

## 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 traslucido 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)

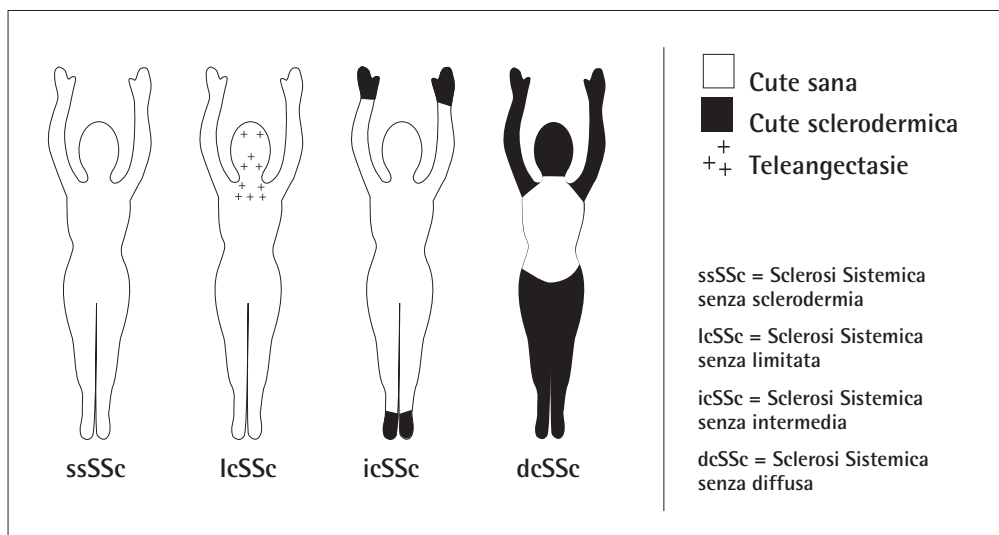


Figura 3

## La malattia è uguale nell'uomo e nella donna?

Tabella 3

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.

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

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.

## 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
Capillaroscopia	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.

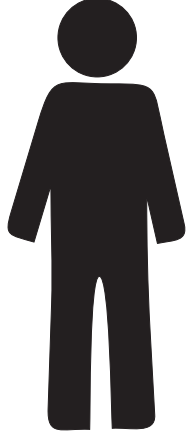
### Come si fa a capire che la malattia è in piena attività?

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	
0 1 2 3	Dita	0 1 2 3	
0 1 2 3	Mano	0 1 2 3	
0 1 2 3	Avambraccio	0 1 2 3	
0 1 2 3	Braccio	0 1 2 3	
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	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	

**Score**

- 0= Cute normale
- 1= Pastosità, cute difficilmente sollevabile in pliche
- 2= Cute non sollevabile in pliche
- 3= Cute completamente adesa ai capi ossei con scomparsa annessi cutanei



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

Fig. 4 medico ricorre con parsimonia ponderata