

Il QUADERNO della **SCLEROSI SISTEMICA:**

appunti e note



Lega Italiana

sclerosi sistemica onlus

Informàti per informare.

SCLEROSI SISTEMICA



La LEGA ITALIANA SCLEROSI SISTEMICA Onlus ha promosso e pubblicato questo lavoro nell'intento di offrire a tutte le persone colpite da Sclerosi Sistemica (SSc) e ai loro familiari e amici uno strumento utile che, oltre a fornire una corretta informazione clinica terapeutica, contribuisca all'educazione del malato rispetto alla malattia, al come convivere con essa imparando a gestire la propria quotidianità e mantenendo il più a lungo possibile una buona qualità della vita.

Il quaderno non è inteso come guida medica né come strumento di auto-diagnosi e non vuole sostituire il consulto con medici accreditati. Lo abbiamo intitolato "appunti e note" perché è in tale forma che è nato, quando abbiamo richiesto l'intervento dei vari specialisti che hanno contribuito a una prima ricomposizione delle tante sfaccettature di questa complessa patologia.

Ricordiamo sempre che prima di intraprendere un qualsiasi percorso è necessaria la valutazione del quadro clinico personale, che può essere eseguita solo da professionisti in grado di riconoscere i sintomi come segni specifici riconducibili a questa malattia sistemica.

Gli eventuali farmaci e terapie citati in questo lavoro sono pubblicati a mero titolo di informazione; il quaderno non è da intendersi quale strumento pubblicitario per professionisti, associazioni di categoria o aziende farmaceutiche. Anche la decisione di avvalersi di un centro di cura è una libera scelta del paziente e deve essere concordata con il medico specialista di riferimento.

Sebbene ad oggi non siano disponibili terapie in grado di bloccare la malattia, sappiamo che la diagnosi precoce, la stadiazione della compromissione d'organo (con esami di laboratorio ed esami strumentali) e l'utilizzo di farmaci specifici, già nelle prime fasi, permettono di rallentare la progressione della malattia e di prevenirne le numerose complicanze.

Una corretta informazione e un'adeguata conoscenza della malattia sono fondamentali: per questo la LEGA ITALIANA SCLEROSI SISTEMICA Onlus continua nella sua azione di sensibilizzazione ed educazione, promuovendo campagne ed iniziative sul territorio nazionale.

1. CONOSCERE LA <i>SCLEROSI SISTEMICA</i> (SSc)	pag. 04	4. APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA <i>SCLEROSI SISTEMICA</i> (SSc)	pag. 80
- Perché <i>Sclerosi Sistemica</i> (SSc) e non Sclerodermia?	pag. 04	• ORGANIZZARE UN'ASSISTENZA MULTIDISCIPLINARE: UN TENTATIVO IN OPERA	pag. 80
- La dimensione del problema	pag. 06	• APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA <i>SCLEROSI SISTEMICA</i> (SSc)	pag. 83
• IL QUADRO CLINICO	pag. 08	5. I PROGRAMMI	pag. 87
I sottogruppi di malattia	pag. 08	• IL SUPPORTO PSICOLOGICO	pag. 87
Le manifestazioni cutanee	pag. 11	• L'ASPETTO UMANO E RELAZIONALE MEDICO-PAZIENTE	pag. 89
- Le lesioni digitali sclerodermiche	pag. 11	• IL DOLORE NELLA <i>SCLEROSI SISTEMICA</i> (SSc): L'IMPORTANZA DELLA TERAPIA ANALGESICA	pag. 92
- La calcinosi	pag. 14	• LA RIABILITAZIONE E L'ATTIVITÀ MOTORIA ADATTATA PER IL RECUPERO FUNZIONALE DEI MALATI CON <i>SCLEROSI SISTEMICA</i> (SSc)	pag. 94
Le manifestazioni vascolari	pag. 16	• LE MODIFICAZIONI MACRO E MICRO CIRCOLATORIE: L'ISCHEMIA	pag. 100
Le manifestazioni esofago-gastroenteriche	pag. 20	• L'IMPIEGO DELLE PROSTAGLANDINE NELLA PREVENZIONE E TERAPIA DELLE MANIFESTAZIONI ISCHEMICHE CUTANEE	pag. 102
Le manifestazioni polmonari	pag. 21	• IL PIEDE IN <i>SCLEROSI SISTEMICA</i> (SSc)	pag. 106
- L'interstiziopatia	pag. 21	• IL TRATTAMENTO LOCALE DELLE ULCERE CUTANEE	pag. 109
- L'ipertensione arteriosa polmonare	pag. 24	• IL TRATTAMENTO RIABILITATIVO DEL VOLTO DEL MALATO SCLERODERMICO	pag. 114
Le manifestazioni cardiache della <i>Sclerosi Sistemica</i> (SSc)	pag. 27	6. L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA	pag. 118
Le manifestazioni renali	pag. 31	• LA PROGRESSIVA INABILITÀ E PERDITA DELLA CAPACITÀ LAVORATIVA	pag. 118
Le manifestazioni articolari e muscolari	pag. 34	• IL DISAGIO	pag. 122
I quadri di sovrapposizione con altre malattie	pag. 37	• LA CRISI FAMILIARE	pag. 124
Sindrome di Sjögren e <i>Sclerosi Sistemica</i> (SSc)	pag. 40	• I GRUPPI DI AUTO AIUTO	pag. 127
• LA DIAGNOSI	pag. 42	7. LE POLITICHE SOCIO ASSISTENZIALI	pag. 129
- L'importanza della diagnosi molto precoce della <i>Sclerosi Sistemica</i> (SSc)	pag. 42	• IL DIRITTO ALLA SALUTE	pag. 129
Autoanticorpi	pag. 45	• ESENZIONE	pag. 131
Capillaroscopia	pag. 47	• L'INVALIDITÀ CIVILE E INPS. DOMANDA DI INVALIDITÀ CIVILE: PROCEDURE E DOCUMENTI NECESSARI	pag. 133
La valutazione dell'attività e della severità	pag. 51	• LA TERAPIA DOMICILIARE	pag. 135
• LA PROGnosi	pag. 54	8. GLOSSARIO	pag. 136
• LA TERAPIA	pag. 57		
2. RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI	pag. 60		
• È UNA MALATTIA EREDITARIA?			
• È UNA MALATTIA TRASMISSIBILE?			
• QUALI SONO I SOGGETTI COLPITI?	pag. 60		
• QUALI SONO GLI OSTACOLI AD UNA SANA VITA SESSUALE?	pag. 63		
• È POSSIBILE INTRAPRENDERE UNA GRAVIDANZA?			
• LA MENOPAUSA HA UN IMPATTO SUL DECORSO?	pag. 65		
3. LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA	pag. 70		
• ANALISI PROTEOMICA DELLA SALIVA E IDENTIFICAZIONE DI BIOMARKER SPECIFICI DI MALATTIA	pag. 70		
• L'AUTOTRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI	pag. 72		
• I CANNABINOIDI QUALI POTENZIALI AGENTI TERAPEUTICI NELLA <i>SCLEROSI SISTEMICA</i> (SSc)	pag. 75		
• FATTORI NON GENETICI NÉ AMBIENTALI NELLA PATOGENESI DELLA <i>SCLEROSI SISTEMICA</i> (SSc): EPIGENOMICA	pag. 76		



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

PERCHÉ SCLEROSI SISTEMICA (SSc) E NON SCLERODERMIA?

Prof. Gabriele Valentini

Professore Ordinario di Reumatologia nella Seconda Università di Napoli

Il termine *sclerodermia*, “*pelle dura*”, fu utilizzato per la prima volta da Giovan Battista Fantonetti nel 1836, quindi definitivamente introdotto nel lessico medico, da Elie Gintrac nel 1847, per indicare una condizione morbosa caratterizzata da aumento di consistenza della cute. Negli anni (secoli) successivi, esso è stato utilizzato soprattutto, ed erroneamente, per riferirsi alla *Sclerosi Sistemica* (SSc), a dispetto del fatto che le condizioni caratterizzate da tale reperto clinico siano molteplici, preferendo, per identificare queste ultime, l’aggiunta al sostantivo “*scleroderma*” dell’aggettivo “*localised*” oppure l’uso di termini più precisi quali *Fascite diffusa*, *Scleredema di Bushke*, *Scleromixedema* etc.

Questa posizione nosografica con ogni probabilità nasce con lo storico articolo di Goetz (RH) *Pathology of progressive systemic - sclerosis (generalize - dscleroderma) with special reference to changes in the viscera. ClinProc 1945; 4:337-92*, in cui viene sottolineata la natura sistemica, multi-distrettuale della malattia, ne vengono precisate le manifestazioni a carico degli organi interni, ma si continua ad utilizzare il termine *scleroderma*, sia pure accompagnato dall’aggettivo “*generalized*”. Il termine *scleroderma* (o *sclerodermie* o *sclerodermia*), peraltro, ha continuato ad essere utilizzato in questa accezione anche molto recentemente, essendo i capitoli di molti trattati internazionali dedicati alla malattia intitolati “*Scleroderma (SystemicSclerosis - SSc)*”.

L’uso di un termine concettualmente sbagliato, ma consacrato dalla storia, costituisce, nel ristretto ambito della letteratura rivolta alla classe medica in generale ed agli specialisti della materia in particolare, un errore metodologico privo di reali conseguenze: è difficile immaginare che un medico, per di più abituato a confrontarsi con pazienti affetti da queste condizioni, possa essere indotto ad una qualsivoglia confusione.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Il fatto che la *sclerodermia circoscritta o localizzata* e la *Sclerosi Sistemica* (SSc) condividano solo alcuni aspetti morfologici e si differenzino sul piano clinico, prognostico e terapeutico, **COSTITUENDO, QUINDI, MALATTIE DISTINTE**, rende, invece, un tale errore gravio di conseguenze negative se ci si trasferisce sul piano del volontariato ed, in particolare, su quello delle Associazioni di pazienti. L’analisi dei percorsi delle Associazioni di pazienti in Italia e nel mondo fa emergere l’esigenza di una caratterizzazione il più possibile netta, infatti:

- i pazienti di sclerodermia localizzata o circoscritta si trovano a discutere di aspetti a loro estranei e, in alcuni casi, vivono nel terrore che la propria condizione possa “virare” (Sic!), il che nella realtà non avviene mai: in quei rarissimi casi in cui sono presenti entrambe le condizioni si tratta di una sovrapposizione che, per quanto riguarda sia la sclerodermia circoscritta sia la *Sclerosi Sistemica* (SSc), è possibile con altre malattie quali ad es. il lupus sistemico;
- d’altro canto, ciò che più interessa in questa sede, i pazienti di *Sclerosi Sistemica* (SSc) vedono diluiti i propri interessi e non possono sostenere un modello di assistenza consono alla sola propria condizione senza creare una qualche incomprensione.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Dott.ssa Giovanna Cuomo

Ricercatore in Reumatologia U.O. Reumatologia Seconda Università di Napoli

L'incidenza di questa patologia è stimata tra i 4 e i 20 nuovi casi per 1.000.000 per anno e per la prevalenza tra i 30 e 450 casi per 1.000.000; sono circa 25.000 le persone colpite in Italia, con 1000 nuovi casi annui soprattutto tra le donne (70-80% dei casi). La quasi totalità dei casi si realizza in assenza di predisposizione familiare evidente e di qualsivoglia agente esterno noto. Sono, però, descritti casi di familiarità e la prevalenza della malattia è aumentata in soggetti esposti a polveri di silicio, ad alcuni solventi organici e ad epossiresine.

Recenti studi riportano un aumentato rischio di mortalità nei soggetti affetti da SSc, oscillante tra 1.5 e 7.2, rispetto alla popolazione di controllo. Ancora oggi tuttavia è la patologia del tessuto connettivo con la prognosi peggiore ed è spesso una malattia invalidante che compromette la qualità di vita del paziente. **Una diagnosi precoce è fondamentale per avviare un trattamento efficace** al fine di attenuare l'evoluzione della malattia, mantenere la qualità di vita, evitare o ridurre i danni d'organo riducendo pertanto anche quello che rappresenta un importante costo socioeconomico.

Segno distintivo della malattia, che contraddistingue il 90-95% dei pazienti affetti, è la presenza di autoanticorpi specifici (anticorpi anti-topoisomerasi I e anticorpi anti-centromero).

Tuttavia la metà dei pazienti sclerodermici è sieronegativo a questi anticorpi, risultando positivo solo alla ricerca di anticorpi anti-nucleolo. Quasi tutti i pazienti con una SSc in fase precoce inoltre presentano un pattern capillaroscopico alterato. La presenza di un pattern capillaroscopico anomalo in pazienti con *fenomeno di Raynaud* isolato è evocativo della futura evoluzione in una malattia del tessuto connettivo.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

La diagnosi di SSc è piuttosto semplice nelle fasi di malattia conclamata, in cui l'impegno sclerotico della cute coesiste con il *fenomeno di Raynaud* e con manifestazioni o reperti laboristico-strumentali di impegno degli organi interni. Attualmente viene effettuata in base ai criteri ACR (1980) che richiedono la presenza di sclerosi cutanea prossimalmente alle articolazioni metacarpofalangee o metatarsofalangee, o la presenza di due dei tre criteri secondari (sclerodattilia, ulcere digitali, o fibrosi polmonare).

Purtroppo questi criteri consentono una diagnosi solo in fasi caratterizzate da fibrosi tissutale, che è solo parzialmente reversibile e può portare a disfunzioni degli organi colpiti. Una diagnosi precoce può consentire di aggredire la malattia in una fase ancora reversibile attraverso un trattamento appropriato, al fine di bloccarne l'evoluzione, mantenere la qualità di vita e di evitare danni d'organo.

In una recente applicazione della *Delphitechnique* sono stati identificati come necessari per una diagnosi molto precoce di SSc quattro segni/sintomi:

1. *fenomeno di Raynaud*
2. dita gonfie (scleredema)
3. ANA, anticorpi specifici (anticorpi anti-centromero, anticorpi anti-topoisomerasi I)
4. alterazioni alla capillaroscopia.

Gli esperti hanno allora identificato il *fenomeno di Raynaud*, l'ANA positività e lo scleredema come "bandiere rosse"; tra questi segni, almeno due devono essere presenti per poi procedere ad identificare la presenza, come strumento diagnostico, di anticorpi specifici e alterazioni alla capillaroscopia.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

IL QUADRO CLINICO

I sottogruppi di malattia

Prof. Gabriele Valentini

Professore Ordinario di Reumatologia nella Seconda Università di Napoli

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) è una malattia autoimmune sistemica reumatica caratterizzata da deposizione di collagene e di altri costituenti della matrice connettivale nell'interstizio della cute e degli organi interni bersaglio (apparato digerente, cuore, polmoni, reni, articolazioni, tendini e muscoli) e dalla presenza, a questi stessi livelli, di alterazioni vascolari, preminentemente micro vascolari, consistenti in dilatazione e/o rarefazione dei capillari. La natura autoimmune è testimoniata dalla presenza di infiltrati linfocitari perivascolari nelle fasi iniziali e dal riscontro lungo tutto il decorso della malattia di autoanticorpi specifici, cosiddetti marcatori.

I pazienti di SSc offrono a considerare un'altissima variabilità nell'espressione del quadro clinico, sia fra pazienti diversi alla presentazione, sia nello stesso paziente in fasi diverse della sua malattia. Questa realtà ha indotto da tempo ricercatori diversi a proporre l'esistenza di sottogruppi che, al giorno d'oggi, sono differenziati sulla base della massima estensione della sclerosi cutanea (dita \pm volto +, in alcuni casi, arti, +, in altri casi, tronco), dal tipo di autoanticorpo marcatore presente (anti-centromero, anti-ScI-70, anti-RNA-polimerasi, anti-fibrillarina, anti-Th-To9) e dalle caratteristiche del microcircolo quali emergono all'esame videocapillaroscopico del vallo ungueale (principalmente megacapillari e/o aree avascolari).

La Tabella 1 elenca le caratteristiche dei 2 sottogruppi fondamentali precisate da alcuni autorevoli studiosi nel 1988, sotto la guida di Carwile LeRoy. La realtà clinica, come avviene molto spesso, sfugge allo schematismo di una classificazione rigida in sottogruppi mutuamente escludentesi. In particolare, telangectasie, calcificazioni ed ipertensione arteriosa polmonare possono svilupparsi anche in



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

pazienti di SSc a sclerosi cutanea diffusa così come un'interstiziopatia polmonare, una miocardiopatia e, sia pur raramente, una crisi renale sclerodermica possono realizzarsi anche in casi di SSc a sclerosi cutanea limitata. L'interessamento dell'apparato gastroenterico alto (esofago) è frequentissimo, nelle fasi iniziali, in entrambi i sottogruppi, mentre quello del piccolo intestino si realizza soprattutto nei pazienti di *Sclerosi Sistemica* (SSc) a sclerosi cutanea limitata e lunga durata di malattia.

TABELLA 1

Sottogruppi di *Sclerosi Sistemica* (SSc) SSCc (Caratteristiche principali)

A sclerosi cutanea diffusa

- Interessamento della cute del tronco in aggiunta a quella degli arti
- Intervallo breve (<1 anno) fra l'esordio del *fenomeno di Raynaud* e quello della sclerosi cutanea
- Presenza di sfregamenti tendinei al movimento di caviglie, ginocchia, polsi, spalle, gomiti
- Coinvolgimento, nei primi anni di malattia, dell'esofago e di altri segmenti del tubo gastroenterico, dei polmoni (alveolite fibrosante), dei reni (crisi renale sclerodermica) e del miocardio (fibrosi, vasculopatia delle piccole arterie coronariche intramiocardiche)
- Assenza di anticorpi anti-centromero (ACA); maggiore frequenza di anti-ScI-70
- Presenza di aree avascolari alla videocapillaroscopia del vallo ungueale

A sclerosi cutanea limitata

- Sclerosi cutanea assente o confinata a mani, volto, arti fino al gomito o al ginocchio
- Lungo intervallo (anni, occasionalmente decenni) fra l'esordio del *fenomeno di Raynaud* e quello della sclerosi cutanea
- Sviluppo tardivo di telangectasie, calcificazioni cutanee, neuropatia del trigemino, ipertensione arteriosa polmonare
- Presenza nel 60% dei casi di ACA
- Presenza, alla videocapillaroscopia, di megacapillari, ma non di aree avascolari



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Gli studi successivi al 1988 hanno permesso di scoprire autoanticorpi marcatori aggiuntivi ai 2 classici iniziali e, soprattutto, di precisare che, in alcuni casi (ad es. anti-Scl-70 ed interstiziopatia polmonare) l'associazione fra l'anticorpo e la manifestazione è più stretta di quella fra la manifestazione ed il sottogruppo clinico (i.e. valutato sulla base della sola estensione della sclerosi cutanea).

La Tabella 2 elenca le principali associazioni riscontrate.

TABELLA 2
Correlazioni cliniche dei diversi autoanticorpi marcatori nella SSc

Anti-Scl-70	Interstiziopatia polmonare
Anti-Th-To	Ipertensione polmonare e impegno del piccolo intestino in SSc a sclerosi cutanea limitata
Anti-RNA polimerasi	Crisi renale sclerodermica
Anti-fibrillarina	Ipertensione polmonare in SSc a sclerosi cutanea diffusa
Anti-Pm-Scl	Overlap fra polimiosite e SSc

In conclusione, l'identificazione del sottogruppo di malattia fondato inizialmente sull'estensione della sclerosi cutanea ed arricchito della definizione della specificità autoanticorpale, costituisce una tappa fondamentale del processo diagnostico ed aiuta il clinico ad immaginare l'alveo nel quale si dipanerà il decorso del suo paziente.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Le manifestazioni cutanee

Le lesioni digitali sclerodermiche: la gestione e le nuove prospettive terapeutiche

Dott.ssa Caterina Naclerio

U.O. Reumatologia - P.O. Scarlato - Scafati (SA)

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) è una malattia generalizzata del tessuto connettivo caratterizzata da vasculopatia obliterante dei vasi del microcircolo e da deposizione di collagene e di altri componenti della matrice nell'interstizio.

Sia la fibrosi cutanea sia soprattutto le alterazioni vascolari, rappresentano le cause principali della genesi delle lesioni cutanee, più o meno estese, spesso multiple a localizzazione periferica.

Le sedi più colpite dalle ulcere sono rappresentate dalla sommità delle articolazioni interfalangee prossimali (IFP) e delle articolazioni interfalangee distali (IFD) con interessamento del livello peri-sottoungueale.

Le ulcere digitali hanno un andamento cronico, sono estremamente dolorose e determinano un notevole impatto psicologico nel paziente sclerodermico, in quanto alterano la qualità di vita. Fondamentali diventano perciò sia la prevenzione primaria, che ha lo scopo di evitare la formazione di ulcere, sia la cura precoce delle prime manifestazioni ulcerose digitali al fine di impedire le importanti complicanze.

La gestione di un'ulcera digitale è particolarmente complessa e comporta una terapia locale ed un approccio terapeutico sistemico.

Il paziente affetto da SSc deve essere soprattutto inquadrato nel suo contesto familiare e sociale in quanto occorre fare un'importante informazione relativa alla cura personale, alle norme igieniche, alle abitudini alimentari e soprattutto alle basilari regole di disinfezione. Accanto ai suggerimenti relativi all'uso di capi di abbigliamento caldi e che coprano bene le estremità ed il tronco, al paziente affetto da SSc vanno consigliati infatti un buon apporto idrico ed una completa alimentazione ricca di proteine, nonché l'uso di creme emollienti.

CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

La terapia locale prevede la detersione dell'ulcera mediante l'eliminazione di tessuto devitalizzato, la disinfezione con l'utilizzo di disinfettanti diluiti al 5% e le medicazioni. Tutte queste fasi devono portare al favorire il tessuto di granulazione.

La terapia sistemica si basa sull'uso di farmaci quali i *ca-antagonisti* soprattutto *diidropiridinici* che sono potenti vasodilatatori e degli analoghi delle *prostaciline* che determinano la vasodilatazione, ma al tempo stesso, inibiscono l'espressione delle molecole di adesione sull'endotelio e perciò la sua attivazione. Per bloccare l'azione dell'*endotelina* è stata creata una nuova classe di farmaci, fra cui il *Bosentan* che, interagendo con specifici recettori dell'*endotelina*, ne impedisce l'azione, risultando in questo modo potente Anti-vasocostrittorio, Anti-fibrotico e Anti-proliferativo. Proprio per i suoi effetti il *Bosentan*, farmaco inizialmente utilizzato per la cura dell'ipertensione polmonare, è stato testato anche in pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc) con complicazioni cutanee quali le ulcere cutanee digitali.

Confrontando alcuni pazienti che hanno ricevuto il *Bosentan* al dosaggio di 625 mg somministrato due volte al giorno per 4 settimane, per poi aumentare il dosaggio a 125 mg sempre in doppia somministrazione giornaliera per 20 settimane, con un gruppo di controllo che ha assunto un placebo per 32 settimane consecutive, vi è stata un'incidenza significativamente minore di nuove lesioni cutanee digitali. In particolare i pazienti sotto terapia hanno manifestato circa 2 ulcere nuove (tra 1,7 e 2,1) meno rispetto ai controlli, ove si sono sviluppate in media 3 nuove lesioni (tra 2,4 e 3,0).

Tali dati sono assai interessanti oltre che confortanti. Infatti mettono in evidenza come il *Bosentan* risulti efficace nella prevenzione delle ulcere digitali. Il suo effetto appare particolarmente significativo in un sottogruppo di pazienti più gravi che, all'inizio dello studio, presentava maggior compromissione cutanea, caratterizzata dalla presenza di più di 3 ulcere digitali.

CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

L'analisi dei test relativi alla qualità della vita dei pazienti, ha messo in luce un progressivo incremento della funzionalità articolare delle mani dei pazienti in trattamento con il *Bosentan* con miglior capacità a svolgere le comuni attività quotidiane, la cura e l'igiene personale (mangiare, vestirsi, lavarsi, etc). L'associazione *Bosentan* ed *Iloprost* comporta precoce miglioramento delle ulcere digitali e riduzione dei tempi di degenza nel paziente affetto da SSc (fig.1-fig.2).

Ulteriori studi occorrono per una più accurata gestione del paziente affetto da SSc con ulcere digitali.

FIGURA 1 - Ulcere digitali tempo "0"



FIGURA 2 - Dopo 4 mesi di terapia di associazione prostanoidi + Bosentan



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

La calcinosi

Dott. Piergiorgio Delvino

Direttore Struttura Complessa di Reumatologia Ospedale S.Andrea-Vercelli

In corso di malattie autoimmuni del tessuto connettivo possono evidenziarsi, con frequenza variabile, delle calcificazioni ectopiche definite calcinosi e, in particolare nella *Sclerosi Sistemica* (SSc) limitata, in quella variante definita con l'acronimo **C.R.E.S.T.** (Calcinosi, Raynaud, Esofagopatia, Sclerodattilia, Teleangectasie), sono patognomiche e rilevanti.

L'associazione con la *Sclerosi Sistemica* (SSc) è stata descritta per la prima volta nel 1911 da Thibierge e Weissenbach e da allora tali calcificazioni sono riferite nel 10-30% dei casi; presentano dimensioni che variano da pochi millimetri a qualche centimetro e sono state osservate al microscopio elettronico come aggregati di cristalli insolubili, prevalentemente di fosfato e carbonato di calcio.

Il meccanismo fisiopatologico della loro formazione è ancora poco chiaro: non sono presenti turbe del metabolismo fosfo-calcico e le teorie che presumono alterazioni locali tra cui gli eventi microtraumatici, con conseguente danno flogistico-ischemico, sono le più sostenute.

Si localizzano prevalentemente nel tessuto cutaneo e sottocutaneo ma anche nei muscoli, nelle guaine tendinee, nelle borse, nelle articolazioni e nei nervi periferici. Possono essere asintomatiche e rilevate occasionalmente da una radiografia oppure essere responsabili di sintomatologia variabile a seconda della loro localizzazione.

Possono presentarsi con consistenza più o meno dura e aderenti o meno ai piani profondi, talora provocando delle reazioni infiammatorie locali che danno origine a dolore, colliquazione e ulcerazioni con fuoriuscita di materiale cremoso-calcareo con frequenti e persistenti problemi di sovrainfezione e di cicatrizzazione.

CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

FIGURA 1 - Calcinosi

La sede prediletta è rappresentata dai polpastrelli delle dita delle mani (figura 1) ma può interessare ogni parte del corpo, con segnalazioni sporadiche anche di un ruolo compressivo radicolare o midollare a carico dei segmenti vertebrali cervicali e lombari. Si riscontrano in tutti gli stadi ed in tutte le forme di scleroderma ma prediligono i casi con un impegno cutaneo severo, con una importante espressione teleangectasica e con un quadro capillaroscopico particolarmente alterato; si esprimono inoltre frequentemente in presenza di anticorpi anti centromero, senza una specifica correlazione con la gravità dell'impegno vascolare.



FIGURA 2 - Calcinosi

Le radiografie tradizionali (figura 2) sono sufficienti ad identificarle nelle parti molli e a seguirne l'evoluzione: inizialmente piccole, disomogenee e rarefatte, quindi dense ed ispessite, capaci nel tempo di frammentarsi e drenarsi attraverso la cute, mentre altre volte riassorbirsi senza sintomatologia e senza apparente giustificazione.



Non esiste ad oggi un trattamento specifico; sono state proposte numerose condotte terapeutiche la cui efficacia è stata invalidata dall'assenza di studi controllati e significativi oltre che dalla possibilità di una loro scomparsa spontanea. L'uso di farmaci calcio antagonisti, proposti da tempo per limitare il *fenomeno di Raynaud*, ed in particolare il "Diltiazem" ad alto dosaggio, sembrerebbe in grado di migliorare l'evoluzione clinica e radiologica della calcinosi. Il "Warfarin", anticoagulante orale antagonista della vitamina K, determinerebbe, se prescritto precocemente, una ridotta concentrazione tissutale dell'acido gammacarbossiglutamico responsabile, secondo alcuni autori, della formazione delle calcificazioni.

CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Risultati altermi sono stati ottenuti con bisfosfonati, probenecid e minociclina così come scarsamente produttivi sono stati gli approcci con ionoforesi e laserterapia. La soluzione chirurgica va riservata a casi mirati per il rischio di infezioni e di cicatrici retraenti.

Le manifestazioni vascolari

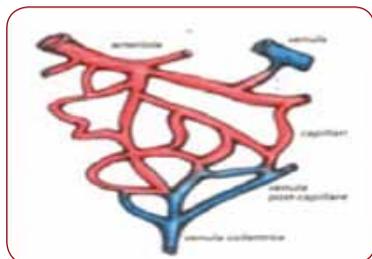
Dott. Giorgio Serino

Immunoreumatologia e Medicina Interna - Primario UO Medicina I e Medicina Vascolare - Ambulatorio Ipertensione Polmonare e Microcircolo IRCCS Policlinico San Donato, Milano

Nella *Sclerosi Sistemica* (SSc) i vasi sanguigni sono coinvolti in maniera costante e complessa: si parla infatti di *vasculopatia sclerodermica* (VS). La *vasculopatia sclerodermica* è caratterizzata da due situazioni caratteristiche:

- l'interessamento dei microscopici vasi capillari (dove avviene lo scambio di ossigeno e sostanze tra il sangue e i tessuti) che vanno incontro a progressiva riduzione del proprio lume fino all'occlusione completa.
- l'interessamento delle piccole arterie, da cui originano i vasi capillari stessi (figura 1), nelle quali avviene una vera e propria trasformazione strutturale con progressivo rimodellamento degli strati di cellule che costituiscono le pareti stesse delle arteriole; queste ultime infine perderanno sia elasticità sia la peculiare capacità di dilatarsi o restringersi in base alle fisiologiche necessità di quel tessuto (ossigenazione, nutrimento, termoregolazione, ecc). La cute sarà particolarmente e precocemente interessata dalla vasculopatia sclerodermica.

FIGURA 1 - Anatomia del circolo capillare



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Infatti la prima manifestazione della malattia sclerodermica, presente nel 96% dei pazienti, è il *fenomeno di Raynaud* (FR) che dipende appunto dalla disfunzione del microcircolo cutaneo delle mani e dei piedi.

Il *fenomeno di Raynaud* consiste in una rapida paralisi costrittiva (*vasospasmo*) dei capillari cutanei delle dita delle mani scatenata dal freddo o da emozioni e in grado di provocare intenso pallore delle parti; seguiranno una fase di ristagno del sangue in quel territorio e le dita diverranno cianotiche e infine la terza fase in cui domina la dilatazione del microcircolo con intenso colorito rosso della cute. Il *fenomeno di Raynaud* può interessare anche le dita dei piedi, la punta del naso, i padiglioni auricolari e le palpebre e perfino la lingua.

Il *fenomeno di Raynaud* non è sintomo precoce solo della Sclerosi Sistemica (SSc) ma compare in altre malattie mediate dal sistema immunitario quali il lupus, l'artrite reumatoide ed altre ancora. Il *fenomeno di Raynaud* è inoltre frequentemente presente in soggetti peraltro sani, in particolare giovani donne. In questi casi si parla di *fenomeno di Raynaud* primario cioè non associato ad altre patologie e dipende da alterata regolazione del tono vascolare del circolo capillare cutaneo dovuto a fenomeni ormonali e/o neurovegetativi vascolari.

FIGURA 2 - Capillari normali fotografati durante Videocapillaroscopia

In presenza di *fenomeno di Raynaud* è indispensabile eseguire accertamenti specialistici al fine di escludere appunto una malattia immuno-mediata. Tra gli esami di screening è fondamentale la videocapillaroscopia (VCS) ovvero la visione diretta mediante una video-microtelecamera proprio del microcircolo cutaneo dove questo è ben visibile ovvero nella cuticola delle unghie delle mani. (figura 2)

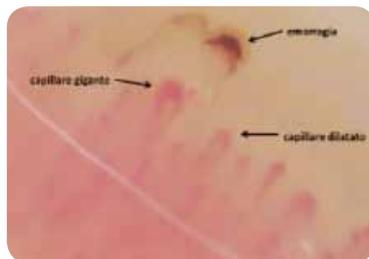


CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

In maniera del tutto non invasiva e senza alcun fastidio per il paziente si possono osservare e fotografare i capillari di tutte le dita delle mani (e volendo anche dei piedi) ricercando aspetti patologici e non del microcircolo.

