distinguono tre tipi di Lupus:

il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è la forma della malattia che può coinvolgere diverse parti dell'organismo, manifestandosi con sintomi lievi o severi.

Il Lupus Discoide (LED) è invece una malattia esclusivamente della pelle, a livello della quale compare una lesione arrossata, rilevata, localizzata spesso al volto, allo scollo o al cuoio capelluto, spesso indotta dall'esposizione ai raggi solari. Le aree rilevate possono esitare in cicatrici. I pazienti affetti da LED molto raramente possono evolvere verso la forma sistemica di malattia (LES).

Il Lupus indotto dai Farmaci rappresenta invece una forma di lupus causato dall'assunzione di uno specifico farmaco. I sintomi sono simili a quelli del lupus eritematoso sistemico (artrite, eritema, febbre, dolore toracico) che tipicamente si risolvono alla sospensione del farmaco stesso.

Il Lupus Eritematoso Sistemico

Il Lupus Neonatale è una rara forma di Lupus che può manifestarsi nei nati da donne con diverse malattie autoimmuni sistemiche, associate ad anticorpi particolari chiamati anti-Ro o anti-La. E' storicamente detto "lupus", perché alla nascita, il neonato può presentare un eritema cutaneo del tutto simile a quello osservato nelle donne affette da LES. Inoltre il neonato può presentare alterazione negli esami di funzionalità del fegato o alterazioni del sangue, che persistono per alcuni mesi. Una delle manifestazioni piu' serie del lupus neonatale è rappresentato da alterazioni del battito cardiaco del neonato. Tale difetto è pero' identificabile precocemente e curabile prima della nascita. Per tale motivo è necessario che donne affette da LES o da altre malattie autoimmuni con anticorpi anti-Ro e/o anti La si sottopongano a frequenti valutazioni ginecologiche ed ecografiche allo scopo di svelare precocemente l'eventuale comparsa del lupus neonatale. 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. E' noto che esiste una predisposizione genetica a sviluppare la malattia, ma devono entrare in gioco altri fattori, tra cui il sole, lo stress, alcuni farmaci o agenti infettivi che possono indurre un'attivazione incontrollata del sistema immunitario e fare emergere la malattia.

I sintomi del Lupus

L'esordio e l'evoluzione della malattia lupica è differente nei diversi pazienti. Ciò nonostante ci sono dei segni caratteristici che permettono una diagnosi accurata di malattia.

Frequentemente l'esordio del LES si caratterizza per una profonda stanchezza, febbre, manifestazioni cutanee e dolori articolari.

Cute: le manifestazioni cutanee sono generalmente indotte dall'esposi-

zione solare e sono caratterizzate da bruciore e arrossamento a livello del naso e delle guance (per questo motivo definito eritema “a farfalla”), orecchie, collo, cuoio capelluto, braccia, spalle, scollo e mani. Talvolta i pazienti riferiscono una facile perdita di capelli, frequenti vescicole al cavo orale e la comparsa di “geloni” alle mani.

Apparato articolare: i dolori articolari nel LES possono essere lievi e migranti oppure essere piu’ intensi e localizzati solo ad alcune articolazioni (mani e piedi), associati a gonfiore e a difficoltà nel movimento. Tale sintomatologia, definita “artrite” puo’ limitare molto la qualità di vita anche perché rende difficile il movimento all’inizio della giornata.

Altri organi possono essere interessati in caso di LES.

Renì: l’infiammazione del rene (nefrite) può compromettere la sua capacità di essere un “filtro”, cioè di eliminare i prodotti di scarto dell’organismo. Dato che il rene rappresenta un organo essenziale per la vita, l’interessamento del rene richiede solitamente un trattamento intensivo per prevenire il danno permanente. Il coinvolgimento del rene non determina dolore o febbre, ma può manifestarsi con la comparsa improvvisa di aumento dei valori di pressione o di 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 dal rialzo di creatinina.

Polmoni: nel Lupus si può sviluppare una pleurite (infiammazione del rivestimento del polmone), che causa dolore toracico intenso, esacerbato dai movimenti di respirazione. Piu’ raramente si osserva invece una vera e propria infiammazione del polmone.

Cuore: l’infiammazione può interessare il cuore stesso o il suo rivestimento (pericardite), causando dolore al torace, alterazioni del ritmo cardiaco o difficoltà respiratorie.

