

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II**



**DOTTORATO DI RICERCA IN**

**MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE**

*CURRICULUM IN SCIENZE MEDICHE TRASLAZIONALI*

**XXXVII Ciclo**

*(Anni 2021-2024)*

**Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot**

**TESI DI DOTTORATO**

**VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI  
DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN PRESENZA E IN  
ASSENZA DI SINTOMATOLOGIA NEUROPSICHIATRICA**

**TUTOR/RELATORE**

**Chiar.ma**

Prof.ssa Francesca Wanda Rossi

**CANDIDATA**

**Dott.ssa Francesca Della Casa**

# INDICE

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| INTRODUZIONE .....                        | 2  |
| <b>Lupus Eritematoso Sistemico</b> .....  | 2  |
| <i>Epidemiologia</i> .....                | 2  |
| <i>Patogenesi</i> .....                   | 3  |
| <i>Manifestazioni cliniche</i> .....      | 6  |
| <i>Diagnosi</i> .....                     | 12 |
| <i>Terapia</i> .....                      | 19 |
| OBIETTIVI DELLO STUDIO .....              | 25 |
| MATERIALI E METODI .....                  | 26 |
| <b>Valutazione Neuropsicologica</b> ..... | 27 |
| <b>Analisi statistica</b> .....           | 30 |
| RISULTATI .....                           | 31 |
| DISCUSSIONE .....                         | 39 |
| CONCLUSIONI .....                         | 42 |
| BIBLIOGRAFIA .....                        | 43 |

# INTRODUZIONE

## Lupus Eritematoso Sistemico

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune complessa caratterizzata da una attività aberrante del sistema immunitario ed associata ad un corteo sintomatologico estremamente eterogeneo. Le alterazioni del sistema immunitario maggiormente coinvolte nella patogenesi di tale malattia sono rappresentate da una iperreattività dei linfociti B e T e dalla perdita della tolleranza immunologica nei confronti di antigeni *self*. L'eccessiva produzione anticorpale che ne deriva, unitamente a difetti nei meccanismi di *clearance* degli anticorpi, porta all'immissione in circolo e alla deposizione tissutale di immunocomplessi, con conseguente attivazione del sistema del complemento e massivo rilascio di citochine ad elevata attività infiammatoria, le quali contribuiscono alle diverse manifestazioni cliniche. I pazienti affetti da LES possono presentare quadri clinici estremamente eterogenei, che vanno da una sintomatologia di lieve entità, quale astenia e il dolore articolare, fino a sintomi severi con grave danno d'organo e rischio di *exitus*. [1]

## EPIDEMIOLOGIA

Il LES colpisce più frequente il sesso femminile e l'etnia africana, ispanica ed asiatica rispetto a quella caucasica, con una mortalità maggiore in questi sottogruppi di pazienti. Gli studi più recenti riportano a livello globale un'incidenza variabile tra 1.5 e 11 per 100 000 abitanti/anno ed una prevalenza variabile tra 13 e 7713.5 per 100 000 individui. [2] Risulta molto complesso confrontare l'incidenza e la prevalenza tra le regioni del mondo, date le marcate disparità nell'accesso alle cure, l'incoerenza nell'accertamento dei casi e nella metodologia di studio riportate nei diversi studi; oltre alle variazioni legate alla struttura della popolazione, alla genetica, alle condizioni socioeconomiche e alle influenze ambientali. [3] L'incidenza e la prevalenza del LES sono più elevate nei paesi con un maggior sviluppo economico, tale evidenza potrebbe essere attribuita ad un facilitato accesso alle cure e a sistemi sanitari migliori. [2]

Negli anni si è registrato un progressivo aumento della prevalenza del LES, fenomeno dovuto probabilmente all'evoluzione delle tecniche diagnostiche e all'individuazione precoce della malattia. [3]

Come citato in precedenza, tale patologia colpisce il sesso maschile di rado, ma quando ciò accade, la diagnosi può essere più tardiva e la malattia presentare maggior gravità. Nel sesso maschile si presentano più frequentemente sintomi quali perdita di peso, coinvolgimento renale, linfadenopatia, splenomegalia, fibrosi polmonare e complicanze cardiovascolari. Nel sesso femminile, invece, è più frequente il rash cutaneo infiammatorio, l'alopecia, il fenomeno di Raynaud e il coinvolgimento articolare. [4]

Sebbene attualmente non esista una cura definitiva per il LES, esistono diversi trattamenti in grado di determinare un soddisfacente controllo della malattia. Inoltre, grazie all'avanzamento diagnostico-terapeutico, diversi studi hanno mostrato una globale riduzione del tasso di mortalità nei pazienti affetti. Tuttavia, la mortalità continua ad essere fino a circa 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale; in particolare, essa è maggiore nei soggetti di età superiore ai 65 anni, di sesso femminile e di bassa estrazione sociale. Le cause di morte più comuni in questi pazienti sono associate al danno renale, cardiovascolare e alla maggiore suscettibilità nei confronti delle infezioni. [1,5,6]

### ***PATOGENESI***

Le manifestazioni cliniche del LES sono il prodotto di complesse interazioni tra il sistema dell'immunità innata e quello dell'immunità adattativa, cui contribuiscono numerosi fattori genetici, ambientali ed epigenetici. Nella patogenesi del LES, negli anni, ha assunto un ruolo sempre maggiore l'interferone (IFN)- $\alpha$ , esso è il prodotto principale delle cellule dendritiche plasmacitoidi (pDCs). Generalmente la produzione di IFN- $\alpha$  avviene in risposta alla stimolazione, da parte dell'RNA a singolo filamento o del DNA batterico/virale, dei recettori Toll-like (TLR) -7 e -9 rispettivamente. Nel LES l'eccessiva produzione di INF- $\alpha$  è mediata

dalla stimolazione del TLR-7, quest'ultimo risulta over-espresso negli endosomi/ lisosomi delle pDCs dei pazienti affetti da LES rispetto ai controlli sani. Tali evidenze suggeriscono l'importanza della via del TLR-7 nella patogenesi di questa patologia. [7] Per ciò che concerne, invece, il TLR-9, uno studio condotto da Yuan *et al.* ha confrontato i livelli di mRNA del TLR-9, del transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e del platelet-derived growth factor B (PDGF-B) nel siero di pazienti con LES e in controlli sani, mostrando che la via TLR-9/TGF- $\beta$ /PDGF-B, è attivata in maniera incontrollata nei pazienti affetti da LES. Inoltre, l'attivazione di tale via può indurre la proliferazione delle cellule mesangiali, suggerendo, quindi, un possibile ruolo del *pathway* TLR-9/TGF- $\beta$ /PDGF-B nel coinvolgimento renale secondario a LES. [8,9] Come risultato di tutto ciò è emersa l'importanza delle *signatures* interferoniche in questi pazienti, che in alcuni casi sono state correlate all'attività di malattia. [10]

Fra i meccanismi rilevati nella patogenesi del LES è importante sottolineare il ruolo dell'apoptosi, in particolar modo dalle microparticelle apoptotiche (MPs), piccole vescicole, derivanti da cellule apoptotiche, contenenti cromatina acetilata, che innescano il processo chiamato NETosi, ovvero la formazione di neutrophil extracellular traps (NETs); è stato evidenziato che quest'ultimo ha un ruolo chiave nella patogenesi della nefrite lupica (LN). In uno studio condotto nel 2017 da Rother *et al.* è stato dimostrato che le MPs di pazienti con LN attiva hanno livelli più alti di cromatina acetilata e maggior propensione alla formazione di NETs rispetto ai pazienti con LN inattiva, ai pazienti senza LN e ai controlli sani. Dunque, la cromatina acetilata sembra essere un forte stimolo all'innescare della NETosi nei neutrofili di pazienti affetti da LES. Inoltre, tale studio ha dimostrato che la formazione di NETs sotto lo stimolo di MPs è più rapido in tale patologia e non necessita di processi aggiuntivi guidati dalla formazione di specie reattive di ossigeno (ROS). [11,12]

Nell'ambito della immunità adattativa un importante effetto immunosoppressivo è svolto dalle cellule T regolatrici (Treg), uno studio condotto da Vitales-Noyola *et al.*, ha

analizzato le cellule Treg CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> di pazienti affetti da LES, dimostrando che la percentuale circolante di queste cellule è aumentata rispetto ai controlli e che tali cellule hanno una minor capacità di inibire l'attivazione dei linfociti T e la produzione di citochine. Pertanto, l'aumento della produzione di cellule CD4<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>Treg potrebbe contribuire alla disregolazione dell'attività immunitaria che si osserva nei pazienti affetti da LES. [12]

Attualmente non vi sono dati univoci sul ruolo della predisposizione genetica in questa patologia, che pertanto, viene considerata multifattoriale; tuttavia, studi genetici basati sull'osservazione di famiglie affette e l'alta concordanza osservata in gemelli monozigoti, confermano il ruolo di geni codificanti per proteine del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA) e per le componenti del complemento. [13] Deficit delle frazioni C1, C2 e C4 del complemento con conseguente difetto nella clearance degli acidi nucleici, alterazioni nella risposta dell'IFN tipo I e sindromi LES-like, associate a mutazioni in geni pro-apoptotici, sono esempi di LES monogenico. [14] Attraverso studi genetici di associazione sono stati identificati circa 70 loci di suscettibilità per il LES, [15] tuttavia, il significato funzionale di tali varianti e la loro implicazione nell'espressione della malattia rimangono ancora sconosciuti. Infine, si è osservato che gli ormoni sessuali e le influenze ambientali possono ulteriormente contribuire allo sviluppo della patologia nei pazienti geneticamente predisposti. [1]