Nella *Sclerosi Sistemica* (SSc) la videocapillaroscopia evidenzia alterazioni peculiari di vario grado in base alla gravità della vasculopatia. Ad esempio si evidenzieranno micro emorragie e dilatazione delle anse capillari con formazione di capillari giganti (figura 3) fino alle forme avanzate dove il microcircolo è completamente scomparso: si parla infatti di deserto capillare.

FIGURA 3 - *Sclerosi Sistemica*, quadro patologico "attivo"



Il tempo che intercorre dalla comparsa del *fenomeno di Raynaud* alle manifestazioni più gravi, fino alla sclerosi cutanea, è molto variabile: breve (circa un anno) nelle forme diffuse e decisamente più lungo (decenni) in quelle limitate.

Se non precocemente riconosciuta e trattata la vasculopatia sclerodermica condurrà a vere e proprie ischemie acute e croniche delle dita di mani e piedi con morte dei tessuti e formazione di dolorose ulcere necrotiche di difficile guarigione, dove spesso l'unica soluzione terapeutica sarà purtroppo l'amputazione della falange o dell'intero dito.

La *vasculopatia sclerodermica* non interessa solamente la cute ma può interessare anche il microcircolo polmonare e quello di altri organi come il cuore, l'apparato gastroenterico ed il rene.

L'esame *videocapillaroscopico* consente, nel paziente sclerodermico, di esprimere una valutazione indiretta anche della condizione microvascolare degli altri organi ed apparati interessati dalla malattia, in particolare dell'ipertensione arteriosa polmonare.

La *vasculopatia sclerodermica*, con le sue manifestazioni cliniche (*fenomeno di Raynaud*, ulcere cutanee, ecc.), necessita di interventi terapeutici precoci e mirati. In particolare l'uso di vasodilatatori orali e

CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

specifici come la "*Nifedipina*" (un calcio-antagonista noto ed utilizzato da decenni nella cura dell'ipertensione arteriosa) ed endovenosi come "*Iloprost*" (o altri analoghi delle prostaglandine purtroppo per solo utilizzo endovenoso) riducono la frequenza e la gravità degli attacchi di *fenomeno di Raynaud*.

Recentemente il *Bosentan*, rappresentante di una nuova classe di farmaci inibitori del recettore dell'*endotelina* (una proteina potente costrittrice del microcircolo e coinvolta anche nella *vasculopatia sclerodermica*), già utilizzato con successo nella ipertensione arteriosa polmonare, pur non dimostrando efficacia diretta nel trattamento del *fenomeno di Raynaud* e delle ulcere digitali, è in grado di prevenire e ridurre la formazione di nuove ulcere.

Infine non dovranno assolutamente essere trascurate le misure di prevenzione ed igiene personale elencate nella tabella seguente:

1. Evitare esposizione alle basse temperature
2. Nei mesi freddi mantenere sempre mani e piedi caldi con indumenti adeguati (utilizzare guanti e calze tecnici da sci o alta quota, in seta o pile, ricoperti con un secondo paio di guanti di taglia più grande).
3. Non indossare indumenti elasticizzati e/o attillati (pantaloni, tute, ecc.).
4. Utilizzare scarpe comode e ben isolate dal terreno privilegiando il calore e non la moda.
5. In inverno indossare sempre il cappello e la sciarpa (molta parte del calore del corpo è dispersa attraverso la testa).
6. Durante i lavori domestici utilizzare sempre acqua calda proteggendo le mani con guanti in gomma e felpati.
7. Abolire il fumo di sigaretta (costrittore delle arterie).
8. Ridurre tè e caffè (costrittori delle arterie).
9. Evitare l'utilizzo di farmaci ad azione vasospastica consultando il vostro Medico di famiglia: beta bloccanti, clonidina, ergotamina e derivati, farmaci per l'emicrania, triptanici, agonistidei recettori della serotonina, vasocostrittori nasali spray.
10. Evitare stress emotivi.
11. Non utilizzare strumenti di lavoro vibranti (anche il pianoforte!).
12. In inverno curare con particolare attenzione l'igiene delle dita di mani e piedi.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Le manifestazioni esofago-gastroenteriche

Prof. Roberto Perricone

Cattedra Unità Operativa Complessa di Reumatologia Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata

Il coinvolgimento dell'apparato gastroenterico nella *Sclerosi Sistemica* (SSc) si manifesta, pressoché nella totalità dei casi, con alterazione della motilità, causata dalla fibrosi a livello di tale apparato.

Tale problematica si evidenzia soprattutto con sintomi quali il reflusso gastro-esofageo, provocato da alterazioni del tono dello sfintere esofageo inferiore (LES), e la disfagia, causata da alterazioni della motilità dei due terzi distali dell'organo. A questa situazione va ad aggiungersi un corteo di sintomi anch'essi manifestazioni della dismotilità esofagea, quali il senso di ripienezza post-prandiale e la sazietà precoce, che il più delle volte appaiono sproporzionati all'entità del pasto, ma anche crampi addominali e senso di distensione gastrica.

Ancora, spesso ci viene riferito che, in occasione di un pasto "secco", magari non accompagnato da liquidi, il paziente avverta che il cibo si "blocchi" lungo il suo percorso, per poi "sbloccarsi" in genere dopo l'ingestione di bevande. Queste infatti, andando ad aumentare la pressione all'interno del viscere, facilitano la discesa del cibo "a valle" verso lo stomaco. La discesa del bolo, fino a quel momento accumulato a monte dell'ostruzione, provoca dolore e il paziente riferisce di "sentire" il procedere del cibo lungo il suo normale tragitto, cosa che normalmente avviene senza che ce ne accorgiamo.

Alterazioni simili, causate dalla fibrosi, sono riscontrabili anche nell'intestino, dove si possono manifestare con alvo alterno (cioè alternanza tra stipsi e diarrea), vomito, costipazione, pseudo-ostruzione, fino talvolta a mimare un quadro di addome acuto. A lungo andare questa situazione può condurre ad un malassorbimento, condizione caratterizzata da calo ponderale, diarrea e anemia. La ridotta peristalsi favorisce, poi, un'eccessiva crescita batterica all'interno dell'intestino, in particolare nel tratto del tenue, che può essere ulteriormente aggravata dalla ridotta acidità gastrica. Questa si manifesta quindi peggiorando i disturbi dell'alvo e compromettendo la condizione di malassorbimento.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Molteplici sono gli strumenti diagnostici a nostra disposizione per studiare le problematiche appena descritte. La manometria esofagea riveste un ruolo di notevole importanza per determinare le alterazioni della motilità esofagea e il mancato procedere dell'onda peristaltica all'interno del viscere. Il pasto baritato con doppio contrasto permette di visionare eventuali alterazioni del lume dell'organo. Utile si rivela anche il *breath test al lattulosio*, un test di semplice esecuzione e non invasivo. Questo permette di investigare se è presente o meno una sovra colonizzazione batterica del tenue, frequente causa di diarrea e malassorbimento. Per cercare di migliorare i disturbi appena descritti si interviene con misure igienico-sanitarie, modificando, prima di tutto, lo stile di vita del paziente. Utile si rivela il consumo di piccoli pasti, cercando di non lasciar passare molte ore di digiuno tra uno e l'altro ed evitando alimenti che possano aggravare l'acidità gastrica e il reflusso. Si consiglia poi di non sdraiarsi subito dopo i pasti e di dormire con 2 cuscini dietro la testa, al fine di favorire la discesa del cibo dall'esofago allo stomaco. A questo, infine, si aggiungono farmaci per lo più sintomatici, con lo scopo di ridurre l'acidità gastrica e favorire la motilità degli organi ipotonici.

Le manifestazioni polmonari

L'interstiziopatia

Dott.ssa Giovanna Cuomo

Ricercatore in Reumatologia U.O. Reumatologia Seconda Università di Napoli

Attualmente, la malattia polmonare è la principale causa di morte nel paziente sclerodermico (la fibrosi polmonare e l'ipertensione arteriosa polmonare rappresentano più del 50% delle cause di morte). L'impegno polmonare si manifesta con due quadri polmonari distinti ed indipendenti, una interstiziopatia infiammatoria e l'ipertensione polmonare, che possono o meno coesistere.

In un'alta percentuale di pazienti (70% circa) si realizza una interstiziopatia infiammatoria che, sul piano clinico, si esprime nel 60% dei casi con la comparsa di dispnea da sforzo, meno frequentemente di dispnea a riposo e nel 40% circa dei casi nel reperto, all'esame obiettivo, di crepiti basali bilaterali.

CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

La Xgrafia del torace mette in evidenza una fibrosi bibasale in circa il 40% dei casi. (Figura 1)

FIGURA 1



Le prove di funzionalità respiratoria mettono in luce una sindrome *disventilatoria restrittiva* [i.e. diminuzione della capacità polmonare totale (TLC), della capacità vitale forzata (FVC), del flusso espiratorio forzato al primo secondo (FEV1), del volume residuo (RV) e della diffusione alveolo-capillare del CO (DLCO)] in circa il 50-60% dei casi.

La Tomografia assiale computerizzata (TAC) del torace ad alta risoluzione delinea la presenza (in percentuali fino al 90%) e l'estensione di 3 ordini di reperti fondamentali [vetro smerigliato suggestivo, ma non patognomnico di alveolite attiva; fibrosi ad aspetto lineare reticolare; fibrosi a nido d'ape. (Figura 2)]

FIGURA 2



L'esame del liquido di lavaggio broncoalveolare precisa la presenza di un processo infiammatorio e ne caratterizza la natura (alveolite eosinofila, neutrofila, linfocitaria, le prime 2 ad evoluzione più severa). La biopsia del polmone a cielo aperto costituisce lo standard aureo per la valutazione del processo infiammatorio, eseguita solo in casi particolari (sospetto

CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

di varietà cosiddetta "bronchiolite obliterante, polmonite organizzata") e per motivi di studio. La TAC del torace, alla luce di ricerche recenti, permette di distinguere i 2 pattern principali di interstiziopatia. Va considerata, infine, la possibile occorrenza di pleurite secca o essudativa, clinicamente evidente nel 15% dei pazienti.

Sebbene sia universalmente accettato che il trattamento dovrebbe essere introdotto in uno stadio avanzato di fibrosi, le decisioni terapeutiche sulla malattia in fase precoce sono meno seguite. Idealmente, pazienti ad alto rischio di malattia progressiva dovrebbero essere trattati, mentre quelli a basso rischio andrebbero solo osservati con un intervento terapeutico in presenza di segni di peggioramento. Come chiave di lettura per un accurato management e un'accurata valutazione prognostica bisogna valutare i seguenti fattori:

- il rischio di progressione della fibrosi interstiziale polmonare è alta nei primi 4 anni di malattia;
- il trattamento dovrebbe essere introdotto quando c'è evidenza di deterioramento o progressione di fibrosi basandosi sui test di funzionalità respiratoria o deterioramento fibrotico evidenziabile alla TC ad alta risoluzione polmonare;
- esiste un legame tra la severità di malattia polmonare all'esordio e la mortalità.

La terapia della SSc raggiungerà una configurazione adeguata quando sarà possibile disporre di farmaci atti ad antagonizzare tutti i processi "fisiopatologici" in atto. La *ciclofosfamide* costituisce oggi il farmaco di elezione per il trattamento della alveolite fibrosante. Tuttavia i benefici del farmaco possono avere durata breve, o comunque, dopo 18 mesi è necessario un nuovo ri-trattamento, quindi alla fine del trattamento con ciclofosfamide è richiesto un mantenimento con altro immunosoppressore: *azatioprina* e più recentemente il *micotenolato molete*.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

L'ipertensione arteriosa polmonare

Prof. Nazzareno Galiè, Dott.ssa Alessandra Manes, Dott. Massimiliano Palazzini, Dott. Enri Leci

Isitituto di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

L'ipertensione arteriosa polmonare è una nota complicanza delle malattie del tessuto connettivo come la *Sclerosi Sistemica* (SSc), il lupus eritematoso sistemico, la connettivite mista e, più raramente, l'artrite reumatoide, la dermatomiosite e la sindrome di Sjögren. I dati epidemiologici derivati dai registri nazionali indicano che l'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo rappresenta la forma più frequente di ipertensione arteriosa polmonare dopo la forma idiopatica.

La *Sclerosi Sistemica*, particolarmente nella sua variante limitata (sindrome CREST), rappresenta la principale malattia del tessuto connettivo associata a ipertensione arteriosa polmonare. Nelle maggiori casistiche di pazienti affetti da SSc, la prevalenza emodinamicamente confermata di ipertensione arteriosa polmonare varia tra il 7 e il 12%.

In questi pazienti, l'ipertensione polmonare può essere associata alla fibrosi interstiziale oppure può rappresentare l'espressione di un'arteriopatia polmonare isolata. Inoltre può essere dovuta a patologie del cuore sinistro che determinano ipertensione venosa polmonare. È essenziale definire con accuratezza qual è il meccanismo fisiopatologico alla base dell'aumento dei valori di pressione polmonare in quanto ciò è determinante ai fini della strategia terapeutica.

Nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo, le alterazioni istopatologiche sono generalmente indistinguibili da quelle che si riscontrano nella ipertensione arteriosa polmonare idiopatica anche se è stato segnalato più frequentemente il coinvolgimento del distretto venoso. Non sono noti i meccanismi fisiopatologici responsabili dello sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare nei pazienti affetti da malattie del tessuto connettivo.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

La presenza di anticorpi antinucleo, fattore reumatoide, immunoglobuline G e depositi di frazioni del complemento nella parete polmonare dei vasi polmonari suggerisce il coinvolgimento di meccanismi immunologici.

Rispetto ai pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, i pazienti con ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo sono principalmente di sesso femminile (rapporto donne/uomini 4:1), hanno un'età media più elevata (età media alla diagnosi: 66 anni), possono presentare patologie concomitanti (fibrosi polmonare, malattie del cuore sinistro) e hanno una prognosi peggiore. Nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a *Sclerosi Sistemica* (SSc) il rischio di morte è consistentemente superiore (2.9 volte) rispetto ai pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica mentre i parametri predittori di prognosi sono gli stessi (pressione atriale destra e l'indice cardiaco). I sintomi e la presentazione clinica sono molto simili a quelli dell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica e talvolta, in pazienti che si ritenevano affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, viene formulata una diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo solo dopo test di screening immunologico.

La tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione è utile per valutare la presenza di una patologia interstiziale polmonare associata. Nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a SSc è frequente documentare una riduzione isolata della diffusione di monossido di carbonio (DL_{CO}) nei test di funzione respiratoria.

È raccomandata l'esecuzione di uno screening ecocardiografico annuale per verificare la presenza di ipertensione polmonare in tutti i pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc) anche se asintomatici mentre, nelle altre malattie del tessuto connettivo, l'ecocardiogramma è raccomandato solo in presenza di sintomi. Tuttavia, il rapporto costo/efficacia di tale strategia non è chiaro e potrebbe essere sufficiente eseguire uno studio ecocardiografico mirato esclusivamente ai pazienti sintomatici.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Come nelle altre forme di ipertensione arteriosa polmonare, il cateterismo cardiaco destro è raccomandato in tutti i casi di sospetta ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo per confermare la diagnosi, determinare la severità ed escludere patologie del cuore sinistro. Il cateterismo cardiaco destro è obbligatorio se viene considerata la possibilità di intraprendere una terapia specifica. La percentuale di responder al test acuto di vasoreattività polmonare effettuato con l'ossido nitrico, è molto inferiore rispetto all'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica.

Il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo è più complesso rispetto a quello dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica. La terapia immunosoppressiva, rappresentata dall'associazione di steroidi e ciclofosfamide, può determinare effetti clinici favorevoli nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a lupus eritematoso sistemico o a connettivite mista.

Rispetto ai pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, una risposta favorevole a lungo termine al trattamento con farmaci calcio-antagonisti nei pazienti vasoreattivi viene documentata meno frequentemente. Inoltre, non è ben definito il rapporto rischio/beneficio della terapia anticoagulante orale.

L'algoritmo terapeutico dei pazienti con malattie del tessuto connettivo e ipertensione arteriosa polmonare deve rispecchiare quello proposto per l'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica. Questa raccomandazione si basa sul fatto che i pazienti con malattie del tessuto connettivo sono stati inclusi nella maggior parte dei principali studi farmacologici che hanno determinato l'approvazione ufficiale della terapia per l'ipertensione arteriosa polmonare, compresi quelli relativi alla terapia di combinazione.

Negli studi farmacologici finalizzati ad analizzare gli effetti di *Bosentan*, *Sitaxentan*, *Sildenafil* *Treprostinil* sotto cute, l'analisi dei sottogruppi ha documentato effetti favorevoli nei pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc).



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

In alcuni di questi studi l'entità della risposta nel sottogruppo di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo è risultata inferiore rispetto all'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica.

In uno studio farmacologico di 3 mesi condotto in pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc) è stato documentato che il trattamento con epoprostenolo per via endovenosa continua determina un miglioramento della capacità di esercizio, dei sintomi e dei parametri emodinamici. Tuttavia, dati derivanti da valutazioni retrospettive documentano che l'epoprostenolo per via endovenosa continua determina effetti prognostici più favorevoli nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica rispetto all'ipertensione arteriosa polmonare associata a SSc. La presenza di una malattia del tessuto connettivo non rappresenta una controindicazione al trapianto polmonare, qualora i trattamenti medici non siano efficaci.

Le manifestazioni cardiache della *Sclerosi Sistemica* (SSc)

Prof. Alessandro Mathieu

Ordinario di Reumatologia e Direttore S.C. di Reumatologia Policlinico AOU di Cagliari

Dott.ssa Alessandra Vacca, Dott. Pietro Garau

Dirigenti Medici di Reumatologia del Policlinico AOU di Cagliari

Le manifestazioni cardiache nei pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc) sono abbastanza comuni, si stima infatti una prevalenza clinica del 15-35%, anche se nella maggioranza dei pazienti tali manifestazioni possono rimanere sub-cliniche. Gli individui che già presentano sintomi e/o segni di interessamento cardiaco sono a rischio di deterioramento clinico, pertanto risulta indispensabile effettuare un attento monitoraggio cardiologico in questi pazienti. Dal punto di vista classificativo possiamo distinguere un interessamento cardiaco primitivo ed uno secondario a coinvolgimento polmonare o renale.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

L'interessamento cardiaco primitivo riguarda le alterazioni cardiache che si possono osservare in assenza di ipertensione sistemica o polmonare (Tabella di pagina 29). Possono essere interessati direttamente il miocardio, le arterie coronarie, il pericardio ed il sistema di conduzione del cuore. Le alterazioni fisiopatologiche alla base sono molteplici, ma si possono ricondurre fondamentalmente al coinvolgimento del microcircolo coronarico e alla fibrosi, mentre la malattia coronarica aterosclerotica non sembra avere una prevalenza diversa dalla popolazione generale. La disfunzione sistolica e/o diastolica del ventricolo sinistro è il risultato della fibrosi miocardica ma, sebbene meno caratterizzata, anche una concomitante miocardite sembra possa avere un ruolo in questo processo. Lo scompenso cardiaco destro è comunemente il risultato di un'ipertensione polmonare.

Le alterazioni pericardiche nella SSc comprendono la pericardite e il versamento pericardico, anche se si presentano sintomatiche solo in un 5-16% di malati.

I difetti del sistema di conduzione del cuore e le aritmie sono abbastanza frequenti nei pazienti con SSc e sarebbero il risultato della fibrosi o dell'ischemia del sistema di conduzione.

I sintomi di interessamento cardiaco in corso di SSc sono abbastanza variabili e spesso difficilmente differenziabili da sintomi legati ad altre complicanze della malattia, come l'interstiziopatia polmonare o l'ipertensione arteriosa polmonare, le alterazioni dell'esofago, la miosite e l'interessamento cutaneo della parete toracica. Inoltre, nei pazienti più anziani l'interessamento cardiaco legato alla SSc può essere difficile da distinguere dalle manifestazioni legate all'aterosclerosi o all'ipertensione.

Mentre lo scompenso cardiaco congestizio rimane una rara manifestazione di interessamento cardiaco in corso di SSc, l'affaticamento e la dispnea sotto sforzo o a riposo sono i sintomi più frequenti, anche se possono essere legati ad altre manifestazioni concomitanti come la fibrosi polmonare con o senza ipertensione polmonare, l'anemia, l'interessamento dell'apparato muscolo-scheletrico.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Anche il dolore toracico è un altro sintomo lamentato da questi pazienti, raramente indicativo di angina pectoris o infarto del miocardio, più frequentemente legato ad una pericardite. La presenza di dolore toracico atipico (ossia che non ha le caratteristiche del dolore di tipo ischemico) può essere associata a pericardite, reflusso gastro-esofageo, alterazioni muscolo-scheletriche della parete toracica. Altri sintomi comprendono le palpitazioni, tachicardia, vertigini fino all'evento raro sincopale, che possono essere correlati all'interessamento del sistema nervoso autonomo cardiaco o a disordini del sistema di conduzione.

Dato che l'interessamento cardiaco in corso di SSc, quando diviene manifesto, è correlato ad un peggioramento della prognosi, si rende evidente la necessità di una diagnosi precoce per un appropriato trattamento. Possiamo distinguere una prima serie di esami di semplice esecuzione che i pazienti devono effettuare alla prima visita e che vanno ripetuti ad intervalli regolari durante il follow-up ed altri esami, di più difficile esecuzione, che sono da riservare a casi più selezionati.

Nell'inquadramento generale di questi pazienti non può ovviamente mancare un elettrocardiogramma (ECG) ed una radiografia del torace, che comunque hanno una bassa sensibilità diagnostica, soprattutto in fase precoce.

L'ecocardiogramma color Doppler transtoracico è la metodica di valutazione cardiaca semi-quantitativa più utilizzata data la sua ampia diffusione. Esso consente di valutare la presenza di versamento pericardico, di disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, l'interessamento del ventricolo destro, i volumi atriali e ventricolari e, indirettamente, fornisce una stima della pressione arteriosa polmonare. Altro semplice test è quello dei 6 minuti di marcia che consente di quantificare lo sforzo fisico e la performance cardiaca. In aggiunta a questi esami, effettuabili nella maggior parte dei centri specialistici, in pazienti selezionati è possibile effettuare indagini più specifiche e talvolta anche invasive, che consentono di identificare alterazioni cardiache anche in assenza di una chiara sintomatologia.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Tra queste ricordiamo l'ecocardiografia con contrastografia per la valutazione della riserva coronarica, l'ecocardiografia con doppler tissutale che consente di valutare la disfunzione sistolica e diastolica, le tecniche scintigrafiche e, più recentemente, la risonanza magnetica cardiaca che è diventata il gold standard per la valutazione quantitativa delle alterazioni del ventricolo destro e consente di differenziare le diverse alterazioni a carico del cuore.

Sia gli ACE inibitori (*Captopril*) che i calcio antagonisti (*Nifedipina*, *Nicardipina*) si sono dimostrati efficaci in alcuni pazienti nel miglioramento delle alterazioni del microcircolo coronarico; *Nifedipina* e *Bosentan* possono migliorare sia la perfusione miocardica sia la funzione. Resta comunque ancora da definire, con ulteriori studi, se un intervento precoce con questi farmaci possa limitare la progressione delle complicanze più severe. Si sottolinea l'utilità di un programma di Attività Motoria Adattata (APA) per migliorare la funzione cardio-respiratoria e motoria globale.

In caso di interessamento cardiaco manifesto, la terapia invece è abbastanza standardizzata; se è presente un interessamento del ventricolo sinistro si utilizzano ACE inibitori, beta-bloccanti ad azione vasodilatante, defibrillatori impiantabili e terapia risincronizzante cardiaca. In caso di scompenso cardiaco diastolico severo, i diuretici rimangono la terapia più efficace. Infine, nei pazienti che si presentano con uno scompenso acuto ingravescente e *troponina* persistentemente alterata, indice di miocardite attiva, la maggior parte degli esperti raccomanda una terapia citotossica aggressiva fino a normalizzazione della *troponina*.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Inquadramento dell'interessamento cardiaco sintomatico nella *Sclerosi Sistemica (SSc)*

Alterazioni fisiopatologiche	Sintomi	Terapia
Disfunzione del ventricolo destro o sinistro	Affaticamento, dispnea	ACE inibitori, Calcio antagonisti
Ipertensione polmonare	Dispnea	Prostanoidi, bosentan, sildenafil
Scompenso cardiaco congestizio	Edemi, congestione venosa, dispnea	Antiaggreganti, anticoagulanti, diuretici
Pericardite	Dolore toracico	Steroidi
Angina pectoris	Dolore anginoso	Calcio antagonisti
Disfunzione del sistema nervoso autonomo	Palpitazioni	Anti- aritmici
Alterazioni del ritmo cardiaco	Vertigini	Anti-aritmici, Pacemaker
Difetti del sistema di conduzione	Episodio sincope	Defibrillatore impiantabile

Le manifestazioni renali

Prof. Franco Dammacco, Prof. Federico Perosa
Dipartimento di Medicina Interna e Oncologia Università di Bari

L'interessamento renale rappresenta un'importante manifestazione della *vasculopatia sclerodermica* che, come è noto, coinvolge anche i vasi della cute (provocando dilatazioni capillari denominate "teleangiectasie"), i vasi del circolo polmonare (e ciò si traduce in quadri clinici di *ipertensione polmonare*) e quelli dell'apparato gastroenterico (con conseguenti alterazioni anatomico-funzionali dell'esofago e degli altri segmenti di tale apparato). In tutti i distretti sopra menzionati, ivi compreso quello renale, la vasculopatia si sviluppa attraverso due fasi principali: la prima è caratterizzata da fenomeni reversibili di vasocostrizione il cui esempio emblematico è costituito dal cosiddetto *fenomeno di Raynaud* (estremità fredde, pallide o cianotiche); la seconda si manifesta con alterazioni organiche che coinvolgono inizialmente l'endotelio (la membrana



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

interna dei vasi sanguigni), ma possono successivamente progredire fino ad indurre fenomeni irreversibili di occlusione vasale. In questa fase più avanzata si può anche osservare la formazione di trombi nel lume dei vasi. Alla frammentazione dei globuli rossi, conseguente alla formazione di tali trombi, sembra doversi attribuire l'anemia emolitica "microangiopatica", una delle possibili manifestazioni della cosiddetta crisi renale *sclerodermica*.

Tra le manifestazioni cliniche della vasculopatia renale va ricordata per l'appunto la "*crisi renale sclerodermica*", che fino a vent'anni fa costituiva la principale causa di insufficienza renale e di decesso dei pazienti sclerodermici. Attualmente la prognosi è decisamente migliorata grazie alla disponibilità di farmaci ACE-inibitori, una categoria di farmaci anti-ipertensivi dei quali è stata dimostrata l'attività nefro-protettiva. Somministrati nelle fasi precoci di malattia, gli ACE-inibitori possono infatti prevenire le manifestazioni cliniche relative alla crisi renale sclerodermica. Intesa come manifestazione clinica conclamata della vasculopatia renale, la crisi renale sclerodermica è caratterizzata dall'insorgenza di una grave ipertensione diastolica pari ad almeno 110 mm Hg, che può assumere le caratteristiche di una ipertensione "maligna" e si associa ad almeno due dei seguenti parametri:

- a) alterazioni vascolari del fondo dell'occhio;
- b) proteinuria;
- c) ematuria;
- d) incremento dell'azotemia;
- e) anemia emolitica microangiopatica.

La crisi renale sclerodermica è più frequente (sino al 20% dei casi) nei pazienti con *Sclerosi Sistemica* (SSc) diffusa rispetto a quelli con forma cutanea limitata (3-10%) o con sindrome CREST (1%). Inoltre, la più alta incidenza (66% dei casi) di tale complicanza si registra entro il primo anno di malattia. Tuttavia, in una minoranza (10%) dei pazienti si può osservare un progressivo coinvolgimento renale nonostante la normalità dei valori pressori. Pertanto, il riscontro di valori pressori nella norma (per esempio, 130/80 mm Hg) in soggetti abitualmente ipotensi (per esempio, 90/70 mm Hg) può essere ugualmente considerato il preludio ad una crisi renale sclerodermica.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

FATTORI DI RISCHIO

Le indagini epidemiologiche condotte su casistiche numericamente congrue hanno suggerito i seguenti fattori di rischio per l'insorgenza di questa temibile complicanza:

- a) primi tre anni di malattia;
- b) età avanzata all'esordio;
- c) assunzione di corticosteroidi a dosaggio >15 mg/die;
- d) gravidanza;
- e) insorgenza di anemia da altre cause;
- f) presenza di pericardite asintomatica/sintomatica.

È più facile prevenire che trattare la crisi renale sclerodermica, il medico deve informare il paziente sui primi segni che possono indurre a sospettare l'insorgenza della *crisi renale sclerodermica*, poiché soltanto nelle fasi precoci è possibile adottare un'adeguata profilassi con *ACE-inibitori*, in grado di prevenirla e di evitare la possibile evoluzione verso l'insufficienza renale cronica.

È pertanto necessario:

- a) monitorare la pressione arteriosa più volte la settimana da parte del paziente e riferire al proprio medico le eventuali variazioni pressorie in incremento, soprattutto se confermate in più occasioni ed anche quando i valori assoluti siano ancora nella norma;
- b) monitorare l'eventuale comparsa di proteinuria, utilizzando gli appositi kit venduti in farmacia;
- c) controllare periodicamente la creatinemia in presenza di uno o più dei fattori di rischio sopra menzionati.

Quando gli *ACE inibitori* siano somministrati prima che l'aumento della creatinemia abbia raggiunto o superato il doppio del limite massimo della norma, si possono ancora conseguire risultati eccellenti, con frequente recupero della funzionalità renale e allontanamento del rischio di dover ricorrere al trattamento dialitico.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Le manifestazioni articolari e muscolari

Dott. Stefano Stisi, Dott. Salvatore Bellissimo
Struttura Dipartimentale e Reparto autonomo di Reumatologia Azienda Ospedaliera "G. Rummo", Benevento

Il coinvolgimento articolare in corso di *Sclerosi Sistemica* (SSc) risulta essere frequente durante il decorso clinico della malattia, mentre meno frequentemente può rappresentare la manifestazione d'esordio.

Da un punto di vista clinico, l'interessamento articolare può variare dai semplici dolori articolari (artralgie) sino ad una franca artrite (articolazione tumefatta, con arrossamento cutaneo e dolore sia spontaneo che evocato con la palpazione). In quest'ultimo caso risulta presente la rigidità articolare, soprattutto al risveglio del mattino, e per periodo di tempo superiore ad un'ora, segno caratteristico dell'infiammazione articolare.

Le articolazioni più frequentemente interessate dalla artrite/artralgia risultano essere quelle delle mani, poi a seguire dei polsi, caviglie e piedi. Queste articolazioni sono colpite dall'infiammazione spesso in modo simmetrico, cioè sono interessati ad esempio entrambi i polsi o entrambe le piccole articolazioni delle due mani. Inoltre, vengono osservati quadri clinici oligoarticolari (interessate 2 o al massimo 3 articolazioni) o poliarticolari (più di 3 articolazioni), con un decorso intermittente o cronico. In alcuni studi clinici, è stato evidenziato - mediante biopsia articolare - in pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc), la presenza di una sinovite (infiammazione della membrana sinoviale articolare, con presenza di cellule infiammatorie di tipo linfo-plasmacellulare).

Proprio la presenza della sinovite può essere responsabile di alterazioni che vengono osservate radiologicamente. Infatti, l'esecuzione della tradizionale radiografia dei distretti articolari colpiti, evidenzia una riduzione dello spazio articolare, segni di osteoporosi nei capi ossei articolari e piccole erosioni marginali, che risultano comunque meno severe di quelle osservate in corso di *Artrite Reumatoide*. Dobbiamo anche ricordare che all'esame radiologico delle articolazioni, si possono spesso osservare le calcificazioni sottocutanee (*calcinosis*).



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Queste possono essere presenti in vari distretti articolari, ma la sede più frequente è quella delle mani ed interessa più spesso i pazienti con la forma di sclerosi cutanea limitata. Così come sempre alla radiografia delle mani ed anche dei piedi sono evidenti, soprattutto nelle forme di lunga durata di malattia, fenomeni di riassorbimento delle falangi distali. Un altro aspetto clinico articolare che viene osservato è quello delle contratture in flessione delle piccole articolazioni delle mani, polsi e gomiti. Ciò è più evidente nella forma di *Sclerosi Sistemica* (SSc) a sclerosi cutanea diffusa ed è dovuto ad un processo di retrazione di tipo fibrotico delle strutture periarticolari. Questo tipo di interessamento articolare è spesso causa di disabilità, con difficoltà nella esecuzione delle comuni attività della vita quotidiana (es. aprire una bottiglietta d'acqua, tagliare la carne, afferrare con sicurezza un bicchiere d'acqua ecc.)

