

CONOSCERE LE CONNETTIVITI SISTEMICHE: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, SCLEROSI SISTEMICA, SINDROME DI SJOGREN, POLIMIOSITI.

Eziologia, patogenesi e diagnosi.

AMARE FVG-Udine 23 ottobre 2008

Dr.ssa T. Moroldo-SC Medicina di Sacile- AO "S. Maria degli Angeli"-Pordenone

Le malattie autoimmuni derivano da una alterazione dell'equilibrio immunologico che avviene durante la vita dell'individuo, in seguito alla quale il sistema immunitario non riconosce più come proprie alcune strutture antigeniche autologhe ed innesca una reazione autoaggressiva (cosiddetta anti-self), che conduce al sovvertimento ed alla distruzione dei tessuti bersaglio.

All'inizio chiamate "malattie del collagene", termine poi abbandonato perché il collagene è solo un componente del tessuto connettivo, il termine di "connettiviti" designa un insieme di patologie che hanno in comune la caratteristica di coinvolgere con lesioni sostanzialmente di tipo infiammatorio il tessuto connettivo di più organi o apparati.

Le malattie autoimmuni (MAI) vengono classicamente suddivise in forme **organo specifiche** (es. le tiroiditi autoimmuni) e **non organo specifiche** (es. connettiviti), queste ultime caratterizzate da un possibile interessamento sistemico dell'organismo.

E' oggi possibile ipotizzare nelle connettiviti un comune meccanismo eziopatogenetico in cui l'azione combinata di una predisposizione genetica e di un agente causale acquisito sarebbe in grado di promuovere un processo di autoimmunizzazione verso antigeni ubiquitari non organo specifici.

Analizzeremo ora le caratteristiche cliniche di alcune connettiviti:

IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

E' una malattia infiammatoria sistemica, cronica, a eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune. L'esordio può avvenire a qualsiasi età, sebbene vi sia la tendenza all'esordio nel periodo fertile per le donne.

Dal punto di vista clinico alcuni dei sintomi sono dovuti allo stato infiammatorio (astenia, perdita di peso, febbre), mentre altri sono dovuti al coinvolgimento di specifici organi. Le manifestazioni più frequenti sono:

-la febbre che può essere dovuta alla malattia stessa oppure può essere segno di presenza di infezioni, facilitate sia dalla malattia che condiziona una alterata risposta immunologica verso gli agenti infettanti, sia dalla terapia immunosoppressiva.

- dolore e tumefazione delle articolazioni che definiamo artrite/artralgie. In genere interessa più articolazioni, ma a differenza dell'artrite reumatoide con tumefazione modesta e non causa erosioni.

- vi può inoltre essere una sintomatologia a carico delle strutture muscolari con dolore (mialgie) e un vero e proprio interessamento infiammatorio (miosite).

-le manifestazioni cutanee sono tra le più comuni: il rash (eritema) cutaneo caratteristico si localizza a livello delle ali del naso e della regione zigomatica ed è per questo definito rash a farfalla o eritema malare. Questo tipo di manifestazione cutanea compare in genere dopo l'esposizione al sole. Altri tipi di rash cutaneo possono interessare anche faccia, orecchio, braccia, spalle, petto e mani.

Oltre a queste manifestazioni vi può essere un interessamento di vari organi/apparati: l'infiammazione può interessare il cuore stesso (miocardite, endocardite) o il suo rivestimento (pericardite) causando dolore al torace o altri sintomi. L'infiammazione del rene (nefrite) può compromettere la sua capacità di eliminare i prodotti di scarto e le tossine prodotte dal corpo.

Il LES può interessare anche il sistema nervoso centrale con vari tipi di manifestazioni: cefalea non trattabile, convulsioni, disturbi neurocognitivi, attacchi ischemici. L'interessamento polmonare può essere molto vario: polmoniti lupiche abatteriche, pericarditi, fibrosi polmonare con o senza ipertensione polmonare. Vi possono poi essere alterazioni ematologiche quali anemia emolitica, leucopenia (spesso con linfocitopenia), piastrinopenia.

