



Lupus eritematoso sistemico (LES)

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune cronica che colpisce diversi organi e apparati. Predilige le donne giovani, con un rapporto donne/uomini di 9:1, e interessa principalmente il sistema mucocutaneo, muscoloscheletrico, ematologico, neurologico e renale. Le manifestazioni cliniche del LES sono estremamente variabili, rendendo la diagnosi complessa. I criteri di classificazione EULAR/ACR 2019, sviluppati per la ricerca clinica, permettono un'identificazione precoce della malattia e dell'interessamento renale grave isolato (1) (Tabella 1). Con una sensibilità del 93,4% e una specificità del 96,1% (2), questi criteri rappresentano un valido strumento clinico per agevolare la diagnosi e ridurre i ritardi diagnostici.

La prevalenza del LES in Europa e negli Stati Uniti è di circa 1 su 1000 persone all'anno, con una maggiore incidenza nelle donne di etnia nera.

La presenza di **manifestazioni multiorgano** dovrebbe allertare il medico internista riguardo alla possibile diagnosi di LES, richiedendo ulteriori approfondimenti diagnostici.

1. Manifestazioni mucocutanee del LES

Fino al 50% delle persone affette da LES sviluppa lesioni cutanee acute nel corso della malattia. Tra queste, l'eritema a farfalla è una delle più caratteristiche, spesso presentandosi come un **esantema maculopapulare**. La **fotosensibilità** e la comparsa di esantemi anulari o papulo-squamosi sono tipiche del lupus eritematoso cutaneo subacuto. Un'altra manifestazione comune è il lupus discoide cronico, caratterizzato da lesioni infiltrate a bordi netti, con placche circolari indurite localizzate prevalentemente nella regione del viso e del collo. Nel 50% dei pazienti con LES si osserva alopecia non cicatriziale. Il **lupus cutaneo subacuto** e il **lupus discoide** possono manifestarsi in modo indipendente dalla forma sistemica, sebbene nel 30% dei casi si verifichi un'estensione del coinvolgimento sistemico. Tali forme cutanee sono spesso associate alla presenza di anticorpi **anti-SSA (Ro)**, mentre la diagnosi definitiva richiede una biopsia cutanea.

2. Coinvolgimento delle articolazioni

La maggior parte delle persone affette da LES riferisce artralgie, con o senza segni infiammatori. Le erosioni articolari radiografiche non sono tipiche e, se presenti, dovrebbero essere oggetto di ulteriori accertamenti per escludere altre forme di artrite. **L'artropatia di Jaccoud** si sviluppa a seguito di un'inflammatione periarticolare prolungata, determinando caratteristiche sublussazioni reversibili.

3. Anomalie ematologiche

Leucopenia (< 4 G/L), **trombocitopenia** (< 100 G/L) e **anemia emolitica autoimmune** sono comuni e rientrano nei criteri di classificazione del LES. Queste alterazioni sono due volte più frequenti nei pazienti con sindrome antifosfolipidica (APS) e si verificano in oltre la metà dei casi di LES. Una complicanza rara ma potenzialmente letale del LES è la **sindrome da attivazione macrofagica** (MAS), un disturbo infiammatorio sistemico che può manifestarsi con febbre, linfopenia, splenomegalia e coagulopatia. Alti livelli sierici di ferritina sono un indicatore chiave di tale attivazione.



4. Complicazioni e manifestazioni cliniche del LES

Complicazioni vascolari e rischio in gravidanza.

Gli anticorpi **antifosfolipidi**, diretti contro la **cardiolipina**, la **β2-glicoproteina I (GPI)** e altri che agiscono come lupus anticoagulante (LA), possono manifestarsi nel LES o separatamente. Questi pazienti sono a maggior rischio di eventi trombotici arteriosi o venosi e di complicanze in gravidanza. Per la **sindrome antifosfolipidica (APS)**, sia primaria che **secondaria al LES**, si rimanda alle recenti raccomandazioni (3).

5. Manifestazioni cardiopolmonari

La **pericardite e altre sierositi** colpiscono fino al 25% dei pazienti con LES. L'endocardite non batterica della valvola mitrale, nota come **endocardite di Libman-Sacks**, è la forma più comune di coinvolgimento valvolare. Nella maggior parte dei casi è asintomatica, ma nell'1-2% dei pazienti può causare eventi tromboembolici periferici.

6. Nefrite lupica

La nefrite lupica (NL) può essere una manifestazione iniziale del LES, spesso con proteinuria asintomatica (> 0,5 g proteine/g creatinina) o come **sindrome nefrosica e danno renale acuto**. Un forte aumento di **anti-dsDNA**, **anti-C1q** e una **riduzione del complemento** (CH50, C4) sono indicatori di attività renale e di possibili ricadute. La NL è presente nel 40% dei pazienti con LES e rappresenta la manifestazione iniziale nell'80% dei casi. **La biopsia renale** è necessaria per una diagnosi accurata e una terapia mirata, secondo le linee guida KDIGO per la gestione della malattia renale cronica (4).

