

# Sclerosi sistemica / sclerodermia: una malattia multisistemica trattabile

MONIQUE HINCHCLIFF, JOHN VARGA Northwestern University, Chicago

La sclerosi sistemica (sclerodermia sistemica) è una malattia cronica del connettivo ad eziologia ignota, che determina un danno microvascolare diffuso ed un'eccessiva deposizione di collagene a livello della cute e degli organi interni. Le caratteristiche principali della malattia sono il fenomeno di Raynaud e la sclerodermia (cioè l'indurimento della cute). Il paziente tipico è una donna giovane o di mezza età con una storia di fenomeno di Raynaud, che si presenta lamentando indurimento della cute e disfunzione degli organi interni. La diagnosi viene posta con l'esame obiettivo e con l'esecuzione di alcuni esami di laboratorio, associati a test di funzionalità polmonare, ecocardiografia Doppler e tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace, volti a documentare l'interessamento viscerale. I pazienti con sclerosi sistemica possono essere suddivisi in due sottogruppi clinici distinti, caratterizzati da *pattern* diversi di interessamento cutaneo e degli organi interni e di produzione di autoanticorpi, nonché da diversi tassi di sopravvivenza. La prognosi dipende dalla gravità dell'interessamento degli organi interni. Anche se non è stata finora identificata alcuna terapia in grado di modificare l'evoluzione della malattia, le complicanze della sclerosi sistemica sono trattabili, e gli interventi rivolti contro le manifestazioni specifiche dei diversi organi sono sostanzialmente migliorate. I farmaci (es. calcio-antagonisti e farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina II per il fenomeno di Raynaud, terapie appropriate per la malattia da reflusso gastroesofageo) ed alcune modificazioni di abitudini di vita possono essere utili per la prevenzione delle complicanze, come le ulcere delle dita e l'esofago di Barrett. I farmaci bloccanti il recettore dell'endotelina-1 e gli inibitori della 5-fosfodiesterasi possono migliorare l'ipertensione arteriosa polmonare. Il rischio di danno renale causato dalle "crisi renali" sclerodermiche può essere ridotto con una diagnosi precoce, con un tempestivo inizio di un trattamento con ACE-inibitori ed evitando la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi. La cura ottimale dei pazienti prevede un approccio multidisciplinare ed integrato che consenta di riconoscere, valutare e trattare prontamente ed efficacemente le complicanze, e di limitare la disfunzione degli organi bersaglio. (*Am Fam Physician*. 2008; 78(8): 961-968, 969. Copyright© 2008 American Academy of Family Physicians).

**L**a sclerosi sistemica (sclerodermia sistemica) è una malattia del connettivo associata a autoimmunità, vasculopatia e fibrosi. Secondo alcune stime l'incidenza annuale della malattia sarebbe pari a 10-20 casi per milione di persone,<sup>1</sup> mentre la prevalenza sarebbe pari a 4-253 casi per milione di persone.<sup>2</sup> Le principali manifestazioni cliniche sono il fenomeno di Raynaud e la sclerodermia (indurimento della cute). Le principali cause di morte dei pazienti sclerodermici sono invece la fibrosi polmonare e l'ipertensione arteriosa polmonare.<sup>3</sup>

## Epidemiologia e classificazione

I pazienti con sclerosi sistemica possono essere suddivisi in sottogruppi clinici distinti, caratterizzati da diversi *pattern* di interessamento cutaneo, degli organi interni e di produzione di autoanticorpi, nonché da diversi tassi di sopravvivenza.<sup>4</sup> I sottogruppi più comuni sono la "sclerodermia cutanea limitata" (circa il 60% dei pazienti con sclerosi sistemica) e la "sclerodermia cutanea diffusa" (circa il 35% dei pazienti). La Tabella 1 riporta le principali

caratteristiche cliniche della sclerosi sistemica cutanea limitata e diffusa, mentre la Tabella 2<sup>3,4</sup> presenta le associazioni cliniche tra sottotipi e autoanticorpi. La forma cutanea limitata viene diagnosticata nei casi in cui l'ispessimento cutaneo è limitato ad aree distali rispetto ai gomiti e alle ginocchia. La sindrome CREST (calcinosi della cute, fenomeno di Raynaud, disfunzione esofagea, sclerodattilia, teleangectasie) è una variante della sclerosi sistemica cutanea limitata. La sclerosi sistemica senza sclerodermia rappresenta un sottotipo meno frequente (circa il 5% dei pazienti), associato alle manifestazioni tipiche da interessamento degli organi interni, ma in assenza dell'ispessimento cutaneo.

