

Il lupus neuropsichiatrico

Neuropsychiatric Lupus Erythematosus

M. Vadacca¹, F. Buzzulini¹, A. Rigon¹, G. Coppolino¹, A. Palma Modoni¹, R. Massa², A. Afeltra¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica, Immunologia, Reumatologia, Università Campus Bio-Medico, Roma

²Medicina Nucleare, Università "La Sapienza", Roma

SUMMARY

Neuropsychiatric involvement in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), first mentioned by Kaposi more than 100 years ago, still remains one of the main challenge facing rheumatologist and other physicians. The diagnosis of neuropsychiatric SLE (NPSLE) is complex not only because of the considerable prevalence variation (14-80%) but also because of the wide spectrum of NP manifestations. They vary from overt neurologic alterations (seizure, psychosis), to subtle abnormalities (neurocognitive dysfunctions). Different NP manifestations result from a variety of mechanisms including antibodies, vasculitis, thrombosis, hemorrhages and cytokine-mediated damages.

Of note, despite the dramatic clinical manifestations, too often changes at the morphological neuroimaging techniques are minimal and non specific. There is no one diagnostic tool specific for NPSLE and diagnosis must be based on the combined use of immunoserological tests, functional and anatomical neuroimaging and standardized specific criteria. Symptomatic, immunosuppressive and anticoagulant therapies are the main strategies available in the management of these patients. Therapy for CNS lupus should be adjusted according to the needs of the individual patients. The coming years promise to be an important time for the development of new neuroimaging techniques and for the study of disease mechanism. An early and objective identification of brain involvement will allow for appropriate treatment to avoid severe complications.

Reumatismo, 2006; 58(3):177-186

DEFINIZIONE E MANIFESTAZIONI CLINICHE

La definizione "lupus neuropsichiatrico" (LNP) identifica le sindromi neurologiche (a carico del sistema nervoso centrale, periferico e autonomo) e psichiatriche che si osservano in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e che non sono riconducibili ad altre cause. In letteratura tali manifestazioni sono state di volta in volta definite come "vasculite del sistema nervoso centrale", "cerebrita lupica", "lupus cerebrale" o "neurolupus"; tuttavia questi termini appaiono inappropriati. La definizione di lupus cerebrale, infatti, non include il coinvolgimento del sistema nervoso periferico, quella di neurolupus non comprende le possibili manifestazioni psichiatriche ed infine quelle di cerebrita e vasculite implicherebbero un processo infiammatorio che non è necessariamente presente

(1-3). Per tali motivi, i vari autori sono concordi nell'utilizzare il termine di "lupus neuropsichiatrico" perchè comprendente l'intera gamma delle manifestazioni.

La prima descrizione di coinvolgimento neuropsichiatrico in corso di LES risale al 1872, quando Kaposi (4) riportò alterazioni della funzione cerebrale in due di undici pazienti. Tre anni dopo lo stesso autore descriveva assieme ad Hebra la comparsa di stupor e coma in un soggetto affetto da LES. Tra il 1895 ed il 1903 Osler (5-7) pubblicava tre articoli sul coinvolgimento sistemico del LES, attribuendo anche alle manifestazioni psichiatriche una patogenesi vascolitica. Tale ipotesi rimase la più valida fino alla metà degli anni '60 quando Johnson e Richardson (1), studiando le modificazioni neuropatologiche associate al LES, segnarono che una vera vasculite è in realtà un evento raro, mentre più frequentemente era possibile documentare multiple aree microinfartuali.

Inoltre gli stessi autori riscontravano che la vasculopatia non correlava sempre con la severità dei sintomi neuropsichiatrici (1).

Pertanto si cominciava ad ipotizzare che differen-

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. ssa Antonella Afeltra
Università Campus Bio-Medico
Via Longoni 83, I-00155 Roma
E-mail: a.afeltra@unicampus.it

ti meccanismi potessero essere responsabili delle diverse manifestazioni neuropsichiatriche.

Nonostante fossero state documentate nel corso degli anni diverse manifestazioni neuropsichiatriche nel LES (8-12), solo due di queste venivano incluse nella classificazione dell'American College of Rheumatology (13): le crisi comiziali e la psicosi. Nel 1983 Hughes (14) evidenziava una nuova entità nosografica, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), sia nella sua forma primitiva sia secondaria a connettiviti, segnalando sin dalla prima descrizione l'importante coinvolgimento cerebrale: "Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant".

Negli ultimi anni vi è stata una crescente attenzione nei confronti del coinvolgimento del sistema nervoso e numerosi sono stati i tentativi di elaborare "consensus criteria" allo scopo di giungere ad una definizione univoca dell'itinerario diagnostico-terapeutico del Neuro-LES. Nel 1990 si svolgeva un importante Workshop (15) che vedeva riuniti i principali esperti e dal quale emergeva la necessità di considerare come criteri utili per la diagnosi di interessamento neuropsichiatrico del LES cinque sindromi: convulsioni generalizzate, psicosi, mielite traversa, deficit cognitivo globale, crisi epilettiche focali.

