

Generalità

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica multifattoriale ad eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmunitaria (1).

Il termine "lupus" fu usato per la prima volta durante il Medioevo per descrivere un tipo di lesione cutanea che per il suo aspetto ricordava il morso di un lupo. Nel 1846 il medico viennese Hebra introdusse la metafora della farfalla per descrivere il rash malare caratteristico di questa malattia, da lui denominata "lupus eritematoso" e di cui pubblicò la prima illustrazione in "Atlas of skin disease" nel 1856. Emersero quindi l'ipotesi che il lupus non fosse una patologia limitata al solo coinvolgimento cutaneo, ma che comportasse il coinvolgimento anche di altri organi. Kaposi (1837-1902) fu il primo ad indagarne la natura. L'esistenza di una forma sistemica fu poi definitivamente stabilita da Osler a Baltimora e Jadasohn a Vienna.

Il LES colpisce prevalentemente il sesso femminile con un rapporto maschi-femmine di circa 1 a 9 ed un picco di insorgenza nell'età compresa fra i 25 ed i 40 anni (2). Gli studi epidemiologici più recenti mostrano una prevalenza che varia da 20 a 150 casi ogni 100.000 abitanti, con un'incidenza annuale pari a 1-10 casi ogni 100.000 individui (1). Alcuni specifici gruppi etnici, principalmente popolazioni di origine africana o asiatica, presentano un rischio maggiore di sviluppare la malattia, con un decorso più severo (3). Recenti studi hanno dimostrato una maggiore mortalità nei pazienti affetti da lupus rispetto alla popolazione generale (4). Complessivamente il tasso di sopravvivenza a 10 anni è circa il 75-85%, con più del 90% dei pazienti che sopravvivono più a lungo di 5 anni (5-7). Questo miglioramento è da riferire alla precocità della diagnosi ed al miglioramento della qualità del trattamento della patologia. Le cause di decesso precoce sono generalmente legate alla presenza di malattia attiva e ai processi di aterosclerosi accelerata. Una restante parte è da attribuirsi all'occorrenza di infezioni e di processi trombotici, spesso secondari alla presenza di anticorpi antifosfolipidi (8).

Patogenesi

L'eziologia del LES è ad oggi sconosciuta. Tuttavia, è stata dimostrata una complessa interazione fra fattori genetici, ambientali, ormonali ed immunologici nella patogenesi della malattia (Figura 1). Il LES è una patologia multisistemica a patogenesi autoimmune che può presentare un ampio spettro di manifestazioni cliniche. Numerosi fattori possono scatenare o esacerbare il quadro clinico, fra i

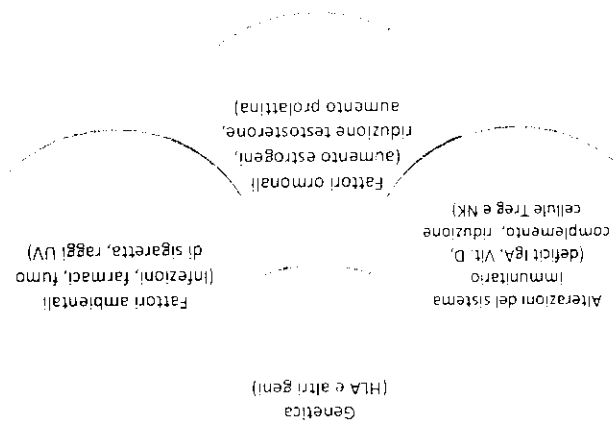


Figura 1 - Il "mosaico dell'autoimmunità" - patogenesi del LES (9).

quall i raggi solari (UV), ma a tutt'oggi una causa definita non è stata ancora identificata, mentre è ben chiaro il ruolo giocato da fattori genetici (9, 10).

Fattori Ambientali

Fra i fattori di rischio ambientali, gli **agenti infettivi** sembrano giocare un ruolo prominente nello sviluppo della malattia in individui geneticamente predisposti.

Tali agenti infettivi possono interagire a più livelli con il sistema immunitario. È stato ipotizzato, ad esempio, che le componenti antigeniche di un microorganismo possono evocare una risposta immuna mediante cross-reazione con antigeni del self (*mimethismo molecolare*) (11). Alcuni agenti infettivi possono indurre apoptosi cellulare e portare all'esposizione di antigeni in grado di stimolare la risposta del sistema immunitario. In presenza di un deficit geneticamente determinato della clearance del corpo apoptotici, la persistenza di questi antigeni può determinare l'attivazione di una risposta autoimmune. In particolare, la produzione di auto-anticorpi (12). Diversi sono i possibili agenti infettivi implicati nella patogenesi del LES, fra questi il virus di Epstein Barr (EBV). Pazienti affetti da LES presentano un elevato titolo di anticorpi anti-EBV diretti contro gli antigeni precoci (EA), nucleari (EBNA) e del capside virale (VCA), rispetto a popolazioni sane di controllo (13), mentre il DNA virale è stato identificato nelle cellule del sangue periferico dei pazienti. L'EBV mostra inoltre una cross-reattività con diversi autoantigeni nel LES. In particolare, diverse sequenze omologhe sono state identificate fra la proteina virale EBNA 1 e gli antigeni Sm e Ro (14). Infine, l'immunizzazione con la proteina virale o con le sequenze omologhe induce, in modelli animali di malattia, una sindrome lupus-like (15). Altri virus, come il Parvovirus B19 il virus Coxsackie 2B ed i Retrovirus (HIV-1 e HTLV-1), sono stati implicati nella patogenesi della malattia mostrando fenomeni di mimetismo molecolare con antigeni tipici del LES (16). Infine, la presenza di elevati titoli di anticorpi anti-nucleo (ANA) e di altri autoanticorpi, in particolare modo anti-cardiolipina (aCL), è stata dimostrata nel corso di queste infezioni (17).

Fra gli altri fattori di rischio ambientali, i **raggi ultravioletti (UV)** sembrano determinanti per lo sviluppo e/o la riattivazione della malattia. Infatti, l'esposizione ai raggi UV stimola la produzione di citochine pro-infiammatorie, quali interleuchina (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF), e IL-10 da parte dei cheratinociti. Inoltre gli UV inducono i linfociti B a produrre autoanticorpi come gli anti-dsDNA, determinano la formazione di cloni di linfociti T autoreattivi e modificano i processi apoptotici favorendo

Alcuni **farmaci**, come ad esempio l'idralazina, la procainamide, la penicillamina, l'isoniazide e l' α -metildopa, possono indurre una forma particolare di LES, chiamata lupus da farmaci, caratterizzata da un decorso clinico benigno generalmente senza interessamento renale, presenza di anticorpi anti-istoni ed assenza di anticorpi anti-dsDNA (19).

