



UMBERTO I Policlinico "Umberto I"
POLICLINICO DI ROMA

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia Connettiviti Indifferenziate

Medico responsabile: Dott. Maurizio Carlesimo - tel. 06/49972090 - connettiviti@uniroma1.it

Viale dell'Università, 37 - Roma (DAI Medicina Interna, Palazzina A, piano 1 stanza 22)

CONNETTIVITI INDIFFERENZiate PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di maggio 2013)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Diagnosi	2
2.1 Quadro clinico	2
2.2 Follow-up	3
3. Terapia	4
4. Implementazione del PDTA	4
Bibliografia	5

1. Inquadramento della malattia

I pazienti con Connettivite Indifferenziata sono pazienti con segni e sintomi suggestivi di una connettivopatia, senza la presenza dei criteri diagnostici necessari alla diagnosi delle connettiviti differenziate come il Lupus Eritematoso Sistemico, la Sclerosi Progressiva Sistemica, la Sindrome di Sjogren, la Polimiosite-Dermatomiosite, l'Artrite Reumatoide o la Connettivite Mista (1-9).

Questi pazienti producono autoanticorpi; gli anticorpi anti-nucleo (ANA) sono rilevati nella quasi totalità dei casi ma sono presenti anche anticorpi diretti verso gli antigeni nucleari estraibili (ENA) (5,7,8,10); tra questi ultimi la specificità rilevata con maggiore frequenza è nei confronti dell'antigene Ro/SSA (8,10); è stata osservata anche positività per anticorpi anti-DNA nativo (5,8,9) ed anti-fosfolipidi (11). Non esistono dati precisi sulla prevalenza della Connettivite Indifferenziata a causa della mancanza di uniformità dei criteri diagnostici e dell'ampia variabilità dei segni e sintomi presentati dai pazienti descritti negli studi pubblicati. Il sesso femminile è il più colpito con un rapporto F:M superiore a 9:1 (7,12); l'età di esordio dei sintomi è compresa tra 17 e 76 anni (7) con un picco tra i 32 ed i 45 anni (6,13). Anche se non ci sono criteri diagnostici elaborati nell'ambito di una consensus conference, si fa generalmente riferimento ai criteri proposti da Mosca: segni e sintomi suggestivi di connettivite che perdurano da almeno tre anni ma che non soddisfano tutti i criteri diagnostici delle connettivopatie differenziate (14).

I sintomi riportati dai vari studi osservazionali hanno una prevalenza differente nelle varie coorti di pazienti ma il fenomeno di Raynaud, i dolori articolari e muscolari, la sindrome secca (secchezza della bocca e/o degli occhi) e l'astenia sono i più frequenti; sono comunque descritti anche febbre, ulcerazioni orali, fotosensibilità, rash cutanei, sierositi, miositi, artriti, orticaria, alopecia, anemia, trombocitopenia e leucopenia (6-9,11-13,15,16).

L'evoluzione della Connettivite Indifferenziata verso una connettivite differenziata è stata osservata in quasi un terzo dei pazienti (7, 12); in un 20% dei casi si è assistito ad una scomparsa dei segni e dei sintomi della connettivite (7).

2. Diagnosi

2.1 Quadro clinico

I pazienti con Connettivite Indifferenziata si rivolgono ad un ambulatorio di immunologia o di reumatologia perché hanno scoperto di avere una positività per anticorpi anti-nucleo nel corso di indagini eseguite per studiare l'origine di dolori articolari (2-4, 7, 9, 11, 13, 17, 18) muscolari (11), sindrome secca (2, 4, 7-9, 11, 17, 18) o fenomeno di Raynaud (2, 4, 8, 9, 11, 17, 18); la capillaroscopia è utile per distinguere un fenomeno di Raynaud primario, secondario a connettivite indifferenziata o indicativo di connettivite differenziata; uno studio ecografico e funzionale o una biopsia delle ghiandole salivari possono essere necessari per differenziare la sindrome secca dalla sindrome di Sjogren; lo studio delle articolazioni dolenti tramite ecografia serve ad escludere la presenza di intensa proliferazione del panno sinoviale o i segni di artrite erosiva caratteristici di alcune connettiviti differenziate (19-21); l'elettromiografia e la biopsia muscolare possono essere utili nella diagnosi differenziale con la Polimiosite; la visita dermatologica e l'eventuale biopsia cutanea possono essere utili per escludere, nei pazienti con lesioni cutanee, (2-4, 7-9, 13, 18) la dermatite atopica o da contatto, la psoriasi o connettiviti differenziate; le prove di funzionalità respiratoria con la determinazione della diffusione alveolo-capillare dei gas, la radiografia o la tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace possono essere necessarie per la diagnosi delle polmoniti interstiziali aspecifiche (NSIP) che possono insorgere nei pazienti con Connettivite Indifferenziata e che hanno in genere una prognosi migliore delle altre polmoniti interstiziali infiammatorie (22-23).

