

L'interessamento neuro-psichiatrico nel lupus eritematoso sistemico: a che punto siamo?

Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: where are we now?

M. Govoni, N. Rizzo, G. Castellino, M. Padovan, F. Trotta

Sezione e Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Ferrara

SUMMARY

When dealing with neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE) there are still many controversial topics. In 1999 the American College of Rheumatology gave classification criteria for 19 clinical syndromes. However major problems are still related to low specificity of some of them such as headache, cognitive impairment or mood disorders. Even though a frequency of CNS involvement from 14 to 75% has been described, depending on both the population studied and the methodology of assessment, a lower frequency ranging from 21 to 28 % derived by larger case series seems more realistic. The introduction of the concept of "borderline cases", proposed by Italian Study Group for NP-SLE, is based both on clinical and instrumental evaluation and could represent a useful tool when dealing with conditions which do not fulfil ACR classification.

Also the relationship between SLE activity and NP involvement is a debated issue. Concerning pathogenesis, it seems reasonable to consider multifactorial mechanisms related to antibody-mediated damage, antiphospholipid pro-thrombotic effect, non-inflammatory vasculopathy and cytokines mediated cytotoxicity. However, direct and unequivocal evidence for the implication of any of the above-mentioned mechanisms is still lacking.

Although a wide range of neuroimaging tools have been used to evaluate CNS involvement, no single technique has proven to be definitive and, when dealing with a patient with suspected NPSLE, it is important to combine different diagnostic techniques. Due to the lack of effective imaging along with limitation in knowledge of underlying pathogenetic mechanisms and paucity of histopathologic findings, therapeutic approach in NPSLE remains a difficult issue and is currently based on personal experience. Italian Study Group for NP-SLE proposes the creation of a national registry on NPSLE to validate ACR classification criteria. Furthermore, the possibility to collect large series and stratifying them for each of the included neuro-psychiatric syndromes seems a good strategy for planning multicentric controlled therapeutic trials in the near future.

Reumatismo, 2005; 57(4):215-225

INTRODUZIONE

In un recente editoriale apparso sulla rivista *Neurology*, Robin L. Brey e Michelle A. Petri, hanno ben sintetizzato lo stato attuale delle conoscenze sul lupus eritematoso sistemico (LES) neuro-psichiatrico (NP): "miles to go before we sleep" (1). Da almeno due decenni questo argomento con-

tinua infatti ad essere oggetto dell'interesse di clinici e ricercatori, ma nonostante i risultati raggiunti le questioni ancora aperte superano le certezze acquisite soprattutto in tema di definizione, frequenza, patogenesi, approccio diagnostico e terapeutico (2-5). In questi diversi ambiti le nostre conoscenze si sono stratificate in modo non uniforme, registrando i maggiori progressi sul versante clinico, mentre le maggiori incertezze attengono a quello patogenetico e terapeutico.

Definizione

Tra le ragioni che hanno reso accidentato il percorso verso l'attuale definizione di LES- NP vi è senza dubbio il grande *polimorfismo clinico* che, di fatto, traduce l'intrinseca complessità anatomico-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Marcello Govoni
c/o Sezione di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara
Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna
C.so Giovecca 203 - 44100 Ferrara
E-mail: gvl@unife.it

funzionale del sistema nervoso. La faticosa opera di sistematizzazione di questa materia, dopo alcuni pur lodevoli tentativi (6, 7), ha trovato una più organica espressione solo in anni recenti quando, nel 1999, un "comitato ad hoc", sotto l'egida dell'ACR, ha redatto i criteri classificativi di cui oggi disponiamo (8). A distanza di quasi sei anni dalla loro pubblicazione è ora possibile tracciare un primo, seppure sommario, bilancio.

Non v'è dubbio che i criteri ACR abbiano messo a disposizione della comunità scientifica un sistema di nomenclatura e normativo di riferimento oggi imprescindibile per quanti intendano occuparsi di LES-NP, oltre ad aver contribuito a determinare una significativa accelerazione del sapere e dell'interesse scientifico in vari ambiti specialistici.

Tra gli elementi di maggiore rilevanza introdotti dalla classificazione ACR in primo luogo va registrato l'allargamento a 19 sindromi cliniche (12 attinenti al SNC e 7 al SNP) il pannello dei quadri di interessamento NP osservabili (Tab. I).

Rispetto a quanto previsto dai criteri classificativi ARA per il LES del 1980 (modificati poi nel 1997) che includevano solamente la *psicosi* e le *convulsioni*, tale ampliamento ha rappresentato un significativo passo in avanti ed è certamente più rispondente alla realtà clinica.

In secondo luogo, per ciascuno dei quadri sindro-

Box 1 - Definizione di LES neuropsichiatrico (secondo la classificazione ACR 1999).

"Neuropsychiatric lupus erythematosus includes the neurologic syndromes of the central, peripheral and autonomic nervous system and the psychiatric syndromes observed in patients with SLE in which other causes have been excluded".

mici identificati, la classificazione ACR ha meticolosamente puntualizzato criteri di definizione, di diagnosi e di esclusione suggerendo, nel contempo, la metodologia e gli strumenti più appropriati per il loro accertamento (cfr. www.rheumatology.org/at/1999/aprilappendix.html).