Fattori Ormonali

È ormai ampiamente dimostrata la maggior incidenza del LES nelle donne in età fertile. Gli ormoni sessuali infatti influenzano il sistema immunitario, determinando una maggiore predisposizione per lo sviluppo di malattie autoimmuni (20). In particolare, gli estrogeni sono in grado di aumentare la risposta immunitaria di tipo umorale, mentre il progesterone e gli androgeni hanno un effetto inibitorio. Inoltre, i recettori degli estrogeni sono stati identificati sui linfociti B, linfociti T CD8+, monociti, neutrofil e cellule NK (21). Nelle donne affette da LES gli estrogeni attivano i linfociti T e amplificano l'interazione fra linfociti T e B, stimolando la produzione anticorpale (22). Studi condotti su modelli murini di LES hanno evidenziato che l'età di insorgenza della malattia negli animali maschi è ritardata rispetto agli animali di sesso femminile. La castrazione negli animali maschi anticipa l'insorgenza della malattia, analogamente l'ovariectomia nelle femmine ne ritarda l'insorgenza, dimostrando che gli ormoni sessuali giocano un ruolo chiave nei processi che sostengono l'instaurarsi della malattia (23).

Autoanticorpi

L'attivazione poligonale dei linfociti B, con conseguente aumentata produzione di autoanticorpi e disregolazione dei linfociti T, rappresenta uno degli eventi fondamentali in corso di LES (24). La malattia presenta un quadro laboratoristico complesso, e determinati autoanticorpi, in particolar modo gli anti-corpi rivolti contro il DNA nativo (anti-dsDNA) hanno un ruolo fondamentale in termini di diagnosi, prognosi, progressione ed evoluzione clinica di malattia (25). Frequente è il riscontro di altri autoanticorpi quali gli anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm, anti-RNP e gli anticorpi antifosfolipidi (aPL), spesso associati a quadri clinici peculiari. Si è osservato che gli anticorpi anti-nucleo (ANA) compaiono più precocemente degli altri autoanticorpi ed anche in assenza di malattia clinicamente manifesta. Titoli elevati di anti-dsDNA, anti-Sm ed anti-RNP invece compaiono più tardivamente, ma possono essere osservati già prima della diagnosi definitiva (26). La produzione di autoanticorpi è una caratteristica fondamentale del LES e sono oltre 100 quelli identificati nei pazienti affetti (Tabella 1) (27).

Un ruolo preponderante è svolto da autoanticorpi specifici per antigeni nucleari (ANA) (28), riscontrati nel 95-99% dei casi di LES, la cui importanza nella diagnosi è tale da escludere verosimilmente la

Tabella 1 - Frequenza degli autoanticorpi ed antigeni riconosciuti

Autoanticorpi	Frequenza (%)	Antigene riconosciuto
ANA	95-99	Antigeni nucleari multipli
Anti-dsDNA	50-90	DNA a doppia elica
Anti-ssDNA	60-70	DNA a singola elica
Anti-istoni	60-70	Istoni
Anti-nucleosomi	60-90	DNA e istoni
Anti-Sm	10-30	Complessi di proteine con 5 tipi di RNA nucleare
Anti-U1RNP	20-30	Complessi di proteine con U1RNA
Anti-SSA/Ro	30-40	Proteine di 52 e 60 kDa associate con RNA
Anti-SSB/La	15-20	Fosfoproteina di 48kDa complessata con il trascritto di RNA polimerasi III
Anti-C1q	40-50 (95 nefroLES)	C1q
Anti-fosfolipidi	40-60	Cardiolipina e complessi fosfolipidi-cofattore

malattia in loro assenza. La prima evidenza di questi anticorpi è stata fornita dall'identificazione del fenomeno delle cellule LE (tagocitosi di materiale nucleare da parte di leucociti polimorfonucleari) nel 1948 (29). Sulla base della natura biochimica del target antigenico, gli ANA possono essere distinti in tre principali categorie: gli anticorpi anti-acidi nucleici (DNA, RNA), anti-istoni e anti-antigeni non istonici. Gli ANA sono immunoglobuline IgG o M dirette contro costituenti del nucleo allo stato nativo o denaturato. Se presenti a titolo elevato e persistenti nel tempo, essi sono l'espressione di un processo patologico autoimmune. Il metodo più semplice per classificare gli ANA è fondato sulla loro specificità immunologica nei confronti degli antigeni contro i quali sono diretti. Nell'ambito degli ANA infatti esistono alcuni anticorpi, corrispondenti a determinate specificità antigeniche, che permettono di porre diagnosi di LES ed altri che, pur essendo caratteristici di varianti di LES "classico" (anti-SSA/Ro nel LES neonatale e anti-proteina P ribosomiale nel LES neuropsichiatrico), si riscontrano anche in malattie del connettivo distinte dal LES (27).

Gli anticorpi anti-DNA, di frequente riscontro in corso di LES, si legano allo scheletro di gruppi deossiribosio-fosfato del DNA e riconoscono come antigene almeno tre diverse conformazioni della molecola di DNA: il DNA a singola elica (ssDNA), il DNA a doppia elica o nativo (dsDNA) e la forma Z del DNA, cioè tratti di DNA a doppia elica ad avvolgimento levogiro (30). Gli anticorpi anti-dsDNA sono i più importanti nella malattia e si rinvencono nel 50-90% dei pazienti affetti da LES. Hanno un'elevata specificità, sono utili per la diagnosi e il loro livello correla con l'attività di malattia. Inoltre, sembrano implicati nella patogenesi di alcune manifestazioni della malattia, in particolare della nefropatia lupica (31). Ancora oggi non si conosce la natura biochimica dell'antigene che induce in vivo la produzione di anticorpi anti-dsDNA. Il DNA è di per sé una molecola immunologicamente inerte: si ipotizza dunque che il target in vivo degli anticorpi anti-dsDNA (come anche quello degli anticorpi anti-istone) sia rappresentato da un complesso macromolecolare costituito da DNA e proteine, sulla cui costituzione sono state formulate diverse ipotesi, senza giungere a dati certi (32).

Gli anticorpi anti-istoni, diretti contro proteine che organizzano il DNA, sono di frequente riscontro nel LES indotto da farmaci (33), spesso contemporaneamente agli anti-dsDNA. È stata avanzata l'ipotesi che queste due popolazioni anticorpali siano strettamente correlate e stimolate in vivo da un unico antigene, formato da DNA a doppia elica e istoni: il nucleosoma. Gli anticorpi anti-nucleosoma di classe IgG possono essere identificati nel 70% circa dei casi di LES, e la concentrazione sierica si correla strettamente con l'attività di malattia e con i livelli di proteinuria. Studi recenti dimostrano il ruolo fondamentale del nucleosoma come agente immunogeno in vivo e mediatori del danno tissutale, in particolare modo a livello renale, in pazienti affetti da LES (34). Fra gli ANA diretti verso antigeni non-istonici figurano gli anticorpi contro antigeni nucleari estraibili (ENA) in soluzione salina. In questo vasto gruppo rientrano gli anticorpi anti-5m, gli anti-U1RNP, gli anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. Gli anticorpi anti-5m (da Smith, il nome della paziente nel cui siero sono stati identificati per la prima volta) riconoscono molecole costituite da RNA ricchi in uridina (U1, U2, U4, U5 e U6) e polipeptidi. Diversi studi hanno dimostrato che questi anticorpi si associano all'impegno articolare, renale, cutaneo e vascolare. Non è stata universalmente dimostrata una correlazione fra i titoli di anti-5m e l'attività di malattia. Essi sono altamente specifici del LES, pur riscontrandosi in una bassa percentuale di malati (10-30%) (35). Gli anticorpi anti-U1RNP sono diretti verso un complesso ribonucleoproteico formato da proteine di 70 kDa associate ad RNA ricco in uridina, e, sebbene siano altamente specifici per la connettivite mista, si possono ritrovare nel 20-30% dei pazienti affetti da LES, soprattutto in associazione agli anti-5m. Diversi studi ipotizzano che questi anticorpi sono associati a manifestazioni cliniche peculiari in corso di LES, quali il fenomeno di Raynaud (Fdr) e la sindrome secca (36). Gli anticorpi anti-SSA/Ro e anti-SSB/La, specifici per la sindrome di Sjogren (SS), si associano a quadri clinici particolari di LES, quali le rare forme di lupus ANA negativo ed alcune forme secondarie a deficit del complemento. Inoltre essi, ben si associano con le forme cutanee di LES (in particolare con il lupus cutaneo subacuto) e possono provocare una sindrome nei neonati di madri portatrici di tali autoanticorpi, denominata lupus neonatale (37, 38).