Numerosi recenti studi hanno dimostrato che i pazienti affetti da LES presentano un maggior rischio di aterosclerosi e di complicanze ad essa associate, quali l’infarto miocardico, ictus o disturbi della circolazione periferica. Quindi è fondamentale che i soggetti affetti da LES controllino i livelli di colesterolo, la pressione arteriosa e il peso corporeo.

Sistema nervoso centrale: il Lupus raramente può essere causa di intenso mal

Il Lupus Eritematoso Sistemico

di testa, disturbi della memoria, problemi della visione, attacchi ischemici, cambiamenti nel comportamento, come depressione e attacchi di ansia.

Sangue: nel Lupus si possono osservare frequentemente un'alterazione di esami del sangue, inclusa un'anemia di rapida insorgenza ("anemia emolitica"), una riduzione dei globuli bianchi (leucopenia) o delle piastrine (piastrinopenia). In alcuni casi invece vengono prodotti autoanticorpi che determinano un aumento della viscosità del sangue e quindi un maggior rischio di sviluppare trombosi vascolari.

La diagnosi di Lupus

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

Non esiste un singolo test che ne permetta la diagnosi di certezza. Il lavoro del medico specialista è proprio quello di combinare l'insieme dei dati clinici e di dati di laboratorio, correttamente eseguiti, al fine di consentire una rapida e corretta diagnosi. Gli esami più utili ai fini della diagnosi sono rappresentati dalla determinazione di alcuni autoanticorpi presenti nel sangue: anticorpi antinucleo (positivi quasi nel 100% dei pazienti con LES), anticorpi anti-DNA e anti-ENA (tra cui anti-Sm, anti-Ro e anti-La). Gli anticorpi anti-fosfolipidi vanno sempre cercati perché rappresentano un fattore di rischio per trombosi vascolare e per aborto ricorrente.

Dato che la sintomatologia del LES renale è molto vaga, in alcuni casi è necessario eseguire una biopsia del rene per inquadrare in maniera più precisa il grado di coinvolgimento renale, e mirare al meglio la terapia.

Gli stessi esami di laboratorio, utilizzati per porre diagnosi di LES, sono utili per il monitoraggio della patologia: un conteggio completo dei globuli bianchi, rossi e piastrine, l'esame delle urine, la VES, il dosaggio delle proteine del complemento possono fornire informazioni utili. I pazienti affetti dal Lupus spesso hanno una VES alta e un consumo del complemento, specialmente nella fase di attività della malattia.

La terapia del Lupus

I farmaci che sono utilizzati nel Lupus permettono di controllare la malattia e al paziente di svolgere una vita “normale”, a patto di assumere regolarmente le medicine.

E' importante che il paziente collabori con il medico e svolga un ruolo attivo nella comprensione e accettazione del 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 (inclusa l'attività lavorativa). La decisione terapeutica è mirata alla cura della malattia, prevenzione di eventuali riattivazioni al fine di evitare o minimizzare il danno d'organo e le sue complicazioni. Nel trattamento del Lupus vengono usati numerosi farmaci in combinazione tra loro, somministrati in base ai sintomi accusati dal paziente. Generalmente sono utilizzati *anti infiammatori non steroidei (FANS)*, quando un paziente presenta una pleurite o pericardite, dolori articolari o febbre. Ovviamente si associano all'assunzione di farmaci “gastroprotettori”, per evitare la comparsa di bruciore di stomaco o ulcera gastrica.

Quasi tutti i pazienti con LES devono assumere *cortisone*: a dosaggio basso per controllare manifestazioni cutanee o articolari, a dosaggio più elevato quando siano presenti interessamento renale, polmonare o cerebrale. Gli effetti collaterali a breve termine del cortisone includono aumento dell'appetito, incremento del peso e modificazioni dell'umore. Tali effetti solitamente regrediscono alla riduzione della dose assunta o alla sospensione della stessa. Gli effetti a lungo termine comprendono assottigliamento della pelle, indebolimento o danno dell'osso (osteoporosi o osteonecrosi), innalzamento della pressione arteriosa, incremento degli zuccheri nel sangue e cataratta. Tali effetti collaterali sono legati alla dose quotidiana e alla durata del trattamento. I pazienti con LES, in trattamento con corticosteroidi, devono assumere un supplemento di calcio, vitamina D e altri farmaci (bisfosfonati) per ridurre il rischio di osteoporosi.