Nella patogenesi del danno a carico del sistema nervoso sembrerebbero avere un ruolo chiave alcuni autoanticorpi e il danno della barriera emato-encefalica (BEE). [16,17] Mediante studi su modelli murini, si è vista l'importanza di anticorpi diretti contro il recettore 2 dell'acido N-Methyl-D-aspartico (Anti-NR2) e proteine ribosomiali P (Anti-ribP), che rappresentano una sottopopolazione degli anti-dsDNA. Altri autoanticorpi che si sono rivelati importanti della patogenesi del LES a coinvolgimento neuropsichiatrico sono gli anticorpi antifosfolipidi (aPL), gli anticorpi anti-cellule endoteliali e gli anti-proteina 2 associata ai microtubuli. [18]

## ***MANIFESTAZIONI CLINICHE***

La complessa patogenesi del LES si traduce in un vasto spettro sintomatologico che rappresenta una continua sfida per il clinico. I sintomi costituzionali quali astenia, perdita di peso e febbre, che possono essere accompagnati da rash cutaneo, artralgie o artrite, sono i classici sintomi d'esordio. Quando questa sintomatologia non è accompagnata da sintomi più tipici di LES, è opportuno eseguire un approfondimento diagnostico nell'intento di escludere una patogenesi infettiva o neoplastica. [1]

Non è infrequente un esordio brusco con coinvolgimento d'organo, soprattutto nell'etnia ispanica (61%) e africana (45%) rispetto a quella caucasica (41%). [19] La diagnosi di LES deve essere presa in considerazione nelle donne in età fertile, che presentino alterazioni ematologiche (trombocitopenia, leucopenia, linfopenia o anemia), alterazioni renali (ematuria, proteinuria, cilindri urinari o aumento dei livelli ematici di creatinina), sintomi respiratori (tosse, dispnea, emottisi o dolore toracico di natura pleurica) o segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale (cefalea, fotofobia o deficit neurologico focale). [1]

### **Manifestazioni cutanee**

Le manifestazioni cutanee si presentano in circa 80-90% dei casi e possono essere suddivise in acute, subacute, croniche e bollose. [20] Le prime consistono in lesioni cutanee eritematose, rilevate o piane, localizzate a livello della regione malare, del cuoio capelluto, del collo, del torace o degli arti superiori, pressoché sempre associate alla forma sistemica della malattia. Tali lesioni vanno in diagnosi differenziale con alcune patologie dermatologiche quali la rosacea o l'eritema da farmaci, tuttavia, in presenza di rilievi clinici e laboratoristici suggestivi di LES, non è indispensabile l'esecuzione della biopsia cutanea. Le lesioni subacute sono, invece, caratterizzate da lesioni anulari che possono sovrapporsi generando un rash policiclico o lesioni papulosquamose non cicatriziali che si localizzano a livello delle regioni fotoesposte; tale quadro spesso si associa alla positività degli anticorpi anti-SSA. Infine, le

lesioni croniche includono il lupus discoide e altri quadri rari, come la panniculite lupica, il lupus verrucoso, il lupus tumido, il chilblain lupus. Il lupus discoide è la forma più comune, caratterizzato dalla presenza di placche rilevate che si risolvono lasciando cicatrici ed aree di ipopigmentazione; tuttavia, quest'ultimo solo di rado (3-5%) si associa alla forma sistemica.[1]

### **Manifestazioni muscoloscheletriche**

L'interessamento articolare è un sintomo molto comune, fino al 90% dei pazienti affetti da LES presenta sintomi muscolo-scheletrici nel corso della malattia. [21] L'artralgia infiammatoria è caratterizzata da una rigidità mattutina prolungata associata a tumefazione articolare lieve-moderata, può essere migrante, transitoria o persistente e colpisce in genere mani, polsi e ginocchia. L'artropatia classica di Jaccoud (tradizionalmente caratterizzata da deformità non erosive alla radiografia e spesso da sublussazione reversibile delle articolazioni metacarpo-falangee) è rara e compare in meno del 5% dei pazienti. [1,22]

### **Manifestazioni ematologiche**

Tra le manifestazioni ematologiche le citopenie sono le più comuni ed una leucopenia da moderata a severa è indice di elevata attività di malattia spesso associata ad interessamento d'organo. [23] L'anemia emolitica è più rara ed è associata all'esordio della malattia, alla trombocitopenia ed all'etnia africana. [24] Nei pazienti affetti da LES si può presentare anche la porpora trombotica trombocitopenica, soprattutto in età pediatrica. La mielofibrosi è descritta ma non comune in questi pazienti.

### **Manifestazioni renali**

Il rene rappresenta il più comune organo bersaglio di questa patologia, il coinvolgimento a tale livello correla con una prognosi infausta, dovuta all'alto rischio di sviluppare insufficienza renale grave. Più del 50% dei pazienti presenta segni di coinvolgimento renale già all'esordio. Le manifestazioni cliniche variano dalla proteinuria asintomatica alla sindrome nefrosica manifesta e possono portare alla malattia renale *end-stage*. È anche associata a una

morbilità significativa, poiché fino al 20% dei pazienti progredisce verso l'*end-stage*, che ha un impatto socioeconomico particolarmente elevato, dato che la grande maggioranza ha meno di 50 anni. Inoltre, la malattia renale *end-stage* nei pazienti affetti da LES è associata a minor sopravvivenza rispetto a malattia renale *end-stage* secondaria ad altre patologie. [25-27]

### **Manifestazioni polmonari**

È possibile in questi pazienti anche il coinvolgimento primitivo o secondario dell'apparato respiratorio: la pleurite rappresenta l'evenienza più comune, manifestandosi in circa il 30-50% dei pazienti; [28] la diagnosi, è una diagnosi di esclusione, quindi, vanno escluse prima tutte le cause più comuni di pleurite. Il coinvolgimento del distretto vascolare a livello polmonare può causare emorragie alveolari, ipertensione polmonare o patologia tromboembolica, soprattutto in presenza di una concomitante sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Il danno parenchimale è meno frequente e può presentarsi sottoforma di interstiziopatia, polmonite acuta o bronchiolite obliterante con polmonite organizzata. La polmonite lupica acuta è molto rara e associata ad alto rischio di mortalità.

### **Manifestazioni gastrointestinali**

Il coinvolgimento gastrointestinale è un disturbo comune osservato nel 40-60% dei pazienti con LES. Manifestazioni gastrointestinali clinicamente riconosciute sono state descritte nell'8-10% dei pazienti. Gli studi autoptici, invece, hanno rivelato un coinvolgimento gastrointestinale nel 60-70% dei pazienti, suggerendo che spesso la patologia a questo livello ha un decorso subclinico. Nella maggior parte dei casi le manifestazioni gastrointestinali sono lievi. La vasculite e la trombosi possono generare ischemia, perforazione ed infarto, che, se non prontamente diagnosticate e trattate, possono mettere in pericolo la vita del paziente. [29]

### **Manifestazioni neuropsichiatriche**

Di notevole importanza è il coinvolgimento del sistema nervoso, definito come LES neuropsichiatrico (NPSLE), con una prevalenza stimata tra il 14 e il 97% a seconda degli studi.[30] Esso può colpire sia il sistema nervoso centrale (SNC) che quello periferico (SNP) con un vasto spettro di sintomi e diversi gradi di gravità. Tali manifestazioni si presentano più spesso all'esordio o entro un anno dalla diagnosi di LES. Sebbene la sopravvivenza e la prognosi del LES siano migliorate sostanzialmente negli ultimi decenni, il NPSLE continua ad avere una morbilità e una mortalità significative, superate solo dalla nefrite lupica. [31] Secondo le linee guida dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1999, le condizioni che si possono osservare nell'NPSLE sono 19, suddivise in affezioni del SNC (12 sindromi) e del SNP (7 sindromi). [31] Oltre a queste 19 sindromi, in letteratura sono descritte altre 6 manifestazioni neuropsichiatriche del LES, riassunte nella tabella 1. [33] Ad oggi, non sono stati del tutto elucidati gli aspetti fisiopatologici che portano allo sviluppo del NPSLE, tra le ipotesi patogenetiche troviamo la presenza di alcuni autoanticorpi (sia per meccanismi che alterano la barriera ematoencefalica permettendo il passaggio di autoanticorpi nel liquor, sia per la sintesi intratecale di autoanticorpi), ma anche la comparsa di sintomi neuropsichiatrici come conseguenza delle terapie effettuate. [18,33-36] Nonostante nel 2010 l'European League Against Rheumatism (EULAR) abbia pubblicato delle linee guida sul trattamento del NPSLE, aggiornate successivamente nel 2023, ad oggi tale coinvolgimento d'organo continua a rimanere una sfida per il clinico, sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. [37,38]

### **Manifestazioni oculari**

L'interessamento oculare sebbene venga descritto come sintomo da poco a moderatamente comune nel LES, può, in alcuni casi, portare ad una compromissione della vista. I sintomi oculari possono includere patologie dell'apparato protettivo dell'occhio, principalmente le palpebre, dell'area dell'orbita, degli annessi oculari, di tutte le strutture dell'occhio stesso e il nervo ottico. Tra le manifestazioni più frequenti troviamo la

cheratocongiuntivite secca (associata o meno alla sindrome di Sjögren), l'irite, l'infiammazione del corpo ciliare e le alterazioni vascolari retiniche; la neurite ottica e la vasculite con occlusione dell'arteria o della vena retinica sono le più dannose per la vista e causano cecità. Le alterazioni patologiche localizzate nel segmento posteriore dell'occhio (nervo ottico, retina, uvea) possono precedere le altre manifestazioni sistemiche della malattia. [39]

### **Manifestazioni cardiovascolari**

Il coinvolgimento cardiovascolare in corso di LES si presenta più frequentemente sottoforma di pericardite, tuttavia, si possono riscontrare anche patologie valvolari e miocarditi. In quest'ultimo caso, il trattamento deve essere tempestivo e aggressivo per prevenire sequele gravi e croniche come l'insufficienza cardiaca congestizia. [40] Inoltre, è ormai acclarato che i pazienti affetti da LES abbiano un rischio cardiovascolare aumentato rispetto alla popolazione generale, con un aumento sia del rischio trombotico, sia di aterosclerosi. [41]