In terzo luogo, la classificazione ACR ci ha consegnato una definizione di LES-NP (cfr. box 1) anche se, a ben guardare, quasi nulla è cambiato rispetto a quanto - già vent'anni prima - Kassan e Lockshin avevano proposto quando, riferendosi alla definizione di complicanze NP in corso di LES, così si esprimevano: "una alterazione della funzione neurologica, identificata tramite una anamnesi e un esame obiettivo attento, che abbia provocato una modifica dello stato precedente, ove sia possibile escludere un movente infettivo, un trauma, una neoplasia o un'altra malattia neurologica indipendente" (9). In entrambe le definizioni appare evidente come la diagnosi di complicanza neuropsichiatrica in corso di LES sia - ancora oggi - essenzialmente una diagnosi di esclusione, mancando elementi di attribuzione certi e incontrovertibili che abbiano carattere patognomico. Evidentemente su questo fronte, allo stato attuale delle conoscenze non è possibile andare oltre.

Non v'è dubbio che un aspetto che rende tuttora problematico il corretto inquadramento dei pazienti con manifestazioni NP in corso di LES sia la "aspecificità" di certi quadri pur compresi nella classificazione ACR. Non è un caso che, all'indomani della sua pubblicazione, siano già apparse in letteratura alcune revisioni critiche che hanno ben sottolineato tale problema. Nella prima di queste, Autori finlandesi hanno dimostrato come *la cefalea, le sindromi ansiose, i disturbi del tono dell'umore, le disfunzioni cognitive di minore entità ed i quadri di interessamento neuropatico periferico non documentati da indagini elettrofisiologiche* occorrono nei controlli con frequenze simili a quanto osservato in corso di LES; la loro esclusione dall'elenco proposto dall'ACR determinerebbe, in effetti, un significativo incremento della specificità diagnostica delle rimanenti manifestazioni NP, quantificabile in una sensibile variazione dal 46 al

Tabella I - Sindromi neuropsichiatriche osservabili in corso di LES (secondo la classificazione ACR 1999).

SNC:

- Meningite asettica
- Disordini cerebrovascolari
- Sindrome demielinizzante
- Cefalea
- Disordini del movimento (corea)
- Mielopatia
- Disordini comiziali
- Stato confusionale acuto
- Disturbi d'ansia
- Disfunzioni cognitive
- Alterazioni del tono dell'umore
- Psicosi

SNP:

- Poliradiculoneuropatia acuta demielinizzante (S. di Guillain-Barré)
- Disordini autonomici
- Mononeuropatie (singole o multiple)
- Miastenia gravis
- Plessopatie
- Polineuropatie

93% (10). In un ulteriore contributo, neurologi olandesi hanno condotto una revisione sistematica della letteratura passando al setaccio quanto pubblicato sull'argomento a partire dal 1980, identificando trenta sindromi a carico del SNC e due malattie neuro-psichiatriche (11, 12). Adottando una rigorosa ed analitica metodologia e tenendo conto della loro plausibilità clinica e patogenetica, i vari quadri clinici selezionati sono stati collocati in tre categorie principali: *manifestazioni lupus-indotte*, *lupus-associate* e *secondarie*. Ne è risultato un elenco di 16 sindromi cliniche giudicate accettabili come lupus-indotte, in larga parte sovrapponibile a quello proposto dall'ACR, ma con alcune differenze degne di nota (Tab. II): alcuni quadri sindromici sono stati maggiormente dettagliati mentre per altri, come la cefalea (tout court) e le sindromi demielinizzanti, pur inclusi nella classificazione ACR, è stata proposta la eliminazione. Se da un lato quanto suggerito da queste revisioni ha una sua giustificazione e ragionevolezza è altrettanto vero che proprio quelle situazioni identificate come troppo aspecifiche e pertanto ritenute eliminabili dalla classificazione ACR, connotano una larga porzione di pazienti che potrebbero però essere comunque affetti da un interessamento NP iniziale o sfumato. La cefalea, per citare un esempio, è situazione emblematica.

Tabella II - Sindromi neuropsichiatriche osservabili in corso di LES (classificazione modificata da Jennekens e Kater, 2002).

SNC:
• Meningite asettica
• Disordini cerebrovascolari
- Stroke
- TIA
• Mielopatia, neuropatia ottica
- Mielopatia e neuropatia ottica (S. di Devic)
- Mielopatia isolata
- Neuropatia ottica isolata
• Pseudotumor cerebri
• Disordini del movimento
- Corea
- Parkinsonismo
- Disordini cerebellari
• Convulsioni epilettiche
• Delirio (o encefalopatia)
• Disfunzioni cognitive
- Alterazioni cognitive
- Demenza
• Psicosi
• Disturbi d'ansia
• Alterazioni del tono dell'umore

Il problema è che - data la scarsità di studi prospettici - in realtà non sappiamo esattamente quale sia la rilevanza prognostica a medio e lungo termine di questi quadri la cui esatta collocazione resta, pertanto, questione aperta.