Spesso oltre al cortisone, si associano *farmaci antimalarici* (es: idrossiclorochina), nati per controllare la malaria, ma noti per essere molto efficaci nel LES. In particolare sono efficaci nel controllare le manifestazioni cutanee

Il Lupus Eritematoso Sistemico

o articolari di malattia e sembrano svolgere un ruolo nella modulazione e regolazione della produzione di autoanticorpi, ridurre il colesterolo e ridurre la viscosità del sangue, caratteristiche comuni alla maggior parte dei pazienti con LES. Studi clinici hanno dimostrato come il trattamento continuo con antimalarici possa prevenire le riacutizzazioni della malattia. Come effetti collaterali sono stati segnalati, in rari casi, un accumulo di farmaco nella retina dell'occhio, per cui è consigliato monitoraggio nel tempo della campimetria.

Quando il LES presenta manifestazioni più severe, il paziente necessita di farmaci "immunosoppressori", capaci cioè di ridurre l'attività del sistema immunitario, principale responsabile della malattia. Tali farmaci possono essere somministrati (sempre in associazione al cortisone) per bocca o in infusione endovenosa, per controllare le manifestazioni renali, neurologiche, articolari o polmonari di malattia. Lo sforzo dello specialista è comunque mirato a "confezionare" una terapia il più adatta possibile al singolo paziente tenendo conto dell'attività della malattia, ma anche della sua età e del suo stile di vita.

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 febbre, un aumento della stanchezza o dei dolori o la comparsa di eritema cutaneo prima di una riacutizzazione.

Lo sviluppo di strategie per prevenire le recidive, l'educazione a riconoscere i segnali di allarme e il mantenimento di una buona comunicazione con il medico, possono essere di aiuto. Infatti, per i pazienti con Lupus è più importante ricevere regolari cure, che essere aiutato solamente quando peggiorano i sintomi.

Gravidanza e terapie antireumatiche

Prof.ssa Angela Tincani, Dr.ssa Chiara Bazzani

U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili di Brescia

In corso di gravidanza, l'assunzione di qualsiasi terapia, indipendentemente dalla malattia di base, rappresenta un problema di non facile gestione. In generale, le raccomandazioni relative all'impiego dei farmaci in gravidanza si fondano su di un sistema classificativo fornito dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti (FDA), che, basandosi sui risultati degli studi scientifici, valuta il potenziale rischio di danno fetale per ciascun tipo di esposizione farmacologica (Tabella 1).

Categoria	Tabella 1 Classificazione dei farmaci in relazione alla gravidanza
A	Nessun rischio (studi controllati in donne gravide non hanno dimostrato rischi per il feto nel 1° trimestre e non vi è evidenza di rischio nei mesi successivi).
B	Studi animali non hanno dimostrato un rischio fetale, ma non sono disponibili studi controllati in donne gravide. Oppure: studi su animali hanno dimostrato un effetto avverso che non è stato confermato in studi controllati in donne gravide al 1° trimestre; non evidenza di rischio nei mesi successivi.
C	Studi animali hanno dimostrato effetti avversi; non ci sono studi controllati in donne gravide oppure non vi sono dati convalidati nelle donne, ne' negli animali. Il rischio non può essere escluso.
D	Studi controllati od osservazionali hanno evidenziato il rischio fetale umano, ma il beneficio della terapia potrebbe superare l'eventuale rischio: non controindicazione assoluta in caso di reale necessità
X	Studi animali hanno dimostrato l'insorgere di anomalie fetali o vi è l'evidenza di rischio fetale basata sull'esperienza umana.

Va ricordato che tutti gli studi controllati relativi ai farmaci di recente produzione e di nuova introduzione sul mercato escludono a priori dalla partecipazione le donne durante il periodo della gravidanza e dell'allattamento. Per tale motivo le uniche informazioni circa la sicurezza d'impiego di tali farmaci in corso di gravidanza o allattamento e circa la teratogenicità tabulata dall'FDA si basano principalmente su studi sperimentali

Gravidanza e terapie antireumatiche

condotti su modelli animali. In reumatologia la questione si fa ancora più stringente. Durante la gravidanza, le indicazioni alla terapia immunosoppressiva devono necessariamente tenere conto dei diversi possibili scenari patologici e devono andare incontro alla necessità di controllare una malattia potenzialmente dannosa per la madre e/o per il feto. D'altro canto, in un sistema immunologico così finemente regolato com'è quello che si realizza in corso di gravidanza, ogni intervento terapeutico in grado di modificare la risposta immunitaria materna rappresenta un potenziale rischio per l'equilibrio materno-fetale.