## Sindromi Neuropsichiatriche

|                                              |                                                  |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <i>Sistema Nervoso Centrale (ACR 1999)</i>   | Stato confusionale acuto                         |
|                                              | Meningite asettica                               |
|                                              | Malattia cerebrovascolare                        |
|                                              | Disfunzioni cognitive                            |
|                                              | Sindrome demielinizzante                         |
|                                              | Cefalea                                          |
|                                              | Disordini del Movimento                          |
|                                              | Mielopatia                                       |
|                                              | Epilessia                                        |
|                                              | Disturbo d'ansia                                 |
|                                              | Disturbo dell'umore                              |
|                                              | Psicosi                                          |
| <i>Sistema Nervoso Periferico (ACR 1999)</i> | Guillan-Barré                                    |
|                                              | Disordine autonomico                             |
|                                              | Neuropatia nervi cranici                         |
|                                              | Miastenia gravis                                 |
|                                              | Plessopatia                                      |
|                                              | Polineuropatia                                   |
|                                              | Mononeurite                                      |
| <i>Non ACR 1999</i>                          | Atassia cerebellare                              |
|                                              | Trombosi venosa cerebrale                        |
|                                              | Ipertensione endocranica idiopatica              |
|                                              | Neurite ottica isolata                           |
|                                              | Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile |
|                                              | Leucoencefalopatia multifocale progressiva       |

**Tabella 1.** Elenco delle 19 manifestazioni NPSLE descritte dall'ACR nel 1999 e delle 6 manifestazioni descritte in letteratura non ACR [32,33]

## **DIAGNOSI**

Ad oggi, il LES rappresenta ancora una sfida diagnostica per il clinico in quanto può mimare di versi tipi di patologie, come malattie infettive, neoplasie o altri disordini autoimmuni, per tale motivo va eseguita un'attenta diagnosi differenziale. I criteri classificativi del 1997 dell'ACR [42] (tabella 2) facilitano l'approccio sistematico alla diagnosi focalizzandosi sulle più comuni manifestazioni cliniche e laboratoristiche del LES, con l'assunto che siano state escluse patologie infettive o neoplastiche che possano mimare il quadro sintomatologico. Tali criteri prevedevano, per la diagnosi di LES, la presenza di almeno 4 criteri su 11; essi offrivano elevata sensibilità e specifici strumenti per la diagnosi di LES, basati sulle manifestazioni oggettive di malattia. Tuttavia, con l'utilizzo di tali criteri i pazienti affetti da malattia lieve ed in fase precoce non ricevevano una diagnosi rimanendo misconosciuti. ti. Nel 2012 la Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) ha revisionato i criteri classificativi ACR (tabella 3) proponendo una versione aggiornata caratterizzata da una maggiore sensibilità, ma medesima specificità. [43] Più recentemente, nel 2019 l'EULAR in collaborazione con l'ACR ha pubblicato una revisione dei criteri classificativi per la diagnosi di LES (tabella 4), aumentandone la specificità (fino al 93,4%), questi ultimi prevedono 10 domini e 22 criteri, ciascuno con un peso variabile da 2 a 10. Oltre alla positività degli anticorpi anti nucleo (ANA), richiesto come criterio d'ingresso, è necessario un peso totale  $\geq 10$  per la classificazione di LES. [44] Sebbene i criteri EULAR/ACR 2019 aggiungano complessità nella formulazione della diagnosi, sono tuttavia, più pertinenti per l'utilizzo nei trial clinici e nei casi clinici più complessi.

Come si evince dalle diverse classificazioni, nella diagnosi di LES è molto importante il supporto laboratoristico, con la valutazione, tra le altre cose, delle frazioni del complemento e di diversi autoanticorpi, primi tra tutti gli ANA. Se questi ultimi risultano positivi, si deve procedere al dosaggio di altre classi autoanticorpali, tra cui autoanticorpi diretti contro il DNA

a doppio filamento (anti-dsDNA) e quelli contro le ribonucleoproteine (anti-Ro/SSA, La/SSB, Smith e RNP), chiamati nel complesso antigeni nucleari estraibili (ENA). La specificità degli anti-dsDNA per il lupus è superiore al 60%; gli anti-Sm presentano una specificità del 90%, anche se vengono riscontrati solo nel 30% dei pazienti affetti. [1]

Il LES, data la grande variabilità di presentazione, entra in diagnosi differenziale con patologie di più comune riscontro, fra cui troviamo: la fibromialgia e la sindrome da stanchezza cronica, che presentano entrambe intensa astenia e dolore muscoloscheletrico, tali patologie possono essere primitive, in assenza di disturbi immunitari sottostanti o secondari a patologie autoimmuni tra cui il LES; l'artrite reumatoide, che tuttavia è caratterizzata da artrite erosiva, a differenza del LES e positività del fattore reumatoide o degli anticorpi anti peptidi ciclici citrullinati. Alcuni farmaci, come la procainamide, l'idralazina, la minociclina, l'isoniazide e gli inibitori del TNF, possono dare come effetto avverso una sindrome *lupus-like*, caratterizzata da febbre, sierosite, artrite e rash; in circa il 75% di questi casi si riscontra la positività degli anticorpi anti-istoni, che, tuttavia, non sono patognomonicici in quanto possono essere presenti anche nei pazienti affetti da LES. Altre patologie che possono entrare in diagnosi differenziare con il LES sono le vasculiti di medi e piccoli vasi, la porpora trombotica trombocitopenica, le artriti virali (parvovirus/HIV-AIDS), le neoplasie ematologiche, le malattie linfoproliferative e le malattie infettive (COVID-19, CMV, EBV). [1]

Un capitolo a parte è rappresentato dal NPSLE, che può entrare in diagnosi differenziale con una miriade di sindromi neurologiche e psichiatriche. Prendendo in considerazione le 19 sindromi della classificazione ACR del 1999, ognuna di esse può essere ricondotta a diverse cause, spesso più frequenti del LES, che rappresenta una diagnosi di esclusione per la mancanza di test diagnostici *gold standard*. Le caratteristiche precoci del coinvolgimento neurologico possono essere fuorvianti e creare un dilemma diagnostico, potendo essere confuse anche con

infezioni, processi patologici concomitanti, anomalie metaboliche o effetti collaterali dei farmaci. [45]

Per tale ragione è estremamente importante l'inquadramento sistemico del paziente con la ricerca di segni e sintomi riconducibili al LES e la valutazione del profilo autoimmunitario, ricercando ANA, anti-dsDNA, aPL, soprattutto in pazienti con segni di malattia cerebrovascolare o convulsioni. Per quanto riguarda l'analisi del liquor, nei pazienti con NPSLE possono essere presenti anticorpi anti-DNA, bande oligoclonali, immunocomplessi, interleuchina-6 e indicatori di attivazione delle cellule B. Tuttavia, attualmente, nella pratica clinica, non è indicata la ricerca di autoanticorpi o di citochine nel liquor per mancanza di specificità. Il neuroimaging di scelta nel NPSLE è la risonanza magnetica; tuttavia, in caso di emergenza si preferisce l'utilizzo della tomografia assiale computerizzata (TC) per l'esclusione di infarti, emorragie e masse neoplastiche. [45] Di grande importanza risultano essere altri esami strumentali funzionali, come l'elettroencefalogramma, l'elettroencefalografia e l'elettromiografia.

| Criterio                          | Definizione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) Rash malare                    | Eritema fisso, piatto o rialzato, sull'eminanza malare, che generalmente non interessa le pieghe nasolabiali                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2) Rash discoide                  | Placche eritematose rialzate con desquamazione e occlusione dei follicoli; possono comparire cicatrici atrofiche nelle lesioni più vecchie                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3) Fotosensibilità                | Rash cutaneo a seguito di insolita reazione alla luce solare, secondo l'anamnesi del paziente o l'osservazione del medico                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 4) Ulcere orali                   | Ulcerazione orale o rinofaringea, generalmente indolore, osservata dal medico                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5) Artrite non erosiva            | Coinvolgimento di 2 o più articolazioni periferiche, caratterizzato da dolore alla palpazione, gonfiore o versamento                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 6) Pleurite o pericardite         | Pleurite: anamnesi convincente di dolore pleuritico o sfregamento udito da un medico o evidenza di versamento pleurico<br>oppure<br>Pericardite: documentata da elettrocardiogramma o sfregamento o evidenza di versamento pericardico                                                                                                                                                 |
| 7) Disturbi renali                | Proteinuria persistente >5 g/die o >3+ se la quantificazione non viene eseguita<br>oppure<br>cilindri urinari: globuli rossi, emoglobina, granulari, tubulari o misti                                                                                                                                                                                                                  |
| 8) Disturbi neurologici           | Convulsioni: in assenza di stupefacenti o disordini metabolici noti; ad es. uremia, chetoacidosi o squilibrio elettrolitico<br>oppure<br>Psicosi: in assenza di stupefacenti o disordini metabolici noti; ad es. uremia, chetoacidosi o squilibrio elettrolitico                                                                                                                       |
| 9) Alterazioni ematologiche       | Anemia emolitica con reticolocitosi<br>oppure<br>Leucopenia: <4.000/mm <sup>3</sup> in ≥2 occasioni<br>oppure<br>Linfopenia: <1.500/mm <sup>3</sup> in ≥2 occasioni<br>oppure<br>trombocitopenia: <100.000/mm <sup>3</sup> in assenza di farmaci correlati                                                                                                                             |
| 10) Disturbi immunologici         | Positività di anti-dsDNA<br>oppure<br>Positività di Anti-Sm<br>oppure<br>Positività di anticorpi anti-fosfolipidi:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• livelli alterati di anti-cardiolipina IgG o IgM</li> <li>• positività del lupus anticoagulant con metodica standard oppure</li> <li>• falso positivo confermato per almeno 6 mesi di test per anti-treponema</li> </ul> |
| 11) Anticorpi antinucleo positivi | Alterato titolo anticorpale di ANA mediante immunofluorescenza o test equivalente, in qualsiasi momento ed in assenza di farmaci                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Tabella 2.** Criteri classificativi del 1997 ACR. Si definisce affetto da LES un paziente che presenti ≥4/11 criteri, in serie o simultaneamente in qualunque periodo di osservazione. Specificità 96%, sensibilità 83%. [42]