Il LES quindi si può presentare con quadri clinici diversi: vi sono forme lievi con interessamento solo cutaneo o articolare e forme con compromissione di organi vitali.

La storia clinica è caratterizzata da fasi di remissione e fasi di riacutizzazione.

Di fronte a una malattia con un così ampio spettro di possibili manifestazioni formulare una diagnosi può risultare indubbiamente difficoltoso. La presenza di criteri classificativi validati dalla comunità scientifica internazionale consente di confrontare i risultati acquisiti dallo studio del paziente (elementi clinici e laboratoristici quali ad esempio autoanticorpi e alterazioni ematologiche) e di formulare una diagnosi.

In questi anni le migliori capacità diagnostiche, l'utilizzo tempestivo di farmaci appropriati per il controllo delle varie manifestazioni hanno portato ad un aumento della sopravvivenza che è attualmente superiore al 90% a 10 anni.

LA SINDROME DI SJÖGREN

È una malattia autoimmune sistemica che coinvolge le ghiandole esocrine (in particolare ghiandole salivari e ghiandole lacrimali) portando progressivamente ad una perdita della funzionalità ghiandolare. Colpisce prevalentemente il sesso femminile con un'età d'esordio intorno ai 20 anni o intorno ai 50 anni.

Si distinguono una forma primitiva ed una forma secondaria cioè associata ad altre connettiviti: tra le più frequenti vi è l'associazione con l'artrite reumatoide, il LES, la sclerodermia.

Dal punto di vista clinico la sintomatologia principale è caratterizzata da secchezza di occhi (xerofthalmia) e bocca (xerostomia) che definiscono la cosiddetta "sindrome secca". I pazienti che presentano un interessamento oculare riferiscono bruciore oculare, prurito, arrossamento, sensazione di corpo estraneo e fotofobia. La riduzione della secrezione salivare è responsabile della sensazione di secchezza orale, delle alterazioni del gusto, dell'aumento di carie dentaria. Nel 60 % dei casi si rileva obiettivamente tumefazione delle ghiandole parotidi.

Tra le altre manifestazioni le più frequenti sono: artralgie/artrite, manifestazioni cutanee (fenomeno di Raynaud, porpora), un ingrandimento delle ghiandole salivari.

Alcuni pazienti inoltre possono andare incontro alle complicanze della carenza di lacrime (dolore, alterazioni della capacità visiva) e di saliva (carie dentali, infezioni della cavità orale); una piccola percentuale di paziente può inoltre nel tempo sviluppare un linfoma.

La diagnosi si basa sulla sintomatologia riferita dal paziente, sulla valutazione obiettiva (valutazione oculistica con test di Schirmer, scialometria, presenza di tumefazione parotidea, eventuale coinvolgimento articolare o di organi interni) e su alcuni esami di laboratorio (autoanticorpi), strumentali (ecografia e scintigrafia delle ghiandole salivari) e sulla biopsia delle ghiandole salivari minori.

LA SCLEROSI SISTEMICA (SCLERODERMIA)

Malattia multistematica di origine sconosciuta caratterizzata da fibrosi con indurimento della cute e di vari organi e apparati (gastro-enterico, polmone, rene, cuore) e da alterazioni diffuse del microcircolo (fenomeno di Raynaud presente >95% dei malati). Si tratta di una malattia rara che si manifesta prevalentemente nel sesso femminile tra i 30 e i 50 anni.

Si distinguono una **forma limitata**, caratterizzata da interessamento cutaneo limitato al viso, collo e porzione distale degli arti ed una **forma diffusa** in cui le manifestazioni cutanee sono estese anche alla porzione prossimale degli arti ed al tronco.

Le due forme di malattia si caratterizzano oltre che per l'interessamento cutaneo anche per la storia naturale, la prognosi e l'associazione autoanticorpale.

I sintomi e i segni clinici sono il risultato della fibrosi e del danno vascolare.