Proprio nei pazienti con un interessamento cutaneo diffuso, si manifesta frequentemente una tenosinovite, che è dovuta ad un'infiammazione delle guaine tendinee con deposito di fibrina. Questo fenomeno è responsabile degli sfregamenti tendinei, che si apprezzano alla palpazione dell'articolazione in movimento e colpisce spesso i tendini flessori delle mani. Alcuni pazienti possono presentare come manifestazioni periarticolari, quali borsiti simmetriche ai gomiti (sede olecranica) o alle anche (sede trocanterica), con sviluppo di sovrainfezione ed alcune volte con formazione di tramiti fistolosi cutanei.

Per quanto riguarda l'interessamento dell'osso, alcuni studi hanno dimostrato che non c'è un'associazione tra l'osteoporosi e la *Sclerosi Sistemica* (SSc). Viceversa, alcuni autori hanno osservato una condizione di semplice osteopenia.

In sintesi, la sintomatologia articolare rappresentata principalmente da artralgie o artriti è presente in eguale misura sia nella forma cutanea diffusa che limitata di *Sclerosi Sistemica* (SSc); al contrario le manifestazioni extra-articolari, come le contratture digitali in flessione e gli sfregamenti tendinei, sono più spesso osservate nella forma cutanea diffusa.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Da un punto di vista terapeutico, per il trattamento dell'impegno articolare in corso di *Sclerosi Sistemica* (SSc) è consigliabile l'utilizzo di anti-infiammatori non steroidei (FANS) oppure analgesici o steroidi a basse dosi, in relazione alla sintomatologia riferita dal paziente.

Tuttavia, è importante anche impostare un corretto programma fisioterapico al fine di preservare la mobilità articolare. La metodica McMennel consiste in una rieducazione articolare, ovvero una mobilitazione in tutti gli assi di movimento, che coinvolge i vari distretti articolari e che associa, ad un movimento attivo iniziale, un altro passivo maggiormente ampio. Questa metodica è una delle terapie fisiche oggi maggiormente indicate nei pazienti con *Sclerosi Sistemica* (SSc) e mira a ridurre il blocco articolare. Va anche ricordato che in una fase di infiammazione acuta o in caso di una artropatia severa, le mobilitazioni passive possono peggiorare l'infiammazione articolare. Pertanto il programma riabilitativo andrebbe affrontato nella fase di non attività (VES inferiore a 30mm alla prima ora).

Per quanto riguarda i muscoli, un loro interessamento in corso di *Sclerosi Sistemica* (SSc) è presente in misura variabile secondo le casistiche ma è sempre considerato molto frequente. In realtà è molto spesso presente nel malato sclerodermico l'astenia. Tale astenia muscolare è da considerare frequentemente un segno generale della malattia o un segno di atrofia da disuso, a causa delle frequenti contratture articolari e tendinee. Meno spesso essa è l'espressione di una vera e propria miosite, documentabile con un esame del sangue in cui possono apparire elevati livelli serici di *creatinfosfochinasi*, *latticodeidogenasi* e/o delle transaminasi, nonché alterazioni dell'elettromiografia.

In sintesi, quindi, nell'interessamento muscolare della *Sclerosi Sistemica* (SSc), possono realizzarsi tre forme di miopatia:

1. *Astenia muscolare* diffusa da disuso;
2. *Miopatia primitiva* con debolezza dei muscoli prossimali degli arti e lieve rialzo degli enzimi muscolari;
3. *Polimiosite conclamata* con elevati indici di infiammazione (VES e PCR), sintomi generali spiccati (febbre, dolore diffuso, debolezza marcata, impossibilità a deambulare, etc.).



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Le prime due forme non necessitano di terapie mediche di rilievo e possono risentire favorevolmente di un trattamento occupazionale e riabilitativo individualizzato. Per quanto riguarda la terapia della terza forma d'interessamento muscolare, essa si basa sull'utilizzo del cortisone e degli agenti immunosoppressori quali l'azatioprina, il metotressato e la *ciclosporina A*.

I quadri di sovrapposizione con altre malattie

Prof. Roberto Gerli

Ordinario di Reumatologia, Università degli Studi, Perugia

Dott.ssa Elena Bartoloni

Ricercatrice Universitaria, Università degli Studi, Perugia

È ben noto che pazienti affetti da una definita patologia autoimmune possono, durante il decorso della loro malattia, sviluppare una concomitante malattia autoimmune, sia diffusa a tutto l'organismo che localizzata in un singolo organo. In particolare, in alcuni studi è stato dimostrato che circa un terzo dei pazienti con *Sclerosi Sistemica* (SSc) presentano una concomitante malattia autoimmune, malattia che può manifestarsi o prima della comparsa della *Sclerosi Sistemica* (SSc) stessa o successivamente a questa. I meccanismi che innescano in uno stesso paziente la comparsa di più patologie autoimmuni sistemiche non sono noti; tuttavia, è stato ipotizzato che alcuni fattori, tra cui una particolare predisposizione genetica, variazioni ormonali, infezioni virali e meccanismi di alterata regolazione della risposta immunitaria, possano giocare un ruolo rilevante in tali patologie.

Tra le patologie autoimmunitarie organo-specifiche (le cui manifestazioni, cioè, sono legate all'interessamento di uno specifico organo o apparato), la tiroidite autoimmune è sicuramente la forma più frequentemente riscontrata in pazienti con *Sclerosi Sistemica* (SSc), essendo riportata con una frequenza pari a circa il 15%. In questi casi, oltre alle manifestazioni cliniche legate all'alterata funzionalità della ghiandola tiroidea,



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

È possibile riscontrare la presenza di anticorpi specifici anti-tiroide nel sangue. Altro organo che può essere interessato da un danno di tipo autoimmune, sebbene molto più raramente, è il fegato. Infatti, pazienti con SSc possono presentare la coesistenza di una cirrosi biliare primitiva, patologia che colpisce più direttamente le vie biliari e può provocare ittero, prurito ed incremento degli indici di colestasi nel sangue (g-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale), o di un'epatite autoimmune, che spesso può essere asintomatica e presentarsi solo con un aumento delle transaminasi. Anche in questo caso, è possibile riscontrare nel sangue la presenza di autoanticorpi specifici che facilitano la diagnosi. Negli ultimi anni, infine, è stata dimostrata un'aumentata incidenza di malattia celiaca in pazienti con SSc; anche in questo caso, una particolare predisposizione genetica, unitamente all'alterata funzionalità del sistema immunitario che caratterizza questi pazienti, oltre alla maggiore sensibilità nella diagnosi, possono giustificare tale aumentato riscontro.

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) può essere però frequentemente associata alla coesistenza di altre patologie autoimmuni ad impegno sistemico, cioè con manifestazioni cliniche legate all'interessamento, spesso contemporaneo, di più organi. È di frequente riscontro l'associazione della *Sclerosi Sistemica* (SSc), all'esordio o durante il suo decorso, con la polimiosite, una malattia autoimmune che colpisce elettivamente il tessuto muscolare. Tali sindromi, note come forme "overlap", sono appunto caratterizzate da un interessamento infiammatorio del tessuto muscolare, che determina spesso debolezza ai muscoli degli arti superiori ed inferiori, ed interessamento fibrotico del tessuto polmonare, che in genere si associa alla comparsa di affanno nell'esecuzione delle attività quotidiane. Talvolta, può associarsi un ben caratteristico interessamento cutaneo, tipicamente localizzato al dorso delle mani, al volto ed alla porzione anteriore del torace, che caratterizza una forma autoimmune nota come dermatomiosite. In tale forma "overlap" è spesso possibile osservare la presenza nel sangue di specifici autoanticorpi che risultano di ausilio per la diagnosi.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Oltre alla Sindrome di Sjögren, malattia autoimmune cronica che spesso può associarsi alla *Sclerosi Sistemica* (SSc), altra patologia su base autoimmunitaria che può complicare il decorso della *Sclerosi Sistemica* (SSc), anche se con minor frequenza, è il lupus eritematoso sistemico. In questo caso, si può osservare un concomitante interessamento infiammatorio delle piccole articolazioni delle mani, la presenza di particolari lesioni cutanee al volto o al torace e, talvolta, un processo infiammatorio a carico delle strutture sierose che rivestono i polmoni (pleura) ed il cuore (pericardio). Più rara è invece l'associazione tra la *Sclerosi Sistemica* (SSc) e la comparsa di una concomitante artrite reumatoide, riportata in circa il 3%-5% dei pazienti affetti da SSc. In questo caso, è stato dimostrato che oltre al *fenomeno di Raynaud*, caratteristica manifestazione clinica della *Sclerosi Sistemica* (SSc), si può osservare una concomitante infiammazione delle piccole articolazioni delle mani, associata a significativa rigidità mattutina, talvolta complicata da processi erosivi della superficie ossea articolare. In questo caso, sarà di ausilio ai fini diagnostici la dimostrazione della positività del fattore reumatoide e, soprattutto, di alcuni autoanticorpi, noti come anticorpi anti-citrullina, riscontrabili quasi esclusivamente in pazienti con artrite reumatoide.

Pertanto, nei pazienti con *Sclerosi Sistemica* (SSc), sia all'esordio che durante il decorso della malattia, appare chiara l'importanza di valutare attentamente la presenza di elementi clinici o sintomi indicativi di una possibile concomitante patologia autoimmunitaria o articolare cronica; questo non solo ai fini diagnostici ma anche allo scopo di impostare una terapia adeguata per il trattamento delle differenti manifestazioni legate alla diversa espressività clinica delle patologie autoimmunitarie coesistenti.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Sindrome di Sjögren e *Sclerosi Sistemica* (SSc)

Prof. Stefano Bombardieri, Dott.ssa Baldini Chiara, Dott.ssa Della Rossa Alessandra

U.O. Reumatologia, Università di Pisa

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) è una malattia cronica ad eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune. Oltre alla cute, molti altri organi e apparati possono essere coinvolti dalla malattia e tra essi le ghiandole salivari e lacrimali. In accordo con i dati della letteratura, sintomi di secchezza degli occhi e della bocca sono relativamente comuni tra i pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc). Si calcola che circa il 40-60% dei soggetti possa lamentare la sensazione di bocca secca o occhio secco. Tali sintomi possono essere legati ad una fibrosi delle ghiandole salivari e lacrimali, ma anche ad un'infiammazione cronica delle ghiandole suddette, del tutto analoga a quella che si realizza in corso di un'altra connettivite, la sindrome di Sjögren. Si parla allora di sindrome di Sjögren secondaria alla *Sclerosi Sistemica* (SSc) e si stima che circa il 17-29% dei pazienti con *Sclerosi Sistemica* (SSc) possano presentare tale sindrome, specialmente se affetti dalla variante limitata della malattia. Ad oggi sono relativamente pochi gli studi clinici che abbiano indagato come la coesistenza delle due malattie influenzasse il decorso clinico dei pazienti. Un nostro studio ha recentemente documentato come i pazienti che hanno sia una *Sclerosi Sistemica* (SSc) sia una Sindrome di Sjögren, rappresentano in realtà un sottogruppo ben definito di pazienti. I pazienti con entrambe le malattie in particolare presentano generalmente una positività degli anticorpi anticentromero e presentano una forma sclerodermica generalmente più benigna non solo relativamente all'impegno polmonare, ma anche all'estensione dell'impegno cutaneo. Si tratta in genere di pazienti con modesto impegno esofageo, teleangectasie, ma soprattutto una sclerosi cutanea generalmente circoscritta solo alle mani.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

I sintomi della sindrome di Sjögren dominano invece il quadro clinico. Questi pazienti tendono infatti a manifestare secchezza degli occhi e della bocca, tumefazione delle ghiandole parotidi, quadri di neuropatia periferica a impronta prevalentemente sensitiva, abbassamento dei globuli bianchi e aumento delle gammaglobuline. Il dato più rilevante dello studio è però che abbiamo osservato un'aumentata frequenza di linfoma nei nostri pazienti con *Sclerosi Sistemica* (SSc) e sindrome di Sjögren secondaria. Questo dato ha risvolti pratici importanti nella gestione dei pazienti con SSc perché, in presenza di sintomi di secchezza degli occhi e della bocca, può giustificare la programmazione di tutti gli accertamenti che portino a poter diagnosticare o escludere una sindrome di Sjögren secondaria, inclusa la biopsia delle ghiandole salivari minori. In caso di conferma diagnostica nel monitoraggio del paziente, il rischio di linfoma deve essere poi adeguatamente pesato e valutato.

I rapporti tra *Sclerosi Sistemica* (SSc) e sindrome di Sjögren potrebbero essere anche più complessi dal momento che un numero crescente di lavori nostri e di altri centri hanno recentemente documentato l'esistenza di un sottogruppo di pazienti che presentano un quadro clinico praticamente indistinguibile dai soggetti affetti da Sindrome di Sjögren primitiva ma un concomitante *fenomeno di Raynaud*, alterazioni capillaroscopiche suggestive per una *Sclerosi Sistemica* (SSc) e anticorpi anticentromero positivi senza alcun altro sintomo di SSc. Il dato è molto interessante se si considera che la durata di malattia in questi pazienti sembra sufficientemente lunga da permettere di escludere che si tratti di una fase precoce di *Sclerosi Sistemica* (SSc) destinata ad evolvere nel tempo. La prevalenza di questo sottogruppo di pazienti nelle diverse casistiche sembra pari al 4-5% dei pazienti classificabili come affetti da Sindrome di Sjögren e le loro caratteristiche sembrano enfatizzare gli stretti legami tra le due connettiviti quasi si configurasse una sorta di spettro continuo avente ai due estremi le forme "pure" di *Sclerosi Sistemica* (SSc) e Sindrome di Sjögren primitiva e uno spettro intermedio di diverse espressioni cliniche.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

LA DIAGNOSI

L'importanza della diagnosi molto precoce della *Sclerosi Sistemica* (SSc)

Dott.ssa Serena Guiducci, *PhD Reumatologia*, Dott.ssa Silvia Bellando Randone, *Reumatologa*
Dipartimento di BioMedicina, Divisione di Reumatologia, Denothe Centre, AOUC Careggi, Università di Firenze

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) è una malattia invalidante che compromette la qualità di vita del paziente e, a causa di cambiamenti nell'aspetto legati alla sclerosi cutanea, all'atrofia muscolare e alle contratture articolari, ha anche un impatto sulla sfera emotiva e sul benessere psicologico. Le principali cause di morte sono dovute al coinvolgimento polmonare (la più frequente), cardiaco e renale.

Una diagnosi precoce è quindi fondamentale per avviare un trattamento efficace, al fine di attenuare l'evoluzione della malattia, mantenere una qualità di vita accettabile, evitare o ridurre i danni d'organo riducendo pertanto anche quello che rappresenta un importante costo socioeconomico. La diagnosi di SSc è piuttosto semplice nelle fasi di malattia conclamata, mentre è meno facile nella fase iniziale.

È stato disegnato un progetto europeo per l'identificazione di una serie di criteri necessari per la diagnosi precoce della *Sclerosi Sistemica* (SSc) (VEDOSS), promosso dai centri EUSTAR, che prevede la creazione di test di screening per la diagnosi in una popolazione a rischio e la realizzazione di un "data base" per la centralizzazione dei dati clinici di tutti i pazienti.

La malattia è caratterizzata al suo esordio dal *fenomeno di Raynaud* (FR) che consiste in episodici attacchi di costrizione dei vasi sanguigni, in particolare delle dita di mani e piedi con riduzione dell'apporto di sangue dei distretti interessati. Si distinguono tre fasi: pallore, cianosi e arrossamento delle dita. Nella maggior parte dei casi siamo di fronte a una condizione benigna che non richiede trattamenti particolari (FR "PRIMARIO"), in altri invece il *fenomeno di Raynaud* può essere "SECONDARIO" ad una malattia reumatica, in particolare la SSc.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Segno distintivo della malattia in 90-95% dei pazienti è anche la presenza di autoanticorpi specifici e, nella maggior parte dei casi, anomalie della microcircolazione alla videocapillaroscopia. La videocapillaroscopia del letto ungueale è una metodica affidabile, non invasiva, facilmente ripetibile, che permette lo studio del microcircolo, della durata di circa 15 minuti; una goccia di olio di cedro viene posta sul fondo delle unghie ed esaminata al microscopio allo scopo di riscontrare eventuali anomalie a carico dei capillari.

Tale indagine è ritenuta fondamentale anche nel follow-up dei pazienti con *fenomeno di Raynaud* primario in quanto in uno studio recente, il 20% dei pazienti inizialmente diagnosticati come aventi *fenomeno di Raynaud* primario sono evoluti, durante un periodo di follow-up di 10 anni, in *fenomeno di Raynaud* secondario sospetto o certo sulla base di una patologia associata riscontrata.

Il *fenomeno di Raynaud* e l'edema digitale sono state considerate come bandiere rosse (Red Flags) che devono portare a sospettare precocemente la presenza di SSc e quindi inviare il paziente ad uno specialista di un centro di terzo livello da parte del medico di medicina generale che provvederà a richiedere ulteriori accertamenti (autoanticorpi e videocapillaroscopia) e formulare la diagnosi.

Quanto descritto è in corso di validazione attraverso uno studio su 1000 pazienti, reclutati dai diversi centri EUSTAR (**European League against Rheumatism "EULAR" Scleroderma Trials and Research**), con *fenomeno di Raynaud* e positività degli anticorpi anti-nucleo. Lo studio prevede inoltre un gruppo di controllo costituito da 200 pazienti che presentano soltanto il *fenomeno di Raynaud* non associato a positività autoanticorpale. L'obiettivo è quello di verificare dopo un follow-up di 5 anni la sensibilità e le specificità delle "Red Flags" nel predire la potenziale evolutività di pazienti a cui non è stata posta una diagnosi di certezza di *Sclerosi Sistemica* (SSc) al momento dello screening e valutare i trattamenti più efficaci affinché venga arrestata sempre più efficacemente questa malattia per la quale a tutt'oggi non ci sono cure definitive.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

I pazienti con *fenomeno di Raynaud* ed edema digitale e che presentano alterazioni del microcircolo evidenziato alla capillaroscopia dovrebbero essere oggetto di esami sierologici (indici di flogosi e di funzionalità renale) e di ulteriori indagini per valutare la funzione e lo stato degli organi (esofagomanometria, ecocardiogramma, TC torace ad alta risoluzione, prove di funzionalità respiratoria con misurazione del DLCO).

Tutto questo per essere attuabile richiede una stretta collaborazione tra il reumatologo e i medici di medicina generale che devono essere pertanto adeguatamente formati affinché siano in grado di riconoscere le "Red Flags" (*fenomeno di Raynaud*, autoanticorpi ed edema digitale) ed attuare così la prima fase di screening richiedendo poi gli anticorpi specifici e l'esecuzione della capillaroscopia. Spetterà poi ai centri specialistici effettuare ulteriori accertamenti umorali/strumentali in caso di positività anticorpale.

L'elemento chiave è pertanto giungere alla diagnosi precoce di malattia ed i mezzi oggi conosciuti sono principalmente legati ai media (televisione, giornali e informazione del cittadino con mezzi locali) e all'educazione dei medici di medicina generale. Nell'ultimo anno è stata inoltre promossa una campagna di sensibilizzazione al *fenomeno di Raynaud* a livello nazionale. Una postazione itinerante ha infatti fatto tappa in alcune piazze italiane offrendo informazioni relative a tale condizione morbosa ed effettuando una videocapillaroscopia a tutti gli interessati. Tale iniziativa ha riscosso un buon successo in termini di partecipazione e si è rivelata utile nel favorire una maggior presa di coscienza di tale fenomeno nella popolazione.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Autoanticorpi

Dottoressa Serena Vettori

Specialista in Reumatologia, Unità Operativa di Reumatologia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale ad indirizzo in Scienze Immunologiche e Reumatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II

Gli anticorpi, o immunoglobuline, sono delle proteine prodotte da alcune cellule del sistema immunitario, i linfociti B, in grado di riconoscere e neutralizzare gli agenti patogeni esterni con cui veniamo in contatto (virus, batteri, etc). Normalmente i linfociti B non producono anticorpi diretti contro le strutture dell'organismo a cui appartengono, grazie ad un meccanismo che viene definito di 'tolleranza verso il self', cioè di tolleranza verso ciò che è proprio. In alcune condizioni, tuttavia, questo meccanismo risulta alterato ed i linfociti B producono anticorpi, detti appunto autoanticorpi, che hanno come bersaglio una o più sostanze dell'organismo stesso.

Esistono numerose tipologie di autoanticorpi. Le malattie autoimmuni sistemiche reumatiche, come la *Sclerosi Sistemica* (SSc), sono caratterizzate dalla presenza nel sangue di autoanticorpi diretti contro il nucleo delle cellule e, per tale ragione, vengono denominati genericamente anticorpi antinucleo (ANA). Per alcuni di questi ANA, i cosiddetti anti-ENA (anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili), è stato possibile scoprire con esattezza qual è la sostanza del nucleo cellulare contro cui tali autoanticorpi sono diretti (il DNA, varie proteine del centromero, gli istoni, l'enzima topoisomerasiI, etc).

Nella *Sclerosi Sistemica* (SSc) gli ANA si riscontrano nel sangue nell'85-95% dei pazienti e sono stati anche caratterizzati diversi anti-ENA che, associandosi così frequentemente e specificamente alla malattia, ne rappresentano gli autoanticorpi "marcatori". I principali sono: gli anticorpi anti-centromero (ACA), che si riscontrano nel 20-40%



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

di tutti i pazienti di *Sclerosi Sistemica* (SSc) e nel 60-90% dei pazienti con *Sclerosi Sistemica* "limitata" (la forma meno aggressiva di malattia); gli anticorpi anti-Scl 70 (o anti-topoisomerasi I), che si riscontrano nel 20-40% dei casi e nel 60-80% dei pazienti con *Sclerosi Sistemica* "diffusa" (la forma più aggressiva di malattia). Più recentemente sono stati identificati altri autoanticorpi marcatori di *Sclerosi Sistemica* (SSc), cioè ugualmente specifici ma meno frequenti dei primi due quali: gli anti-RNA polimerasi III, gli anti-fibrillarina, gli anti Th/To, gli anti PM-Scl, gli anti-Ku.

La ricerca di questi autoanticorpi nella *Sclerosi Sistemica* (SSc) rappresenta, quindi, un importante strumento utile nello screening dei pazienti con *fenomeno di Raynaud*, che è di solito la più precoce manifestazione di malattia e può essere facilmente eseguita con un prelievo di sangue e diversi test immunologici, come la immunofluorescenza indiretta (IFI) ed il test immunoenzimatico (ELISA). Poiché inoltre gli autoanticorpi marcatori si associano con quadri clinici specifici, hanno anche un importantissimo ruolo prognostico.

Per concludere, occorre tuttavia ricordare che gli autoanticorpi possono essere presenti anche in malattie non reumatiche (cancro, infezioni, tiroidite, diabete mellito, etc.) o in persone sane, con una prevalenza che aumenta con l'età, in media circa il 30%. Inoltre, non tutti gli autoanticorpi sono patogeni, cioè in grado di causare una malattia di per sé. Questo vuol dire che autoanticorpo non è necessariamente sinonimo di *Sclerosi Sistemica* (SSc) né di altra malattia autoimmune. Un test positivo per la ricerca di ANA, va interpretato in base alla sensibilità e specificità della metodica di laboratorio che è stata impiegata, all'intensità della positività (alta o bassa) alla tipologia di autoanticorpo e alla presenza di altri elementi suggestivi della malattia.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Capillaroscopia

Prof. Walter Grassi, Dottoressa Rosella de Angelis
Clinica Reumatologica, Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

La capillaroscopia è una metodica di riconosciuto valore nello studio delle precoci anomalie morfologiche e funzionali del microcircolo. Il suo impiego in campo clinico risale agli inizi del XX secolo, ma è rimasto prevalentemente confinato all'ambito sperimentale fino agli anni '80. Da allora le applicazioni cliniche della metodica si sono progressivamente estese, specie in campo reumatologico e attualmente la capillaroscopia riveste un ruolo di primo piano nell'approccio diagnostico alla *Sclerosi Sistemica* (SSc) e va considerata come indagine di primo livello nei pazienti con *fenomeno di Raynaud* "isolato". In Italia, la capillaroscopia rientra fra le metodiche che sono oggetto di training obbligatorio per tutti gli iscritti alla Scuola di Specializzazione in Reumatologia.

Lo studio "in vivo" del microcircolo viene effettuato prevalentemente a livello della cute periungueale. Ciò si deve al fatto che in tale distretto l'asse maggiore dei capillari è parallelo rispetto alla superficie cutanea, mentre a livello di altre aree cutanee i capillari hanno un decorso perpendicolare al piano cutaneo.

L'esame capillaroscopico periungueale deve essere effettuato a livello di tutte le dita, in quanto le alterazioni morfologiche dei capillari possono risultare circoscritte nelle fasi iniziali di malattia. In un paziente con *fenomeno di Raynaud* clinicamente isolato, ad esempio, la presenza di espressioni caratteristiche della microangiopatia sclerodermica, anche se limitata ad un solo dito, va considerata come indizio rilevante di una possibile "secondarietà" del fenomeno e giustifica ulteriori indagini "mirate" (ricerca degli anticorpi anti-nucleo) ed un vigilante monitoraggio clinico del paziente. Lo studio dei capillari periungueali viene abitualmente effettuato con il paziente in posizione seduta o distesa, con il palmo della mano appoggiato sul piano di osservazione del capillaroscopio, mantenendo la massima immobilità.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

L'osservazione dei capillari può essere effettuata anche in sedi diverse da quella periungueale. La capillaroscopia delle mucose (labbro, gengiva, congiuntiva bulbare, lingua) può rappresentare un'utile alternativa alla capillaroscopia periungueale, specie in soggetti con ridotta trasparenza cutanea. Fra i parametri da valutare all'indagine capillaroscopica figurano: trasparenza cutanea, visibilità del plesso venoso sub-papillare, struttura architettonica della rete microvasale, densità, distribuzione spaziale e caratteristiche morfologiche dei capillari, diametro del tratto afferente (o "arteriolare"), diametro del tratto efferente (o "venulare"), rapporto fra diametro del tratto afferente e diametro del tratto efferente, caratteristiche del flusso ematico.

La capillaroscopia periungueale costituisce la tecnica di elezione per la diagnosi "precoce" della *Sclerosi Sistemica* (SSc). Le caratteristiche espressioni della microangiopatia sclerodermica infatti sono riconoscibili a livello dei capillari in uno stadio nel quale la malattia ha una sintomatologia limitata, e si caratterizza per la presenza di episodi di sbiancamento, innescati dal freddo, a carico delle dita delle mani (*fenomeno di Raynaud*). La colorazione a tale livello presenta una netta demarcazione, ed è talvolta seguita da cianosi (dita blu) e rossore. Il riconoscimento di alterazioni capillaroscopiche caratteristiche del cosiddetto "scleroderma pattern" in pazienti con *fenomeno di Raynaud* "isolato" riveste un indiscutibile valore predittivo nei confronti di una possibile evoluzione verso un quadro conclamato di *Sclerosi Sistemica* (SSc). Le espressioni capillaroscopiche della microangiopatia sclerodermica sono di vario tipo e possono coesistere o manifestarsi isolatamente.

L'aumento del diametro dei capillari è un'espressione pressoché costante della microangiopatia sclerodermica. Le ectasie capillari possono essere di tipo omogeneo (diametro relativamente costante nei diversi tratti dell'ansa) e raggiungere dimensioni tali da giustificare la definizione di "megacapillari" (diametro superiore a 50 micron) e di tipo irregolare (aumento circoscritto del diametro capillare) con aspetto di tipo aneurismatico.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Negli stadi iniziali è frequente il rilievo di una netta riduzione della trasparenza cutanea rispetto ai soggetti sani ed i capillari possono essere visibili talora a livello di un solo dito. Il sovvertimento architettonico della rete microvasale periungueale costituisce un'espressione quasi costante della microangiopatia sclerodermica. Esso è la risultante di un'ampia gamma di anomalie a carico di singole anse e della loro distribuzione. Le caratteristiche del disordine architettonico variano in rapporto con lo stadio evolutivo della microangiopatia. Nelle fasi precoci esso si caratterizza soprattutto per l'alternarsi di capillari normali con anse ectasiche, tortuose, disomogeneamente distribuite.

Negli stadi più avanzati della malattia le aree avascolari e l'anarchica neoangiogenesi accentuano ancor più il disordine architettonico, realizzando un quadro che può ritenersi caratteristico della *Sclerosi Sistemica* (SSc). Anomalie capillaroscopiche riconducibili a quelle della microangiopatia sclerodermica possono rilevarsi anche in altre condizioni (connettivite mista, dermatomiosite, lupus eritematoso sistemico, connettivite indifferenziata).

Le aree avascolari costituiscono l'espressione più caratteristica degli stadi avanzati della microangiopatia sclerodermica. La loro presenza, oltreché ai fini diagnostici, merita considerazione anche ai fini della valutazione prognostica. Vi sono infatti elementi che inducono a valorizzarne il ruolo di marker di "aggressività" e di evolutività della malattia.

I capillari dei pazienti con *Sclerosi Sistemica* (SSc) hanno una "vita media" inferiore rispetto a quelli dei soggetti "sani". Le anse che presentano le anomalie morfologiche più spiccate tendono a scomparire più rapidamente. Le microemorragie si osservano più spesso a livello dei capillari ectasici, mentre le microtrombosi si manifestano soprattutto a carico dei piccoli capillari neoformati, che presentano spesso un diametro inferiore a dieci micron, un decorso tortuoso ed un flusso rallentato delle emazie con fasi di arresto, talora prolungate.

CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Quadri Capillaroscopici Esemplificativi



Quadro capillaroscopico periungueale normale caratterizzato dalla presenza dei seguenti elementi:

- omogeneità morfologica, di diametro e di distribuzione dei capillari;
- aspetto "a U rovesciata" delle anse;
- asse maggiore dei capillari perpendicolare al margine periungueale;
- presenza di un capillare all'interno di ogni singola papilla dermica;
- rapporto tratto efferente: tratto afferente <2:1;
- elevata trasparenza cutanea con buona visibilità dei capillari;
- assenza di atipie morfologiche.



Sclerosi Sistemica (SSc). "Scleroderma pattern" caratterizzato dalla combinata presenza delle seguenti anomalie:

- disordine architettico dei capillari periungueali
- disomogeneità morfologica di grado marcato
- capillari ectasici e tortuosi
- irregolare distribuzione dei capillari.



Sclerosi Sistemica (SSc). "Scleroderma pattern". Completo sovvertimento architettico della rete microvasale con estese aree avascolari.

CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

La valutazione dell'attività e della severità

Prof. Gabriele Valentini

Professore Ordinario di Reumatologia nella Seconda Università di Napoli

Le malattie autoimmuni sistemiche reumatiche presentano un decorso cronico caratterizzato (questi aspetti sono solitamente ben evidenti nei pazienti di Lupus Eritematoso Sistemico ed in alcuni casi di Artrite Reumatoide) dall'alternarsi di fasi di riattivazione del processo morboso alternate a fasi di quiescenza. Nel corso delle prime, le manifestazioni cliniche sono sostenute da un processo immunoflogistico "attivo" e, pertanto, potenzialmente reversibile sotto l'influenza di farmaci o, meno frequentemente, in modo spontaneo. Nel corso delle fasi di quiescenza, ciò che è clinicamente evidente (disabilità, insufficienza renale cronica etc.) esprime le conseguenze irreversibili (erosioni, dislocazioni, aree infartuali) delle fasi di attività pregresse ed è etichettato con il termine di danno.

La sommatoria dei 2 ordini di processi: attività=quota parte reversibile del processo morboso; danno=quota parte irreversibile, rappresenta la severità della malattia ed ha un significato prognostico.

In altre parole un paziente può presentare una condizione severa sia per la presenza di una malattia molto attiva, ma reversibile (alto numero di articolazioni tumefatte nell'artrite reumatoide; glomerulonefrite membranoproliferativa diffusa di recente esordio nel lupus sistemico) sia per la presenza di una malattia attualmente quiescente, ma gravata dalle conseguenze di fasi di attività precedenti (sublussazioni, insufficienza renale cronica in fase dialitica).

