

La Sclerosi Sistemica: Sclerodermia

Anche ai non addetti ai lavori il termine di Sclerodermia, letteralmente “pelle dura”, da un’idea abbastanza precisa di quella che è la caratteristica più evidente della malattia: l’indurimento e l’ispessimento della cute in zone più o meno ampie della superficie corporea. Ecco perché, fino a qualche anno fa, la Sclerodermia era considerata dai pazienti, ma anche da molti medici, una malattia della pelle, tanto che il principale punto di riferimento era proprio il Dermatologo.

Esistono in realtà delle forme di Sclerodermia con esclusivo coinvolgimento cutaneo, sia pure a volte molto esteso: la Sclerodermia in banda, la Morfea, la Morfea generalizzata. Queste forme di Sclerodermia localizzata, si accompagnano così raramente a interessamento viscerale, da essere considerate malattie distinte dalla Sclerosi Sistemica (SSc), forma nella quale vengono sempre colpiti, oltre alla cute, gli organi interni : soprattutto l’apparato gastrointestinale, i polmoni, i reni e il cuore: Sono queste localizzazioni, assolutamente silenti per mesi o anni, e quindi facilmente misconosciute, che fanno della Sclerosi Sistemica, ancora oggi nota più con il suo vecchio nome “Sclerodermia” una malattia grave, altamente invalidante e, a volte, con prognosi infausta.

<p>Sclerodermia localizzata</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morfea • Morfea generalizzata • Sclerodermia Lineare o di Banda
<p>Sclerosi Sistemica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sclerosi preclinica (“early sclerodermia”) • Sclerosi Sistemica diffusa • Sclerosi Sistemica limitata e Sindrome CREST • Sclerosi Sistemica senza coinvolgimento cutaneo(sine-sclerodermia)
<p>Sclerosi in corso di altre malattie del connettivo</p>
<p>Sindromi Simil-Sclerodermiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cause legate all’attività lavorativa (tossici ambientali, vibrazion) • Farmaci (metisergide, beta bloccanti) • Malattie metaboliche • GVH (malattia del trapianto contro l’ospite) cronica

Tab 1 Classificazione delle Sclerodermia

Che cos'è la Sclerosi Sistemica (SSc)?

Come si è detto nell'introduzione, uno degli aspetti salienti della SSc è la fibrosi della cute e degli organi interni, cui si associano caratteristiche alterazioni vascolari, soprattutto localizzate a livello del circolo arterioso più periferico (arteriole e capillari). Nei pazienti con Sclerosi Sistemica, un segno clinico costante è il fenomeno di Raynaud che è dovuto a spasmo delle arteriole digitali e che si manifesta con un tipico pallore alle dita delle mani e dei piedi quando il soggetto è esposto al freddo o ad intense emozioni. Il pallore, conseguente alla diminuita perfusione sanguigna distrettuale (ischemia) si accompagna generalmente a una diminuzione della temperatura cutanea, a dolore e ad alterata sensibilità. Nei casi più gravi si possono avere lesioni trofiche, ulcere e gangrena. Il fenomeno di Raynaud è parte integrante del quadro clinico tanto che la sua assenza deve far porre in dubbio la diagnosi di SSc.

Oltre alla fibrosi e alle alterazioni vascolari i pazienti affetti da Sclerosi Sistemica hanno anche un'alterata reattività immunitaria, rivelata dalla presenza nel siero di anticorpi caratteristici, diretti contro alcuni costituenti del nucleo cellulare (ritorneremo più avanti su questi concetti).

Chi soffre di Sclerosi Sistemica?

E' una nozione diffusa che le malattie caratterizzate da una iperattività del Sistema Immunitario prediligono il sesso femminile. L'Artrite Reumatoide e il Lupus Eritematoso sistemico, noto come LES, sono un esempio molto chiaro di questa predilezione. La SSc non sfugge a questa regola: in tutto il mondo le donne colpite da SSc superano come numero gli uomini con un rapporto di 7-8 a 1.

La malattia può manifestarsi in tutte le età, anche, sia pure eccezionalmente, nell'età infantile. Il picco di insorgenza è tra i 40 e i 50 anni. In realtà, la forma più grave di Sclerosi Sistemica insorge spesso più precocemente e colpisce i giovani tra i 20 e i 25 anni.

La Sclerosi Sistemica è una malattia frequente?

