IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia

Dipartimento Medicina Specialistica **Reumatologia**

Polimiosite, Dermatomiosite, Miosite da corpi inclusi e Sindrome da anticorpi antisintetasi



REGGIO EMILIA, GIUGNO 2022

NFORMAZIONI PER I PAZIENTI

Che cosa sono la polimiosite e dermatomiosite?

Per polimiosite e dermatomiosite (PM e DM) si intende un gruppo di malattie muscolari, dovute a cause ancora ignote e caratterizzate da un processo infiammatorio a carico della muscolatura scheletrica e della cute rispettivamente.

PM e DM vengono classificate tra le malattie reumatiche sistemiche e più precisamente tra le malattie infiammatorie del connettivo, le cosiddette connettiviti, poiché colpiscono il tessuto di "connessione" tra diversi organi come il muscolo, la cute, i polmoni, etc.

Qual è la causa della PM e DM?

Esistono forme idiopatiche di PM e DM (cioè senza causa certa riconosciuta) e forme secondarie ad altre patologie (associate a neoplasie o in sovrapposizione ad altre connettiviti).

Oltre alla forma idiopatica di PM e DM esiste una terza forma detta **miosite da corpi inclusi**.

Le cause della DM e PM non sono completamente conosciute. Come per altre connettiviti l'ipotesi che riceve maggiori consensi è quella che prevede in un soggetto geneticamente predisposto, l'intervento di un fattore esterno in grado di scatenare una reazione immunitaria e/o autoimmunitaria (con produzione, cioè, di sostanze quali anticorpi o citochine) che porta a danno muscolare.

In alcuni casi isolati si è dimostrata come causa scatenante del processo miositico l'infezione virale (in particolare da parte di quei virus che più frequentemente provocano sintomi muscolari come i virus Cocsackie, gli Echovirus, i virus dell'influenza (A e B), dell'epatite B, dell'herpes, della rosolia ed il virus di Epstein-Barr).

Tra i possibili fattori scatenanti vanno annoverati anche i retrovirus come l'HIV, dal momento che i pazienti affetti da AIDS possono presentare una miopatia infiammatoria indistinguibile dalla PM. Un certo interesse è stato riservato anche al Toxoplasma Gondii sia perché questo protozoo è in grado di provocare una miosite sia perché nella PM e DM (come talora in altre connettiviti) si può osservare l'aumento degli anticorpi anti-toxoplasma.

Tutti questi agenti patogeni (virus, microorganismi, etc.) *alterano il sistema immunitario* dell'individuo scatenando una reazione autoimmune.

Nel complesso sembra che nella PM e DM entrino in gioco meccanismi di immunità sia di tipo cellulare che di tipo umorale.

Per quanto riguarda questi ultimi, nel siero dei pazienti affetti da questa malattia si riscontrano specifici anticorpi antinucleo e anticitoplasma (ANA, ENA). Lo studio di questi anticorpi è fondamentale per individuare i sottotipi delle due patologie e la prognosi che li distingue.

Chi si ammala di PM e DM?

Pur non potendo individuare con esattezza l'incidenza della malattia sulla popolazione, gli studi più accreditati indicano che vi siano tra 1 e 12 nuovi casi per milione di abitanti per anno. In pratica 4 su 100.000 abitanti sono affetti da PM e DM.

La polimiosite è più frequente nella popolazione di colore e può interessare tutte le età. Vi sono però delle differenze tra polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi, infatti la polimiosite colpisce generalmente individui con più di 18 anni, la miosite da corpi inclusi soggetti con più di 50 anni e la dermatomiosite colpisce pazienti di tutte le età.

Pertanto nei bambini si ha quasi esclusivamente la dermatomiosite che in questa età sembra configurare, per vari aspetti, una forma clinico patologica distinta.

La malattia in generale predilige il sesso femminile (ogni 3 persone ammalate due sono donne).

La diagnosi

I sintomi principali nella poliomiosite e nella miosite da corpi inclusi sono generalmente legato a manifestazioni muscolari; nella dermatomiosite a quelle muscolari e cutanee.

Oltre a queste, sono state descritte manifestazioni articolari, gastrointestinali, polmonari, cardiache e renali.