La definizione dell'attività e del danno nel paziente di Sclerosi Sistemica (SSc) presenta difficoltà maggiori di quelle che si incontrano nell'operare le stesse valutazioni in altre malattie autoimmuni sistemiche.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Ciò dipende essenzialmente da 2 ordini di fattori:

1. la presenza, in un'alta percentuale di casi, soprattutto di SSc a sclerosi cutanea limitata, di un decorso clinico indolente in cui è difficile operare una chiara distinzione;
2. il fatto che le alterazioni morfologiche fondamentali della SSc (fibrosi interstiziale, rarefazione degli elementi del microcircolo, ostruzione delle arterie muscolari di piccolo calibro), che in altre malattie sarebbero espressione chiara di danno conseguente ad eventi pregressi, nella SSc non possono non rifletterne l'attività nella fase del loro divenire, fase in cui vi sono da un lato l'aumentata produzione di collagene da parte dei fibroblasti e dall'altro l'attivazione delle cellule endoteliali.

La definizione dell'attività e della severità di malattia nel paziente di SSc, nel suo complesso, non è ancora giunta ad una strutturazione conclusiva. Alcuni ricercatori, in particolare per quel che concerne l'attività, stanno esaminando il comportamento di marcatori sierologici che, singolarmente o in combinazione, possano fungere da parametro (i) surrogato di attività, la cui variazione nel tempo, quindi, possa riflettere l'andamento nel tempo della malattia e l'eventuale risposta ad interventi terapeutici. Sono oggetto di studio, in questo senso, il titolo degli anticorpi anti-Scl-70, i livelli di BAFF, di CCL2 e dei metaboliti del collagene.

Finché non saranno raggiunti risultati definitivi in questo ambito, l'attività globale del processo è valutabile con l'European Scleroderma Study Group Activity Index (G.Valentini et al. 2003), sviluppato sulla base di pazienti reali arruolati in vari Centri Europei, validato per molti dei suoi aspetti (Tabella 1) ed utilizzato per il data base del registro dell'European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR).



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

TABELLA 1
European Scleroderma Study Group Activity Index

Parametro	Valore
Score modificato di Rodnan >14	1.0
Scleredema	0.5
Delta-cutaneo	2.0
Necrosi digitale	0.5
Delta-vascolare	0.5
Artrite	0.5
DCLO<80%	0.5
Delta-cardiopulmonare	2.0
VES>30mm/ h	1.5
Ipocomplementemia	1.0
INDICE TOTALE MASSIMO	10.0

I parametri "delta" sono soddisfatti quando, durante il mese precedente la visita, nell'opinione del paziente, le condizioni, rispettivamente, cutanee (estensione dell'indurimento), vascolari (frequenza e gravità del *fenomeno di Raynaud*) o cardiopolmonari (dispnea, aritmie) sono peggiorate. Un valore dell'indice totale ≥ 3 indica la presenza di malattia attiva.

La severità di malattia (criterio prognostico) può essere valutata in modo grossolano tenendo conto dei classici parametri di prognosi sfavorevole (sesso maschile), sottogruppo a sclerosi cutanea diffusa, rapido incremento dell'estensione della sclerosi, estensione e velocità di progressione dell'impegno degli organi interni. Negli studi osservazionali viene comunemente utilizzato il Medsger severity score, basato su di una valutazione da 0 (assente) a 4 (malattia molto avanzata) delle condizioni generali, di quelle cutanee, di quelle vascolari, articolari, muscolari, gastroenteriche, polmonari, cardiache e renali.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Nella pratica clinica, un indice proposto dal gruppo di Carol Black nel 1999 e basato sulla presenza di 3 parametri (proteinuria, \uparrow VES e \downarrow DLCO) è stato recentemente validato su ampia casistica multicentrica (Fransen et al., 2009).

La definizione dell'attività e della severità di malattia per quanto concerne i singoli distretti colpiti si fonda da un lato sull'entità delle manifestazioni e la velocità del loro divenire, dall'altro su parametri propri dell'andamento dei distretti colpiti (gradazione dell'astenia muscolare, presenza di contratture in flessione, prove di funzionalità respiratoria, test del cammino effettuato in 6 minuti etc.)

LA PROGNOSI

Dott. Marco Antivalle

Reumatologia - Ospedale Luigi Sacco-Polo Universitario - Milano

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) è una malattia che può avere manifestazioni e decorso clinico estremamente variabili, differenti a seconda del tipo di malattia e da paziente a paziente. In passato, solo i casi più gravi venivano diagnosticati, tanto da portare alla convinzione che la malattia fosse invariabilmente progressiva e fatale. Oggi, grazie alla diagnosi più precoce, questa visione è radicalmente cambiata e si è visto che la maggior parte dei pazienti presenta una malattia assai meno aggressiva e una prognosi sensibilmente più favorevole.

Sclerodermia Sistemica (Sclerosi Sistemica). La prognosi della *Sclerosi Sistemica* (SSc) è significativamente migliorata negli ultimi decenni. Alcune complicazioni -ad esempio la crisi renale sclerodermica, in passato una delle manifestazioni più temute- vengono oggi agevolmente controllate grazie a una diagnosi tempestiva e alle terapie disponibili, mentre sempre maggiore importanza hanno assunto le complicazioni polmonari (fibrosi e ipertensione polmonare), che determinano il 60% circa dei decessi correlabili alla malattia.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Numerosi studi epidemiologici inoltre, hanno evidenziato, come fattori prognostici negativi l'estensione dell'interessamento cutaneo e le complicazioni cardiache. Tra i dati di laboratorio e strumentali, fattori prognostici negativi sono la positività degli anticorpi anti-topoisomerasi I (Scl70), la presenza di proteinuria e valori ridotti di DLCO (capacità polmonare di diffusione).

Sclerosi Sistemica limitata. La malattia nei pazienti affetti da sclerodermia limitata con interessamento esclusivo delle mani e del volto presenta abitualmente un andamento molto lentamente progressivo e si associa ad un'aspettativa di vita non differente dalla popolazione generale. L'interessamento degli organi viscerali, presente in una percentuale variabile dei casi, tende a manifestarsi molto tardivamente nel decorso della malattia e la sopravvivenza complessiva a cinque anni è superiore al 90%.

Sclerosi Sistemica diffusa. La severità della sclerodermia diffusa è estremamente variabile ed è difficile predire il decorso della malattia nel singolo paziente. La prognosi complessiva è molto migliorata negli ultimi anni, con una sopravvivenza a cinque anni stimata all'84% nel 2000 (solo dieci anni prima era del 69%). In linea generale l'evoluzione può essere di due tipi: a) malattia acuta, o rapidamente progressiva: può essere rapidamente ingravescente, con interessamento severo degli organi interni. Il periodo più critico per la progressione sono abitualmente i primi 2-5 anni dall'inizio della malattia b) in assenza di progressione rapida, la malattia tende a evolvere molto lentamente. Più è severo l'interessamento cutaneo all'esordio della malattia e più la malattia tende ad essere aggressiva. Molti pazienti tuttavia presentano una fase di stabilizzazione, durante la quale l'interessamento cutaneo e viscerale rimane stazionario, seguito da un miglioramento generale e da una riduzione della sclerosi cutanea. Non è attualmente possibile predire quali pazienti andranno incontro a questo miglioramento spontaneo. Si è visto comunque che i pazienti che presentano questa fase di miglioramento spontaneo hanno una prognosi significativamente più favorevole.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

5 PUNTI FONDAMENTALI

- Diagnosi precoce
- Stratificazione del rischio
- Accertamento e trattamento tempestivi dell'interessamento viscerale
- Trattamento aggressivo delle comorbidità
- Gestione in centri specializzati

Che cosa è cambiato rispetto al passato. I dati favorevoli sulla sopravvivenza non riflettono ancora l'impatto di terapie efficaci recentemente introdotte per il trattamento di alcune complicazioni gravi (per esempio l'ipertensione polmonare), ma sono il risultato di un più attento monitoraggio delle complicazioni della malattia, che porta all'individuazione e al trattamento precoce dell'interessamento viscerale (ad esempio le complicazioni cardiache e quelle derivanti dall'interessamento del sistema gastroenterico) e di un controllo migliore delle comorbidità e dei fattori aggravanti, ad esempio il fumo, l'aterosclerosi, e l'ipertensione arteriosa.

Il futuro è già cominciato. Gli anni '90 si erano chiusi ancora con la percezione che la *Sclerosi Sistemica* (SSc) fosse una malattia incurabile e che non esistessero terapie in grado di modificarne il decorso. Il nuovo decennio si è aperto con l'introduzione di terapie efficaci per la cura dell'ipertensione arteriosa polmonare ed è proseguito con sviluppi senza precedenti delle ricerche di base e cliniche e con l'individuazione di numerosi nuovi approcci terapeutici potenzialmente efficaci, alcuni dei quali sono già disponibili nei centri specializzati. Sono inoltre molto migliorate le nostre capacità di previsione dell'andamento futuro della malattia e quindi di identificare tempestivamente i casi che necessitano di una terapia più aggressiva (stratificazione del rischio), mirata al controllo dei 3 momenti fondamentali nella patogenesi della malattia: l'autoimmunità, la fibrosi e la vasculopatia.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) rimane una malattia dal decorso potenzialmente grave, che può oggi essere modificato da una strategia terapeutica aggressiva basata su un inquadramento appropriato fin dall'esordio e su controlli periodici tesi all'individuazione dei primi segni di interessamento viscerale. La rapida evoluzione delle conoscenze e la complessità delle strategie di inquadramento della malattia e degli interventi terapeutici, rendono indispensabile la gestione del paziente in centri specializzati di riferimento.

LA TERAPIA

Prof. Piersandro Riboldi, Dott.ssa Maria Sole Lilleri
UO di Allergologia, Immunologia Clinica e Reumatologia IRCCS
Ospedale S. Luca, Istituto Auxologico Italiano, Milano
Dipartimento di Medicina Interna - Università degli Studi di Milano

La terapia della *Sclerosi Sistemica* (SSc) è ancora carente di farmaci che agiscono sui meccanismi che portano alla fibrosi, mentre si è arricchita negli ultimi anni di farmaci che sono in grado di controllare le manifestazioni della malattia nei differenti organi coinvolti. Per ridurre la frequenza e l'intensità degli episodi del *fenomeno di Raynaud* si usano in prima battuta farmaci della classe dei calcio-antagonisti (ad es. nifedipina o simili), già ampiamente usati nell'ipertensione arteriosa, proprio in virtù del loro effetto vasodilatatore. Nel caso in cui i calcio-antagonisti risultino insufficienti o non tollerati, si possono usare farmaci detti prostanoidei (Iloprost), che si somministrano per via endovenosa, a cadenza variabile, sempre allo scopo di ridurre la gravità del *fenomeno di Raynaud*; inoltre questa categoria di farmaci è risultata efficace nel trattamento e nella prevenzione delle ulcere digitali. Esiste ancora un'altra classe di farmaci, utilizzati nel caso in cui i precedenti non siano sufficienti, che agiscono bloccando l'attività di una sostanza detta "endotelina", prodotta dalle stesse cellule che costituiscono le pareti dei vasi sanguigni e che ha la caratteristica di provocare un'intensa vasocostrizione. Questi farmaci (Bosentan) sono utilizzati per ridurre il rischio che si sviluppino nuove ulcere.



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

Questa stessa classe di farmaci, chiamata appunto “inibitori dell’endotelina” (Bosentan, Ambrisentan), è ampiamente usata anche nel trattamento del coinvolgimento polmonare, quando questo si manifesta con l’aumento della pressione arteriosa polmonare (ossia nella circolazione del sangue che scorre dal cuore ai polmoni e da qui di nuovo al cuore). Questi farmaci, che si assumono per via orale, vengono distribuiti solo dai centri ospedalieri.

Sempre per il trattamento dell’ipertensione polmonare si utilizzano anche farmaci che inibiscono la vasocostrizione, ma con meccanismo diverso dagli inibitori dell’endotelina, come ad esempio gli inibitori della fosfodiesterasi (Tadalafil, Sildenafil), le cui proprietà vasodilatatorie sono utilizzate da tempo anche in altri campi (ad esempio nella disfunzione erettile). Anche l’Iloprost sopra ricordato per la terapia del Raynaud, è efficace nel controllo dell’ipertensione polmonare sia per via venosa sia per via inalatoria. Infine, nei casi che non rispondono a queste terapie, esiste ancora la possibilità di utilizzare un farmaco chiamato epoprostenolo, farmaco della famiglia dei prostanoidi come l’Iloprost, il cui utilizzo è lasciato come ultima scelta data la difficoltà della somministrazione che avviene per via endovenosa in modo continuo tramite un catetere venoso centrale. È interessante ricordare che è possibile fare una terapia di associazione con farmaci che hanno meccanismi di azione differente. La fibrosi interstiziale è un altro tipo di manifestazione del coinvolgimento polmonare da parte della malattia e pertanto richiede un diverso trattamento. In questo caso l’obiettivo della terapia sono le cellule del sistema immunitario responsabili della stimolazione dei fibroblasti che producono collagene e portano alla fibrosi del tessuto polmonare; si usano perciò farmaci immunosoppressori tra i quali la prima scelta ricade sulla ciclofosfamide, somministrata per via orale o endovenosa.

Il coinvolgimento dell’apparato gastroenterico si manifesta con episodi di reflusso gastro-esofageo, difficoltà alla digestione con sazietà precoce, eruttazioni e meteorismo, e alterazioni dell’alvo con alternanza di stitichezza ad episodi di diarrea, spesso dovuti alla eccessiva crescita di



CONOSCERE LA SCLEROSI SISTEMICA (SSc)

batteri nel tratto intestinale, che può portare anche a malassorbimento delle sostanze nutritive. In questi casi i farmaci più utilizzati sono rispettivamente gli inibitori della secrezione acida gastrica (di pompa protonica), i farmaci che aumentano la peristalsi (procinetici) e antibiotici a rotazione.

La tipica e temibile manifestazione del coinvolgimento renale è la cosiddetta “crisi renale sclerodermica”, che si manifesta con crisi ipertensiva e per la quale l’unica terapia attualmente validata è la somministrazione di farmaci ACE-inibitori (ad esempio Enalapril, Losartan), frequentemente utilizzati anche nel trattamento dell’ipertensione arteriosa. Questi farmaci sono anche efficaci nella prevenzione della crisi renale sclerodermica.

Il Methotrexate è il farmaco di scelta nelle forme di *Sclerosi Sistemica* (SSc) con interessamento cutaneo diffuso o con interessamento articolare (artrite) o muscolare (miosite) e viene somministrato per via orale o intramuscolare una volta a settimana. In queste situazioni può essere utile anche utilizzare piccole dosi di cortisone.

Altri farmaci immunosoppressori sono utilizzati nella pratica clinica come il Micofenolato, l’Azatioprina e la Ciclosporina con lo scopo di contrastare la fibrosi cutanea e polmonare ma con risultati ancora non confermati in studi clinici controllati. Sono attualmente in corso studi che stanno valutando l’efficacia di altre molecole (Imatinib, Rituximab, a-TGFbeta) che hanno come obiettivo quello di bloccare il processo della fibrosi. Con questi farmaci si è aperta una nuova era nella terapia della *Sclerosi Sistemica* (SSc): quella di individuare uno o più farmaci in grado di modificare il decorso della malattia agendo sui meccanismi che stanno alla base della fibrosi.

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)

Ann Rheum Dis 2009 68: 620-628



RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

È UNA MALATTIA EREDITARIA? È UNA MALATTIA TRASMISSIBILE? QUALI SONO I SOGGETTI COLPITI?

Dott.ssa Paola Caramaschi
Reumatologa Unità dipartimentale di Reumatologia - Policlinico G.B. Grassi - Verona

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) è una malattia la cui causa resta sconosciuta. Sappiamo comunque che non si tratta di una malattia ereditaria, cioè di una malattia che si trasmette direttamente dai genitori ai figli. Sappiamo inoltre che non si tratta di una malattia trasmissibile, cioè contagiosa, come possono esserlo malattie infettive quali l'influenza o il morbillo.

Si tratta verosimilmente di una malattia multifattoriale in cui entrano in gioco predisposizione genetica e fattori ambientali. Ognuno di noi nascendo eredita dai genitori geni che possono favorire l'insorgenza di alcune malattie (come pure geni protettivi, che ci difendono); si può quindi derivare dai genitori non tanto la malattia, che come detto sopra non è ereditaria, ma la predisposizione ad ammalare; questo vale per svariate malattie croniche, anche molto comuni, quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'arteriosclerosi. E quando un individuo predisposto geneticamente incontra determinati fattori ambientali, può sviluppare la malattia.

Quali sono i fattori ambientali che possono innescare la *Sclerosi Sistemica* (SSc)? Ci sono al momento solo delle ipotesi.

Sono stati incriminati sia infezioni virali come pure lo stress ossidativo come possibile fonte di danno a carico dell'endotelio, che costituisce lo strato più interno della parete dei vasi, quello che sta a contatto con il sangue. Infatti i vasi, soprattutto i piccoli vasi, vengono danneggiati precocemente nel corso della *Sclerosi Sistemica* (SSc) e forse rappresentano proprio il primo bersaglio della malattia, le prime strutture ad essere colpite. Il danno a loro carico si traduce in una riduzione del flusso di sangue ai tessuti di molti organi e strutture (come cute, cuore, reni) con conseguente sofferenza e riduzione della loro funzione. Lo stress ossidativo è dovuto alla produzione di sostanze ossidanti, molecole chimiche molto reattive che entrando in contatto con altre sostanze ne possono alterare la composizione.



RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

Altre sostanze chimiche alla cui esposizione è stata associata l'insorgenza della malattia sono la polvere di silicio e il cloruro di vinile alle quali sono esposti lavoratori quali i minatori, tagliatori di pietra e operai in industrie chimiche.

Un altro fattore che è stato preso in considerazione quale causa della *Sclerosi Sistemica* (SSc) è il fenomeno del microchimerismo; per microchimerismo si intende la presenza in un individuo di piccole quantità di materiale genetico provenienti da un altro individuo, che possono scatenare una reazione da parte del sistema immunitario. Come può accadere questo fenomeno? L'esempio più chiaro è dato dalla gravidanza, in cui si verifica un passaggio di piccole quantità di cellule dalla madre al feto e viceversa, attraverso un traffico bi-direzionale; queste cellule "estrane" possono poi vivere a lungo nell'organismo ospite e innescare una risposta del sistema immunitario contro l'ospite stesso.

Il sistema immunitario di un individuo è predisposto fisiologicamente per difenderlo dalle aggressioni esterne, in particolare dagli agenti infettivi quali virus, batteri, funghi, ecc., come pure opera una sorveglianza contro l'insorgenza di tumori. Vi sono situazioni in cui invece il sistema immunitario reagisce contro i componenti propri dell'organismo, innescando quella che viene chiamata una reazione autoimmune; la *Sclerosi Sistemica* (SSc) viene annoverata fra le malattie autoimmuni, cioè fra le malattie in cui il sistema immunitario reagisce contro l'organismo che dovrebbe difendere. Espressione di tale fatto è la produzione di alcuni autoanticorpi che tipicamente vengono ritrovati nel sangue dei pazienti quali l'anticorpo anticentromero e l'anticorpo anti-Scl70.

La malattia si caratterizza pertanto, come è stato detto, per un danno ai piccoli vasi, per l'attivazione del sistema immunitario e quindi per una reazione di fibrosi che può esprimersi sia a livello della cute che degli organi interni e che rappresenta la lesione tipica della *Sclerosi Sistemica* (SSc).



RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

La malattia si esprime in modo piuttosto diverso da soggetto a soggetto, sia per quanto attiene all'estensione dell'impegno cutaneo, sia al coinvolgimento degli organi interni e alla gravità; infatti accanto a forme che evolvono e progrediscono in modo molto lento con espressione prevalente a livello della cute, ci sono alcuni casi caratterizzati fin dall'esordio da un impegno rilevante di alcuni organi quali il polmone, il rene e il cuore. È possibile che alcuni geni svolgano un ruolo nell'influenzare le caratteristiche cliniche della malattia.

I soggetti più colpiti sono le donne, in particolare nella fascia di età compresa fra i 30 e i 50 anni, ma ci possono essere casi ad insorgenza nell'età pediatrica come pure forme tardive. Il rapporto femmine/maschi è di circa 3:1, cioè se prendiamo in considerazione 4 soggetti ammalati, 3 sono di sesso femminile e 1 di sesso maschile.

Perché la malattia predilige il sesso femminile? In generale va rilevato che la maggior parte delle malattie autoimmuni sono più frequenti fra le donne, forse in rapporto all'azione degli ormoni femminili - gli estrogeni - che svolgono un'azione di stimolo sul sistema immunitario, a differenza degli ormoni maschili - gli androgeni. Un'altra possibilità è costituita dal fatto che potrebbero entrare in gioco geni posti sui cromosomi sessuali; la donna ha due cromosomi XX, mentre l'uomo ha un cromosoma X e un cromosoma Y. Un'altra ipotesi da tenere in considerazione è quella che fa riferimento al microchimerismo, di cui si è parlato nel paragrafo precedente; una donna che ha intrapreso molte gravidanze può essere più esposta a tale fenomeno.



RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

QUALI SONO GLI OSTACOLI AD UNA SANA VITA SESSUALE?

Prof. Giovanni Minisola

Primario Reumatologo Divisione di Reumatologia Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo" ROMA

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) è una malattia complessa che molto spesso ha un impatto negativo sulla sessualità e sulla vita sessuale dei pazienti, siano essi donne o uomini. I dati delle poche ricerche disponibili indicano che le modifiche dell'aspetto fisico correlate all'ispessimento della cute del volto e di altre parti del corpo compromettono le relazioni interpersonali. I pazienti con *Sclerosi Sistemica* (SSc) sono indotti a ritenere di essere poco attraenti; ciò condiziona la loro spontaneità comportamentale e frena il loro istinto a mostrare interesse e disponibilità sessuale nei confronti di un/a possibile partner.

Le contratture articolari, il dolore, la debolezza muscolare e la difficoltà di esecuzione di movimenti appropriati sono frequentemente associati a diminuiti livelli di attività sessuale, di desiderio, di eccitazione e di soddisfazione. Anche il *fenomeno di Raynaud*, la presenza di ulcere digitali e l'eventuale dolore alle mani influenzano negativamente la possibilità dei soggetti sclerodermici di partecipare totalmente e con piacere all'atto sessuale, anche in ragione della giustificabile preoccupazione per il possibile disagio del/la partner. Inoltre, in molti pazienti la malattia provoca una significativa compromissione cardiocircolatoria e respiratoria che, sul piano clinico, si manifesta con tosse, dispnea, affanno, tachicardia e ridotta resistenza agli sforzi; tali sintomi possono anch'essi interferire con lo svolgimento di una regolare attività sessuale, limitandola o impedendola del tutto.

Tutti i segni e sintomi citati privano i pazienti della soddisfazione sessuale e fanno sì che il/la partner diventi in qualche misura riluttante a intraprendere un'attività erotica per paura di provocare fastidio o dolore alla persona malata. A questo proposito può essere utile la ricerca di posizioni meglio compatibili con lo stato clinico e il ricorso a mezzi di stimolo sessuale che non risultino impegnativi.



RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

L'equilibrio che regola il desiderio e il rapporto sessuale può peraltro essere turbato dall'ansietà, dalla depressione e dalla perdita dell'autostima molto spesso associate alle malattie croniche; in tali circostanze uno specifico intervento farmacologico o psicologico può essere di sicura utilità.

Negli uomini è stata ampiamente documentata una disfunzione erettile la cui causa è da ricondurre essenzialmente alla vasculopatia sclerodermica e alla fibrosi dei corpi cavernosi, anche se non devono essere trascurati né sottovalutati fattori neurologici e psicologici. La disfunzione erettile è una manifestazione clinica poco considerata che può rappresentare il primo segno della malattia.

Nelle donne sono state segnalate numerose condizioni in grado di compromettere la vita sessuale e tra queste l'ispessimento cutaneo nell'area circostante l'ingresso vaginale, la secchezza vaginale, la vaginite atrofica e i cambiamenti della cute dei seni. Le modifiche in corrispondenza dell'area genitale possono rendere il rapporto sessuale difficile e doloroso.

Sia gli uomini le donne, denunciano una diminuzione della libido al cui determinismo possono concorrere anche fattori farmacologici che devono essere considerati per essere, ove possibile, rimossi. La corretta gestione delle problematiche sessuali non può prescindere dalla serena e franca discussione con il/la partner delle difficoltà generate dalla malattia. I due protagonisti dell'esperienza sessuale devono infatti ricercare insieme, senza ipocrite inibizioni o ingiustificate riserve mentali, le strategie e i mezzi idonei a superare gli ostacoli; un eventuale sostegno sessuologico deve essere preso in seria considerazione.

Poiché nonostante tutto, molte donne con *Sclerosi Sistemica* (SSc) sono sessualmente attive e poiché la loro fertilità non sembra essere compromessa, è necessario prevedere la possibilità di una gravidanza per un'eventuale pianificazione alla luce dello stato di malattia e della necessità di dovere sospendere farmaci teratogeni eventualmente assunti. Per affrontare e superare le problematiche sessuali collegate alla malattia è necessario stabilire e consolidare un forte rapporto di intimità con il/la partner, tenendo presente che il concetto di intimità va ben oltre il concetto di sessualità e implica confidenza, fiducia, franchezza e apertura mentale.



RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

È POSSIBILE INTRAPRENDERE UNA GRAVIDANZA? LA MENOPAUSA HA UN IMPATTO SUL DECORSO?

Prof. Pier Luigi Meroni

Cattedra e Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna Università di Milano, Istituto Gaetano Pini

La maggior parte delle malattie autoimmuni reumatiche è appannaggio del sesso femminile. Non è ancora chiaro se questo dipenda dal profilo ormonale femminile soltanto o se altri fattori giochino un ruolo. Ad esempio è stato suggerito che geni legati ai cromosomi del sesso siano responsabili almeno in parte di questa maggiore incidenza.

Due sono i fattori che caratterizzano le malattie reumatiche in una paziente donna: l'impatto della malattia sulla maternità e le problematiche della malattia associate alla menopausa. In generale le malattie reumatiche-autoimmuni hanno un picco di incidenza che coincide con l'età fertile. Tranne casi isolati, la malattia non ha effetto sulla fertilità e quindi le donne con patologie autoimmuni possono restare gravide al pari delle altre coetanee. Ciò è ancora più evidente oggi dal momento che la gestione delle malattie reumatiche ha mostrato grossi progressi con lunghi periodi di remissione, compatibili quindi con una gravidanza. Inoltre, la conoscenza della genetica di queste patologie ha reso chiaro come la suscettibilità a sviluppare forme autoimmuni sia legata a più geni associati e quindi come sia poco probabile una trasmissione diretta della malattia da madre a figlio. Tutto ciò ha fatto cadere un vecchio tabù che suggeriva alle donne con malattie simili di evitare di avere figli. In altre parole, la possibilità di una maternità in donne con malattie autoimmuni reumatiche sta diventando un'evenienza sempre più frequente nella vita di tutti i giorni. Gravidanza e malattie reumatiche-autoimmuni presentano due aspetti complementari: l'effetto della malattia sulla gravidanza e l'effetto della gravidanza sulla malattia. La malattia può influenzare la gravidanza in modi diversi. Una malattia molto attiva è caratterizzata da uno stato infiammatorio sistemico che rappresenta un fattore negativo per l'impianto del feto e lo sviluppo della placenta.



RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

Una malattia attiva può anche essere causa di complicanze di diverso tipo (ipertensione arteriosa, diabete mellito, insufficienza renale etc); sono tutte queste condizioni che rappresentano fattori prognostici negativi per una gravidanza normale. Questo è vero per ogni gravidanza, indipendentemente dalla presenza di una malattia autoimmune reumatica concomitante o meno. Se la patologia di base è attiva, questa richiede necessariamente un trattamento più aggressivo per il suo controllo e quindi si pone il problema del possibile effetto sul bambino dei farmaci assunti dalla madre. Molti di questi farmaci sono infatti in grado di passare la barriera placentare ed agire sul feto in utero o possono essere secreti nel latte materno durante l'allattamento ed essere assunti dal neonato.

La principale raccomandazione è quindi quella di pianificare al meglio una gravidanza, programmandola in un periodo di stabile remissione della malattia di base (almeno 6 mesi). Alla stessa stregua si dovranno sospendere i farmaci potenzialmente tossici per il feto con un intervallo di tempo sufficientemente lungo per poter eliminarli completamente dall'organismo materno. A questo proposito vi sono recenti linee guida internazionali che codificano ciò che si può e si deve fare o è meglio evitare in termini di farmaci antireumatici e gravidanza.

Un altro aspetto è quello concernente l'azione di autoanticorpi che la mamma passa al feto insieme alle immunoglobuline "buone" necessarie per proteggerlo. Oggi abbiamo notizie più precise che in passato su quali siano gli autoanticorpi potenzialmente dannosi per il bambino. Conosciamo quindi quali misure prendere per prevenire o diagnosticare in anticipo gli effetti conseguenti a questo passaggio. L'esempio più eclatante è rappresentato dagli anticorpi antifosfolipidi. Sono questi autoanticorpi che possono essere presenti isolati (forme primitive di sindrome da anticorpi antifosfolipidi) o essere associati ad un'altra malattia autoimmune (forme secondarie). Sono responsabili della comparsa di trombosi (formazione di coaguli nel sangue) e di abortività (perdita del feto). Una donna con gli autoanticorpi corre infatti un rischio elevato di perdere il bambino.



RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

Fortunatamente oggi abbiamo i mezzi per individuarli e le terapie che possono combattere la loro azione senza avere effetti negativi. L'esito della gravidanza in queste donne è oggi sovrapponibile a quello di coetanee sane se le pazienti vengono trattate con aspirinetta ed eparina per tutto il periodo della gravidanza.

Effetto della gravidanza sulla malattia di base. Oggi conosciamo meglio quali sono i reali pericoli e siamo decisamente meno timorosi che in passato. Il profilo ormonale caratteristico della gravidanza può infatti indurre modificazioni nel sistema immune e determinare una riaccensione della malattia di base. Questo è vero soprattutto nel caso del lupus e delle forme lupus-simili. Tuttavia se la gravidanza è stata programmata in maniera ottimale, l'evenienza di una riacutizzazione grave è un'eccezione. Viceversa sono comuni piccole riaccensioni della malattia che tuttavia sono facilmente controllabili con modeste variazioni della terapia ed utilizzando tipi e dosaggi di farmaci che non sono pericolosi per il bambino. L'artrite reumatoide fa eccezione visto che, nella maggior parte dei casi, la malattia tende a calmarsi durante la gravidanza. Tuttavia anche nel caso dell'artrite reumatoide va posta attenzione ai farmaci antireumatici che possono essere usati in gravidanza (i cosiddetti "farmaci biologici" ad esempio non sono ammessi e vanno sospesi tempestivamente).

Se una programmazione della gravidanza è condizione essenziale per un suo esito positivo e senza complicanze, ne deriva che la contraccezione è parte integrante di questa strategia. Non sempre tutti i metodi contraccettivi possono essere usati e vi sono regole precise su quali usare e quando usarli. Ogni paziente ne dovrebbe discutere con il proprio Medico di fiducia e con il Ginecologo. Un esempio: la presenza di anticorpi antifosfolipidi - possibilità non rara in corso di diverse malattie autoimmuni - è una controindicazione all'uso della pillola contraccettiva in quanto il rischio di avere trombosi legato all'assunzione della pillola può essere enormemente aumentato in presenza degli autoanticorpi. In questo caso andranno ricercati metodi alternativi di contraccezione (di barriera o con dispositivi intrauterini).



RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

Infine, un altro problema è quello concernente le procedure di fecondazione artificiale in donne che non riescono ad avere figli. Anche in questo caso molte paure del passato sono state ridimensionate e questa pratica è consentita a patto di ubbidire a regole di comportamento che assicurano di evitare complicanze (riacutizzazione della malattia di fondo, complicanze trombotiche etc.)