Forme localizzate di sclerodermia, come la sclerodermia lineare e la morfea, interessano primariamente bambini e, differentemente dalla sclerosi sistemica, non sono associate al fenomeno di Raynaud o a un significativo interessamento degli organi interni. Le cosiddette "sindromi simil-sclerodermiche" sono condizioni infrequenti associate a indurimento cutaneo; i pazienti non presentano il fenomeno di Raynaud, interessamento degli organi interni e autoanticorpi. Prima di porre la diagnosi

## Sistema SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*, Tassonomia della forza delle evidenze): Indicazioni per la pratica clinica

Indicazione clinica	Livello di evidenza	Referenza bibliografica
Pazienti con un significativo interessamento degli organi interni sono spesso asintomatici fino agli stadi avanzati della sclerosi sistemica; dopo la diagnosi iniziale, pertanto, è essenziale un monitoraggio di <i>routine</i> dei pazienti	C	11,12
In occasione della diagnosi di sclerosi sistemica, e successivamente ad intervalli regolari, il paziente va sottoposto ad ecocardiografia Doppler, a test di funzionalità polmonare ed a tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace	C	7,8
Nei pazienti con sclerosi sistemica il trattamento di una pneumopatia interstiziale attiva, con la somministrazione di ciclofosfamide per via orale per un anno, ottiene un modesto miglioramento dei test di funzionalità polmonare, della dispnea, dell'ispessimento cutaneo e della "qualità di vita" associata alla salute	B	25,27
Nei pazienti con crisi renale sclerodermica va iniziato e continuato un trattamento con farmaci ACE-inibitori, anche in presenza di un innalzamento dei livelli sierici di creatinina	B	11,16

A = Evidenza coerente, di buona qualità ed orientata sul paziente; B = evidenza orientata sul paziente, scarsamente coerente o di qualità limitata; C = opinione generale, evidenza orientata sulla malattia, pratica clinica usuale, opinione di esperti, serie di casi clinici. Per informazioni sul sistema SORT di valutazione delle evidenze, si veda al sito <http://www.aafp.org/afpsort.xml>

### Tabella 1. Caratteristiche cliniche distintive della sclerosi sistemica cutanea limitata e diffusa

Caratteristica	Cutanea limitata	Cutanea diffusa
Fibrosi cutanea	Aree distali ai gomiti ed alle ginocchia; può interessare il volto	Aree prossimali o distali ai gomiti ed alle ginocchia; può interessare il volto
Forma tipica di interessamento polmonare	Ipertensione arteriosa polmonare	Malattia polmonare interstiziale
Interessamento viscerale caratteristico	Grave malattia da reflusso gastroesofageo e fenomeno di Raynaud	Crisi renale sclerodermica
Reperti all'esame obiettivo	Teleangectasie, calcinosi della cute, sclerodattilia, complicanze ischemiche digitali	Sfregamento tendineo, alterazioni della pigmentazione

### Tabella 2. Associazioni cliniche tra i sottotipi di sclerosi sistemica e autoanticorpi specifici per la sclerodermia

Autoanticorpo	Sottotipo (% di pazienti con il sottotipo e l'autoanticorpo)	Associazioni cliniche
Anticorpo anti-nucleo	Cutanea limitata e cutanea diffusa (95% [il più specifico è il <i>pattern</i> nucleolare])	Ipertensione arteriosa polmonare; malattia polmonare interstiziale
Anticorpo anti-centromero	Cutanea limitata (60-80%) Cutanea diffusa (2-5%)	Ipertensione arteriosa polmonare Ulcerazioni o perdita delle dita
Anticorpo anti-topoisomerasi-1 (anti-Sci-70)	Cutanea diffusa (20-40%)	Ispessimento cutaneo rapidamente progressivo; crisi renale sclerodermica; fibrosi polmonare

Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 3 e 4

definitiva il medico deve prendere in considerazione anche altre patologie, come la malattia del connettivo mista o indifferenziata e la "sindrome da sovrapposizione" (*overlap syndrome*) (Tabella 3).

### Presentazione clinica

La diagnosi di sclerosi sistemica si basa sull'analisi

dei reperti clinici, che possono tuttavia presentare una sostanziale eterogeneità e manifestazioni diverse. La presentazione clinica classica riguarda una donna giovane o di mezza età, che presenta il fenomeno di Raynaud ed alterazioni cutanee, associate a dolenzia muscolo-scheletrica ed a sintomi gastrointestinali. La Tabella 4 riassume le manifestazioni sistemiche della malattia.