Ulteriori tentativi di elaborare un sistema di nomenclatura standardizzato per le sindromi neuropsichiatriche nel LES sono stati attuati da parte di un comitato internazionale multidisciplinare; gli obiettivi dichiarati erano quelli di standardizzare le definizioni, porre indicazioni di uniformità nel case-reporting, elencare criteri di diagnosi e di esclusione, delineare gli esami diagnostici consigliabili (biologici e strumentali) e definire una batteria breve di

tests psicometrici per la valutazione delle funzioni cognitive. Tale scopo veniva raggiunto sottoponendo a 14 specialisti schede cliniche con casi di lupus neuropsichiatrico. Essi dovevano esprimere un giudizio sulla corretta diagnosi, sulla gravità della sintomatologia e sulla certezza di attribuzione al LES della manifestazione neuropsichiatrica. Da tale lavoro emergeva la necessità di prendere in considerazione ben 19 sindromi (Tab. I) (16).

Queste sindromi possono manifestarsi singolarmente o in combinazione e presentarsi in qualsiasi momento della storia clinica della malattia. Esse, infatti, possono verificarsi nel corso di riattivazione del LES, ed essere pertanto facilmente correlabili ad esso, o presentarsi prima della diagnosi, come evento iniziale, apparentemente primitivo. Già 50 anni fa il gruppo di Haserick (17) aveva distinto le manifestazioni comiziali in tre gruppi fondamentali, a seconda che si verificassero prima, durante o come evento terminale della patologia. In anni più recenti anche Hughes (18) pubblicava i dati relativi ad una casistica rappresentata da 161 pazienti affetti da LES, 16 dei quali (10%) presentavano epilessia: in sette di essi (4,4% della casistica globale) le crisi comiziali precedevano qualsiasi altra manifestazione clinica di LES, con esordio dai 10 ai 30 anni prima. In 8 pazienti (5%) l'epilessia era successiva alla diagnosi di LES, con un cluster nei primi tre anni di malattia. Confrontando la prevalenza delle forme che insorgevano antecedentemente alla malattia autoimmune, con quella dell'epilessia idiopatica nella popolazione inglese (0,5%), essa risultava aumentata di circa otto volte, con ciò supportando l'ipotesi di un'etiologia lupica delle crisi comiziali che precedevano l'inizio del LES.

Tabella I - Manifestazioni neuropsichiatriche attribuibili al LES selezionate dalla ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus nomenclature.

<i>Sistema nervoso centrale</i>	<i>Sistema nervoso periferico</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Meningite asettica • Malattia cerebrovascolare • Sindromi demielinizzanti • Cefalea • Disordini del movimento (corea) • Mielopatia • Epilessia • Stato confusionale acuto • Disturbo d'ansia • Deficit cognitivo • Disturbi dell'umore • Psicosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria acuta • Disordini del sistema nervoso autonomo • Mononeuropatia, singola/multipla • Miastenia gravis • Neuropatia dei nervi cranici • Plessopatia • Polineuropatia

Tabella II - Prevalenza delle manifestazioni neuropsichiatriche in corso di LES in differenti casistiche.

	<i>Ainiola et al.</i> 2001	<i>Brey et al.</i> 2002	<i>Sibbit et al.</i> 2002	<i>Sanna et al.</i> 2003	<i>Afeltra et al.</i> 2003
N° di pazienti	91	128	75	323	61
Popolazione	Finlandia	USA	USA	UK	Italia
Prevalenza generale	42 (91%)	80%	95%	185 (57,3%)	44 (72%)

Il coinvolgimento NP in corso di LES si può manifestare anche quando la patologia appare in remissione, cioè nel momento in cui effettuando un attento screening sierologico non viene riscontrato un innalzamento degli indici di flogosi o un coinvolgimento di altri organi o apparati. Ciò condiziona fortemente la possibilità di effettuare una diagnosi precoce e di pianificare un intervento terapeutico mirato e tempestivo.

I dati relativi alla prevalenza del lupus neuropsichiatrico riportati in letteratura prima della più recente definizione del 1999, indicano un range estremamente ampio, compreso tra 14 ed 80% (19-20). Questa variabilità nel range è stata attribuita alla mancanza di criteri uniformi nella definizione dei singoli casi e/o a bias nella selezione dei pazienti (21).

Tuttavia, anche analizzando le casistiche servendosi dei criteri del 1999, viene riportato un vasto range di prevalenza e ciò fa trasparire la complessità di tale patologia (Tab. II) (21-28).

In genere si è concordi nell'affermare che il coinvolgimento del SNC è più frequente rispetto all'interessamento del sistema nervoso periferico e che le manifestazioni diffuse sono più frequenti dei disordini focali. Le sindromi più rappresentate includono deficit cognitivi (52-80%), alterazioni del tono dell'umore (27-74%), cefalea lupica (21-61%) e disordini cerebrovascolari (2-24%) (22-26).

