

Diagnosi e follow-up della Sclerosi Sistemica (SSc)

A. Iuliano

La terminologia impiegata per definire questa malattia prende origine da uno dei suoi più caratteristici segni: l'indurimento della pelle. E' una patologia autoimmune sistemica caratterizzata infatti da una progressiva fibrosi che coinvolge cute e organi interni a causa di una vasculopatia periferica. L'endotelina è il mediatore principale di tale patologia ed ha un'azione vasocotrittrice, pro-infiammatoria e profibrotica.

Il fenomeno di Raynaud è il sintomo d'esordio e può precedere la comparsa di manifestazioni cliniche a carico di altri organi o apparati anche di molti anni. E' un disturbo della circolazione che si manifesta a carico delle dita delle mani e dei piedi ed è scatenato dal freddo e talora da stress emotivi. E' caratterizzato da una prima fase di ischemia in cui si nota il colore bianco delle dita, seguita da una fase di stasi ematica in cui le dita appaiono cianotiche e infine da una fase di iperemia in cui le estremità appaiono rosse e si associa dolore. Nella maggior parte dei casi il fenomeno di Raynaud si manifesta isolatamente e viene pertanto indicato come primitivo. In una percentuale minore di casi, questo sintomo precede e/o accompagna altri sintomi nell'ambito di malattie del tessuto connettivo, come la Sclerosi Sistemica (SSc). Si deve sospettare un fenomeno di Raynaud secondario se il disturbo compare per la prima volta in età adulta e se si accompagna ad ulcere cutanee o ad alterazioni della capillaroscopia o a positività di anticorpi specifici. Altri segni della SSc sono: ulcere, teleangectasie, manifestazioni muscolo-scheletriche, lesioni a carico di polmoni (interstiziopatia polmonare, ipertensione polmonare), rene (insufficienza renale cronica, crisi renale sclerodermica cioè insufficienza renale rapidamente progressiva con ipertensione arteriosa maligna), apparato gastroenterico (esofagiti) e cuore (disturbi di conduzione e del ritmo, miocarditi).

Si distingue una forma cutanea limitata e una forma diffusa. Nella forma diffusa si possono notare le seguenti caratteristiche:

1. esordio entro un anno dalla comparsa del fenomeno di Raynaud con modificazioni dell'elasticità cutanea;
2. coinvolgimento della cute del tronco e degli arti prossimalmente al gomito e al ginocchio;
3. presenza di scrosci tendinei, miositi, artriti;
4. precoce comparsa di interessamento viscerale: interstiziopatia polmonare, insufficienza renale, diffuso coinvolgimento gastro-intestinale e cardiaco;
5. elevata frequenza di anticorpi anti topoisomerasi I (presente nel 30% dei pazienti), Anti RNA polimerasi I, II o III (nel 25 % nelle casistiche USA, raro in Europa), anticorpi anti centromero (ACA);
6. netta riduzione della densità capillare alla capillaroscopia.

Nella forma limitata (CREST) si osservano invece le seguenti caratteristiche:

1. fenomeno di Raynaud presente da anni, con coinvolgimento cutaneo delle mani, volto, piedi, avambracci e gambe (distalmente rispetto a gomiti e ginocchia);
2. comparsa tardiva di ipertensione polmonare isolata, con o senza interstiziopatia (incidenza del 10-15%), calcificazioni sottocutane, teleangectasie e coinvolgimento gastroenterico;
3. alta incidenza di anticorpi anticentromero (70-80%) e anti topoisomerasi-I (10%);
4. megacapillari alla capillaroscopia.

In accordo con i criteri classificativi ACR del 1980, si può porre diagnosi in presenza di sclerodermia prossimale (criterio maggiore) oppure in presenza di due condizioni fra sclerodattilia, ulcere necrotiche, fibrosi bilaterale alle basi polmonari alla radiografia del torace (criteri minori). Questi criteri sono ormai superati in quanto permettono di porre una diagnosi tardiva. Sono stati recentemente approvati i criteri ACR/EULAR 2013¹ che considerano diversi items e permettono la diagnosi di SSc conclamata quando il punteggio cumulativo degli items presentati dal paziente è uguale o superiore a 9 (Tab. 1).

Tabella 1

| Table 1 The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of systemic sclerosis* | | |
|--|---|----------------|
| Item | Sub-item(s) | Weight/ score† |
| Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (<i>sufficient criterion</i>) | – | 9 |
| Skin thickening of the fingers (<i>only count the higher score</i>) | Puffy fingers | 2 |
| | Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints) | 4 |
| Fingertip lesions (<i>only count the higher score</i>) | Digital tip ulcers | 2 |
| | Fingertip pitting scars | 3 |
| Telangiectasia | – | 2 |
| Abnormal nailfold capillaries | – | 2 |
| Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (<i>maximum score is 2</i>) | Pulmonary arterial hypertension | 2 |
| | Interstitial lung disease | 2 |
| Raynaud's phenomenon | – | 3 |
| SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) (<i>maximum score is 3</i>) | Anticentromere | 3 |
| | Anti-topoisomerase I | |
| | Anti-RNA polymerase III | |

*These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a systemic sclerosis study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (eg, nephrogenic sclerosing fibrosis, generalised morphea, eosinophilic fasciitis, scleroderma diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).
 †The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of ≥ 9 are classified as having definite systemic sclerosis.
 SSc, systemic sclerosis.

Anche questi criteri non soddisfano però appieno la ricerca di una diagnosi precoce e per questo motivo è stato creato il progetto VEDOSS (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis)² in cui sono stati individuati tre caratteristiche: fenomeno di Raynaud con anomalie capillaroscopiche, presenza di puffy fingers (mani edematose e paffute) e positività di anticorpi specifici per SSc. La contemporanea presenza dei tre segni permette di poter porre diagnosi di SSc.

La capillaroscopia riveste un ruolo di primo piano nella diagnosi delle affezioni che rientrano nell'ambito degli '**scleroderma spectrum disorders**' (sclerosi sistemica, connettivite mista, connettivite non differenziata, dermatomiosite) ed è considerata un'indagine di 'primo livello' nei pazienti con f.di Raynaud per la ricerca dello scleroderma

pattern (megacapillari e aree avascolari). Esistono inoltre anticorpi specifici che possono indicare dei subset di malattia: gli anticentromero per la forma cutanea limitata; gli anti RNA polimerasi I e III e gli antitopoisomerasi per la forma cutanea diffusa.

Le indagini per la diagnosi di malattia, per la ricerca e la stadiazione dell'impegno d'organo comprendono inoltre:

- spirometria, DLCO, TC torace ad alta risoluzione per lo studio dei polmoni;
- ECG Holter, ecocardiogramma con eventuale cateterismo dx, RMN cardiaca per lo studio del cuore;
- manometria esofagea e rettale, radiografia ed esofagogastroduodenoscopia per lo studio del digerente.

Lo studio della funzionalità polmonare e cardiaca sono raccomandate ogni sei mesi nel follow-up della SSc.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Hoogen F, Khanna D, Johnson SR, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-47.

Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2087-93.

Dott.ssa Annamaria Iuliano, UOSD Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: aiuliano@scamilloforlanini.rm.it