Nella maggior parte dei casi la sclerosi sistemica esordisce con il fenomeno di Raynaud: si tratta di un vasospasmo vascolare che provoca una variazione di colore della cute a livello soprattutto delle dita delle mani e dei piedi. Si manifesta prima con pallore, seguito poi da un colorito bluastrò e infine rosso cupo. È scatenato in genere dall'esposizione al freddo, ma può verificarsi anche in

risposta a stimoli emotivi. Altre sedi interessate possono essere i padiglioni auricolari, il naso e la bocca. Tra le manifestazioni cutanee nelle fasi iniziali di malattia vi può essere il gonfiore alle mani e piedi (edema), presente soprattutto al mattino. Possono poi comparire un ispessimento e indurimento della cute (sclerosi cutanea), telangectasie, discromie cutanee, ulcerazioni a livello delle estremità, calcinosi (piccoli noduli sottocutanei dovuti alla presenza di concrezioni dure). Anche nella sclerosi sistemica vi può essere un interessamento articolare (artralgie/artrite). Possono poi essere coinvolti gli organi interni. A carico dell'apparato gastrointestinale si può avere disfagia, cioè difficoltà a deglutire inizialmente i solidi e poi anche i liquidi, difficoltà alla digestione, diarrea, stitichezza, dolori addominali. Il coinvolgimento dell'apparato respiratorio è caratterizzato da uno stato infiammatorio (alveolite) che evolve poi in fibrosi polmonare con alterazioni degli scambi respiratori. Inoltre il coinvolgimento vascolare può portare alla comparsa di ipertensione polmonare. La malattia infine può colpire i reni, anche se nella maggior parte dei casi si tratta di alterazioni minime. I casi di coinvolgimento renale severo, la cosiddetta crisi renale sclerodermia, sono rari.

Nella forma diffusa, oltre a un coinvolgimento cutaneo maggiormente esteso, il coinvolgimento di organi e apparati è più precoce rispetto alla forma limitata.

La morbilità e la mortalità sono correlate all'estensione e alla gravità del coinvolgimento degli organi interni.

La diagnosi è resa complessa dal fatto che le manifestazioni possono non essere tutte presenti all'esordio. Oltre all'attento esame clinico ci si può avvalere della ricerca di autoanticorpi tipici, della capillaroscopia eseguibile in presenza del fenomeno di Raynaud. Eventuali esami strumentali (prove di funzionalità respiratoria, TAC del torace ad alta risoluzione, ecocardiogramma, esofagogastroduodenoscopia...) vanno impostati sulla base della sintomatologia presentata dal paziente.

POLIMIOSITE, DERMATOMIOSITE

Fanno parte delle malattie infiammatorie autoimmuni in cui prevale un interessamento muscolare. Si tratta di malattie rare che colpiscono prevalentemente il sesso femminile. L'età di esordio più frequente è intorno i 50 anni.

La sintomatologia di Dermatomiosite (DM) e Polimiosite (PM) è simile, sebbene i meccanismi che causano l'infiammazione muscolare siano diversi.

Sono caratterizzate da astenia (debolezza muscolare) simmetrica, cioè localizzata in entrambi i lati del corpo, della porzione prossimale al tronco: in particolare dei muscoli delle anche, delle spalle e del collo.

Oltre alle manifestazioni muscolari vi sono altri elementi caratteristici: nei pazienti con dermatomiosite vi è un rash cutaneo eliotropo presente a livello palpebrale e periorbitale; ci possono poi essere le papule di Gottron (piccole aree eritematose o violacee presenti a livello della superficie estensoria delle articolazioni delle mani),

Inoltre persone affette da PM e DM possono presentare febbre, perdita di peso, artrite, fenomeno di Raynaud alle dita delle mani e dei piedi e coinvolgimento del cuore e dei polmoni.

La diagnosi si basa sugli elementi clinici (sintomi ed esame obiettivo), sui dati di laboratorio (incremento degli indici di danno muscolare), su esami strumentali (esame elettromiografico, RMN) e sulla biopsia muscolare. Oltre che di tali indagini la diagnosi si avvale della presenza di autoanticorpi miosite specifici.

Tali patologie vanno distinte da altre malattie con sintomatologia muscolare (malattie endocrine quali l'ipo- e l'ipertiroidismo, malattie neuromuscolari, situazioni di sofferenza muscolare da farmaci, droghe e alcool).