I Reumatologi non si accontentano di occuparsi della pianificazione corretta della gravidanza, della gestione sicura dei farmaci e del trattamento della malattia di fondo senza effetti collaterali durante la gravidanza. Come accennato precedentemente, ci si occupa anche di un corretto allattamento al seno. Questo è consentito solo con alcuni dei farmaci usati in gravidanza o con raccomandazioni semplici al fine di evitare effetti collaterali. Ad esempio, in donne che assumono corticosteroidi si suggerisce di raccogliere il latte lontano dall'assunzione del farmaco e di somministrarlo successivamente agli orari prestabiliti al poppante. Questo garantisce che i livelli del farmaco nel sangue siano bassi e quindi di conseguenza anche i suoi livelli nel latte, evitando in tal modo di esporre il neonato a dosaggi potenzialmente tossici del farmaco. Il puerperio è periodo a rischio per la riacutizzazione della malattia e rappresenta quindi un momento ulteriore di sorveglianza della mamma. Il parto, in altre parole, non rappresenta la fine del periodo di attenzione e le pazienti devono essere seguite in maniera stretta anche nel post-parto. Se l'effetto dei farmaci sullo sviluppo del feto rappresenta il primo obiettivo, oggi si sta cominciando ad affrontare anche l'effetto della malattia della madre o dei farmaci assunti in gravidanza sullo sviluppo dei bambini più o meno a breve termine. La sorveglianza regolare dei bambini nati da mamma con malattie reumatiche autoimmuni per i primi anni di vita ha, al momento, offerto dati rassicuranti. Non sono state infatti riportate anomalie nello sviluppo dei bambini; in particolar modo il loro sistema immunitario sembra essersi potuto sviluppare normalmente dal momento che non manifesta alterazioni di sorta ed i bambini rispondono in maniera normale allo stimolo delle vaccinazioni di legge.



RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

La menopausa è l'altro versante della medaglia. Il problema principale è l'aggravamento dell'osteoporosi da parte o di alcune malattie di per sé (ad esempio artrite reumatoide) o a causa di farmaci assunti (cortisonici in particolare). Anche in questo caso vi sono nuovi comportamenti terapeutici da seguire sia per la prevenzione sia per la terapia. Lo stesso utilizzo di estrogeni come terapia sostitutiva (terapia ormonale dei disturbi della menopausa) è stato rivisitato recentemente nella popolazione generale e queste nuove condotte terapeutiche hanno avuto una ricaduta anche sulla popolazione delle malate con patologie reumatiche-autoimmuni. La potenziale comparsa di un rischio aumentato di malattie cardiovascolari o di tumore al seno in donne in menopausa trattate con estrogeni in maniera sostitutiva ne ha infatti ridimensionato l'uso a casi particolari. Si ricorre invece a nuovi farmaci attivi sul rimaneggiamento del tessuto osseo per ridurre l'osteoporosi ed il rischio di fratture.



LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA

ANALISI PROTEOMICA DELLA SALIVA E IDENTIFICAZIONE DI BIOMARKER SPECIFICI DI MALATTIA

Dott.ssa Chiara Baldini, Ricercatrice Dott.ssa Laura Bazzichi,
Prof. Stefano Bombardieri - Responsabile
U.O. Reumatologia, Università di Pisa

Il termine proteomica significa studio del proteoma, ovvero dell'insieme delle proteine presenti in un determinato tessuto o fluido biologico (es. sangue, saliva, liquido sinoviale). La parola proteoma ricorda da vicino il termine genoma ma mentre questo ultimo fa riferimento allo studio dei geni, il primo si riferisce alla caratterizzazione delle proteine. Negli ultimi anni l'analisi proteomica è stata utilizzata con interesse crescente per monitorare i processi cellulari ed è apparsa come possibile strumento innovativo per la diagnosi e l'identificazione di bersagli terapeutici specifici di malattie autoimmuni e non autoimmuni. La ricerca in questo ambito è ancora agli esordi ma sono stati ottenuti risultati incoraggianti anche nel campo reumatologico. Nella Sindrome di Sjögren, ad esempio, che è una connettivite che colpisce tipicamente le ghiandole salivari, lo studio della proteine salivari ha permesso di documentare differenze qualitative e quantitative nella saliva dei pazienti rispetto a quella dei controlli sani, aprendo le porte a possibili sviluppi della ricerca che in futuro potrebbe rendere la diagnosi della malattia meno invasiva. Anche nella *Sclerosi Sistemica* (SSc) come in altre malattie reumatiche, la composizione proteica salivare ha dato risultati incoraggianti indipendentemente dalla presenza di un coinvolgimento delle ghiandole salivari. Questo dato ha fornito due informazioni per così dire operative. La prima è stata il sottolineare i vantaggi dello studio della saliva come nuovo fluido biologico analizzabile nella diagnostica delle malattie reumatiche indipendentemente dalla presenza di un coinvolgimento delle ghiandole salivari da parte della malattia in esame. La saliva, infatti, non solo ha dimostrato di essere uno specchio attendibile dei processi che avvengono all'interno di un organismo, al pari del sangue o delle urine, ma offre anche il vantaggio di poter essere raccolta ripetutamente dai pazienti in maniera non invasiva ed ha una composizione proteica meno complessa del sangue che la rende più facilmente analizzabile.



LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA

Il secondo messaggio emerso dagli studi condotti finora è stato quello di enfatizzare le possibili applicazioni di una nuova tecnologia, la tecnologia proteomica, nell'algoritmo diagnostico delle malattie reumatiche. La tecnologia proteomica è relativamente complessa dal punto di vista biochimico perché richiede che le proteine debbano essere prima separate per poi essere caratterizzate, ma ad oggi disponiamo di diverse piattaforme che consentono di caratterizzare proteine di peso molecolare tra loro diverso in maniera attendibile. Nella *Sclerosi Sistemica* (SSc), sono stati ad oggi condotti solo studi "pilota" preliminari sia sulla saliva sia sul liquido di lavaggio broncoalveolare e sul siero. Trattandosi di studi preliminari, il numero di pazienti arruolati è stato relativamente piccolo ed è quindi ovvio che i dati osservati andranno verificati su più ampie casistiche. È tuttavia da sottolineare che anche in questo caso alcune proteine sono apparse in grado di differenziare i soggetti malati dai non malati costituendo potenziali marcatori di malattia.

Nella saliva sono state identificate in particolare nove proteine aumentate nei soggetti con SSc. Si tratta di proteine legate all'infiammazione e all'attivazione del sistema immununitario. Di esse alcune sembrano tra l'altro correlate con determinate forme d'organo come ad esempio la psoriasina che è apparentemente correlabile al danno interstiziale polmonare. La calgranulina B invece ad esempio è stata ritrovata aumentata non solo nella saliva, ma anche nel liquido di lavaggio broncoalveolare; il suo significato clinico e prognostico è ancora da chiarire. Sul siero è stata invece descritta l'aumentata espressione dell'aptoglobina che è un'altra proteina infiammatoria legata cioè agli stati di flogosi.

L'ipotesi di lavoro condivisa dai diversi gruppi di ricerca che si occupano di proteomica nella *Sclerosi Sistemica* (SSc) è che si debba identificare in realtà un pannello di proteine che fungano da marcatori di malattia piuttosto che una singola proteina. La ricerca è focalizzata cioè sull'identificazione di marcatori di impegno d'organo da utilizzare nella pratica clinica per identificare sempre più precocemente quei soggetti che sono candidati a sviluppare una forma di impegno d'organo



LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA

piuttosto che un'altra, ciò nell'ottica di rendere l'approccio terapeutico sempre più efficace e personalizzato. Lo studio delle proteine salivari nel loro complesso potrebbe tra l'altro gettare luce sulla natura dei processi patogenetici coinvolti nella SSc e nelle altre malattie reumatiche aprendo la strada alla scoperta di nuovi farmaci.

L'AUTOTRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI

Prof. Raffaele d'Amelio, Dott.ssa Francesca Milanetti
Sapienza Università di Roma, Facoltà di Medicina e Psicologia, Roma

La forma diffusa di *Sclerosi Sistemica* (SSc) e la presenza di coinvolgimento degli organi interni sono associati a cattiva prognosi ed alta mortalità. In particolare la mortalità della forma limitata versus la diffusa è dell'1-4 % e del 5-10 % per anno, rispettivamente. Allo stato attuale nessuna terapia immunosoppressiva ha dimostrato di poter modificare la storia naturale della malattia. In studi di fase I/II il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche ha dimostrato di poter indurre marcata regressione della fibrosi cutanea, aumento della qualità di vita e stabilizzazione della funzionalità degli organi interni.

La cellula staminale ematopoietica è in grado di autorinnovarsi e differenziarsi in linfociti T e B maturi, macrofagi e cellule dendritiche. Il razionale di questa procedura è quello di eliminare le cellule autoreattive per poi reinfondere le cellule staminali, che daranno vita ad un nuovo sistema immunitario, auspicabilmente divenuto tollerante. Generalmente le cellule staminali vengono mobilizzate con ciclofosfamide e/o neupogen (G-CSF), quindi raccolte dal sangue periferico tramite leucaferesi, solitamente in regime di Day-Hospital. In regime di ricovero invece il paziente viene nella prima settimana sottoposto al regime di condizionamento (terapia immunosoppressiva ad alte dosi) e alla conseguente infusione delle cellule staminali autologhe, per essere successivamente dimesso quando i globuli bianchi e le piastrine raggiungono un numero adeguato (ca. 10-14 giorni dal trapianto).



LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA

I dati attualmente disponibili (Tabella 1) indicano il trapianto autologo come la terapia più efficace nel migliorare l'elasticità cutanea (riduzione del Rodnan Skin Score), che correla a sua volta con aumentata mobilità e funzionalità delle mani e della qualità di vita. Tale risultato è di notevole importanza poiché la gravità del coinvolgimento cutaneo correla con la compromissione degli organi interni e il miglioramento dello skin score è stato associato ad un aumento della sopravvivenza. La risoluzione della fibrosi cutanea e la rigenerazione del microcircolo post-trapianto sono state dimostrate istologicamente. Uno studio capillaroscopico ha mostrato inoltre che neoangiogenesi era evidente solo nei pazienti sottoposti a trapianto e non in quelli sottoposti a terapia con ciclofosfamide ev. Stabilizzazione della funzionalità degli organi interni, in particolare di quella polmonare, è stata osservata per più di 5 anni dopo il trapianto. Poiché gli studi iniziali si sono focalizzati sulla cute, la qualità di vita e la funzionalità polmonare, non ci sono ancora dati sulla modificazione post-trapianto della pressione polmonare.

I regimi di condizionamento non mieloablativi (linfoablativi) sono più sicuri di quelli mieloablativi, soprattutto in relazione al rischio di sviluppo di infezioni gravi o neoplasie secondarie, indotte dal trattamento.

È generalmente riconosciuto che la procedura è più sicura se gestita da operatori esperti, su pazienti in fase ancora relativamente precoce di malattia, piuttosto che relegare il trapianto ad una terapia di salvataggio per la malattia in stadio terminale.

Sono in corso 3 studi randomizzati di fase 3 sul trapianto autologo nella *Sclerosi Sistemica* (SSc); due sono non mieloablativi (American scleroderma stem cell versus immune suppression trial-ASSIST, Autologous stem cell transplantation international scleroderma-ASTIS) mentre il terzo utilizza l'irradiazione total body (scleroderma cyclophosphamide or transplantation-SCOT). In tutti gli studi il braccio di controllo prevede l'utilizzo di ciclofosfamide in boli mensili per 6-12 mesi. I risultati di questi studi saranno importanti per chiarire il ruolo del trapianto autologo nel ridotto arsenale terapeutico della *Sclerosi Sistemica* (SSc), valutandone la sicurezza e l'efficacia a breve e lungo termine.

LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA

Tabella 1
Trapianto autologo nella *Sclerosi Sistemica* (SSc): risultati di studi di fase 1-2

Autore Data	Skin score*	Prove funzionalit� polmonare	Mortalit� totale/ TRM	Sopravvivenza
Regimi misti				
Binks2001	Miglioramento nel 69%	CVF e CPT stabili	27%/17%	73% a 1 anno
Farge2002	Miglioramento nel 66%	stabili	36%/9.1%	ND
Regimi mieloablativi				
Mcsweeney2002	Miglioramento nel 100%	Peggioramento a 3 mesi poi ritorno ai valori iniziali	21%/15%	79% a 2 anni
Nash 2007	Miglioramento nel 70%	Aumento CVF/Riduzione DLCO	36%/23%	64% a 5 anni
Regimi non mieloablativi				
Farge 2004	Miglioramento nel 70% a 6 mesi, 66% a 12 mesi, 78% a 24 mesi, 60% a 36 mesi	Stabili	23%/8.7%	72% a 5 anni
Tsukamoto 2006	Miglioramento nel 100% a 12 mesi	Miglioramento nella PaO2 e HRTC	0%	100%
Oyama 2007	Miglioramento nel 100% ma 20% recidiva	Stabili	10%/0%	90%
Vonk 2008	Miglioramento nel 73% a 1 anno e 94% a 5 anni	Stabili	8%/0%	96% a 5 anni

*Per miglioramento nello skin score si definisce una riduzione nel modified Rodnan skin score (mRSS) di almeno 25%; CPT: capacit  polmonare totale; CVF: capacit  vitale forzata; DLCO: carbon monoxide lung diffusion; HRTC: tomografia computerizzata ad alta risoluzione; ND: non disponibile; TRM: treatment related mortality (modificata da Milanetti F. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2010 Oct. 18).

LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA

I CANNABINOIDI QUALI POTENZIALI AGENTI TERAPEUTICI NELLA *SCLEROSI SISTEMICA* (SSC)

Dott.ssa Estrella Garcia Gonzalez, Dott. Enrico Selvi
Sez. Reumatologia-Universit  di Siena

Sin dall'antichit , la cannabis sativa veniva utilizzata a fini terapeutici e le sue propriet  curative erano gi  descritte dalla medicina cinese nel 2000 a.C. In particolare, nel grande libro delle erbe "Pen-ts'ao Ching" era segnalata la capacit  della cannabis di "abbattere i reumatismi". Sebbene, anche Galeno accennasse ai benefici terapeutici della canapa, l'interesse farmacologico per queste sostanze nella cultura occidentale nacque solo per un breve periodo nella seconda met  del XIX secolo, concludendosi poi con la promulgazione della legge proibizionista americana del 1937. Nel 1970 i cannabinoidi vennero completamente esclusi dalla farmacopea ufficiale.

Negli anni '90 si riaccende l'interesse per queste sostanze, in seguito alla scoperta di un "sistema endocannabinoide" deputato al controllo di numerose funzioni fisiologiche quali infiammazione, dolore, immunit  e crescita cellulare. Si scopre che questo sistema viene attivato da molecole endogene strutturalmente analoghe ai derivati naturali della cannabis. Dalla struttura dei principali componenti farmacologicamente attivi della cannabis sativa quali il tetraidrocannabinolo (THC), il cannabidiolo e il cannabinolo, si   partiti per la sintesi di molecole in grado di interagire selettivamente con il "sistema endocannabinoide". Nascono cos  i cannabinoidi sintetici. Da allora   stato dimostrato che i cannabinoidi sono in grado di modulare l'infiammazione, il dolore, il sistema immunitario e la crescita tumorale. Attualmente i cannabinoidi vengono utilizzati nel trattamento di malattie neurologiche e della cachessia neoplastica. Tuttavia, le indicazioni terapeutiche sono al momento limitate dai ben noti effetti psicotropi.

Nel corso degli ultimi anni   emerso un grande interesse sui meccanismi che regolano la fibrosi in alcune malattie autoimmunitarie quali la *Sclerosi Sistemica* (SSc). In questo ambito i cannabinoidi si sono dimostrati molecole di estremo interesse data la loro potente capacit  di diminuire la produzione di collagene e di inibire l'attivazione dei fibroblasti, cellule deputate alla fibrosi patologica nella *Sclerosi Sistemica* (SSc).



LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA

Questo effetto antifibrotico è stato finora dimostrato su modelli animali in cui, dopo trattamento con cannabinoidi sintetici, si è osservata una significativa riduzione della fibrosi cutanea. La *Sclerosi Sistemica* (SSc) è una malattia alla cui base sono presenti alterazioni autoimmunitarie, infiammazione e fibrosi, meccanismi sui quali i cannabinoidi giocano un ruolo di controllo importante. Ulteriori studi dovranno confermare l'effetto su modelli di malattia a lungo termine. I cannabinoidi rappresentano così un interessante campo di studio per nuove molecole in grado di controllare i principali meccanismi patologici della *Sclerosi Sistemica* (SSc). La sintesi di cannabinoidi ad azione selettiva periferica sarà inoltre di aiuto per il loro utilizzo nella pratica clinica, cercando di limitarne l'effetto psicotropo.

FATTORI NON GENETICI NÉ AMBIENTALI NELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI SISTEMICA (SSC): EPIGENOMICA

Prof. Mauro Galeazzi, Dott.ssa Epifania Balistreri - PhD in Experimental Rheumatology, Dott. Adriano Spreafico - Istituto di Reumatologia Policlinico Le Scotte, Siena

Grazie al sequenziamento dell'intero genoma umano la comunità scientifica è riuscita a fare passi da gigante nella comprensione delle cause di numerose patologie. Ciò vale anche per le malattie autoimmuni e tra queste anche per *Sclerosi Sistemica* (SSc) in cui sono state individuate numerose alterazioni geniche che hanno consentito di chiarire, ma non ancora completamente, molti dei processi patogenetici che determinano la comparsa di questa malattia. È infatti ormai ben noto che la complessità delle malattie autoimmuni non si esaurisce nell'individuazione di mutazioni geniche poiché in nessuna di queste è stato possibile dimostrare la causa genetica della malattia. Per tale ragione le malattie autoimmuni sistemiche vengono definite multi geniche e multifattoriali perché è ormai chiaro che esse dipendono da alterazioni di più geni che collaborano con altri fattori, quali quelli epigenetici e quelli ambientali, nel determinare la comparsa della malattia.



LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA

In questo senso le malattie autoimmuni sistemiche non possono e non debbono essere considerate malattie ereditarie in senso stretto dove è la mutazione di un singolo gene a determinarne la comparsa. Grande importanza infatti sta assumendo il ruolo dei fattori epigenetici e la ricerca in questo campo rappresenta la nuova frontiera che sicuramente ci aiuterà non solo a capire meglio i meccanismi, ma anche ad approntare nuove terapie. Letteralmente l'epigenetica si occupa dello studio delle modificazioni della trascrizione delle proteine che, pur essendo ereditabili, non sono determinate da modifiche della sequenza del DNA risultante. In generale le alterazioni dei meccanismi epigenetici si traducono nell'inibizione dell'espressione di alcuni geni anche quando questi geni sono "normali".

Le modificazioni epigenetiche sono da considerarsi eventi naturali, sono sempre esistite e consentono alle cellule di un organismo, che possiedono tutte lo stesso patrimonio genetico, di specializzarsi accendendo o spegnendo alcuni geni. Inoltre hanno avuto un ruolo essenziale nell'adattamento e nell'evoluzione della specie. Qualora esse insorgano in maniera impropria, possono causare delle gravi conseguenze sulla salute umana.

Fra i principali tipi di processi epigenetici identificati ricordiamo quelli di metilazione del DNA, acetilazione, fosforilazione e metilazione degli istoni. Il processo di regolazione della trascrizione del DNA tramite metilazione è quello meglio conosciuto. Esso consiste nel legame covalente di gruppi metilici alle basi azotate del DNA; negli eucarioti avviene principalmente la metilazione delle citosine e, come si può ben evincere, a questa si associa il ridotto livello di trascrizione dei geni con effetti favorevoli, ad esempio le malattie autoimmuni. Un altro meccanismo spesso coinvolto è l'imprinting; con questo termine si intende la condizione in cui uno dei due alleli è reso silente da un danno epigenetico: il problema si crea se il gene espresso è danneggiato o contiene varianti che rendono l'organismo più vulnerabile a germi, agenti tossici o altri agenti inquinanti.



LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA

La predominanza delle malattie autoimmuni sistemiche negli individui di sesso femminile, nonché la più facile comparsa di autoimmunità in genere nell'età avanzata, è ben nota e ha spinto molti studiosi ad indagare sul ruolo dei cromosomi sessuali nella predisposizione ad esse.

Normalmente in ogni coppia di cromosomi sessuali di una donna sana, uno è essenzialmente inattivato per circa l'80%. Il rimanente 20% di geni, per quanto basso, sembra avere una grande importanza nella predisposizione alle malattie autoimmuni. La monosomia X non è una condizione strettamente patologica poiché ogni donna ha una piccolissima percentuale di cellule con un solo cromosoma X che aumenta con l'età, ma che rimane sempre compresa tra lo 0,5 e il 2%. Da numerosi studi è emerso che nelle donne affette da cirrosi biliare primitiva questa percentuale sale fino al 13% e lo stesso fenomeno è stato riscontrato nella SSc, mentre nessun difetto genetico è stato riscontrato nei cromosomi sessuali. In sostanza le informazioni contenute nel DNA sono scritte in modo corretto. Questo potrebbe essere spiegato con una deregolazione dei meccanismi epigenetici che non sarebbe determinata da un errore di scrittura dell'informazione, bensì da un'anomalia nel modo in cui i geni regolano l'attività delle cellule dell'organismo.

Nell'ambito dei meccanismi epigenetici stanno assumendo negli ultimi anni un ruolo di particolare importanza i cosiddetti microRNA. Si tratta di molecole di RNA molto piccole che hanno un ruolo di primaria importanza nella regolazione dell'espressione di alcune proteine. Il meccanismo attraverso il quale i microRNA esercitano il ruolo regolatore dell'espressione proteica prevede l'appaiamento di sequenze complementari. Al riconoscimento segue un'inibizione dell'espressione del mRNA o una degradazione dello stesso. Numerosi studi hanno associato un'alterata espressione di alcuni piccoli miRNA con numerose patologie, soprattutto in campo oncologico ed ematologico e più di recente anche nel campo delle malattie autoimmuni.



LE PROSPETTIVE DERIVANTI DALLA RICERCA

Per quel che riguarda la *Sclerosi Sistemica* (SSc) che, come sappiamo, è caratterizzata da una eccessiva sintesi e deposizione di matrice extracellulare in particolare del collagene di tipo I, analisi condotte su cute di pazienti affetti e su fibroblasti in coltura, isolati dalla cute lesionale, hanno evidenziato una ridotta espressione di un cluster di microRNA e in particolare del mi29a il quale regola l'espressione del collagene di tipo I. Molto interessante è inoltre quanto è stato osservato in uno studio recente condotto sui linfociti T. Un'ipotesi emergente nelle patologie a carattere fibrotico implicherebbe un alterato equilibrio tra cellule T helper di tipo 1 (Th1) e T helper di tipo 2 (Th2) con una prevalenza di tipo Th2 che notoriamente producono citochine profibrotiche. Queste citochine, in effetti, sono in grado di stimolare direttamente la sintesi del collagene e l'attivazione dei fibroblasti, ed indurre TGF- β , un potente modulatore della risposta immunitaria e della deposizione della matrice extracellulare (79,80).

Sulla base di queste evidenze, al fine di definire il ruolo dei linfociti T circolanti nella patogenesi della SSc, in uno studio preliminare, abbiamo analizzato il profilo di espressione di miRNA nei linfociti T CD4 dal sangue periferico di pazienti affetti dalla forma limitata di SSc rispetto ai donatori sani. Le deregolazioni dei miRNA identificati attraverso un'analisi predittiva condotta attraverso specifici software, sono state associate con prodotti genici differenti, considerati profondamente coinvolti nella patogenesi della SSc, e con l'attività e la progressione della malattia quali le chemochine citochine e diversi tipi di collagene.

In conclusione possiamo dire che stiamo muovendo i primi timidi passi in un settore ancora per molti versi ignoto, quello della epigenetica che, come avvenuto nel campo dei tumori, darà sicuramente risultati molto interessanti anche nel campo delle malattie autoimmuni sistemiche, soprattutto nell'identificazione di nuovi marcatori diagnostici e ancor meglio nella scoperta di nuovi bersagli terapeutici utili ad approntare nuove cure per queste malattie, inclusa la *Sclerosi Sistemica* (SSc) che è una delle più subdole e ancora, purtroppo, delle più difficili da trattare, nonostante i grandi passi compiuti in questo settore.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA (SSC)

ORGANIZZARE UN'ASSISTENZA MULTIDISCIPLINARE: UN TENTATIVO IN OPERA

Prof. Maurizio Pietrogrande
Policlinico San Marco, Zingonia (BG), Università di Milano

Maria G. di 51 anni, impiegata, giunge nell'ambulatorio di reumatologia di primo livello su consiglio del collega angiologo. Maria, dopo un periodo impegnativo in cui ha dovuto assistere la madre gravemente malata fino alla morte, ha deciso di affrontare il problema che da alcuni anni l'affligge e che è recentemente peggiorato. Nei mesi invernali presenta spesso *fenomeno di Raynaud* e da qualche tempo anche piccole lesioni crateriformi all'estremità di alcune dita. Il curante l'ha inviata dal chirurgo vascolare che ha eseguito un doppler arterioso risultato normale e ha consigliato la visita reumatologica. La raccolta anamnestica mette in luce, oltre al *fenomeno di Raynaud*, dolore alle mani soprattutto di notte con difficoltà a chiuderle al mattino, e una tosse stizzosa, che Maria definisce "nervosa". Interrogata in proposito riferisce che negli ultimi mesi, a volte, dopo dieci gradini deve fermarsi per prender fiato e che la mattina a volte si sveglia con la sensazione di sabbia negli occhi; si evidenzia modesta sclerodattilia con una piccola lesione crostosa al polpastrello del terzo dito a sinistra.

Con il forte sospetto clinico di SSc si programma lo screening completo. Preparate le prescrizioni si sfrutta il canale preferenziale preconstituito col servizio di endoscopia per fissare a breve una gastroscopia, si telefona all'ambulatorio di pneumologia per far eseguire entro 15 giorni la visita e lo screening delle prove respiratorie, compreso il test del cammino. Grazie alla possibilità, conquistata a fatica, di poter accedere alle liste di prenotazione degli ambulatori collegati con l'unità di medicina (per fortuna si dispone di intranet), di cui fa parte la reumatologia, si fissano direttamente gli appuntamenti per l'ecocardiogramma, che sarà eseguito da un ecografista esperto in problemi delle connettiviti, e per la visita di controllo reumatologica di secondo livello (in quattro settimane) che consisterà contestualmente l'esecuzione di test della lacrimazione (Shirmer), di videocapillaroscopia e la valutazione degli esami ematici e strumentali ora prescritti.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA (SSC)

Si congeda Maria, un po' frastornata, dopo aver spiegato quali sono i sospetti, fornendo gli opportuni consigli igienici e terapeutici e raccomandando di prender contatto con il servizio di Immunoreumatologia (di cui si forniscono i recapiti) se nel frattempo (siamo in pieno inverno) dovessero presentarsi problemi.

La visita di controllo avviene nell'ambulatorio di secondo livello, dedicato. La capillaroscopia mostra un quadro francamente sclerodermico, il test di Shirmer è borderline. L'ecocardiogramma è normale, in particolare la pressione polmonare è stimata nella norma. Alle prove spirometriche si evidenzia solo una lievissima riduzione della DLCO e alla gastroscopia si riscontra una discreta esofagite. La sierologia è compatibile con SSP. Oggettivamente si nota una lesione ancora chiusa al polpastrello del secondo dito sinistro. Si decide per iniziare terapia con farmaci analoghi delle prostaglandine, ed eventualmente con *Bosentan*.

Informata adeguatamente, anche se un po' restia, Maria si convince a iniziare la terapia programmata in Day Hospital con appuntamento fissato per dieci giorni dopo. Si prenota comunque una visita di controllo nell'ambulatorio dedicato dopo due mesi. Si programma per il primo giorno di Day Hospital una valutazione vulnologica, in cui oltre alla medicazione delle eventuali ulcere presenti si forniranno tutti i consigli necessari. Maria ha effettuato un anno fa la mammografia prevista nel piano sanitario regionale ed effettuerà una TAC-HR del torace entro le prossime settimane. Si congeda Maria, con le prescrizioni del caso, dopo averle spiegato cos'è una malattia autoimmune, cosa vuol dire malattia cronica e in particolare cos'è la *Sclerosi Sistemica* (SSc). Si suggerisce a Maria di rivolgersi al personale del servizio per ogni necessità o dubbio, soprattutto quelli che le sorgeranno dopo aver navigato in internet, come sicuramente farà. Si consegna materiale informativo delle associazioni di malati.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA (SSC)

Al primo controllo dopo due mesi la situazione appare nettamente migliorata e Maria è più fiduciosa. Si programma l'ulteriore controllo dopo quattro mesi. Maria entra nel protocollo di follow-up dell'ambulatorio dedicato a Raynaud e Sclerodermie, che prevede -a seconda dell'andamento di malattia- controlli ambulatoriali da trimestrali a annuali, periodiche ecocardiografie (da semestrali a biennali, a seconda dei casi, sempre con lo stesso operatore), un eventuale cateterismo dx (in collaborazione con i cardiologi) e, se i dati lo suggerissero, gastroscopie, valutazioni pneumologiche, radiografiche e capillaroscopiche.

Alcuni giorno dopo il Day Hospital, Maria ha febbre e tosse; poco convinta di quanto consigliato dal suo medico, grazie ai recapiti che le sono stati forniti chiama il servizio di Immunoreumatologia, il collega che risponde può consultare a video le registrazioni delle visite precedenti e valutare il caso al momento, fornendo i suggerimenti che ritiene più indicati. Nella stessa telefonata Maria chiede di posticipare di alcuni giorni l'appuntamento di controllo previsto di lì a poco: il collega accede alle liste di prenotazione e sposta a nuova data l'appuntamento. La disponibilità nella stessa struttura di un buon chirurgo toracico ha consentito di sottoporre Maria due anni dopo a una videotoracosopia biptica, dopo aver evidenziato alla TAC del torace annuale la presenza di zone a vetro smerigliato, troppo distali per una biopsia transbronchiale e un peggioramento della DLCO.

Il frutto di un grande sforzo dello staff tutto, volto ad organizzare al meglio un'assistenza il più possibile ambulatoriale ai pazienti affetti da malattie immunoreumatologiche croniche, in particolare a sclerodermici, ci ha permesso di accogliere Maria e monitorare il corso della malattia. Il nostro primo obiettivo è quello di garantire al paziente un'assistenza qualificata, tempi certi per le valutazioni ed i controlli, consulenze specialistiche adeguate e complete (lungo il lavoro di "catechizzazione" di alcuni specialisti) e soprattutto possibilità di affrontare nell'ordinario ogni problema e nello straordinario contare su di una rete efficiente che non perda di vista alcun problema.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA (SSC)

Punto qualificante è poter gestire direttamente gli appuntamenti e limitare il più possibile la peregrinazione tra specialisti, favorendo la nascita all'interno dello stesso reparto di competenze specifiche: capillaroscopia, Shimer, ecocardio, ecografia articolare, vulnologia, biopsie salivari, etc. Inoltre ogni paziente cronico può, via telefono o rete, accedere al servizio e chiedere pareri e consigli, o variare gli appuntamenti per imprevisti. A completamento del nostro programma stiamo lavorando per avere, in un prossimo futuro, un adeguato punto di appoggio psicologico.

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA *SCLEROSI SISTEMICA (SSC)*

Prof. Raffele Pellerito, Dott.ssa Marta Saracco
U.O. Reumatologia Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

La *Sclerosi Sistemica (SSC)* è una patologia infiammatoria cronica del connettivo su base autoimmune. La cascata patogenetica alla base di tale affezione provoca un danno a livello di vari apparati e organi che evolve in una fibrosi e in una conseguente perdita funzionale del distretto interessato. Tale caratteristica rende necessaria la collaborazione tra più specialisti al fine di gestire correttamente e tempestivamente le varie complicanze che possono realizzarsi nei pazienti affetti da SSC.

Presso il nostro ospedale la consapevolezza di tale necessità ha portato negli anni ad istituire "una rete tra specialisti" al fine di poter accedere agli accertamenti e alle terapie necessarie per una corretta gestione della malattia nel più breve tempo possibile. Presso il Centro esiste dunque una collaborazione stretta e costante con molti specialisti all'interno dello stesso ospedale.

Questa "rete" vede come protagonisti il **Reumatologo**, a cui è affidata la diagnosi (clinica, strumentale e laboratoristica) e la gestione pratica delle terapie impostate in collaborazione con gli altri specialisti. Fondamentale supporto nella fase diagnostica è quello offerto dall'esame capillaroscopico in grado di distinguere il *fenomeno di Raynaud* primario da quello secondario a patologia del connettivo.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA (SSC)

Alla gestione delle ulcere è dedicato un ambulatorio/Day Hospital con infermieri specializzati ed esperti e, laddove si associa una componente venosa (coinvolgimento degli arti inferiori), i colleghi della **Chirurgia Vascolare e della Chirurgia Plastica**.

