

# La Sclerosi Sistemica: **SCLERODERMIA**

5° edizione Milano - 6 Marzo 2010



*Il medico e l'ammalato  
legati da un patto:  
lavorare insieme  
per vincere  
la malattia*



[www.sclerodermia.net](http://www.sclerodermia.net)

*Il medico e l'ammalato  
legati da un patto:  
lavorare insieme  
per vincere  
la malattia*



# La Sclerosi Sistemica: Sclerodermia

**Raffaella Scorza**

Professore Ordinario di Medicina Interna

Università degli studi di Milano

Direttore

U.O. Allergologia e Immunologia Clinica

e del Centro di Riferimento

per le malattie autoimmuni sistemiche

della Regione Lombardia

Fondazione IRCCS Cà Granda

Ospedale Maggiore Policlinico



Con la collaborazione del

**GILS**

Gruppo italiano per la lotta alla Sclerodermia

2° edizione Milano 8 Marzo 1997

3° edizione Milano 6 Marzo 1999

4° edizione Milano 6 Marzo 2004

5° edizione Milano 6 Marzo 2010

La Sclerosi Sistemica può guarire? pag. 05

## Capitolo 1

La Sclerosi Sistemica: Scleroderimia pag. 07

## Capitolo 2

Caratteristiche cliniche e decorso della Sclerosi Sistemica pag. 12

## Capitolo 3

La Sclerosi Sistemica: Scleroderimia pag. 20

## Capitolo 4

La Sclerosi Sistemica: Scleroderimia pag. 28

Ringraziamenti

## La Sclerosi Sistemica può guarire?

Fino a non molto tempo fa la Sclerosi Sistemica era considerata non solo una malattia altamente invalidante ma, per le sue localizzazioni viscerali, una malattia a prognosi infausta. Oggi per fortuna la situazione, anche se non brillantissima, è sicuramente molto più rosea, tanto da far eliminare quell'aggettivo "progressiva" che vicino a "Sclerosi Sistemica" aveva sicuramente un significato di malattia inarrestabile. Abbiamo infatti armi valide per combattere quelle che sono le complicanze più temibili della malattia; altre sono in via di avanzato sviluppo. E' però indubbio che l'elemento che ha sicuramente cambiato l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti è la possibilità di diagnosticare la malattia in fase precoce e mettere così precocemente in atto tutte quelle misure, di monitoraggio e terapia, necessarie per ostacolare l'evoluzione della malattia e le sue conseguenze.

Al paziente che chiede, **dopo la diagnosi: "la malattia può guarire?"** si può serenamente spiegare che oggi, se non si può con sicurezza dire che la Scleroderimia guarisce, **si può però affermare che la malattia spesso si spegne.** Questo è tanto più vero quanto più la malattia è diagnosticata precocemente e quanto più è adeguatamente monitorata e curata; è vero infatti che se la malattia si spegne, non si spengono i danni che essa ha provocato. E' quindi molto importante ridurre al minimo i danni che la malattia provoca nella fasi di attività, in maniera che, quando essa si spenga, le condizioni generali del malato siano le migliori possibili.

Per combattere nel modo più efficace una malattia cronica, il medico ha sempre bisogno di avere nel paziente un alleato intelligente e combattivo. L'esperienza insegna che il paziente "ideale" è quello che conosce bene la malattia che lo ha colpito, gli effetti benefici dei farmaci prescritti e gli accorgimenti per ridurre al minimo quelli dannosi. Il medico sa però altrettanto bene che è pericoloso che il paziente sia in questo campo un autodidatta, consultando manuali medici o riviste che trattano in maniera divulgativa i problemi della salute. Vi è infatti il grosso rischio di incappare in fonti di informazione non aggiornate o, ancora peggio, con informazioni errate. Anche nel caso migliore il paziente non possiede un bagaglio necessario per poter pesare correttamente le informazioni e quindi utilizzarle in maniera adeguata. Per questi motivi lo specialista che ad un paziente fa la diagnosi

di Sclerosi Sistemica dovrebbe trovare il tempo di spiegare in maniera comprensibile cosa è la malattia, il perché degli esami e delle terapie, le cose da fare o da evitare per agevolare un rapido controllo dei sintomi e bloccare l'evoluzione della malattia.

Che i pazienti non solo vogliono conoscere la malattia ma abbiano il desiderio di sapere a che punto sono le ricerche nel mondo e come queste poi si traducano nella pratica clinica è testimoniato dalla esistenza in tutto il mondo di Gruppi di malati estremamente attivi che sollecitano continuamente i medici e le associazioni scientifiche a fornire informazioni sempre aggiornate sulla malattia che li ha colpiti. Ed è la sollecitazione del GILS che mi ha spinto a rivedere e ad aggiornare questo manualetto che è giunto ormai alla 5° edizione e che ha sempre incontrato il favore dei pazienti e del loro medico di famiglia. Ho pensato fosse utile riportare integralmente il testo dell'inchiesta promossa dal GILS tra i pazienti di Sclerodermia, inchiesta che testimonia le difficoltà e i bisogni del paziente sclerodermico in Italia. Troverete una pagina da consegnare al vostro medico e al vostro farmacista; è il vostro contributo prezioso alla diagnosi precoce della Sclerosi Sistemica!

*Prof. Raffaella Scorza*

## 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.

### Sclerodermia localizzata

- Morfea
- Morfea generalizzata
- Sclerodermia Lineare o di Banda

### Sclerosi Sistemica

- Sclerosi preclinica (“early sclerodermia”)
- Sclerosi Sistemica diffusa
- Sclerosi Sistemica limitata e Sindrome CREST
- Sclerosi Sistemica senza coinvolgimento cutaneo(sine-sclerodermia)

### Sclerosi in corso di altre malattie del connettivo

#### Sindromi Simil-Sclerodermiche

- Cause legate all'attività lavorativa (tossici ambientali, vibrazioni)
- 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 Scleroderma è ereditaria?

Nel caso della SSc non si può parlare di ereditarietà in senso stretto. La familiarità per Scleroderma 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 Scleroderma 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 Scleroderma. 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.

## Caratteristiche cliniche e decorso della Sclerosi Sistemica

### Come si manifesta la Sclerosi Sistemica?

Nella maggior parte dei casi l'esordio della malattia è estremamente insidioso, la sclerosi cutanea è limitata alle dita delle mani o alle porzioni distali degli arti, l'interessamento viscerale si sviluppa lentamente nel giro di anni. Nel 10-15% dei casi l'esordio è improvviso, l'interessamento cutaneo è diffuso e rapidamente progressivo. In questi pazienti l'interessamento viscerale, che come si è detto rappresenta il principale fattore di morbilità e di mortalità, si instaura precocemente e evolve rapidamente verso il deficit funzionale. Le principali manifestazioni cliniche della Sclerosi Sistemica sono illustrate nei paragrafi successivi.

**Pelle:** Nella fase iniziale della malattia le lesioni cutanee sono generalmente localizzate alle mani che appaiono gonfie e dolenti. Col progredire della malattia, nelle zone interessate, la pelle perde la normale elasticità, diventa indurita, ispessita e rigida, assume un caratteristico aspetto translucido e tende ad aderire ai capi ossei (Fig. 1).



Figura 1

Vi è l'atrofia dei polpastrelli con perdita delle normali impronte digitali, irrigidimento della bocca con formazione di numerose striature poste a raggiera intorno alle labbra che perdono la normale conformazione. Su tutta la cute, ma soprattutto al volto e alle mani, appaiono numerosissime neoformazioni vascolari che appaiono come capillari dilatati: di qui il nome tecnico di "teleangectasie". Nelle fasi più avanzate si ha la completa atrofia della muscolatura e il blocco in

flessione delle articolazioni che sono ormai imprigionate in una guaina rigida e assolutamente inestensibile. Tra le complicanze della Sclerosi Sistemica, non mortale ma che causa notevoli problemi, è la calcinosi dei tessuti molli. Questa evenienza è particolarmente frequente nei pazienti che presentano un coinvolgimento cutaneo molto limitato e hanno gli anticorpi anti-centromero. In alcuni casi i depositi di calcio possono essere massivi e, quando si verificano in corrispondenza dei capi articolari, possono portare ad un blocco articolare con impotenza funzionale.