La controversia tra la necessità di avere un setaccio classificativo a maglie sufficientemente ampie per non ritenere impropriamente condizioni che poco hanno a che vedere con la malattia di base, ma ad un tempo sufficientemente fitto da non rischiare di perdere quadri potenzialmente rilevanti sotto il profilo prognostico, ha rappresentato uno dei punti posti all'ordine del giorno nell'agenda di lavoro del *Gruppo di Studio Italiano sul lupus neuro-psichiatrico* costituitosi su mandato della Società Italiana di Reumatologia nel 2002.

Tra i risultati di questa intrapresa, oltre alla creazione, prima inedita, di un network nazionale multicentrico che ha messo "in rete" le competenze maturate in questi anni da diversi gruppi che si occupano di questo settore della patologia, va considerata la introduzione del concetto di quadri "borderline" nell'ambito dei quali collocare quelle situazioni cui appena sopra si accennava. Con questa terminologia si intende riferirsi a condizioni caratterizzate da una sfumata e/o "aspecifica" espressività clinica, includendo cioè i quadri sopra accennati, e dalla concomitante presenza di alterazioni o anomalie strumentali documentabili con la risonanza magnetica, la SPECT o indagini elettrofisiologiche (EEG, PEMM, EMG...); in questi casi sono da considerare come elementi valutativi aggiuntivi la rilevanza clinica del quadro "neuropsichiatrico" ovvero l'entità del disturbo (quantificabile ad esempio, in rapporto alla necessità di ricorso a farmaci sintomatici e/o all'interferenza che esso determina sulla qualità vita), l'epoca di insorgenza (prima o dopo l'esordio della malattia lupica), sia il fatto che esso sia isolato o si presenti in un contesto nel quale siano già manifeste altre anomalie neuropsichiatriche. In assenza di tali elementi è assai difficile o quantomeno discutibile attribuire dignità di complicità NP ad una cefalea non chiaramente insorta dopo l'esordio della malattia, a sfumate disfunzioni cognitive che si esprimono sotto forma di lievi disturbi mnesici, ad una isolata reazione ansiosa o ad un modesto stato depressivo probabilmente più correttamente inquadrabile nell'ambito di una più che giustificata reazione psicopatologica alla malattia cronica di base. La scelta di condizionare l'inquadramento di tali situazioni al soddisfacimento del duplice criterio clinico e strumentale, pur senza essere risolutivo ci

pare introduca un ulteriore elemento di caratterizzazione che può contribuire a ridurre il margine di "aspecificità" già da altri sottolineato.

L'introduzione del concetto di "quadri *borderline*", che ci pare in via prudenziale più accettabile, si propone, in ultima analisi, di offrire non solo una precisazione nosografica nell'ambito della classificazione ACR, ma anche di fornire uno strumento gestionale di quelle situazioni che potrebbero meritare una più attenta osservazione nel tempo ed un iter valutativo più complesso comprendente anche le più moderne metodiche di neuroimaging capaci di fornire informazioni di carattere funzionale il cui corrispondente morfologico potrebbe non essersi ancora reso evidente.

Restando in tema di definizione un'altro dei punti di maggiore criticità nell'approccio al LES-NP è la oggettiva difficoltà nello stabilire un nesso di causalità tra manifestazione NP e malattia di base; a questo riguardo, in una recente revisione casistica, Hanly et al. hanno verificato che di 74 eventi neuropsichiatrici (definiti in base ai criteri ACR '99), identificati in 41 dei 111 pazienti affetti da LES, affetti allo stesso centro, solo il 47% poteva essere sicuramente attribuibile al LES (13). Si tratta di una informazione di una certa rilevanza dal momento che in un caso su due il quadro NP osservato può riconoscere moventi eziopatogenetici secondari e non direttamente correlati alla malattia di base. Ciò evidentemente ribadisce l'importanza di una accurata diagnosi di esclusione come metodologia di riferimento irrinunciabile per un corretto approccio al LES-NP.

Frequenza

Con queste premesse non stupisce come un aspetto ancora assai controverso sia quello relativo alla reale frequenza dell'interessamento NP in corso di LES. La prevalenza solitamente riportata in letteratura varia dal 14 al 75% (14, 15), un range la cui ampiezza testimonia da solo quanto si sia ancora lontani dal definire le reali dimensioni del problema. A seconda infatti dei criteri di inclusione e delle varie metodiche di neuroimaging adottate per il loro accertamento ed a seconda che si considerino o meno i quadri patologici cosiddetti *minori*, *sfumati*, o "*borderline*", i dati relativi alle frequenze di interessamento NP variano in modo considerevole.

In effetti, se dalla corposa letteratura disponibile, si selezionano i contributi che fanno riferimento alle casistiche numericamente più significative apparse in epoca pre- (7, 16-19) e post-ACR (20-23)

appare evidente un certo ridimensionamento delle frequenze riportate nei lavori più datati e relativi a casistiche numericamente meno consistenti, con una prevalenza compresa tra il 19-28 %; un dato che a nostro avviso appare - in effetti - più rispondente alla realtà e più vicino anche alla nostra personale esperienza (19). Va però precisato che se si considerano i disturbi cognitivi valutati con appropriate metodiche, queste frequenze subiscono, anche nei contributi più recenti, una considerevole impennata raggiungendo valori pari al 60-80% dei casi (24-27).

