

MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: LA POLIMIOSITE E LA DERMATOMIOSITE

Lucia Calcabrini, Maria Giovanna Danieli, Francesco Logullo*

Clinica Medica e* Clinica Neurologica, Ospedale Regionale Torrette di Ancona

Le malattie autoimmuni sono spesso caratterizzate da sintomi sistemici vaghi ed aspecifici come febbre, stanchezza ed artromialgie diffuse che vengono talvolta trascurati sia dal paziente preso dalla sua quotidianità lavorativa sia dal medico per la sfuggevolezza dei sintomi e la inadeguatezza delle informazioni a lui disponibili, che rendono difficile una diagnosi precoce.

La Polimiosite (PM) e la Dermatomiosite (DM) sono malattie rare ad andamento cronico ed a eziologia sconosciuta, determinate da una infiammazione immuno-mediata diretta contro la muscolatura scheletrica, non più riconosciuta come “self”; si esprimono clinicamente con debolezza e dolenzia muscolare, facile affaticabilità, ipotrofia e fibrosi muscolare, che nella DM si associano a segni cutanei quali il rash eliotropo, l'eritema periorbitario, le papule di Gottron e le microteleangiectasie.

Queste malattie possono coinvolgere anche il polmone, il cuore, le ghiandole endocrine, l'apparato gastrontestinale ed il sistema nervoso periferico. Possono altresì associarsi ad altre malattie autoimmuni organo o non-organo specifiche, come il Lupus Eritematoso Sistemico, la Sclerosi Sistemica, l'Artrite Reumatoide, la Sindrome di Sjögren e la connettivite mista. Infine, in una certa percentuale di casi, possono presentarsi in associazione a una neoplasia occulta o manifesta.

L'importanza di queste patologie risiede non solo nella disabilità organico-funzionale che inducono, ma anche nella sofferenza psicologica con le conseguenti implicazioni affettive che ne derivano. Nelle forme più attive e disabilitanti di malattia, la sensazione di stanchezza presente già alla mattina, le algie muscolari che limitano le attività quotidiane e il disagio della persa autonomia aggravano l'ulteriore isolamento del

paziente, compromettendone la sua identità psico-fisica e l'immagine di sé e ostacolandone la vita di relazione per la presente frustrazione e senso di impotenza.

Sulla base delle differenti caratteristiche cliniche, già nel 1975 Bohan e Peter hanno distinto cinque gruppi di malattia: PM idiopatica, DM idiopatica, miosite associata a neoplasia, miosite giovanile, miosite associata a vascolite o connettivite. (Tabella 1)

Epidemiologia-eziopatogenesi Alla diagnosi di miosite l'individuo si trova di fronte ad una nuova realtà da conoscere ed accettare. Qual è l'incidenza di queste malattie nella popolazione? Quali sono le cause che le determinano? Perché si manifestano solo in alcuni individui? Qual è il rischio di trasmissione della malattia ai propri figli?

- La PM e la DM sono malattie infiammatorie muscolari rare con un'incidenza annuale di 5-10 casi ogni milione di abitanti, senza predilezione geografica, etnica o ambientale. L'esordio può verificarsi ad ogni età, dall'infanzia all'età adulta, con predominanza del sesso femminile.
- L'eziologia, cioè la causa, non è nota; le ipotesi sono molteplici, le principali teorie attribuiscono la causa di queste affezioni ad una infezione virale del muscolo scheletrico o ad una alterazione del sistema immunitario, più probabilmente indotta da agenti ambientali tossici o infettivi, in un soggetto "geneticamente suscettibile" a sviluppare queste sindromi.

In particolare sono stati indagati alcuni farmaci, agenti infettivi come i virus Coxsackie, gli Adenovirus, gli Echovirus ed il virus dell'influenza, parassiti quali il Toxoplasma, lo Schistosoma, la Trichinella ed altri. Molti degli studi condotti in questo ambito hanno confermato la natura autoimmunitaria di queste patologie; si è infatti dimostrato come il nostro sistema immunitario, in alcune condizioni, perda la capacità di riconoscere il "self" e reagisca contro il nostro organismo, attaccandolo. Più specificamente nella PM il danno muscolare è determinato da una azione citotossica cellulare mediata dai linfociti T. Nella DM il danno muscolare consegue ad una infiammazione dei vasi.