**Apparato gastrointestinale:** Accanto all'interessamento cutaneo e al F. di Raynaud l'interessamento dell'esofago è la localizzazione più frequente della malattia, dal momento che è presente nel 90% circa dei pazienti. Come la maggior parte delle alterazioni viscerali è in genere priva di sintomi e non è sospettata dal paziente fino a quando raggiunge uno stadio molto avanzato. I sintomi più precoci sono le eruttazioni acide e i bruciori retrosternali, scambiati spesso dal paziente per dolori di origine cardiaca. Questi sintomi sono dovuti al reflusso di succo gastrico nell'esofago. Il reflusso si verifica perché il cardias, una sorta di valvola posta tra esofago e stomaco, perde la sua normale tonicità e diventa incontinente. L'infiammazione della mucosa esofagea può dare vere e proprie ulcere e cicatrici che possono provocare un restringimento dell'esofago e ostacolarne così lo svuotamento. In realtà, la fastidiosa sensazione di peso retrosternale dopo il pasto, dovuta al ristagno del cibo nell'esofago, è dipendente dall'esistenza di una stenosi (cioè restringimento) cicatriziale in un piccolo numero di pazienti. Nella maggior parte dei casi infatti il ristagno è conseguente alla fibrosi del viscere che perde la sua normale mobilità e quindi la capacità di aiutare la progressione del bolo alimentare. E a lungo andare tutto questo provoca delle alterazioni molto evidenti radiologicamente: un esofago dilatato, sfiancato, pieno di materiale alimentare e con la mucosa ingrossata e ulcerata per l'infiammazione (Fig.2).

Gonfiore addominale, stipsi e vere e proprie coliche da subocclusione sono i disturbi avvertiti quando la fibrosi colpisce l'intestino.



Figura 2

La storia clinica dei pazienti sclerodermici è caratterizzata da episodi ricorrenti di diarrea dovuti a un'esagerata crescita batterica favorita dall'ipomobilità e dall'ipotonia intestinale, paradossalmente cioè da quelle stesse cause che provocano la stipsi.

**Interessamento polmonare:** Fiato corto, soprattutto in occasione di sforzi fisici, maggiore affaticabilità muscolare, tosse stizzosa sono i sintomi che segnalano che il polmone non è più in grado di svolgere adeguatamente il suo compito, quello di ossigenare il sangue prima che esso torni nel circolo sistemico. Viene a mancare così la materia prima per un adeguato nutrimento dei diversi tessuti, mancanza che viene segnalata in maniera evidente proprio dai muscoli quando, sotto sforzo, consumano più ossigeno. La fibrosi polmonare, soprattutto frequente nei pazienti con Sclerosi Sistemica "diffusa", costruisce una vera e propria barriera fisica tra il sangue che arriva ai polmoni per essere ossigenato e l'aria che respiriamo.

Non sempre la fibrosi rappresenta l'alterazione fondamentale della localizzazione polmonare. In alcuni pazienti infatti l'alterazione principale interessa i vasi con sviluppo di ipertensione polmonare. Molto più della fibrosi e soprattutto più celermente, l'ipertensione polmonare ha sul cuore effetti devastanti provocando uno scompenso cardiaco grave che ancora oggi rappresenta una delle principali cause di morte dei pazienti con Sclerodermia. Il ventricolo destro, cioè quella sezione del cuore che sostiene il circolo nel distretto polmonare, non è infatti programmato per lavorare contro resistenze elevate. Per questo, rispetto al ventricolo sinistro, che sostiene la circolazione del sangue negli altri distretti, ha una massa muscolare molto ridotta. Ciò provoca un diverso comportamento quando i due ventricoli si trovano a compiere uno sforzo lavorando contro una resistenza. In presenza di ipertensione arteriosa sistemica, il ventricolo sinistro si ipertrofizza, sviluppa cioè la sua massa muscolare in modo da reggere bene allo sforzo. Solo dopo molti anni alla fine cede, sfianandosi. Anche in questa evenienza, proprio perchè esiste un buon substrato su cui agire, la terapia antiscompenso è mediamente efficace. Il ventricolo destro, che non ha una grossa massa muscolare, si sfianca molto più facilmente e, per lo stesso motivo, i farmaci antiscompenso efficaci sul ventricolo sinistro non hanno, in questo caso un grande effetto. Bisogna pertanto giocare sulla prevenzione, spiando con cura i primi segni di insorgenza dell'ipertensione polmonare e controllarla poi con le opportune terapie.

Vedremo nella sezione successiva quali sono gli strumenti a nostra disposizione per monitorare in maniera precisa le alterazioni descritte.

**Cuore:** Il paziente con Sclerosi Sistemica presenta non raramente un interessamento primitivo anche del cuore e del pericardio. La fibrosi cardiaca può provocare disturbi del ritmo e alterazioni della funzione di pompa del

cuore. Come si è detto nel paragrafo precedente, vi può essere una sofferenza cardiaca secondaria al coinvolgimento polmonare.

**Rene:** Tra le localizzazioni della malattia, quella renale non è certo la più frequente anzi, nei pazienti italiani sembra essere relativamente rara. La prima avvisaglia dell'interessamento renale è dato dall'improvvisa comparsa di crisi ipertensive e nel giro di pochi mesi dall'instaurarsi di un'ipertensione arteriosa grave particolarmente resistente alla terapia, accompagnata da un'insufficienza renale che evolve rapidamente verso la dialisi. Questo quadro, che dipende dall'interessamento delle arteriole renali provoca un'alterazione caratteristica dell'organo che gli istologi hanno pittorescamente chiamato "rene a cipolla". La nefropatia sclerodermica è ancor peggio la complicanza più temuta della Sclerodermia.

**La malattia conclamata è uguale in tutti i pazienti?**

La diversità di evoluzione corrisponde anche a una diversa espressività clinica della malattia conclamata. Sulla base dell'estensione del coinvolgimento cutaneo all'esordio i pazienti sono suddivisi in 3 gruppi diversi (Fig. 3): i pazienti con SSc diffusa (20-25% circa), SSc limitata (70-75%), Sclerodermia sine Scleroderma (meno del 10%). In quest'ultimo gruppo sono presenti le manifestazioni viscerali tipiche della Sclerodermia Sistemica ma manca la compromissione cutanea. Come si può vedere dalla tabella, i pazienti con Sclerodermia diffusa hanno in genere un coinvolgimento viscerale più importante e quindi una prognosi meno favorevole (Figura 3)

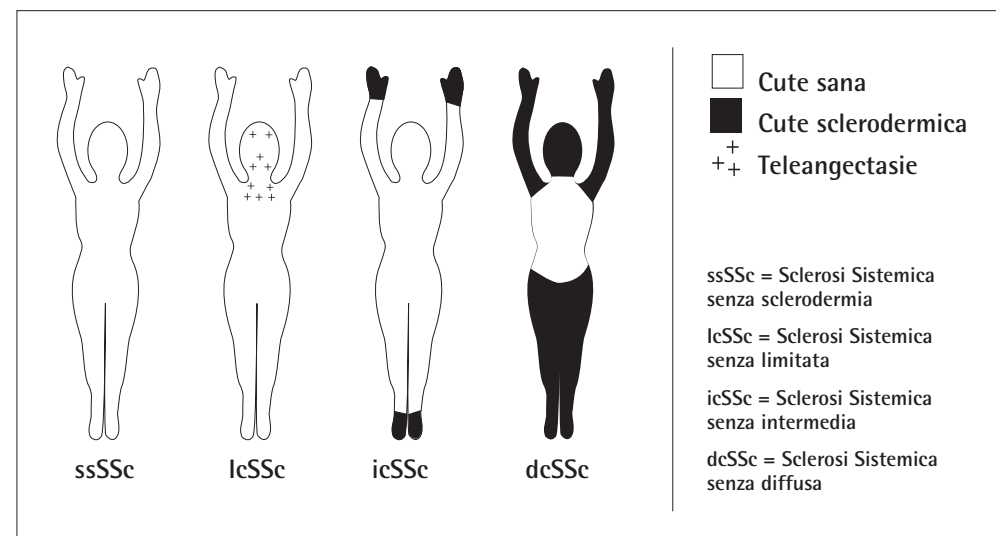


Figura 3



La malattia è uguale nell'uomo e nella donna?