Aspetti clinici

Il complesso settore delle disfunzioni cognitive è da ritenersi l'aspetto emergente sul piano clinico, negli ultimi 10 anni. I disturbi della sfera cognitiva, accanto alla cefalea ed ai disturbi minori del tono dell'umore, rappresentano la quota percentualmente di maggiore rilievo nell'ambito delle manifestazioni NP in corso di LES. Solitamente si tratta di alterazioni che configurano una *sindrome cognitiva sotto-corticale con prevalente compromissione nelle aree efficienza-velocità psicomotoria, attenzione-concentrazione, memoria, ragionamento concettuale, flessibilità cognitiva*. Raramente si possono avere quadri severi sino alla demenza (15-25%). Il decorso è generalmente stabile, talora fluttuante, solitamente non progressivo (28-32).

L'esistenza di strumenti validati per la valutazione delle funzioni neuro-cognitive e la disponibilità di dati normativi di confronto con la popolazione normale di riferimento, in grado di fornire una precisa quantificazione del problema, sono senza dubbio elementi che hanno contribuito a sensibilizzare l'attenzione degli addetti ai lavori a questa problematica, rendendola in qualche modo misurabile.

Il diffondersi della valutazione neurocognitiva dei pazienti affetti da LES oltre ad avere modificato la percezione epidemiologica dell'interessamento NP in corso di LES, ha dimostrato come disfunzioni in quest'ambito possano essere rivelatrici sia di un iniziale e sfumato coinvolgimento neurologico sia essere espressione di un progressivo o severo danno anatomico quale esito di ripetuti insulti accumulati lungo il decorso della malattia; il riscontro di alterazioni della sfera neurocognitiva va pertanto considerato con grande attenzione e contestualizzato nel singolo paziente in virtù del loro potenziale diverso significato prognostico.

A questo riguardo la valutazione di eventuali correlazioni tra disfunzioni cognitive e alterazioni ri-

levabili con le metodiche di neuroimaging potrebbe rivelarsi utile; i dati sin qui ottenuti non hanno tuttavia fornito risultati univoci (33-36).

Il limite maggiore di questo approccio è che questo tipo di valutazione - se effettuata, come dovrebbe, rispettando le indicazioni dell'ACR (anche nella "1-hour version") - è onerosa, "time consuming" e richiede il coinvolgimento di personale addestrato e specializzato in ambito psicometrico. Ciò rende tale approccio disponibile solo presso centri specializzati e poco utilizzabile nella routine clinica quotidiana. Pur tenendo nella dovuta considerazione la complessità della materia, che mal si presta a semplificazioni riduttive come suggerito da Kozora et al. (37), sarebbe auspicabile avere a disposizione batterie testistiche ancora più rapide e più facilmente fruibili, ancorché affidabili, tali da consentire un loro più estensivo e sistematico utilizzo, almeno in una prima fase di screening. Ciò consentirebbe di selezionare quei pazienti da avviare poi ad un esame neuropsicologico più completo, mirato su quei "domains" rivelatisi deficitari ad una prima valutazione. Anche su questo aspetto il Gruppo di studio della SIR sta lavorando con l'intento di validare - a breve - una più snella e veloce batteria di test.

Tra gli aspetti che rendono non sempre agevole la gestione degli eventi NP in corso di LES va certamente tenuta in considerazione la non sempre chiara relazione tra questi e l'attività della malattia lupica sottostante. I numerosi contributi reperibili in letteratura e anche la nostra personale esperienza sembrano orientare verso una sostanziale indipendenza tra queste due entità cliniche. L'affermazione è tuttavia verificabile solo per quelle situazioni con caratteri di acuzie che, per definizione, sono ben delimitabili nel tempo e abbastanza identificabili in base alla loro espressività clinica. Ci riferiamo, nella fattispecie, ad eventi ictali, crisi comiziali, bouffées psicotiche... Le cose cambiano quando i quadri neurologici o psichiatrici non presentano i caratteri dell'acuzie, ma - sviluppandosi gradualmente - rappresentano più verosimilmente l'esito di un danno cumulativo progressivamente realizzatosi nel tempo come nel caso di un deterioramento cognitivo, dell'affioramento clinico di una neuropatia periferica, della comparsa di un grave stato depressivo. In questi casi è intuitivo come non sia agevole definire i rapporti con lo stato di attività della malattia di base e la decisione se trattare in modo più o meno aggressivo la complicanza NP in un contesto di malattia di base che, per alti versi, appare tranquillizzante è difficile e basa-

ta essenzialmente sul giudizio clinico nel singolo paziente.

A confondere ulteriormente le acque, non va dimenticata la possibile coesistenza di frequenti comorbidità, per se stesse in grado di determinare la comparsa di quadri NP, come il diabete, l'arteriosclerosi, l'ipertensione arteriosa. Anche in presenza di tali condizioni l'evento NP deve essere opportunamente contestualizzato. Il criterio "ex adjutantibus" rappresenta di fatto un ulteriore valido elemento di giudizio anche se fruibile solo a posteriori.

