

MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: TERAPIA DELLA POLIMIOSITE E DELLA DERMATOMIOSITE

Lucia Calcabrini, Lucia Limiti, Michele Sediari, Maria Giovanna Danieli

Clinica Medica , Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Ancona

Eccoci di nuovo a parlare delle miopatie infiammatorie idiopatiche. Per chi non ne avesse conoscenza o per chi non avesse potuto leggere l'articolo precedente, cercheremo di darne una breve definizione, per quindi parlare del problema più importante, quello della terapia.

Di che patologia si tratta? Le miositi, quali la Polimiosite (PM) e la Dermatomiosite (DM), rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie croniche su base autoimmunitaria, cioè legate alla formazione di anticorpi che l'organismo produce contro alcuni suoi costituenti. In particolare nella Polimiosite il processo infiammatorio-autoimmunitario è diretto contro il muscolo scheletrico, mentre nella Dermatomiosite sarebbe la "vascolite", cioè una reazione a carico dei vasi sanguigni, a determinare la manifestazione cliniche riferite dai pazienti. In particolare nella PM sono la debolezza e la dolenzia muscolare, la facile affaticabilità, l'ipotrofia e la fibrosi muscolare a condizionare la quotidianità dell'individuo, mentre nella DM vi si associano segni cutanei quali il rash eliotropo, l'eritema periorbitario, le papule di Gottron e le microteangiectasie.

Ricordiamoci inoltre che in tali patologie, non vi è solo il coinvolgimento muscolare e cutaneo, ma l'infiammazione si estende a più organi quali il polmone, il cuore, le ghiandole endocrine, l'apparato gastrointestinale 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.

Quali sono gli obiettivi che il medico si propone di raggiungere con la terapia? Lo scopo è quello di ottenere una adeguata soppressione o controllo dell'attività di malattia, mantenendo entro limiti accettabili gli effetti collaterali determinati dai farmaci impiegati. E' sempre necessario formulare un piano terapeutico che tenga conto non solo della gravità della malattia, a cui va commisurata l'aggressività della terapia da instaurare, ma è importante valutarne la sua efficacia e l'eventuale necessità di

variazioni farmacologiche. Non in ultimo l'informazione dei pazienti, sui passi che si stanno compiendo o che si intende compiere, rendendoli "sempre" partecipi delle decisioni che li riguardano.

Nel caso particolare di queste malattie autoimmuni, la scelta terapeutica, la risposta attesa, e quindi, la prognosi sono condizionate da diversi fattori: la definizione del gruppo di appartenenza, l'età di comparsa della malattia, la presenza all'esordio di severa debolezza muscolare o di manifestazioni extramuscolari, la positività per gli anticorpi miosite-specifici, l'associazione con lesioni proliferative, la tempestività della diagnosi e del trattamento.

Quali sono i farmaci a disposizione?

I farmaci più comunemente impiegati sono i corticosteroidi, gli immunomodulanti e le immunoglobuline. Essi fanno parte del bagaglio del medico già da tempo, ma il loro impiego è però più razionale; infatti non è la sola scelta del farmaco a modificare il decorso della malattia, ma il suo dosaggio e la modalità di somministrazione, la migliore sorveglianza e, quando possibile, la prevenzione degli effetti collaterali, nonché il quadro clinico presente nel singolo paziente, il migliore staging diagnostico ed infine, il monitoraggio del paziente nelle riaccensioni di malattia.

I corticosteroidi, rappresentano il cardine di ogni schema terapeutico delle IIM grazie alla loro capacità di bloccare rapidamente il processo infiammatorio scatenato dalla reazione immunitaria; infatti in seguito alla loro introduzione si è ottenuto non solo un rapido controllo clinico e biochimico, ma anche una progressiva riduzione dell'indice di mortalità che è passato dal 50-70% al 10%. Esistono diverse formulazioni e protocolli di somministrazione che permettono di controllare il quadro clinico: dalla somministrazione orale quotidiana nelle forme di malattia lievi o moderate, all'infusione per via endovenosa nelle forme più gravi. Nonostante la loro dimostrata efficacia, la necessità della protratta somministrazione possono provocare diversi effetti biologici sui processi metabolici dell'organismo quali facies lunare, aumento e redistribuzione dell'adipe, riduzione delle masse muscolari, fragilità della cute, cataratta, ipertensione, epigastralgie con possibile ulcera peptica, osteoporosi, necrosi della testa femorale.

