

# PERCORSO ASSISTENZIALE PER LA PATOLOGIA RARA REUMATOLOGICA: “Polimiosite e Dermatomiosite”

### *Background:*

Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) comprendono un gruppo eterogeneo di affezioni autoimmunitarie che vedono come target il tessuto muscolare striato scheletrico. Le patologie che sono maggiormente frequenti sono la polimiosite (PM) e la dermatomiosite (DM). I sintomi clinici più comuni comprendono debolezza muscolare ai 4 arti, mialgie e astenia, dovuto all'interessamento muscolare volontario; comuni sono anche i segni dovuti ad un interessamento degli organi interni in particolare esofago e polmone. Nella DM si ha anche una sintomatologia caratteristica dovuta all'interessamento cutaneo che comprende rash eliotropo al volto e papule/segno di Gottron a livello della superficie estensoria delle articolazioni.

La gestione clinica delle MII appare complessa per:

- presenza di frequente coinvolgimento degli organi interni (malattia multi-sistemica),
- possibilità di associazione con neoplasie che richiede adeguato screening all'esordio e durante il follow up,
- mancanza di criteri standardizzati per la diagnosi, poiché gli attuali criteri di Bohan e Peter (1975), (gli unici universalmente accettati dalla letteratura internazionale), appaiono inadeguati alla luce delle nuove possibilità tecnologiche e delle nuove conoscenze scientifiche
- mancanza di criteri di attività di malattia e di indici strumentali e/o laboratoristici che consentano di eseguire in modo semplice il follow up di tali pazienti.

La regione Toscana ha stilato nel 2006 delle linee guida (vedi allegato 1) per consentire un approccio uniforme a tale patologia nei vari centri della regione. Tuttavia tali linee guida non tengono conto delle nuove metodiche disponibili (es. risonanza magnetica muscolare), non specificano quali indagini è necessario eseguire nel frammento bioptico muscolare per garantire un'adeguata sensibilità e specificità nella diagnosi (microscopia ottica, immunoenzimatica, immunoistochimica, microscopia elettronica); non chiariscono come è necessario programmare il follow up di tali pazienti e la gestione delle eventuali recidive.

Il responsabile del gruppo di coordinamento delle malattie del connettivo prof. S: Bombardieri, in collaborazione con la Regione Toscana e la Fondazione G. Monasterio-CNR, ha organizzato in data 22 Ottobre 2010 una conferenza dei Presidi per consentire di individuare delle criticità comuni ai vari centri e valutare le possibilità di intervento. Per raggiungere tale obiettivo è stato inviato ai vari centri reumatologici toscani un questionario in formato elettronico (vedi allegato 2), nel quale veniva richiesto di rispondere a domande in merito agli accertamenti necessari per la diagnosi, il follow-up e la terapia dei pazienti con polimiosite e dermatomiosite.

I risultati di tale questionario sono stati oggetto di discussione tra i vari presenti alla conferenza e da tale confronto sono emersi numerosi problemi comuni ai vari centri in particolare riguardo alla

- scarsa aderenza ai criteri diagnostici
- difformità nell'interpretazione di alcuni parametri ematochimici o dati strumentali
- difficoltà nella esecuzione e lettura delle biopsie muscolari
- differenze nel livello di approfondimento diagnostico
- difficoltà di accesso ad alcuni esami strumentali specifici (laboratorio di anatomia patologica specializzato nella diagnosi delle MII e la RM muscolare).
- differenti atteggiamenti terapeutici

L'aspetto fondamentale che è scaturito dalla conferenza è stato la necessità di ottimizzare il percorso diagnostico-terapeutico rendendolo il più possibile omogeneo, assicurando al paziente la garanzia di una uniformità di diagnosi e trattamento su tutto il territorio.

Non potendo affrontare contemporaneamente tutte le problematiche emerse in ambito della conferenza è stato stabilito di affrontare per prima, la parte del percorso legata alla diagnosi e al monitoraggio.

## **DIAGNOSI E TERAPIA DELLA POLI/DERMATOMIOSITE**

### **Definizione**

Gruppo eterogeneo di affezioni muscolari acquisite a eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune caratterizzate da un processo infiammatorio a carico della muscolatura scheletrica (o cardiaca)

### **Epidemiologia**

Colpisce prevalentemente il sesso femminile. La prevalenza è 4/100000, l'incidenza 1-10/milione di abitanti (*sono valori aggiornati?*)

### **SOSPETTO DIAGNOSTICO**

#### a) dati clinici:

- **soggettivi:** debolezza, dolore e dolorabilità a carico della muscolatura prossimale degli arti e del collo (prevalentemente muscoli flessori) e muscoli faringei e laringei (disfagia, disfonia), presenza di fenomeno Raynaud, artralgie/artrite alle mani);
- **oggettivi:** riduzione della forza a carico della muscolatura prossimale degli arti, rash eliotropo o altre manifestazioni cutanee tipiche (in caso DM), disfonia.

#### b) dati bioumorali:

- aumento significativo (almeno raddoppiato) degli enzimi muscolari, aumento degli indici di flogosi;
- positività di anticorpi anti-ENA con specificità JO1.