Quando eventi NP rappresentano la manifestazione d'apertura della malattia, le difficoltà aumentano ancora. È qui opportuno ricordare che si tratta di un'evenienza non rara che può verificarsi in poco meno della metà dei casi (circa 40%), un dato condiviso anche nella nostra esperienza e che deve sollecitare un'attenta valutazione in fase diagnostica potendo celare una malattia lupica al suo debutto (38). A questo proposito è tuttavia confortante constatare una crescente consapevolezza da parte di neurologi e psichiatri - frutto di una più stretta collaborazione interdisciplinare con i reumatologi - che sempre più spesso avviano in fase diagnostica uno screening sierologico autoanticorpale che non di rado consente un più rapido e corretto inquadramento diagnostico del problema.

Patogenesi

Sul versante patogenetico quadri sindromici tanto eterogenei sono difficilmente riconducibili ad un unico movente. Attualmente si ritiene che tra i possibili molteplici meccanismi coinvolti, un ruolo rilevante giochino l'effetto pro-trombotico degli anticorpi anti-fosfolipidi, fenomeni di microtrombosi e vasculopatia non infiammatoria, citotossicità neuronale secondaria a produzione intratecale di citochine, una diretta interazione tra autoanticorpi e ed autoantigeni neuronali in grado di interferire con la neurotrasmissione, provocare perdita della plasticità neuronale e indurre morte neuronale.

L'unica tipologia di manifestazioni per le quali possa dirsi sostanzialmente appurato il meccanismo patogenetico è quella che rientra nell'ambito dei cosiddetti disordini cerebro-vascolari di natura ischemica. In questi casi un ruolo determinante degli anticorpi anti-fosfolipidi sembra infatti fuori discussione alla luce delle numerose evidenze che attestano l'induzione di uno stato trombotico nei pazienti che presentano tali anticorpi (in particolare gli anti- β 2GP1), specialmente se a ti-

tolo elevato, persistente e in associazione con il lupus anticoagulant (25, 26, 39-42). Anche a tale riguardo non mancano tuttavia segnalazioni in controtendenza come quella dello studio APASS che ha ridimensionato il ruolo di tali anticorpi come fattore di rischio per le recidive di eventi tromboocclusivi in pazienti con stroke ischemico (43).

Da un punto di vista rigorosamente nosografico, nei casi caratterizzati da quadri neurologici patogeneticamente correlati con gli anticorpi anti-fosfolipidi, sarebbe forse più appropriato riferirsi ad essi come a complicanze neurologiche di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi (secondaria) piuttosto che considerarle come LES-NP "sensu strictu".

In realtà numerose evidenze sperimentali attestano un più ampio e complesso ruolo patogenetico degli anticorpi anti-fosfolipidi. Ci riferiamo alla ben nota associazione tra anticorpi anti-fosfolipidi e quadri di corea, disfunzioni cognitive, sindromi comiziali e quadri SM-like che difficilmente risultano spiegabili solo sulla base degli effetti trombofilici di tali anticorpi. Probabilmente in tali circostanze entrano in gioco altri meccanismi ascrivibili alle complesse interazioni tra anticorpi antifosfolipidi e targets diversi come le cellule endoteliali, le membrane cellulari, fattori della coagulazione o, ancora più direttamente, tra questi anticorpi e le stesse cellule neuronali (44).

La possibilità che un meccanismo autoanticorpo-mediato (non limitato agli anticorpi anti-fosfolipidi) rivesta un ruolo importante nella patogenesi del LES-NP - soprattutto nell'ambito di quei quadri sindromici di marca non-focale nè ischemico-emorragica - è stata da tempo avanzata sin dalle prime osservazioni di Bluestein e Williams sugli ac. anti-neuronali e linfocito-tossici (45, 46).

Recentemente alcuni importanti contributi hanno aperto nuove prospettive mirando l'attenzione su meccanismi immunomediati di tipo autoanticorpale diretti contro target antigenici confinati alle cellule neuronali. De Giorgio et al. hanno dimostrato che un subset di Ac. antiDNA cross-reagisce con i recettori NR2 per l'N-metil-D-aspartato (NMDA) potendo indurre, attraverso questa interazione di tipo eccito-tossico, un segnale pro-apoptotico nelle cellule neuronali (47). In stretta continuità con tale osservazione Omdal et al. hanno segnalato una associazione tra anticorpi anti-NR2, depressione del tono dell'umore e alterazioni in alcuni domains di tipo cognitivo in pazienti affetti da LES (48). Anticorpi sierici diretti contro la proteina 2 associata ai microtubuli (una proteina con-

finata alle cellule neuronali) sono stati rinvenuti in una rilevante percentuale di soggetti con LES-NP (49). Controverso resta il ruolo degli anticorpi anti-proteina P ribosomiale ed in particolare la loro presunta associazione con manifestazioni psichiatriche inizialmente suggerita da Bonfa et al. (50). In un recente studio italiano multicentrico e prospettico condotto su 149 pazienti, valutati sulla base della nuova classificazione ACR, tale associazione non è stata confermata (51). La vivacità della ricerca reumatologica italiana su questo versante è testimoniata da un ulteriore contributo di Conti et al. nel quale è stata valutata la possibile associazione tra manifestazioni psichiatriche ed un pannello autoanticorpale comprendente anticorpi anti-fosfolipidi, anti-Ro/SSA, anti-GFAP (glial fibrillar acidic protein), anti-proteina P ribosomiale, anti-dsDNA, anti-nucleosomi e anti-endotelio (AECA), riscontrando una associazione tra psicosi e disturbi del tono dell'umore solo con gli AECA (52).