PATOGENESI DEL LUPUS NEUROPSICHIATRICO

Le numerose manifestazioni NP descritte in corso di LES rendono evidente che non può essere chiamato in causa un unico meccanismo patogenetico. È innanzi tutto importante distinguere gli eventi immunopatogenetici propri della malattia da quelli secondari ad ipertensione, effetti collaterali della terapia immunosoppressiva, complicanze infettive (meningite, ascesso, discite) o metaboliche (uremia, squilibrio elettrolitico, febbre, ipossia) (29). Tra i meccanismi primari possiamo riconoscere un danno vascolare e un danno neuronale e gliale, me-

diato da autoanticorpi e citochine. Il danno vascolare può, a sua volta, essere classificato in infiammatorio e trombotico.

Una patologia infiammatoria dei piccoli e grossi vasi a carico del SNC è in realtà un evento raro (30). La patologia ischemica è spesso causata da autoanticorpi, principalmente anticorpi antifosfolipidi (aPL), accelerata aterosclerosi o emboli. Gli aPL sembrano svolgere un ruolo determinante nella patogenesi del LNP. Recenti studi, infatti, dimostrano come i livelli di aCL siano significativamente maggiori nei pazienti affetti da LNP rispetto a coloro che non presentano manifestazioni NP (22). Tuttavia anche l'accelerata aterosclerosi può essere considerata un importante fattore causale nei fenomeni ischemici cerebrali. La prematura comparsa di placche aterosclerotiche nei pazienti affetti da LES è causata dalla presenza di altri fattori di rischio (maggior prevalenza di dislipoproteinemia, malattia renale, terapia con corticosteroidi) che vanno ad aggiungersi a quelli comuni alla popolazione generale (30, 31). La presenza di placche nell'arteria carotidea o in altre grandi arterie, oltre alle possibili vegetazioni vascolari cardiache, sarebbero inoltre possibili cause della patologia embolica. Sembra, infatti, che l'incidenza di attacchi ischemici transitori sia aumentata nei pazienti affetti da LES (32), e che una gran parte di essi siano secondari ad eventi embolici.

I dati che derivano da case reports, autopsie e case series indicano che emorragie intracraniche e spinali (emorragie subaracnoidee, epidurali e peridurali, TIA, stroke, ematomi sottodurali) sono eventi abbastanza frequenti nei pazienti affetti da LES. Questo fenomeno può essere imputabile a differenti fattori: ipertensione, ipercolesterolemia, prolungata terapia cortisonica, trombocitopenia indotta da LES (30), ed altre alterazioni secondarie alla malattia lupica.

Una diversa interpretazione patogenetica del LNP è basata sul possibile ruolo di particolari autoanticorpi in grado di indurre un danno anatomico o funzionale alla cellula neuronale, indipendente da quello vascolare.

All'inizio degli anni '80 Bluestein et al. (33) identificavano, nel siero di pazienti affetti da LES, autoanticorpi capaci di riconoscere in vitro antigeni di membrana di diverse linee di neuroni umani in coltura. Successivamente gli stessi autori segnalavano una correlazione significativa tra anticorpi anti-neurone presenti nel liquor e manifestazioni neuropsichiatriche. Un reale effetto neurocitotossico di tali anticorpi non è stato sicuramente dimostrato ma, d'altro canto, l'effetto patogeno di autoanticorpi rivolti contro antigeni della superficie neuronale potrebbe esplicarsi anche in assenza di evidenti lesioni citologiche, mediante un'interferenza funzionale con l'attività della membrana cellulare. Quanto alla modalità con cui gli anticorpi antineuroni raggiungerebbero concentrazioni efficaci nel sistema nervoso, si ammette la possibilità sia di una produzione in loco, sia di un passaggio nel tessuto nervoso (attraverso lesioni microvascolari di varia origine) di immunoglobuline altrove sintetizzate.

Qualche anno più tardi, veniva considerato marcatore sierologico di LNP un anticorpo, indicato come anti-P, e specificamente rivolto contro un determinante antigenico presente a livello ribosomico nelle subunità fosfoproteiche P0, P1 e P2 (34). Tuttavia studi successivi riportavano risultati contrastanti sul reale significato patogenetico di questo anticorpo (35).

Le differenze emerse dagli studi presenti in letteratura potrebbero essere attribuibili alla variabilità nei criteri diagnostici per le malattie psichiatriche, ad intervallo temporale diverso tra gli eventi clinici e i test sierologici, ma anche a differenze nelle metodiche di laboratorio (36).

Un'ulteriore segnalazione sul ruolo diretto di anticorpi contro strutture del SNC ci è fornita da Weiner et al. (37) e riguarda la presenza non solo di anticorpi antineurone, ma anche di anticorpi anti-gangliosidi; questi ultimi, peraltro, non sarebbero significativamente associati alle manifestazioni neuropsichiatriche del LES, ma correlerebbero con l'attività di malattia. Pertanto gli autori concludono affermando che l'unico marker di laboratorio indicativo di coinvolgimento neuropsichiatrico di LES è rappresentato dagli anticorpi anticellula neuronale (37).