La Sclerosi Sistemica è una malattia prevalentemente femminile. Gli uomini sono pochi, ma quando si ammalano hanno generalmente una malattia molto più grave ed evolutiva, con un'aspettativa di vita minore. Non si conosce ancora il perché di questo comportamento. Un'idea di chi scrive è che questo può avere una base sul fatto che gli uomini tendono ad avere patologie vascolari più precoci e gravi della donna. Un altro fattore potrebbe essere il ruolo che il testosterone ha sul metabolismo proteico; potrebbe cioè favorire una aumentata sintesi di collagene e di matrice extracellulare; al contrario gli estrogeni hanno un potere anti-fibrotico.

La maggior parte degli uomini colpiti da Sclerosi Sistemica sviluppa molto precocemente impotenza; il motivo non è tanto la fibrosi cutanea quanto le alterazioni vascolari: spesso ma non sempre l'impotenza risponde alla terapia con farmaci aumentano la produzione endoteliale di un potente vasodilatatore, il nitrossido (NO) bloccando un enzima, la fosfodiesterasi III. Il primo farmaco utilizzato allo scopo è stato il Sildenafil, a tutti più noto con il suo nome commerciale "Viagra". Lo stesso effetto ha il Tadalafil (Cialis), altro farmaco che ha lo stesso meccanismo di azione del Viagra e che è stato immesso sul mercato più recentemente.

Esiste una spia precoce della malattia?

In genere il primo segnale di allarme è rappresentato dall'insorgenza del fenomeno di Raynaud che, come si è detto, in alcuni pazienti può precedere anche di anni i primi segni di sclerosi cutanea. Le lesioni viscerali si instaurano molto lentamente e, inizialmente silenti, rimangono a lungo misconosciute.

Tabella 3

Pazienti con Sclerosi Sistemica seguiti presso il nostro Centro (1980-2009)		
	dcSSc (n=497)	lcSSc (n=1583)
Età all'ingresso (mediana e range)	42 (17-65)	53 (38-74)
Anni di follow up (mediana e range)	7 (0-21)	6.5 (0-23)
Sesso femminile(%)	78	95
Coinvolgimento esofageo(%)	100	85
Coinvolgimento colon(%)	53	35
Malassorbimento(%)	6	0
Fibrosi polmonare(%)	82	45
Ipertensione polmonare(%)	10	18
Coinvolgimento cardiaco(%)	70	54
Miosite (%)	15	4
Calcinosi(%)	9	23
Ulcere(%)	33	26
Coinvolgimento renale(%)	5	0
Anti-centromero(%)	6	57
Anti-Topoisomerasi I(%)	55	33

E' difficile fare una diagnosi di Sclerosi Sistemica ?

In presenza di malattia conclamata, tra tutte le connettiviti, la Sclerosi Sistemica è forse quella che presenta minori difficoltà di diagnosi. Le lesioni cutanee, che rappresentano l'elemento fondamentale per una corretta diagnosi, sono infatti inconfondibili. Il problema si presenta nei pazienti che sono affetti da quella variante molto rara della malattia che è la Sclerodermia sine Scleroderma e in quelli, molto più numerosi che presentano ancora, come unico sintomo il fenomeno di Raynaud. Nel primo caso l'attenzione del medico è attirata dalle conseguenze cliniche delle localizzazioni viscerali, conseguenze che abbiamo appena descritto. Negli altri casi la diagnosi precoce è indubbiamente più difficile e richiede un po' di fiuto e di esperienza.

Come si riconosce il Raynaud Sclerodermico?

Come si è detto, il morbo di Raynaud idiopatico è molto frequente e colpisce soprattutto il sesso femminile. Anche la Sclerodermia è una malattia di appannaggio elettivo delle donne e dal momento che il fenomeno di Raynaud può precedere anche di anni gli altri segni di malattia, la domanda è più che legittima. In realtà ci sono alcuni elementi che devono destare sospetto. In primo luogo il fatto che il fenomeno di Raynaud insorga, senza causa apparente, in una donna che ha già superato i 20 anni; poi il fatto che è più grave e risponde male alle terapie. Elementi ancora più indicativi sono la presenza di anticorpi tipici della Sclerodermia e delle alterazioni dei test strumentali (ecodoppler e capillaroscopia).

CARATTERISTICHE	PRIMITIVO	SECONDARIO
Distribuzione	simmetrica	simmetrica
Età media di insorgenza	12-14 anni	30-40 anni
Familiarità	presente	assente
Stagionalità	presente	assente
Durata dopo rimozione dello stimolo	breve	prolungata
Disturbi trofici	assenti	presenti
Capillarospia	normale	patologica
Autoanticorpi anti-nucleo	assenti	presenti

Tabella 4

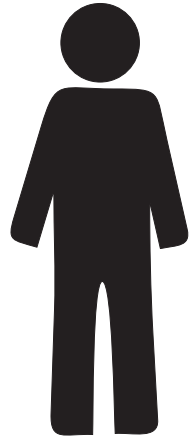
**Vi sono problemi in caso di gravidanza?**

Le informazioni degli effetti della Sclerodermia sull'andamento della gravidanza o viceversa, della gravidanza sull'andamento della Sclerodermia non sono moltissime. È segnalata una maggiore incidenza di ritardo nella crescita fetale e di bambini sottopeso alla nascita, ma le segnalazioni non sono molto numerose. Per quanto riguarda il secondo aspetto si può dire, in linea generale, che la gravidanza non peggiora il decorso clinico della malattia. Può ovviamente peggiorare alcune situazioni particolari, quali ad esempio il reflusso gastroesofageo, disturbo frequente anche nelle gravidanze normali. Va ovviamente evitata o per lo meno seguita con particolare attenzione quando la paziente presenti uno scompenso cardiocircolatorio o comunque condizioni cliniche gravi.

**Come si fa a capire che la malattia è in piena attività?**

Come in altre malattie autoimmuni, la presenza dei segni clinici dell'infiammazione (febbre, dolori muscolari e articolari, artrite) e l'aumento degli indici di infiammazione (ad es. VES, fibrinogeno) sono segni di attività. In realtà nei pazienti sclerodermici, anche in presenza di una malattia attiva, questi segni possono mancare e il giudizio di attività coincide in pratica con la dimostrazione dell'evoluzione clinica della malattia a livello cutaneo e viscerale. Sono sicuramente indicativi di attività, la gravità del Fenomeno di Raynaud e, nelle fasi iniziali, l'entità dell'edema cutaneo. Ne deriva la necessità di utilizzare tecniche di valutazione quantitative (o semiquantitative) adeguatamente sensibili, in modo di poter cogliere variazioni relativamente piccole delle lesioni cutanee e viscerali.

Destra		Sinistra	Score
0 1 2 3	Dita	0 1 2 3	0= Cute normale
0 1 2 3	Mano	0 1 2 3	1= Pastosità, cute difficilmente sollevabile in pliche
0 1 2 3	Avambraccio	0 1 2 3	2= Cute non sollevabile in pliche
0 1 2 3	Braccio	0 1 2 3	3= Cute completamente adesa ai capi ossei con scomparsa annessi cutanei
0 1 2 3	Spalla		
	Collo	0 1 2 3	
	Viso	0 1 2 3	
	Petto	0 1 2 3	
0 1 2 3	Mammella	0 1 2 3	
	Addome	0 1 2 3	
	Dorso	0 1 2 3	
	Zona Lombare	0 1 2 3	
0 1 2 3	Coscia	0 1 2 3	
0 1 2 3	Gamba	0 1 2 3	
0 1 2 3	Piede	0 1 2 3	
0 1 2 3	Dita	0 1 2 3	



Paziente: .....      Data:.....      Punteggio totale:.....