Tabella 1. Indagini utili per la diagnosi

INDAGINE	INDICAZIONE
emocromo, sierologia	Studio parametri emocromocitometrici, indici di flogosi, autoanticorpi, parametri biochimici
capillaroscopia	Studio microcircolo periferico
Test di Schirmer e BUT	Studio quantitativo e qualitativo del film lacrimale
ecografia	studio articolazioni e ghiandole salivari
PFR	studio volumi e scambi respiratori
EMG	studio funzionalità muscolare
HRTC	studio interstiziopatie polmonari
Biopsia	studio ghiandole salivari, miositi, lesioni cutanee

2.2 Follow-up

Anche se sono stati evidenziati polimorfismi genetici associati ad una maggiore predisposizione a produrre autoanticorpi ed a sviluppare connettivopatie differenziate (24-29), un accurato follow up del paziente rimane l'elemento determinante per la diagnosi di un'eventuale evoluzione della Connettivite Indifferenziata.

La percentuale dei pazienti che evolvono verso una connettivite differenziata è molto variabile nei vari studi osservazionali pubblicati essendo compresa tra il 5% (3) ed il 68% (30), ma si attesta tra il 25 e il 30% negli studi di coorti più numerose (7,12,31,32); è anche stata descritta una remissione spontanea della sintomatologia in circa il 20% dei casi (7).

I pazienti evolvono più frequentemente verso il Lupus Eritematoso Sistemico, la Sclerosi Progressiva Sistemica e la Sindrome di Sjogren ma possono sviluppare Artrite Reumatoide, Polimiosite/Dermatomiosite e Connettivite Mista (7,12,32).

Poiché circa un terzo dei pazienti con Connettivite Indifferenziata è a rischio di sviluppare patologie autoimmuni, caratterizzate da possibili danni sistemici o d'organo pericolosi per la vita del paziente è di fondamentale importanza il follow up che consiste in periodiche visite mediche, per monitorare sintomi sistemici come febbre, astenia e perdita di peso (11,13), indagini sierologiche per la determinazione di autoanticorpi e indici di infiammazione o di uno stato di anemia, leucopenia o trombocitopenia (2, 4, 7, 8, 13, 18) e indagini strumentali (capillaroscopia, prove di funzionalità respiratoria, ecografie, radiografie, TC, elettromiografie, biopsie).

Pazienti con Connettivite indifferenziata di sesso Femminile, che sono la maggioranza, (7, 12), possono andare incontro a complicazioni della gravidanza (33, 34); inoltre, in tali pazienti, è stata osservata un'alta frequenza di positività per anticorpi anti-Ro/SSA (8, 10) che possono essere responsabili di blocco cardiaco congenito (35).

Tabella 2. Specialisti da coinvolgere nel follow-up

SPECIALISTA	INDICAZIONE
Immunologo/Reumatologo	follow up della connettivite
Oculista	xeroftalmia
Otorinolaringoiatra	xerostomia, biopsia ghiandole salivari
Dermatologo	lesioni cutanee
Pneumologo	polmonite interstiziale
Ginecologo	gravidanza a rischio, poliabortività, sindrome da autoanticorpi anti-Ro

Parte integrante della cura del paziente con Connettivite Indifferenziata è lo studio e la rimozione di quei fattori ambientali o comportamentali che potrebbero incidere nell'evoluzione verso connettivopatie autoimmuni differenziate.

Nei pazienti con diagnosi di Connettivite Indifferenziata che afferiscono al Presidio Regionale del Lazio, presso l'U.O.C. di Immunologia Clinica del Policlinico Umberto I di Roma, è stata osservata una prevalenza, maggiore rispetto alla popolazione generale, di celiachia ed allergia al nichel solfato; un'associazione tra celiachia e malattie autoimmuni è descritta in letteratura (36-41) ed è stato rilevato, nei celiaci, un aumento della frequenza degli anticorpi anti-Ro/SSA (42).