**Tabella 3. Spettro delle patologie sclerodermiche**

Malattia	Varianti
Sclerosi sistemica cutanea diffusa	-
Sclerosi sistemica cutanea limitata	Sindrome CREST
Sclerosi sistemica senza sclerodermia	-
Sclerodermia localizzata	Sclerodermia lineare Fronto-parietale Morfea Generalizzata Placca
Sindromi "da sovrapposizione"	Sclerosi sistemica più polimiosite, artrite reumatoide, e <i>lupus</i> eritematoso sistemico
Sindromi simil-sclerodermiche	Amiloidosi Malattia cronica <i>graft-versus-host</i> Fascite diffusa con eosinofilia Sindrome eosinofilia-mialgia Dermopatia fibrosante nefrogenica Sindromi paraneoplastiche Scleredema Scleromixedema (mucinosi papulare)
Malattia del connettivo indifferenziata	Alterazioni multiple sierologiche o cliniche aspecifiche, che non soddisfano ai criteri dello <i>American College of Rheumatology</i> per la diagnosi delle malattie reumatiche.
<i>CREST = calcinosi della cute, fenomeno di Raynaud, disfunzione esofagea, sclerodattilia, teleangectasie</i>	

### Fenomeno di Raynaud

L'induzione del fenomeno di Raynaud in seguito all'esposizione al freddo è la manifestazione clinica più comune della sclerosi sistemica, presente in più del 95% dei pazienti. Il colore della cute delle dita del paziente può passare da bianco (vasospasmo) a blu-porpora (ischemia) a rosso (ipermia); queste modificazioni vengono scatenate dall'esposizione al freddo o a stress emotivi. Il fenomeno di Raynaud idiopatico o primario si manifesta tipicamente in adolescenti di sesso femminile, e non è associato a complicanze ischemiche. Il fenomeno di Raynaud secondario, d'altro canto, tende a manifestarsi in una fase più avanzata della vita, e determina spesso un danno tessutale. La Tabella 5 riporta le principali caratteristiche del fenomeno di Raynaud primario e secondario. I re-

perti obiettivi del fenomeno di Raynaud secondario comprendono cianosi e segni di danno ischemico alle dita, come il *pitting* digitale (Figura 1A), l'osservazione di capillari visibili sul letto ungueale, ulcerazioni ischemiche (Figura 1B) e pterigio inverso dell'unghia (cioè l'aderenza del letto ungueale distale alla superficie ventrale del piatto ungueale).

### Manifestazioni cutanee

Il grado di ispessimento cutaneo dipende dal sottotipo e dalla durata della malattia. In una fase precoce, una tumefazione diffusa delle dita e delle mani (Figura 2A) può precedere l'ispessimento cutaneo, e può condurre il medico ad una diagnosi di artrite indifferenziata iniziale. Altre alterazioni dermatologiche precoci comprendono la "cute lucente" (Figura 2B) o alterazioni della pigmentazione. In seguito all'ispessimento della cute delle dita (sclerodattilia), delle mani e degli avambracci (sclerosi sistemica cutanea limitata) o del tronco (sclerosi sistemica cutanea diffusa) la diagnosi di sclerosi sistemica diventa sempre più evidente.

L'ispessimento della cute del volto, che può avvenire sia con il sottotipo cutaneo limitato che con il sottotipo diffuso, spesso causa delle difficoltà nell'apertura della bocca. Altre manifestazioni cutanee comprendono la perdita di peli a livello delle aree cutanee interessate; teleangectasie del volto, della mucosa buccale, del torace e delle mani; calcinosi della cute. Con la progressione della malattia il paziente può sviluppare ulcerazioni cutanee al di sopra delle articolazioni e contratture in flessione di dita, polsi e gomiti.

### Manifestazioni muscolo-scheletriche

Nella fase precoce della sclerosi sistemica è frequente l'interessamento muscolo-scheletrico; i sintomi che si sviluppano a carico di questo sistema sono spesso quelli che inducono il paziente a rivolgersi al medico. L'edema alle mani, associato ad artralgie e mialgie può rendere difficoltosa la chiusura della mano a pugno. Al di sopra dei tendini flessori e estensori di mani, ginocchia e caviglie possono essere palpati o auscultati degli sfregamenti. Questi ultimi risultano altamente associati alla sclerosi sistemica cutanea diffusa;<sup>5</sup> il loro riscontro deve pertanto indurre il medico alla ricerca del caratteristico interessamento degli organi interni.