Fig. 4 medico ricorre con parsimonia ponderata

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, latpoisomerasi I o Sc 70, la RNA-isomerasi, enzimi che hanno un ruolo importante nella trascrizione dell'informazione generica. 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 tricuspide. Nelle fasi iniziali, quando non si è ancora sviluppata l'insufficienza tricuspide, 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 traccianti 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.

## La terapia della Sclerosi Sistemica

### Esistono cure per la Sclerodermia?

Sclerosi Sistemica: una malattia **curabile**. Questo è il titolo di un lavoro pubblicato nel novembre 2003 da uno dei più grossi esperti mondiali di Sclerodermia, il prof. K. Korn direttore del dipartimento di Reumatologia dell'Università di Boston. In questo articolo il prof. Korn illustra come i grandi progressi ottenuti nel campo della patogenesi della Sclerosi Sistemica abbiano radicalmente cambiato l'approccio terapeutico. Da queste conoscenze sono infatti nate nuove indicazioni per vecchi farmaci, quali la ciclofosfamide, e sono stati sviluppati nuovi farmaci che modificano l'evoluzione della malattia agendo proprio sui meccanismi della stessa quali i prostanoidei, in particolare l'iloprost e la prostaciclina, gli inibitori recettoriali dell'endotelina, quali il bosentan, il sitaxentan e l'ambrisentan ed infine gli inibitori della fosfodiesterasi III, quali il Sildenafil e il Tadalafil. Grazie alle nuove conoscenze si stanno inoltre mettendo a punto nuove molecole per agire sui processi patogenetici della malattia, il danno vascolare e l'autoimmunità.

### E' utile il cortisone?

Nella Sclerosi Sistemica gli steroidi sono impiegati a dosi relativamente basse quando le condizioni cliniche fanno pensare che si è in una fase di attività infiammatoria. Steroidi a dosi elevate, sotto forma di boli, endovene sono impiegati nei pazienti che presentano un'alveolite attiva e che non hanno risposto alla ciclofosfamide. La terapia steroidea evoca, anche al largo pubblico di non addetti ai lavori, una lunga lista di effetti collaterali dannosi. Purtroppo questo è vero: aumento dell'appetito quindi peso e disposizione caratteristica della "cicca" : viso, addome, parte inferiore della nuca. Più variabilmente si verificano disturbi del sonno e dell'umore, disturbi gastrici, debolezza muscolare. Per fortuna non tutti e non sempre si manifestano e va sottolineato che sono per la maggior parte completamente reversibili con la sospensione del farmaco. Nei pazienti sclerodermici la terapia con steroidi presenta un rischio aggiuntivo: quello della crisi renale sclerodermica, emergenza medica di estrema gravità. Non va quindi usato se non in casi di reale necessità, monitorando con estrema cura la funzione renale, anche con l'aiuto dell'ecodoppler renale.

### Qual è la terapia del Fenomeno di Raynaud?

Nei pazienti sclerodermici il fenomeno di Raynaud è particolarmente grave e insorge anche quando le condizioni climatiche sono buone e la temperatura

mite. In questi pazienti le misure di buon senso (protezione dal freddo con opportuni indumenti, evitando di uscire nelle ore più fredde) non sono in genere sufficienti. A volte non bastano neanche i farmaci vasodilatatori di comune impiego (ad esempio la Nifedipina), da soli o associati ad antiaggreganti. Le conseguenze sono ovvie: disturbi trofici, ulcere, necrosi. L'introduzione in terapia dei prostanoidi ha cambiato la storia del f. di Raynaud. Il farmaco più usato ed efficace è l'Iloprost che può essere associato, per potenziare l'azione, anche i calcio antagonisti e agli anticoagulanti o, in particolari pazienti e con molta cautela, agli anticoagulanti orali. Queste terapie hanno relegato in cantina due pratiche decisamente cruente e non sempre efficaci a lungo termine quali la simpaticectomia e l'applicazione dello stimolatore midollare. Lo svantaggio dei prostanoidi è rappresentato dal fatto che permangono in circolo per un periodo estremamente breve. Per questo è necessario somministrarle in infusione continua per un'area di tempo della durata di ore, con disagi per il paziente ma anche difficoltà organizzative del Centro dove viene effettuata la terapia. Il Bosentan rappresenta una nuova ed efficace arma per la prevenzione delle ulcere ischemiche in corso di Sclerodermia, anche se è meno efficace dell'iloprost nel favorire la guarigione delle ulcere esistenti. L'iloprost a sua volta riduce i livelli di endotelina e facilita l'effetto del Bosentan. E' per questo che, quando possibile, i due farmaci vengono associati nella terapia del paziente con ulcere digitali.

#### Cosa bisogna fare se le ulcere si infettano?

Quando, nonostante tutto, vi sono ulcere infette è indispensabile effettuare una terapia antibiotica per via sistemica dopo aver isolato il germe e averne testato la sensibilità agli antibiotici. Nei casi più resistenti è utile il ricorso alla terapia iperbarica. Nella terapia delle ulcere un ruolo importante è rivestito dalle medicazioni avanzate. E' però importante che le medicazioni siano effettuate da personale esperto, che ha dimestichezza nella gestione delle ulcere sclerodermiche.

#### Esiste una terapia delle calcinosi?

Nei tessuti dove si depositano, le calcinosi possono provocare un'inflammatione molto dolorosa, simile a quella che si verifica nell'attacco acuto di gotta e, proprio come nell'attacco di gotta si può avere un'ulcerazione della cute infiammata con fuoriuscita di materiale calcareo. A volte le ulcere sono molto vaste e profonde e non riescono a cicatrizzare. La rimozione chirurgica delle calcinosi non è soddisfacente perché esse tendono rapidamente a recidivare e perché è sempre molto complicato e rischioso intervenire chirurgicamente su una cute sclerodermica. Questo spiega perché, fino ad oggi, ci si sia accontentati

di intervenire solo nelle fasi infiammatorie più dolorose con somministrazione di colchicina, farmaco che, per le sue proprietà, viene impiegato per risolvere l'attacco acuto di gotta. Vi sono in letteratura segnalazioni sempre più numerose che aprono nuove e molto promettenti prospettive nel campo della terapia della calcinosi del paziente sclerodermico. Un primo progresso è senza dubbio rappresentato dall'impiego del laser a CO2 nell'asportazione delle calcinosi. Questa tecnica si è infatti rivelata più efficace e meno traumatica delle tecniche chirurgiche tradizionali, anche se non scevra del tutto da complicanze. Le novità più promettenti vengono invece dalla terapia medica: la somministrazione di diltiazem, un farmaco del gruppo calcioantagonisti, sembrerebbe non solo in grado di prevenire ma anche di far regredire le calcinosi già esistenti. L'effetto è particolarmente marcato quando al diltiazem viene associato un difosfonato, cioè uno di quei farmaci che sono oggi largamente impiegati nella terapia dell'osteoporosi. Le segnalazioni per adesso sono sporadiche e i pazienti trattati veramente pochi. Sul piano teorico le premesse ci sono e il fatto che sono diversi gruppi a confermare l'efficacia della terapia fa sperare di essere sulla strada giusta.

#### Che cosa bisogna fare quando ci sono alterazioni gastrointestinali?

Come abbiamo detto la Sclerosi Sistemica colpisce l'apparato gastrointestinale nella stragrande maggioranza dei casi, in maniera più o meno grave. Il primo danno è quello dovuto al reflusso gastroesofageo sempre presente anche se non dà sintomi.