Il aPL sono diretti verso la cardioliipina (aCL) o complessi fosfolipidi-proteine (cofattori), fra i quali importante è rappresentato dalla β_2 -glicoproteina I (β_2 GP1). Presenti nel 50% dei pazienti affetti ES, essi rappresentano un'ampia classe di autoanticorpi, responsabile in vitro dell'inibizione dell'inversione della protrombina in trombina, un fenomeno chiamato Lupus Anticoagulant (LAC). Laenza di questi autoanticorpi si associa ad un maggior rischio di complicanze trombotiche a carico dei arteriosi e venosi e a complicanze di natura ostetrica come poliabortività, ritardo di crescita uterina e morte fetale (39). Gli aPL sono una classe eterogenea di anticorpi che mostrano come caratteristica comune il riconoscimento di proteine plasmatiche a carica negativa, i fosfolipidi (40). Questi anticorpi sono diretti contro una varietà di composti proteici, essendo in grado di riconoscere la folipina, la fosfatidilserina, la fosfatidiletanolamina, e proteine leganti i fosfolipidi (in particolare PI, protrombina, e annessina V).

Il calcoloscopia autoantidropale riscontrabile in corso di LES è possibile identificare anticorpi di contro antigeni presenti sulle superfici cellulari come anticorpi anti-eritrociti, anti-piastine, anti-fociti, che possono essere responsabili dei disordini ematologici della malattia, nonché anticorpi cellulari neuronali, che invece sono stati associati alle manifestazioni neurologiche (41).

Altri autoanticorpi associati a manifestazioni specifiche di malattia sono gli anticorpi anti-sostanza basomiale, descritti per la prima volta negli anni '80 in associazione a manifestazioni psichiatriche di tipo psicotico imputabili a coinvolgimento neurologico in corso di LES (neuro lupus). Allo attuale è noto come questi anticorpi si trovano pressoché esclusivamente in pazienti con LES e possono quindi rappresentare una sorta di "marker" di questa malattia. Le differenze di frequenza tra le diverse etnie studiate (10-20% nelle casistiche europee ed americane, intorno al 60 in quelle asiatiche) sono verosimilmente legate al fatto che la produzione degli anti-P rimane sotto controllo genetico. L'associazione fra anti-P e manifestazioni neuropsichiatriche da LES non è sempre confermata nei diversi studi sinora condotti e ciò può essere legato al fatto che sotto la denominazione di neuro lupus vengono incluse numerose manifestazioni assai diverse tra loro, che necessariamente trovano meccanismi patogenetici comuni. Sulla base delle attuali conoscenze ritiene che gli anti-P non sono associati alle manifestazioni neuropsichiatriche in senso globale, ma episodi psicotici durante i quali si potrebbero riscontrare elevati livelli autoanticorpi nel siero).

olo delle Citochine

Il milieu citochinico svolge un ruolo fondamentale nella regolazione delle cellule immunitarie e la genesi del danno tissutale in corso di LES. Classicamente le citochine, mediatori solubili del tema immunitario, prodotte principalmente dai linfociti T helper, vengono suddivise in anti-inflammatorie e pro-inflammatorie, ma non è possibile stabilire il loro ruolo nella patogenesi delle malattie autoimmuni (43). Ad esempio, il ruolo del tumor necrosis factor (TNF) nel LES è controverso. Il rene di pazienti con nefropatia lupica sono stati riscontrati elevati livelli di TNF e tale molecola sembra avere un ruolo pro-inflammatorio. Tuttavia, la terapia con farmaci biologici che bloccano questa citochina (farmaci anti-TNF) in pazienti affetti da altre malattie autoimmuni quali l'artrite reumatoide, può determinare la produzione di anticorpi ANA ed anti-dsDNA e in rari casi quadri clinici anti-lupus (44).

Elevati livelli elevati di IL-10, correlati con l'attività di malattia, sono stati riscontrati nei pazienti con ES. Questa citochina stimola la proliferazione dei linfociti B e la produzione di anticorpi. Dati preliminari suggeriscono che l'inibizione di IL-10 mediante l'impiego di un anticorpo monoclonale, potrebbe migliorare l'impiego cutaneo ed articolare nonché ridurre l'indice di attività di malattia SLEDAI (Symptomatic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) in pazienti affetti da LES (45). Più recentemente, è stato attribuito al ruolo svolto dalla cosiddetta interferon (IFN) *signature*. Oltre ad

Vitamina D

Un'associazione con varianti geniche di IFN γ , i pazienti con LES presentano elevati livelli sierici di IFN- γ . Inoltre, numerose evidenze hanno dimostrato che i pazienti che ricevono una terapia con IFN in quanto affetti da altre malattie, possono sviluppare autoanticorpi e una malattia simile al lupus (46). Diversi autori hanno focalizzato l'attenzione sulla via dell'interferone γ , che appare iper-espressa in pazienti affetti da questa patologia. Un aplotipo piuttosto comune del fattore di regolazione dell'interferone γ (IRF5) è stato recentemente associato alla malattia, dimostrandosi un potenziale fattore genetico correlato alla suscettibilità per LES (47). L'IFN- α , in grado di legarsi a CD40 di nucleosomi liberi, e complessi autoanticorpi/DNA, indurrebbe la differenziazione e l'attivazione delle cellule dendritiche, stimolando la produzione di citochine da parte di tali cellule. In particolare, le cellule dendritiche plasmatiche (CDP) secernono grandi quantità di IFN di tipo I (IFN- α) dopo esposizione ad infezioni virali, a causa dell'attivazione dei recettori di tipo toll (TLR). I geni indotti da IFN sono iperespressi nella gran parte dei pazienti con LES rispetto a popolazioni sane di controllo o a soggetti con altre malattie reumatiche. Il numero di CDP è ridotto nel sangue periferico dei pazienti, ma le stesse si possono localizzare negli infiltrati cutanei e nelle lesioni renali suggerendo un ruolo patogenetico di tali cellule nello sviluppo della malattia ed in particolare delle manifestazioni cutanee e renali (48).