L'8% dei casi di miosite può associarsi ad una neoplasia che compare negli stessi tempi o in tempi successivi. L'incidenza della neoplasia è più elevata nei pazienti con DM, con età superiore ai sessanta anni e di sesso maschile. Secondo i principali studi eseguiti su questo ambito, il ricorrere delle lesioni cutanee, la sintomatologia miositica con persistente alterazione dei parametri laboratoristici e la scarsa risposta alla terapia devono guidare il medico all'accurata ricerca di una neoplasia sottostante. In tale occasione un attento dialogo con il paziente ed un esame clinico accurato potrebbero essere dirimenti.

Manifestazioni cliniche Spesso queste sindromi, il cui esordio di solito è insidioso con decorso subacuto o cronico, si manifestano con un quadro clinico estremamente polimorfo e talvolta aspecifico: talora il paziente riferisce la comparsa dei sintomi dopo un'infezione delle vie respiratorie o altra infezione sistemica con febbre o dolore muscolare diffuso che possono simulare una sindrome influenzale.

A conferma della diagnosi si sono introdotti, già nel 1975, cinque criteri definitivi di malattia, che comprendono:

1. il quadro clinico muscolare,
2. il quadro clinico cutaneo,
3. gli esami di laboratorio indicativi di danno alla cellula muscolare,
4. i reperti istologici emergenti dalla biopsia muscolare,
5. le modificazioni elettromiografiche.

I quadri clinici di pertinenza muscolare e cutanea vanno attentamente seguiti poiché possono indicare l'evoluzione di malattia, intendendo una estensione dell'infiammazione a più organi ed apparati, creando non solo una sensazione di insofferenza e di disagio nell'individuo che ne è affetto, ma potendo essere anche il segno di progressione, talora grave, della patologia.

Manifestazioni muscolari

Le persone affette da miosite riferiscono generalmente una progressiva debolezza muscolare prevalentemente a carico dei muscoli prossimali degli arti superiori ed inferiori, tale da condizionare alcune azioni quali: alzare le braccia e posizionare un oggetto su un piano alto, pettinarsi o provvedere alla propria persona, sollevarsi dalla posizione accovacciata o in ginocchio, salire e scendere le scale; in alcuni casi si osserva anche la debolezza dei muscoli cervicali con incapacità a sollevare il capo. Nel 5% dei pazienti sono presenti difficoltà alla deambulazione, talora un modico dolore alle natiche, alle cosce ed ai polpacci. Accanto alla disabilità provocata dal dolore e dall'esauribilità della forza muscolare, il paziente può scoprire una progressiva ipotrofia e/o atrofia del muscolo che ne compromette la funzionalità. La riduzione della forza, nelle forme più gravi, può coinvolgere la muscolatura della faringe, del laringe e della parete toracica, provocando rispettivamente difficoltà alla deglutizione e alla respirazione.

Manifestazioni cutanee

Accanto ai sintomi muscolari, nella DM emergono quadri clinici di pertinenza dermatologica: il rash eliotropo*, le papule di Gottron*, le teleangiectasie periungueali e il caratteristico eritema distribuito sulle aree di cute esposte al sole. Questi segni cutanei, possono precedere, accompagnare o seguire la sintomatologia muscolare.

* Per rash eliotropo si intende una colorazione violacea (color semi di girasole), cupa, che il paziente osserva sulla cute del naso e delle guance, con o senza edema delle palpebre; talora può manifestarsi sulla fronte, sul dorso, sui gomiti, alle ginocchia, alle nocche ed infine in sede periungueale.

* Le papule di Gottron sono placche o papule lunghe, sottili e violacee che ricoprono le prominenze ossee delle articolazioni della mano, talora delle ginocchia e dei piedi.