E' stato osservato che il nichel solfato attiva il sistema immunitario inducendo la flogosi (42-46) e sono stati pubblicati studi che ipotizzano collegamenti tra allergia al nichel solfato e malattie autoimmuni (47-49); inoltre è stato osservato, nella sindrome sistemica da nichel, un aumento delle citochine proinfiammatorie che diminuiscono con la dieta priva di nichel solfato (50);

Un altro punto importante è l'impostazione di una corretta alimentazione per evitare condizioni di sovrappeso o obesità, che sono state correlate ad induzione di flogosi (51,52); inoltre una dieta equilibrata evita deficit vitaminici; è stato osservato che l'azione della vitamina D è coinvolta nella regolazione dell'attivazione e della differenziazione dei linfociti T, inibendo la produzione di citochine pro-infiammatorie (53); la deficienza di vitamina D è stata evidenziata in connettivopatie autoimmuni differenziate (54) ed indifferenziate (55) ed è stato dimostrato che la somministrazione di idrossicolecalciferolo a pazienti con connettivite indifferenziata potenzia i meccanismi di controllo della risposta immunitaria (56).

I pazienti con connettivite indifferenziata dovrebbero essere incoraggiati all'esercizio di attività fisica che, è stato osservato, aumenta la concentrazione di citochine con attività antiflogistica, in parte secrete dalle cellule muscolari in seguito alla loro contrazione (56-57).

Infine è importante che i pazienti con connettivite indifferenziata abbiano a disposizione, se necessario, un supporto psicologico poiché è stata ipotizzata un'associazione tra gli stress psicologici e l'attivazione immunitaria in senso proinfiammatorio (58-60) ed è stato osservato che lo stress psicologico peggiora il fenomeno di Raynaud (61).

Tabella 3. Specialisti coinvolti per migliorare la prognosi

SPECIALISTA	INDICAZIONE
Nutrizionista	obesità, deficit vitaminici, intolleranza al glutine
Allergologo	allergia al Nichel solfato
Psicologo	stati di ansia e depressione
Fisioterapista	esercizio fisico

3. Terapia

Spesso, per controllare i sintomi, sono sufficienti i farmaci antiflogistici non steroidei (FANS) (8, 11, 15) ma per il controllo di artralgie e mialgie sono impiegati anche cortisone a basse dosi (8, 13, 15) e idrossiclorochina (8, 11, 15). Per controllare il fenomeno di Raynaud è spesso sufficiente proteggere le zone colpite da brusche diminuzioni di temperatura, usando indumenti che mantengano una temperatura costante ed evitare il fumo e l'assunzione di estrogeni (anticoncezionali orali, terapia ormonale sostitutiva) ma sono impiegati anche farmaci che bloccano i canali del calcio (calcio-antagonisti), farmaci simpaticolitici, inibitori dell'angiotensina o vasodilatatori derivati della nitroglicerina (62).

Tabella 4. Terapia

TERAPIA	DOSAGGIO	INDICAZIONI
farmaci antiflogistici non steroidei (FANS)	nimesulide (100-200 mg/die) ketoprofene (25-75 mg/die) buprofene (800-1600 mg/die) naprossene (250-1000 mg/die)	artralgie, mialgie
anti-malarici	idrossiclorochina (200-600 mg/die)	artralgie resistenti ai FANS
steroidi	prednisone (5-10 mg/die)	artralgie e mialgie resistenti ai FANS e all'idrossiclorochina
calcio-antagonisti	nifedipina (10-30 mg/die)	fenomeno Raynaud

4. Implementazione del PDTA

Il Policlinico Umberto I ha attivato un Ambulatorio per la diagnosi di Malattia Rara a cui si accede telefonando per l'appuntamento al n° 0649976914.

I pazienti con diagnosi di Connettivite Indifferenziata hanno il diritto all'esenzione (codice RMG010) dalla partecipazione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria necessarie alla diagnosi, al trattamento, al monitoraggio ed alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti della specifica malattia rara (allegato 1 al DM n° 279/2001).

Tale diritto viene garantito attraverso il rilascio della certificazione di malattia rara da parte dei Centri di Riferimento/Presidi Regionali.