Il B-lymphocyte stimulator (BlyS), appartenente alla famiglia del TNF, è un'importante molecola grado di stimolare la proliferazione e la sopravvivenza dei linfociti B. Diversi dati suggeriscono un suo ruolo nella patogenesi del LES. Elevati livelli di BlyS sono stati dimostrati nel sangue periferico di pazienti con LES e correlano con il titolo degli anticorpi anti-dsDNA e con l'attività di malattia (49). Recentemente, è stato approvato l'utilizzo di un farmaco in grado di inibire l'azione di BlyS (belimumab, Benlysta con l'indicazione per le forme moderate di malattia in assenza di interessamento renale (50).

L'interesse allo studio delle citochine deriva dalla possibilità di individuare marcatori di attività di malattia, fattori prognostici, e nuove strategie terapeutiche, capaci di neutralizzare questi mediatori. Una completa comprensione degli effetti biologici indotti dalle citochine implicate nella patogenesi del LES e dei loro correlati clinici, è auspicabile per la formulazione di farmaci efficaci nel controllo della malattia.

Numerosi studi hanno dimostrato la presenza di livelli sierici di vitamina D significativamente inferiori nei pazienti affetti da LES rispetto a popolazioni sane di controllo, con un'elevata prevalenza di pazienti con deficit conclamato della vitamina (51). I fattori di rischio per deficit di vitamina D nei pazienti affetti da LES sono molteplici. La terapia cronica con corticosteroidi può alterarne il metabolismo, mentre l'interessamento renale, frequente in questa patologia, può influenzare il processo di idrossilazione, necessario per l'attivazione della vitamina stessa. Inoltre, la ridotta esposizione a raggi solari può ulteriormente influire sul metabolismo e sull'attivazione della vitamina D (52). Alcuni studi hanno dimostrato la presenza di anticorpi diretti contro la vitamina D nel siero di pazienti affetti da LES, che sembrano in grado di correlarsi con l'attività di malattia e con la presenza di anticorpi anti-dsDNA (53).

Un'azione immunoregolatoria della vitamina D è suggerita dall'espressione del recettore per la vitamina D a livello delle cellule coinvolte nella risposta immune (54). La 1,25(OH) $_2$ D $_3$ agirebbe mediante inibizione della proliferazione dei linfociti T e della produzione di autoanticorpi da parte delle cellule B (55). Inoltre, sembra che essa promuova la differenziazione dei monociti a macrofagi, modulandone l'attivazione e stimolando il rilascio di citochine e chemochine pro-infiammatorie (56).

Non sono attualmente disponibili studi relativi all'uso della vitamina D nel trattamento dei pazienti affetti da LES, tuttavia la supplementazione della vitamina in modelli murini di LES (MRL/lpr) migliora e sopravvive in grado di ridurre le complicanze da danno renale, con particolari riferimenti alla proteiuria (57).

Ruolo delle Cellule Immunitarie

Le cellule B hanno un ruolo fondamentale nella patogenesi del LES per le loro pleiotropiche funzioni. È stata osservata una riduzione del numero di cellule B naive ed un aumento del numero di plasmacellule nel sangue periferico nelle fasi di attività di malattia. Oltre a produrre autoanticorpi, che mediano danno tissutale, le cellule B intervengono nel processo di presentazione antigenica alle cellule T, contribuendo quindi allo sviluppo di malattia anche indipendentemente dalla loro capacità di produrre autoanticorpi (58, 59). Una nuova sottopopolazione di cellule B, le cosiddette cellule B regolatorie, è stata recentemente identificata (60). Tale tipo cellulare è in grado di modulare l'equilibrio Th1/Th2, favorire uno switch verso cellule T regolatorie, produrre citochine anti-infiammatorie, come IL-10, portando ad una riduzione dell'attivazione delle cellule dendritiche. Esse rappresentano cellule B mature (CD1d+ CD24+ CD38+) e sono le maggiori produttrici di IL-10 (61). Mediante la secrezione di IFN gamma, determinerebbero la soppressione della differenziazione delle cellule T helper, a loro volta in grado di ridurre lo stato infiammatorio (62).

L'attivazione antigenica mediata da recettore è alterata nelle cellule T e B di pazienti affetti da LES, mentre la cascata del segnale di attivazione è amplificata. Il complesso CD3 del recettore delle cellule T, che riconosce e si lega ad antigeni ed autoantigeni, e invia il segnale di attivazione all'interno della cellula, viene "riavvolto" nelle cellule T, e la catena CD3- ζ è sostituita dalla catena comune FcR- γ (63). Il segnale intracellulare è alterato con l'utilizzo preferenziale della tirosin-chinasi spleinica (Syk) rispetto alla più comune proteina 70-kD ζ -associata (ZAP-70). L'alterata trasduzione del segnale potrebbe anch'essa giocare un ruolo patogenetico: in effetti, sono state descritte diverse disfunzioni delle cellule infettarie di pazienti con LES e in particolare una diminuzione della catena ζ del recettore T cellulare e della proteina-chinasi C, nonché delle fosforilazioni da essa dipendenti, con una ridotta traslocazione di NF-kB p65 (64).

Apoptosi

Uno dei meccanismi che portano alla produzione di autoanticorpi è rappresentato dal fenomeno dell'apoptosi. Questa è un processo fisiologico controllato da specifiche proteasi, denominate caspasi, durante il quale si ha la formazione dei cosiddetti corpi apoptotici, i quali vengono rapidamente fagocitati e digeriti dai macrofagi. Questo processo è fondamentalmente per evitare l'instaurarsi di una risposta infiammatoria (65). Studi in vitro su macrofagi isolati da pazienti affetti da LES hanno evidenziato un difetto nella rimozione dei corpi apoptotici che potrebbe, almeno in parte, essere responsabile della permanenza in circolo di antigeni cellulari, con conseguente attivazione del sistema immunitario (66). Infatti, nei pazienti con LES i bersagli antigenici di molti autoanticorpi sono rappresentati da componenti nucleari (nucleosomi, ribonucleoproteine costituenti gli antigeni Ro e La, fosfolipidi), molti dei quali sono stati evidenziati sulla superficie cellulare. La riduzione della clearance delle cellule apoptotiche potrebbe determinare la prolungata presenza in circolo di questi antigeni self, immunologicamente esposti, ed innescare la risposta autoimmunitaria (67). La riduzione della clearance delle cellule apoptotiche potrebbe essere a sua volta causata da difetti della cascata complementare (68). I pazienti affetti da LES presentano spesso una riduzione dei livelli circolanti di complemento, in particolare modo delle componenti della via classica, ed una deposizione fisiologica il complemento ha la funzione di favorire l'eliminazione di cellule necrotiche o in apoptosi, che possono attivare la via classica del complemento attraverso il legame con il C1q (69). Un difetto nell'uptake delle cellule apoptotiche da parte di monociti/macrofagi è stato dimostrato in pazienti con LES. Questo difetto potrebbe determinare un aumento della necrosi secondaria ed il rilascio di materiale nucleare con proprietà pro-infiammatorie (70).