Il tema della patogenesi autoanticorpo-mediata del LES-NP è stato revisionato in un recente editoriale apparso sul *Journal of Rheumatology* nel quale, tra l'altro, viene sottolineato come, allo stato attuale delle conoscenze per nessun autoanticorpo sia disponibile una evidenza incontrovertibile di un diretto ruolo patogenetico (53). Probabilmente un significativo passo in avanti in questa affascinante area di ricerca sarà possibile solo quando si potrà correlare in modo inequivocabile la presenza di questo o quell'anticorpo con l'alterazione di una o più funzioni cerebrali, prima ancora che con singoli quadri clinici.

Neuroimaging

Nonostante la ormai cospicua messe di dati reperibile in letteratura l'approccio diagnostico strumentale e l'interpretazione dell'imaging nel LES-NP presentano ancora oggi zone d'ombra, condizionati come sono dai limiti intrinseci alle varie metodiche sino ad ora utilizzate, da una incompleta conoscenza dei meccanismi patogenetici, dalla scarsità di dati istopatologici, dalla limitata corrispondenza tra questi e la variegata espressività clinica della malattia. Nel tentativo di sintetizzare in poche righe lo stato attuale delle conoscenze in tema di neuroimaging "tradizionale" possiamo affermare che: la RM resta l'indagine morfologica di riferimento anche se nessuna metodica (RM, SPECT, TC, angio-RM, angiografia) è dotata di una soddisfacente specificità diagnostica; le diverse metodiche tradizionali forniscono

informazioni non sovrapponibili e, pertanto, è importante un approccio integrato tra diverse tecniche di neuroimaging da utilizzarsi contemporaneamente; sintomi clinici possono manifestarsi in assenza di alterazioni strumentali e viceversa; non esistono a tutt'oggi linee guida codificate per un corretto e condiviso utilizzo dell'approccio strumentale al LES-NP, con l'unica eccezione di avere comunque sempre cura di associare ad indagini di carattere funzionale una valutazione morfologica mediante RM (54).

Con tali premesse il neuroimaging convenzionale mantiene un ruolo fondamentale essenzialmente nel supportare la diagnosi e per la esclusione di altre cause. Nuove ed interessanti prospettive vanno comunque affacciandosi.

Sulla scorta di evidenze sempre più consistenti che alterazioni neurometaboliche, neurochimiche e perfusionali giocano nel LES-NP un ruolo importante e possono precedere la comparsa di lesioni anatomiche e meglio correlare con determinati quadri clinici, il progresso tecnologico di questi ultimi anni ha messo a disposizione dei clinici tecniche più sensibili e raffinate (analisi spettroscopica in risonanza, Magnetization Transfer Imaging, Diffusion Weighted e Perfusion Weighted Imaging ...) capaci di meglio esplorare il versante "funzionale" identificando anomalie, anche in distretti all'apparenza anatomicamente indenni, non rilevabili con il neuroimaging morfologico convenzionale (TC, RM) (55-59).

Le informazioni che stanno emergendo dall'applicazione clinica di queste nuove metodiche stanno, di fatto, modificando l'approccio diagnostico al problema oltre a fornire un utile supporto per la valutazione prognostica, la definizione del danno d'organo cumulativo ed il monitoraggio della risposta terapeutica; senza contare il potenziale contributo di informazioni sul versante patogenetico che l'applicazione integrata e contemporanea di più metodiche di neuroimaging funzionale e morfologico potrà fornire, soprattutto se correlata con alcuni marcatori biochimici di danno neuronale (60).

La disponibilità di metodiche di neuroimaging sempre più sensibili apre tuttavia nuove difficoltà interpretative per il clinico che dovrà così fronteggiare sempre più spesso situazioni caratterizzate da una sfumata espressività clinica in presenza di evidenti alterazioni documentabili con una o più metodiche. Sarà compito di accurati e rigorosi studi prospettici stabilire quale potrà essere la reale ricaduta clinica e prognostica di tali informazioni.

Approccio terapeutico

Rappresenta forse il punto maggiormente dolente delle attuali conoscenze in tema di LES-NP. Le ragioni sono molteplici, ma non v'è dubbio che le due principali siano la lacunosa conoscenza dei meccanismi patogenetici che sono alla base dei vari quadri clinici neuro-psichiatrici e la mancanza di trials terapeutici controllati.