### Manifestazioni gastrointestinali

Nei pazienti con sclerosi sistemica precoce sono frequenti i sintomi associati alla malattia da re-

**Tabella 4. Interessamento dei vari sistemi di organi da parte della sclerosi sistemica**

<i>Sistema</i>	<i>Manifestazione clinica</i>	<i>Reperti all'anamnesi ed all'esame obiettivo</i>
Cardio-vascolare	Alterazioni della conduzione cardiaca Scompenso cardiaco congestizio Disfunzione diastolica (secondaria a fibrosi del ventricolo sinistro) Versamento pericardico Alterazioni ischemiche delle dita della mano  Fenomeno di Raynaud	- Edema, terzo tono cardiaco  Capillari abnormi nel letto ungueale Acro-osteolisi <i>Pitting</i> o ulcerazioni delle dita Pterigio inverso dell'unghia (aderenza distale del letto ungueale alla superficie ventrale del piatto ungueale) Modificazioni del colorito delle dita della mano, scatenata dall'esposizione al freddo o da stress emotivi: da bianco (vasospasmo), a blu-porpora (ischemia) a rosso (iperemia)
Gastro-intestinale	Eccessiva proliferazione batterica Esofago di Barrett o stenosi Ectasie vascolari dell'antro gastrico (stomaco "a cocomero") Malattia da reflusso gastroesofageo  Malassorbimento intestinale Pseudo-ostruzione	Anemia - Anemia Emorragie gastrointestinali Tosse cronica Erosioni dentali Disfagia Alitosi Faringite Calo ponderale, diarrea Sintomi ostruttivi
Genito-urinario	Disfunzioni sessuali	Dispareunia, impotenza
Muscolo-scheletrico	Contratture in flessione  Atrofia muscolare (secondaria a miosite [sindrome "da sovrapposizione"] o a da inattività) Edema delle mani  Sfregamenti tendinei	Segno "della preghiera" (incapacità di accostare i palmi delle mani per l'incapacità di estendere completamente le dita) Riduzione di forza  Tumefazione diffusa delle mani senza sinovite; incapacità di chiudere con forza le mani a pugno Sfregamenti apprezzabili alla palpazione o all'auscultazione durante movimenti di flessione o di estensione attiva delle dita della mano, dei polsi, delle ginocchia o delle caviglie
Polmonari	Pneumopatia interstiziale Ipertensione arteriosa polmonare	Crepitii alle basi del polmone; tosse; dispnea da sforzo Dispnea da sforzo; terzo tono cardiaco (a destra); sdoppiamento fisso del secondo tono cardiaco; sincope
Renali	Crisi renale	Alterazioni all'esame del fondo oculare; ipertensione; schistociti allo striscio di sangue periferico
Cute	Calcinosi  Iper- o ipo-pigmentazione  Prurito Teleangectasie Ispessimento cutaneo	Depositi di calcio lungo i tendini degli estensori e a livello delle dita Cute "abbronzata" in aree esposte e non esposte alla luce solare, oppure perdita di pigmentazione Escoriazioni, croste Alterazioni vascolari che sbiancano in seguito alla palpazione Riduzione dell'apertura buccale; sclerodattilia; cute indurita

flusso gastro-esofageo, la disfagia e le modificazioni dell'alvo secondarie ad alterazioni della motilità intestinale. Nei pazienti con sclerosi sistemica cutanea limitata l'interessamento esofageo è praticamente sempre presente; le alterazioni ana-

tomo-patologiche a livello dell'esofago possono essere significative anche nei pazienti asintomatici. Un'eccessiva proliferazione batterica a livello del piccolo intestino ("sindrome dell'ansa cieca"), associata a deficit nutrizionali (folati e vitamina

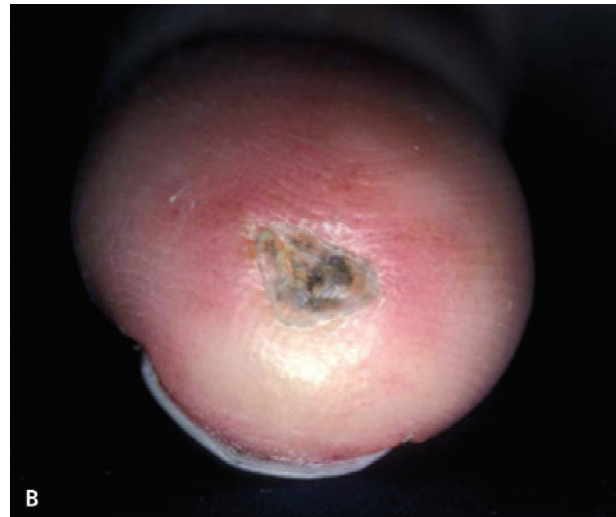


Figura 1. Segni dermatologici di alterazioni vascolari in un paziente con sclerosi sistemica. A) *Pitting* digitale. B) Ulcera digitale in fase di guarigione.

B<sup>12</sup>), malassorbimento (steatorrea) e pseudo-obstruzione può costituire una presentazione iniziale della sclerosi sistemica; più frequentemente, d'altro canto, un quadro del genere rappresenta una complicanza di una malattia in fase avanzata. L'anemia può essere la conseguenza di un'ectasia vascolare antrale gastrica ("stomaco a cocomero"). Il termine stomaco "a cocomero" deriva dal caratteristico reperto endoscopico, con file longitudi-

nali di vasi mucosi ectasici e sacculari a livello dell'antra, che ricordano le striature sulla superficie esterna del cocomero.