La SSc è diffusa in tutte le aree geografiche e deve essere considerata una malattia rara ma non rarissima. Per ogni milione di persone vi sono 10-15 nuovi casi/anno. Questi dati si riferiscono a vecchie statistiche. Studi epidemiologici più recenti, che provengono soprattutto dagli Stati Uniti, suggeriscono che l'incidenza della malattia è maggiore di quanto fino ad oggi sospettato e che tende ad aumentare. E' però probabile che questo aumento sia anche dovuto ad un affinamento dei mezzi di diagnosi a nostra disposizione, mezzi che sono oggi in grado di individuare precocemente i soggetti che svilupperanno la Sclerosi Sistemica già nella fase dei primi sintomi, ed in particolare tra i soggetti con fenomeno di Raynaud. Sulla base delle cifre che abbiamo appena citato, si può calcolare che in Italia ogni anno si ammalano di Sclerosi Sistemica circa 1000 persone. Considerando la durata di vita

dei pazienti, si può facilmente stabilire che, in Italia, le persone colpite da Sclerosi Sistemica sono circa 30.000. Nonostante la sua diffusione, nel nostro Paese, la malattia è però scarsamente conosciuta. Spesso non diagnosticata o diagnosticata in ritardo, anche in presenza di manifestazioni cliniche conclamate.

Tutti i soggetti con fenomeno di Raynaud hanno la Sclerosi Sistemica?

Se è vero che tutti i pazienti affetti da SSc hanno il fenomeno di Raynaud, non è affatto vero il contrario: meno del 5% dei pazienti con f. di Raynaud sviluppano con l'andar del tempo la Sclerosi Sistemica. Le cause del f. di Raynaud sono infatti diverse (Tab2) e, in alcuni casi, facilmente individuabili. Il problema sorge quando non vi è nessuna causa apparente, soprattutto se il paziente è una donna. Il f. di Raynaud idiopatico è infatti molto frequente nella popolazione femminile, proprio quella che è maggiormente colpita da SSc. La diagnosi differenziale si

Idiopatica
Esposizione Ambientale Lavorativa (vibrazioni, tossici, ambientali)
Farmaci (Alcaloidi delle segale cornuta, betabloccanti)
Malattie del Tessuto Connettivo, compresa la Sclerodermia
Malattie Vascolari degenerative o infiammatorie
Arteriosclerosi -Tromboangite obliterante (malattie di Buerger) -Vasculiti su base immunitaria
Alterazioni Ematologiche -Crioglobulinemia -Agglutinine fredde -Stati di iperviscosità
Cause anatomiche (possono causare un fenomeno di Raynaud unilaterale) -Costola cervicale soprannumeraria -Aneurisma dell'arteria subclaveare

Tab 2 Cause del fenomeno di Raynaud

complica ulteriormente se si tiene conto che nei pazienti con SSc, il f. di Raynaud può precedere anche di anni le prime manifestazioni sclerodermiche. Un aiuto importante alla diagnosi precoce è rappresentato dalla presenza degli autoanticorpi che sono tipici della SSc, oltre che dal risultato di un importante esame strumentale, la capillaroscopia (l'importanza e il significato di questi esami nella diagnosi di SSc verranno ripresi nel capitolo successivo). Sono però molto utili anche alcuni indizi clinici che il medico deve essere pronto a cogliere. Il fenomeno di Raynaud del paziente sclerodermico, anche nella fase di pre-sclerodermia, è scatenato anche quando non fa freddo, ad esempio d'estate, dura a lungo una volta rimosso lo stimolo ed è grave, si accompagna cioè spesso a fissurazioni e ulcere digitali.

Perché i pazienti sclerodermici hanno la fibrosi?

Nell'organismo esistono delle cellule, i fibroblasti, che producono alcune proteine che costituiscono il collante tra le varie cellule e formano il tessuto di sostegno dei diversi organi e apparati (la più nota ai non addetti ai lavori è il collagene). È grazie all'attività di queste cellule che le ferite possono venir riparate, attraverso la formazione di tessuto cicatriziale. Nei pazienti con Sclerosi Sistemica si ha una attiva proliferazione dei fibroblasti e la produzione incontrollata delle proteine che formano il tessuto connettivo e la matrice extracellulare.

Qual è la causa di questo alterato comportamento dei fibroblasti?