Autofagia

L'autofagia rappresenta un meccanismo cellulare altamente conservato negli organismi eucarioti che consiste nella promozione del turnover macrocellulare e degli organelli, tramite la via di degradazione lisosomiale. Durante questo processo, porzioni di citoplasma vengono sequestrate all'interno di vescicole delimitate da doppia membrana (autofagosomi). La fusione dell'autofagosoma con il lisosoma porta all'esposizione del materiale citoplasmico alle idrolasi lisosomiali. L'autofagia è stata implicata in una serie di processi fisiopatologici come l'invecchiamento, le neoplasie, l'infarto del miocardio e l'apoptosi (71). Recenti evidenze suggeriscono un ruolo dell'autofagia in alcuni meccanismi chiave della risposta immune, quali la presentazione di antigeni intracellulari legati a molecole MHC di classe II con ripercussioni sull'attivazione e la regolazione di linfociti T CD4+ da parte delle cellule presentanti l'antigene (72). L'autofagia sarebbe implicata anche nella prevenzione dell'infiammazione e dell'autoimmunità come suggerito dalla relazione fra autofagia e rimozione dei corpi apoptotici.

Il ruolo dei neutrofilii: la NETosi

Nella patogenesi del LES il ruolo svolto dai neutrofilii è stato a lungo poco considerato. Recenti studi genetici hanno dimostrato che diversi geni specifici dei neutrofilii sono espressi in modo anomalo nella malattia, e che proteine specifiche dei neutrofilii possono essere presenti nelle urine dei pazienti con LES. Inoltre, gli studi condotti nel 2011 da Lande e da Garcia-Romo hanno rivelato che i neutrofilii dei pazienti con LES possono andare incontro ad una peculiare forma di morte cellulare dei neutrofilii: la NETosi (73, 74). Gli autori del primo studio hanno identificato la presenza di complessi immunogenici composti da peptidi antimicrobici derivati dai neutrofilii e da DNA *self* nei pazienti affetti da LES. Tali complessi sono prodotti dai neutrofilii attivati e si trovano in forma di "reti", costituendo strutture note come trappole extracellulari dei neutrofilii (NET). Queste strutture sono in grado di innescare in modo efficiente l'attivazione dell'immunità innata tramite un'azione sulle CDP mediante attivazione del TLR9, e potrebbero agire come autoantigeni per l'attivazione delle cellule B. Il mediatore chiave sembra essere il peptide anti-microbico LL-37 che, insieme con il peptide neutrofilico umano (HNP), potrebbe evocare una risposta immune verso complessi immuni contenenti DNA (73). Un ruolo fondamentale nella patogenesi del LES è giocato anche da fattori genetici, alla cui trattazione rimandiamo al capitolo "Genetica delle malattie autoimmuni sistemiche".

Manifestazioni cliniche

Il LES è caratterizzato dall'interessamento, non necessariamente contemporaneo, di numerosi organi ed apparati. Possono essere infatti presenti manifestazioni cliniche a carico di cute, mucose, polmoni, reni, sistema nervoso centrale/periferico e di altre importanti organi ed apparati (Tabella 2). Il decorso clinico di questa patologia è estremamente variabile, ma essenzialmente caratterizzato da periodi di recrudescenza e fasi di remissione (75). Astenia, febbre e perdita di peso rappresentano le manifestazioni generali più comunemente associate al LES, e sono rintracciabili in una percentuale di pazienti variabile dal 50% al 100%. In particolare, la febbre può essere manifestazione d'esordio ed un indice di attività di malattia, sebbene possa rappresentare anche il segno di un processo infettivo concomitante (76).

Cute e mucose

Il coinvolgimento muco-cutaneo è una caratteristica tipica della patologia e può assumere molteplici forme. Le lesioni cutanee sono influenzate dall'esposizione ai raggi ultravioletti che, in misura varia-

Tabella 2 - Frequenza dei sintomi nel LES

Sintomo	Frequenza (%)
Astenia	74-100
Febbre	40-80
Perdita di peso	44-60
Artralgie/Artrite	83-95
Cute	80-90
Rash malare	48-54
Fotosensibilità	41-60
Lesioni mucose	27-52
Alopecia	18-71
Fenomeno di Raynaud	22-71
Lesioni vasculitiche	15-34
Nefropatia	50-80
Polmone	24-98
Pleurite	30-45
Versamento	24
Polmonite	29
Cuore	20-46
Pericardite	8-48
Alterazioni ECG	34-70
Apparato gastroenterico	34-73
Linfadenopatia	21-50
Splenomegalia	9-20
Epatomegalia	7-25
Sistema Nervoso Centrale	25-75

bile, ne favoriscono la comparsa. Non a caso la fotosensibilità raggiunge in questa categoria di pazienti una frequenza molto elevata. Nella Tabella 3 è riportata la classificazione delle manifestazioni cutanee associate al LES proposta da Gillian e Sontheimer nel 1982 (77). Secondo questa classificazione, si possono identificare lesioni cutanee cosiddette "specifiche" e le "non specifiche". Tra le manifestazioni "specifiche", espressione dell'aggressione della giunzione dermo-epidermica e dello strato basale cutaneo da parte del processo autoimmune, è possibile effettuare una ulteriore suddivisione in lupus cutaneo acuto, subacuto e cronico. Appartengono al quadro clinico della forma acuta il classico eritema malare "a farfalla", che compare in circa la metà dei pazienti affetti da LES ed è localizzato a livello delle guance e del naso, risparmiando solitamente le pieghe nasolabiali (78).

Apparato muscolo-scheletrico

Il coinvolgimento dell'apparato muscolo scheletrico è piuttosto comune nei pazienti affetti da LES. Artralgie e artriti possono interessare il 70-95% dei pazienti e precedere anche di anni la diagnosi. Il coinvolgimento è tipicamente simmetrico e oligo/poliartricolare con principale interessamento di mani, piedi e caviglie, con rigidità mattutina di breve durata (79). Rispetto all'artrite reumatoide, il processo infiammatorio generalmente non è erosivo e non provoca deformità articolari. Le deformità, quando presenti, sono essenzialmente localizzate a livello di mani e piedi e possono ricondursi all'artropatia di Jaccoud, caratterizzata da contratture e sublussazioni riducibili dovute ad alterazioni tendinee

Tabella 3 - Classificazione delle manifestazioni cutanee associate al lupus eritematoso sistemico proposta da Gilliam e Sontheimer nel 1982.