### Complicanze

Nei pazienti con sclerosi sistemica le complicanze riguardanti gli organi interni sono frequenti. Tali complicanze sono raramente sintomatiche prima di giungere agli stadi avanzati della malattia. Per l'individuazione di eventuali complicanze riguardanti gli organi interni è pertanto essenziale l'esecuzione di esami di *screening*.

**Tabella 5. Caratteristiche del fenomeno di Raynaud primario e secondario**

Catateristica	Primario	Secondario
Sesso	Femminile	Maschile o femminile
Età di insorgenza	Adolescenza	Età adulta (tipicamente)
Gravità dei sintomi	Da lieve a intermedia	Da intermedia a grave
Reperti all'esame obiettivo	Normali	Alterazioni dei capillari a livello del letto ungueale (i capillari vengono meglio visualizzati utilizzando un otoscopio); <i>pitting</i> o ulcerazioni delle dita; pterigio inverso dell'unghia (aderenza distale del letto ungueale alla superficie ventrale del piatto ungueale)
Alterazioni degli esami di laboratorio	Assenza o bassi titoli di anticorpi anti-nucleo	Titoli bassi o elevati degli anticorpi anti-nucleo
Incidenza di complicanze ischemiche	Bassa	Elevata

### Complicanze polmonari

La dispnea è una manifestazione tardiva delle complicanze polmonari della sclerosi sistemica; l'interessamento polmonare è tuttavia frequente, e rappresenta in questi pazienti la principale causa di morte.<sup>3,6</sup> La sclerosi sistemica può interessare il parenchima polmonare (pneumopatia interstiziale) ed i vasi sanguigni del polmone (ipertensione arteriosa polmonare). Per un'identificazione precoce di queste alterazioni sono essenziali esami di *screening*, e cioè test di funzionalità polmonare (per la pneumopatia interstiziale) e un'ecocardiografia Doppler (per l'ipertensione arteriosa polmonare); questi esami di *screening* vanno condotti in tutti i pazienti con sclerosi sistemica.<sup>7,8</sup>

Pneumopatia interstiziale. La pneumopatia interstiziale è più frequente nei pazienti con malattia cutanea diffusa, e può essere preceduta da un'alveolite, che determina fibrosi parenchimale, distruzione dell'architettura del polmone e limitazione degli scambi gassosi. La presenza di una pneumopatia interstiziale è suggerita dal riscontro di alterazioni restrittive ai test di funzionalità polmonare



Figura 2. Manifestazioni dermatologiche precoci della sclerosi sistemica. A) Mani diffusamente edematose sono una frequente manifestazione iniziale. B) La cute di aspetto lucente suggerisce un imminente ispessimento cutaneo.

(cioè una diminuzione del volume espiratorio forzato nel primo secondo [*forced expiratory volume in 1 second*, FEV<sub>1</sub>] e della capacità vitale forzata [*forced vital capacity*, FVC], con un rapporto FEV<sub>1</sub> / FVC normale). I pazienti con sclerosi sistemica associata a gravi alterazioni restrittive (FVC inferiore al 50% dei valori normali) presentano un tasso di mortalità a 10 anni del 42%.<sup>9</sup> Dal momento che sia la pneumopatia interstiziale sia l'ipertensione arteriosa polmonare sono associate ad alterazioni restrittive, occorre calcolare il rapporto tra FVC e la capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio (DLCO). Una diminuzione proporzionale di FVC e DLCO, con un rapporto FVC / DLCO inferiore a 1,6, suggerisce una pneumopatia interstiziale più che un'ipertensione arteriosa polmonare.<sup>9</sup> Il riscontro, alla tomografia computerizzata (TC), di opacizzazioni reticolari o "a vetro smerigliato" nelle zone inferiori del polmone suggerisce la presenza di un'alveolite attiva. Polmone "ad alveare", bronchiectasie e fibrosi sub-pleurica si manifestano in genere in una fase più avanzata della malattia. Il riscontro, alla TC ad alta risoluzione, di alterazioni monolaterali o dei lobi superiori del polmone suggerisce la presenza di infezioni o di neoplasie maligne; in questi casi è necessaria una valutazione più approfondita.

