

Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and Sjogren's disease

Costa ACM, Dpf N, Júlio PR, Marchi-Silva R, De Aquino BM, de Oliveira Andrade S, Pereira DR, Mazzola TN, De Souza JM, Martinez ARM, França MC Jr, Reis F, Touma Z, Niewold TB, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and Sjogren's disease. Autoimmun Rev. 2025 Mar 26;24(4):103756. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103756. Epub 2025 Jan 23. PMID: 39863044.

Recensione a cura di Nancy Conte, Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica, Università Federico II, Napoli

Malattie autoimmuni sistemiche, come Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e Sindrome di Sjögren primaria (pSD), sono patologie multiorgano coinvolgendo anche il sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP). Le manifestazioni neuropsichiatriche (NP) rappresentano una sfida diagnostica e terapeutica, data l'eterogeneità e la difficoltà nel collocare direttamente i sintomi alla malattia autoimmune sottostante. Nel LES le manifestazioni NP sono frequenti, la prevalenza varia tra il 21% e il 96% per il SNC e tra il 2% e il 18% per il SNP. Nel pSD, il coinvolgimento neurologico oscilla tra 8,5% e 70%, precedendo la sindrome sicca fino a due anni la diagnosi. L'American College of Rheumatology (ACR) ha definito 19 sindromi neuropsichiatriche per il LES, definendo le Manifestazioni del SNC: meningite asettica, malattia cerebrovascolare, sindrome demielinizzante, cefalea, convulsioni, psicosi, disturbi dell'umore e dello stato confusionale acuto, e Manifestazioni del SNP: neuropatie poliradicolarie demielinizzanti, neuropatie autonome, neuropatie craniali, polineuropatie. Nel pSD, non esiste una classificazione universalmente accettata, distinguendo le manifestazioni NP in base alla localizzazione anatomica (SNC, SNP e sistema autonomo). La patogenesi delle manifestazioni NP è complessa e multifattoriale includendo Autoanticorpi contro strutture cerebrali e periferiche (anti-ribosomialiP, anti-NMDAR, antifosfolipidi), microangiopatia e attivazione del complemento con danno endoteliale e alterazione della barriera emato-encefalica, processi

infiammatori locali e sistemici, con produzione intratecale di citochine pro-infiammatorie (IL-6, TNF- α , IFN- α), stress ossidativo e alterazione del metabolismo neuronale. Nel LES, la neuroinfiammazione è spesso mediata da anticorpi che attraversano la barriera emato-encefalica alterata, inducendo apoptosi neuronale. Nel pSD, il coinvolgimento del SNC è associato a vasculopatia autoimmune, mentre il coinvolgimento del SNP può derivare dall'infiltrazione linfocitaria nei gangli delle radici dorsali. Descriviamo le manifestazioni cliniche a carico del SNC. Eventi cerebrovascolari: il rischio di ictus nei pazienti con LES è da due a tre volte superiore rispetto alla popolazione generale. Nel pSD, il rischio di ictus ischemico è ancora dibattuto, ma alcuni studi indicano un aumento del rischio; Disfunzione cognitiva: colpisce fino al 40% dei pazienti con LES e manifestandosi con deficit di attenzione e dell'elaborazione del pensiero, in pSD è spesso correlata a depressione e ad alterazioni della sostanza bianca. Cefalea: frequente sia nel LES che nel pSD, con predominanza della forma emicranica. Convulsioni: presenti nel 2-8% dei pazienti con LES, spesso associate ad anticorpi antifosfolipidi. Meningite asettica, rara nel LES e pSD, ma potenzialmente recidivante nel pSD. Mielopatia, nel LES spesso associata a vasculite o trombosi da anticorpi antifosfolipidi, in pSD può presentarsi come mielite trasversa severa, talvolta associata a neuromielite ottica (anti-AQP4 positivi). Sindrome demielinizzante, il LES può presentare un quadro "MS-like", con lesioni cerebrali simili alla sclerosi multipla; Nel pSD è meno comune ma può sovrapporsi alla neuromielite ottica. Disturbi del movimento, nel LES, la corea più comune, spesso associata ad anticorpi antifosfolipidi, in pSD parkinsonismo e distonia. Stato confusionale acuto e psicosi, più frequenti nel LES, correlati agli anticorpi anti-ribosomiali P, in pSD più rara. Le manifestazioni Cliniche a carico del SNP includono: Neuropatia sensitivo-motoria, nel pSD, la polineuropatia delle grandi fibre ha una prevalenza del 15%, la neuropatia delle piccole fibre, causa di dolore neuropatico è presente nel 9%; Neuronopatia sensitiva (ganglionite), caratteristica del pSD, può precedere la sindrome secca e determinare gravi deficit propriocettivi;

Miastenia gravis, raramente associata a LES o Psd ma descritta; Disfunzione autonoma, osservata nel 30-40% dei pazienti con LES e fino al 50% nel pSD, con sintomi gastrointestinali, ipotensione ortostatica e disautonomia cardiaca. Il trattamento delle manifestazioni NP nel LES e nel pSD dipende dall'eziologia (infiammatoria vs ischemica) e dalla gravità. L'Idrossiclorochina è raccomandata per tutti i pazienti, con possibile effetto neuroprotettivo. Per le Manifestazioni infiammatorie si utilizzano corticosteroidi e immunosoppressori (azatioprina, micofenolato, ciclofosfamide). Per le Manifestazioni ischemiche si attua terapia anticoagulante con warfarin nei pazienti con APS. In corso di pSD manifestazioni infiammatorie acute sono trattate con corticosteroidi e immunosoppressori (rituximab, ciclofosfamide), la neuropatia delle piccole fibre giova di trattamento con pregabalin e gabapentin. In conclusione, le manifestazioni NP nel LES e nel pSD sono comuni e significativamente invalidanti. L' eziologia multifattoriale rende difficile diagnosi e trattamento, sottolineando la necessità di criteri diagnostici più precisi e di studi clinici controllati per migliorare le strategie terapeutiche. L'approccio multidisciplinare è fondamentale per garantire un'adeguata gestione e migliorare la qualità di vita dei pazienti.