Il **Gastroenterologo**, talora uno dei primi specialisti a sospettare tale patologia data la frequente presentazione della malattia con reflusso gastroesofageo, rientra in questa complessa rete e si occupa anche della gestione delle complicanze del reflusso, quale l'esofagite e le micosi esofagee; inoltre presso il nostro Centro è presente un gastroenterologo dedicato al trattamento delle altre complicanze del tratto gastroenterico e della Cirrosi Biliare Primitiva, che a volte si associa alla *Sclerosi Sistemica* (SSC) nella sua forma limitata cutanea ACA positiva.

I **Dietologi e i Nutrizionisti** sono giornalmente coinvolti nel trattamento dei casi più importanti in cui sia insorto un quadro di malassorbimento o di denutrizione. Per quanto riguarda il momento diagnostico della patologia è risultato importante e stimolante il confronto con i colleghi del **Laboratorio analisi** che stanno attualmente procedendo alla valutazione di nuovi kit commerciali per l'identificazione dei vari anticorpi coinvolti nella patogenesi della SSC essendo questi anche un importante indicatore delle possibili diverse complicanze che il paziente potrà sviluppare.

Essendo l'ipertensione polmonare una complicanza della malattia a più alto indice di mortalità, abbiamo intrapreso con i colleghi **Cardiologi** una stretta collaborazione; presso il Centro vi sono infatti due cardiologi dedicati all'esecuzione degli ecocardiogrammi nei pazienti affetti da SSC in cui si sospetti un'iniziale ipertensione polmonare; tale indagine è infatti attualmente riconosciuta dalle Linee guida Internazionali come momento fondamentale nella diagnosi precoce di Ipertensione Arteriosa Polmonare (PAH); da due anni inoltre è stato allestito un canale preferenziale per l'esecuzione del cateterismo del cuore destro presso il servizio di Emodinamica, essendo questo l'esame che permette la diagnosi di certezza della PAH.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA (SSC)

Lo specialista Aritmologo (cardiologo) è strettamente necessario dato il frequente coinvolgimento del sistema di conduzione cardiaca che provoca nei pazienti l'insorgenza di alterazioni del ritmo.

È inoltre in fase di studio una rete che coinvolga anche il **Servizio di Risonanza Magnetica** (RMN) per consentire la diagnosi di miocardiosclerosi, altra possibile complicanza che gli studi internazionali con RMN cardiaca hanno rilevato in una alta percentuale di pazienti.

Il coinvolgimento polmonare dato dall'interstiziopatia, cioè dalla sclerosi del parenchima polmonare, viene attualmente gestito in maniera multidisciplinare con i colleghi della **Pneumologia e della Radiologia**. Da molti anni infatti i pazienti affetti da SSC afferenti al nostro centro vengono regolarmente sottoposti all'esecuzione delle Prove di Funzionalità Respiratoria al fine di rilevare l'eventuale compromissione dei volumi polmonari e della diffusione alveolare dei gas, indici di possibile coinvolgimento parenchimale polmonare.

Le prove di funzionalità respiratoria sono un punto fondamentale nella diagnosi e nel follow-up dell'Ipertensione Polmonare Arteriosa. Presso il servizio di Pneumologia si può effettuare il Test del Cammino (6MWT), esame utile nel definire il grado di coinvolgimento polmonare sia nel caso di PAH sia nel caso di interstiziopatia. Di fronte al sospetto di interstiziopatia viene dunque tempestivamente eseguita una TC ad alta risoluzione (HRTC) per lo studio diretto del parenchima (e se necessaria una broncoscopia); se infatti vi sono segni di un coinvolgimento polmonare è oggi possibile intervenire farmacologicamente per cercare di fermare il processo fibrotico.

I buoni risultati ottenuti nel raggiungimento di una diagnosi precoce, la possibilità di un più tempestivo approccio terapeutico e di un adeguato follow-up ci spingono a pensare di aver correttamente scelto questo approccio multidisciplinare per pazienti affetti da SSC e che ulteriori reti di più stretta collaborazione debbano coinvolgere altri specialisti,



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA (SSC)

come i colleghi del servizio di **Fisiatria e Riabilitazione** (in parte già in funzione), del **Servizio di Endocrinologia** e del **Servizio di Ginecologia** per consentire ai nostri pazienti una migliore qualità ed aspettativa di vita per questa patologia che incide pesantemente sullo svolgimento delle comuni attività della persona.

Crediamo fermamente che questo tipo di collaborazione multidisciplinare, sia indispensabile per la diagnosi e la cura del paziente sclerodermico. Nel nostro centro questa realtà è stata possibile grazie al lavoro di tutti coloro che hanno partecipato all'istituzione della rete multidisciplinare a tutti gli specialisti del nostro Ospedale che vi hanno aderito, a tutti gli altri colleghi reumatologi e al personale infermieristico dedicato ai vari ambulatori.



I PROGRAMMI

IL SUPPORTO PSICOLOGICO

Dott.ssa Olga Kaloudi, Dottor Fabrizio Cantini
Ospedale "Misericordia e Dolce" Prato

La *Sclerosi Sistemica (SSc)* è una malattia complessa ed è una delle sfide più difficili che deve affrontare il reumatologo.

Dopo il contributo importante di studi clinici di ricerca in ambito mondiale nuove terapie sono in sviluppo, ma la mente, le emozioni, la vita psichica e sociale di chi ne soffre sono molto lontane dalla biologia delle cellule che gli studiosi cercano di scoprire. Pertanto, presupposto per la messa in opera di programmi di supporto psicologico è occuparsi innanzitutto della persona che soffre di fronte ad uno sconvolgimento bio-psicosociale, ancor prima del "tecnico" trattamento bio-medico della malattia.

Il programma di supporto psicologico prevede due tappe fondamentali corrispondenti a due distinte e fondamentali fasi della malattia: quella della comunicazione della diagnosi e quella del decorso della malattia. La tappa della comunicazione della diagnosi e del suo impatto sul paziente è solo l'inizio di un percorso difficile. È inevitabile in questo periodo l'insorgere di emozioni come ansietà, preoccupazione e angoscia nei confronti di una malattia poco conosciuta e con un nome che crea di per sé timore, perplessità e insicurezze. Particolare importanza ha il significato attribuito alla malattia da parte del paziente. Potrebbe rappresentare una sfida, un nemico, una punizione o una debolezza. Informare sulla diagnosi, descrivere il programma terapeutico e i suoi effetti collaterali, lasciare spazio al paziente all'espressione delle emozioni e incoraggiarlo a fare domande sulla malattia e le sue possibili conseguenze è la prima doverosa parte di supporto dato dal medico.

Per quanto riguarda la fase del decorso della malattia, caratterizzata spesso da un progressivo cambiamento del volto, delle mani ed in generale del proprio corpo, può essere vissuta con demoralizzazione, rabbia, vergogna fino a giungere ad atteggiamenti di rifiuto della malattia o di abbandono di sé. È pertanto fondamentale accogliere la sofferenza del paziente per aiutarlo a elaborare un progressivo passaggio verso il riconoscimento della malattia e un recupero della cura di sé.



I PROGRAMMI

Tale aspetto rappresenta una tappa fondamentale per affrontare la malattia e in particolare, per migliorare la qualità di vita e limitare il rischio di conseguenze psicopatologiche, obiettivo primario di ogni intervento che abbia per oggetto il disagio psico-sociale dei pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc). In questa direzione va coinvolta non solo la persona interessata ma tutta la sua famiglia, che deve essere aiutata a una progressiva ristrutturazione dei rapporti e a una riorganizzazione dei compiti mirata a preservare i spazi e le attenzioni che una malattia di lunga durata come la *Sclerosi Sistemica* (SSc) comporta.

L'adattamento alla malattia e ai trattamenti dipende in larga misura dalla qualità dell'approccio relazionale dell'équipe curante. Una presa in carico individualizzata del paziente richiede una valutazione di tutti i suoi bisogni: sanitari, psicologici, relazionali, sociali, spirituali, delle sue possibilità di scelta, della sua situazione familiare e sociale. Il sostegno psico-sociale rappresenta un elemento costitutivo del trattamento del paziente affetto da sclerodermia e rientra nelle responsabilità di ciascuna figura terapeutica: del medico di medicina generale, del medico reumatologo, dell'infermiere. Il lavoro in équipe comporta notevoli vantaggi quali: maggiore efficacia dei programmi di cura, condivisione delle problematiche somatopsichiche del paziente, condivisione dei successi e degli insuccessi terapeutici, contenimento delle varie dinamiche emotive. Solo la cooperazione e il reciproco supporto dei membri dell'équipe può far sì che problemi e momenti difficili possano essere condivisi e superati.

Concludendo, la comprensione della personalità del paziente in tutte le sue componenti e dinamiche è fondamentale e rappresenta un elemento imprescindibile di esigenza di trasformazione nel nostro sistema sanitario. Infatti sapere con chiarezza cosa significhi ammalarsi di *Sclerosi Sistemica* (SSc) e curare questa malattia non richiede soltanto competenza specifica medica ma anche calore e ambiente umano.



I PROGRAMMI

L'ASPETTO UMANO RELAZIONALE MEDICO-PAZIENTE

Prof. Pier Carlo Sarzi Puttini, Dott.ssa Maria Chiara Ditto
 UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera Polo Universitario Luigi Sacco, Milano

La relazione medico-paziente ha subito nel tempo cambiamenti radicali. Si è passati infatti da un rapporto "paternalistico" (il paziente si limitava a seguire le decisioni del curante) a un rapporto "condiviso" (il medico e il paziente decidono insieme le cure) o informato (il paziente, vagliate le diverse opzioni diagnostico-terapeutiche proposte dal medico sceglie autonomamente la strada da seguire).

La relazione che si instaura tra un paziente e il suo curante è stata oggetto di diversi studi da parte della psicologia comportamentale e relazionale con l'obiettivo di fornire al professionista un adeguato strumento di comunicazione e modus operandi di fronte al soggetto malato.

Infatti, la malattia in quanto tale, oltre a creare un danno fisico alla persona che ne è affetta, arreca anche un danno sociale coinvolgendo i rapporti con i familiari, i colleghi di lavoro, gli amici; può determinare un danno psichico relativamente al cambiamento della propria immagine, crollo delle aspettative, angosce ecc. e infine un danno spirituale, minando le personali credenze religiose o modificando la filosofia di vita. Questi concetti, che sono applicabili alle malattie in generale, valgono ancora di più per le malattie croniche che, oltre ad essere così come quelle acute inaspettate, spesso ignote e temute, sono anche inguaribili.

Per questi motivi nell'approccio al paziente affetto da malattia cronica è fondamentale, in primo luogo, un'adeguata comunicazione affinché il malato non percepisca la malattia come una "sentenza di ergastolo"; in secondo luogo un'accurata informazione che gli consenta di partecipare attivamente alla propria cura e di "adeguare" in maniera consapevole e ragionata le proprie aspettative e i propri obiettivi alla nuova condizione.



I PROGRAMMI

Una buona informazione, inoltre, migliora la compliance dei pazienti che si mostrano più disponibili a effettuare i controlli o assumere le terapie anche durante i possibili periodi di remissione clinica.

Fra le malattie croniche sopra citate si colloca la *Sclerosi Sistemica* (SSc). Il paziente tipo che ne è affetto è, come noto, un individuo giovane adulto prevalentemente di sesso femminile. L'età è di fondamentale importanza in quanto costituisce un ulteriore ostacolo nel meccanismo dell'accettazione della malattia. Infatti, nell'opinione comune, la gran parte della popolazione malata è costituita da anziani per i quali la malattia è quasi un "normale inconveniente dell'età". In secondo luogo la prospettiva e l'aspettativa di vita per un giovane adulto sono molto differenti rispetto a quelle di un individuo in età avanzata.

Il primo passo da parte del medico per un corretto approccio alla malattia consiste in una chiara spiegazione di cos'è la patologia, cosa comporta, quali sono le possibilità diagnostiche e le prospettive terapeutiche. Questa fase è estremamente importante e delicata se si tiene conto del fatto che la maggior parte delle pazienti sclerodermiche giunge all'attenzione del reumatologo lamentando segni e sintomi, come *fenomeno di Raynaud* o astenia, piuttosto vaghi e ritenuti spesso disturbi passeggeri ed attribuiti banalmente ad anemia o ipotensione, ignorando del tutto che possano invece sottendere una malattia sistemica ben più complessa. Gli interrogativi e i timori che si presentano frequentemente alla diagnosi comprendono quello di non poter avere figli o non poterli seguire nella crescita, quello di potere o meno vivere una vita normale perseguendo gli obiettivi prefissati e quelli riguardanti i possibili aggravamenti.

Dal punto di vista psichico, inoltre, le pazienti devono fronteggiare non solo mutamenti nello stile di vita ma anche cambiamenti relativi al proprio corpo e al proprio aspetto, dunque dell'immagine di sé e della propria proiezione sugli altri.



I PROGRAMMI

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) infatti causa alterazioni della facies (assottigliamento della rima labiale, perdita della mimica e dell'espressività, atrofia degli annessi cutanei, teleangectasie), impotenza funzionale degli arti (*fenomeno di Raynaud*, disturbi circolatori, algie, ulcere cutanee), difficoltà nell'esecuzione di lavori faticosi o sport (coinvolgimento d'organo prevalentemente polmonare, cardiaco e renale). Esiste inoltre la possibilità, nei casi più gravi, di subire amputazioni delle falangi. L'amputazione è una menomazione che comporta, a livello psicologico, reazioni quali senso di perdita e di rifiuto, vergogna, rabbia, inadeguatezza, impotenza, tristezza che rendono ancora più complesso il processo di accettazione della malattia.

In conclusione, poiché le malattie croniche sistemiche sono malattie complesse che coinvolgono diversi aspetti della vita del paziente, un bravo medico dovrebbe avere, oltre alla competenza clinica, queste tre caratteristiche:

- capacità di ascolto,
- capacità di restare neutrale (cioè essere privo di pregiudizi),
- capacità comunicative.

È inoltre sempre più convincente la necessità di un approccio integrato alla patologia che preveda una stretta collaborazione fra specialista reumatologo e psicoterapeuta.



I PROGRAMMI

IL DOLORE NELLA *SCLEROSI SISTEMICA* (SSC): L'IMPORTANZA DELLA TERAPIA ANALGESICA

Prof. Giuseppe Passiu, Dott. Marco Piras

Cattedra di Reumatologia - Università degli Studi di Sassari

Il dolore è un problema di particolare rilevanza nei pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSC), sia perché colpisce il 60-80% dei pazienti, sia perché influisce in maniera negativa sulla qualità di vita. Il dolore può avere origini diverse ed è prevalentemente di tipo ischemico o infiammatorio.

Il dolore ischemico, clinicamente associato alla comparsa del *fenomeno di Raynaud*, è legato all'ostruzione dei piccoli vasi sanguigni delle estremità del corpo e, nelle fasi iniziali, ha un carattere intermittente, viene esacerbato dall'esposizione alle basse temperature e regredisce con il riscaldamento delle estremità; mentre diventa continuo e più acuto, a volte terribile, quando compaiono lesioni ischemiche quali le ulcere digitali.

La terapia del dolore ischemico consiste nell'aumentare il flusso sanguigno nelle zone coinvolte con l'uso di vasodilatatori periferici (es. calcioantagonisti, analoghi delle prostacicline) e nell'utilizzo dei farmaci analgesici; a questo scopo si impiegano i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o i farmaci analgesici centrali (oppioidi). I FANS sono indicati ed efficaci nel trattamento del dolore lieve-moderato, ma sono gravati da numerosi effetti collaterali a carico di altri apparati (gastroenterico, renale, cardiovascolare) che ne pregiudicano l'impiego a lungo termine e ad alte dosi. Per il trattamento del dolore moderato-severo, specie quando protratto e in particolare nei pazienti con elevato rischio di tossicità da FANS, più utile appare l'utilizzo degli analgesici puri; è raccomandato l'impiego di oppioidi deboli (tramadolo e codeina) o forti (ossicodone e morfina), in relazione all'intensità del dolore.



I PROGRAMMI

Il dolore ischemico è frequentemente associato al dolore neurogeno, dovuto alla occlusione dei vasi sanguigni che nutrono i piccoli tronchi nervosi. Il dolore neurogeno si manifesta come sensazione di bruciore, formicolio e ipersensibilità dolorosa, è poco influenzato dai comuni analgesici e necessita, per il suo trattamento, dell'aggiunta di cosiddetti farmaci "adiuvanti" come alcuni antiepilettici e il Pregabalin.

Il dolore infiammatorio compare quando sono interessati dalla malattia i muscoli, i tendini e le articolazioni: è un dolore spontaneo, presente anche a riposo, che migliora col movimento. Esso risponde solo parzialmente ai FANS e spesso necessita dell'utilizzo di corticosteroidi a basso dosaggio o di farmaci immunomodulanti.

Nei pazienti affetti da SSC spesso si sviluppano un'artropatia e una miopatia non infiammatorie, ma legate alle contratture tendinee esito del processo fibrotico che interessa il tessuto cutaneo e sottocutaneo. Per tale motivo si assiste a un progressivo disuso delle articolazioni coinvolte con riduzione del grado di mobilità, a cui si accompagna spesso una progressiva ipotrofia muscolare. Nel controllo di questo particolare tipo di dolore è maggiormente indicata la terapia analgesica, associata a una mirata terapia fisica, rispetto all'impiego dei FANS, per la scarsa componente infiammatoria del dolore. I programmi di esercizio articolare (chinesiterapia attiva e passiva e massoterapia) possono aiutare a prevenire o ridurre la sintomatologia dolorosa legata all'insorgenza delle deformità articolari e dell'ipotrofia muscolare.



I PROGRAMMI

LA RIABILITAZIONE E L'ATTIVITÀ MOTORIA ADATTATA PER IL RECUPERO FUNZIONALE DEI MALATI CON *SCLEROSI SISTEMICA* (SSC)

Prof. Alessandro Mathieu

Professore ordinario di Reumatologia presso l'Università di Cagliari

Dr. Iosto Tradori

Dottore di Ricerca in Discipline delle Attività Motorie, e Assegnista di Ricerca presso il Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Cagliari con progetto di ricerca sulla Attività Motoria APA nella Sclerosi Sistemica (SSc)

Nella *Sclerosi Sistemica* (SSc) le alterazioni a carico del polmone, del cuore e del microcircolo, e della cute sono quelle che condizionano maggiormente la prognosi o specifiche capacità funzionali e la qualità di vita. Queste stesse alterazioni sono anche quelle verso le quali sono stati indirizzati programmi di esercizio fisico differenziati in trattamento specifico riabilitativo (Tab.1) o riabilitativo/preventivo (Tab.2) che si dimostrassero efficaci nel determinare un miglioramento della qualità di vita e della funzionalità respiratoria, cardiaca e vascolare, nonché della motilità delle mani o dell'apertura della bocca in pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc). Si può ritenere, in linea di massima, anche se non esistono dimostrazioni formali in tal senso, che l'intervento preventivo riserbi migliori risultati in termini di efficacia. In tale malattia però le variabili legate alle forme cliniche (diffusa e limitata) e all'espressione di malattia nei singoli individui rendono particolarmente difficile giungere ad evidenze rigorose. Al fine di valutare l'efficacia della pratica motoria di per sé, vanno tenuti in considerazione in primo luogo gli studi in cui non fossero ammesse o comunque intervenute durante lo studio variazioni del trattamento farmacologico. Nelle due Tabelle vengono elencati e schematizzati alcuni studi selezionati, esemplificativi dei risultati ottenibili con programmi di riabilitazione o di attività motoria adattata con diversa finalità, applicati a differenti aspetti di malattia.



I PROGRAMMI

Per quanto riguarda la funzione cardiaca, gli studi dedicati più specificamente a questo aspetto sono quelli identificati dalle lettere H, I, L della Tabella 2. Essi mostrano che un programma di allenamento cardiovascolare a intensità moderata è in grado di migliorare la funzionalità e l'efficienza cardiaca per i seguenti aspetti:

1. un incremento significativo della durata di esercizio (sino al 46.5%) (Pinto et al. 2010);
2. una riduzione della frequenza cardiaca basale (Pinto et al. 2010);
3. un aumento dell'intensità massima di esercizio dimostrato da un aumentato picco di lattato ematico (45% nel gruppo di pazienti e 29% nei controlli) (Oliveira et al. 2009);
4. un incremento della massima frequenza cardiaca raggiunta (5% nel gruppo di studio) (Oliveira et al. 2009);
5. una diminuzione della frequenza cardiaca nella misura del 10% durante il six-minute-walking-test (6-MWT) (Antonioli et al. 2009).

Per quanto concerne la funzionalità polmonare gli studi dedicati sono quelli identificati dalle lettere H, I, L della Tab.2. Essi mostrano che un programma di allenamento aerobico a intensità moderata è in grado di migliorare la funzionalità e l'efficienza polmonare in accordo con i seguenti risultati dei rispettivi studi citati:

1. aumento della durata di esercizio (46.5%) (Pinto et al. 2010);
2. aumento della capacità aerobica (incremento della soglia anaerobica) e del carico lavorativo (Pinto et al. 2010);
3. aumento del massimo consumo di ossigeno raggiunto (picco VO₂) (+13%) (Oliveira et al. 2009);
4. aumento dell'intensità massima di esercizio dimostrato da un aumentato picco di lattato (45% nel gruppo di pazienti e 29% nei controlli) (Oliveira et al. 2009);
5. aumento della saturazione dell'ossigeno a riposo (2%) e sotto sforzo (8%) (Oliveira et al. 2009);
6. Diminuzione del 27% della dispnea percepita nella misura media durante il 6-MWT (Antonioli et al. 2009).

I PROGRAMMI

Per quanto concerne le alterazioni a carico del microcircolo, gli studi dedicati sono quelli identificati dalle lettere A, B, C, D, E, F della Tabella 1 e L della Tabella 2. Essi mostrano che un programma di esercizio fisico specifico per il trattamento distrettuale per le mani e per il viso possa determinare un miglioramento della funzionalità ridotta dall'alterazione a carico del microcircolo in accordo con i seguenti risultati dei rispettivi studi citati:

1. migliorata funzionalità della mano ottenuta dalla partecipazione a programmi di esercizio fisico comprendenti esercizi attivi e passivi abbinati a massaggi e stretching delle dita delle mani (38%) (Maddali-Bongi et al. 2009 b) e all'idrokinesiterapia (41%) (Maddali-Bongi et al. 2009 a);
2. soli esercizi di stretching (7%) (Mugii et al. 2006), esercizi attivi e passivi abbinati al trattamento con paraffina (Mancuso et al. 2009);
3. (flessione delle dita +25% rispetto ai valori dei controlli, +16%) (Sanqvist et al. 2004);
4. esercizi di stretching delle dita abbinato all'esercizio aerobico quale la deambulazione di intensità sotto soglia anaerobica (33% destra, 65% sinistra) (Antonioni et al. 2009);
5. aumentata apertura della bocca ricercata da programmi di esercizi che prevedevano esercizi di stretching dei muscoli facciali (+41.5%) (Pizzo et al. 2004) anche in abbinamento a esercizi di divaricazione passiva della bocca (18%) (Naylor et al. 1984).

In sintesi, la letteratura attuale sulle tecniche riabilitative e preventive/adattate è costituita da studi che valutano l'efficacia del trattamento con calore in mezzo liquido, esercizi di stretching per la mano e viso, massaggio connettivale, mobilizzazione articolare e l'esercizio fisico aerobico. Questi studi dimostrano un miglioramento nella motilità articolare, nella funzionalità della mano e resistenza cardio-polmonare. Anche se i risultati di questi studi sono promettenti, sono necessari studi controllati in ampie coorti con follow-up a lungo termine per determinare la validità e il ruolo della Riabilitazione e dell'Attività Motoria Preventiva e Adattata (APA) nel trattamento non farmacologico dei pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc).

I PROGRAMMI

Studi selezionati esemplificativi delle attività motorie adattate e riabilitative con diversa finalità applicate a differenti aspetti di malattia.

TABELLA 1
Studi sul trattamento riabilitativo nei pazienti con *Sclerosi Sistemica* (SSc)

Popolazione	Disegno	Intervento	Durata	Risultati
A) Bongi et al. (2009 a)				
20: 10 VS 10 (controllo) Durata media malattia: 9.0 anni	RCT	Esercizi attivi e passivi della mano e del viso abbinati al massaggio e all'idrokinesiterapia Controllo: nessun programma di esercizio fisico.	9 settimane + 9 settimane (follow-up)	Miglioramento della funzionalità della mano (41%; 37% al follow-up), dell'apertura della bocca (17%; 41% al follow-up) e della qualità di vita (25%; 33% al follow-up). Casi di Controllo: nessun cambiamento.
B) Maddali-Bongi et al. (2009 b)				
40: 20 VS 20 (controllo) Durata media malattia: 9.0 anni	RCT	Esercizi attivi e passivi della mano abbinati al massaggio e allo stretching a casa Controllo: solo stretching a casa	1 ora al giorno per 2 volte la settimana per 9 settimane +9 settimane di follow-up	Miglioramento della funzionalità della mano (38%; 31% al follow-up): chiusura della mano (34%, 35% al F-U), casistica di controllo 46%, non mantenuto al follow-up) e della qualità di vita (39%; 41% al follow-up).
C) Mancuso et al. (2009)				
3 Durata media malattia: 20 anni	Studio di Singoli Casi	Esercizi della mano (flessione, estensione dita e abduzione del pollice) abbinati al trattamento con paraffina	30 minuti circa per 5 volte la settimana per 8 settimane	Miglioramento della funzionalità della mano e dell'elasticità della cute.
D) Mugii et al. (2006)				
42 Durata media della malattia: 5 anni	Pre-test Post-test	Esercizi di stretching delle dita della mano	15 minuti circa al giorno per 1 anno	Miglioramento della funzionalità della mano (mobilità articolare passiva della mano) al primo mese di trattamento (destra 4.5%, sinistra 4.1%), ulteriore miglioramento dopo un anno (destra 7%, sinistra 6.2%).

I PROGRAMMI

E) Sanqvist et al. (2004)

17: 17 mani destre VS 17 mani sinistre (controllo) Durata media malattia: 6 anni	RCT	Esercizi della mano abbinati al trattamento con paraffina Controllo: solo esercizi della mano	1 volta al giorno per 1 mese	Miglioramento della funzionalità della mano e dell'elasticità della cute maggiore (flessione delle dita + 25% rispetto ai valori dei controlli, 16%).
---	-----	--	------------------------------	---

F) Pizzo et al. (2004)

10 con apertura della bocca <30 mm Durata media della malattia: non riportata	Pre-test Post-test	Esercizi di stretching dei muscoli facciali	15 minuti circa per 2 volte al giorno per 18 settimane	Miglioramento dell'apertura della bocca (+41.5%) e facilitazione della cura dell'igiene orale.
--	-----------------------	---	--	--

G) Naylor et al. (1984)

9: 5 VS 4 (studio cross-over) Durata media della malattia: non riportata	RCT	Esercizi di Stretching dei muscoli facciali con divaricazione bocca. A 3 mesi viene istruito a continuare il programma di intervento. Controllo: Esercizi di tonificazione con stretching dei muscoli facciali. A 3 mesi riceve il programma di intervento.	15 minuti circa per 2 volte al giorno per 3 mesi	Miglioramento dell'apertura della bocca: A 3 mesi 5.6 mm (+14.7%) (rispetto ai controlli (3.0 mm, 8%). A 6 mesi con programma invertito nei 2 gruppi: ulteriori 5.7 mm (15%) nei controlli ora gruppo di studio e 15 mm (+4%) nel gruppo di studio divenuto gruppo di controllo.
---	-----	--	--	---

I PROGRAMMI

TABELLA 2

Studi sull'attività motoria adattata nei pazienti con *Sclerosi Sistemica* (ssc)

Popolazione	Disegno	Intervento	Durata	Risultati
H) Pinto et al. (2010)				
11 Durata media della malattia: non riportata	Pre-test Post-test	Allenamento combinato della forza muscolare e della capacità aerobica	12 settimane	Miglioramento della forza muscolare arti superiori (13%), inferiori (41%), della mano (11%) Aumento della durata di esercizio (46.5%) con riduzione della Frequenza Cardiaca basale e aumento della capacità aerobica e del carico lavorativo.
I) Oliveira et al. (2009)				
12: 7 donne VS 7 donne sane Durata media della malattia: 5.6 anni	CCT	Esercizio aerobico su treadmill	1 ora per 2 volte la settimana per 8 settimane	Miglioramento della capacità aerobica: (piccoVO2 +13% (gruppo di studio), +8% (controllo sano). Aumento dell'intensità massima di esercizio: picco di lattato +45% (gruppo di studio), 29% (gruppo di controllo); aumento della massima frequenza cardiaca raggiunta +5% nel gruppo di studio. Aumento della saturazione dell'ossigeno: +2% a riposo e +8% sotto sforzo (intervento)
L) Antonioli et al. (2009)				
23: 16 VS 17 (controllo) Durata media di malattia: 14.5 anni, 9.0 anni (controllo)	CCT	Esercizio aerobico su treadmill e camminata abbinato a esercizi di stretching delle dita Controllo: nessun programma di esercizio	30 minuti al giorno per 2 settimane	Miglioramento della funzionalità della mano (33% destra, 65% sinistra) e della qualità di vita (funzione fisica +35%, salute mentale +20%). Diminuzione della FC (10%) e della dispnea (27%) durante la deambulazione nel 6MWT.



I PROGRAMMI

LE MODIFICAZIONI MACRO E MICRO CIRCOLATORIE: L'ISCHEMIA

Prof. Edoardo Colombo

*Medico Chirurgo Specialista in Angiologia ed Anatomia patologica
Professore a c. Università dell'Insubria Varese - Scuola di Specializzazione
in Farmacologia - Membro Comitato Scientifico C.T.G.*

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) è caratterizzata da una triade costituita da: alterazione della circolazione capillare (microangiopatia); attivazione del sistema immunitario; formazione di tessuto fibroso. Queste lesioni colpiscono la pelle ma anche il polmone, il cuore e il tratto gastrointestinale. Per comprendere appieno come ciò avvenga, occorre prima definire che cosa sia e come funzioni lo spazio chiamato "microcircolo". Le componenti anatomiche che compongono il microcircolo sono: le arterie di piccolo calibro (che portano sangue ricco di ossigeno e sostanze nutritive ai tessuti); i capillari (dove ossigeno, sostanze nutritive e sostanze tossiche entrano/escono); le venule (che riportano i prodotti di scarto delle cellule nuovamente nella circolazione sanguigna per essere smaltiti).

Per assolvere a tali funzioni è necessario che queste tre componenti anatomiche siano in stretto contatto tra loro: appare evidente che il danneggiamento di una di queste si ripercuota subito sulle altre. L'ossigeno, l'anidride carbonica e le sostanze disciolte nel sangue entrano ed escono dai capillari del microcircolo attraverso un tipo particolare di cellula: l'endotelio. L'endotelio è considerato un vero e proprio organo di controllo vascolare, a cui competono due funzioni precise:

- 1) governare il trasporto di ossigeno, di sostanze nutritive e di sostanze di scarto;
- 2) regolare i processi della coagulazione del sangue.

Lo spazio infinitesimale posto attorno al microcircolo è stato definito "matrice extracellulare"; in questo spazio risiede il collagene, una proteina che funziona da impalcatura per il microcircolo stesso. Un'eccessiva rigidità del collagene, come avviene nella SSc per un'anomala produzione di tessuto fibroso (che come dice il nome, è il contrario del tessuto elastico), porta a sofferenza il microcircolo (microangiopatia).



I PROGRAMMI

Spesso, parlando di microcircolo, si sente nominare l'espressione "radicali liberi"; con questo nome si definiscono alcuni composti, prodotti normalmente dalle cellule, che sono molto instabili (reagiscono con ogni cosa che incontrano) e molto tossici. La Natura ha creato sistemi idonei a distruggere questi composti pericolosi: si tratta degli anti-ossidanti (Vitamina A, Vitamina E ed altri sistemi), gruppi di molecole che possono distruggere i radicali liberi o i loro prodotti dannosi. Quando questo sistema va in crisi, perché si producono più radicali liberi di quanto il microcircolo ne possa rimuovere, si parla di "stress ossidativo".