|                               | Criterio                                                                  | Descrizione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Criteri clinici:</b>       | Lupus cutaneo acuto                                                       | Rash malare da lupus, lupus bolloso, variate LES della necrolisi epidermica tossica, rash maculo-papulare da lupus, rash fotosensibile da lupus (in assenza di dermatomiosite)                                                                                                                                                |
|                               | Lupus cutaneo cronico                                                     | Rash discoide classico localizzato o generalizzato, lupus verrucoso, panniculite lupica, lupus mucoso, lupus tumido, lupus chilblains, lupus discoide/lichen planus                                                                                                                                                           |
|                               | Ulcere orali o nasali                                                     | Ulcere orali (palato, cavo orale, lingua)<br>Ulcere nasali<br>In assenza di altre cause come vasculite, malattia di Behçet, infezione (herpes), malattia infiammatoria cronica intestinale, artrite reattiva e alimenti acidi                                                                                                 |
|                               | Alopecia non cicatriziale                                                 | Diradamento diffuso o fragilità dei capelli con capelli spezzati visibili, in assenza di altre cause di alopecia areata, farmaci, carenza di ferro ed alopecia androgenetica                                                                                                                                                  |
|                               | Artrite                                                                   | Tumefazione o versamento<br>oppure<br>Dolore alla palpazione in 2 o più articolazioni e almeno 30 minuti di rigidità mattutina                                                                                                                                                                                                |
|                               | Sierosite                                                                 | Pleurite tipica per più di un giorno o versamento pleurico o sfregamento pleurico<br>Dolore pericardico tipico per più di un giorno o versamento pericardico o sfregamento pericardico o pericardite diagnosticata mediante elettrocardiogramma<br>In assenza di altre cause come infezione, uremia e pericardite di Dressler |
|                               | Criteri renali                                                            | Rapporto proteinuria-creatinina (o nelle urine delle 24 ore) di 500 mg di proteine nelle 24 ore<br>oppure<br>Ematuria                                                                                                                                                                                                         |
|                               | Criteri neurologici                                                       | Convulsioni, psicosi, mononeurite multipla (in assenza di altre cause note, come vasculite primaria), mielite (in assenza di altre cause note come vasculite primaria, diabete e infezioni), stato confusionale acuto (in assenza di altre cause, tra cui cause tossiche, metaboliche, uremia, farmaci)                       |
|                               | Anemia emolitica                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                               | Leucopenia ( $<4.000/\text{mm}^3$ ) o Linfopenia ( $<1.000/\text{mm}^3$ ) | Leucopenia: almeno un episodio in assenza di altre cause note come sindrome di Feltz, farmaci ed ipertensione portale<br>Linfopenia: almeno un episodio in assenza di altre cause note come corticosteroidi, farmaci, ed infezioni                                                                                            |
|                               | Trombocitopenia ( $<100.000/\text{mm}^3$ )                                | Almeno un episodio in assenza di cause note come farmaci, ipertensione portale e porpora trombotica trombocitopenica                                                                                                                                                                                                          |
|                               | <b>Criteri immunologici:</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                               | ANA                                                                       | Livello oltre il limite di riferimento del laboratorio                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                               | Anti-dsDNA                                                                | Livello al di sopra dei limiti di normalità (o due volte sopra il valore di riferimento se testato in ELISA)                                                                                                                                                                                                                  |
|                               | Anti-Sm                                                                   | Presenza di autoanticorpi anti-Sm diretti contro antigeni nucleari                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                               | Anticorpi antifosfolipidi                                                 | LAC positivo<br>Risultato falso positivo al test Rapid Plasma Reagine<br>Titolo medio o alto di anticorpi anti-cadiolipina (IgA, IgG, IgM)<br>Positività anti- $\beta 2$ -glicoproteina I (IgA, IgG, IgM)                                                                                                                     |
|                               | Complemento basso (C3, C4 o CH50)                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                               | Test di Coombs diretto                                                    | In assenza di anemia emolitica                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Criterio indipendente:</b> | Nefrite lupica                                                            | Diagnosticata mediante biopsia renale                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Tabella 3.** Criteri SLICC del 2012. Per la definizione di LES sono richiesti  $\geq 4$  criteri, di cui almeno 1 criterio clinico ed 1 criterio immunologico oppure biopsia positiva per nefrite lupica e positività di ANA o anti-dsDNA. Specificità 84%, sensibilità 97%. [43]

|                         | Dominio            | Criterio                          | Descrizione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Peso |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Criterio base:</b>   |                    | ANA $\geq$ 1:80                   | Immunofluorescenza su cellule HEp-2 o un test positivo equivalente in almeno un'occasione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |
| <b>Criteri clinici:</b> | Costituzionale     | Febbre                            | Temperatura $>38,3^{\circ}\text{C}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2    |
|                         | Ematologico        | Leucopenia                        | Globuli bianchi $<4.000/\text{mm}^3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3    |
|                         |                    | Trombocitopenia                   | Piastrine $<100.000/\text{mm}^3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4    |
|                         |                    | Emolisi autoimmune                | Evidenza di emolisi, come reticolocitosi, riduzione dell'aptoglobina, aumento della bilirubina indiretta e della LDH, test di Coombs positivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4    |
|                         | Neuropsichiatrico  | Delirio                           | Cambiamento dello stato di coscienza o del livello di eccitazione in concomitanza con una ridotta capacità di concentrazione;<br>Sviluppo dei sintomi nell'arco di alcune ore fino a $< 2$ giorni;<br>Fluttuazione dei sintomi durante il giorno;<br>Cambiamento acuto/subacuto nello stato cognitivo (es. deficit di memoria, disorientamento) o nel comportamento, nell'umore o nell'affetto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2    |
|                         |                    | Psicosi                           | Visioni e/o allucinazioni non coscienti e assenza di delirio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3    |
|                         |                    | Crisi convulsiva                  | Generale o focale (parziale)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5    |
|                         | Mucocutaneo        | Alopecia non cicatriziale         | Osservata da un medico (esame fisico o fotografia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2    |
|                         |                    | Ulcere orali                      | Osservate da un medico (esame fisico o fotografia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2    |
|                         |                    | Lupus cutaneo subacuto o discoide | Osservato da un medico (esame fisico o fotografia).<br>Lupus eritematoso cutaneo subacuto: eruzione cutanea anulare o papulosquamosa (psoriasiforme), solitamente fotodistribuita. Istologico: dermatite vacuolare di interfaccia costituita da un infiltrato linfocitario perivascolare, spesso con presenza di mucina nel derma.<br>Lupus eritematoso discoide: lesioni cutanee eritematose-violacee con alterazioni secondarie di cicatrici atrofiche, depigmentazione, spesso ipercheratosi follicolare (cuoio capelluto), con conseguente alopecia cicatriziale sul cuoio capelluto. Istologico: dermatite vacuolare di interfaccia costituita da un infiltrato linfocitario perivascolare e/o periappendicolare. Nel cuoio capelluto si possono vedere tappi follicolari di cheratina. Nelle lesioni di lunga durata si possono notare depositi di mucina e ispessimento della membrana basale. | 4    |
|                         |                    | Lupus cutaneo acuto               | Rash malare o rash maculopapulare generalizzato riscontrato da un medico. Istologico: dermatite vacuolare dell'interfaccia costituita da un infiltrato linfocitario perivascolare, spesso con la presenza di mucina nel derma. All'inizio della malattia potrebbe essere presente un infiltrato neutrofilico perivascolare.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6    |
|                         | Sierosite          | Versamento pleurico o pericardico | Evidenza all'imaging (ecografia, Rx, TC, RM) di versamento pleurico o pericardico o entrambi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5    |
|                         |                    | Pericardite acuta                 | $\geq 2$ tra: (1) dolore toracico pericardico tipico, (2) sfregamento pericardico, (3) ECG con nuovo sopraslivellamento del tratto ST o depressione del tratto PR diffusi, (4) nuovo versamento pericardico identificabile tramite metodiche di imaging (ecografia, Rx, TC, RM) o peggioramento dello stesso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6    |
|                         | Muscoloscheletrico | Interessamento articolare         | Sinovite che coinvolge due o più articolazioni caratterizzata da tumefazione o versamento<br>oppure<br>dolore alla palpazione di due o più articolazioni e rigidità mattutina di almeno 30 minuti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 6    |

|                              |                                |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                              | Renale                         | Proteinuria                                        | > 0.5 g/24 ore o equivalente rapporto proteina-creatinina su esame urine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4  |
|                              |                                | Nefrite lupica classe II o V alla biopsia renale   | <p>Classe II. NL proliferativa mesangiale: ipercellularità puramente mesangiale di qualsiasi grado o espansione della matrice mesangiale visibile al microscopio ottico, con deposito immunitario a livello mesangiale. Alcuni depositi subepiteliali o subendoteliali isolati possono essere visibili mediante immunofluorescenza o al microscopio elettronico.</p> <p>Classe V: NL membranosa: depositi immunitari subepiteliali globali o segmentari o loro sequele morfologiche visibili al microscopio ottico e mediante immunofluorescenza o al microscopio elettronico, con o senza alterazioni mesangiali.</p> | 8  |
|                              |                                | Nefrite lupica classe III o IV alla biopsia renale | <p>Classe III: NL focale: glomerulonefrite endocapillare o extracapillare focale, segmentale o globale attiva o inattiva che interessa &lt; 50% di tutti i glomeruli, tipicamente con depositi immunitari subendoteliali focali, con o senza alterazioni mesangiali.</p> <p>Classe IV: NL diffusa: glomerulonefrite endocapillare o extracapillare focale, segmentale o globale attiva o inattiva che interessa ≥ 50% di tutti i glomeruli, tipicamente con depositi immunitari subendoteliali diffusi, con o senza alterazioni mesangiali.</p>                                                                        | 10 |
| <b>Criteri immunologici:</b> | anticorpi antifosfolipidi      | Positività di anticorpi antifosfolipidi            | <p>Anticorpi anti-cardiolipina (IgA, IgG, IgM) a titolo medio o alto (APL &gt;40 unità GPL o MPL o superiori al 99° percentile)</p> <p>Anticorpi anti-β2-glicoproteina I positivi (IgA, IgG, IgM)</p> <p>LAC positivo</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2  |
|                              | Complemento                    | C3 ridotto                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3  |
|                              |                                | C4 ridotto                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3  |
|                              | Anticorpi specifici per il LES | Positività di anticorpi anti-dsDNA o anti-Sm       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6  |