Bisogna poi tener presente che alcuni farmaci impiegati nella terapia del Raynaud, in particolare la Nifedipina, hanno un effetto negativo sulla tonicità e sulla motilità dell'esofago e tendono quindi a peggiorare il reflusso. Questo è il motivo per il quale, al paziente sclerodermico vanno sempre prescritti farmaci in grado di ridurre o addirittura bloccare l'acidità della secrezione gastrica e ostacolare il reflusso gastroesofageo dopo i pasti. Sono poi utili quei farmaci in grado di aumentare la motilità gastrointestinale in ogni suo distretto da assumere prima dei pasti principali. Sono anche utili le misure di carattere generale finalizzate ad evitare il ristagno di cibo in esofago, che potrebbe portare a rigurgiti in trachea, con conseguenti problemi di infezioni polmonari. Esse sono: assumere piccoli pasti e frequenti, evitare una posizione completamente supina dopo i pasti e dormire con un paio di cuscini; aumentare il contenuto d'acqua nelle feci; usare con regolarità i farmaci prescritti senza aspettare l'insorgenza dei sintomi. Quando è presente diarrea è necessario ricorrere ad un'adeguata terapia antibiotica (ad esempio con un chinolonico) e alla somministrazione di fermenti lattici. I più utili sono quelli che superano indenni la barriera del succo gastrico e che hanno un'altissima concentrazione di batteri "buoni".

### Cosa bisogna fare quando il paziente ha una fibrosi polmonare?

Lo scopo in questi casi è cercare di rallentare il più possibile l'evoluzione della fibrosi verso l'insufficienza respiratoria vera e propria. Le armi a nostra disposizione sono come si è detto la Ciclofosfamide o lo Steroide ad alta dose. Questi farmaci vanno però impiegati soprattutto quando vi è un'alveolite fibrosante nel tentativo di conservare il più a lungo possibile un'adeguata funzionalità respiratoria. In realtà la percentuale di pazienti con fibrosi polmonare in fase di attività che risponde bene a queste terapie non è elevatissima. Si sono perciò tentate altre terapie immunosoppressive, ad esempio il micofenolato mofetile, senza però risultati sicuramente positivi. Non è ancora definitiva la conclusione sull'efficacia dell'Imatinib (Glivec), un inibitore di alcuni enzimi importantissimi per la proliferazione cellulare, le tirosin-chinasi. Questo farmaco che ha rivoluzionato la terapia di alcune leucemie e di alcuni tipi di tumore che sembrerebbe anche efficace nel bloccare la fibrosi polmonare. Gli effetti collaterali sono però importanti e, come si è detto, l'efficacia dell'imatinib nella Sclerodermia deve essere ancora confermata.

### Quando si sviluppa l'ipertensione polmonare?

L'ipertensione polmonare è sicuramente una delle più temute complicanze della Sclerosi Sistemica. Fino a pochi anni fa, le armi a disposizione (calcio antagonisti, antiaggreganti, anticoagulanti) non potevano essere considerate soddisfacenti, soprattutto nel paziente con ipertensione polmonare evolutiva. La situazione è sicuramente cambiata con l'avvento dei prostanoidi che somministrati in infusione continua (epoprostenolo, trepostinil) inalatoria (iloprost) migliorano la prognosi di questi pazienti. In realtà, la vera svolta nella terapia di questa complicanza è rappresentata dai farmaci che bloccano i recettori dell'endotelina-1 (ET-1), molecola chiave nella patogenesi di quelle alterazioni vascolari del circolo arteriolare che caratterizzano la Sclerosi Sistemica e che sono anche alla base dello sviluppo di ipertensione polmonare. Tra i bloccanti recettoriali dell'ET-1 (ETRA), il primo ad entrare in scena è stato il Bosentan con risultati spettacolari sia sulla qualità della vita che sulla sopravvivenza dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. Sono oggi disponibili, nella stessa categoria, altri farmaci, il Sitaxentan e, ultimo nato, l'ambrisentan che hanno, come il bosentan una grande efficacia terapeutica e differiscono dal capostipite coinvolto nello sviluppo dell'ipertensione polmonare. Questi farmaci differiscono anche per la frequenza degli effetti collaterali, peraltro comuni a tutta la categoria, e per il tipo di interazioni con gli altri farmaci impiegati nella terapia dell'ipertensione polmonare. Ovviamente tanto prima la diagnosi è fatta, tanto prima viene iniziata la terapia con gli

inibitori recettoriali dell'ET-1, tanto migliore è la prognosi del paziente. Gli studi condotti impiegando il Bosentan su pazienti con ipertensione polmonare lieve hanno infatti dimostrato un arresto significativo nel peggioramento clinico e hanno portato alla prescrivibilità del farmaco anche nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare poco sintomatica. La prescrivibilità è stata anche ottenuta da un altro farmaco di questa categoria, l'ambrisentan.

Nei pazienti che rispondono poco agli ETRA una associazione efficace è rappresentata dall'associazione con il Sildenafil, con risultati veramente sorprendenti. Ma anche nei pazienti in fase più avanzata abbiamo ancora armi a disposizione: i prostanoidi, inizialmente per via inalatoria (Iloprost), poi per infusione continua in vena (epoprostenolo) o sottocute (treprostenil). La terapia è efficace ma il monitoraggio deve essere strettissimo perché per sfruttare al massimo le possibilità che derivano dai nuovi farmaci, è necessario adoperarli tempestivamente e tempestivamente è necessario adattare le nuove strategie terapeutiche (associazioni) alla condizione del paziente. L'esperienza specifica dello specialista e la collaborazione del paziente sono per questo un'arma vincente.

### Esistono misure efficaci per la cardiopatia?

Come abbiamo detto, il cuore è un bersaglio importante della Sclerodermia, direttamente interessato dalla malattia, sia perché interessato secondariamente, a seguito del danno polmonare. I farmaci che vengono comunemente usati sono quelli normalmente usati nello scompenso e nelle aritmie. Alcuni di questi farmaci come la digitale e gli antiritmici devono essere impiegati con estrema cautela perché potenzialmente pericolosi nel soggetto sclerodermico.

### Che armi abbiamo per l'interessamento renale?

Farmaci comunemente impiegati per curare l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, gli ace-inibitori, sono anche farmaci salvavita nel paziente che sviluppa una crisi renale sclerodermica. Hanno infatti non solo ridotto la mortalità acuta ma hanno migliorato la prognosi a lungo termine del danno renale. E' possibile oggi, se l'intervento farmacologico e la dialisi sono tempestivi e corretti, che una parte dei pazienti recuperi un grado tale di funzione renale da poter uscire dalla dialisi.

Prof. Raffaella Scorza  
 Coordinatore Comitato Scientifico

Nella stragrande maggioranza donne, le pazienti con Sclerosi Sistemica affrontano con coraggio le conseguenze di una malattia grave invalidante che ha pesanti risvolti sulla vita familiare e di relazione e sulla loro attività lavorativa. La depressione è però una compagna frequente dei pazienti sclerodermici che rimpiangono il ritardo della diagnosi che ha avuto spesso gravi conseguenze sulla evoluzione della malattia che avrebbe potuto essere diversa con una diagnosi tempestiva. Affermano di conoscere la malattia e gli effetti collaterali dei farmaci che assumono, ma hanno ottenuto le informazioni necessarie da altri ammalati e dall'associazione dei pazienti più che dal proprio medico o dallo specialista che lo ha in carico. Queste in sintesi le conclusioni emerse dalle risposte di un questionario messo a punto dal Centro di riferimento per le malattie autoimmuni sistemiche diretto dalla Prof. Scorza e distribuito, con l'aiuto del GILS (Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerosi Sistemica) a 1970 pazienti di tutte le regioni italiane. Elevatissimo il numero delle risposte: 708 su 1970, quasi il 36%! Come si può vedere dalla figura 1, hanno risposto al questionario pazienti di tutte le fasce di età.