L'attenzione è stata focalizzata anche sugli anticorpi antirecettore NR2 del glutammato. L'ippocampo, struttura anatomicamente legata all'area di apprendimento e della memoria, ha un'alta densità di tali recettori (36, 38). De Giorgio et al. (39) dimostrano che un subset di anticorpi anti-DNA cross-reagisce con una sequenza presente nel do-

minio di legame extracellulare di recettori NR2. Tuttavia recenti studi su tali anticorpi e deficit cognitivi nei pazienti con LES hanno portato a risultati contrastanti (40).

Non si può concludere tale paragrafo dedicato ai meccanismi autoanticorpi-mediati senza sottolineare il ruolo diretto degli anticorpi antifosfolipidi ed anti β 2 glicoproteina I ($\alpha\beta$ 2-GPI). Tali anticorpi agirebbero, non solo attraverso i già noti effetti procoagulanti, ma anche inducendo un danno diretto sulle cellule neuronali (41). Nel 1999 il gruppo di Shoenfeld (42) dimostrava che IgG isolate da siero di pazienti con anticorpi antifosfolipidi ad alto titolo erano in grado di depolarizzare sinaptoneurosomi purificati da corteccia cerebrale di ratti: era questa la prima evidenza di danno diretto neuronale che permetteva di spiegare manifestazioni neuropsichiatriche in assenza di un danno tromboembolico documentabile a livello del SNC. Tale ipotesi potrebbe giustificare la frequente assenza di alterazioni di RMN in pazienti con manifestazioni NP diffuse. Anche numerose citochine possono contribuire alle patogenesi delle manifestazioni NP. Alcune di esse attraversano la barriera ematoencefalica mediante specifici sistemi di trasporto, e la sintesi intratecale di M-6 sembra simile a quella di pazienti con sclerosi multipla. È stato inoltre dimostrato un aumentato livello di IL-6, IL-8, IL-10 e IFN- γ nel liquor di pazienti con LNP. Tali citochine potrebbero modulare nel SNC, come nel sangue periferico, la produzione di anticorpi ed influenzare la proliferazione, la differenziazione neuronale nonché l'efficienza sinaptica (43-46).

Le citochine, inoltre, alterando l'espressione di molecole di adesione sulla superficie dell'endotelio vascolare possono contribuire allo sviluppo di vasculopatia.

NEUROIMAGING NEL LUPUS NEUROPSICHIATRICO

La mancanza di un meccanismo patogenetico univoco e di un correlato istopatologico specifico complica notevolmente l'interpretazione dei referti di qualsiasi tecnica di imaging. Il punto cardine nelle problematiche connesse alla diagnosi di LNP è che i sintomi clinici, non raramente devastanti, possono insorgere senza alcuna lesione riscontrabile in neuroimaging; d'altra parte alterazioni anatomiche e/o funzionali vengono descritte in pazienti senza manifesti sintomi o segni di patologia NP. Pertan-

to un approccio multimodale che si basi sull'utilizzo combinato di tecniche morfologiche e funzionali di imaging rappresenta l'unico aiuto al clinico per un corretto inquadramento del paziente.

Allo stato attuale la tomografia computerizzata (TC) rimane per la sua vasta e facile accessibilità, lo strumento di scelta in caso di emergenza o nei casi in cui la risonanza è controindicata (47).

La risonanza magnetica (RM) è notevolmente più sensibile della TC per identificare lesioni associate con LNP. Alterazioni alla RM sono riscontrabili in circa il 25-50% dei pazienti affetti da Lupus, ma senza una storia di coinvolgimento neuropsichiatrico. La prevalenza di tali lesioni aumenta con l'età, la gravità del neuroles e in pazienti con APS secondaria a LES dove le percentuali sopra citate raggiungono anche il 75%.

I reperti più comuni alla risonanza magnetica sono piccole lesioni puntiformi T2-iperintense (foci gliotici) nella sostanza bianca sottocorticale, seguiti da atrofia corticale, lesioni periventricolari, dilatazione delle camere ventricolari, lesioni ischemiche (47-50) (Figg. 1 e 2). Le piccole lesioni focali sono concentrate nella sostanza bianca sottocorticale, e sebbene siano maggiormente descritte a carico delle regioni fronto-parietali, possono essere presenti ovunque (49). Studi istopatologici suggeriscono che esse siano il risultato di piccoli fenomeni ischemici e la loro presenza e il loro numero sembra correlare più strettamente con l'età del paziente e con la durata di malattia piuttosto che con i sintomi NP (51).

È inoltre estremamente difficoltoso distinguere attraverso la risonanza un danno acuto da quello cronico, derivante da vecchie lesioni di malattia o da lesioni del tutto estranee al processo autoimmune

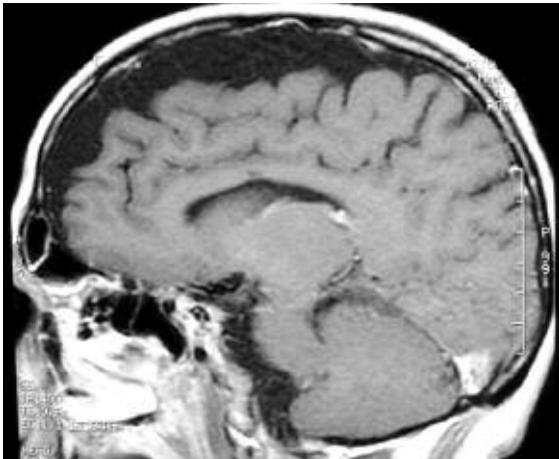


Figura 1 - Atrofia corticale di grado severo.