**Tabella 4.** Criteri classificativi EULAR/ACR del 2019. Il criterio di base deve essere soddisfatto e per ciascun dominio, solo il criterio con il peso maggiore viene considerato nel calcolo del punteggio totale. La classificazione del LES richiede almeno un criterio clinico e ≥10 punti. [44]

## **TERAPIA**

Per quanto riguarda la terapia del LES, dal 2014 è stata promossa una strategia definita “*treat to target*”. Quest’ultima ha l’obiettivo di indurre una remissione clinica sostenuta o, in alternativa, uno stato di bassa attività infiammatoria di malattia. [46] Essa prevede pertanto che il trattamento impostato debba essere finalizzato al raggiungimento dei risultati prefissati nel più breve tempo possibile. Per raggiungere tale obiettivo, l’attività della malattia deve essere valutata e documentata ad ogni visita di follow-up e, se il paziente non ha raggiunto l’obiettivo desiderato, si devono mettere in atto i necessari aggiustamenti terapeutici per raggiungerlo. La misurazione dell’attività di malattia viene effettuata generalmente mediante l’utilizzo di strumenti validati, quali il Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) (tabella 5) [47] ed il British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) score. [48] Le definizioni attualmente più accettate di remissione sono quelle del gruppo DORIS (tabella 6) mentre quelle di bassa attività di malattia sono state elaborate dal gruppo Asia-Pacifico (tabella 7). [49,50]

Il trattamento di questa patologia prevede l’utilizzo di diverse tipologie di farmaci, tra cui antimalarici di sintesi, antinfiammatori non steroidei (FANS), glucocorticoidi, agenti immunosoppressivi di vario tipo e farmaci biotecnologici. Il trattamento cardine è rappresentato dall’idrossiclorochina, un antimalarico di sintesi, che si è dimostrato essere efficace nel prevenire le esacerbazioni nei pazienti affetti da LES, tale farmaco inoltre, ha anche effetto antiaggregante, secondario all’inibizione dell’aggregazione e dell’attivazione piastrinica. [51,52] Secondo le attuali linee guida, l’utilizzo di idrossiclorochina è raccomandato in tutti i pazienti che non presentino controindicazioni, al dosaggio giornaliero di 5 mg/kg, un dosaggio superiore, gli anni di esposizione, la presenza di danno renale e l’uso concomitante di tamoxifene rappresentano i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di retinopatia secondaria al trattamento. [38, 53]

I glucocorticoidi rappresentano la prima linea di terapia per molte manifestazioni del LES, con dosaggio e durata del trattamento variabili in base al tipo di manifestazione e all'esperienza clinica. Nei pazienti con malattia moderata-grave si può considerare l'utilizzo di glucocorticoidi ad alte dosi per via endovenosa con boli di metilprednisolone ad un dosaggio variabile da 125 a 1000 mg al giorno per 1-3 giorni consecutivi. Le linee guida attuali prevedono la riduzione della terapia steroidea non appena consentito dalle condizioni cliniche del paziente, con una riduzione progressiva fino ad una dose di mantenimento  $\leq 5\text{mg/die}$  di prednisone equivalente e, laddove possibile alla sospensione. Idealmente, si potrebbe pensare alla terapia con glucocorticoidi nel LES come *bridging therapy*, come avviene nel trattamento dell'artrite reumatoide. [38] In caso di trattamento steroideo prolungato va effettuato un attento monitoraggio delle complicanze derivanti da tale terapia, come la sindrome di Cushing iatrogena, l'osteoporosi, la cataratta, il glaucoma, l'iperglicemia e l'ipertensione. Inoltre, il trattamento prolungato con dosi medio-alte di steroide si associa ad un rischio aumentato di sviluppare altri tipi di complicanze, tra cui miopatia, psicosi, dislipidemia ed aterosclerosi. [1]

Nei pazienti che non rispondono all'idrossiclorochina (da sola o in associazione con i glucocorticoidi) o in pazienti in cui non è possibile la riduzione dello steroide al di sotto delle dosi accettabili per un uso prolungato, va considerata l'aggiunta di farmaci *steroid-sparing*, immunomodulanti/immunosoppressivi (methotrexato, azatioprina o micofenolato mofetile) e/o agenti biotecnologici (belimumab o anifrolumab). [38]

In caso di grave coinvolgimento d'organo si può considerare l'utilizzo della ciclofosfamide per via endovenosa, che a causa della tossicità gonadica è riservata ai casi più severi. Il rituximab viene utilizzato *off-label* nel LES ed è raccomandato precocemente in caso di citopenia oppure in caso di refrattarietà ad altre terapie immunosoppressive. In caso di mancata risposta anche a quest'ultima terapia, il paziente dovrà essere indirizzato verso altre opzioni terapeutiche, quali la plasmateresi, il trapianto di cellule staminali o terapie

sperimentali, come le CAR T-cells che in alcuni studi hanno mostrato risultati incoraggianti.[38,54]

Per il trattamento delle manifestazioni cutanee in prima linea è raccomandato l'utilizzo di terapia topica (tacrolimus, R-salbutamolo, pimecrolimus, clobetasolo, betametasone e fotoprotezione), idrossiclorochina e/o glucocorticoidi per via sistemica. In circa il 40% dei casi non vi è risposta alla prima linea di terapia; quindi, vengono raccomandati in seconda linea farmaci immunosoppressori o agenti biotecnologici come methotrexato, micofenolato mofetile, belimumab o anifrolumab. Questi ultimi hanno entrambi dimostrato efficacia nelle manifestazioni mucocutanee del LES. [55,56] Le attuali linee guida riportano anche come possibile utilizzo in seconda o terza linea altri farmaci, quali dapsone, retinoidi, inibitori della calcineurina, ciclofosfamide e rituximab. [38]

Nell'approccio al paziente affetto da NPSLE deve essere considerato il trattamento sintomatico in base alle manifestazioni del singolo paziente. Per le manifestazioni infiammatorie gravi (es. mielopatia, stato confusionale acuto) dovrebbero preferirsi immunosoppressori come ciclofosfamide o rituximab. Per quanto riguarda i nuovi farmaci biotecnologici ci sono poche evidenze sull'efficacia nelle manifestazioni neuropsichiatriche, in quanto, il NPSLE era un criterio di esclusione nei trial randomizzati controllati (RCT) di entrambi i farmaci. Per il belimumab esistono dati di *real-life* nei pazienti affetti da NPSE, tuttavia, le evidenze sono ancora troppo esigue. Nei casi di malattia cerebrovascolare, come l'ictus ischemico associato alla positività degli anticorpi antifosfolipidi, è indicato trattamento anticoagulante. [38]

Per il trattamento acuto della trombocitopenia autoimmune grave, è indicato l'utilizzo di glucocorticoidi ad alto dosaggio in associazione o meno alle immunoglobuline a dose immunomodulante per via endovenosa, rituximab o ciclofosfamide, seguiti da una terapia di mantenimento con rituximab, azatioprina, micofenolato mofetile o ciclosporina.

Nei pazienti con nefrite lupica proliferativa attiva è indicato l'utilizzo di basse dosi di ciclofosfamide per via endovenosa (secondo il protocollo EuroLupus) o micofenolato mofetile e glucocorticoidi (boli di metilprednisolone seguiti da dosi più basse per via orale); in questi casi si deve prendere in considerazione la terapia combinata con belimumab (in combinazione con ciclofosfamide o micofenolato) o con inibitori della calcineurina (in particolare voclosporina o tacrolimus, in combinazione con micofenolato). Sia il belimumab che la voclosporina, sulla base dei rispettivi RCT, sono stati approvati per la nefrite lupica attiva, dunque, possono essere usati anche come prima linea. Inoltre, in un'analisi post-hoc del BLISS-LN, belimumab in combinazione con la terapia standard è risultato in grado di ridurre il rischio di riacutizzazioni del 55% rispetto alla sola terapia standard e di preservare la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) meglio della terapia standard. [38,57,58] Dopo la risposta renale, il trattamento deve continuare per almeno 3 anni; i pazienti inizialmente trattati con micofenolato, da solo o in combinazione con belimumab o un inibitore della calcineurina, devono rimanere in terapia con questi farmaci, mentre il micofenolato o l'azatioprina devono sostituire la ciclofosfamide per quelli inizialmente trattati con ciclofosfamide da sola o in combinazione con belimumab. [38]

Nei pazienti ad alto rischio di insufficienza renale (riduzione della GFR, presenza istologica di necrosi fibrinoide o grave infiammazione interstiziale), si può prendere in considerazione l'uso di ciclofosfamide per via endovenosa ad alte dosi (protocollo NIH), in combinazione con boli di metilprednisolone. [38]