Farmaci antireumatici

I cortisonici, inseriti in fascia B secondo i criteri della FDA, possono essere impiegati durante la gestazione, purché a dosaggi bassi. Queste molecole sono inattivate da specifici enzimi placentari che limitano l'esposizione fetale. Sebbene questi farmaci siano farmaci considerati sicuri in gravidanza, non sono scevri da effetti collaterali. Il prednisone, utilizzato a dosaggi equivalenti o superiori ai 10 mg/die per periodi prolungati, può aumentare la frequenza di diabete gestazionale, ipertensione, edemi, rottura prematura delle membrane e osteoporosi. I farmaci antinfiammatori non steroidei, soventemente utilizzati dai pazienti affetti da reumatismi infiammatori, sono inseriti in classe B o C, a seconda delle diverse molecole. Questi farmaci pur potendo attraversare la placenta, sono generalmente considerati sicuri in gravidanza almeno fino alla 32^a settimana di gestazione. Nelle fasi successive, infatti, tutti gli antinfiammatori, ad eccezione dell'aspirina a dosi uguali o inferiori ai 100mg/die, possono influenzare negativamente il completo sviluppo cardiaco del bambino.

L'idrossiclorochina (HCQ) a dosaggi medio-bassi (200-400 mg/die), non rappresenta un rischio per la salute fetale, come pure l'impiego di sulfasalazina. E' importante tuttavia ricordare la necessità di supplementare con acido folico le donne che in gravidanza assumono quest'ultimo farmaco. Secondo la classificazione della FDA, il MTX appartiene alla categoria X, essendo stata dimostrata la sua teratogenicità ed embriotos-

sicità (capacità di indurre malformazioni o effetti tossici sull'embrione/feto). Dal momento che il MTX si distribuisce ampiamente nei tessuti e può persistervi per molti giorni, se ne consiglia la sospensione almeno 3 mesi prima del concepimento, sia per quanto riguarda l'esposizione materna che paterna. Considerata l'interferenza del farmaco con il metabolismo dei folati, un supplemento con acido folico è indicato per tutta la durata della gravidanza. Anche la leflunomide è considerato farmaco in classe X in quanto studi animali hanno dimostrato la sua embriotossicità. Per quanto siano stati registrati dati confortanti circa l'esposizione a leflunomide in corso di gravidanza umana (specie dopo opportuno wash out con colestiramina), i dati raccolti sono ancora piuttosto limitati e l'uso di questo farmaco è da sconsigliarsi in corso di gestazione. Recenti studi hanno sostenuto la sicurezza di ciclosporina A in corso di gravidanza, invitando comunque a mantenere un adeguato monitoraggio relativo alle condizioni generali delle donne in terapia (pressione arteriosa, funzione renale, glicemie). L'azatioprina e la ciclofosfamide sono entrambi catalogati in categoria FDA D. Tuttavia, mentre la prima è ormai considerata terapia sicura in corso di gravidanza, la seconda non dovrebbe essere impiegata durante la gestazione, specialmente nel primo trimestre, a causa della sua capacità di indurre malformazioni fetali. Il micofenolato mofetile, inserito in fascia C in quanto non dannoso nelle gravidanze condotte in modelli animali, è risultato teratogeno in corso di gravidanza umana ed è pertanto da sospendere almeno tre mesi prima del concepimento.

Terapie biologiche

Tenuto conto che durante la gravidanza vi è un fisiologico trasferimento di anticorpi materni di tipo IgG al feto, è ormai accertato che la maggior parte dei farmaci biologici oggi impiegati in reumatologia può raggiungere la circolazione fetale, per effetto di un trasporto transplacentare. Si ipotizza infatti che i principali farmaci biologici oggi in commercio (per la maggior parte anticorpi monoclonali IgG1), così come le immunoglobuline materne, possano essere trasferiti alla circolazione fetale principalmente all'inizio del secondo trimestre. Ciò giustificherebbe un'aumentata