7. Manifestazioni neuropsichiatriche

Circa il 50% dei pazienti con LES presenta sintomi neuropsichiatrici, tra cui cefalee, alterazioni dell'umore, deficit cognitivi, convulsioni, psicosi e polineuropatie. L'analisi del liquor per segni di infiammazione e la ricerca di **anticorpi anti-NMDA-R** e **anti-proteina P-ribosomiale** sono strumenti utili per la diagnosi.

8. Manifestazioni gastrointestinali

Le manifestazioni gastrointestinali del LES includono enteropatia proteino-disperdente, epatite, pancreatite e pseudoileo, sebbene siano rare (<10% dei casi).

Conferma della diagnosi di LES

I casi di LES presentano quasi sempre anticorpi antinucleo aumentati (**ANA positivi su cellule Hep-2 a 1:80**, con aspetto «omogeneo» o «finemente granulare» (fine speckled), criterio di inclusione per il LES). Tuttavia, possono risultare positivi anche in altre malattie o con l'avanzare dell'età (fino al 20% nei soggetti di età superiore agli 80 anni). Di conseguenza, l'associazione con criteri clinici, come richiesto dai **criteri di classificazione EULAR/ACR** (Tabella 1), è essenziale per la diagnosi di LES.

Nella pratica clinica di routine, è stata confermata l'applicabilità di questi criteri se seguiti rigorosamente. Dopo la valutazione dei segni pre-test del LES, il passo logico e la strategia più efficace consistono nella determinazione degli **ANA e delle specificità anticorpali associate (screening ANA e CTD)** (5). Livelli aumentati di ANA, con un titolo pari o superiore a 1:320 (sensibilità 86%, specificità 96% per il LES), e la presenza delle rispettive specificità anticorpali (**anti-dsDNA**, **anti-Sm**, **anti-SSA (Ro)**) dovrebbero condurre a una valutazione specialistica e, se necessario, a una biopsia renale per orientare il piano di trattamento. Ad esempio, un elevato punteggio per la nefrite di classe III e IV nella **biopsia renale** consente di diagnosticare un numero maggiore di casi di LES, anche in assenza di ANA positivi. Inoltre, per la diagnosi definitiva di LES, è fondamentale escludere eziologie alternative, in particolare condizioni infettive e linfoproliferative che possono presentare segni clinici sovrapponibili.

Valutazione dell'attività clinica e danni a lungo termine

Lo **SLEDAI 2000** (<https://rheumcalc.com/sledai/>) valuta l'attività clinica degli ultimi 30 giorni; in alternativa, le raccomandazioni di pratica clinica propongono l'indice di danno SLICC/ACR (<https://calculator.dev/medical/slicc-acr-damage-index-calculator/>). Il raggiungimento della **remissione o di uno stato di bassa attività di malattia (SLE-LLDAS) entro 6 mesi** è un obiettivo realistico e predittivo di un controllo duraturo della malattia.

Terapia e margini di miglioramento

La terapia iniziale del LES mira a ridurre al minimo l'attività clinica associata all'infiammazione acuta, mentre l'obiettivo della terapia di mantenimento è il controllo a lungo termine dell'infiammazione per prevenire danni agli organi e migliorare la qualità della vita.

La **valutazione iniziale** dei pazienti affetti da LES è affidata ai medici di base, che esaminano un ampio spettro di sintomi e segni, tra cui fotosensibilità, artralgia, eritema a farfalla, proteinuria e fenomeno di Raynaud.

Il trattamento standard per i casi confermati di LES prevede l'uso precoce di **idrossiclorochina**, indipendentemente dal coinvolgimento degli organi, con l'eccezione di pazienti con potenziale coinvolgimento oculare, che deve essere valutato prima o poco dopo l'inizio della terapia. In alcuni casi, possono essere necessari **glucocorticoidi**, sebbene il loro utilizzo nella fase di mantenimento debba essere ridotto al minimo.

Gli **immunosoppressori** rappresentano il trattamento standard per i pazienti con LES da moderato a grave. Nei casi con attività critica, può essere indicata la terapia con ciclofosfamide, solitamente eseguita in centri specializzati.

I farmaci biologici come rituximab (anti-CD20), belimumab (anti-BAFF) e anifrolumab (anti-IFN alfa recettore) vengono sempre più prescritti in base all'endotipo specifico del paziente. La determinazione del **meccanismo fisiopatologico sottostante risulta particolarmente efficace nei pazienti naive al trattamento** e può guidare una terapia personalizzata, ad esempio con belimumab o anifrolumab. Le misurazioni attualmente disponibili e di facile esecuzione per determinare questi endotipi includono il dosaggio sierico di **BAFF (B-cell activating factor) e interferone alfa (6)**, nonché la Interferon Gene Signature (IFNGS). Studi recenti hanno mostrato che il trattamento del LES basato sull'endotipo specifico è associato a una maggiore efficacia terapeutica, un minor numero di ricadute, una riduzione dell'uso di glucocorticoidi e un miglior raggiungimento dello stato di bassa attività di malattia (LLDAS) (7). Sono stati inoltre pubblicati altri metodi di endotipizzazione, che tuttavia richiedono ulteriori dati clinici per la loro validazione (8).