Specifiche del LE	Non specifiche del LE
Lupus eritematoso cutaneo acuto	Manifestazioni cutanee di origine vascolare: vasculiti (leucocitoclastica o simili panarterite nodosa) vasculopatie: livido reticularis, fenomeno di Raynaud, teleangiectasie
Lupus eritematoso cutaneo subacuto	Lesioni bollose non specifiche del LES: epidermolisi bollosa acquisita simil dermatite erpetica pemfigo eritematoso
Lupus eritematoso cutaneo cronico	porfiria cutanea tarda Alopecia non cicatriziale: effluvium alopecia areata
Lupus eritematoso mucoso	alterazioni dei capelli
Lupus eritematoso anulare	Altre: acanthosis nigricans, ulcere, lichen planus, orticaria, eritema multiforme, anetoderma

(80). L'interessamento dei tessuti molli comprende inoltre versamento intra-articolare, con il possibile riscontro di una tenosinovite proliferativa, raramente causa di rotture tendinee. Con una frequenza variabile dal 2% al 30%, in corso di LES può manifestarsi osteonecrosi della testa del femore, dovuta a diversi fattori di rischio come la terapia corticosteroidica, il vasospasmo e la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (81). La terapia steroidea può facilitare l'insorgenza di una precoce osteoporosi. Malgrie e stanchezza muscolare sono presenti in circa il 70% dei pazienti con LES, ma raramente si tratta di vere e proprie miopati.

Rene

L'impegno renale in corso di LES è un evento di notevole importanza per la sua elevata frequenza (50-80% dei pazienti affetti da LES) e per l'influenza sulla prognosi. Lesioni renali sono riscontrabili nella maggior parte dei pazienti affetti durante i primi tre anni successivi alla diagnosi e solo nel 3-6% dei casi renale si osserva solitamente durante i primi tre anni successivi alla manifestazione di più frequente rappresenta la prima manifestazione di malattia. La proteinuria è la manifestazione di più frequente riscontro e nel 13-26% dei casi si presenta a range nefrosico (>3,5 g/die). Un aumento dei livelli di creatinina sierica si evidenzia nel 30% dei pazienti affetti da nefropatia lupica (81).
Le manifestazioni cliniche della nefropatia lupica sono molteplici e possono essere così suddivise:
• *Nefrite latente*: ematuria e/o lieve proteinuria (<1 g/24h) con edema e ipertensione;
• *Sindrome nefritica*: ematuria, cilindriuria e moderata proteinuria (1-3,5g/24h) con edema e ipertensione;
• *Sindrome nefrosica*: severa proteinuria (≥ 3,5g/24h), ipoproteinemia (albumina plasmatica < 30 g/l), iperlipidemia ed edema severo;
• *Insufficienza renale cronica*: creatinina sierica persistentemente aumentata con ipertensione ed edema ed anemia.
La biopsia renale permette di definire il grado d'impegno d'organo, la prognosi e l'attività di malattia suggerendo un corretto approccio terapeutico. Le lesioni più frequenti, che sono peraltro le più severe sono a carico del glomerulo (glomerulonefrite).
Nel 2004 l'International Society of Nephrology e la Renal Pathology Society hanno pubblicato una revisione della classificazione della nefrite in corso di LES (83) riportata nella Tabella 4.

Tabella 4 - Classificazione della nefrite lupica in accordo con l'International Society of Nephrology e la Renal Pathology Society

CLASSI ISTOLOGICHE:

I) Glomerulonefrite lupica mesangiale a lesioni minime
 Glomeruli normali alla microscopia ottica ma presenza di depositi mesangiali di immunocomplessi all'immunofluorescenza.

II) Glomerulonefrite lupica mesangiale proliferativa
 Ipocellularità mesangiale con espansione della matrice mesangiale. Presenza di isolati depositi sottocellulari o sottocellulari di immunocomplessi visibili alla microscopia elettronica o all'immunofluorescenza ma non alla microscopia ottica.

III) Glomerulonefrite lupica focale
 Glomerulonefrite focale attiva o non attiva, segmentale o globale endo- o extracapillare con coinvolgimento >50% dei glomeruli, tipicamente con depositi sottocellulari focali di immunocomplessi, con o senza alterazioni mesangiali.
 Sottoclassificazione:
 III (A): glomerulonefrite lupica proliferativa focale con lesioni attive;
 III (A/C): glomerulonefrite lupica proliferativa focale e sclerosante con lesioni attive e croniche;
 III (C): glomerulonefrite lupica focale sclerosante con lesioni croniche non attive e cicatrici glomerulari.

IV) Glomerulonefrite lupica diffusa
 Glomerulonefrite attiva o non attiva, segmentale o globale endo- o extracapillare con coinvolgimento $\geq 50\%$ di tutti i glomeruli, tipicamente con depositi sottocellulari diffusi di immunocomplessi, con o senza alterazioni mesangiali. Questa classe è suddivisa in (IV-S) *Glomerulonefrite lupica diffusa segmentale* quando oltre il 50% dei glomeruli coinvolti presentano lesioni segmentali e (IV-G) *Glomerulonefrite lupica diffusa globale* quando oltre il 50% dei glomeruli coinvolti presentano lesioni globali. Per lesione segmentale si intende una lesione che interessa meno del 50% del glomerulo. Questa classe include casi con depositi diffusi di immunocomplessi nella parete delle anse capillari (aspetto ad ansa di "filo di ferro" o "wire loop"); ma senza proliferazione glomerulare.
 Sottoclassificazione:
 IV-S (A): glomerulonefrite lupica diffusa proliferativa segmentale con lesioni attive;
 IV-S (A/C): glomerulonefrite lupica diffusa proliferativa segmentale e sclerosante con lesioni attive e croniche;
 IV-S (C): glomerulonefrite lupica diffusa sclerosante con lesioni croniche non attive e cicatrici;
 IV-G (A/C): glomerulonefrite lupica diffusa proliferativa globale e sclerosante con lesioni attive e croniche;
 IV-G (C): glomerulonefrite lupica diffusa sclerosante globale con lesioni croniche non attive e cicatrici.

V) Glomerulonefrite lupica membranosa
 Presenza di depositi sottocellulari di immunocomplessi globali o segmentali visibili alla microscopia ottica, elettronica o all'immunofluorescenza, con o senza alterazioni mesangiali.
 La classe V può presentarsi in combinazione con la classe III o IV.
 La classe V può mostrare sclerosi avanzata.

VI) Glomerulonefrite lupica sclerosante avanzata
 Oltre il 90% dei glomeruli sono globalmente sclerotizzati in assenza di attività residua.

Le recenti raccomandazioni dell'EULAR e dell'ACR specificano le indicazioni per l'esecuzione di una biopsia renale: in accordo con le raccomandazioni EULAR, vi è indicazione ad eseguire biopsia in presenza di qualsiasi segno di coinvolgimento renale, ed in particolare in presenza di proteinuria $\geq 0,5$ g/24 h, specialmente associata ad ematuria e/o cilindri. La biopsia è indicata anche in caso di ematuria persistente, isolata leucocituria o insufficienza renale non spiegata da altre possibili cause (84). L'ACR raccomanda l'esecuzione di biopsia in caso di aumento della creatinina sierica in assenza di cause alter-native, proteinuria > 1 g/24 h oppure presenza di proteinuria > 0,5 g/24 h ed ematuria, oppure presenza di proteinuria > 0,5 g/24 h e cilindri (85).