1. Manifestazioni muscolari. Il sintomo principale è la debolezza muscolare che interessa in modo prevalente e simmetrico la muscolatura degli arti, i muscoli delle

spalle e delle anche. I pazienti si accorgono di fare fatica ad eseguire alcuni semplici movimenti come accavallare le gambe, alzarsi in piedi dalla posizione seduta, salire le scale, pettinarsi o appendere gli abiti. Con il passare del tempo la debolezza muscolare aumenta di intensità e altri gruppi muscolari possono essere coinvolti. La progressione è molto lenta: nella polimiosite e nella dermatomiosite avviene in un periodo di settimane o mesi, nella miosite da corpi inclusi nell'arco di anni. Possono essere interessati anche i muscoli del collo, quelli respiratori, i muscoli della masticazione, della deglutizione e della fonazione (parola). I muscoli degli occhi non sono mai interessati neppure nei casi avanzati e non trattati per cui se vi è interessamento di questi muscoli la diagnosi deve essere messa in dubbio. La muscolatura delle estremità di gambe e braccia è raramente interessata sia nella PM che nella DM, mentre è comune nella miosite da corpi inclusi nella quale inoltre l'interessamento muscolare è talvolta asimmetrico. Meno frequenti sono le mialgie (dolori muscolari), comunque associate alla debolezza muscolare. segni clinici più rilevanti sono rappresentati dalla riduzione della forza muscolare (rilevata dal medico con la visita). dalla dolorabilità alla palpazione dei muscoli, dalle contratture e dall'atrofia muscolare (cioè perdita di massa muscolare) che generalmente si verifica nelle fasi avanzate della malattia.

Manifestazioni cutanee. Sono caratteristiche della DM. Un segno poco sensibile ma specifico, visto che si ritrova nel 25% dei pazienti con dermatomiosite ma non in altre connettiviti, è il **rash eliotropo**, una colorazione violacea delle palpebre superiori accompagnata talora a gonfiore. Va però precisato che la sua specificità non è assoluta poiché è stato segnalato, anche se raramente, nelle sindromi allergiche. Il rash può precedere di mesi o di anni l'insorgere dei sintomi muscolari. Caratteristiche sono anche le papule di Gottron, che sono delle placche della cute di colore rosso o violaceo, lievemente sopraelevate presenti al di sopra delle sporgenze ossee nel 30% dei pazienti con dermatomiosite. Le sedi più comuni sono rappresentate dalle dita delle mani, ma sono state descritte anche sulle ginocchia, sui gomiti e sui malleoli interni delle caviglie. Nel 40% dei casi l'eritema compare anche al volto ed al collo, è fotosensibile (cioè è scatenato dal sole), a volte

Reumatologia

desquamante ed in alcuni casi può assomigliare a quello del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) o alla dermatite seborroica. Le manifestazioni vasculitiche (infiammazione dei piccoli vasi sanguigni della pelle) sono più frequenti nell'infanzia. Anche la calcinosi cutanea (indurimento sotto alla pelle) è più frequente nell'infanzia. Le calcificazioni possono formarsi sulle fasce che ricoprono i gruppi muscolari degli. Talvolta questi depositi sottocutanei possono ulcerarsi sulla superficie della cute ed allora può fuoriuscire del materiale calcare. Il fenomeno di Raynaud (pallore delle dita delle mani per il freddo) è riportato nel 35% dei casi, ma è frequente solo nella dermatomiosite idiopatica e nei casi associati ad altre connettiviti.

- 3. Manifestazioni articolari. Le artralgie sono frequenti nei periodi di attività della malattia, ma regrediscono con il passare del tempo. Rara è invece l'artrite.
- 4. Manifestazioni gastrointestinali. La disfagia (difficoltà a deglutire) è descritta in 1/3 circa dei casi e può essere dovuta, oltre che all'interessamento dei muscoli della deglutizione, anche a infiammazione dei muscoli della parte più alta dell'esofago. Emorragie gastrointestinali sono state riportate soprattutto nell'infanzia dovute, a quanto pare, a lesioni ulcerose su base vasculitica (infiammazione dei vasi sanguigni dell'intestino).
- 5. Interessamento polmonare. Varia per tipo e gravità. Il quadro più comune è la pneumopatia interstiziale (inspessimento del tessuto polmonare), che per aspetti clinici, funzionali e radiologici non si discosta da quella di altre connettiviti o dalla forma cosiddetta idiopatica. I sintomi principali sono la dispnea (fatica a respirare), la tosse e talora il dolore toracico. Le prove di funzionalità respiratoria (spirometria) rivelano insufficienza di tipo restrittivo e ridotta capacità di diffusione polmonare della CO2 (anidride carbonica). Sul piano radiologico si hanno lesioni variabili, spesso non visibili dalla semplice radiografia del polmone; occorre pertanto, se ritenuto opportuno dal medico reumatologo o pneumologo, effettuare una TAC del torace. Può presentarsi anche l'insufficienza ventilatoria (incapacità del polmone a inspirare ed espirare i corretti volumi d'aria) dovuta alla debolezza dei muscoli respiratori,