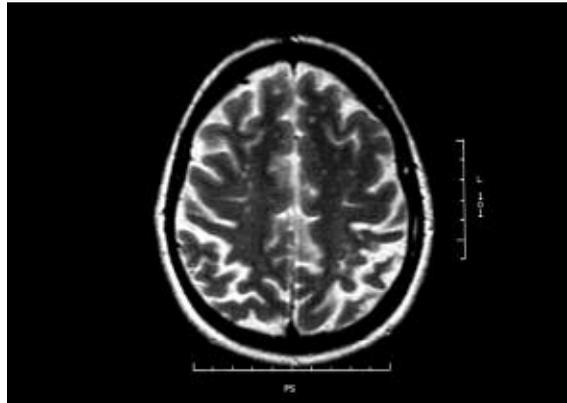


Figura 2 - Foci gliotici puntiformi nella sostanza bianca sottocorticale bilateralmente.

in atto. È stato osservato che la presenza di bordi irregolari, unitamente a media intensità del segnale nella lesione a carico della sostanza bianca e la presenza di lesioni a carico della sostanza grigia sempre in T2 può associarsi a malattia in fase acuta, ma in letteratura non esistono ancora dati certi in tal senso. Anche l'uso del gadolinio viene ritenuto d'ausilio nel distinguere lesioni infiammatorie acute (47-52).

Sebbene più sensibile della TC nell'individuare i pazienti affetti da LNP, la sensibilità di tale tecnica rimane bassa per quanto concerne i pazienti affetti da psicosi, equivalenti epilettici o deficit cognitivi, disordini della sfera affettiva e cefalea; sembra infatti che solo il 19% dei pazienti affetti da tali disturbi venga riconosciuto alla RM (49). Pertanto si stanno cercando di studiare tecniche di imaging che valutino la funzione ed il metabolismo cerebrale. L'analisi Spettroscopica in Risonanza Magnetica (MRS) è una metodica non invasiva che permette di quantificare metaboliti biochimici cerebrali. La maggior parte degli studi utilizza la ¹H-protonica-MRS in quanto l'idrogeno è presente in grande quantità nei tessuti molli. Differenti biomolecole vengono separate e quantificate e la loro concentrazione appare sotto forma di "spettri". La quantità di acido N-acetil aspartico (NAA) è ridotto nei pazienti con LES. La sua riduzione è stata descritta correlare con i deficit neurocognitivi, con alti livelli di aPL e con l'atrofia corticale (36, 47, 49, 53). I livelli di lattato, se elevati, indicano ischemia ed infiammazione, mentre aumentati livelli di colina sono un segno di danno alle membrane cellulari e alla mielina (36-54).

Nel LES sono stati effettuati anche studi con la Magnetization Transfer Imaging (MTI), particolarmente utile per identificare un danno diffuso al-

la struttura cerebrale (atrofia, demielinizzazione) e con la Diffusione Wheighted Imaging (DWI) sensibile nell'identificare danni cerebrali iperacuti (lesioni ischemiche) (50, 55-59).

Tra le metodiche che si sta cercando di validare come strumenti diagnostici per il LNP si colloca la Single Photon Emission Computer Tomography (SPECT): si tratta di un'indagine di medicina nucleare che, tramite l'uso di traccianti radioattivi gamma emittenti introdotti in vena, permette lo studio in vivo di importanti funzioni cerebrali. Tale metodica fornisce informazioni sulla perfusione cerebrale e il flusso ematico regionale che studia con elevata sensibilità (60). Le anomalie perfusionali individuate dalla SPECT in pazienti con LES sono localizzate più frequentemente a livello dei lobi frontali, parieto-occipitali e temporali. C'è generalmente una scarsa correlazione tra la localizzazione dei difetti perfusionali ed il tipo di sintomi NP manifestatisi nei pazienti (61-63) (Fig. 3).

La maggior parte degli studi suggerisce una possibile associazione tra la severità del LNP e il grado di ipoperfusione (64), ma su questo dato non tutti gli autori sono concordi, considerato che tale tecnica è in grado di evidenziare alterazioni del flusso cerebrale anche in pazienti asintomatici. Tale discrepanza suggerisce l'ipotesi che le manifestazioni neuropsichiatriche possano essere la somma di alterazioni perfusionali recenti e attive, sequela di precedenti lesioni cerebrali, e non specifiche al-

terazioni vascolari correlate alla malattia, tra cui il processo di accelerata aterosclerosi spesso riscontrabile in questi pazienti (64-66).

SPECT e MRS raggiungono una sensibilità che sfiora il 100% in caso di Lupus NP in fase attiva, ma sono strumenti notevolmente meno specifici nella diagnosi di LES NP se confrontati con la RMN. Per questi motivi, gli elementi anamnestici accuratamente raccolti dal clinico, un attento esame obiettivo neurologico e la collaborazione di neuroradiologi con una provata esperienza sono elementi fondamentali per una corretta e precoce diagnosi di LNP.