Ipertensione arteriosa polmonare. Innalzamenti della pressione arteriosa polmonare possono essere secondari non solo ad una pneumopatia interstiziale e ad una disfunzione del ventricolo sinistro (ipertensione polmonare secondaria) ma anche ad un'arteriopatia polmonare obliterante primaria (ipertensione arteriosa polmonare primaria).<sup>10</sup> I pazienti esposti al rischio più elevato di ipertensione arteriosa polmonare sono i pazienti con sclerosi sistemica cutanea limitata.<sup>10</sup> I fattori di rischio per l'ipertensione arteriosa polmonare grave compren-

dono la sclerosi sistemica cutanea limitata, l'età avanzata, il riscontro di una pressione arteriosa polmonare elevata in occasione della valutazione iniziale.<sup>10</sup> L'esecuzione di *routine* di esami di *screening* con ecocardiografia Doppler e test di funzionalità polmonare può evidenziare l'ipertensione arteriosa polmonare prima dello sviluppo del cuore polmonare; una volta sviluppata questa complicanza il trattamento è meno efficace. I due esami non possiedono tuttavia sensibilità o specificità sufficienti per diagnosticare o escludere la presenza della condizione. Nella valutazione del paziente occorre escludere la presenza di altre cause potenzialmente responsabili di un aumento della pressione arteriosa polmonare, come patologie valvolari, patologie emboliche, apnea ostruttiva durante il sonno, cardiopatie ipertensive. Il riscontro al cateterismo del cuore destro di una pressione media nell'arteria polmonare superiore a 25 mmHg è diagnostico per l'ipertensione arteriosa polmonare.

### Complicanze renali

Prima dell'introduzione dei farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE), la crisi renale sclerodermica rappresentava la complicanza più letale della sclerosi sistemica. La crisi renale sclerodermica si sviluppa nel 3-10% di tutti i pazienti con sclerosi sistemica, e nel 10-20% dei pazienti con sclerosi sistemica cutanea diffusa rapidamente progressiva; il rischio più elevato riguarda i primi 3 anni della malattia.<sup>11,12</sup> Altri fattori di rischio comprendono l'assunzione di dosaggi elevati (superiori a 15 mg di prednisone al giorno) di corticosteroidi,<sup>13</sup> la presenza di sfregamenti tendinei, versamenti pericardici asintomatici, anemia di nuova insorgenza, età avanzata, gravidanza.<sup>11,14</sup> Anche se gli

anticorpi anti-topoisomerasi-1 (anti-Scl-70) sono un *marker* di sclerosi sistemica cutanea diffusa, la loro presenza non è associata ad un aumento del rischio di crisi renale.<sup>15</sup> I pazienti con crisi renale sclerodermica presentano tipicamente un'ipertensione accelerata ad insorgenza improvvisa, che risulta spesso associata a insufficienza renale oligurica progressiva con proteinuria, anemia microangiopatica ed ematuria microscopica. Nel 10-15% dei casi i pazienti con crisi renale sclerodermica appaiono normotesi, ma sono in realtà ipertesi se i valori pressori vengono confrontati con i valori "iniziali".<sup>16</sup> Per un'individuazione precoce della crisi renale sclerodermica è pertanto necessario un monitoraggio regolare della pressione arteriosa.

### Complicanze cardiache

Evidenze sempre più chiare indicano che la sclerosi sistemica interessa frequentemente anche il cuore. L'interessamento cardiaco può comprendere patologie miocardiche, alterazioni del sistema di conduzione, aritmie, patologie pericardiche. Anche la crisi renale sclerodermica e le complicanze polmonari possono condurre ad una disfunzione cardiaca.<sup>17</sup> In pazienti asintomatici la TC con emissione di singolo fotone può evidenziare alterazioni della microcircolazione e della vasoreattività dei vasi miocardici.<sup>18</sup> La fibrosi cardiaca oggi può essere valutata mediante *imaging* con risonanza magnetica; nei pazienti con sclerosi sistemica non sono stati finora condotti studi di lungo periodo riguardanti l'incidenza della fibrosi cardiaca e gli *outcome* dei pazienti.

### Diagnosi differenziale

Quando si sospetta una sclerosi sistemica la valutazione iniziale del paziente deve comprendere un esame emocromocitometrico completo, esami ematochimici e test sierologici comprendenti gli anticorpi anti-nucleari, anti-centromeri e anti-topoisomerasi. Possono essere utili le determinazioni dei livelli di creatina chinasi, della velocità di eritrosedimentazione e della proteina C-reattiva.

Il riscontro di livelli elevati a questi esami suggerisce la presenza di miosite, vasculite, neoplasie maligne, oppure di una sovrapposizione tra sclerosi sistemica e un'altra patologia autoimmune. La Tabella 3 riporta lo spettro delle patologie sclerodermiche.