In alcuni soggetti le manifestazioni dermatologiche variano da un ispessimento della cute all'eruzione desquamativa.

Manifestazioni extra-muscolari

Un'informazione importante è il coinvolgimento sistemico delle miositi con l'estensione della malattia ad altri organi quali il polmone, il cuore e l'apparato gastrointestinale; l'individuo deve imparare a conoscere e comprendere alcuni sintomi indicativi di attività, estensione e progressione di malattia: l'improvvisa e progressiva incapacità di eseguire e/o portare a termine uno sforzo fisico intenso per la mancanza di respiro (dispnea), una tosse non produttiva o una irregolarità del battito cardiaco.

L'apparato respiratorio è coinvolto nel 41% dei casi, talora fin dall'esordio della miosite; in tal caso l'impegno polmonare può mascherare, confondere e, a seconda della gravità, ritardare la diagnosi della malattia autoimmune sottostante. Il processo infiammatorio che interessa il tessuto polmonare può causare diversi quadri clinici, radiologici ed istologici come quello della interstiziopatia polmonare (ILD) e dell'alveolite fibrosante cronica; una insufficienza ventilatoria può talora complicarsi con una broncopolmonite, per la compromissione muscolare e conseguente incapacità a condurre una ottimale espansione della gabbia toracica. Alla clinica dell'interstiziopatia polmonare generalmente si accompagnano sintomi sistemici aspecifici come artralgie, artriti e il fenomeno di Raynaud; il paziente deve essere sottoposto ad un attento esame obiettivo dell'apparato respiratorio e di quello vascolare.

Talvolta il paziente con miosite può ritornare dallo specialista perché lamenta un "mal di gola" (odinofagia), un bruciore retrosternale (pirosi), una sensazione di difficile progressione del cibo nelle prime vie digerenti (disfagia). Perché questi nuovi sintomi? Sono sintomi indipendenti o correlati alla miosite? Come oramai sappiamo l'esofago, lo stomaco e l'intestino sono altri organi che possono essere coinvolti in corso di miosite; seppur non frequentemente, l'infiammazione si estende all'apparato gastrointestinale compromettendo la peristalsi con rallentamento dello svuotamento gastrico e della motilità intestinale.

Forme associate a neoplasie

Le anomalie della risposta autoimmune possono occasionalmente essere indotte da una sottostante neoplasia maligna dalle cause non note, ma che è presente in circa l'8% dei casi di miosite. Esiste infatti uno stretto rapporto tra miosite e lesioni proliferative

maligne, prevalentemente nei soggetti anziani con DM. Non esiste una determinata relazione temporale fra le due manifestazioni: la neoplasia può precedere, concorrere o seguire l'esordio della miosite come fenomeno paraneoplastico; comunque si considera come limite per la comparsa dei sintomi clinici del tumore, i due o tre anni che seguono o precedono la diagnosi di miosite. Diversi sono gli organi ed apparati che possono essere primitivamente sede di neoplasie: più frequentemente l'apparato gastrointestinale, quindi il polmone, la tiroide, la mammella, l'apparato genitourinario e il sistema emolinfopoietico. Sfortunatamente non sono stati identificati parametri clinici e di laboratorio predittivi di malignità, perciò là dove il medico si trovi di fronte al ricorrere delle manifestazioni cutanee, a segni di miosite con il persistere di alterati esami di laboratorio, alla scarsa risposta alle terapie impiegate, deve sospettare l'esistenza di una neoplasia sottostante. In tali pazienti una attenta raccolta dei dati anamnestici, famigliari e personali, un accurato esame clinico potrebbero modificare il decorso della malattia e con esso la storia clinica del soggetto.

La diagnosi La diagnosi di PM-DM, come ricordato, non può essere posta basandosi esclusivamente sulle manifestazioni cliniche muscolari ed extramuscolari, poiché queste presentano un'estrema variabilità non solo da paziente a paziente ma anche in relazione all'inizio, al decorso e alla durata di malattia. Nel 1975 Bohan e Peter, accanto alla classificazione delle miositi hanno introdotto cinque criteri, ancora attualmente utilizzati per la diagnosi di malattia (Tabella 2).