Apparato respiratorio

Manifestazioni polmonari clinicamente evidenti possono presentarsi in circa il 4-5% dei pazienti mentre l'interessamento dell'apparato respiratorio anche in forma asintomatica coinvolge oltre il 50% dei malati di LES. La pleurite è la manifestazione più caratteristica e si manifesta generalmente con dolore toracico. Quando presente, il versamento è essenzialmente di natura essudativa di piccola o media entità, più frequentemente bilaterale, e deriva dal deposito di immunocomplessi che alterano la permeabilità dei vasi polmonari (86). La polmonite lupica acuta e l'emorragia alveolare diffusa sono quadri clinici potenzialmente fatali ma piuttosto rari. La prima è caratterizzata da sintomi classici come febbre, tosse e dispnea, mentre la seconda, prognosticamente meno favorevole, è accompagnata da episodi di emottisi, rapida caduta dei livelli di emoglobina e infiltrati alveolari. Più di frequente, soprattutto nei pazienti con una lunga storia clinica di malattia ed in caso di positività per gli anticorpi anti-SSA/Ro, possono osservarsi casi di interstiziopatia con fibrosi (87).

In una percentuale variabile che va dal 18% al 27% dei pazienti si presenta la *shrinking lung syndrome*, o polmone coartato, sindrome restrittiva verosimilmente su base muscolare caratterizzata da progressiva dispnea, insufficienza respiratoria e visualizzazione alla radiografia del torace di *atelectasie* bilobari e sollievo degli emidiatrammi. Un'altra rara complicanza polmonare è l'ipertensione polmonare, presente in circa il 15% dei pazienti. La sua origine è strettamente associata a processi vasculitici che determinano vasospasmo e lo sviluppo di tipiche lesioni proliferative vasali. In alcuni casi essa è una conseguenza di fenomeni embolici polmonari, spesso determinati dalla concomitante presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (87, 88).

Cuore e vasi

L'impegno del sistema cardiovascolare rappresenta una delle manifestazioni cliniche più importanti in quanto contribuisce all'aumentata morbilità e mortalità della malattia. Diverse sono le manifestazioni cardiovascolari in corso di LES, fra le quali occupa un ruolo importante l'aterosclerosi, processo infiammatorio che coinvolge gli endoteili vasali ed è caratterizzato dall'attivazione di cellule immunitarie, con conseguente formazione di una placca intravasale che altera la funzione e la struttura dei vasi stessi. Ai fattori di rischio tradizionali (ipertensione, dislipidemia, vita sedentaria e menopausa precoce) frequenti nei pazienti affetti da LES, si associano fattori di rischio correlati alla malattia stessa come l'infiammazione, l'attività e la durata di malattia, l'impiego di farmaci steroidei, l'iperomocisteinemia e la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi che possono ulteriormente favorire il processo aterosclerotico (89-90). I vasi coronarici rappresentano un bersaglio molto importante del processo aterosclerotico e possono essere coinvolti fino al 16% dei casi (91). Altri disturbi cardiaci in corso di LES sono rappresentati da pericarditi, miocarditi, alterazioni valvolari e coronaropatie. La pericardite è la manifestazione cardiaca più frequente e può essere asintomatica o presentarsi con dolore toracico e sfregamento. Il versamento pericardico, se presente, è rilevabile mediante esame ecocardiografico. Valvulopatie possono presentarsi approssimativamente nel 75% dei pazienti. La valvola mitrale e quella aortica sono quelle più frequentemente coinvolte, generalmente con una insufficienza di grado moderato. L'endocardite di Libman-Sacks, o endocardite verrucosa atipica, è frequentissima al riscontro autoptico. Questa specifica manifestazione è determinata dalla formazione di verruche non batteriche che si localizzano in prossimità dell'apice della valvola mitrale ed aortica. Le lesioni consistono essenzialmente in un accumulo di trombi piastrinici, fibrina, immunocomplessi, cellule mononucleari e corpi ematossinici. L'endocardite è solitamente asintomatica anche se le lesioni possono frammentarsi e produrre potenza di emboli sistemici. Tali lesioni sono state associate alla presenza di anticorpi anti-fosfolipidi che favorirebbero la formazione dei trombi (92). Disturbi della conduzione cardiaca possono essere a conseguenza dei processi infiammatori localizzati a livello cardiaco. Peculiarità è il blocco cardiaco con-

Tutte queste manifestazioni possono essere espressione del coinvolgimento diretto di strutture del sistema nervoso oppure secondarie a complicanze della malattia o al suo trattamento. I deficit cognitivi, che comprendono la perdita di memoria, delle capacità attentive, esecutive, visuo-spaziali e di astrazione, sono abbastanza comuni e possono essere frequenti (fino all'80% dei pazienti) (95, 97). Fenomeni ischemici, documentabili in oltre il 19% dei pazienti affetti da LES, possono essere determinati da molteplici fattori quali aterosclerosi, dislipidemia, ipertensione, presenza di anticorpi anti-fosfolipidi, trattamento con steroidi (97). Sono altresì relativamente comuni anche le manifestazioni epilettiche e la cefalea. Le crisi epilettiche, osservate nel 10-20% dei pazienti, sono generalmente parziali complesse ma possono essere anche semplici. Possono associarsi alla comparsa di psicosi e ad alterazioni focali dell'elettroencefalogramma (98).

Manifestazioni ematologiche

Le manifestazioni ematologiche in corso di LES sono rappresentate da anemia, leucopenia e trombocitopenia. L'anemia è molto frequente nel corso della malattia e sono molteplici i meccanismi che la determinano e comprendono la flogosi, l'insufficienza renale, la comparsa di emorragie, di emolisi, di infezioni e di aplasia midollare. La localizzazione di malattia a livello gastrointestinale e polmonare può determinare stati emorragici che in alcuni casi possono determinare anemia, anche se solitamente la causa principale dei fenomeni emorragici è da ricercare nella terapia protratta con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) (99). In circa il 10% di pazienti è possibile dimostrare un quadro clinico di anemia emolitica autoimmune caratterizzato da positività del test di Coombs, elevato numero di reticolociti, concentrazione ridotta di aptoglobina ed aumento della bilirubina indiretta (100). Anche la leucopenia è frequente in corso di LES, ed è una diretta espressione della attività di malattia. Un numero di leucociti inferiore a 4000/ μ L può essere riscontrato frequentemente, e può coinvolgere sia i linfociti che i polimorfonucleati. La linfopenia, in particolare, è presente in una percentuale variabile dal 20% al 75% dei casi, soprattutto nelle fasi di intensa attività di malattia. La trombocitopenia (piastrine inferiori a 100000/ μ L) è pure frequente: il più delle volte la riduzione del numero delle piastrine è determinata dalla presenza in circolo di anticorpi anti-piastrine, in alcuni casi è invece l'utilizzo di farmaci immunosoppressori a determinare questa condizione. Essa può anche essere una manifestazione della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi ed associarsi a fenomeni trombotici oltre che emorragici. La trombocitopenia è invece molto più rara ed è legata allo stato di flogosi sistemica (99). I quadri clinici ematologici di citopenia descritti possono presentarsi anche contemporaneamente, determinando una condizione di pancitopenia.