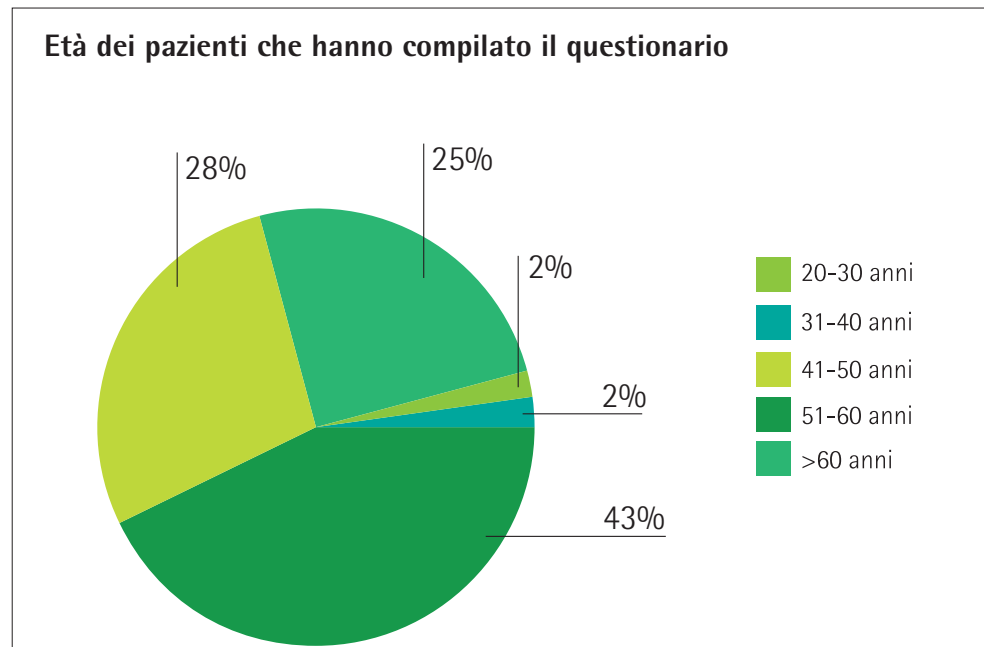
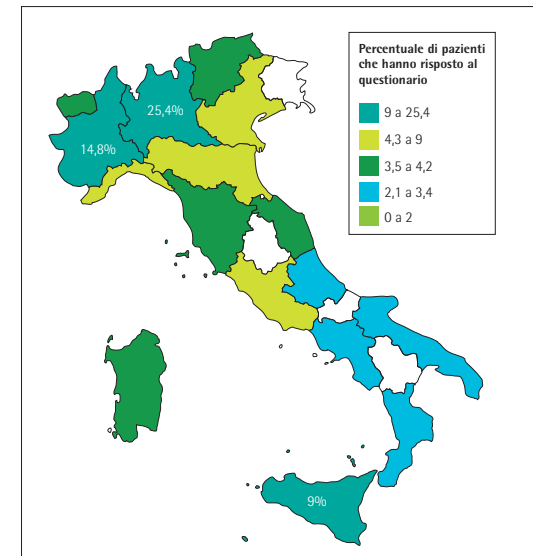


Fig. 1

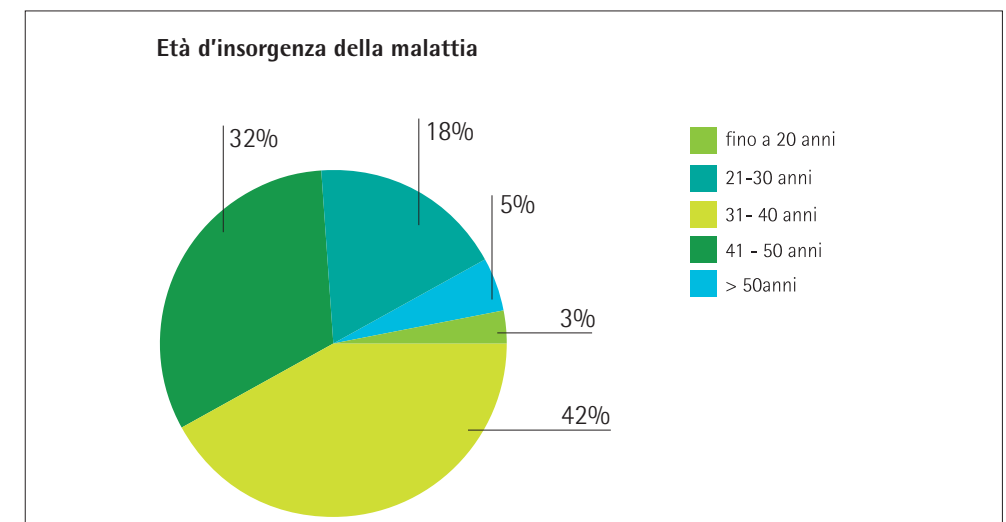


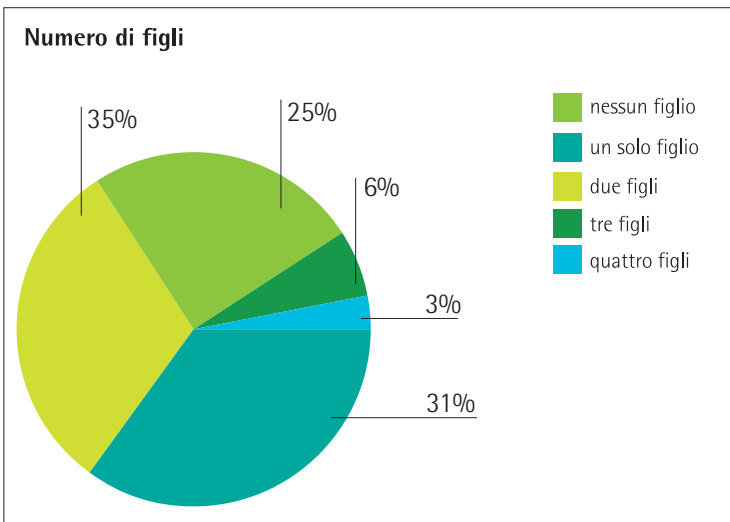
Dei 708 pazienti il 68% vive in città, il 32% in zone agricole o lontane dai grossi centri urbani, distribuiti su tutto il territorio italiano ( Fig2)

Dall'analisi delle risposte è emerso uno spaccato estremamente interessante della Sclerosi Sistemica nella popolazione italiana, sia per quanto riguarda gli aspetti clinici della malattia, sia per quanto attiene i risvolti che essa ha sul piano della vita familiare e dell'attività lavorativa dei pazienti stessi.

### Caratteristiche del paziente sclerodermico:

- La Sclerosi Sistemica è una malattia cronica che colpisce prevalentemente le donne che rappresentano oltre il 90% di tutti i pazienti. Questo si riflette ovviamente nella percentuale di donne (93%) dei soggetti che hanno risposto al questionario.
- Nel 75% dei pazienti circa, la malattia insorge tra i 30 e i 50 anni, nel periodo di vita che coincide con la massima espressione della loro attività nel campo della vita sociale e familiare e delle attività lavorativa; non è però rara nei più giovani.



