

# INDICE

CAPITOLO 1	1
1.1 Definizione	1
1.2 Epidemiologia	1
1.3 Eziologia	3
1.4 Patogenesi	5
1.5 Classificazione e diagnosi	11
1.6 Quadro clinico	16
1.7 Trattamento e management	39
1.8 Prognosi e qualità di vita	41
CAPITOLO 2	43
2.1 Danno cardiaco primario	44
2.2 Danno cardiaco secondario	51
2.3 Diagnosi e monitoraggio del danno cardiaco	54
CAPITOLO 3	57
3.1 Strain e strain rate	58
3.2 Deformazione ventricolare	59
3.3 Misurazione del longitudinal strain e del global longitudinal strain	61
3.4 Misure di funzionalità del ventricolo sinistro: FE e GLS	63
3.5 GLS nella sclerosi sistemica	64
CAPITOLO 4	67
4.1 Metodi	68
4.2 Raccolta dei dati	69
4.4 Analisi Statistica	72
4.5 Risultati	73
4.6 Discussione	80
BIBLIOGRAFIA	83



# CAPITOLO 1

## SCLEROSI SISTEMICA

### 1.1 Definizione

La sclerosi sistemica (SSc) è una patologia autoimmune rara, complessa e a carattere cronico; la sua triade patogenetica è rappresentata da anomalie nell'attivazione immunitaria, vasculopatia del microcircolo e fibrosi tissutale a carico di tutti gli organi e apparati. [1]

### 1.2 Epidemiologia

Dati epidemiologici sulla sclerosi sistemica in Europa e Nord America mostrano una notevole variabilità nella prevalenza e nell'incidenza della malattia. In parte questa diversità può essere attribuita a differenze nelle metodologie di raccolta dati, classificazione e periodi di osservazione. In Europa, la prevalenza della sclerosi sistemica varia ampiamente, oscillando tra 10 e 35 casi ogni 100.000 abitanti, mentre l'incidenza annuale in Europa si colloca tra 0,6 e 2,3 nuovi casi ogni 100.000 individui. [2] Nel contesto nordamericano, in particolare in Canada, i dati evidenziano valori leggermente superiori, con una prevalenza che varia tra 13,5 e 44,3 casi ogni 100.000 individui e un'incidenza tra 1,4 e 5,6 casi ogni 100.000 individui. La diagnosi della sclerosi sistemica avviene tipicamente in età adulta, con un'età media alla diagnosi in Europa compresa tra 33,5 e 59,8 anni e in Nord America tra 46,1 e 49,1 anni. [3] La malattia interessa entrambi i sessi, ma è più comune nelle donne, con un rapporto donne-uomini che varia da 3:1 a 15:1 in base ai dati specifici. [2]

Le ragioni di questa predominanza femminile non sono ancora completamente chiare, alcune ipotesi suggeriscono una correlazione con gli estrogeni o con la gravidanza, ipotesi confermate in un primo momento e successivamente subito smentite da studi successivi. [4] Va notato, tuttavia, che nonostante la prevalenza maggiore nelle donne, la malattia sembra manifestarsi con forme più gravi negli uomini, con un aumento del rischio di sviluppare la forma diffusa della malattia rispetto alla forma limitata; con un conseguente aumento della mortalità. [3,5]

Altre differenze in termini epidemiologici si riscontrano tra le diverse etnie, si è visto come fattori etnici potrebbero avere un impatto significativo non solo sulla prevalenza e l'incidenza delle patologie, ma anche sul modo in cui la SSc si manifesta in diversi individui a prescindere dalla loro collocazione geografica. Si osserva, per esempio, che nei pazienti di origine asiatica, la SSc tende a manifestarsi in modo più repentino e precoce, presentando una frequenza elevata di ipertensione polmonare e un deterioramento significativo delle funzioni polmonari. Inoltre, questi pazienti presentano un tasso di mortalità superiore rispetto ai loro omologhi di origine caucasica. [6] Parallelamente, i pazienti di origine afroamericana mostrano una rapida insorgenza della SSc, unita a una prevalenza notevole di manifestazioni cutanee diffuse e un indice di mortalità particolarmente elevato. È interessante notare che tali disparità potrebbero non derivare esclusivamente da predisposizioni genetiche. Infatti, recenti ricerche condotte negli Stati Uniti hanno evidenziato il ruolo determinante dei fattori socioeconomici nel definire la variabilità del tasso di mortalità associato alla SSc tra diverse popolazioni etniche. [7]