Fino a qualche anno fa si pensava che alla base della iperattività sfrenata dei fibroblasti vi fosse una qualche alterazione capace di rendere le cellule "sorde" ai normali segnali di stop funzionale. In realtà questa ipotesi non è mai stata dimostrata con certezza e si è oggi capito il perché: i fibroblasti sono molto probabilmente normali, mentre è eccessiva la produzione di molecole che sono in grado di attivarne la proliferazione e la funzione di sintesi.

Che cosa sono queste molecole e chi le fabbrica?

Tutte le cellule dell'organismo hanno sulla loro superficie degli interruttori che sono in grado di attivarne o spegnerne i meccanismi di moltiplicazione e le altre attività funzionali. Le "mani" che sono in grado di far funzionare questi interruttori sono molecole che vengono prodotte e liberate nel microambiente dalle stesse cellule che rispondono al segnale, ma più spesso da altre cellule poste nelle vicinanze. Molte di queste molecole sono proteine, le "citochine", nome di derivazione greca che vuol dire appunto "sostanza che muove le cellule". Nel caso dei fibroblasti, le proteine che sono in grado di accendere i segnali sono tante, generalmente identificate da sigle che ne segnalano la provenienza o l'effetto. Queste sostanze sono prodotte soprattutto dalle cellule del sistema immunitario (in particolare dai linfociti e dai macrofagi), dalle cellule che rivestono i vasi (cellule endoteliali) e dalle piastrine, dopo che queste siano state a loro volta attivate aderendo alle cellule endoteliali. Al momento si riconosce una sola proteina che è in grado di spegnere ogni attività nei fibroblasti. Si tratta dell'interferone gamma che, come altre molecole dotate invece di proprietà attivanti, è sintetizzato dai linfociti stimolati. Nei soggetti affetti da Sclerosi Sistemica vi è una iperproduzione di fattori attivanti.

Quali sono le cause della SSc?

Le cause della Sclerosi Sistemica non sono note. In alcuni casi è però possibile individuare un legame tra l'insorgenza della malattia e l'assunzione di particolari farmaci o l'esposizione a tossici ambientali, quali il cloruro di vinile e il tricloretilene. La Sclerosi Sistemica è anche più frequente nei soggetti che per

la loro attività lavorativa sono sottoposti a vibrazioni prolungate (personale degli aeroporti, addetti ai martelli pneumatici). In realtà, tali cause sono riconoscibili in un numero così piccolo di soggetti da far concludere che, nella maggior parte dei casi, non esiste alcun fattore causale apparente.

Da quanto si conosce sui meccanismi coinvolti nello scatenamento di altre malattie a patogenesi immunitaria, è possibile pensare che tra gli agenti scatenanti vi siano anche i virus. Alcune recentissime osservazioni puntano il dito in particolare sui virus erpetici, soprattutto il Citomegalovirus, e il virus dell'epatite C. Il primo è uno dei virus erpetici coinvolto nel rigetto dei trapianti. La sua presenza si associa significativamente alle manifestazioni simil-sclerodermiche dei pazienti con trapianto di midollo che presentano quella particolare forma di rigetto che i tecnici chiamano GVHD (graft-vs-host-disease, cioè rigetto del trapianto verso l'ospite). Il virus dell'epatite C, può in alcuni soggetti geneticamente predisposti, indurre vere e proprie malattie autoimmuni e in alcuni casi anche una grave fibrosi polmonare. In realtà la diffusione dei virus erpetici e del virus dell'epatite C nella popolazione generale è elevatissima, mentre la Sclerosi Sistemica è una malattia piuttosto rara. E' quindi evidente che la costituzione genetica dell'ospite è molto importante perché la malattia si possa sviluppare.

Allora la Sclerodermia è ereditaria?

