

**Relazione presentata all'incontro Medici - Pazienti  
tenutosi a GENOVA: Sabato 13 Novembre 1999**

**pubblicata su ICARO n. 29**

## **La "Terapia di Supporto" nei pazienti affetti da LES**

**Dott. Edoardo Rossi**

Divisione di Ematologia I, Osp. S. Martino, Genova

Per introdurre l'argomento "*terapia di supporto*" ritengo necessario fare una rapida revisione dei risultati clinici ottenuti negli ultimi sessant'anni sulla patologia.

### **UN'OCCHIATA AL PASSATO**

I primi dati statistici, relativi alla sopravvivenza di un congruo numero di pazienti affetti da LES, risalgono al 1939 ad opera di Bywaters e Bawer. Essi riportano, su 55 pazienti, una sopravvivenza a due anni di solo il 47%, un dato particolarmente negativo, ma dobbiamo ricordare che si tratta di dati clinici su una popolazione di pazienti in cui la diagnosi di malattia era fatta esclusivamente sulla base di segni clinici; siamo, infatti, in un'era in cui non erano state scoperte le cellule LE (primo dato laboratoristico espressivo di malattia, scoperto nel 1948 da Hargraves), e il trattamento terapeutico era soltanto supportivo, non era stato ancora introdotto nella terapia il corticosteroide (ironicamente anch'esso disponibile nella terapia nello stesso 1948), né altri immunodepressori chimici. Nel decennio dal 1950 al 1960 l'andamento della malattia è stato sconvolto dalla disponibilità su larga scala dei due sopra citati presidi: diagnostico e terapeutico. In uno studio, condotto su 299 pazienti da Kellum e Haserich e pubblicato nel 1964, la sopravvivenza a due anni era salita all'80% e quella a 10 anni era del 54%. Un costante progresso sulla conoscenza della malattia, attraverso gli studi laboratoristici e le sperimentazioni sugli animali, e la scoperta di nuovi farmaci immunodepressori ha consentito di migliorare sempre più i risultati terapeutici. Una pubblicazione di Wallace del 1990, in cui sono riportati i dati clinici relativi a 464 pazienti, rivela una sopravvivenza del 98% a due anni e del 93% a dieci anni. I dati recentemente riportati dal gruppo di Toronto (Urowitz, 1999) rilevano una sopravvivenza attuale a vent'anni sovrapponibile a quella che lo stesso gruppo osservava, nel 1974, a cinque anni.

Ribadisco che i risultati ottenuti sono il frutto di lunghi studi clinici, laboratoristici e strumentali e che sono maturati dall'esperienza ottenuta grazie a decenni di utilizzo dei farmaci attualmente routinari e basilari nel trattamento della malattia.

### **UNO SGUARDO NEL FUTURO**

La ricerca clinica e biologica sulla malattia è fiorente. Il 4 marzo 1999 a Londra si è tenuto un Congresso intitolato: "Il Lupus Eritematoso Sistemico nel prossimo millennio – guardando nella sfera di cristallo", in cui ricercatori e clinici di fama internazionale si sono riuniti per presentare gli indirizzi più recenti nella ricerca biologica della malattia (destinati ad offrire prospettive terapeutiche future) e le sperimentazioni più avanzate nel trattamento clinico. Tra i principali presidi terapeutici in sperimentazione sono stati ricordati:

1. *il dehidro-epiandrosterone* (DHEA), un debole steroide androgenico carente nei pazienti affetti da LES e valido nel trattamento delle forme di malattia scarsamente aggressive (risparmiatore di steroide nella malattia stabile);
2. *la bromocriptina*, inibitore della prolattina, con effetti terapeutici nelle forme cutanee e nelle sierositi;
3. farmaci capaci di modulare gli effetti dei mediatori infiammatori: *acidi grassi del gruppo omega-3* (acido eicosapentenoico e docosaenoico contenuti nell'olio di pesce e da noi utilizzati da oltre 10 anni, particolarmente per la prevenzione degli aborti ricorrenti conseguenti alla presenza di lupus anticoagulanti e anticorpi antifosfolipidi), inibitori della sintesi del tromboxano A2 (DP-1904), inibitori della 5-lipoossigenasi

