https://printo.it/pediatric-rheumatology/IT/intro

Lupus eritematoso sistemico (LES)

Versione 2016

2. DIAGNOSI E TERAPIA

2.1 Come viene diagnosticata?

La diagnosi di LES si basa su una combinazione di sintomi (come il dolore), segni (come la febbre) e esami del sangue e delle urine, dopo l'esclusione di altre malattie. Non tutti i sintomi e i segni sono presenti in un dato momento e questo rende la diagnosi del LES difficile. Per aiutare a distinguere il LES da altre malattie, i medici dell'American College of Rheumatology hanno studiato un elenco di 11 criteri che, quando presenti in combinazione, indicano la presenza di LES.
Questi criteri descrivono alcuni dei sintomi/anomalie più comuni osservati nei pazienti con LES. Per fare una diagnosi formale di LES, il paziente deve aver presentato almeno 4 di queste 11 caratteristiche in qualsiasi momento dall'inizio della malattia. Tuttavia, medici specializzati possono fare una diagnosi di LES anche in presenza di meno di 4 criteri. I criteri sono:

Sfogo a "farfalla"

Si tratta di uno sfogo rosso tra le guance e sul ponte del naso.

Fotosensibilità

La fotosensibilità è una reazione cutanea eccessiva alla luce del sole. Di solito la pelle coperta dai vestiti non è colpita.

Lupus discoide

Sfogo cutaneo tondeggiante, sollevato e squamoso su viso, cuoio capelluto, orecchie, torace o braccia. Quando queste lesioni guariscono possono lasciare delle cicatrici. Le lesioni discoidi sono più comuni nei

bambini di colore rispetto ad altri gruppi razziali.

Ulcere delle mucose

Piccole piaghe nella bocca o nel naso. Sono di solito indolori, ma le ulcere del naso possono causare perdita di sangue.

Artrite

L’artrite colpisce la maggior parte dei bambini con LES. Causa dolore e gonfiore alle articolazioni di mani, polsi, gomiti, ginocchia o altre articolazioni nelle braccia e nelle gambe. Il dolore può essere migratorio e passare da un’articolazione a un’altra, e si può verificare nella stessa articolazione di entrambi i lati del corpo. L’artrite nel LES di solito non comporta alterazioni permanenti (deformità).

Pleurite

La pleurite è l’infiammazione della pleura, il rivestimento dei polmoni, mentre la pericardite è l’infiammazione del pericardio, il rivestimento del cuore. L’infiammazione di questi tessuti delicati può causare la raccolta di liquidi intorno al cuore o ai polmoni. La pleurite causa un tipo particolare di dolore al petto che peggiora mentre si respira.

Interessamento dei reni

L’interessamento dei reni è presente in quasi tutti i bambini con LES e va da molto leggero a molto grave. All’inizio, è di solito asintomatico e può essere individuato solo tramite l’analisi delle urine e del sangue per valutare la funzionalità renale. I bambini con danni significativi ai reni possono presentare proteine e/o sangue nelle urine e gonfiore, in particolare ai piedi e alle gambe.

Sistema nervoso centrale

L’interessamento del sistema nervoso centrale include mal di testa, attacchi epilettici e manifestazioni neuropsichiatriche come difficoltà di concentrazione e memoria, cambiamenti d’umore, depressione e psicosi (una condizione mentale grave che disturba pensieri e comportamenti).

Disordini delle cellule del sangue

Questi disordini sono causati da anticorpi che attaccano le cellule del sangue. Il processo di distruzione dei globuli rossi (che trasportano

ossigeno dai polmoni alle altre parti del corpo) si chiama emolisi e può causare anemia emolitica. Questa distruzione può essere lenta e relativamente leggera o può essere molto rapida e causare un’emergenza.
La diminuzione del numero di globuli bianchi è detta leucopenia e di solito non è pericolosa nel LES.
La diminuzione della conta della piastrine è detta trombocitopenia. I bambini con diminuzione della conta delle piastrine possono sviluppare rapidamente lividi cutanei e possono presentare sanguinamento in diverse parti del corpo, come tratto digerente, tratto urinario, utero o cervello.

Disturbi immunologici

Questi disturbi si riferiscono agli anticorpi che si trovano nel sangue che indicano il LES:
a) Presenza di anticorpi antifosfolipidi (appendice 1);
b) Anticorpi antinativi del DNA (autoanticorpi diretti contro il materiale genetico delle cellule). Si trovano soprattutto nel LES. Questo test spesso viene ripetuto perché la quantità di anticorpi antinativi del DNA sembra aumentare quando il LES è attiva e il test può aiutare il medico a misurare il livello di attività della malattia.
c) Anticorpi anti-Sm: il nome si riferisce al primo paziente (signora Smith) nel cui sangue sono stati trovati. Questi autoanticorpi si trovano quasi esclusivamente nel LES e spesso aiutano a confermare la diagnosi.