E' quindi necessario ricorrere a sensibili e specifici esami di laboratorio e strumentali. Accanto alla ricerca laboratoristica degli enzimi muscolari, in particolare della creatinfosfochinasi (CPK), e degli indici biologici di flogosi (velocità di eritrosedimentazione, VES e proteina C reattiva, PCR), possono essere presenti nel siero autoanticorpi cioè anticorpi diretti contro componenti propri dell'organismo.

Come per altre malattie del tessuto connettivo, anche la PM e la DM sono caratterizzate da un'ampia varietà di autoanticorpi. Nella miosite sono stati descritti anticorpi specifici, detti miosite-specifici, che interferiscono con il processo della sintesi proteica,

il cui dosaggio è di pertinenza solo di alcuni laboratori specializzati. Più di un terzo dei pazienti con miosite sviluppa anticorpi che interferiscono con quei meccanismi biologici che regolano la sintesi proteica: nel caso specifico della PM, si possono riscontrare gli anticorpi anti-Jo1, mentre il 15-20% dei soggetti con DM presentano nel siero gli anticorpi anti-Mi2 (Mi-2 è una proteina che sembra coinvolta nei processi di regolazione della replicazione, riparazione ed espressione genetica). La sindrome anti-sintetasi definisce un sottogruppo di casi di PM caratterizzati dai segni clinici muscolari, dalla presenza sierologica degli anticorpi anti-Jo1 e da interstiziopatia polmonare, artrite, fenomeno di Raynaud e la caratteristica “mano da meccanico” (“mechanic’s hand”) in cui la cute della mano è irregolare, ispessita e alterata; l’area laterale e palmare delle dita è ruvida, accidentata e callosa.

In associazione a questi anticorpi vanno ricercati gli anticorpi anti-nucleo (ANA), gli anti-DNA nativo (anti-ds DNA), gli anticorpi diretti contro gli antigeni estraibili del nucleo (anti-ENA) e il fattore reumatoide (FR), indagati soprattutto nella variante PM-DM associata a connettivite (Gruppo V).

Tra le indagini strumentali, due esami risultano importanti nella diagnosi di miosite: l’elettromiografia e la biopsia muscolare. La prima valuta lo stato di eccitabilità della membrana muscolare consentendo non solo la diagnosi e il monitoraggio di malattia, ma anche di esaminare diverse sedi muscolari, la seconda mediante il prelievo chirurgico (ago-bioptico) di una piccola quantità di tessuto muscolare del muscolo quadricipite o del bicipite brachiale, permette di individuare infiltrato infiammatorio responsabile della miosite. La biopsia del tessuto muscolare coinvolto dalla malattia è diagnostico nel 50-80% dei casi, tuttavia un normale reperto istologico non esclude la diagnosi in pazienti che hanno i segni clinico-laboratoristici ed elettromiografici caratteristici (Tabella 3).

Altre tecniche strumentali come la scintigrafia muscolare, la tomografia computerizzata (TAC), la risonanza magnetica nucleare (RMN) e l’ecografia, che risultano talora utili a completamento diagnostico per il monitoraggio, o per meglio identificare i muscoli maggiormente colpiti e la sede più adeguata per eseguire una biopsia. In modo specifico

la RMN della coscia è in grado, anche se non ha la sensibilità caratteristica della biopsia muscolare, di misurare il danno indotto dalla malattia valutando la presenza di atrofia muscolare e di tessuto adiposo.

Con la comunicazione della diagnosi l'individuo si ritrova nella veste di "malato" con una realtà nuova e sconosciuta da affrontare, compito del medico è quindi quello di fornire sia la terapia ma anche le informazioni e gli strumenti utili a conoscere ed accettare la malattia, con i disagi e la disabilità che ne possono derivare, ciò consente non solo una migliore qualità di vita per l'individuo stesso, ma aiuta anche il medico a monitorare e conoscere le miositi.