(Zileuton), inibitori della sintesi dell'Ossido di Azoto (per gli effetti anti-aterogenetici) ed un recente studio clinico multicentrico con un inibitore dell'elastasi neutrofila umana (DMP 777-006);

4. *la Ciclosporina A* nella nefropatia lupica;
5. *il Micofenolato Mofetile*, tale farmaco è da noi utilizzato in sperimentazione da oltre due anni con buoni risultati clinici (risposta clinica in 15 su 15 pazienti sottoposte al trattamento) e con scarsi effetti collaterali. Una recente pubblicazione di un gruppo tedesco riporta analoghi risultati su 10 pazienti;
6. *il farmaco LJP 394*, capace di indurre tolleranza sui B linfociti;
7. *l'anti-CD40-ligand*, capace di bloccare le interazioni tra B e T linfociti e l'attivazione dei T linfociti;
8. *anticorpi contro marcatori specifici T linfocitari* come il CD4 e il CD5;
9. *anticorpi contro la frazione C5 del complemento*, capaci di bloccare l'attacco in membrana degli immunocomplessi;
10. *anticorpi monoclonali* e farmaci (AS101) capaci di bloccare la produzione dell'interleuchina 10;
11. *l'immunoablazione attraverso il trapianto autologo di cellule staminali* (di cui il professor Marmont è stato promotore).

Il grande fermento di interessi clinici e biologici sul LES è rivolto alla risoluzione della patologia con i minori effetti collaterali possibili. Nello stesso Congresso M Petri (Baltimora USA) ricorda le problematiche cardiovascolari conseguenti al trattamento prolungato con il corticosteroide ed in particolare i problemi legati all'arteriosclerosi.

Ferma restando l'incontestabile importanza del trattamento convenzionale sull'andamento della malattia, devo ricordare che purtroppo vi sono gli

### **EFFETTI INDESIDERATI DEI FARMACI**

di cui riporto i più significativi correlati ai farmaci attualmente in uso nella mia esperienza clinica:

- CORTISONE: aspetto cushingoide, osteoporosi, ulcera gastrica, dislipidemia ed arteriosclerosi, irregolarità mestruali, irsutismo, cataratta, glaucoma
- ANTIMALARICI: ridotta acuità visiva, neuropatia periferica, vertigini, prurito, orticaria, iperpigmentazione cutanea, leucopenia, retinopatia, nausea
- ENDOXAN: nausea, vomito, cistite, alopecia, mielotossicità, insufficienza gonadica, teratogenesi, cancerogenesi
- AZATIOPRINA: nausea, vomito, mielotossicità, epatopatia, rash
- METHOTREXATE: nausea, vomito, mielotossicità, epatotossicità, stomatiti
- CICLOSPORINA A: rash, ipertrofia gengivale, irsutismo, nefrotossicità, ipertensione, epatotossicità
- DANAZOLO: epatotossicità, irsutismo, amenorrea
- DESOSSIEPIANDROSTERONE (DEA): irsutismo, irregolarità mestruali
- MICOFENOLATO MOFETILE: gastrotossicità, modica anemia.

Sappiamo che per ridurre gli effetti indesiderati dei farmaci sono disponibili

### **TERAPIE DI SUPPORTO CLASSICHE**

di tipo farmacologico di cui faccio alcuni esempi:

- per la problematica della dislipidemia ed aterosclerosi e della potenzialità dei danni vascolari conseguenti all'uso prolungato del corticosteroide e di altri immunodepressori sono state proposte misure dietetiche, la riduzione di altri fattori di rischio vascolare come il fumo e l'abuso di alcool, la riduzione dell'iperomocisteinemia (di frequente riscontro) con supporto di vitamina B6, B12 e folati, l'utilizzazione di acidi grassi del gruppo omega-3;
- per la problematica dell'osteoporosi, in parte conseguente all'uso dei corticosteroidi, in parte legata alle problematiche ormonali, in parte alla ridotta esposizione ai raggi solari, o alla produzione di citochine che incidono sulla demineralizzazione ossea, i bifosfonati, gli alendronati ed il pamidronato sono in grado di migliorare e/o prevenire la problematica;