Anticorpi antinucleo (ANA)

Questi autoanticorpi sono diretti contro il nucleo della cellula. Si trovano nel sangue di quasi tutti i pazienti con LES. Tuttavia, un test ANA positivo da solo non dimostra la presenza di LES, poiché il test potrebbe essere positivo anche in altre malattie e può perfino essere debolmente positivo in circa il 5-15 percento dei bambini sani.

2.2 Gli esami sono importanti?

Gli esami di laboratorio possono aiutare a diagnosticare il LES e a decidere quali organi interni sono coinvolti. È importante svolgere esami del sangue e delle urine regolari per monitorare l’attività e la gravità della malattia e per determinare il livello di tolleranza dei

medicinali. Ci sono diversi esami di laboratorio che possono aiutare a fare la diagnosi di LES e a decidere quali farmaci prescrivere e a valutare se i farmaci attualmente prescritti funzionano bene per il controllo dell'infiammazione da LES.

Esami clinici di routine: indicano la presenza di una malattia sistemica attiva con interessamento di diversi organi. La velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C-reattiva (PCR) sono entrambi elevati nell'infiammazione. La CRP può essere normale nel LES, mentre la ESR è elevata. Un aumento della CRP può indicare una complicanza infettiva aggiuntiva. Un emocromo può evidenziare anemia e bassa conta delle piastrine e dei globuli bianchi. L'elettroforesi delle proteine del siero può rivelare un aumento delle gammaglobuline (maggiore infiammazione e produzione di autoanticorpi). Albumina: i livelli bassi possono indicare l'interessamento dei reni. Esami ematochimici di routine possono evidenziare l'interessamento renale (aumento di azotemia e creatinina nel sangue, cambiamenti nelle concentrazioni di elettroliti), anomalie negli esami sulle funzionalità epatiche e aumento degli enzimi muscolari, in caso di coinvolgimento dei muscoli. Esami per la funzionalità epatica ed enzimi muscolari: in presenza di coinvolgimento di muscoli o fegato, i livelli di questi enzimi aumentano. Gli esami delle urine sono molto importanti al momento della diagnosi del LES e durante il follow-up per determinare il coinvolgimento renale. Le analisi delle urine possono evidenziare diversi segni di infiammazione ai reni come globuli rossi o presenza di un'eccessiva quantità di proteine. A volte, può essere richiesto ai bambini con LES di fare la raccolta delle urine delle 24 ore. In questo modo, è possibile scoprire un interessamento precoce dei reni. Livelli di complemento: le proteine di complemento fanno parte del sistema immunitario innato. Alcune proteine di complemento (C3 e C4) possono essere consumate nelle reazioni immunitarie e bassi livelli di queste proteine indicano la presenza di malattia attiva, soprattutto malattia renale. Molti altri esami sono attualmente disponibili per osservare gli effetti del LES su diverse parti del corpo. Quando è colpito il rene viene spesso eseguita la biopsia (rimozione di un piccolo pezzo di tessuto) di un rene. La biopsia del rene offre informazioni preziose sul tipo, grado e età delle lesioni del LES ed è molto utile nella scelta del trattamento giusto. Una biopsia cutanea di una lesione può essere utile per fare una diagnosi della vasculite cutanea e del lupus discoide, o aiuta a determinare la natura

di diversi sfoghi cutanei di una persona con LES. Altri esami includono raggi X del torace (per cuore e polmoni), ecocardiografia, elettrocardiogramma (ECG) per il cuore, funzionalità polmonare per i polmoni, elettroencefalogramma (EEG), risonanza magnetica (RM) o altre scansioni del cervello ed eventualmente biopsie di diversi tessuti.

2.3 Può essere trattata/curata?

Attualmente, non esistono farmaci specifici per curare il LES. Il trattamento aiuta a controllare i segni e i sintomi del LES e a prevenire complicazioni della malattia, compresi i danni permanenti agli organi e ai tessuti. Quando il LES viene diagnosticato, di solito è molto attivo. Durante questa fase, può richiedere dosi elevate di farmaci per controllare la malattia e prevenire danni agli organi. In molti bambini, il trattamento riesce a controllare i sintomi del LES e la malattia può recedere portando a poca o nessuna necessità di trattamento.