TRATTAMENTO DEL LUPUS NEUROPSICHIATRICO

L'elemento peculiare dell'interessamento neuropsichiatrico in corso di LES è, alla luce di quanto finora affermato, la sua straordinaria proteiformità. Risulta pertanto assai complesso delineare delle linee guida terapeutiche. Tuttavia la letteratura fornisce numerosi elementi per instaurare un corretto trattamento. È imprescindibile innanzitutto effettuare un'attenta diagnosi differenziale per escludere cause secondarie, cioè non correlate patogeneticamente al LES. In secondo luogo, se appropriato, è necessario instaurare una terapia sintomatica, per esempio con farmaci anticomiziali, antidepressivi, ansiolitici o antipsicotici (36).

Di notevole supporto risulta l'identificazione, mediante opportuni esami di laboratorio e di imaging, di una patogenesi trombotica del quadro clinico, spesso dovuta ad anticorpi antifosfolipidi, al fine di iniziare un trattamento con antiaggreganti/anticoagulanti. Recenti evidenze dimostrano come, non solo chiari eventi trombotici focali, ma anche corea, mielite traversa, cefalea e crisi epilettiche, se associate con positività per aPL, possono beneficiare della terapia anticoagulante (67). Manifestazioni NP severe come stati confusionali acuti, crisi epilettiche generalizzate e psicosi richiedono generalmente, in prima istanza, l'utilizzo di boli di steroidi. La Ciclosfosfamida e.v., in alcuni studi anche a basso dosaggio (68), rappresenta un valido supporto in fase severa, spesso refrattaria agli steroidi, o nei casi in cui è necessario evitare la somministrazione degli stessi (67, 69, 70) (Fig. 4). Alcuni autori propongono una terapia combinata con plasmferesi e boli di ciclofosfamida (67). Sono necessari ulteriori studi per validare il ruolo di altri agenti come il micofeno-

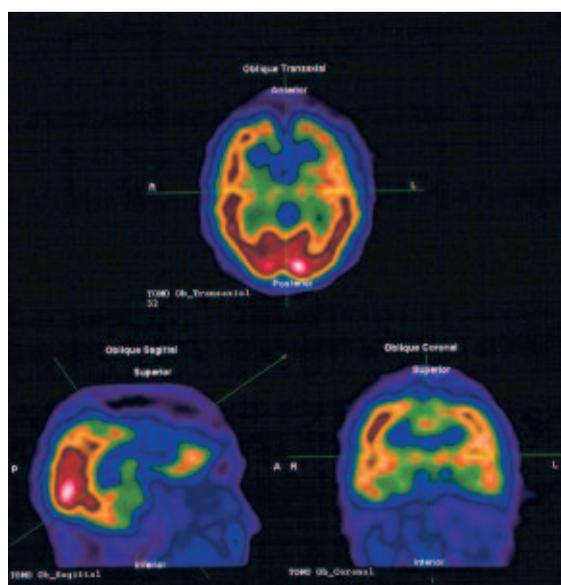


Figura 3 - Ipoperfusione dei lobi frontali (più evidente a sinistra), parietali e temporali.

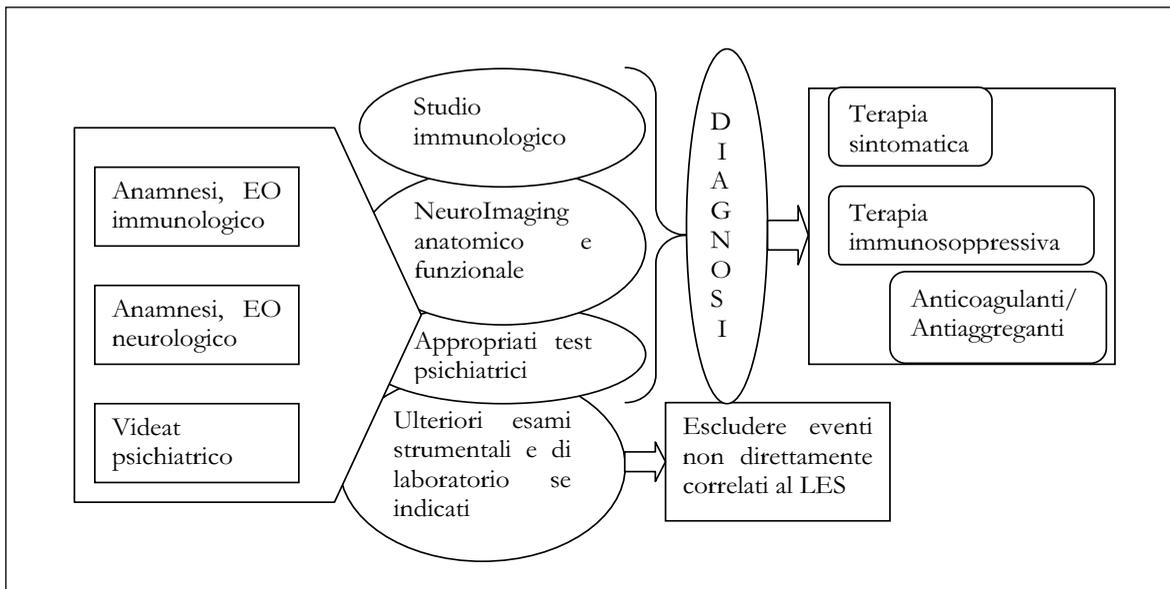


Figura 4 - Approccio diagnostico e terapeutico al LES neuropsichiatrico.

lato, l'azatioprina, la somministrazione intratecale di methotrexate e desametasone, nel trattamento del Lupus NP.