Nel 2010 è stato siglato un accordo tra lo Stato e le Regioni per lo stanziamento di 20 milioni per progetti relativi all'assistenza dei pazienti con malattie rare (accordo Stato-Regioni 08-7-10) e un anno dopo una direttiva della Commissione Europea ha ribadito l'impegno dei governi nei confronti di attività sanitarie considerate prioritarie ma svantaggiate in materia di ricerca e cure (direttiva CE 24-3-11).

Le terapie di cui necessita il paziente per la cura della Connettivite Indifferenziata sono prescritte mediante un piano terapeutico rinnovabile compilato dallo specialista del Centro di Riferimento o del Presidio accreditato e possono comprendere farmaci sia di classe A che di classe C, farmaci inseriti dall'AIFA negli elenchi speciali (L 648/96), farmaci registrati all'estero ma inseriti in Linee Guida accettate a livello internazionale o previsti da protocolli clinici concordati con la rete dei Centri di Riferimento/Presidi.

Bibliografia

- 1) *Arthritis Rheum* 1980;23:341-343
- 2) *J Rheumatol* 1989;16:475-478
- 3) *Arch Intern Med* 1989;149:2473-2476
- 4) *J Rheumatol* 1991;18:1332-1339
- 5) *Lupus* 1998;7:95-100
- 6) *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:585-591
- 7) *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:313-320
- 8) *Clin Rheumatol* 2009;28:915-921
- 9) *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:271-278
- 10) *Lupus* 2000;9:110-115
- 11) *Clin Rheumatol* 1998;17:195-201
- 12) *J Rheumatol* 2002;29:2345-2349
- 13) *Rheumatology* 2001;40:89-94
- 14) *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:615-620
- 15) *Autoimm Rev* 2006; 6:1-4
- 16) *Reumatismo*, 2008;1:35-40
- 17) *Scand J Rheumatol* 1999;28:33-37
- 18) *Autoimm Rev* 2011;10:256-258
- 19) *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9:221-225
- 20) *J Rheumatol* 2009;36:2682-2690
- 21) *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-2581
- 22) *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:691-697
- 23) *Resp Med* 2010;104:1527-1534
- 24) *Nat Genet* 2002;32:666-669
- 25) *Arthritis Rheum* 2004;50:1770-1773
- 26) *Am J Hum Genet* 2005;76:561-571
- 27) *Nature* 2007;447:661-683
- 28) *N Engl J Med* 2007;357:977-986
- 29) *Arthritis Rheum* 2009;60:2845-2847
- 30) *J Rheumatol* 1980;7:831-837
- 31) *J Rheumatol* 1998;25:261-268
- 32) *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:403-409
- 33) *Lupus* 2002;11:304-307
- 34) *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:632-636
- 35) *Arthritis Rheum* 2002;46:1233-1241
- 36) *J Rheumatol* 2003;30:2613-2619
- 37) *Lupus* 2004;13:214
- 38) *Can J Gastroenterol* 2006;20:433-435
- 39) *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:12-18

- 40) *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1409–1417
- 41) *Clin Rheumatol* 2007;26:827-828
- 42) *J Immunol* 2007;178:3198–3207
- 43) *Toxicol Sciences* 2007;99:488–501
- 44) *Am J Pathol* 1989;135:1045-1053
- 45) *Lancet* 1991;337:211-214
- 46) *Int Immunol* 1995;7:343-352
- 47) *Rheumatol Int* 2010; 9:1159-1164
- 48) *Lupus* 2010;19:262-267
- 49) *Neuroendocrinol Lett* 2010;31:283-289
- 50) *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:193-201
- 51) *JAMA* 1999;282:2131-2135
- 52) *JAMA* 2003;289:1799-1804
- 53) *Scand J Rheumatol* 2010;39:490–497
- 54) *Lupus* 2008;17:6-10
- 55) *Arthritis Res Ther* 2008;10:R123
- 56) *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24:113–119
- 57) *J Appl Physiol* 2005;98: 1154–1162
- 58) *J Immunol* 2010;184:540-544
- 59) *Am J Psychiatry* 2006;163:1630-1633
- 60) *Brain, Behav Imm* 2011; 25:46–52
- 61) *J Behav Med* 2001;24:137-153
- 62) *N Engl J Med* 2002;347:1001-1008