2.4 Quali sono i trattamenti?

Non esistono farmaci approvati per il trattamento del LES nei bambini. La maggior parte dei sintomi del LES è dovuta all'infiammazione, quindi il trattamento mira a ridurre tale infiammazione. I farmaci più usati per trattare i bambini con LES rientrano in cinque gruppi:

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS come l'ibuprofene o il naprossene sono usati per controllare il dolore dell'artrite. Sono di solito prescritti solo per un breve periodo di tempo, con istruzioni per ridurre la dose man mano che l'artrite migliora. Diversi farmaci fanno parte di questa famiglia di medicine, compresa l'aspirina. Attualmente, l'aspirina è usata raramente per i suoi effetti antinfiammatori; tuttavia, è ampiamente usata nei bambini con un livello elevato di anticorpi antifosfolipidi per prevenire problemi di coagulazione.

Farmaci antimalarici

Gli antimalarici come l'idrossiclorochina sono molto utili nel trattare e controllare sfoghi cutanei fotosensibili come gli sfoghi nel LES di tipo discoide o subacuto. Potrebbero essere necessari dei mesi prima che questi farmaci abbiano un effetto benefico. Quando somministrati

precocemente, sembra che questi farmaci riducano le fasi acute della malattia, migliorino il controllo della malattia renale e proteggano il sistema cardiovascolare e di altri organi dai danni. Non ci sono relazioni note tra il LES e la malaria. L'idrossiclorochina aiuta a regolare le anomalie del sistema immunitario del LES, che sono significative anche nelle persone affette da malaria.

Corticosteroidi

I corticosteroidi, come il prednisone o prednisolone, sono usati per ridurre l'infiammazione e sopprimere l'attività del sistema immunitario. Rappresentano la terapia principale del LES. Nei bambini con malattia leggera, i corticosteroidi associati ai farmaci antimalarici possono essere l'unica terapia necessaria. Quando la malattia è più grave, con interessamento dei reni o di altri organi interni, si utilizzano in combinazione con farmaci immunosoppressori (vedere di seguito). Il controllo iniziale della malattia di solito non può essere raggiunto senza la somministrazione quotidiana di corticosteroidi per un periodo di diverse settimane o mesi e la maggior parte dei bambini necessita di questi farmaci per molti anni. La dose iniziale di corticosteroidi e la frequenza di somministrazione dipende dalla gravità della malattia e dagli organi interessati. Di solito alte dosi di corticosteroidi endovenosi o orali sono impiegati per il trattamento di anemia emolitica grave, malattia del sistema nervoso centrale e i tipi più gravi di coinvolgimento renale. I bambini hanno un forte senso di benessere e maggiori energie dopo pochi giorni di assunzione di corticosteroidi. Dopo il controllo delle manifestazioni iniziali della malattia, i corticosteroidi vengono ridotti al livello più basso possibile in grado di mantenere il benessere del bambino. La riduzione progressiva della dose di corticosteroidi deve essere graduale, con monitoraggio frequente per accertarsi che le misure di laboratorio e cliniche dell'attività della malattia siano state soppresse.

A volte, gli adolescenti possono essere tentati di interrompere l'assunzione di corticosteroidi o di ridurre o aumentarne la dose; magari perché sono stufi degli effetti collaterali o forse perché si sentono meglio o peggio. È importante che i bambini e i loro genitori capiscano in che modo funzionano i corticosteroidi e che interrompere o cambiare i farmaci senza supervisione medica è pericoloso. Alcuni corticosteroidi (cortisone) vengono prodotti naturalmente dal corpo. Quando si inizia il trattamento, il corpo risponde interrompendo la propria produzione di

cortisone e le ghiandole surrenali che lo producono diventano lente e pigre.
Se i corticosteroidi vengono usati per un periodo di tempo lungo e poi vengono improvvisamente interrotti, il corpo potrebbe non essere in grado di iniziare a produrre abbastanza cortisone per un po' di tempo. Il risultato potrebbe essere una carenza di cortisone potenzialmente mortale (insufficienza surrenalica). Inoltre, la riduzione troppo rapida della dose di corticosteroidi può causare la ricomparsa della malattia.