Il LES associato alla sindrome trombotica da aPL (APS) deve essere gestito con antagonisti della vitamina K a lungo termine dopo il primo evento trombotico arterioso o venoso; l'aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die) deve essere presa in considerazione nei pazienti con LES/senza APS con profilo di rischio elevato. [38]

| <b>Criterio</b>             | <b>Descrizione</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Punteggio</b> |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Epilessia                   | Insorgenza recente. Assenza di cause metaboliche, infettive o farmacologiche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 8                |
| Psicosi                     | Alterata abilità alla normale attività dovuta a severi disturbi della percezione della realtà. Include allucinazioni, incoerenza, evidenti associazioni rallentate, contenuti di pensiero ridotti, evidenti pensieri illogici, comportamento bizzarro, disorganizzato o catatonico. Escluse cause di uremia e utilizzo di farmaci                                                                                                                                                                                        | 8                |
| Sindrome cerebrale organica | Alterata funzionalità mentale con orientamento alterato, di memoria o altre funzioni dell'intelligenza, con rapida insorgenza di evidenze cliniche fluttuanti. Include obnubilamento della coscienza con ridotta capacità di concentrarsi, incapacità di mantenere l'attenzione e almeno due dei seguenti elementi: disturbo percettivo, discorsi incoerenti, insonnia o sonnolenza durante il giorno, aumentata o diminuita attività psicomotoria. Escluse cause metaboliche, infettive o dovute ad utilizzo di farmaci | 8                |
| Disturbi visivi             | Cambi della retina. Include corpi citoidi, emorragie retiniche, serio versamento o emorragie nella coroide o neurite ottica. Escluse cause da ipertensione, infezione o farmaci                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 8                |
| Disturbo del nervo cranico  | Nuova insorgenza di neuropatia sensoriale o motoria che coinvolge nervi cranici                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 8                |
| Cefalea lupica              | Severa e persistente cefalea: potrebbe essere emicrania nel caso sia non responsiva agli analgesici narcotici                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 8                |
| Evento cerebrovascolare     | Nuova insorgenza di evento/i cerebrovascolare/i. Esclusa arteriosclerosi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 8                |
| Vasculite                   | Ulcere, cancrena, noduli molli alle dita, infarto, strie emorragiche periungueali, verifica di vasculite tramite biopsia o angiogramma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8                |
| Artrite                     | Più di due articolazioni con dolore e segni di infiammazione (es. dolorabilità, gonfiore o versamento)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4                |
| Miosite                     | Dolore e debolezza ai muscoli prossimali, associati ad elevati livelli di creatin-fosfochinasi / aldolasi o variazioni dell'elettromiogramma o a biopsia che rileva miosite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4                |
| Cilindri urinari            | Tracce di eme-granulare o di globuli rossi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4                |
| Ematuria                    | > 5 globuli rossi/campo ad alta densità. Esclusi calcoli, infezioni o altre cause                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4                |
| Proteinuria                 | Nuova insorgenza o recente aumento > 0.5 g/24 ore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4                |
| Piuria                      | >5 leucociti/campo ad alta intensità. Escluse infezioni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4                |
| Rash                        | Rash infiammatorio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2                |
| Alopecia                    | Perdita di capelli anormale, irregolare o diffusa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2                |
| Ulcere delle mucose         | Ulcerazioni nasali o orali                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2                |
| Pleurite                    | Dolore pleurico al torace con frizione pleurica o versamento o inspessimento pleurico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2                |
| Pericardite                 | Dolore pericardico con almeno uno tra questi: frizione, versamento, conferma elettrocardiografica o ecocardiografica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2                |
| Basso complemento           | Riduzione del CH50, C3 o C4 sotto il limite normale utilizzando i test di laboratorio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2                |
| Aumento DNA binding         | Aumento del DNA binding al test di Farr sopra il normale livello del test di laboratorio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2                |
| Febbre                      | >38°C. Escluse cause di infezione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1                |
| Trombocitopenia             | < 100.000/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1                |
| Leucopenia                  | < 3.000/mm <sup>3</sup> . Escluse cause infettive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1                |

**Tabella 5.** SLEDAI-2K [47]

| <b>Remissione clinica</b>                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| SLEDAI < 2                                                                     |
| SLEDAI clinico = 0                                                             |
| ECLAM clinico = 0                                                              |
| BILAG categorie D e E                                                          |
| Valutazione globale del medico (PGA, da 0–3) $\leq 0.5$                        |
| Remissione sierologica (Anticorpi anti-dsDNA negativi e complemento normale)   |
| Trattamento solo con antimalarici e prednisone (o equivalente) $\leq 5$ mg/die |

**Tabella 6.** Definizione di remissione di malattia secondo la task force on Definitions Of Remission In SLE (DORIS). [49]

| <b>Bassa attività di malattia</b>                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Attività di malattia</i></b>                                                                                                                                                        |
| SLEDAI-2K $\leq 4$ , senza attività nei maggiori organi/apparati (rene, SNC, cardiopolmonare, vascolare, febbre) e in assenza di anemia emolitica o di attività a livello gastroenterico. |
| Nessuna attività di malattia rispetto alla valutazione precedente.                                                                                                                        |
| Valutazione globale del medico (PGA, da 0–3) $\leq 1$                                                                                                                                     |
| <b><i>Trattamenti immunosoppressivi</i></b>                                                                                                                                               |
| Prednisone (o equivalente) dose $\leq 7.5$ mg/die                                                                                                                                         |
| Dosi standard di mantenimento di farmaci immunosoppressori e agenti biologici approvati ben tollerate, esclusi i farmaci sperimentali.                                                    |

**Tabella 7.** Definizione di bassa attività di malattia del 2015 secondo la Asia-Pacific Lupus Collaboration. [50]

## OBIETTIVI DELLO STUDIO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## RISULTATI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

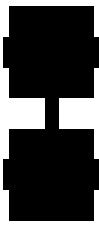
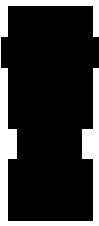
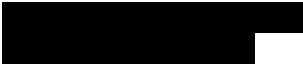
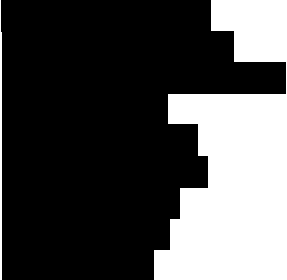
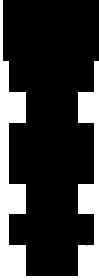
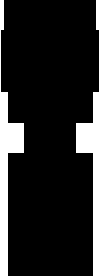
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

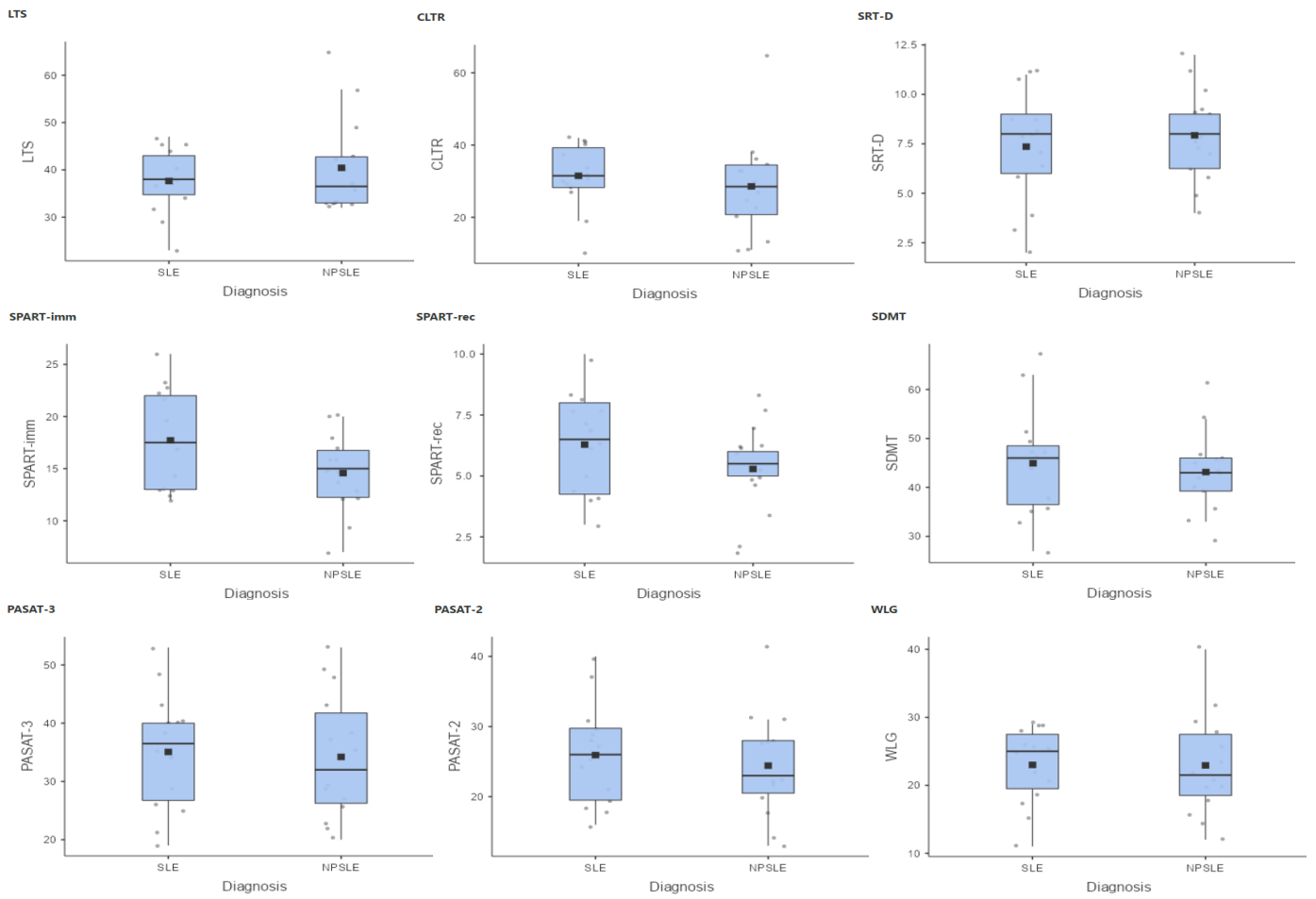
|                                                                                                                                                                            |                                                                                     |                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                           |    |    |
|                                                                                           |    |    |
|                                                                                           |    |    |
|                                                                                           |    |    |
|                                                                                           |    |    |
| <br>     |    |    |
| <br>    |   |   |
|                                                                                         |  |  |
|                                                                                         |  |  |
|                                                                                         |  |  |
| <br> |  |  |
|                                                                                         |  |  |
| <br> |  |  |