### Trattamento

In considerazione dell'eterogeneità della sclerosi si-

**Tabella 6. Trattamento delle complicanze organo-specifiche della sclerosi sistemica**

Complicanza	Trattamento
Fenomeno di Raynaud	Antagonisti $\alpha$ -adrenergici Antagonisti del recettore dell'angiotensina II Calcio-antagonisti a lunga durata d'azione (diidropiridinici) Pentoxifillina Blocco del ganglio stellato, simpatectomia digitale
Fibrosi cutanea	Farmaci immunomodulatori (D-penicillamina, micofenolato mofetil, ciclofosfamide)
Malattia da reflusso gastroesofageo	Antiacidi Antagonisti dei recettori istaminici H <sub>2</sub> Inibitori della pompa protonica
Alterazioni della motilità intestinale o iperproliferazione batterica	Antibiotici Correzione dei deficit nutrizionali Farmaci stimolanti la motilità
Fibrosi o alveolite polmonare	Farmaci immunomodulatori Terapia iniziale con ciclofosfamide per via orale o per via endovenosa Terapia di mantenimento con azatioprina
Ipertensione arteriosa polmonare	Diuretici Inibitori del recettore dell'endotelina-1 Ossigeno Inibitori della 5-fosfodiesterasi Analoghi della prostaciclina (epoprostenolo, trepostinil, iloprost) Warfarin viene a volte utilizzato in pazienti con malattia tromboembolica polmonare ricorrente secondaria a ipertensione arteriosa polmonare
Crisi renale ricorrente	Dialisi Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a breve durata di azione
NOTA: Le complicanze sono elencate in ordine decrescente di frequenza	

stemica e della potenziale tossicità dei vari trattamenti, la terapia va personalizzata al singolo paziente, in base alla presentazione clinica ed alle necessità specifiche. Non è stato finora possibile identificare un farmaco in grado di prevenire o far regredire la fibrosi; alcuni studi retrospettivi ed alcune descrizioni di casi clinici hanno peraltro dimostrato che D-penicillamina, micofenolato mofetil e ciclofosfamide possono essere efficaci in alcuni

pazienti. Nel corso degli ultimi anni si è assistito ad un significativo miglioramento delle possibilità di trattamento di alcune complicanze organo-specifiche (Tabella 6), ed in particolare del fenomeno di Raynaud, della crisi renale sclerodermica, delle complicanze gastrointestinali e polmonari.

### Fenomeno di Raynaud

Quando nei pazienti con episodi gravi e frequenti del fenomeno di Raynaud viene intrapreso un trattamento aggressivo con farmaci vasodilatatori per via orale non è in genere necessario ricorrere all'amputazione delle dita a causa delle complicanze ischemiche. I farmaci comunemente utilizzati comprendono calcio-antagonisti a lunga durata d'azione (es. nifedipina)<sup>19</sup> e farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina II (es. losartan).<sup>20</sup> Per il trattamento del fenomeno di Raynaud secondario sono disponibili dati limitati riguardanti la somministrazione di farmaci inibitori della fosfodiesterasi-5 (es. sildenafil)<sup>21</sup> I pazienti con ulcere ischemiche ricorrenti possono trarre beneficio dalla somministrazione di bosentan, inibitore del recettore per l'endotelina-1 somministrabile per via orale. In uno studio recente pazienti con ulcere ischemiche trattati con bosentan hanno presentato una diminuzione del 48% della formazione di nuove ulcere; lo studio non ha peraltro descritto miglioramenti a livello di ulcere già formate.<sup>22</sup> La modulazione del sistema nervoso autonomo con farmaci simpaticolitici (es. prazosin) ottiene modesti effetti benefici, e può associarsi ad effetti collaterali.<sup>23</sup> I pazienti che presentano un miglioramento sintomatico in seguito a blocco gangliare simpatico possono trarre benefici da interventi di simpatectomia digitale chirurgica; a tale proposito non sono stati peraltro finora condotti studi clinici controllati.

### Complicanze gastrointestinali

In aggiunta alle terapie volte a controllare i sintomi gastrointestinali ed a prevenire le complicanze della malattia da reflusso gastroesofageo, i pazienti con sclerosi sistemica ed ectasie vascolari dell'antro gastrico possono necessitare, per ridurre il rischio di emorragie, di interventi di coagulazione endoscopica mediante laser. In occasione della laparotomia viene posta spesso una diagnosi di pseudo-obstruzione intestinale; in questi casi può essere efficace un trattamento conservativo non-chirurgico, con messa a riposo dell'intestino, somministrazione di antibiotici per prevenire l'eccessiva proliferazione batterica ed un uso giudizioso di farmaci volti a stimolare la motilità intestinale. Per quanto riguarda l'eccessiva proliferazione batterica intestinale i pilastri del trat-

tamento sono la somministrazione di antibiotici e la correzione dei deficit nutrizionali.<sup>24</sup>