Nel caso della SSc non si può parlare di ereditarietà in senso stretto. La familiarità per Sclerodermia è rarissima, anche se esistono, pure in Italia, dei nuclei familiari con più soggetti colpiti dalla malattia. È invece più facile, ma comunque non frequente, trovare tra i familiari dei pazienti sclerodermici pazienti con altre malattie autoimmuni, in particolare con Artrite Reumatoide. Esiste in effetti una predisposizione individuale ad ammalarsi di Sclerodermia che dipende dal substrato genetico dell'individuo. Questo risulta particolarmente evidente nell'area Mediterranea, dove la malattia sembra prediligere i soggetti che hanno un particolare antigene di istocompatibilità, l'antigene HLA-DR11. In Italia ad esempio, questo antigene (il cui significato è quello di un gruppo sanguigno) è presente nel 70% circa dei pazienti con SSc ma solo nel 40% della popolazione normale. Esistono sicuramente molti altri geni, ad oggi non individuati, che possono aumentare la suscettibilità alla Sclerodermia. Le ricerche condotte in questi ultimi anni dimostrano il coinvolgimento di specifiche varianti di geni che regolano la produzione o la degradazione del collagene (agiscono cioè sulla fibrosi), di geni che influenzano l'attività del sistema immunitario o delle cellule endoteliali. Vi sono poi varianti geniche che non sembrano direttamente legate alla suscettibilità a sviluppare la Sclerosi Sistemica ma sono invece in grado di influenzarne l'evoluzione. Ad esempio un altro antigene HLA, il B35 è associato all'insorgenza di una complicanza della Sclerosi Sistemica, l'ipertensione polmonare, mentre alcune varianti dei geni di una citochina, l'Interleuchina-1 (IL-1) sono associati allo sviluppo di fibrosi polmonare rapidamente progressiva.

In un opuscolo rivolto ad un pubblico non tecnico, parlare di metodologie diagnostiche, anche solo limitandosi alle più importanti, può sembrare pleonastico. In realtà mi sembra utile farlo, per spiegare che cosa il medico si aspetta dagli esami apparentemente infiniti cui sottopone il paziente, con una ripetitività che può sembrare eccessiva.

ANTICORPI: Nella maggior parte dei pazienti con Sclerosi Sistemica sono presenti anticorpi diretti contro il nucleo cellulare: il nucleolo, il centromero, latpomisomerasi I o Sc 70, la RNA-isomerasi, enzimi che hanno un ruolo importante nella trascrizione dell'informazione genetica. Questi anticorpi sono caratteristici della malattia: non si trovano che raramente in pazienti che presentano altri tipi di connettivite. Sono quindi utili elementi di diagnosi, fatti salvi due principi importanti che il medico deve sempre tener presente:

- a) l'assenza di anticorpi non esclude la diagnosi
- b) la presenza di anticorpi, non è da sola sufficiente a far fare diagnosi; sicuramente deve però allertare il medico spingendolo a spiare nel tempo l'eventuale insorgenza dei segni sclerodermici.

L'anticorpo anti-centromero è associato alla variante CREST di Sclerosi Sistemica mentre l'anti Scl 70 è associata alla forma con fibrosi cutanea diffusa. L'anti-RNA isomerasi è soprattutto frequente nei pazienti che presentano una grave fibrosi polmonare.

FENOMENO DI RAYNAUD: Oltre ai criteri clinici e agli esami sierologici, per diagnosticare il Fenomeno di Raynaud sclerodermico è molto utile la capillaroscopia. Si tratta di un esame strumentale semplice e non invasivo che permette di osservare con un'apposita lente i capillari del letto ungueale. Nel soggetto normale i capillari sono sottili, ordinatamente disposti in maniera tra loro parallela; nei pazienti sclerodermici i capillari sono diminuiti di numero con zone desertiche; le anse sono distorte e dilatate, vi sono capillari giganti.

POLMONE: La TAC polmonare ad alta risoluzione permette una diagnosi molto precoce e non invasiva di fibrosi polmonare, evidenziando le caratteristiche lesioni a nido d'ape (Fig. 5), inizialmente raggruppate verso le zone basali e più



Fig. 5



Fig. 6

periferiche del polmone. Questa indagine è però preziosa soprattutto perché permette di diagnosticare, in maniera non invasiva, l'esistenza di una alveolite fibrosante, cioè di una fase infiammatoria attiva degli alveoli polmonari, fase preliminare, allo sviluppo e alla progressione della fibrosi polmonare. La presenza di un quadro a vetro smerigliato e di linfonodi mediastinici (Fig. 6) sono indici sicuri dell'esistenza di alveolite e della necessità di intervenire con una terapia molto energica in maniera di impedirne l'evoluzione verso la fibrosi.