[illegible]

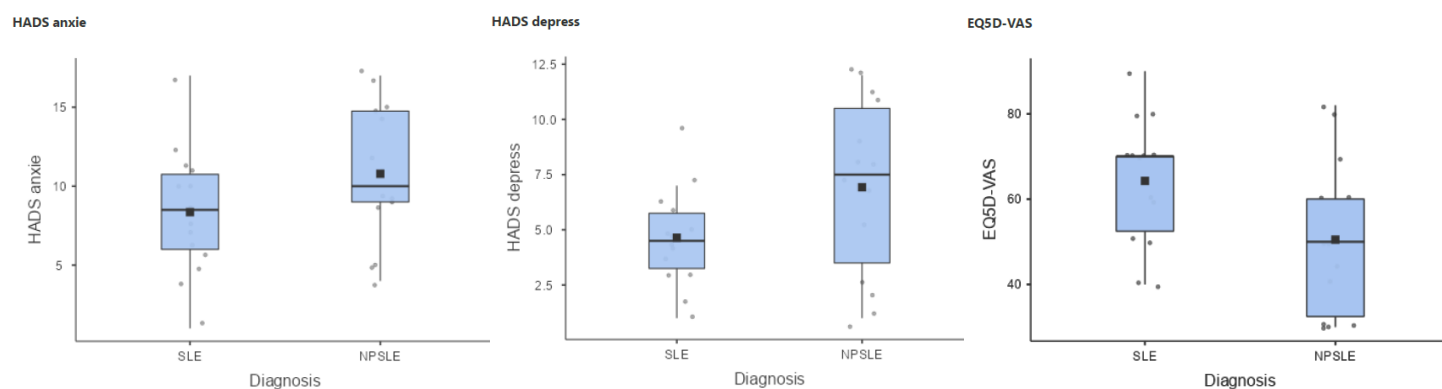
\_\_\_\_\_

[illegible]

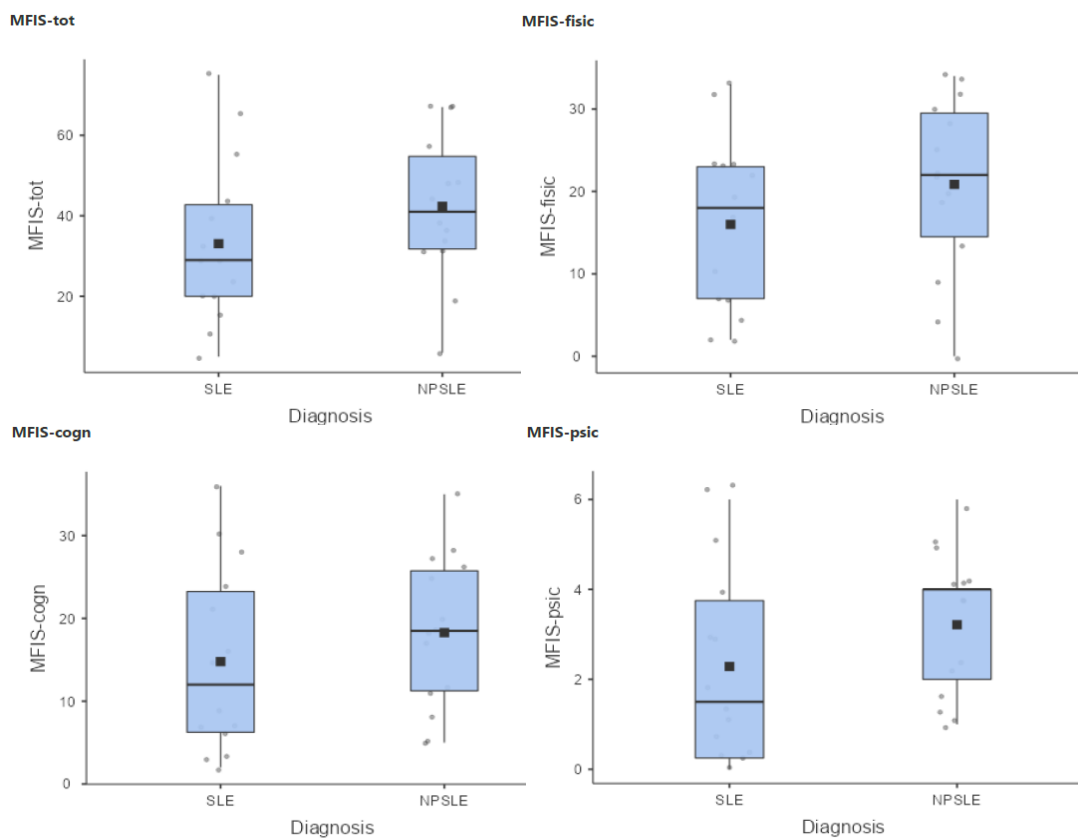


**Figura 1.**

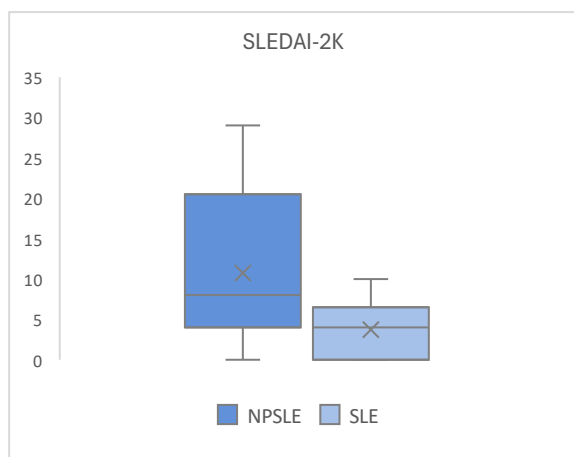
|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |



**Figura 2.**



**Figura 3.**



**Figura 4.**

## DISCUSSIONE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## CONCLUSIONI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020 Jun 2;172(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020.
- 2- Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar;82(3):351-356. doi: 10.1136/ard-2022-223035.
- 3- Barber MRW, Falasinnu T, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. The global epidemiology of SLE: narrowing the knowledge gaps. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Mar 29;62(Suppl 1):i4-i9. doi: 10.1093/rheumatology/keac610.
- 4- Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Mar;30(2):144-150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480.
- 5- Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, et al. 46-Year Trends in Systemic Lupus Erythematosus Mortality in the United States, 1968 to 2013: A Nationwide Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 2017 Dec 5;167(11):777-785. doi: 10.7326/M17-0102.
- 6- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus.* 2016 Jun;25(7):727-34. doi: 10.1177/0961203315627202.
- 7- Murayama G, Furusawa N, Chiba A, Yamaji K, Tamura N, Miyake S. Enhanced IFN- $\alpha$  production is associated with increased TLR7 retention in the lysosomes of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2017 Oct 19;19(1):234. doi: 10.1186/s13075-017-1441-7.
- 8- Yuan Y, Yang M, Wang K, et al. Excessive activation of the TLR9/TGF- $\beta$ 1/PDGF-B pathway in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar 29;19(1):70. doi: 10.1186/s13075-017-1238-8.
- 9- Di Battista M, Marcucci E, Elefante E, et al. One year in review 2018: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Sep-Oct;36(5):763-777.
- 10- Siddiqi KZ, Zinglensen AH, Iversen KK, Rasmussen NS, Nielsen CT, Jacobsen S. A cluster of type II interferon-regulated genes associates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2022 Oct;132:102869. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102869.
- 11- Rother N, Pieterse E, Lubbers J, Hilbrands L, van der Vlag J. Acetylated Histones in Apoptotic Microparticles Drive the Formation of Neutrophil Extracellular Traps in

- Active Lupus Nephritis. *Front Immunol.* 2017 Sep 14;8:1136. doi: 10.3389/fimmu.2017.01136.
- 12- Vitales-Noyola M, Ocegüera-Maldonado B, Niño-Moreno P, et al. Patients with Systemic Lupus Erythematosus Show Increased Levels and Defective Function of CD69<sup>+</sup> T Regulatory Cells. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2513829. doi: 10.1155/2017/2513829.
  - 13- Sestak AL, Fürnrohr BG, Harley JB, Merrill JT, Namjou B. The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70 Suppl 1:i37-43. doi: 10.1136/ard.2010.138057.
  - 14- Omarjee O, Picard C, Frachette C, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev.* 2019 Oct;18(10):102361. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102361.
  - 15- Jeong DY, Lee SW, Park YH, et al. Genetic variation and systemic lupus erythematosus: A field synopsis and systematic meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018 Jun;17(6):553-566. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.011.
  - 16- Duarte-Delgado NP, Vásquez G, Ortiz-Reyes BL. Blood-brain barrier disruption and neuroinflammation as pathophysiological mechanisms of the diffuse manifestations of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2019 Apr;18(4):426-432. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.004.
  - 17- Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, Zhang MW. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2016 Feb;15(2):124-38. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003.
  - 18- Tomalla V, Schmeisser MJ, Weinmann-Menke J. Mouse models, antibodies, and neuroimaging: Current knowledge and future perspectives in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Front Psychiatry.* 2023 Mar 8;14:1078607. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1078607.
  - 19- Alarcón GS, Friedman AW, Straaton KV, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. LUpus in MInority populations: NAture vs. Nuture. *Lupus.* 1999;8(3):197-209. doi: 10.1191/096120399678847704.
  - 20- Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol.* 2010 Jan;162(1):91-101. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09472.x.