Nella SSc si assiste ad un progressivo peggioramento del microcircolo: ciò avviene innanzitutto perché gli scambi di ossigeno e sostanze nutritive diventano più difficoltosi. La rigidità della parete delle arteriole e dei capillari, colpiti dalla malattia, ostacola l'uscita di ossigeno e sostanze nutritive necessari per il mantenimento dei tessuti. Il successivo coinvolgimento del versante venoso rende più difficile il riassorbimento del sangue povero di ossigeno e delle sostanze di scarto. Ne consegue un "allagamento" del microcircolo con perdita delle funzioni dell'endotelio e sofferenza dei tessuti, causata dalla mancanza di sangue ricco di ossigeno (ischemia).

Mano a mano che questo quadro si evolve nel tempo, i capillari funzionanti nel microcircolo diventano sempre più rari, mentre lo spazio micro-circolatorio viene invaso dal tessuto fibroso. La mancanza di ossigeno a livello dei tessuti (ipossia) stimola un'ulteriore produzione di tessuto fibroso e quindi compromette definitivamente il microcircolo. A questo punto la circolazione sanguigna e gli scambi tra sostanze nutritive e tessuti si interrompono, portando a morte (necrosi) il tessuto ormai ischemico. Il tessuto necrotico deve essere asportato chirurgicamente.



I PROGRAMMI

L'IMPIEGO DELLE PROSTAGLANDINE NELLA PREVENZIONE E TERAPIA DELLE MANIFESTAZIONI ISCHEMICHE CUTANEE

Dott.ssa Franca Adelina Anna Storino
UO Reumatologia Ospedale di Massa

Ripetuti episodi ischemici possono portare con il tempo a danno microvascolare stabile, determinando ulcere distrofiche, specie delle falangi distali delle mani, sino a rari casi di gangrena digitale massiva.

Le ulcere vascolari sono una complicanza comunemente osservabile nella *Sclerosi Sistemica* (SSc), di non facile trattamento, e possono ulteriormente complicarsi con infezioni, per cui talora è necessario ricorrere anche all'amputazione delle dita.

È importante pertanto individuare i pazienti a rischio di sviluppare ulcere digitali in modo da poter iniziare un trattamento preventivo di queste complicanze. La prevenzione si può attuare sia mediante interventi farmacologici sia non farmacologici: per esempio modificando lo stile di vita (con astensione dal fumo di sigaretta e dell'assunzione di caffeina che aggravano la vasocostrizione favorendo la comparsa di ulcere); evitando l'assunzione di farmaci decongestionanti nasali che determinano vasospasmo; cercando di non esporsi al freddo per lunghi periodi, utilizzando sempre indumenti adeguati.

L'obiettivo primario della terapia farmacologica è quello di prevenire l'insorgenza di nuove ulcere digitali e di danni vascolari che conducono a fibrosi tissutale e si avvale principalmente della somministrazione di farmaci vasodilatatori in grado di ridurre il numero e la severità degli episodi di *fenomeno di Raynaud*. La risposta a questi farmaci, tuttavia, spesso è insufficiente e varia da un soggetto all'altro e per tali motivi si preferisce ricorrere all'uso di terapie combinate.

Come già accennato, i farmaci impiegati agiscono determinando vasodilatazione, con varie modalità, sia mediante prevenzione o blocco della vasocostrizione (per es. Calcioantagonisti, ACE Inibitori o Sartanici, vasodilatatori diretti come la Doxazosina), sia con azione emoreologica, mediante riduzione della viscosità ematica (Pentossifillina), sia inibendo l'aggregazione delle piastrine (Aspirina, Cilostazolo).



I PROGRAMMI

Le Prostaglandine sono invece di impiego prevalentemente endovenoso e possiedono un'azione sia vasodilatatrice sia antiaggregante. Tra i vasodilatatori più frequentemente utilizzati, i Calcio-antagonisti hanno dimostrato di essere in grado di ridurre sia la frequenza sia la severità degli episodi ischemici: tra questi la Nifedipina, utilizzata al dosaggio di 10/20 mg per 3/4 volte al giorno, si è dimostrata efficace anche sulle complicanze del *fenomeno di Raynaud* (alterazioni trofiche ed ulcerazioni). Altri Calcio-antagonisti risultati efficaci sono l'Amlodipina, il Diltiazem, la Felodipina, e l'Isradipina.

Risultati più contrastanti sono stati invece ottenuti con l'impiego di Nicardipina e Nisoldipina. Altri farmaci ad azione vasodilatatoria, e quindi potenzialmente utili nella *Sclerosi Sistemica* (SSc), sono i simpaticolitici (Prazosin), gli antagonisti del recettore dell'Angiotensina 2 (Losartan), gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (Fluoxetina), la Nitroglicerina e i Nitroderivati. Questi ultimi possono essere assunti per via transcutanea (cerotti), applicati in zone cutanee poco sclerotiche per ottimizzarne l'assorbimento e quindi non sulle dita o sul dorso delle mani, bensì a livello degli avambracci o del tronco. La dose massima tollerata è da individualizzare sulla base delle variazioni della Pressione Arteriosa e della comparsa di eventuali effetti collaterali indesiderati. Man mano che sono aumentate nel corso degli anni le conoscenze sulla patogenesi della *Sclerosi Sistemica* (SSc), è stato possibile disporre di ulteriori approcci terapeutici: uno di questi è rappresentato dall'impiego del Bosentan, farmaco già impiegato nella terapia dell'Ipertensione Polmonare sclerodermica che, in quanto antagonista recettoriale dell'endotelina 1, si è dimostrato efficace anche nella prevenzione di nuove ulcere digitali. Altre sostanze recentemente proposte sono farmaci ad azione antiossidante, tra questi la N-AcetilCisteina (NAC) e la Carnitina: in particolare la NAC, dotata di effetto vasodilatatore, ha evidenziato, utilizzata per infusione venosa, un miglioramento del *fenomeno di Raynaud* e una riduzione delle ulcere acrali. Le Prostaglandine derivano il loro nome dal fatto che per la prima volta sono state individuate nel liquido seminale.



I PROGRAMMI

Sono considerati ormoni ad azione locale, prodotti a livello delle membrane cellulari di quasi tutti gli organi del corpo, derivati dall'acido arachidonico mediante l'azione enzimatica della cicloossigenasi la quale, agendo sugli acidi grassi delle membrane cellulari, trasforma l'acido arachidonico nella Prostaglandina Endoperossido (PGG₂) che a sua volta viene convertita in PGH₂. Quest'ultima viene ulteriormente trasformata enzimaticamente in tre prodotti: il Trombossano (che si trova soprattutto nelle piastrine e determina aggregazione piastrinica e vasocostrizione); le Prostaglandine (che si ritrovano in molti organi ed esercitano diverse azioni di controllo sul tono e sulla permeabilità vascolare); la Prostaciclina o PGI₂ (che viene sintetizzata prevalentemente dalle cellule endoteliali e, con effetti opposti al trombossano, inibisce l'aggregazione piastrinica e determina vasodilatazione). I Prostanoidi impiegati nella terapia della *Sclerosi Sistemica* (SSc) sono farmaci analoghi della Prostaciclina naturale (PGI₂); molto utilizzato nella pratica clinica è l'Iloprost, un analogo sintetico che, a differenza delle altre Prostaciclina, possiede una emivita più prolungata (30 minuti rispetto ai 3 minuti della PGI₂) e una maggiore stabilità in soluzione. Tale farmaco presenta molteplici meccanismi d'azione: azione vasodilatatrice e antiaggregante, blocco della migrazione dei leucociti, riduzione dell'espressione di alcune molecole di adesione e protezione dal danno endoteliale attraverso la riduzione del rilascio dei radicali liberi dell'ossigeno. L'Iloprost, pertanto, è in grado di migliorare il flusso ematico a livello del microcircolo, esercitando un effetto protettivo sull'endotelio; trova inoltre un'ulteriore rilevante utilità nella terapia della *Sclerosi Sistemica* (SSc) in quanto dimostratosi in grado di determinare una quasi normalizzazione del fattore di crescita del tessuto connettivo, importante fattore causale della fibrosi connettivale tipica di tale patologia.

Nella pratica clinica l'Iloprost viene impiegato nella terapia dei pazienti affetti da *fenomeno di Raynaud* secondario a *Sclerosi Sistemica* (SSc), sia nella variante "diffusa" sia nella variante cutanea "limitata" e che presentano numerosi episodi nell'arco della giornata nei mesi invernali, oppure che presentano lesioni trofiche digitali (20). L'Iloprost è indicato anche in altre patologie ischemiche extra sclerodermiche quali l'Arteriopatia Obliterante Periferica, il Morbo



I PROGRAMMI

di Burger, l'Ipertensione Polmonare. L'Iloprost viene somministrato per via endovenosa, essendo la via inalatoria riservata al trattamento dell'ipertensione polmonare, con un'infusione della durata di almeno 6 ore. Secondo lo schema posologico approvato dalle autorità regolatorie, l'Iloprost deve essere infuso a una velocità compresa tra 0,5 e 2 ng/Kg/min, aumentando la velocità di infusione, ogni 30 minuti, fino a 2 ng/Kg/min o al massimo dosaggio tollerato. Tuttavia gli schemi terapeutici possono variare, sia per durata sia per cadenza, a seconda della patologia trattata e della tollerabilità individuale del paziente. In generale i pazienti traggono un consistente beneficio sia nella riduzione degli episodi di *fenomeno di Raynaud*, sia nella prevenzione e terapia di ulcere cutanee, con un protocollo che prevede una dose carico di una infusione al dì per 5 giorni consecutivi, seguita da una terapia di mantenimento di un'infusione del farmaco ogni mese. Nella nostra esperienza, oltre a confermare l'efficacia sopra ricordata, in diversi casi è stato anche possibile sospendere il trattamento nei mesi estivi. L'infusione viene solitamente effettuata mediante pompa peristaltica oppure mediante un comune deflussore con regolatore di flusso.

Prima di iniziare il trattamento con Iloprost è necessario sottoporre il paziente a valutazione cardiologia ed esame elettrocardiografico e rimandare l'assunzione di calcio antagonisti o altri farmaci ipotensivanti al termine dell'infusione, per evitare rischi di ipotensione arteriosa. Durante l'infusione di Iloprost possono comparire diversi effetti collaterali: alcuni più comuni come rash del volto e cefalea, altri possono comparire nel corso di infusioni prolungate: malessere, nausea, vomito, dolori crampiformi addominali, diarrea. Talora, nella sede di infusione, possono comparire arrossamento e dolore o, più raramente, un eritema striato superficiale lungo il decorso della vena sede d'infusione. Eventi meno comuni e rari: agitazione, riduzione o incremento dei valori pressori, tachicardia, aritmie, crisi anginose, irrequietezza, artralgie e reazioni allergiche. È importante sottolineare che, di norma, questi effetti collaterali scompaiono rapidamente alla sospensione della infusione e/o alla riduzione della dose somministrata.

I PROGRAMMI

IL PIEDE IN *SCLEROSI SISTEMICA* (SSc)

Dott. Vito Calvello

Neolaureato in podologia presso Università degli Studi di Perugia

Il coinvolgimento del piede in *Sclerosi Sistemica* (SSc) rappresenta un evento piuttosto comune e severo. Subisce alterazioni a carico di tutte le strutture anatomiche che lo compongono.

La cute, come negli altri distretti, è soggetta a svariate alterazioni.

Nella fase sclerotica, ad esempio, l'eccessivo spessore cutaneo provoca contratture in flessione rappresentate da deformità digitali come le dita a martello e da un ridotto contatto tra piede e suolo in seguito all'accentuarsi della volta plantare. Tali deformità favoriscono la formazione di aree sottoposte ad un maggior carico pressorio sulla superficie plantare e a frizione con la calzatura sul dorso delle dita. Una costante sollecitazione pressoria in queste aree favorisce l'insorgenza di callosità dolenti sia alla deambulazione che alla stazione eretta. Il callo rappresenta un corpo estraneo per l'integrità cutanea che, col tempo, se non rimosso, può lesionarsi e generare un'ulcera.

FIGURA 1 - Callo



I PROGRAMMI

FIGURA 2 - Fenomeno di Raynaud

Le strutture osteo-articolari e muscolo-tendinee sono soggette a fenomeni degenerativi e infiammatori. Alcuni di questi, a carico di ossa ed articolazioni, sono rappresentati da consumo della cartilagine, formazione di speroni ossei, perdita di densità ossea, riassorbimento delle falangi, ispessimento eccessivo di un'area cartilaginea, infiammazione della sinovia. Muscoli e tendini sono, invece, soggetti a riduzione della forza muscolare, infiammazione dei tendini e della guaina che li avvolge, infiammazione del punto d'inserzione di un tendine o legamento all'osso. La forte aderenza della guaina avvolgente le articolazioni e i tendini alla cute, è responsabile degli "scrosci articolari" e degli "sfregamenti tendinei" udibili al loro movimento. Tutte queste complicanze sono aggravate da un fattore esterno, il carico, che ne favorisce l'evoluzione. Clinicamente sono espresse da importanti deformità e dolore. L'individuo, quindi, non riesce più a camminare, correre, saltare o svolgere qualsiasi attività in stazione eretta con semplicità e spontaneità. È costretto ad atteggiamenti di compenso volti a evitare l'accentuarsi del dolore, ma questi, nel contempo, possono provocare danni su altri distretti quali la colonna vertebrale.



I PROGRAMMI

La velocità di trasformazione da callo ad ulcera dipende non solo dalle alterate sollecitazioni meccaniche ma anche dalla gravità con cui si manifesta il *fenomeno di Raynaud* al piede in quanto, essendo un evento ischemico che riduce l'apporto di sangue ed ossigeno ai tessuti, favorisce l'evoluzione e ritarda la guarigione della lesione. Se l'ulcera viene trascurata può, col tempo, aumentare di diametro e profondità coinvolgendo anche i muscoli o addirittura l'osso, procurando al soggetto affetto dolore urente e insopportabile.

Se non si interviene, la zona colpita può andare incontro a gangrena che, in breve tempo, può estendersi interessando aree sempre più ampie e portando ad amputazione rendendo, quindi, l'individuo un disabile.

FIGURA 3 - Ulcere ischemiche



FIGURA 4 - Ortesi Plantare



Per tutti questi motivi il soggetto sclerodermico deve proteggere i propri piedi per evitare l'insorgenza di qualsiasi complicanza di tipo vascolare, articolare o muscolare.

Fondamentale è la prevenzione delle ulcere ischemiche e la cura di queste se già presenti, come fondamentale è limitare i danni a carico dell'apparato locomotore mediante ortesi plantari atte a controllare a lungo termine i problemi meccanici locali e ortesi in silicone per correggere piccole deformità digitali ed evitare l'attrito dito-dito e/o dito-calzatura.

FIGURA 5 - Ortesi in Silicone



I PROGRAMMI

IL TRATTAMENTO LOCALE DELLE ULCERE CUTANEE

Dott.ssa Cristina Pagliolico

Dirigente medico Struttura Complessa Reumatologia - Ospedale S.Andrea-Vercelli

Il 50% dei pazienti sclerodermici presenta ulcere cutanee prevalentemente alle estremità, nel 14-29% si ha evoluzione in gangrena e/o autoamputazione. Tali ulcere hanno tendenza a cronicizzazione, complicanze e recidive.

Occorre: guardare, valutare e toccare l'ulcera, classificare e caratterizzare l'ulcera, controllare il dolore e valutare l'attività di malattia.

Classificazione:

- 1) **DIGITAL PITTING SCAR**: ipercheratosi localizzate sulle estremità delle dita
- 2) **LOST OF TISSUE**: perdita di tessuto a diversi livelli di profondità, con possibile estensione fino all'osso
- 3) **CALCINOSI**: ulcere secondarie a calcinosi

Altra classificazione: Superficiale, Intermedia, Profonda

Importante il Carattere dell'ulcera che comprende:

- 1) SEDE E DIMENSIONI
- 2) MARGINI E BORDI
- 3) LETTO DELLA LESIONE* (escara, necrosi, fibrina)
- 4) GRADO DI UMIDITÀ (ESSUDATO)
- 5) EDEMA (locale o diffuso)
- 6) VALUTAZIONE DEL DOLORE
- 7) VALUTAZIONE DI SEGNI DI INFEZIONE

Per valutare le Complicanze è necessario eseguire:

- a) Rx standard (esclusione osteomielite e perdita tessuto osseo)
- b) Ecocolordoppler arterioso (esclusione interessamento macrovascolare)

I PROGRAMMI

Terapia:

- LOCALE
- SISTEMICA: intervento tempestivo, prevenzione comparsa di nuove ulcere
- COMBINATA

Si considera **Ulcerata critica**: quella di recente insorgenza, rapido peggioramento, scarsa risposta alle terapie locali standard, estesa, profonda, dolente, con tessuto devitalizzato scarsamente rimovibile, infetta, associata a compromissione sistemica.

OBIETTIVI DELLA TERAPIA LOCALE:

controllo del dolore, miglioramento o incremento circolazione, controllo infezione, stimolazione processi rigenerativi.

FASI DI MEDICAZIONE:

- detersione della lesione**: acqua e sapone o soluzione fisiologica, debridement iniziale/ mantenimento (autolitico, chimico, meccanico, chirurgico, biologico) per rimuovere il tessuto necrotico, stimolare la proliferazione dei margini, eliminare la carica batterica.
- applicazione presidi avanzati**: (cellulosa biosintetizzata, ac ialuronico, bilanciatori di matrice-proteasi)
- bendaggio** (non occlusivo in caso di infezione)

*Per un ottimale trattamento delle ulcere occorre eseguire un'attenta valutazione del letto dell'ulcera secondo prospetto convenzionale (TIME):

T (Tissue)	TESSUTO DEVITALIZZATO
I (Infection or inflammation)	INFEZIONI
M (Moisture imbalance)	MACERAZIONE
E (Epidermal margin)	EPITELIO

I PROGRAMMI

TRATTAMENTI LOCALI:

- Idrogel, garze saline, medicazioni con argento a rilascio controllato, schiume al silicone e poliuretano, medicazioni con acido ialuronico, medicazioni con cellulose, idrocolloidi e pellicole, idrofibre e arginati, garze di paraffina, anestetici
- Altro: fattori di crescita (Filgrastim, EPO), gel piastrinico ecc.

CONTROLLO DEL DOLORE:

anestetici locali, antidolorifici, oppioidi.

FIGURA 1 - Ulcere superficiali



tre tipi di ulcere:
- SUPERFICIALE
- INTERMEDIA
- PROFONDA

I PROGRAMMI

TESSUTO NECROTICO:	2/3 ulcera, da rimuovere (Debridment)	FIGURA 2 - Ulcere intermedie 
INFEZIONE:	sospetta (tampone)	
MACERAZIONE:	assente	
EPITELIO:	assente	
GRANULAZIONE:	assente	
MEDICAZIONE:	<ul style="list-style-type: none"> - Idrogel + Acticoat (medicazione all'argento). - Con riduzione necrosi, presenza di fibrina e tessuto di granulazione, riduzione del dolore (uso di ulteriori presidi: garza al sale + idrogel+ medicazioni al silicone) - Successivo impiego di idrogel + garza a base di paraffina (protezione tessuto nuovo e stimolazione granulazione) possibile uso combinato di bilanciatori di matrice 	

I PROGRAMMI

TESSUTO NECROTICO:	4/4	FIGURA 3 - Ulcere profonde 
INFEZIONE:	non sospettabile (esecuzione comunque di tampone)	FIGURA 4 - Ulcere profonde 
MACERAZIONE:	assente	
EPITELIO:	assente	
GRANULAZIONE:	assente	
MEDICAZIONE:	<ul style="list-style-type: none"> - Idrogel + Acticoat (medicazione all'argento). - Con riduzione necrosi, presenza di fibrina e tessuto di granulazione, riduzione del dolore (uso di ulteriori presidi: garza al sale + idrogel + medicazioni al silicone) - Successivo impiego di idrogel + garza a base di paraffina (protezione tessuto nuovo e stimolazione granulazione) possibile uso combinato di bilanciatori di matrice 	

I PROGRAMMI

IL TRATTAMENTO RIABILITATIVO DEL VOLTO DEL MALATO SCLERODERMICO

Dott.ssa Anna Sergio

Scienze della Riabilitazione Ambulatorio di Kinesiterapia ed Economia Articolare - Reumatologia Universitaria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Nel contesto riabilitativo del malato sclerodermico il trattamento rivolto al viso non deve essere mai tralasciato; la ragione di tale imperativo sta nel fatto che la modificazione dell'espressività, conseguenza del potenziale aggressivo ed evolutivo della malattia, determina una serie di reazioni comportamentali non solo di natura funzionale, ma anche di ordine psicologico che, con l'evolversi della patologia, stravolgono la vita relazionale dell'individuo in questione. Il progetto riabilitativo che parallelamente deve seguire la terapia farmacologica si articola attraverso tre criteri fondamentali: metodologico, tecnico-specifico e relazionale. Obiettivo dell'intero programma è quello di fornire adeguati suggerimenti comportamentali che mirano a recuperare funzionalità perse o divenute impossibili e a migliorare l'espressività mimica e la fisionomia. Sarebbe auspicabile quindi che ciascun malato sclerodermico inserisca nella propria igiene di vita un programma educativo da eseguire quotidianamente con pazienza e costanza in cui si articolano consequenzialmente tre tecniche: lo Sfioramento, lo Scollamento Connettivale e gli Esercizi Mimici.

Lo sfioramento: si tratta di applicare inizialmente una crema elasticizzante su tutto il volto e il décolleté e spalmarla facendo piccole pressioni rotatorie con i polpastrelli di entrambe le mani, partendo dalla base del collo, risalendo al mento, scorrendo quindi sulle mandibole, raggiungendo gli zigomi, risalendo sul naso e poi al centro della fronte da cui ci si estende all'esterno fino all'attaccatura dei capelli. Questa manovra deve prevedere una maggiore attenzione nella zona orbicolare della bocca e degli occhi rispettandone perfettamente i contorni.

I PROGRAMMI



Lo Scollamento Connettivale: consiste nel sollevare (con i polpastrelli del pollice e del dito indice) in pliche la cute del distretto interessato quasi effettuando manovre di pizzicottamento che si susseguono, fluide e scorrevoli, dalla base del collo sino alla fronte senza tralasciare alcun distretto cutaneo. Gli scopi di tale manovra tendono a migliorare la circolazione sanguigna, rilassare la muscolatura periarticolare e prepararla alla mobilizzazione. A questa metodica segue e conclude il programma rieducativo, dedicato al volto, la Mimica facciale.



Mimica Facciale: Consiste in una serie di esercizi di kinesiterapia attiva e di stretching attivo che propongono molteplici espressioni del viso esagerate da forzature mimiche, finalizzate al potenziamento della muscolatura interessata. Attraverso un corretto programma riabilitativo, eseguito con scrupolosità e costanza, è possibile recuperare le funzionalità mimiche del volto perse e/o divenute impacciate e limitate.

I PROGRAMMI

Per stimolare e potenziare i muscoli mimici si consigliano una serie di prassie:

“Arricciare” il naso, soffiare, mostrare i denti, passare il dito indice sull'arcata dentale superiore ed inferiore scollando l'interno delle labbra dalle gengive, gonfiare le gote, passare l'acqua e l'aria tra una gota e l'altra, protendere le labbra, fare bolle di sapone emettendo le vocali, chiudere e aprire gli occhi facendo l'occholino, mostrare le gengive, simulare il pianto, la risata, corrugare la fronte, elevare il sopracciglio, passare la lingua tra i denti e sui denti delle arcate inferiore e superiore, mordere il labbro inferiore e superiore, schiacciare la lingua, portarla indietro, provare a toccare la punta del naso e del mento con la punta della lingua, mobilizzare la lingua da destra a sinistra; fare vocalizzi coordinando la fase inspiratoria ed espiratoria; controllare costantemente che le labbra combacino in fase di rilassamento.



I PROGRAMMI

Parallelamente al programma rieducativo Kinesiterapico un importante ruolo è riconosciuto all'Educazione Sanitaria che suggerisce al malato sclerodermico una serie di consigli per poter convivere al meglio con la propria malattia osservando semplici accorgimenti.

- Idratare sia la cute del volto sia gli altri distretti corporei con creme nutrienti ed elasticizzanti.
- Evitare escursioni termiche repentine e proteggersi da temperature sotto i 25°.
- Escludere l'uso di bevande fredde e con l'aggiunta di ghiaccio.
- Eseguire gli esercizi mimici e di coordinazione respiratoria sempre dinanzi allo specchio.
- Coordinare la respirazione nella fase della masticazione e successivamente della deglutizione.
- Masticare piccoli quantitativi di cibo per volta evitando alimenti molto asciutti.
- Mantenere le abitudini cosmetiche ed estetiche eventualmente usate prima della malattia.
- Seguire il programma rieducativo con costanza e precisione senza mai strafare perché altrimenti si rischierebbe di infiammare i distretti interessati.
- Comunicare al proprio fisioterapista-riabilitatore eventuali problemi funzionali.
- Assecondare il riposo quando lo si richiede.
- Seguire attentamente i consigli igienico-dentali dell'odontoiatra adeguando, magari, lo spazzolino elettrico e ciò che risulta utile per una corretta igiene orale.



L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA

LA PROGRESSIVA INABILITÀ E PERDITA DELLA CAPACITÀ LAVORATIVA

Dott. Domenico Lolaico

Psicologo con esperienza Clinica - Day Hospital Medicina, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera

La *Sclerosi Sistemica* (SSc) è una malattia che compromette lo stato di salute rendendo il malato inabile allo svolgimento delle attività quotidiane e lavorative. Lavarsi, pettinarsi, vestirsi, camminare, svolgere lavori domestici si trasformano in imprese impossibili. La SSc rende progressivamente impossibilitati a svolgere le attività lavorative, limita la possibilità di pieno ruolo sociale, porta disabilità progressiva, grave handicap, totale dipendenza dagli altri. Questa patologia mette a dura prova l'identità dell'individuo perché causa il coinvolgimento di più organi e distretti, così come dello stato psicologico. Come conseguenza alla disabilità lavorativa si hanno forti ripercussioni nella vita socio-familiare e si incontrano ostacoli rilevanti nella quotidianità. La sensazione di avvertire la pelle "stretta, dura, come carta vetrata" porta ad essere reattivi per una minima interferenza nei confronti di sé stessi e verso l'ambiente circostante. In questo contesto è molto facile che si sviluppi la modalità depressiva, pertanto i risultati della terapia sono compromessi, è difficile stabilire una compliance al trattamento, spesso le cure sono difficoltose. Si cerca protezione, accettazione, sensibilità: è necessario sbloccare le emozioni che sono indurite come la "pelle ruvida". Si verifica un blocco psicologico e verso il sociale, si diventa dipendenti per tutte le necessità. Nel paziente si verifica un cambio graduale, a volte repentino, verso l'inabilità.

Di seguito gli appunti di alcuni casi clinici in *Sclerosi Sistemica* (SSc)

1. Donna 27enne, in procinto di sposarsi scopre la patologia

Fioraia, manipola fiori freddi e bagnati, d'inverno ha le mani violacee, doloranti. Prima della diagnosi di SSc aveva una vita tranquilla con buone prospettive per il futuro e sicurezza economica. Valuta la necessità di dovere interrompere il lavoro e inizia la cura, mentre proseguono i preparativi per il matrimonio.



L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA

2. Donna 50enne, scopre la patologia in inverno

Ha la pelle secca, le mani ed i piedi sono doloranti e ulcerati. Suona il pianoforte: percuotere i tasti le procura una sofferenza progressiva che la porta a smettere di suonare. Comincia la cura e la patologia evolve molto lentamente, ma lei non suona e non insegna più. Lo stato evolve in una rigidità caratteriale.

3. Vigile del Fuoco, è stato eroe a Longarone per aver salvato due bambine

Nel corso di un'azione rischiosa si trova di fronte a un grande scoppio con fiammata. A seguito dello shock comincia a lamentare i primi disturbi di SSc: pelle dura, secca, dolorante. Ha un rapido peggioramento che lo porta a chiedere il prepensionamento; la patologia si accentua e diventa invalidante, si verificano complicanze diabetiche e vascolo-circolatorie. Presenta dita rattrappite, il volto secco, ha difficoltà con la modulazione della voce, le labbra indurite e "retrate" hanno perso elasticità, i piedi sono ulcerati. Inizia una terapia con farmaci vasodilatatori, facendo riferimento ai Centri di Cura per la SSc; i viaggi però sono costosi e assorbono tante energie. Le difficoltà a deambulare sono sempre più gravi: una gamba è fortemente compromessa e si arriva alla necessità di amputazione. Seguono le cure domiciliari ed ospedaliere, i medici curanti sono molto sensibili e riceve grande supporto protettivo da parte del figlio, che è un sanitario; ciononostante, si verifica un rapido peggioramento che porta alla perdita di resistenza, si acuisce il senso di sconfitta ed il sentimento di rassegnazione. Si avvale del sostegno psicologico, che valorizza la sua vita personale, lavorativa, e apprezza le qualità eroiche del paziente "bruciato da ruolo e dovere".

4. Donna 65enne, casalinga, con un marito manovale e un figlio 30enne, occupato precario

Il figlio assiste la madre affetta da SSc da molti anni: i suoi sintomi sono ossa-pelle, mani rattrappite, piaghe ai piedi; è scheletrica, lenta nei movimenti domestici, invalida e dolorante. Effettua ciclo-terapia in Day Hospital ma soffre di forte cefalea dovuta alla vasodilatazione:



L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA

ha la testa intontita, gli occhi stanchi, la voce fioca. La SSc ha coinvolto gli organi: ne sono affetti esofago e tubo digerente, ha difficoltà ad alimentarsi ed è a rischio emoglobina. Si ricorre a terapia marziale e ricoveri salva-vita. La paziente è demotivata e percepisce un malessere diffuso. In Day Hospital ha una buona accoglienza ma non vede risultati. Mostra modalità depressiva. Il figlio, provato per il sostegno alla madre, non corregge la decisione materna di desistere dalle cure.

5. 65enne, giunta alla pensione

La patologia è conclamata, ha le gambe ulcerate a rischio di gangrena. Soffre per le modifiche al suo aspetto fisico: dov'è finito "il bel volto che conquistava"? Si cura a Roma e a Bari, ma non in loco: le motivazioni sono sfiducia, scarsa assistenza, costi.

6. Donna 45enne, impiegata, coniugata, dializzata

Un dito della mano si ulcera: è dolorosissimo e si aggrava fino a rischiare l'amputazione. Richiede farmaci vasodilatatori, che però non può avere: forse perché considerati costosi, o forse inappropriati? Riesce a salvare il dito rivolgendosi altrove, e lamenta una forte delusione per l'assistenza locale. Subentra la malattia renale (crisi renale sclerodermica) che si aggrava a causa delle complicanze: ha grandi dolori e piange molto spesso, lo stress da affrontare è troppo e suo marito finisce per cedere. Ne consegue una crisi famigliare e la solitudine: fa appello alle proprie forze e riesce a risollevarsi, anche se la ripresa è lenta. Trova un nuovo compagno. La paziente non vuole identificarsi con il gruppo di pazienti affetti da *Sclerosi Sistemica* (SSc): si percepisce e vive come paziente dializzata.

7. 40enne, sposato e padre. Agricoltore in piccola azienda, autonomo e soddisfatto del proprio lavoro

Si mantiene sempre in contatto con il Centro Nazionale. Con sua moglie ha una forte intesa di coppia: lei è energica e molto reattiva, difende il suo diritto alla salute. Ha fiducia nella terapia "sex-vasodilatatoria" prescrittagli, meno costosa di quella



L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA

normalmente erogata. Si creano però delle tensioni con l'ASL a causa dell'appropriatezza del farmaco e della copertura della spesa. Una bella auto li pregiudica ma serve per i viaggi della salute: finiscono per dormire dentro l'auto, per risparmiare l'albergo. Una ditta farmaceutica li informa che ha prodotto il farmaco "ortodosso, appropriato, non-sex" Si saltano le difficoltà burocratiche delle commissioni mediche.