### Complicanze polmonari

I risultati ottenuti da due recenti studi clinici randomizzati suggeriscono, nei pazienti con pneumopatia interstiziale iniziale e progressiva, un'efficacia per la somministrazione per via orale o per via endovenosa di ciclofosfamide.<sup>25-27</sup> Dopo un anno di terapia con ciclofosfamide, associata o meno ad un successivo trattamento con azatioprina e prednisone, i dati di funzionalità polmonare (FVC) e gli *outcome* associati alla salute (dispnea, ispessimento cutaneo, qualità di vita, aspetti funzionali) hanno presentato un modesto miglioramento.<sup>25-27</sup> Occorre peraltro sottolineare che benché la ciclofosfamide abbia modesti effetti benefici sulla funzione polmonare, il trattamento è associato ad un aumento del rischio di cistite emorragica e di carcinoma della vescica, inibizione midollare, infezioni, infertilità, e probabilmente di neoplasie ematologiche "tardive". Numerosi studi di piccole dimensioni suggeriscono un possibile ruolo del farmaco immunomodulatore e antifibrotico micofenolato mofetil nel trattamento della pneumopatia interstiziale; mancano tuttavia, a tale proposito, studi clinici controllati.<sup>28</sup> Per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare sintomatica sono state utilizzati per via orale bosentan e sildenafil, per via parenterale epoprostenolo e trepostinil, e per via inalatoria ilprost.<sup>29-34</sup> Nei pazienti con ipossiemia può essere necessaria la somministrazione continua di ossigeno.

### Complicanze renali

Tutti i pazienti con sclerosi sistemica devono essere consigliati a monitorare regolarmente, a casa propria, la pressione arteriosa. In presenza di qualsiasi elevazione persistente dei valori pressori e di un sospetto di crisi renale il paziente va sottoposto prontamente ad una valutazione più approfondita, e va intrapreso un trattamento con ACE-inibitori. Questi farmaci vanno utilizzati per controllare la pressione arteriosa anche in presenza di un aumento dei livelli di creatinina sierica, ed anche se viene iniziata una terapia dialitica; gli ACE-inibitori sono infatti essenziali per preservare e ripristinare la funzione renale.<sup>35</sup>

### Prognosi

Nei pazienti con sclerosi sistemica l'aspettativa di vita dipende dall'estensione e dalla gravità dell'interessamento degli organi interni. Il trattamento



ottimale necessita di un monitoraggio regolare del paziente e si basa su un uso giudizioso delle terapie organo-specifiche. I pazienti possono trarre beneficio dall'assistenza fornita da centri specializzati, esperti nel trattamento delle diverse complicanze della malattia. Informazioni utili possono essere tratte dai siti *web* della *Scleroderma Foundation* (<http://www.scleroderma.org>) e della *Scleroderma Research Foundation* (<http://www.sclerodermaresearch.org>).

---

## Gli Autori

La Dr.ssa Monique Hinchcliff e il Dr. John Varga sono, rispettivamente, *Clinical Instructor* di Reumatologia e *Professor of Medicine* presso la Feinberg School of Medicine della Northwestern University, di Chicago, Illinois (Stati Uniti).

Gli autori non riferiscono interessi economici con gli argomenti trattati nel presente articolo.

---

## Note bibliografiche

1. Silman AJ, Hochberg MC, Cooper C, et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases. Oxford, U.K.: Oxford University Press; 1993:192.
2. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):778-799.
3. Steen VD, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody. *J Rheumatol.* 2007;34(11):2230-2235.
4. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):35-42.
5. Steen VD, Medsger TA Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(6):1146-1151.
6. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1283-1289.
7. Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, Celermajer D. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J.* 2007;37(7):485-494.
8. van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma lung: pathogenesis, evaluation and current therapy. *Drugs.* 2007;67(7):985-996.
9. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):97-99.
10. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2006;33(2):269-274.
11. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):315-333.
12. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437-2444.
13. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1613-1619.
14. Steen VD. Pregnancy in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(2):345-358.
15. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic

sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(2):196-203.

16. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore).* 1983;62(6):335-352.

17. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):181-190.

18. Aguglia G, Sgreccia A, Bernardo ML, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1563-1567.

19. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1841-1847.

20. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2646-2655.

21. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112(19):2980-2985.

22. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3985-3993.

23. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2): CD000956.

24. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology.* 2006;130(2 suppl 1):S78-S90.

25. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655-2666.

26. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3962-3970.

27. Khanna D, Yan X, Tashkin DP, et al. Impact of oral cyclophosphamide on health-related quality of life in patients with active scleroderma lung disease: results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1676-1684.

28. Jain M, Varga J. Mycophenolate mofetil: a promising novel therapy in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(2):133-135.

29. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1336-1340.

30. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(3):10-15.

31. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest.* 2004;126(2):420-427.

32. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41(2):293-299.

33. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800-804.

34. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(6):425-434.

35. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):600-603.