Anche le nuove terapie che si stanno sviluppando per le demenze di origine vascolare potranno esse-

re di supporto nei pazienti con LES e deficit cognitivo. Da non dimenticare, infine, la pianificazione di terapie non farmacologiche come gruppi di psicoterapia da affiancare ai trattamenti convenzionali (67, 71).

RIASSUNTO

Il termine lupus neuropsichiatrico (LNP) comprende una vasta gamma di manifestazioni neurologiche e psichiatriche che possono interessare i pazienti affetti da LES.

Le numerose manifestazioni NP descritte, supportano l'ipotesi che anche i meccanismi patogenetici siano differenti. Accanto a fenomeni ischemici ed emorragici sono stati chiamati in causa processi infiammatori e un danno neuronale/gliale mediato da anticorpi e citochine. Non esiste attualmente un marker di laboratorio specifico per le diverse manifestazioni NP, così come non abbiamo a disposizione un gold standard per la diagnosi in imaging. Nella pratica clinica si tende ad associare tecniche di imaging anatomiche e funzionali.

Oltre ad un trattamento sintomatico e alla somministrazione di anticoagulanti, spesso necessaria, si utilizzano, soprattutto nelle forme severe, boli di steroide o di ciclofosfamide. Sono in corso trials clinici per valutare l'efficacia di nuovi schemi terapeutici.

Key words - Systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric manifestations, neuroimaging, antiphospholipid antibodies.

Parole chiave - Lupus eritematoso sistemico, manifestazioni neuropsichiatriche, neuroimaging, anticorpi antifosfolipidi.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnson RT, Richardson EP. The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47: 337-69.
2. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 212-21.
3. Hanly JG, Walsh NMG, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 732-41.
4. Kaposi M. Neue beitrage zur kenntnis des lupus erythematosus. *Arch Dermat Syph* 1872; 4: 36-79.
5. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1895; 110: 629-46.
6. Osler W. The visceral lesions of the erythema group. *Br J Dermatol* 1900; 12: 228-45.

7. Osler W. On the visceral manifestations of erythema group of skin diseases. *Trans Assoc Am Physicians* 1903; 18: 599.
8. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964; 190: 104-11.
9. Klippel JH, Zvaifler NJ. Neuropsychiatric abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1975; 1: 621-38.
10. Vitali C, Bencivelli W, Iseberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE (1992). Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European workshop for Rheumatology Research. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 527-39.
11. West SG, Emlen W, Werner MH, Kottizin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995; 99: 153-63.
12. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part I. Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940-50.
13. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 17-25.
14. Hughes GVR, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-9.
15. Singer J, Denburg JA and Ad Hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group. Diagnostic Criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the results of a consensus meeting. *J Rheumatol* 1990; 17: 1397-402.
16. ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology Nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
17. Russell PW, Haserick JR. Epilepsy in systemic lupus erythematosus. *AMA Arch Intern Med* 1951; 88: 78-92.
18. Hughes GRV. Epilepsy: an early symptom of systemic lupus erythematosus. *Letters J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 48: 185-92.
19. McCune WJ, Golbus J. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis North Am* 1988; 14: 149-67.
20. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 129-58.
21. Brey RL, Petri MA. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: miles to go before we sleep. *Neurology* 2003; 61: 9-10.
22. 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.
23. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1555-60.
24. Hanly JG, McCurdy G, Fourgere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004; 31: 2156-62.
25. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestation in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003; 30: 985-92.
26. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001; 57: 496-500.
27. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndrome in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214-20.
28. Sibbit Jr W, Brandt JR, Johnson CR. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 1536-42.
29. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 229-44.
30. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanism of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41: 619-30.
31. Afeltra A, Vadacca M, Galluzzo S, Conti L, Mitterhofer AP, Ferri GM, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 452-9.
32. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41: 605-18.
33. Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70: 240-6.
34. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987; 317: 265-71.
35. Eber T, Chapman J, Shoenfeld Y. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: myth or reality? *Lupus* 2005; 14: 571-5.
36. Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best practice & Clinical research Rheumatology* 2005; 19: 799-821.
37. Weiner SM, Klein R, Berg PA. A longitudinal study of autoantibodies against central nervous system tissue and gangliosides in connective tissue diseases. *Rheumatol Int* 2000; 19: 83-8.

38. Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Progress in Neurobiology* 1998; 54: 581-618.
39. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardiu JA, Volpe BT, Diamone B, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine* 2001; 7: 1189-93.
40. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI, et al. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol* 2005; 12: 392-98.
41. Caronti B, Calderaro C, Alessandri C, Conti F, Tinghino R, Pini C, et al. Serum anti-b2GPI antibodies from patients with antiphospholipid antibody syndrome bind central nervous system cells. *J Autoimmunity* 1998; 1: 425-9.
42. Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, Korczyn AD. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes. *Lupus* 1999; 8: 127-33.
43. Baraczka K, Nekam K, Poszony T, Szuts I, Ormos G. Investigation of cytokine (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10) concentrations in the cerebrospinal fluid of female patients with multiple sclerosis and SLE. *Eur J Neurol* 2004; 11: 37-42.
44. Trysberg E, Carlsten H, Tarkowski A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus* 2000; 9: 498-503.
45. Dellalibera-Joviliano R, Dos Reis ML, Cunha Fde Q, Donadi EA. Kinins and cytokines in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol* 2003; 30: 485-92.
46. Rood MJ, Keijsers V, van der Linden MW, Tong TQ, Borggreve SE, Verweij CL, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is associated with imbalance in interleukin 10 promoter haplotypes. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 85-9.
47. Peterson P, Axford J, Isenberg D. Imaging in CNS lupus. *Best Prat Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 727-39.
48. Govoni M, Castellino G, Padovan M, Borrelli M, Trotta F. Recent advances and future prospective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 149-58.
49. Sibbitt WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2026-38.
50. Amoroso A, Del Porto F, Garzia P, Mariotti A, Adessi MA, Afeltra A. Primary antiphospholipid syndrome and cerebral atrophy: a rare association? *Am J Med Sci* 1999; 317: 425-8.
51. Peterson PL, Howe FA, Clark CA, Axford JS. Quantitative magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 897-902.
52. Miller DH, Buchanan N, Barker G. Gadolinium enhances magnetic resonance imaging in the central nervous system in systemic lupus erythematosus. *J Neurology* 1992; 239: 460-4.
53. Brooks WM, Jung RE, Ford CC, Greinel EJ, Sibbitt WL Jr. Relationship between neurometabolite derangement and neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 81-5.
54. Sibbitt WL, Haseler LJ, Griffey RH, Hart BL, Sibbitt RR, Matwyloff NA. Analysis of cerebral structural changes in systemic lupus erythematosus by proton MR spectroscopy. *AJNR* 1994; 15: 923-8.
55. Govoni M, Colamussi P, Tamarozzi R, Trotta F. L'imaging nel neuro-LES. *Reumatismo* 2000; 52(Suppl 2): 123-9.
56. Bosma GP, Rood MJ, Zwinderman AH, Huizinga TW, van Buchen MA. Evidence of central nervous system damage in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, demonstrated by magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 48-54.
57. Bosma GP, Middelkoop HA, Rood MJ, Bollen EL, Huizinga TW, von Buchen MA. Association of global brain damage and clinical functioning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2665-72.
58. Steens SC, Admiral-Behloul F, Bosma GP, Stemp-Beekmam GH, Olofsen H, le Cessie S, Huizinga TW, et al. Selective gray matter damage in neuropsychiatric lupus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2877-81.
59. Padovan M, Locaputo A, Rizzo N, Govoni M, Trotta F. Il neuroimaging funzionale nella valutazione del coinvolgimento neurologico in corso di lupus eritematoso sistemico. Risultati preliminari. *Reumatismo* 2004; 56: 24-30.
60. Kovacs JA, Urowitz MB, Gladman DD, Zeman R. The use of single photon emission computed tomography in neuropsychiatric SLE: a pilot study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1247-53.
61. Borchers AT, Aoki AC, Naguwaa SM, Keenb CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoim Reviews* 2005; 4: 329-44.
62. Kao CH, Ho YJ, Lan JL, Changlai SP, Liao KK, Chieng PU. Discrepancy between regional cerebral blood flow and glucose metabolism of the brain in systemic lupus erythematosus in patients with normal brain magnetic resonance imaging findings. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 61-8.
63. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, Gremese E, Di Poi E, Ferraccioli G. Test neuropsicologici, RMN e SPECT nella valutazione del danno cerebrale nel LES. *Reumatismo* 2003; 55: 171-80.
64. Lòpez Longo FJ, Caro N. Cerebral hypoperfusion detected by SPECT in patients with systemic lupus erythematosus is related to clinical activity and cumulative tissue damage. *Lupus* 2003; 12: 813-9.
65. Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, Gough J, Mackinnon A. Lack of correlation between the 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 305-8.

66. Ilowite NT. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 15-19.
67. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus* 2003; 12: 935-42.
68. Sanna G, Khamashta MA. Low-dose pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric lupus. *Lupus* 2003; 12: 1-2.
69. Ramos PC, Mendez MJ, Ames PR, Khamashta MA, Hughes GR. Pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 295-9.
70. Martin-Suarez I, D'Cruz D, Mansoor M, Fernandes AP, Khamashta MA, Hughes GR. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 481-7.
71. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Curr Rheum Rep* 2001; 3: 205-12.