8. Professoressa, avverte i malesseri della SSc negli ultimi anni d'insegnamento

Chiede il pensionamento anticipato per dedicarsi alla patologia. Inizia l'iter fra visite specialistiche, pubbliche e private; gli specialisti però non sono collegati tra di loro, inoltre la gestione dei vari organi colpiti è complessa e i costi diventano onerosi. Con molta pazienza e rassegnazione fa visite ambulatoriali e riscopre la sensibilità di professionisti pubblici: inizia la terapia in Day Hospital, trovando un miglior servizio agli stessi costi. La paziente si affida e si cura, senza cercare altri centri. La malattia avanza e la sposa: improvvisamente magra, ha il volto secco, le dita fasciate, le caviglie gonfie. È costretta a utilizzare i sandali e a spostarsi continuamente in auto. Non esce a passeggio, i rapporti sociali diminuiscono e le amicizie si diradano. Si chiede se riuscirà a vincere la malattia, cosa farà quando diventerà troppo stanca. Suo marito non riesce ad aiutarla, perché non sente davvero il problema: il rapporto diventa conflittuale. Lei si percepisce come invalida e perdente, nel conflitto di coppia. Arriva a chiedersi cosa succederebbe se smettesse di curarsi e si interroga sul testamento biologico. Una notte interviene un'emorragia gastrica: lei non dice nulla per non disturbare nessuno in casa, fino al mattino. Purtroppo ormai ha perso troppo sangue e la corsa in ospedale al risveglio non riesce a salvarla.

Le conclusioni

La *Sclerosi Sistemica* (SSc), sebbene sia una malattia rara, ha un forte impatto sociale per il peso dei costi sostenuti, sia per le cure mediche, sia per la perdita di produttività. Tali costi sono supportati per lo più dal paziente e in parte dal servizio socio-sanitario.



L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA

Le spese sostenute riguardano i molteplici ricoveri ospedalieri, la somministrazione dei farmaci, i molti viaggi della speranza alla ricerca di una terapia sanante, i tanti accertamenti diagnostico-specialistici (necessari, trattandosi di una malattia multidisciplinare), le visite periodiche. Vi è poi un costo sociale a grande impatto economico in caso di SSc a prognosi severa, in quanto i pazienti non possono svolgere attività lavorativa. Spesso sono le famiglie a fornire assistenza economica e sanitaria, si crea la condizione di danno di reddito per la rapida progressione della malattia che genera inattività lavorativa. Si sviluppa una correlazione delle complicanze rispetto alla quantità di organi interni interessati dalla malattia, l'assistenza socio-sanitaria deve stanziare fondi per la copertura dei costi a garanzia della pensione d'invalidità. La spesa sociale del capitale umano invalidato deve rientrare positivamente mantenendo ai pazienti il grado di salute adatto a mantenere la dignità che la malattia offende

IL DISAGIO

Dott.ssa Micaela de Mattia
U.O. C. di Reumatologia Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata

Per comprendere bene il significato della parola "disagio" bisogna rimandare alla sua accezione latina, dove esiste come parola composta da un prefisso dis + agio, che deriva da *ad-diacens* e vuol dire vicino; quindi disagio vuol dire lontano. Lontano da una condizione che ci fa stare bene, lontano dallo stato di benessere, fisico o mentale, lontano da come tutti noi vorremmo sentirci.

Come tutte le malattie croniche, anche la *Sclerosi Sistemica* (SSc) comporta per il paziente una certa forma di disagio, non solo dal punto di vista fisico, ma anche, e non da meno, dal punto di visto psicologico. È storia comune a molti pazienti il lungo peregrinare da specialisti di ogni tipo prima di giungere alla diagnosi di malattia, che spesso esordisce in modo subdolo, e di sovente questa avviene dopo anni dalla comparsa delle prime avvisaglie e manifestazioni della stessa.

L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA



Proprio per questa malattia si stanno cercando di definire dei criteri comuni che permettano di individuarne la fase precoce (definita in termini tecnici early), non solo per agire prima sui sintomi, ma soprattutto per cercare di intervenire in una fase ancora in fieri del processo patogenetico, prima quindi che si instaurino alterazioni irreversibili come quelle dovute alla fibrosi. Una volta giunti a dare un nome proprio a questo corteo di segni e sintomi che affliggono il paziente spesso da anni, subentra poi da un lato il sollievo per l'aver scoperto il responsabile di tanti disagi, ma dall'altro il dover accettare una diagnosi dal nome altisonante. Accanto al termine **Sclerosi** (che porta spesso a fare confusione con altre forme di sclerosi più famose, vedi Multipla, ad esempio) vengono infatti associati gli aggettivi **Sistemica e Progressiva**. Questi ultimi sembrano pesare molto sulla psiche dei pazienti che, improvvisamente, dal non sapere cosa hanno, passano all'aver la consapevolezza di aver acquisito una compagna di viaggio che li accompagnerà per sempre, andando ad interessare via via ogni distretto del loro organismo. Come non riflettere, a questo punto, su quanto alcuni termini che usiamo noi addetti ai lavori influiscano nell'accettazione da parte del paziente del suo nuovo stato e nel programma di battaglia mentale che egli sviluppa nei confronti della malattia. Naturalmente quanto racchiuso nel nome proprio di questa patologia è in parte vero, ma è opportuno, da parte nostra, spiegare che ogni paziente presenta una storia e un decorso diversi, che non tutti seguiranno un'evoluzione "da manuale", che la malattia non è necessariamente un crescendo prestabilito di sintomi e soprattutto che ormai grazie alla comprensione sempre migliore delle patogenesi della malattia si è migliorato anche il percorso terapeutico. Naturalmente il disagio viene incrementato anche da aspetti che talvolta possono sembrarci assumere una connotazione futile, ma nel complesso possono pesare molto nella psiche di una giovane donna. Dobbiamo immaginare che nell'era del silicone e delle "bocche a canotto", molte delle nostre pazienti si vedono assottigliare le labbra, magari un tempo anche carnose. È forse un segno clinico che ai nostri occhi pesa poco e ci fa anche sorridere, perché siamo più preoccupati ad occuparci di organi ritenuti più importanti e tendiamo a sottovalutarlo; ma proviamo ad immaginare che questo comporti anche un restringimento della rima buccale, dell'apertura, che rendono spesso difficoltosa e fastidiosa anche una semplice visita



L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA

odontoiatrica. Di fianco alle terapie mediche, peraltro indispensabili, si rende quindi necessaria un'attenzione al supporto psicologico che va fornito ai nostri pazienti, in quanto strumento necessario per aumentare la loro aderenza alle scelte terapeutiche e talvolta anche a quelle diagnostiche alle quali vengono sottoposti e che, spesso e volentieri, provocano un disagio.

LA CRISI FAMILIARE

Dott.ssa Anna Lalli

Responsabile SSD Psicologia Clinica Ospedaliera AUSL1 Massa-Carrara

La diagnosi di *Sclerosi Sistemica* (SSc), così come per altre malattie ad andamento cronico, costituisce un evento critico che difficilmente può essere considerato come puramente individuale. L'esperienza del paziente affetto da *Sclerosi Sistemica* (SSc) è contrassegnata non solo dalla connotazione personale che la malattia inevitabilmente acquista, ma anche da quella sociale e culturale. Si creano, infatti, difficoltà profonde, non solo per chi riceve la diagnosi, ma anche per gli altri membri della famiglia. È raro che il paziente entri da solo nella malattia, dato che tutta la famiglia ne risente immediatamente le conseguenze: la malattia, infatti, costituisce un evento critico che costringe il gruppo familiare a dover rivedere l'equilibrio tra i bisogni di ciascun membro, a ristrutturare i patterns comportamentali e relazionali e riorganizzarsi internamente al fine di favorire i processi di coping (fronteggiamento della malattia) e di adattamento. Quando un familiare si ammala questo evento influisce in modo inevitabile su tutta la famiglia sconvolgendo le normali abitudini e alterando il normale equilibrio familiare. Dopo una prima fase di sbigottimento e di incredulità, che segue sempre la scoperta della malattia, subentra un difficile periodo durante il quale il paziente deve entrare in contatto con le strutture ospedaliere ed iniziare la cura; è in questo periodo che i familiari devono svolgere un ruolo determinante nell'assistenza del malato e quindi modificare alcuni ruoli e cambiare anche molte abitudini. Naturalmente i caratteri delle persone, le loro storie personali, i ruoli, le età e tanti altri fattori avranno un peso nel determinare una certa atmosfera, ma è indubbio che una malattia cronica,



L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA

come la *Sclerosi Sistemica* (SSc), è un evento che colpisce pesantemente tutta la famiglia. L'esperienza d'impotenza e la sensazione di non poter essere d'aiuto rispetto all'esperienza della malattia costituiscono per i familiari gli aspetti emotivamente più gravosi da affrontare. Ma sono soprattutto i partner a condividere molti dei problemi fronteggiati dai pazienti, inclusi i cambiamenti nel ruolo, nelle abitudini di vita e nella relazione stessa e spesso sono loro ad assumere il ruolo di caregiver (colui che si prende cura del paziente). Le modificazioni estetiche connesse alla malattia, in particolare nei pazienti di giovane età, possono modificare la percezione che il partner sano ha della relazione, in particolare nella gestione dell'intimità sessuale ed emotiva. I modi con cui i membri di una coppia reagiscono all'evento stressante della malattia riflettono, oltre che le caratteristiche personali, anche quelle della relazione stessa. Un rapporto solido e soddisfacente risulta, insieme ad una rete sociale ampia ed alla capacità del caregiver di prendersi cura anche di se stesso, un fattore di protezione rispetto alla fatica e alla sofferenza legate al ruolo assistenziale. Naturalmente lo stato di salute e lo stato psichico del paziente svolgono un ruolo chiave nel compito dell'assistenza, che diventa sicuramente più gravosa se si accompagna anche ad uno stato depressivo del malato oltre che al peggioramento delle sue condizioni fisiche. Pertanto si può dire che il carico soggettivo e la salute mentale dei caregiver da un lato, e le condizioni fisiche e psichiche del malato dall'altro, sono interdipendenti e spesso i livelli di sofferenza psicologica sono addirittura più marcati tra i familiari che tra gli stessi ammalati.

In sintesi la crisi familiare dipende da molti fattori, alcuni legati alla malattia, altri legati alle dinamiche familiari ed altri legati all'ambiente. Dato che i bisogni espressi dai caregivers, non diversamente dai pazienti, riguardano aspetti psicologici, informativi e talvolta di supporto pratico, si è riscontrato che tre tipi di intervento hanno dimostrato di avere un impatto decisivo sul benessere della famiglia:

- un programma di assistenza domiciliare;
- interventi da parte del personale sanitario che preparino il familiare del paziente ad affrontare la malattia;
- interventi di supporto psicologico (counselling).



L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA

Il counselling con la famiglia si prefigge di:

- dare sostegno e contenimento alla persona malata e ai suoi familiari durante tutto il decorso della malattia, aiutandoli, nei momenti di crisi, a riacquistare la sensazione di controllo sugli eventi;
- mobilitare le risorse presenti all'interno del paziente e del suo nucleo familiare così da metterli nelle condizioni di poter affrontare, nel modo più evolutivo possibile, la malattia e le sue implicazioni;
- attivare le reti di supporto sociale alla famiglia (servizi territoriali, associazioni di volontariato, parenti, amici);
- aiutare l'intero sistema familiare ad adattarsi all'evento "malattia" - e a trovare, quindi, un nuovo equilibrio - favorendo la redistribuzione di ruoli e funzioni, il cambiamento della gerarchia di potere e la ridefinizione delle regole di relazione tra i suoi membri;
- favorire la riorganizzazione dei sistemi di comunicazione e migliorare la qualità dei flussi comunicativi;
- facilitare l'espressione e la condivisione di pensieri ed emozioni, nella comprensione dei significati individuali che la situazione assume per il paziente e i singoli membri della famiglia.

Il counselling rivolto alla coppia si propone di:

- rinsaldare i legami affettivi e rassicurare il paziente che teme il distanziamento emotivo del partner, finanche il tacito tradimento affettivo o fisico;
- sostenere il coniuge sano nell'impegno emotivo e strumentale quotidiano, favorendo il superamento dei sentimenti di inadeguatezza riguardo la capacità di aiutare il proprio partner ad affrontare la malattia e di gestire le nuove responsabilità che da questa derivano;
- scoraggiare atteggiamenti di iperprotettività e ipercontrollo nel coniuge sano che possono relegare a un ruolo passivo e dipendente il coniuge malato;
- aiutare la coppia a superare tensioni e difficoltà relazionali insorte con la malattia e a risolvere conflitti precedenti ad essa;
- affrontare i disagi nella sfera sessuale e i vissuti correlati ai cambiamenti estetici facilitare il dialogo di coppia, favorendo la condivisione tra i partner di opinioni ed emozioni sulla malattia per evitare l'isolamento affettivo.



L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA

I GRUPPI DI AUTO AIUTO

Dott.ssa Anna Esposito

Psicologo clinico - Conduttore di gruppi con metodologia attiva

Quando la nostra vita viene visitata da un evento drammatico come la malattia, e in particolare una malattia progressiva, invalidante e per la quale non sono ancora disponibili protocolli definiti di cura, tutti gli equilibri personali e relazionali vengono messi in discussione. Sul piano personale avvertiamo smarrimento per quella che ci appare come una drastica perdita di controllo sul senso profondo di identità: la malattia diventa il dato che ci identifica, ci definisce, azzerando la nostra storia individuale.

La diagnosi rappresenta un punto e a capo che rischia di fare tabula rasa del passato e del presente, aprendo invece scenari di un futuro angosciante. Si entra in un tunnel di visite e controlli, cosiddetto "protocollo", la vita si "medicalizza", si diventa "pazienti", non solo agli occhi di coloro che sono chiamati ad occuparsi del nostro problema, ma purtroppo e soprattutto anche ai nostri stessi occhi.

Anche le nostre relazioni, da quelle più intime a quelle più marginali, sono naturalmente messe in crisi: partners, figli, genitori, amici e colleghi devono essi stessi rivisitare l'immagine di noi e del loro essere in relazione con noi. Operazione non sempre facile e scevra da conflitti. Se questo è vero per tutte le malattie gravi, lo è a maggior ragione per la *Sclerosi Sistemica* (SSc): qui infatti si aggiunge l'aggravante della solitudine rispetto al mondo scientifico (poiché la malattia non è ancora ampiamente riconosciuta come malattia rara), il senso di frammentazione, non essendovi la possibilità di una presa in carico globale, la frustrazione di non sentirsi ascoltati e riconosciuti.

Perdita di controllo, solitudine, senso di frammentazione, frustrazione e rabbia sono sentimenti dolorosissimi con i quali è sempre molto difficile confrontarsi.



L'ASPETTO SOCIALE DELLA MALATTIA

Se sul piano medico la richiesta del paziente è non già (forse) la guarigione ma almeno la messa a punto di strategie di gestione del/dei sintomo/i, sul piano psicologico il bisogno che si affaccia non può che essere un bisogno di senso. Insomma il versante psicologico rende conto dello spessore esistenziale della malattia, spessore denso e pesante da attraversare.

La ricerca di senso infatti non può prescindere dal riconoscimento/elaborazione di quei dolorosissimi sentimenti di cui sopra. E bisogna ammettere che non sempre, quando siamo provati profondamente dallo scandalo della malattia, quando abbiamo a che fare con un dolore fisico imprescindibile, siamo disponibili a confrontarci anche con quello mentale. Ecco perché molto spesso l'ultimo professionista a cui pensiamo di rivolgerci è lo psicologo!

La relazione psicoterapeutica rappresenta un time-out, uno spazio/tempo in cui ritrovarsi e incontrare il proprio dolore con la presenza di un professionista capace di ascoltarlo e contenerlo senza esserne distrutto. Non si tratta di trovare una facile consolazione, quanto di concedersi la possibilità di bonificare la potenzialità distruttiva della rabbia restituendo all'esperienza della malattia i suoi connotati di esperienza umana.

Tutto ciò viene sicuramente amplificato nell'intervento di gruppo che offre il valore aggiunto del rispecchiamento e della condivisione, non solo delle difficoltà, ma anche e soprattutto delle risorse, delle strategie messe in campo per fronteggiare il disagio quotidiano e per recuperare senso. Inoltre il gruppo rappresenta un contesto relazionale nuovo nel quale è possibile rivisitare conflitti, costruire alleanze, rivedere e modificare schemi relazionali. La sfida del sostegno psicologico, sia nell'intervento individuale sia in quello di gruppo, è dunque quella di consentire di riconoscersi persone al di là dell'essere pazienti; recuperare, o meglio costruire un nuovo equilibrio personale e soprattutto relazionale che inserisca la malattia e l'essere malato dentro un quadro complessivo di senso della nostra esistenza. Perché il paradosso è che la vita, la nostra vita, continua e deve continuare ad essere "viva".



LE POLITICHE SOCIO ASSISTENZIALI

IL DIRITTO ALLA SALUTE

Dott. Claudio Giustozzi
Segretario Nazionale Associazione Culturale ONLUS "Giuseppe Dossetti: i Valori- Sviluppo e Tutela dei Diritti"

Ciò che più colpisce, e non certo positivamente, quando ci si accosta alla *Sclerosi Sistemica Progressiva* (comunemente chiamata *Sclerosi Sistemica - SSc*) è la mancanza di informazioni. Per redigere questo breve contributo ci sono stati segnalati pochi e semplici argomenti da approfondire, quello che ogni persona, qualunque sia la patologia che la affligge, necessita di sapere. La possibilità di poter godere non di "benefici o concessioni", ma di esercitare e far valere il proprio diritto alla salute. La possibilità, quindi, di poter contare su prestazioni erogate gratuitamente da parte del Servizio Sanitario Nazionale; la possibilità di vedersi riconosciuta una pensione che dia almeno quel "minimo sindacale", che dovrebbe essere insindacabile diritto di ogni cittadino che non possa lavorare; la possibilità di conoscere quali norme uno Stato, che si definisce "assistenziale", ha varato per tutelare i soggetti deboli.

E invece, dopo giorni di ricerca incessante, ci si ritrova davanti nient'altro che uno sterile elenco che contiene uno sparuto numero di codici di esenzione, nessun disegno o proposta di legge presentata dalla XIII legislatura ad oggi, con due sole interrogazioni al Ministro della Salute in carica con richiesta di risposta scritta: (4-02820) per iniziativa del Senatore Antonio Tomassini (2007); (4-02794) per iniziativa del Senatore Giuseppe Firrarello (2010).

È stato firmato un decreto legge più di un anno fa, ma le misure approvate con il Decreto del 23 aprile 2008 si sono bloccate alla Corte dei Conti. La *Sclerosi Sistemica* è inserita tra le 109 patologie che da anni sono in attesa di essere riconosciute come rare, ma anche dopo il parere favorevole della Conferenza Stato e Regione del 2009, ci si ritrova ancora ad un punto fermo.



LE POLITICHE SOCIO ASSISTENZIALI

La *Sclerosi Sistemica Progressiva* è già riconosciuta come Malattia Rara negli USA ed in tutti i Paesi dell'Unione Europea, fatta eccezione per l'Italia, dove il riconoscimento è attivato solo in Piemonte e Toscana. Nel nostro Paese, quindi, ancora una volta, esistono cittadini di serie A e altri di serie B, per cui nascere a Torino o a Palermo determina iniquità enormi. Ciò costituisce una vera "emergenza", alla quale occorre una soluzione immediata, affinché tale riconoscimento venga esteso a tutto il territorio nazionale. Nello specifico, decine sono le segnalazioni che quotidianamente ci giungono riguardo l'assenza di farmaci, le difficoltà nell'accedere adeguatamente a quelli autorizzati e la complessità della procedura per beneficiare delle prestazioni previste dalla Legge 104/92. Mai come in questo caso è opportuno ribadire che l'informazione è già terapia.

Il Diritto alla Salute è un diritto dell'Uomo. Spesso infatti ci si dimentica che dietro ogni singola malattia rara c'è sempre una persona, una storia di vita, una famiglia che condivide in modo quasi sempre totalizzante la condizione del proprio caro. La *Sclerosi Sistemica Progressiva* è una malattia cronica, con la quale il paziente deve quindi fare i conti per gran parte della propria vita. Per tale ragione occorre prendere in considerazione non solo e non tanto i costi sostenuti dal SSN e i costi sociali della patologia, ma soprattutto i costi dell'esperienza soggettiva della malattia che fa la persona che ne è affetta. Non è sufficiente indagare i costi per l'assistenza sanitaria e quindi quelli del SSN, i costi indiretti e la perdita di produttività, ma bisogna anche considerare i costi dei caregivers, cioè coloro che danno assistenza al malato nell'attività di vita.

Per tale ragione è assolutamente necessario pensare a politiche integrate, nel senso del welfare ampiamente inteso, in cui politiche sanitarie siano integrate con politiche di assistenza sociale e politiche del lavoro. In questo caso l'individuazione precoce delle condizioni patologiche, insieme all'intervento anche attraverso i nuovi strumenti e nuovi farmaci, assume un'importanza fondamentale per permettere a queste persone di continuare a condurre un'esistenza quanto più vicina possibile alla normalità.



LE POLITICHE SOCIO ASSISTENZIALI

ESENZIONE

La parola "esenzione" viene usata e riproposta in molteplici occasioni, ma sul suo significato c'è ancora parecchia confusione e così spesso capita che non si possa trarre il massimo beneficio da ciò che lo Stato sociale mette a disposizione degli ammalati. Di esenzioni non ne esiste una sola, ma diverse categorie, che variano e vengono attribuite in base allo stato di salute, allo stato economico, o anche soltanto in base a scelte di politica sociale.

Le principali esenzioni sono :

- esenzione per malattia;
- esenzione per invalidità;
- esenzione per età e limite di reddito;
- esenzione per alcuni tipi di esami;
- esenzione dal pagamento di alcuni farmaci.

Attualmente sono esenti da costi sanitari soltanto cinquecento patologie, meno del 10 per cento rispetto alle seimila classificate dall'Oms, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, che quindi non ricevono attenzione e sostegno né economico, né sociale da parte dello Stato. La tabella seguente elenca le esenzioni riconosciute per la *Sclerosi Sistemica Progressiva*.

SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA

Codice esenzione:

047.	710.1;
------	--------

LE POLITICHE SOCIO ASSISTENZIALI

PRESTAZIONI:

89.01	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI Storia e valutazione abbreviata, Visita successiva alla prima
90.16.3	CREATININA [S/U/dU/La]
90.38.4	PROTEINE (ELETTROFORESI DELLE) [S] Incluso: dosaggio proteine totali
90.44.3	URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
90.46.5	ANTICOAGULANTE LUPUS-LIKE (LAC)
90.47.3	ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (ENA)
90.52.4	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)
90.62.2	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
90.72.3	PROTEINA C REATTIVA (Quantitativa)
90.82.5	VELOCITÀ DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMASIE (VES)
91.48.5	PRELIEVO DI SANGUE ARTERIOSO
91.49.1	PRELIEVO DI SANGUE CAPILLARE
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO
89.38.3	DIFFUSIONE ALVEOLO-CAPILLARE DEL CO
89.65.1	EMOGASANALISI ARTERIOSA SISTEMICA Emogasanalisi di sangue capillare o arterioso
87.61	RADIOGRAFIA COMPLETA DEL TUBO DIGERENTE Pasto baritato (9 radiogrammi) Incluso: Radiografia dell'esofago

LE POLITICHE SOCIO ASSISTENZIALI

	RADIOGRAFIA CONVENZIONALE (RX) DEL DISTRETTO INTERESSATO
87.41.1	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DEL TORACE, SENZA E CON CONTRASTO TC del torace [polmoni, aorta toracica, trachea, esofago, sterno, coste, mediastino]
89.37.2	SPIROMETRIA GLOBALE
89.50	ELETTROCARDIOGRAMMA DINAMICO Dispositivi analogici (Holter)
88.72.2	ECODOPPLERGRAFIA CARDIACA A riposo o dopo prova fisica o farmacologica
88.74.5	ECO(COLOR)DOPPLER DEI RENI E DEI SURRENI
38.22	ANGIOSCOPIA PERCUTANEA Capillaroscopia Escluso: Angioscopia dell'occhio (95.12)
93.18.1	ESERCIZI RESPIRATORI Per seduta individuale (Ciclo di dieci sedute)
93.39.1	MASSOTERAPIA DISTRETTUALE-RIFLESSOGENA Per seduta di 10 minuti (Ciclo di dieci sedute)
45.13	ESOFAGOGASTRODUDENOSCOPIA [EGD] Endoscopia dell' intestino tenue Escluso: Endoscopia con biopsia (45.14-45.16)
99.71	PLASMAFERESI TERAPEUTICA

L'INVALIDITÀ CIVILE E INPS. DOMANDA DI INVALIDITÀ CIVILE: PROCEDURE E DOCUMENTI NECESSARI

Per ottenere un pieno ed effettivo rispetto dei principi costituzionali come previsto dagli Art. 1,2,3,e 4 della Costituzione Italiana, l'invalidità deve essere affrontata come problema sociale, rimuovendo qualunque ostacolo che si frapponga all'esercizio di tali diritti. Dal 1° gennaio 2010 è il medico di base che, dopo aver compilato il certificato medico, dovrà inoltrarlo per via telematica all'INPS. Al paziente rilascerà una ricevuta dell'avvenuto invio. Il certificato medico ha una validità di trenta giorni.

LE POLITICHE SOCIO ASSISTENZIALI

I documenti da allegare alla domanda sono:

- ricevuta rilasciata dal medico di base dell'avvenuto invio all'INPS del certificato medico;
- fotocopia della carta d'identità;
- fotocopia del codice fiscale;
- fotocopia della tessera sanitaria;
- fotocopia del codice fiscale del coniuge.

Riassumiamo le varie percentuali d'invalidità civile ed i benefici corrisposti:

% INVALIDITÀ	BENEFICI CORRISPOSTI
fino al 33%	Nessun beneficio
dal 34%	Ausili e protesi inerenti alla malattia riportata sul verbale d'invalidità
dal 46%	Iscrizione agli elenchi provinciali del lavoro per il collocamento obbligatorio, l'iscrizione deve essere richiesta dal lavoratore disoccupato, allegando il verbale dell'invalidità
dal 51%	Diritto a un congedo per le cure, non superiore ai 30 giorni all'anno, su richiesta del lavoratore invalido e autorizzato dal medico
dal 60%	Il lavoratore assunto per vie ordinarie e successivamente riconosciuto invalido, non per causa di lavoro o di servizio, può essere considerato collocato definitivamente per Legge
dal 67%	Fornitura gratuita delle protesi, tessera di esenzione dal pagamento dei ticket sanitari. Secondo il reddito, agevolazioni per la domanda di una casa popolare e tesserino per viaggiare sui mezzi pubblici
dal 74%	Assegno mensile di €. 256,67 (anno 2010). La persona invalida per ricevere l'assegno non deve superare un reddito annuo personale di €. 4.408,95
100% con indennità di accompagnamento	L'ammalato che si trova nell'impossibilità di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore o nella difficoltà di compiere gli atti quotidiani della vita, ha diritto all'indennità di accompagnamento di € 480,47 al mese, senza alcun limite di reddito personale e familiare

LE POLITICHE SOCIO ASSISTENZIALI

Solo per i lavoratori dipendenti

Una percentuale d'invalidità civile del 75% dà il diritto ad un'anzianità figurativa pari a due mesi per ogni anno di lavoro svolto, dopo il riconoscimento dell'invalidità. Si possono accreditare sino ad un massimo di 60 mesi (5 anni), lavorando nella condizione d'invalido per 30 anni, arrivando così a 35 anni di anzianità (30 anni lavorativi più 5 anni figurativi).

LA TERAPIA DOMICILIARE

Nonostante le richieste dei cittadini bisognosi di cure domiciliari nella fase acuta della malattia e i discorsi pronunciati da più parti sull'esigenza di un sistema sanitario meno "ospedale-centrico" e più orientato verso una medicina del territorio, ad oggi la soluzione al problema stenta ancora a decollare. La riflessione parte da un dato semplice e chiaro: il complesso dell'Assistenza Domiciliare integrata incide sulla spesa sanitaria per l'1,1%, rappresentando insomma poco più di un centesimo del totale della spesa sanitaria. Ma ancora più grave è che, negli ultimi dieci anni, questo dato non è cambiato di una virgola: tale era nel 2001, tale è oggi. Occorre pertanto sensibilizzare le Istituzioni e l'opinione pubblica sui risvolti sociali e sull'opportunità di abbattimento dei costi attraverso una riorganizzazione del sistema sanitario che vada verso la "de-ospedalizzazione", tesa cioè a ridurre i ricoveri in strutture pubbliche o private, per una sanità più umana ed accessibile, oltre che più vicina alle esigenze del malato. Investire nell'Assistenza Domiciliare non è né "superfluo" né "differibile": investire oggi significa risparmiare domani, risparmiare in termini economici e ridurre le sofferenze per ridare dignità al malato.



GLOSSARIO

- **ALVEOLITE:** l'alveolite è caratterizzata da una serie di disturbi che alterano le pareti degli alveoli, cioè l'interstizio alveolare, dovuti a un accumulo che può essere acuto o cronico, di cellule infiammatorie **polimorfonucleati**, **macrofagi**, linfociti, eosinofili e a altre cellule negli **alveoli polmonari**.
- **CA ANTAGONISTI:** classe di farmaci che bloccano i canali del calcio determinando vasodilatazione.
- **CALLO:** determinata zona cutanea che diventa più spessa e dura in risposta a ripetuta frizione, pressione o irritazione.
- **CELLULE AUTOREATTIVE:** sono cellule, potenzialmente dannose, che sviluppano una reazione immunitaria rivolta verso **antigeni** autologhi.
- **CELLULE DENDRITICHE:** sono cellule specializzate nella cattura di antigeni. A differenza dei macrofagi, esse non sono in grado di fagocitare l'antigene ma lo espongono sulla propria superficie in seguito all'interazione con esso.
- **CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE:** sono cellule progenitrici che danno origine a tutte le cellule del sangue.
- **DERIVATI DIIDROPIRIDINICI:** classe di farmaci calcio-antagonisti quali la nifedipina.
- **DISPNEA DA SFORZO:** per dispnea si intende un tipo di respirazione faticosa, che viene avvertita soggettivamente come "fame/bisogno d'aria" e inadeguatezza del respiro, e che comporta l'aumento dello sforzo per respirare, con la conseguenza di un **impegno muscolare non spontaneo** per compiere inspirazioni ed espirazioni.
- **DITA A MARTELLO:** deformità digitale caratterizzata da flessione dorsale della falange prossimale, flessione plantare della falange intermedia e flessione dorsale della falange distale.
- **ENDOTELIO:** la membrana interna dei vasi sanguigni.



GLOSSARIO

- **EPOSSI-RESINE:** sostanza chimica che può interferire con il sistema immunitario.
- **FAGOCITI:** si distinguono in: **monociti-macrofagi** e **granulociti neutrofili**. Sono capaci di legarsi all'antigene, rinchiuderlo nel **citoplasma** e ucciderlo con diversi sistemi. Secernono inoltre diverse citochine proinfiammatorie.
- **FIBROSI POLMONARE BIBASALE:** sostituzione del tessuto che normalmente forma queste pareti con una grande quantità di fibre di collagene a livello delle basi polmonare.
- **FIBROSI POLMONARE/INTERSTIZIOPATIA INFIAMMATORIA POLMONARE/ ALVEOLITE SCLEROSANTE:** la fibrosi polmonare o malattia interstiziale diffusa del polmone o alveolite sclerosante, comprende una serie di disturbi che alterano le pareti degli alveoli, cioè l'interstizio alveolare, e portano a una sostituzione del tessuto che normalmente forma queste pareti con una grande quantità di fibre di collagene. Ciò riduce la capacità di distensione del polmone, limita la capacità respiratoria e provoca insufficienza respiratoria.
- **GANGRENA:** complicanza data da un insufficiente apporto di sangue e ossigeno ai tessuti che diventano nerastrì.
- **IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE:** si definisce ipertensione arteriosa polmonare una condizione fisiopatologica in cui si osserva un aumento della pressione nel circolo polmonare a riposo e/o durante sforzo; per convenzione si parla di ipertensione polmonare quando i valori di pressione arteriosa polmonare media sono superiori a 25 mmHg a riposo e a 30 mmHg sotto sforzo.
- **IFP:** articolazioni interfalangee prossimali.
- **IFD:** articolazioni interfalangee distali.
- **IRRADIAZIONE TOTAL BODY:** è l'irradiazione totale e simultanea del corpo (in una o più frazioni) e consiste in una particolare tecnica radioterapica utilizzata per preparare il paziente a ricevere un trapianto di **midollo osseo**.

www.sclerosistemica.info