Terapia immunosoppressiva

Questi farmaci includono azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetile e ciclofosfamide. Agiscono in maniera diversa dai farmaci corticosteroidei e reprimono l'infiammazione. Questi farmaci vengono usati quando i soli corticosteroidi non sono in grado di controllare il LES e aiutano i medici a ridurre le dosi giornaliere di corticosteroidi per diminuire gli effetti collaterali controllando le caratteristiche del LES.
Il micofenolato mofetile e l'azatioprina sono somministrati sotto forma di pillole e la ciclofosfamide può essere somministrata sotto forma di pillole o per via endovenosa. La terapia con ciclofosfamide è usata nei bambini con coinvolgimento grave del sistema nervoso centrale. Il metotrexato è somministrato sotto forma di pillole o iniezione sottocutanea.

Biologici

I farmaci biologici (spesso chiamati semplicemente biologici) comprendono agenti che bloccano la produzione di autoanticorpi o l'effetto di una molecola specifica. Uno di questi farmaci è il rituximab, che viene usato principalmente quando il trattamento standard non riesce a controllare la malattia. Il belimumab è un è un anticorpo monoclonale completamente umano che inibisce lo stimolatore dei linfociti B ed è stato approvato per il trattamento dei pazienti adulti con LES . In generale, l'uso di farmaci biologici nei bambini e negli adolescenti con LES è ancora sperimentale.
La ricerca nel campo delle malattie autoimmuni e in particolare nel LES è molto intensa. L'obiettivo futuro è determinare i meccanismi specifici dell'infiammazione e dell'autommunità, per migliorare le terapie senza sopprimere l'intero sistema immunitario. Attualmente, sono in atto diversi studi clinici che interessano il LES. Includono la sperimentazione di nuove terapie e la ricerca per aumentare la conoscenza dei diversi

aspetti del LES nell’infanzia. Questa ricerca attiva e continua rende il futuro sempre più luminoso per i bambini affetti da LES.

2.5 Quali sono gli effetti collaterali della terapia farmacologica?

I farmaci usati per il trattamento del LES sono piuttosto utili nel trattare i suoi segni e sintomi. Come tutti i farmaci, possono avere diversi effetti collaterali (per una descrizione dettagliata degli effetti collaterali, vedere la sezione sulla terapia farmaceutica).

I FANS possono causare effetti collaterali come disturbi allo stomaco (devono essere assunti dopo i pasti), facilità nella formazione di lividi e, raramente, alterazioni nelle funzionalità renali o epatiche. I farmaci antimalarici possono causare modifiche alla retina oculare e quindi i pazienti devono sottoporsi a visite oculistiche regolari presso uno specialista (oftalmologo).

I corticosteroidi possono causare un’ampia varietà di effetti collaterali sia nel breve, sia nel lungo termine. I rischi di questi effetti collaterali sono maggiori quando sono richieste dosi elevate di corticosteroidi e quando vengono utilizzati per un periodo esteso. I principali effetti collaterali comprendono: Modifiche dell’aspetto fisico (es. aumento di peso, guance gonfie, aumento della peluria, alterazioni della pelle con strie viola, acne e facilità nella formazione di lividi). L’aumento di peso può essere controllato tramite una dieta ipocalorica e l’esercizio fisico. Maggior rischio di infezioni, in particolare varicella. Un bambino che assume corticosteroidi ed è stato esposto alla varicella, deve consultare un medico il prima possibile. L’immediata protezione contro la varicella può essere ottenuta tramite la somministrazione di anticorpi preformati (immunizzazione passiva). Problemi allo stomaco come la dispepsia (indigestione) o bruciore di stomaco. Questo problema può richiedere l’uso di farmaci antiulcera. Soppressione della crescita Gli effetti collaterali meno frequenti comprendono: Pressione del sangue elevata Debolezza muscolare (i bambini potrebbero avere difficoltà nel salire le scale o nello scendere da una sedia). Disturbi nel metabolismo del glucosio, in particolare in caso di predisposizione genetica al diabete Cambiamenti di umore compresi depressione e sbalzi d’umore. Problemi agli occhi come opacamento del cristallino dell’occhio

(cataratta) e glaucoma. Perdita di massa ossea (osteoporosi). Questo effetto collaterale può essere ridotto con l’esercizio fisico, mangiando cibi ricchi di calcio e assumendo calcio e vitamina D extra. Queste misure preventive devono essere avviate non appena si iniziano ad assumere dosi elevate di corticosteroidi. È importante notare che la maggior parte degli effetti collaterali dei corticosteroidi è reversibile e scompare quando la dose viene ridotta o interrotta
Anche la terapia immunosoppressiva, inclusi i biologici, ha effetti collaterali che possono diventare gravi.