### 1.3 Eziologia

La sclerosi sistemica è una malattia complessa, spesso definita come multifattoriale, poiché coinvolge sia fattori genetici che ambientali nella sua eziologia. La componente genetica è stata ampiamente confermata attraverso numerosi studi nel corso degli anni; un primo studio nel 2010 ha identificato vari marcatori genetici, tra cui il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), in particolare l'HLA\*DQB1, e cinque loci non-MHC correlati analizzando un campione significativo di 2.296 pazienti affetti da sclerosi sistemica e 5.171 controlli sani da diversi paesi. Questi geni sono noti per regolare l'immunità, la deposizione della matrice extracellulare, la sintesi delle citochine e i processi di autofagia, tra gli altri. [9] Tuttavia, è importante notare che la predisposizione genetica da sola non è sufficiente per lo sviluppo della malattia, come dimostrato dalla bassa concordanza tra gemelli monozigoti e dizigoti e il coinvolgimento limitato della genetica nel reale sviluppo della patologia. [8,10] Sulla storia e manifestazione della patologia gioca un ruolo importante anche l'epigenetica, ovvero quella branca della genetica che si occupa dei cambiamenti fenotipici ereditabili da una cellula o un organismo in cui non si osserva una variazione del genotipo. L'epigenetica influisce su aspetti come l'età di insorgenza, la gravità della malattia e la risposta ai trattamenti e sembra agire sulla patologia attraverso meccanismi come: la metilazione del DNA, le modificazioni degli istoni e l'espressione di RNA non codificanti. Le differenze nella predisposizione genetica possono anche essere osservate tra gruppi etnici, come dimostrato da uno studio multietnico che ha evidenziato diverse associazioni genotipiche in diverse popolazioni. [6] Oltre ai fattori genetici ed epigenetici, si aggiunge l'ambiente, che svolge un ruolo cruciale nello sviluppo della sclerosi sistemica. L'esposizione a sostanze come polveri di silicio, solventi organici, silicone, farmaci, fumo di sigaretta, metalli pesanti, inquinamento dell'aria e asbesto è stata associata al rischio di sviluppare la malattia. In

particolare, l'esposizione alla silice sembra non solo agire come trigger per meccanismi infiammatori, contribuendo alla vasculopatia fibrotica caratteristica della sclerosi sistemica, ma è anche correlata ad una maggiore gravità della malattia e un tasso di sopravvivenza più basso. [12,13]

Ad aggiungersi al complesso quadro eziopatogenetico troviamo alcuni patogeni come il parvovirus B19, il Citomegalovirus (CMV) e l'*Helicobacter Pylori*, considerati fattori di rischio per via del danno endoteliale che recano, del mimetismo molecolare e dello stimolo alla produzione di anticorpi auto-reattivi. [14]

Infine, ci sono anche deboli evidenze sul ruolo del microbiota intestinale come fattore ambientale che favorisce l'insorgenza della patologia e influisce sul fenotipo di SSc e quindi sulla sua gravità; infatti, livelli ridotti di *B. fragilis* e livelli aumentati di *Fusobacterium* correlano con una maggiore gravità dei sintomi gastrointestinali, mentre livelli bassi di *Clostridium* e alti livelli di *Lactobacillus* correlano con un maggiore rischio di fibrosi polmonare. [15,16]

In conclusione, la sclerosi sistemica è una malattia complessa che coinvolge una combinazione di fattori genetici, epigenetici ed ambientali nella sua eziologia. La comprensione di questi fattori è essenziale per una migliore gestione e trattamento della malattia.

#### 1.4 Patogenesi

La sclerosi sistemica è una malattia complessa con una patogenesi ancora non completamente compresa. Tuttavia, sono emersi alcuni aspetti chiave che contribuiscono alla sua eziologia. Questi aspetti possono essere suddivisi in tre principali componenti patogenetiche:

1) Lesioni Vascolari del Microcircolo: sono spesso il tipo di lesione con cui inizia a manifestarsi la patologia e questi danni sono il risultato di un processo chiamato angiogenesi, che risulta completamente disregolato nella sclerosi sistemica e non permette il corretto recupero del letto vascolare dopo qualsiasi insulto. Inizialmente, si verifica un rimodellamento vascolare con ingrandimento capillare, proliferazione intimale, teleangectasie e accumulo di proteoglicani nelle arteriole. Con il progredire della malattia, si verificano perdite nel letto capillare e nelle arteriole, portando alla formazione di aree avascolarizzate. Questo danno vascolare contribuisce all'insorgenza di manifestazioni cliniche comuni come il fenomeno di Raynaud, le ulcere digitali, il coinvolgimento renale e l'ipertensione polmonare. [17]

2) Eccessiva Deposizione di Collagene e Componenti della Matrice Extracellulare: la sclerosi sistemica è caratterizzata da un accumulo eccessivo di collagene e altre componenti della matrice extracellulare in vari distretti dell'organismo. Questo processo segue la disregolazione dell'endotelio favorendo la progressione in fibrosi e rigidità dei tessuti, caratteristiche della malattia. Le cellule endoteliali infatti, sotto l'influenza di fattori come l'endotelina-1 e il fattore di crescita trasformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), possono

differenziarsi in miofibroblasti attraverso una transizione endotelio-mesenchimale (endoMT), contribuendo così all'evoluzione fibrotica della malattia. [19]