Le prove di funzionalità respiratoria sono in grado di monitorare i volumi polmonari e cogliere l'evoluzione della malattia a questo livello. Un esame molto importante è lo studio della diffusione alveolo-capillare del CO (o DLCO) – calcolata nelle due componenti Dm (diffusione di membrana) e Vc (volume capillare). Questo esame, che va sempre associato alla spirometria, è in grado di evidenziare alterazioni iniziali anche quando i volumi polmonari sono ancora normali. L'ecocolordoppler cardiaco può essere utilizzato per monitorare in maniera non invasiva i livelli di pressione polmonare nei pazienti che, per l'aumento della pressione nel ventricolo destro, hanno sviluppato un'insufficienza tricuspидale. Nelle fasi iniziali, quando non si è ancora sviluppata l'insufficienza tricuspидale, l'ecocolordoppler non è in grado di determinare l'esistenza dell'aumentata pressione arteriosa nel distretto polmonare. In questa fase vi è però un indizio prezioso: una forte diminuzione della diffusione del CO non giustificata adeguatamente dalla fibrosi polmonare. Nei pazienti in cui si sospetta l'esistenza di ipertensione polmonare il cateterismo cardiaco destro è poi indispensabile per fare una diagnosi di certezza e dare una misurazione precisa oltre che della pressione anche delle resistenze polmonari e delle condizioni funzionali.

CUORE: ECG ed ecocardio sono in genere strumenti adeguati per la valutazione ed il monitoraggio cardiologico dei pazienti sclerodermici. Nei pazienti con aritmie e/o disturbi di conduzione è utile l'ECG secondo Holter, mentre le tecniche radioisotopiche sono da riservarsi a casi particolari (quando l'ecocardioppler non ha dato risultati soddisfacenti).

APPARATO GASTRO-INTESTINALE: La manometria esofagea e rettale e le tecniche radioisotopiche (o radiologiche con tracciati radiopachi), introdotte recentemente nella valutazione della motilità, permettono una diagnosi precoce e quantitativa dell'interessamento sclerodermico. La determinazione della piaccametria/24h e la gastroscopia sono utili per quantizzare l'interessamento sclerodermico. La determinazione della piaccametria/24h e la gastroscopia sono utili per quantizzare l'entità del reflusso gastro-esofageo e del danno mucoso (esofagite).

La determinazione del ferro ematico, della transferrina e della ferritina possono

essere utili per sospettare l'esistenza di un malassorbimento del ferro. I pazienti con ipoalbuminemia, e/o steatorrea e dimagrimento devono essere sottoposti ad indagini specifiche per l'assorbimento.

RENE: Il monitoraggio della pressione arteriosa, della creatinemia, dell'azotemia sono, insieme all'esame chimicofisico e microscopico delle urine sufficienti per cogliere una eventuale compromissione renale. La comparsa di proteinuria e/o di una alterazione del sedimento renale in senso glomerulonefritico è indice di localizzazione renale della malattia che richiede un approfondimento diagnostico mediante biopsia. La biopsia renale è anche indicata nei pazienti che sviluppano un'improvvisa e grave ipertensione, anche in assenza di altri segni di nefropatia.

In questi ultimi anni la tecnica ecodoppler ha trovato un utile impiego anche nella diagnosi delle alterazioni renali più tipiche del paziente sclerodermico. Con questo strumento è infatti possibile documentare l'esistenza di un ipertono (aumento pressorio) nelle arteriole renali corticali ed è possibile seguirne l'evoluzione nel tempo e in maniera incruenta.

RADIOGRAFIA MANI: Lo studio radiologico delle mani è importante nel seguire l'evoluzione della Sclerodermia. Permette, infatti, di evidenziare alcune alterazioni tipiche quali la presenza di calcinosi (non ancora affiorare sulla superficie cutanea e quindi non evidenziabili all'obiettività clinica), una perdita di sostanza ossea con l'accorciamento progressivo delle falangi e l'esistenza di erosioni che possono indicare l'esistenza di un'artrite simil-reumatoide.

ALTRI INDICI DI ATTIVITA': l'aumento della VES del fibrinogeno, delle gamma globuline sono indice di attività di malattia, specie nei pazienti con Sclerodermia diffusa. In particolare la nostra esperienza, costruita sul monitoraggio a lungo termine di oltre 1.300 pazienti sclerodermici, suggerisce che l'aumento dei livelli sierici di immunoglobuline, in particolare delle IgA tende ad associarsi ad una più rapida evolutività della fibrosi polmonare. Nei pazienti Sclerodermici aumentano anche i livelli di due proteine, il CA19.9 e il CA15.3, due marcatori neo-plastici che negli sclerodermici hanno invece il significato dell'esistenza di una fibrosi grave e con elevata attività evolutiva.