2.6 Quanto deve durare il trattamento?

Il trattamento deve durare finché la malattia persiste. È generalmente accettato che nella maggior parte dei bambini affetti da LES i farmaci corticosteroidi difficilmente vengono interrotti completamente. Perfino una terapia di mantenimento a lungo termine con una dose di corticosteroidi molto bassa può ridurre la tendenza di ricomparsa e mantenere la malattia sotto controllo. Per molti pazienti, potrebbe essere la migliore soluzione per prevenire il rischio di ricomparsa. Tali dosi basse di corticosteroidi hanno pochissimi effetti collaterali, e generalmente molto leggeri.

2.7 Quali sono le terapie complementari/non convenzionali?

Esistono molte terapie complementari e alternative e ciò potrebbe confondere i pazienti e le loro famiglie. Pensate bene ai rischi e ai vantaggi derivanti da queste terapie poiché esistono pochi vantaggi comprovati e possono essere costose sia in termini di tempo che denaro, sia di rischio per il bambino. Se intendete considerare terapie complementari e alternative, parlate di tali opzioni con il vostro reumatologo pediatraico. Alcune terapie possono interagire con i farmaci convenzionali. La maggior parte dei medici non sarà contraria, a condizione che seguiate i loro consigli. È molto importante non interrompere l’assunzione dei farmaci prescritti. Quando i farmaci sono necessari a mantenere la malattia sotto controllo, può essere molto pericoloso interromperne l’assunzione se la malattia è ancora attiva. Parlate dei vostri dubbi con il medico del bambino.

2.8 Che tipo di check-up periodici è necessario effettuare?

È importante sottoporsi a visite frequenti perché molte condizioni che si possono verificare nel LES possono essere prevenute o trattate più facilmente se individuate precocemente. In genere, i bambini affetti da LES hanno bisogno di essere visitati almeno ogni 3 mesi da un reumatologo. Se necessario, deve essere richiesto il consulto di altri specialisti: dermatologi pediatrici (cura della pelle), ematologi pediatrici (malattie del sangue) o nefrologi pediatrici (malattie renali). Anche gli operatori sociali, gli psicologi, i nutrizionisti e altri professionisti sanitari sono coinvolti nella cura dei bambini con LES.
I bambini con LES devono essere sottoposti a controlli regolari della pressione del sangue, esame delle urine, emocromo, analisi degli zuccheri nel sangue, test di coagulazione e controllo dei livelli di controllo dei livelli di complemento e degli anticorpi antiDNA'. Sono obbligatori anche esami del sangue periodici per tutto il decorso della terapia con agenti immunosoppressori per accertarsi che i livelli di cellule ematiche prodotti dal midollo osseo non diventino troppo bassi.

2.9 Quanto dura la malattia?

Come indicato sopra, non esiste una cura per il LES. I segni e i sintomi del LES possono essere minimi o perfino assenti se i farmaci vengono assunti regolarmente e come prescritto dai reumatologi pediatrici. Tra gli altri fattori, la mancata regolarità nell'assunzione dei farmaci, infezioni, stress ed esposizione alla luce del sole possono causare il peggioramento del LES; tale peggioramento è anche noto come "recidiva del lupus". Spesso è molto difficile prevedere quale sarà il decorso della malattia.

2.10 Qual è l'evoluzione a lungo termine (prognosi) della malattia?

L'esito del LES migliora notevolmente con il precoce e prolungato controllo della malattia che può essere ottenuto grazie all'uso di idrossiclorochina, corticosteroidi e terapia immunosoppressiva. Molti pazienti con insorgenza del LES nell'infanzia raggiungono un ottimo stato di salute. Tuttavia, la malattia può essere grave e potenzialmente mortale e può essere attiva per tutta l'adolescenza e l'età adulta.
La prognosi di LES nell'infanzia dipende dalla gravità

dell’interessamento degli organi interni. I bambini con malattia significativa ai reni o al sistema nervoso centrale richiedono un trattamento aggressivo. Al contrario, sfoghi e artrite leggeri possono essere facilmente controllati. Tuttavia, la prognosi per il singolo bambino è relativamente imprevedibile.

2.11 È possibile guarire completamente?

Di solito, se la malattia viene diagnosticata precocemente e trattata adeguatamente in una fase precoce, si risolve e può andare in remissione (assenza di tutti i segni e i sintomi del LES). Tuttavia, come già detto, il LES è una malattia cronica non prevedibile e i bambini che ricevono la diagnosi di LES di solito rimangono sotto cura medica con continua assunzione di farmaci. Spesso, quando il paziente raggiunge l’età adulta deve essere seguito da uno specialista per adulti.