Criteri classificativi

LACR ha elaborato nel 1971, rivisitato nel 1982 ed infine nel 1997 i criteri classificativi del LES (101-103). Questi criteri, non diagnostici, possono guidare nell'iniziale valutazione di un paziente con sospetto di LES e sono necessari per la standardizzazione degli studi clinici. Dal 1971 al 1997, grazie soprattutto all'inserimento nell'elenco dei criteri degli autoanticorpi ANA, anti-dsDNA ed anti-Sm, la diagnosi di LES è divenuta più semplice (101-103). In accordo con i criteri del 1997, un paziente è classificato come affetto da LES se sono presenti 4 o più criteri, identificati contemporaneamente e riscontrati in successione (103). Nel 2012 è stato introdotto e validato un nuovo sistema di classificazione, proposto dal gruppo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), caratterizzato da un ampliamento del numero dei criteri (da 11 a 17, divisi in clinici ed immunologici) e da una serie di modifiche, determinate da più recenti acquisizioni in ambito patogenetico e dalle principali criticità che negli anni erano state riscontrate per i precedenti criteri (104). Si può classificare un paziente come affetto da LES in presenza

di almeno 4 criteri, di cui almeno uno clinico e/o immunologico. Questa precisazione deriva dalla necessità di evitare diagnosi di LES basate sulla sola presenza di manifestazioni cliniche, in assenza di una conferma sierologica. In accordo con i criteri 2012, il riscontro di un quadro biptico di nefrite lupica, associato alla positività degli autoanticorpi ANA o anti-dsDNA, è sufficiente per la classificazione di LES (2012).

In particolare, nell'ambito delle manifestazioni cutanee, il rash malare e la fotosensibilità sono state riunite in un unico criterio, alla luce della frequente associazione, e sono state introdotte altre manifestazioni cutanee, sia acute che subacute. Il lupus discoide, considerato come singolo criterio nel 1997, è stato associato, sotto il termine di lupus cutaneo cronico, ad altre manifestazioni cutanee precedenti e non considerate, quali il lupus tumido. Il criterio delle ulcere orali non è stato modificato, ma viene specificata la necessità di escludere altre cause (vasculiti, malattia di Behçet, infezioni, malattie infiammatorie intestinali, artriti reattive). L'alopecia non cicatriziale è stata introdotta de novo, specificando anche per questo criterio la necessità di escludere altre cause (alopecia areata, assunzione di farmaci, deficit di ferro, alopecia androgenica).

Per quanto concerne il criterio articolare, il riscontro radiografico di artrite non deformante ed erosiva, presente nei criteri del 1997, è stato sostituito dalla presenza di sinovite a carico di due o più articolazioni, con tumefazione o versamento, o di artralgie, definite dalla presenza di dolorabilità, localizzata in due o più articolazioni, e rigidità mattutina, di durata pari o superiore ai trenta minuti. La definizione di sinovite non è stata modificata, eccetto per l'introduzione di un criterio temporale (durata del dolore superiore ad un giorno) e definizione specifica del dolore pericardico.

Nell'ambito delle manifestazioni renali al parametro della proteinuria delle 24 ore, è stato affiancato il rapporto proteinuria/creatinuria, più facilmente disponibile nella pratica clinica.

Per quanto riguarda il criterio neurologico, oltre alla psicosi ed alla epilessia già presenti nei criteri del 1997, sono state aggiunte le seguenti manifestazioni: mononeurite multippla, mielite periferica, neuropatia dei nervi cranici, stato confusionale acuto.

I nuovi criteri hanno introdotto inoltre la suddivisione delle alterazioni ematologiche in tre criteri separati quali anemia emolitica, leucopenia/linfopenia e trombocitopenia, con la necessità di un solo riscontro (contro i due precedenti), in assenza di altre possibili cause (assunzione di farmaci, infezioni, ipertensione portale). Per quanto riguarda i criteri immunologici, rispetto ai due indicati nella classificazione del 1997, vengono ora considerati i seguenti 6 criteri distinti: ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anticorpi antistofiliplidi (uno dei seguenti: LAC, falsa positività per il test della sifilide, titolo medio-alto degli anticardiolipina o anti-β2glicoproteina 1), ipocomplementemia e Test di Coombs diretto.

Rispetto ai criteri ACR del 1997, i criteri di classificazione suggeriti dal gruppo SLICC hanno mostrato una maggiore sensibilità, ma una minore specificità (104).

Nella tabella 6 sono riportati in confronto i criteri rivisti del 1997 e quelli del 2012.

Tabella 6. Criteri classificativi del 1997 e del 2012 a confronto.

CRITERI ACR 1997		CRITERI SLICC 2012	
CRITERI CLINICI		CRITERI CLINICI	
1	Rash malare	1	Lupus cutaneo acuto o Lupus Cutaneo Subacuto
2	Rash discoide	2	Lupus Cutaneo Cronico
3	Fotosensibilità	3	Ulcere orali o nasali
4	Ulcere orali e nasofaringee	4	Alopecia non cicatriziale

5	Artiti non erosive che interessano due o più articolazioni periferiche	5	Sinovite o dolorabilità
6	Sierositi (pleurite o pericardite)	6	Sierositi
7	Disturbi Renali	7	Manifestazioni renali
	-proteinuria >0,5 g/die, oppure -proteinuria $\geq 3+$, oppure -cilindri cellulari		
8	Disturbi Neurologici	8	Disturbi Neurologici
	crisi convulsive, oppure psicosi (senza altre cause)		
9	Disturbi Ematologici	9	Anemia emolitica
	anemia emolitica con reticolocitosi, oppure leucopenia (< 4000/ μ l almeno una volta), oppure linfopenia (<1500/ μ l) in ≥ 2 occasioni, oppure trombocitopenia (<100.000/ μ l)		
10	Disturbi Immunologici	1	Anticorpi antinucleo
	anticorpi anti-dsDNA, oppure anticorpi anti-Sm, oppure positività di anticorpi anti-fosfolipidi, LAC o falsa positività al test sierologico per la sifilide	3	Anticorpi anti-Sm
11	Anticorpi Anti-Nucleo	4	Positivtà per anticorpi antifosfolipidi
		5	Riduzione del complemento (C3, C4, CH50)
		6	Positivtà del Test di Coombs diretto

Bibliografia

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365: 2110-21
2. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587-96
3. Danchenko N, Seta JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15: 308-18
4. Kiss E, Regeczy N, Szegedi G. Systemic lupus erythematosus survival in Hungary: results from a single centre. *Rheumatol* 1999; 17: 171-77
5. Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. *III—improved survival in SLE. J Rheumatol* 1997; 24: 1061-65
6. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Halberg P. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 75-80
7. Urowitz MB, Gladman DD. Evolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus* 1999; 8: 253-55
8. Kim WU, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY. Causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 539-45
9. Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today* 1989; 10: 123-6
10. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2011; 378: 831-42
11. Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity* 2005; 38(3): 235-45
12. Gaipl US, Völl RE, Sheriff A, Franz S, Kalden JR, Herrmann M. Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 189-94
13. Pender MP. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity. *Autoimmun Hypothesis. Autoimmune Dis.* 2012; 2012: 189096.