Ma non sono solamente queste le realtà da affrontare, poiché spesso molti pazienti, seppur responsivi allo steroide, vedono esacerbarsi la malattia quando la dose del farmaco viene ridotta; in altri la malattia ha un decorso rapidamente ingravescente e con importante coinvolgimento d'organo. In questi casi è utile far ricorso ad una terapia con farmaci immunomodulanti quali il metotrexate, l'azatioprina e la ciclosporina A, utilizzati sia in monoterapia che come terapia d'associazione.

Questi farmaci agiscono bloccando la moltiplicazione delle cellule coinvolte nella reazione immunitaria. Sono molto efficaci, ma, proprio per il loro meccanismo di azione, vi è sempre un periodo di latenza, di settimane o anche mesi, prima che compaia l'efficacia; ecco perché sono sempre associati agli steroidi.

Anche questi farmaci sono gravati da effetti collaterali, infatti la loro azione è rivolta non solo ai linfociti attivi nella reazione immunitaria, ma anche ad altre cellule dell'organismo che hanno un ritmo di proliferazione elevato quali ad esempio le cellule del sangue, della cute, delle mucose e dell'organi addominali. Bisogna perciò sorvegliare accuratamente i valori dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine e la funzionalità epatica e renale. In genere gli effetti collaterali vengono ben controllati, se si prendono adeguate precauzioni.

La terapia delle mirositi refrattarie, vale a dire le manifestazioni non controllabili con le terapie applicate, si è poi arricchita negli anni con l'introduzione dapprima della plasmateresi poi delle immunoglobuline per endovena ad alte dosi. La plasmateresi rappresenta una tecnica che consente l'allontanamento dei complessi antigene-anticorpo presenti nel plasma. Va associata comunque ad un trattamento farmacologico immunosoppressivo (steroidi e/o citostatici) o alle immunoglobuline, in grado di prolungarne gli effetti benefici e di evitare pericolosi effetti rebound.

Nella nostra esperienza i soggetti con miosite idiopatica refrattaria, definita così per l'evidenza di steroido-dipendenza o mancata risposta ad alte dosi di steroide o recidiva, sono trattati con prednisone e ciclosporina. In casi particolarmente severi, a questi farmaci si associa la terapia sincronizzata plasmateresi-immunoglobuline endovena somministrate ad alte dosi. Questo approccio ha portato un miglioramento clinico e strumentale nella maggior parte dei pazienti trattati entro 1-2 mesi, senza incremento degli effetti collaterali. La combinazione ciclosporina-immunoglobuline associata o meno a plasmateresi consente inoltre un buon periodo di remissione con un allungamento dell'intervallo libero da malattia. I nostri risultati confermano come l'associazione di questi farmaci sia più efficace della ciclosporina in monoterapia e come la terapia combinata con prednisone, ciclosporina ed immunoglobuline sia utile nei pazienti con miosite, compresi quelli a decorso più aggressivo e refrattario alla terapia.

Accanto alle informazioni relative alle caratteristiche infiammatorie della malattia, alle procedure farmacologiche che verranno impiegate, il medico deve spiegare il grado di invalidità, la non completa ripresa della forza muscolare, che può talora persistere nonostante la terapia attuata. Il paziente può giovare dell'attività fisica; deve quindi essere informato ed educato sui tempi e le modalità degli esercizi consentiti: in fase attiva di malattia è raccomandato il riposo a letto e la mobilizzazione assistita del paziente, mentre gli esercizi più attivi possono essere iniziati non appena la forza muscolare tende a migliorare e gli enzimi di danno muscolare e gli indici di infiammazione si normalizzano.

Una seconda raccomandazione riguarda l'esposizione al sole; sebbene raramente compaia fotosensibilità con eritema al volto e al torace, il rash in corso di DM è spesso causato dall'esposizione alle radiazioni solari; necessario sarà l'evitare l'esposizione diretta al sole e/o radiazioni ultraviolette, l'utilizzare creme solari a protezione totale, l'indossare abiti ed accessori che proteggono la cute esposta.

Le miositi sono malattie croniche, la cui prognosi è nettamente migliorata dopo l'introduzione della terapia corticosteroidica, ma discordanti sono i dati riferiti alla mortalità e alla morbilità di queste malattie. Infatti l'esordio severo di malattia, un ritardo nella diagnosi e nell'instaurare una adeguata terapia, l'impegno extramuscolare (apparato respiratorio, cardiocircolatorio, gastrointestinale), nonché la razza nera e probabilmente il sesso femminile incidono pesantemente sull'esito di malattia.

Nonostante ciò, la metà dei soggetti con miosite guarisce e può sospendere la terapia dopo cinque anni dall'esordio, mentre il 20% dei soggetti, per la presenza della malattia in fase attiva, deve continuare il trattamento. E' fondamentale che i pazienti si rivolgano periodicamente al medico per una valutazione di attività di malattia e dell'impegno sistemico.