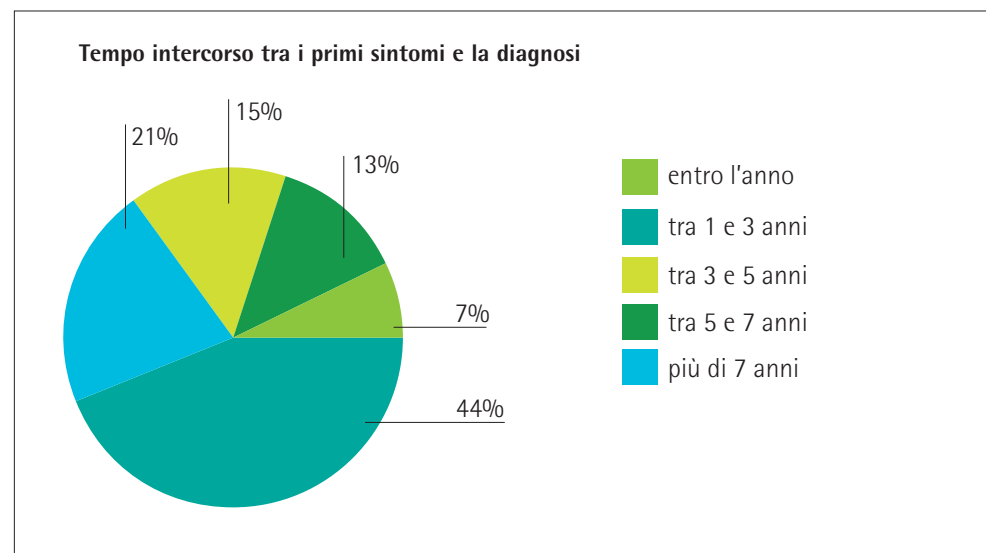


L'85% dei pazienti che ha risposto al questionario è sposato, ha uno o più figli.

• La Sclerosi non è una malattia frequente; l'evento scatenante non è conosciuto; è comunque ormai accertato che vi è una notevole predisposizione individuale, legata al patrimonio genetico del soggetto.

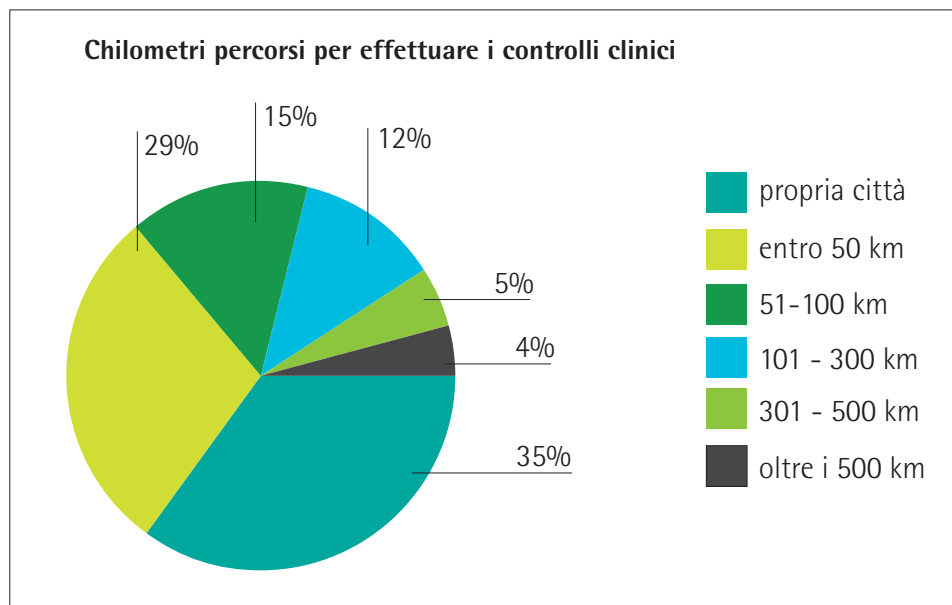
In realtà è bassissima la probabilità di trovare due ammalati di Sclerosi Sistemica in una stessa famiglia. Dei 708 pazienti che hanno risposto al questionario solo 13 (cioè meno del 2%) hanno un familiare affetto dalla stessa malattia; nella stragrande maggioranza dei casi (98%) si tratta di una sorella.

- La Sclerosi Sistemica è una malattia estremamente polimorfa, caratterizzata inizialmente da manifestazioni cliniche subdole e spesso comuni, quali le mani fredde che cambiano colore (il fenomeno di Raynaud è presente nel

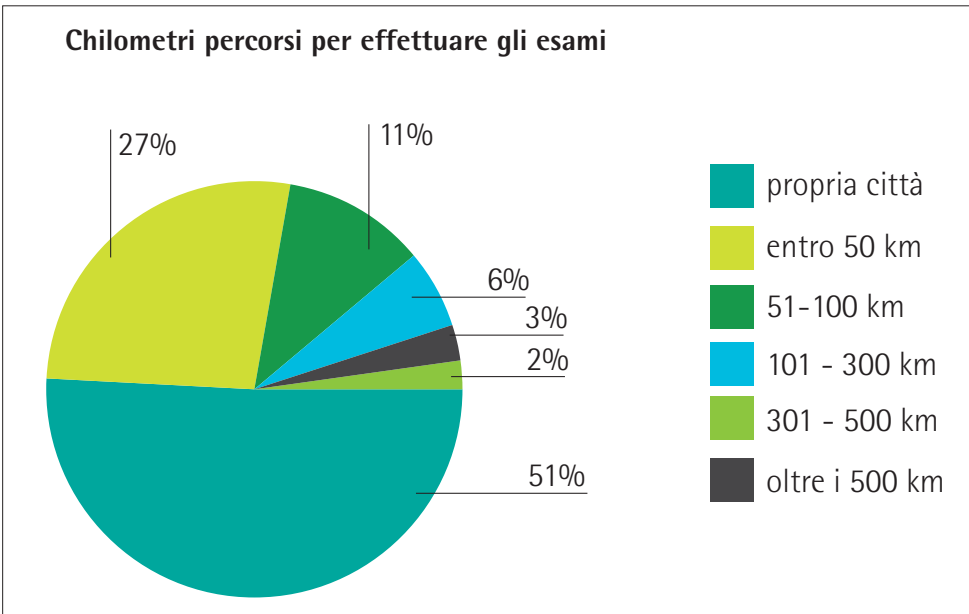


98% dei pazienti all'esordio della malattia) e i sintomi da reflusso esofageo (75% dei pazienti all'esordio della malattia). Con il passare del tempo la malattia tende ad aggregarsi con la comparsa di fibrosi cutanea (pelle dura), ulcere alle dita, stipsi grave con crisi di sub occlusione intestinale, insufficienza respiratoria e cardiaca. Nei pazienti che hanno risposto al questionario le ulcere sono presenti già all'esordio nel 60% circa, sono molto frequenti i dolori articolari e muscolari, senza una vera e propria artrite (55% circa), vi è un evidente accorciamento delle falangi delle dita delle mani. Il 30% lamenta mancanza di fiato, il 32% sa di avere una ipertensione polmonare e il 53% sa di avere una grave fibrosi polmonare con insufficienza respiratoria.

- La velocità di progressione della malattia è sicuramente favorita dal ritardo nella diagnosi, ritardo che è sicuramente inaccettabile.
- La malattia è infatti ancora poco conosciuta tra i medici di base ma anche tra medici specialisti; il 20% dei pazienti che hanno risposto al questionario afferma di aver avuto il primo sospetto diagnostico dopo aver letto un articolo su una rivista e di aver sollecitato il proprio medico a prescrivere le indagini opportune.
- Il 25% dei pazienti afferma di esser poco informato sulla malattia e sugli effetti dei farmaci che assumono. Il 40% afferma di aver ottenuto le







principali informazioni dal GILS, il 10% da Internet o dalla stampa. Solo il 45% afferma di aver ottenuto risposte soddisfacenti dallo specialista che lo ha in cura, anche se l'87% dei pazienti afferma di fidarsi completamente dello specialista. La quasi totalità dei pazienti afferma che i medici di base conoscono pochissimo o affatto la malattia e il 73% afferma di aver stimolato il proprio medico a conoscere la malattia fornendogli anche una documentazione specifica.

- Per molti pazienti effettuare i controlli clinici e gli esami necessari per un corretto monitoraggio della malattia rappresenta una considerevole fonte di disagio. Meno dell'80% dei pazienti può effettuare i controlli e gli esami in un raggio di 50 km dal luogo di residenza. L'8,5% dei pazienti si sposta di oltre 300 km per i controlli clinici e il 5,1% per gli accertamenti necessari.