Limitandoci, in questa sede, solo ad una generica criteriologia sull'approccio terapeutico e ribadendo la necessità di contestualizzare sempre, nel singolo paziente, ogni decisione terapeutica valgono comunque alcuni principi guida che possono essere sintetizzati come segue. Innanzi tutto - come è ovvio - è necessario avere un buon margine di certezza che ci si trovi di fronte ad una complicità neuropsichiatria e non ad altre situazioni che possono mimare un interessamento di questo tipo. Ciò evidentemente si ottiene attenendosi rigorosamente, almeno allo stato attuale, ai criteri di definizione e di esclusione proposti dalla classificazione ACR. Una volta superato questo delicato passaggio occorre monitorare attentamente il paziente per valutare se l'evento in essere è di tipo acuto, in evoluzione o non si tratti piuttosto di un epifenomeno correlabile ad esiti stabilizzati di interessamento d'organo; contestualmente è importante stabilire la gravità della situazione, la necessità di un eventuale terapia sintomatica (come nel caso di bouffées psicotiche, di crisi comiziali o di severi quadri depressivi), lo stato di attività della malattia lupica di base e infine tentare di definire per approssimazione quale possa essere il meccanismo patogenetico predominante in causa. A seconda del risultato di queste valutazioni è intuitivo come anche l'approccio terapeutico possa e debba essere diversificato, più o meno aggressivo, conservativo, di supporto o solo sintomatico, privilegiando la terapia immunosoppressiva oppure quella anti-aggregante o anti-coagulante. Superato l'evento acuto si pone l'irrisolto problema della profilassi delle recidive.

Di fatto il settore della terapia del LES-NP è ancora oggi caratterizzato da un sostanziale empirismo ove l'opinione dell'esperto e l'esperienza clinica maturata rappresentano gli unici reali riferimenti per il clinico. L'argomento è stato recentemente revisionato da Sanna et al. ed a questo contributo rimandiamo per una esauriente e sintetica messa a punto (61).

Qui, interpretando anche la linea di lavoro attualmente intrapresa dal Gruppo di studio SIR sul LES-NP, preme solo richiamare l'attenzione di quanti si

occupano di quest'area tematica, sulla opportunità e sulla potenziale utilità di realizzare una sorta di registro nazionale del LES-NP che preveda la istituzione di un ampio database. Ciò rappresenterebbe uno strumento per la validazione di alcuni dei correttivi classificativi proposti, un modo per potere meglio stratificare le casistiche raggruppando, sulla base dei nuovi criteri ACR modificati, i vari quadri NP, accorpandoli per gruppi omogenei. In tal modo si potranno ottenere e condividere informazioni su molti aspetti, oltre che sull'atteggiamento terapeutico adottato, anche per quei quadri di più rara osservazione e creare così le premesse per la realizzazione di trial terapeutici multicentrici controllati su vasta scala.

In effetti *“molta strada resta ancora da percorrere prima di poter dormire sonni tranquilli”* (RL Brey), ma ci pare vi siano già buone premesse per proseguire il cammino, magari sognando ad occhi aperti.

RINGRAZIAMENTI

Un sentito ringraziamento a tutti i Colleghi componenti il Gruppo di Studio SIR sul LES neuropsichiatrico, ai quali, in larga parte, siamo debitori per lo stimolante apporto scientifico, la faticosa e costruttiva collaborazione e la vasta esperienza clinica cui abbiamo attinto per redigere questo contributo, frutto anche del lavoro compiuto insieme in questi 2 anni.

Composizione del Gruppo di studio SIR sul Lupus neuro-psichiatrico

Chiara Briani (Padova)
 Luisa Caniatti (Ferrara)
 Gabriella Castellino (Ferrara)
 Fabrizio Conti (Roma, La Sapienza)
 Andrea Doria (Padova)
 Gianfranco Ferraccioli (Roma, Cattolica)
 Marcello Govoni (Ferrara) - Coordinatore
 Enrico Granieri (Ferrara)
 Alessandro Mathieu (Cagliari)
 Marta Mosca (Pisa)
 Melissa Padovan (Ferrara)
 Nicoletta Rizzo (Ferrara)
 Marco Taglietti (Brescia)
 Angela Tincani (Brescia)
 Maria Rosaria Tola (Ferrara)
 Paola Tomietto (Roma, Cattolica)
 Francesco Trotta (Ferrara)
 Guido Valesini (Roma, La Sapienza)

BIBLIOGRAFIA

1. Brey RL, Petri M. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: miles to go before we sleep. *Neurology* 2003; 61: 9-10.
2. Bryun GAW. Controversies in lupus: nervous system. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 159-67.
3. Omdal R. Some controversies of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 192-7.
4. Diamond B, Volpe B. On the track of neuropsychiatric lupus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2710-2.
5. Ruggieri AP. Neuropsychiatric lupus: nomenclature, classification, criteria, and other confusional states. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 406-9.
6. Singer J, Denburg JA. Diagnostic criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the results of a consensus meeting. The Ad Hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group. *J Rheumatol* 1990; 17: 1397-402.
7. Rood MJ, Breedveld FC, Huizinga TW. The accuracy of diagnosing neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a series of 49 hospitalized patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 55-61.
8. ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
9. Kassin SS, Lockshin MD. Central nervous system lupus erythematosus. The need for classification. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1382-5.
10. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpele M, Metsanoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population based evaluation. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2001; 45: 419-23.
11. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41: 619-30.
12. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41: 605-18.
13. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004; 31: 2156-62.
14. McCune WJ, Golbus J. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 149-67.
15. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, Zizic TM, Stevens MB. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 323-39.
16. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964; 190: 104-11.
17. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GR. Association of antiphospholipid antibodies with central

- nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 99: 397-401.
18. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995; 99: 153-63.
 19. Trotta F, Dovigo L, Govoni M, et al. Neuropsychiatric involvement in Systemic lupus erythematosus. A clinical and instrumental study in 116 North Italian Patients. *Eur J Intern Med* 1997; 8: 95-103.
 20. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001; 28: 766-71.
 21. Costallat LTL, Bertolo MB, Appenzeller S, Campinas AMS. The applicability of the American College of Rheumatology Nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndrome. Analysis of 527 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (suppl), S198 (Abs. n. 873).
 22. Kasitanon N, Louthrenoo W, Piyasirisilp S, Sukitawu W, Wichainun R. Neuropsychiatric manifestations in Thai patients with systemic lupus erythematosus. A 15 year experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(suppl. 1): 96.
 23. Cervera R. Lessons from the "Euro-Lupus Cohort". *Ann Med Interne* 2002; 153: 530-6.
 24. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001; 57: 496-500.
 25. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003; 30: 985-92.
 26. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214-20.
 27. Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP, Vadacca M, Galluzzo S, Del Porto F, et al. Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology* 2003; 61: 108-10.
 28. Leritz E, Brandt J, Minor M, Reis-Jensen F, Petri M. Subcortical cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 821-5.
 29. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 357-64.
 30. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, et al. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 562-7.
 31. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol* 2000; 247: 273-9.
 32. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a neuropsychological study of individual and group deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987; 9: 323-39.
 33. Kozora E, West SG, Kotzin BL, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 41-7.
 34. Waterloo K, Omdal R, Sjøholm H, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Sundsfjord JA, et al. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol* 2001; 248: 595-602.
 35. Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, Ferrario L, Rugarli C, Scorza R, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 1999; 8: 11-9.
 36. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, Gremese E, Di Poi E, Ferraccioli G. Neuropsychological tests, MRI and SPECT in the evaluation of CNS involvement in SLE. *Reumatismo* 2003; 55: 171-80.
 37. Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 810-8.
 38. De Marcaida JA, Reik L Jr. Disorders that mimic central nervous system infections. *Neurol Clin* 1999; 17: 901-41.
 39. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GR. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 99: 397-401.
 40. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995; 99: 155-63.
 41. Sastre-Garriga J, Montalban X. APS and the brain. *Lupus* 2003; 12: 877-82.
 42. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR: Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology* 2003; 42: 200-13.
 43. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-84.
 44. Katzav A, Chapman J, Shoenfeld Y. CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 903-7.
 45. Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70: 240-6.
 46. Williams GW, Bluestein HG, Steinberg AD. Brain-reactive lymphocytotoxic antibody in the cerebrospinal fluid of patients with systemic lupus erythematosus: correlation with central nervous system involvement. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 18: 126-32.
 47. De Giorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA,

- Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001; 7: 1189-93.
48. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol* 2005; 12: 392-8.
49. Williams RC, Sugiura K, Tan EM. Antibodies to microtubule-associated protein 2 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1239-47.
50. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weisbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P-protein antibodies. *N Engl J Med* 1987; 317: 265-71.
51. Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danieli MG, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1357-66.
52. Conti F, Alessandri C, Bompane D, Bombardieri M, Spinelli FR, Rusconi AC, et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 366-72.
53. Senecal JL, Raymond Y. The pathogenesis of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: a disease in search of autoantibodies, or autoantibodies in search of a disease? *J Rheumatol* 2004; 31: 2093-8.
54. Colamussi P, Govoni M. The role of nuclear medicine in the evaluation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: comment on the article by Sibbitt et al. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1903-4.
55. Castellino G, Govoni M, Padovan M, Colamussi P, Borrelli M, Trotta F. Proton magnetic resonance spectroscopy may predict future brain lesions in SLE patients: a functional multi-imaging approach and follow-up. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1022-7.
56. Govoni M, Castellino G, Padovan M, Borrelli M, Trotta F. Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13:149-58.
57. Sibbitt WL Jr, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2026-38.
58. Borrelli M, Tamarozzi R, Colamussi P, Govoni M, Trotta F, Lappi S. Evaluation with MR, perfusion MR and cerebral flowSPECT in NPSLE patients. *Radiol Med (Torino)* 2003; 105: 482-9.
59. Padovan M, Locaputo A, Rizzo N, Govoni M, Trotta F. The evaluation of neuropsychiatric lupus erythematosus by functional neuroimaging. Preliminary results. *Reumatismo* 2004; 56: 24-30.
60. Trysberg E, Nysten K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2881-7.
61. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus* 2003; 12: 935-42.