Gravidanza e terapie antireumatiche

concentrazione fetale di tali farmaci dal secondo trimestre di gestazione, con il raggiungimento di un picco massimo tra il secondo e il terzo trimestre. La struttura dei farmaci biologici impiegati in reumatologia è comunque piuttosto variabile (anticorpi monoclonali, proteine di fusione, frammenti proteici...) e giustifica le differenze che esistono nel passaggio transplacentare delle diverse molecole. A prescindere dalle modalità di trasferimento, per quanto riguarda l'impiego dei farmaci anti-TNF-alfa, nessuna evidenza di embriotossicità o teratogenicità è stata finora dimostrata dagli studi sperimentali su modelli animali e dalle osservazioni condotte sulle gravidanze umane esposte. Per tale motivo e in mancanza di studi controllati condotti sull'uomo, gli inibitori del TNF-alfa sono considerati in classe B secondo la classificazione della FDA. In base a quanto detto finora, l'atteggiamento consigliato è quello di proseguire la terapia biologica anti-TNF-alfa indefinitamente per quanto riguarda i futuri padri e sino al momento del concepimento (o quantomeno sino al primo test di gravidanza positivo) per quanto riguarda le madri. Circa i farmaci biologici non anti-TNF-alfa attualmente registrati per la cura delle artriti croniche è necessario fare dei distinguo. Anakinra è collocato in classe B dalla FDA, non essendo stati evidenziati potenziali rischi embriotossici sull'animale ed essendoci insufficienti evidenze circa la sicurezza di impiego del farmaco in corso di gravidanza umana. Rituximab, abatacept e tocilizumab sono invece inseriti, secondo la categorizzazione del FDA, tra i farmaci di classe C. Tali farmaci, pur attraversando la placenta, non sembrano associarsi all'insorgenza di eventi malformativi. Ciononostante, non si può escludere che tali trattamenti possano influire negativamente sullo sviluppo del sistema immunitario del nascituro. In considerazione dei pochi dati a nostra disposizione, al momento si preferisce che i pazienti non intraprendano una gravidanza in corso di tali terapie, osservando periodi di sospensione variabili da farmaco a farmaco. Le pazienti in età fertile pertanto dovrebbero garantire un sistema di contraccezione efficace durante e fino a 10 settimane dopo il trattamento con abatacept, fino a 3 mesi dopo tocilizumab, e per almeno 12 mesi dopo l'ultima infusione di rituximab. Un atteggiamento analogo

di cautela è riservato anche alle donne in terapia con farmaci biologici di più recente immissione sul mercato, come per esempio belimumab, farmaco biologico utilizzato per la cura del lupus eritematoso sistemico e ustekinumab, impiegato per il trattamento di psoriasi e artrite psoriasica.

Terapie anticoagulanti

In riferimento alle pazienti affette da sindrome da antifosfolipidi o affette da altre coagulopatie, è importante ricordare come i farmaci anticoagulanti orali siano da evitare in corso di gestazione. A causa della loro teratogenicità, tali farmaci devono essere sospesi tempestivamente e sostituiti con un'opportuna terapia eparinica. L'utilizzo di eparina a basso peso molecolare garantisce una gravidanza sicura, grazie anche ad una riduzione del rischio di emorragia rispetto agli altri anticoagulanti.

Diventare socio è *facile*

Richiedi il modulo di iscrizione:

Puoi ritirarlo dalla nostra sede in Viale Stazione 51, Brescia.
Riceverlo tramite email contattando abarsegreteria@gmail.com
o il numero telefonico 030 8772120 / 380 6984046
oppure scaricandolo direttamente dal sito www.abarbrescia.org
Per iscriversi è necessario pagare una quota associativa
annuale di 20€ per sostenere ABAR - LES in tutte le sue imprese.

ASSIEME AD *A.B.A.R.* ONLUS

*A*SSOCIAZIONE *B*RESCIANA *A*RTRITE *R*EUMATOIDE

AIUTA I MALATI DI ARTRITE REUMATOIDE

DONAGLI ANCHE TU IL *5x1000*

5x1000

c.f. 98064260171





ASSOCIAZIONE BRESCIANA ARTRITE REUMATOIDE

Sede legale presso U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica

Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia

Tel. 0308772120 / 380 6984046

abarsegreteria@gmail.com - www.abarbrescia.org



GRUPPO ITALIANO PER LA LOTTA CONTRO IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Sede presso U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica

Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia

Tel. 030 3732633 / 3292117725

fratilaura@alice.it - www.lupus-italy.org

Realizzato con il contributo incondizionato di:



Bristol-Myers Squibb