### **ESAMI PER ACCERTARE LA DIAGNOSI**

#### a) dati bioumorali

Conferma alterazione degli enzimi in almeno 2 determinazioni ravvicinate

Esami immunologici (ANA, ENA, Anti-DNA, Fattori reumatoidi)

#### b) dati strumentali

EMG

Biopsia muscolare

(Scintigrafia muscolare)

Test quantitativi per la valutazione della forza

I criteri diagnostici più comunemente utilizzati (Bohan e Peter 1975) sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1. CRITERI DIAGNOSTICI (BOHAN E PETER 1975)

- Ø Aumento degli enzimi muscolari
- Ø Debolezza muscoli prossimali
- Ø Alterazioni elettromiografiche
- Ø Alterazioni biotiche
- Ø Rash cutaneo

*PM definita: 4 criteri; probabile: 3 criteri, possibile: 2 criteri*

*DM definita: 3 criteri oltre al rash cutaneo*

La presenza di anticorpi anti-Jo1, è ritenuta molto importante ai fini diagnostici pur non essendo inclusa nei criteri diagnostici.

#### **ESAMI DA ESEGUIRE UNA VOLTA CONFERMATA LA DIAGNOSI**

- Ø escludere presenza di altra patologia del connettivo (miosite in corso di connettivite)
- Ø esami ematochimici generali, markers epatite B e C, funzione tiroidea, , MOC
- Ø esami per valutare impegno sistemico

1. RX torace, PFR (con studio MEF e PEF), DLCO

+ HRTC Torace se sospetta fibrosi polmonare o presenza anticorpi anti-Jo1

+ BAL se confermata la fibrosi polmonare (eventuale Scintigrafia polmonare \_\_con Gallio)

2. ECG, Ecocardiogramma, Holter
3. Rx esofago (+ manometria esofagea se disfagia)

Ø screening paraneoplastico

1. markers paraneoplastici
2. ecografia dell'addome completo
3. ecografia collo (tiroide)
4. PAP test. + mammografia
5. colonscopia (se presenza di sangue occulto nelle feci)
6. visite specialistiche (ORL urologica, ginecologica).

Ø altri

1. Visita oculistica con test di Schirmer (se xerofthalmia)
2. Biopsia ghiandole salivari (se xerostomia)
3. Capillaroscopia (se fenomeno di Raynaud)
4. Rx mani (se artrite/ artralgie)

## TERAPIA FARMACOLOGICA

### Fase di attacco

Terapia steroidea a dosaggi-medio alti preferibilmente “in bolo”: 0,5-1gr/ die per tre giorni consecutivi poi ridurre gradualmente (iniziare con 0.5-1gr/Kg/die) e molto lentamente in funzione dell'andamento clinico e degli enzimi muscolari.

Controllare:

- Ø pressione arteriosa e frequenza cardiaca due volte al giorno + ECG
- Ø associare gastroprotezione
- Ø iniziare osteoprotezione (valutare valori della MOC)

### Fase di mantenimento

- a) continuare la terapia steroidea per os a dosaggi medio-bassi
- b) associare prima possibile la terapia”di fondo”:

Ø ciclofosfamide in bolo:750 mg/m<sup>2</sup> sc ev 1 volta al mese x 6 mesi (Indicazione specifica per i casi con impegno polmonare attivo) secondo protocollo standard infusione (uromitexan -MESNA-, metoclopropamide, idratazione).

#### OPPURE

- Ø Methotrexate:10-15mg/settimana im associato a acido folico.
- Ø Ciclosporina A 5mg/Kg/die, (indicazione specifica se presente impegno cutaneo).
- Ø Cloroquina 200mg/die, (indicazione specifica se presente impegno cutaneo).
- Ø Immunoglobuline ev: 1gr/Kg/die (per 2 giorni consecutivi) o 0.4gr/Kg/die (per 5 giorni consecutivi) da ripetere mensilmente, (indicazione per le forme refrattarie).
- Ø Possibilità di terapie di combinazione nei casi resistenti alla monoterapia.
- Ø Adeguata fisiokinesiterapia superata la fase acuta.

## MONITORAGGIO

### Ematochimico

1. esami per valutare l'attività di malattia (enzimi, indici di flogosi), in fase acuta ogni 2-3 giorni, poi settimanali, mensili, bi-trimestrali
2. esami per il monitoraggio del farmaco in atto.

### Clinico

1. condizioni generali
2. valutazione della forza muscolare con esame clinico almeno ogni 2-3 giorni nella fase acuta (se ricoverato) e con esami strumentali ogni mese per 2-3 volte poi ogni 2 mesi.

### Strumentale

Rx torace, HRTC torace se alveolite attiva.

## **Bibliografia**

- 1) Cherin P.: Recognition and management of myositis *Drugs* 54,1: 39-49, 1997.
- 2) Bohan A., Peter J.B.: Polymyositis/dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* **292**: 344-7, 1975.
- 3) Targoff I.N., Miller F.M., Medsger T.A., Oddis C.V.: Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol* **9**: 527-35, 1997.
- 4) Maugars Y.M., Berthelot J.M., Abbas A.A., Mussini J.M., Nguyen J.M., Prost A.M.: Long term prognosis f 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp. Rheumatol* 14, **3**: 263-74, 1996.
- 5) Nzeusseu A., Brion F., Lefebvre C., Knoops P., Devogelaer J.P., Houssiau F.A.: Functional outcome of myositis patients: can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results ? *Clin Exp. Rheumatol* 17: 441-6, 1999.