- 21-Ball EM, Bell AL. Lupus arthritis--do we have a clinically useful classification? *Rheumatology (Oxford)*. 2012 May;51(5):771-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker381.
- 22-Seibold JR, Wechsler LR, Cammarata RJ. LE cells in intermittent hydrarthrosis. *Arthritis Rheum*. 1980 Aug;23(8):958-9. doi: 10.1002/art.1780230816.
- 23-Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD; Lumina Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct 15;55(5):799-806. doi: 10.1002/art.22224.
- 24-Durán S, Apte M, Alarcón GS, et al; Lumina Study Group. Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, results from a multiethnic cohort. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep 15;59(9):1332-40. doi: 10.1002/art.24020.
- 25-Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):252-62. doi: 10.1093/rheumatology/kev311.
- 26-Alforaih N, Whittall-Garcia L, Touma Z. A Review of Lupus Nephritis. *J Appl Lab Med*. 2022 Oct 29;7(6):1450-1467. doi: 10.1093/jalm/jfac036.
- 27-Zhang L, Lee G, Liu X, et al. Long-term outcomes of end-stage kidney disease for patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016 Jun;89(6):1337-45. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.014.
- 28-Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 2010 Sep;31(3):479-88. doi: 10.1016/j.ccm.2010.05.001.
- 29-Frittoli RB, Vivaldo JF, Costallat LTL, Appenzeller S. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Transl Autoimmun*. 2021 Jun 10;4:100106. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100106.
- 30-Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:41-72. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.013.
- 31-Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vílchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4):102780. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102780.

- 32-The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999 Apr;42(4):599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.
- 33-Rice-Canetto TE, Joshi SJ, Kyan KA, Siddiqi J. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Cureus.* 2024 Jun 4;16(6):e61678. doi: 10.7759/cureus.61678.
- 34-Deijns SJ, Broen JCA, Kruijdt ND, et al. The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines. *Autoimmun Rev.* 2020 Aug;19(8):102592. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102592.
- 35-Manca E. Autoantibodies in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE): Can They Be Used as Biomarkers for the Differential Diagnosis of This Disease? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Oct;63(2):194-209. doi: 10.1007/s12016-021-08865-2.
- 36-Wang J, Xu J, Yang P. Neuropsychiatric lupus erythematosus: Focusing on autoantibodies. *J Autoimmun.* 2022 Oct;132:102892. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102892.
- 37-Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476.
- 38-Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
- 39-Luboń W, Luboń M, Kotyla P, Mrukwa-Kominek E. Understanding Ocular Findings and Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Update Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 14;23(20):12264. doi: 10.3390/ijms232012264.
- 40-Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(3):206-218. doi: 10.2174/1573397113666170704102444.
- 41-Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2023 Jan;293(1):48-62. doi: 10.1111/joim.13557.
- 42-Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.

- 43- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
- 44- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930.
- 45- Syed A, Shaik S, Afshan R, Karam A, Hafeez W, Almansour S. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE): A Case Report and an Overview of the Diagnosis, Treatment Modalities, and Prognosis. *Cureus*. 2024 Jul 28;16(7):e65593. doi: 10.7759/cureus.65593.
- 46- van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
- 47- Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
- 48- Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44(7):902-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh624.
- 49- van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):554-561. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519.
- 50- Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726.
- 51- Chrisman OD, Snook GA, Wilson TC, Short JY. Prevention of venous thromboembolism by administration of hydroxychloroquine. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am*. 1976 Oct;58(7):918-20.
- 52- Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2002 Mar;87(3):518-22. Erratum in: *Thromb Haemost*. *Thromb Haemost*. 2002 May;87(5):IX.

- 53-Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
- 54-Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2124-2132. doi: 10.1038/s41591-022-02017-5. Erratum in: *Nat Med*. 2023 Nov;29(11):2956. doi: 10.1038/s41591-022-02091-9.
- 55-Morand EF, Furie RA, Bruce IN, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol*. 2022 Apr;4(4):e282-e292. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00317-9.
- 56-Kneeland R, Montes D, Endo J, Shields B, Bartels CM, Garg S. Improvement in Cutaneous Lupus Erythematosus After Twenty Weeks of Belimumab Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Aug;75(8):1838-1848. doi: 10.1002/acr.25058.
- 57-Rovin BH, Furie R, Teng YKO, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2022 Feb;101(2):403-413. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.027.
- 58-Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Safety and Efficacy of Belimumab in Patients with Lupus Nephritis: Open-Label Extension of BLISS-LN Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Nov;17(11):1620-1630. doi: 10.2215/CJN.02520322.
- 59-Raimo S, Santangelo G, Cropano M, et al. Comparing face-to-face and videoconference assessment of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2023 Sep;29(10):1337-1339. doi: 10.1177/13524585231192469.
- 60-Randall, K.D., Kerns, K.A. (2011). Selective Reminding Test. In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_1155](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1155)
- 61-Kiely KM, Butterworth P, Watson N, Wooden M. The Symbol Digit Modalities Test: Normative data from a large nationally representative sample of Australians. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014 Dec;29(8):767-75. doi: 10.1093/arclin/acu055.

- 62-Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*. 1977 Apr;44(2):367-73. doi: 10.2466/pms.1977.44.2.367.
- 63- Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol*. 2017 Apr 12;8:557. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00557.
- 64- de Almeida Macêdo E, Appenzeller S, Lavras Costallat LT. Assessment of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) performance for the diagnosis of anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017 Dec;37(12):1999-2004. doi: 10.1007/s00296-017-3819-x.
- 65- Macêdo EA, Appenzeller S, Costallat LTL. Depression in systemic lupus erythematosus: gender differences in the performance of the Beck Depression Inventory (BDI), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Lupus*. 2018 Feb;27(2):179-189. doi: 10.1177/0961203317713142.
- 66- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- 67- Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. *Rev Saude Publica*. 1995 Oct;29(5):355-63. Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89101995000500004.
- 68- Junker CI, Dreyer L, Duch K, Waarst Gregersen J, Kristensen S. Validation of the Modified Fatigue Impact Scale in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2022 Nov;31(13):1572-1577. doi: 10.1177/09612033221127650.
- 69- Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jun;10(6):338-47. doi: 10.1038/nrrheum.2014.15.
- 70- Kwan A, Katz P, Touma Z. The Assessment of Anxiety and Depression and its Associated Factors in SLE. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(2):90-98. doi: 10.2174/1573397114666180926101513.
- 71- Antypa D, Simos NJ, Kavroulakis E, et al. Anxiety and depression severity in neuropsychiatric SLE are associated with perfusion and functional connectivity changes of the frontolimbic neural circuit: a resting-state functional MRI study. *Lupus Sci Med*. 2021 Apr;8(1):e000473. doi: 10.1136/lupus-2020-000473.

- 72-Duca L, Roman N, Teodorescu A, Ifteni P. Association between Inflammation and Thrombotic Pathway Link with Pathogenesis of Depression and Anxiety in SLE Patients. *Biomolecules*. 2023 Mar 20;13(3):567. doi: 10.3390/biom13030567.
- 73-Kósa F, Kunovszki P, Gimesi-Ország J, et al. High risk of depression, anxiety, and an unfavorable complex comorbidity profile is associated with SLE: a nationwide patient-level study. *Arthritis Res Ther*. 2022 May 19;24(1):116. doi: 10.1186/s13075-022-02799-6.
- 74-Chessa E, Piga M, Perra A, et al. Effect of anti-P ribosomal and anti-NR2 antibodies on depression and cognitive processes in SLE: an integrated clinical and functional MRI study. *Lupus Sci Med*. 2023 Nov;10(2):e001005. doi: 10.1136/lupus-2023-001005.
- 75-Fonseca R, Bernardes M, Terroso G, de Sousa M, Figueiredo-Braga M. Silent Burdens in Disease: Fatigue and Depression in SLE. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:790724. doi: 10.1155/2014/790724.
- 76-Duca L, Roman NA, Ifteni P, Teodorescu A. One-Year Outcomes for Depression and Anxiety in SLE Patients. *Biomedicines*. 2024 Feb 21;12(3):484. doi: 10.3390/biomedicines12030484.
- 77-Hashemi S, Farahbakhsh S, Aghakhani Z, MomayezanMarnani A, Hemati N, Hashemi S. Health-related quality of life and its related factors in patients with systemic lupus erythematosus in southwest Iran: a cross-sectional study. *BMC Psychol*. 2023 Sep 1;11(1):259. doi: 10.1186/s40359-023-01300-5.
- 78-Muhammed H, Goyal M, Lal V, Singh S, Dhir V. Neuropsychiatric manifestations are not uncommon in Indian lupus patients and negatively affect quality of life. *Lupus*. 2018 Apr;27(4):688-693. doi: 10.1177/0961203317747720.
- 79-Monahan RC, Beaart-van de Voorde LJJ, Steup-Beekman GM, et al. Neuropsychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: impact on quality of life. *Lupus*. 2017 Oct;26(12):1252-1259. doi: 10.1177/0961203317694262.
- 80-Nikolopoulos D, Cetrez N, Lindblom J, Palazzo L, Enman Y, Parodis I. Patients with NPSLE experience poorer HRQoL and more fatigue than SLE patients with no neuropsychiatric involvement, irrespective of neuropsychiatric activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Sep 1;63(9):2494-2502. doi: 10.1093/rheumatology/keae216.