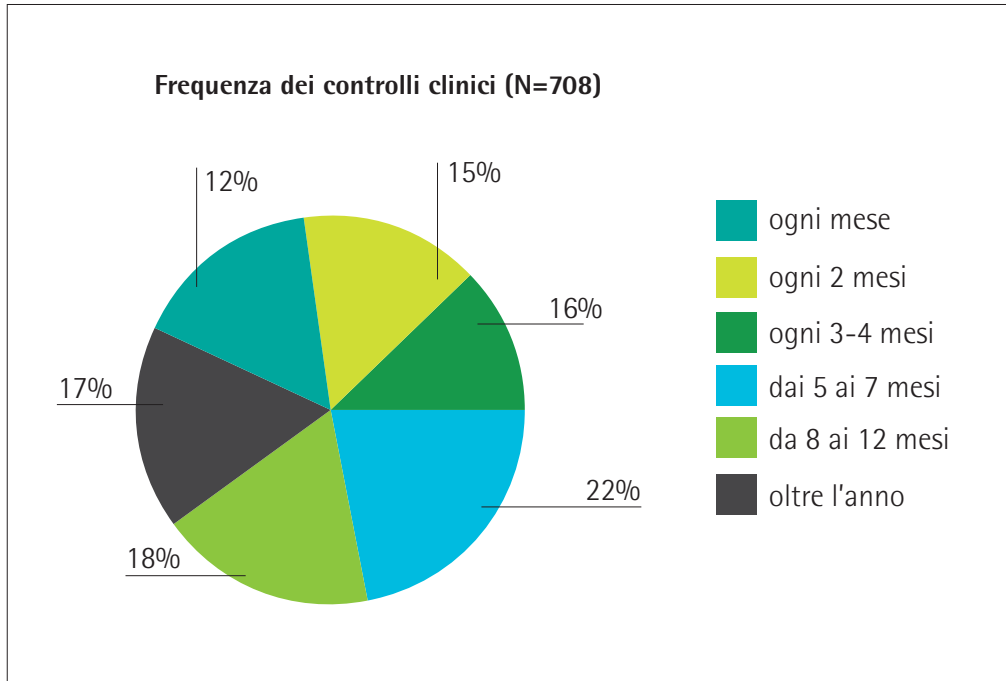
La lontananza dal centro di cura spiega forse perché il 25% dei pazienti vorrebbe controlli più frequenti, anche se non sono certo pochi i pazienti che vengono sottoposti a controlli con frequenza mensile o bi-mensile. La malattia influenza notevolmente lo stato emotivo del paziente sclerodermico, la sua vita sociale e lavorativa e le relazioni con i propri familiari:

Il 56% dei pazienti ritiene di avere un handicap a causa della malattia e il 36% afferma di aver perduto fiducia in se stesso e il 45% afferma di provare imbarazzo nelle relazioni pubbliche, a causa della malattia. Colpisce il fatto che

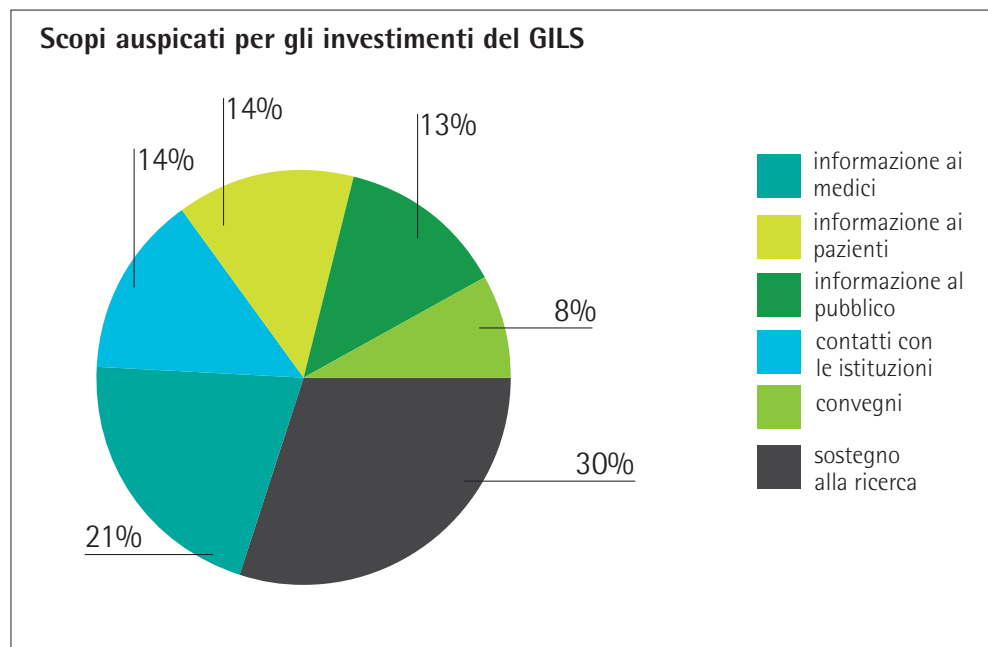
il 37% dei pazienti afferma di aver la sensazione di non essere creduta dagli altri e di essere ritenuto ipocondriaco, che il 31% dei pazienti non si sente compreso dalla propria famiglia e ben il 57% non si ritiene compreso dagli amici. Non sorprende perciò che, per sentirsi meglio accettati il 42% dei pazienti cerca di nascondere i sintomi ai propri familiari e il 70% cerca di farlo nella vita di relazione.

Delle 708 persone che hanno risposto al questionario, 315 affermano di svolgere o di aver svolto un'attività lavorativa extra-familiare. Di queste 315, 76 non si sentono più in grado di svolgere un lavoro a tempo pieno, mentre 98 affermano di aver perduto il lavoro a causa della malattia 102 affermano che la malattia ha cambiato l'atteggiamento del datore di lavoro nei loro confronti.

Interessante è il rapporto che emerge tra i pazienti che hanno risposto al questionario del GILS. Se il 94% dei pazienti ha affermato di aver già conosciuto il GILS prima che gli venisse proposto il questionario; 579 pazienti su 708 affermano di conoscere bene l'attività del GILS, attraverso la stampa, il sito Internet o il giornalino; l'87% si dice soddisfatto o molto soddisfatto dall'attività del GILS e solo l'1% non si ritiene molto soddisfatto.



Nonostante ciò, solo il 57% afferma di essere iscritto all'associazione e solo il 17,5% afferma di partecipare assiduamente alle attività dell'associazione e un altro 37% di farlo in maniera non costante. Infine, alla domanda: cosa ti piacerebbe che l'associazione sviluppasse maggiormente, il 47% ha affermato di voler un maggior sostegno alla ricerca, il 31% una maggiore informazione ai medici di base, il 21% un maggior contatto con le istituzioni (ogni paziente poteva scegliere più di una risposta).



## Ringraziamenti

*Desidero ringraziare tutti i medici e le infermiere del Centro e in particolare la Dott. Monica Caronni, che hanno saputo interpretare e trasmettermi i problemi, i dubbi e i timori delle persone affette da Sclerosi Sistemica e consigliarmi quindi la stesure di questo lavoro. Ancora grazie perchè, i medici e le infermiere del Centro con il loro entusiasmo sanno infondere ai malati la voglia di lottare contro questa terribile malattia. Un grazie particolare a Carla Garbagnati Crosti, presidente GILS, senza la cui affettuosa sollecitazione questa nuova versione non avrebbe mai visto la luce.*

*Prof. Raffaella Scorza*

Questa edizione è stata realizzata  
con il contributo di:



## Cos'è il Gils:

Il GILS, Gruppo Lotta italiana alla Sclerodermia, è un Associazione Onlus, iscritta all' Albo della Regione Lombardia.  
Ha sede a Milano dal 1993  
ma opera su tutto il territorio nazionale



Il GILS aderisce all'Istituto Italiano della Donazione che verifica l'utilizzo efficace e trasparente dei fondi raccolti.