Esami di laboratorio proposti:

Diagnosi:

Anticorpi anti-antinucleo (ANA) (immunofluorescenza HEp-2):
1191.10; 45,0 punti LA

Screening per le malattie del tessuto connettivo (CTD)
1190.10; 33,3 punti LA

Specificità dei singoli anticorpi:

Anti-Sm (1174.00; 25,2 punti LA)
Anti-dsDNA (1112.00; 46,8 punti LA)
Anti-SSA (Ro) (1182.00; 25,2 punti LA)

Anticorpi anti-fosfolipidi (aPL):

anticardiolipina IgG, IgM (1141.11; 26,1 punti LA)
Anti-beta-2-glicoproteina-I IgG, IgM (1099.11; 32,4 punti LA)
Lupus anticoagulante (1412.00; 44,1 punti LA)

Sistema del complemento:

CH50 (totale attività percorso classico):
1494.00; 32,4, punti (C3, C4): 1501.10/1503.00;
20,7 punti LA (per 2)

Attacco specifico agli organi:

anti proteina P-ribosomiale, anti-C1q:
1192.00 ciascuno; 46,8 punti LA

Andamento:

livello del complemento nel siero e anti-dsDNA.

Endotipizzazione:

livelli di BAFF e interferone alfa 2 nel siero:
1474.1 ciascuno; 78,3 punti LA

Losanna, gennaio 2025

Autori e persone responsabili



Dr med Eric Dayer, PD
FMH Medicina interna
FAMH Immunologia



Prof Dr med Paul Hasler
Consulente medico presso MEDISYN SA

Références :

1. Aringer M et al; EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Ann Rheum Dis* 2019;78(9): 1151-59.
2. Siegel C H, Sanmartino LR; Systemic Lupus Erythematosus: a review. *JAMA* 2024; 331(17), 1480-91.
3. Barbhaiya M et al; 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2023; 82; 1258-70.
4. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis.
<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline.pdf>
5. Bonroy C et al; Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. *Clin Chem Lab Med* 2023;
<https://doi.org/10.1515/cdm-2023-0209>.
6. Wahadat MJ et al; Serum IFN alpha 2 levels are associated with disease activity and outperform IFN I gene signature (IGS). *Rheumatology* 2022;1,1-8
7. Vital E M et al; Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups of SLE patients: post hoc analysis of pooled data from 2 phase 3 trials. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:951-61.
8. Shiliro D et al; Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol* 2024;42; 583-92.

Tabella 1: Criteri di classificazione EULAR/ACR 2019 per LES

Initial criterion required for systemic lupus erythematosus (SLE) classification					
Antinuclear antibodies $\geq 1:80$					
Summation of criteria points from clinical and immunologic domains					
≥ 10 total points indicates SLE classification					
At least 1 clinical criterion is required. Only the highest point value criterion from each domain is counted.					
CLINICAL DOMAINS	Constitutional Points Fever Temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$ 2	Mucocutaneous^a Points Nonscarring alopecia 2 Oral ulcers 2	Serosal Points Pleural or pericardial effusion Requires imaging evidence 5 Acute pericarditis ≥ 2 of pericardial chest pain, pericardial rub, electrocardiogram with new widespread ST-segment elevation or PR depression, new or worsened pericardial effusion on imaging 6	Musculoskeletal Points Joint involvement ≥ 2 joints involved with either swelling or effusion, or tenderness and morning stiffness 6	
	Renal Points Proteinuria $>0.5\text{ g}/24\text{ h}$ 4 Class II lupus nephritis Mesangial proliferative lupus nephritis or Class V lupus nephritis Membranous lupus nephritis 8 Class III lupus nephritis Focal proliferative lupus nephritis or Class IV lupus nephritis Diffuse proliferative lupus nephritis 10	Subacute cutaneous lupus Annular or papulosquamous eruption, usually photodistributed or Discoid lupus Erythematous-violaceous cutaneous lesion 4 Acute cutaneous lupus Malar or generalized maculopapular rash 6 ^a Observed by a clinician	Hematologic Points Leukopenia WBC count $<4 \times 10^9/\text{L}$ 3 Thrombocytopenia Platelets $<100 \times 10^9/\text{L}$ 4 Autoimmune hemolysis Defined by laboratory findings (eg, reticulocytosis, low haptoglobin, elevated indirect bilirubin, elevated lactate dehydrogenase, and positive Coomb test result) 4	Neuropsychiatric Points Delirium Acute, fluctuating change in consciousness and either acute or subacute change in cognition, or change in behavior, mood, or affect 2 Psychosis Delusions and/or hallucinations 3 Seizure Primary generalized or partial or focal 5	
	IMMUNOLOGIC DOMAINS	Complement proteins Points Low C3 or low C4 3 Low C3 and low C4 4	SLE-specific antibodies Points Anti-double-stranded DNA antibody or Anti-Smith antibody 6	Antiphospholipid antibodies Points Anticardiolipin IgA, IgG, or IgM, medium or high titer (>40 units or >99 th percentile) or Anti- β_2 -glycoprotein I IgA, IgG, or IgM or Lupus anticoagulant 2	