- Infine va ricordata la polmonite ab ingestis, determinata dalla debolezza dei muscoli della deglutizione.
- 6. Interessamento cardiaco. Alterazioni cardiache sono frequenti in corso di polimiosite/dermatomiosite ma raramente sono sintomatiche. Disturbi elettrocardiografici si trovano nel 50% dei casi. La miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) in forma grave è rara, mentre le forme lievi, asintomatiche, sono probabilmente più frequenti. Le forme gravi possono accompagnarsi a insufficienza cardiaca.
- 7. Interessamento renale. Sono stati segnalati rari casi di insufficienza renale in pazienti con mioglobinuria persistente (perdita di una proteina muscolare attraverso le urine) e ancora più raramente casi di glomerulonefrite (infiammazione dei reni).

Esami bioumorali e strumentali

Sul piano delle alterazioni nei valori degli esami di laboratorio, la polimiosite e la dermatomiosite comportano l'aumento degli indici di infiammazione nel sangue, la comparsa dei segni di danno muscolare ed una serie di particolari reperti immunologici.

Mentre l'aumento degli indici di infiammazione (VES, PCR, alfa-2-globuline, etc.) è un dato aspecifico, molto specifici sono invece gli indici di necrosi muscolare. Alcuni enzimi muscolari possono essere elevati e i loro valori aumentano nel corso della malattia ed in particolare nelle fasi di attività.

L'enzima più rappresentativo è la CPK, il cui dosaggio è importante anche nel controllo del decorso della malattia e della risposta alla terapia, il suo aumento rispecchia il grado di necrosi cellulare.

La **elettromiografia** è ampiamente applicata a questi casi e consente di registrare aspetti tipici di danno muscolare.

La **biopsia muscolare** è indicata in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia. La sede della biopsia deve corrispondere ad una zona dove l'interessamento muscolare è in fase di attività.

La biopsia può essere chirurgica, consentendo di prelevare una buona quantità di tessuto da esaminare, oppure mediante agobiopsia, che è meno invasiva e può essere ripetuta nel tempo per studiare la risposta terapeutica, ma che ha lo svantaggio di fornire solo piccole quantità di tessuto.

L'esame istologico mostra alterazioni tipiche nella maggior parte dei casi. In una piccola percentuale di casi (10-20%) non sono dimostrabili alterazioni istologiche e l'assenza di esse è più frequente nei pazienti con polimiosite e dermatomiosite associata a neoplasia.

La diagnosi di miosite da corpi incluso può essere sospettata sulla base delle caratteristiche cliniche e bioumorali dell'impegno muscolare, ma la conferma definitiva viene data dall'esame istologico.

Come si cura la PM e DM?

Il corticosteroidi sono i farmaci di prima scelta in quasi tutte le forme. Come terapia di attacco vengono somministrate dosi di 0,5-1 mg/Kg/die per 4-6 settimane, seguite da graduale riduzione, monitorando accuratamente l'attività della malattia. Se non vi è miglioramento con questi farmaci è consigliabile aggiungere gli immunosoppressori.

Tra gli immunosoppressori ricordiamo il methotrexate, l'azatioprina, la ciclosporina, il tacrolimus, il micofenolato mofetile.

Buoni risultati sono stati ottenuti con la somministrazione per endovena di ciclofosfamide e, negli ultimi anni, risultati promettenti arrivano dalla terapia con Rituximab. Recentemente sono emersi nuovi dati inerenti il trattamento dell'interessamento cutaneo da dermatomiosite con farmaci di nuova generazione, i Jak Inibitori (tofacitinib).

A coadiuvare la terapia farmacologica, è importante anche la terapia fisica, ricordando però che i movimenti attivi sono da sconsigliare durante la fase acuta della malattia, mentre sono indicati i movimenti passivi per evitare le contratture. Solo quando la sintomatologia e gli esami del sangue dimostrano una buona remissione può essere iniziata anche la chinesiterapia (terapia del movimento) attiva.