

## LA CONNETTIVITE MISTA: CLINICA DI UNA SINDROME COMPLESSA.

La Connettivite Mista (CM) è una malattia autoimmune relativamente rara (2,7 casi/100.000), che colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile, con un esordio abituale all'età di 30-40 anni. L'eziopatogenesi della malattia è poco nota, anche se la marcata prevalenza di alcuni aplotipi HLA, come il DR4, suggerisce il ruolo di una predisposizione genetica, sulla quale sembrano agire vari fattori, tra cui alcuni virus (Cytomegalovirus, Epstein-Barr e retrovirus).

La sintomatologia è polimorfa, con un'ampia gamma di manifestazioni cutanee, muscolari, articolari e viscerali comuni ad altre malattie del connettivo (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, polimiosite ed artrite reumatoide), cui si associa il rilievo di anticorpi anti-ribonucleoproteine (anti-RNP), a titolo particolarmente elevato, che risultano essere diretti contro alcune proteine che partecipano all'elaborazione dell'RNA messaggero. Questi anticorpi sono spesso documentabili fin dall'esordio della malattia, ma la loro presenza è di per se insufficiente per la diagnosi, in assenza degli altri criteri clinici e strumentali. Talvolta possono osservarsi anticorpi antifosfolipidi, che spesso risultano associati ad ipertensione polmonare, mentre sono usualmente assenti gli anticorpi tipici del LES (anti-ds-DNA, anti-Sm).

L'attivazione del sistema immunitario nella CM è documentata dalla marcata attivazione dei linfociti T e B, con ipergammaglobulinemia policlonale; all'esame istologico sono presenti depositi di immunoglobuline di classe G e di complemento nelle pareti vasali, con proliferazione dell'endotelio e con infiltrazione di linfociti e plasmacellule nella cute.

L'espressione clinica della CM, come sopra anticipato, è estremamente polimorfa, essendo possibile il riscontro di una notevole varietà di sintomi che possono comparire contemporaneamente o in periodi diversi, talora a distanza di anni. In genere i sintomi più comuni sono rappresentati dal fenomeno di Raynaud, dall'edema delle mani e delle dita, dalle artralgie, dalle mialgie e dall'astenia. Meno frequente un esordio acuto caratterizzato da febbre, talora elevata, con polimiosite, artrite e segni di impegno neurologico, con nevralgia del trigemino o cefalea, talora in presenza di segni di irritazione meningea. Il corretto inquadramento diagnostico è basato su una serie di criteri clinici e sierologici pubblicati nel 1987 da Sharp, da Alarcon-Segovia e da Kasukawa.

Il fenomeno di Raynaud, nella quasi totalità dei casi è presente fin dall'inizio della malattia e consiste in un vasospasmo delle arterie delle dita, cui segue un marcato pallore ed infine una dilatazione venulare con cianosi; gli esami strumentali documentano spesso alterazioni capillaroscopiche e segni di disfunzione endoteliale.

La cute delle mani è ispessita e tumefatta, con dita a "salsicciotto", specie nelle prime fasi della malattia, talora con estensione alla cute del volto, ma mai del tronco; le alterazioni cutanee possono talora evolvere in sclerodattilia (dita sottili con cute ispessita e ipoelastica, limitante i movimenti), mentre è rara l'evoluzione verso alterazioni del trofismo spinto sino alla comparsa di ulcere. E' talora possibile un interessamento muco-cutaneo sovrapponibile a quello proprio del LES, con rush malare, alopecia, fotosensibilità ed ulcere dolorose nel cavo orale.

L'interessamento dell'apparato respiratorio è particolarmente frequente e raggiunge, in alcune casistiche, l'85% dei casi; gli esami della funzionalità respiratoria possono documentare una riduzione della capacità vitale o della diffusione alveolo-capillare per il monossido di carbonio; possono inoltre osservarsi i segni radiologici e TC di un versamento pleurico o di un danno vascolo-interstiziale. Particolare significato prognostico spetta al rilievo di ipertensione arteriosa polmonare, ecocardiograficamente quantificabile ed indicativa di una vasculopatia delle piccole e medie arterie del polmone, talvolta preceduta dal rilievo di anticorpi anticardiolipina e di alterazioni simil-sclerodermiche all'esame capillaroscopico. L'interessamento cardiaco è documentabile nel 30% circa dei casi ed è usualmente caratterizzato da una pericardite, mentre è più rara la miocardite.

L'impegno articolare è caratterizzato da tumefazione dolorosa delle dita delle mani e dei piedi, con deformazione articolare e talora con erosioni ossee, ma con funzione articolare a lungo

relativamente conservata; possono coesistere mialgie, con dolore prevalentemente a carico dei muscoli prossimali e del cingolo scapolare, con incremento degli enzimi di miocitolisi (CK, LDH, aldolasi), con alterazioni elettromiografiche tipiche delle miopatie infiammatorie e con segni di infiammazione all'indagine biptica.

Le alterazioni gastro-intestinali, spesso sintomatiche per i segni usuali del reflusso gastro-esofageo (pirosi, eruttazioni acide, disfagia), interessano fino all'80% dei pazienti, con disfunzione esofagea, riduzione della pressione dello sfintere esofageo superiore ed inferiore e con una riduzione d'ampiezza delle onde peristaltiche nei 2/3 distali dell'esofago, osservabile sia all'esame radiologico sia alla pH-manometria.

L'interessamento renale è riportato nel 23% dei casi ed è caratterizzato da alterazioni funzionali o da una proteinuria, talora ai livelli propri della sindrome nefrosica, cui può corrispondere una glomerulonefrite membranosa.

E' talora presente una sintomatologia nevralgica trigeminale o periferica, con possibile sindrome del tunnel carpale, mentre è solo sporadicamente riportata una meningite asettica, sintomatica per cefalea.

Oltre alla costante presenza di anticorpi anti-RNP gli esami di laboratorio evidenziano incremento della velocità di eritrosedimentazione spesso leucopenia e piastrinopenia.

E' evidente che la sintomatologia e la prognosi della CM dipendono dall'estensione del danno d'organo; l'evoluzione è generalmente buona con sopravvivenza a 10 anni nell'80% circa dei casi, anche per la buona risposta al trattamento farmacologico; la prognosi è peggiore nei casi con ipertensione polmonare, con insufficienza polmonare di tipo restrittivo o con grave nefropatia.

E' pertanto necessario rivalutare periodicamente lo stato del paziente, osservando in dettaglio i sintomi, i segni ed i dati di laboratorio, al fine di assicurare un precoce ed appropriato intervento terapeutico, ripetendo almeno annualmente l'esame clinico e lo studio dei parametri bioumorali di malattia e approfondendo la valutazione strumentale dei principali organi ed apparati con le metodiche attualmente disponibili.

In circa un terzo dei casi, la sintomatologia è controllata dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ed in particolare dal trattamento con i più recenti inibitori selettivi delle COX2, meno gastrolesivi degli altri preparati; è comunque opportuno somministrare l'omeprazolo o altri farmaci analoghi per proteggere la mucosa gastrica dal rischio di lesioni iatrogene.

La CM risponde in maniera soddisfacente alla terapia steroidea a dosi medio-basse, che debbono peraltro essere aumentate in presenza di pleurite, pericardite o di glomerulonefrite, per essere poi progressivamente ridotte appena le condizioni cliniche lo consentano.

Il trattamento del fenomeno di Raynaud è basato su alcune norme igieniche e comportamentali, consigliando di evitare l'esposizione al freddo ed al fumo di sigaretta; è scarsamente sensibile ai corticosteroidi, ma è controllato dalla somministrazione di calcio-antagonisti (nifedipina, diltiazem), capaci di ridurre il tono e la tendenza al vasospasmo delle arterie; in taluni casi, il vasospasmo richiede l'uso di farmaci simpaticolitici (anti- $\alpha$ 1 adrenergici) o di antagonisti dei recettori dell'angiotensina II.

L'artrite e l'interessamento cutaneo possono essere efficacemente trattati con gli antimalarici di sintesi, come l'idrossiclorochina. L'ipertensione polmonare richiede, oltre ai farmaci immunosoppressori e vasodilatatori, l'uso, nei casi più gravi, di derivati della prostaciclina (come l'iloprost), somministrati per infusione endovenosa protratta giornaliera, al fine di ridurre il tono vascolare polmonare. Altre gravi manifestazioni della CM, quali la miosite, l'alveolite fibrosante e la nefropatia, richiedono l'uso di corticosteroidi ad alte dosi in combinazione con farmaci immunosoppressori, come la ciclofosfamide (somministrata quotidianamente per os o per via endovenosa, in boli opportunamente distanziati) e l'azatioprina.

In conclusione, da quanto sopra esposto, è evidente che la CM è una condizione patologica potenzialmente ma non necessariamente impegnativa e che richiede una diagnosi precoce ed un approccio multidisciplinare.

## Bibliografia:

1. Sharp G., Hoffman R.:  
Clinical, immunologic, and immunogenetic evidence that mixed connective tissue disease is a distinct entity: comment on the article by Smolen and Steiner.  
Arth. Rheum. 1999; 42: 189-198 (letters)
2. Greidinger E., Casciola-Rosen L., Morris S., Hoffman R., Rosen A.:  
Autoantibody recognition of distinctly modified forms of the U1-70-kd antigen is associated with different clinical disease manifestations.  
Arth. Rheum. 2000; 43: 881-888.
3. Burdt M., Hoffman R., Deutscher S., Wang G., Johnson J., Sharp G.:  
Long-term outcome in mixed connective tissue disease.  
Arthr. Rheum. 1999; 42: 899-909.
4. Hoffman R., Greidinger E.:  
Mixed connective tissue disease.  
Curr. Opin. Rheum. 2000; 12: 386-390.