3) Alterazione dell'Immunità Umorale e Innata: non si conosce bene il meccanismo per il quale sia coinvolto il sistema immunitario, ma è certo che l'immunità sia alla base del danno vascolare e fibrotico, pertanto, a livello istologico si rilevano infiltrati infiammatori e alti livelli di autoanticorpi specifici per la malattia nei pazienti con sclerosi sistemica. Ciò suggerisce un coinvolgimento dell'immunità nella patogenesi, motivo per cui gran parte del trattamento è concentrato sul blocco dell'attività immunitaria. Tuttavia, non è ancora stato stabilito in modo definitivo se gli autoanticorpi e le cellule infiammatorie siano direttamente coinvolti nella malattia o se ci siano altri meccanismi patogenetici in gioco. Inoltre, è importante notare che i sensori immunitari innati, come i recettori Toll-like (TLR), potrebbero guidare la specificità degli autoanticorpi attraverso meccanismi complessi. [21]

Concorde a quanto detto in precedenza, poniamo di nuovo attenzione sul ruolo dei fibroblasti e dell'immunità coinvolti nella patogenesi della Sclerodermia Sistemica (SSc), evento culmine di una complessa cascata patologica, che determina la sclerosi di organi e apparati. Nei tessuti affetti, si riscontra una notevole presenza di miofibroblasti  $\alpha$ -SMA-positivi, elementi cellulari capaci di produrre una sovrabbondante quantità di matrice extracellulare (ECM). Questi miofibroblasti emergono da varie fonti: dai fibroblasti residenti, dai fibrociti derivanti dal midollo osseo, dalla transizione epiteliale-mesenchimale, dalla transizione endoteliale-mesenchimale (EndoMT) e dalla transdifferenziazione da adipociti a miofibroblasti. Le cellule in questione mettono in



atto meccanismi sia intrinseci che estrinseci, garantendo così la loro persistente attivazione durante l'evoluzione della patologia.

Un mediatore cruciale nell'attivazione dei fibroblasti dermici nella SSc è il Fattore di Crescita Trasformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), un potente innesco per la produzione dell'ECM, in particolar modo dei collagene fibrillari che rappresentano gli elementi costitutivi del derma (tipi I, III e V). È stato riscontrato che l'espressione di TGF- $\beta$  nelle aree cutanee affette è marcata nei pazienti nelle fasi iniziali della malattia, ma diviene scarsa o addirittura assente nelle fasi di fibrosi avanzata. Nella SSc, le tre isoforme di TGF- $\beta$  presentano un peculiare profilo di espressione: (i) sono tutte rilevabili nell'ECM e (ii) l'espressione di TGF- $\beta$ 1 e TGF- $\beta$ 2 è particolarmente intensa in prossimità dei vasi dermici, correlata alla presenza di cellule mononucleari infiltrate perivascolari. Durante le fasi iniziali della SSc, il TGF- $\beta$  sembra svolgere un ruolo pro-infiammatorio, permettendo il reclutamento leucocitario attraverso la modulazione delle molecole di adesione cellulare e la generazione di gradienti chemotattici, attivando in concomitanza i leucociti e inducendo la secrezione di varie citochine pro-infiammatorie e altri mediatori. In contrasto, nella fase sclerotica, i fibroblasti dermici sono in uno stato di attivazione costitutiva con un fenotipo pro-fibrotico, simile ai fibroblasti normali post-esposizione a TGF- $\beta$ 1. Questo avviene anche se l'espressione di TGF- $\beta$  si manifesta in modo tenue o è addirittura assente nel derma, suggerendo la presenza di un sistema autoregolato di autoattivazione nei fibroblasti SSc, probabilmente mediato, almeno in parte, dal TGF- $\beta$  in modalità autocrina. Questo processo sembra essere potenziato dalla sovraespressione dei recettori latenti di TGF- $\beta$ , come l'integrina  $\alpha$ V $\beta$ 3, l'integrina  $\alpha$ V $\beta$ 5

e la trombospondina-1, che servono da intermediari nell'attivazione della forma latente di TGF- $\beta$  sulla membrana cellulare, amplificando efficacemente la concentrazione di TGF- $\beta$  attivo nell'ambiente circostante. Di conseguenza, i fibroblasti dermici restano in uno stato di attivazione perennemente indotto dal TGF- $\beta$  autocrino presente nel tessuto cutaneo lesionale.

Inoltre, i fibroblasti dermici mostrano una reattività peculiare agli stimoli pro-fibrotici delle cellule T. Mentre nei fibroblasti dermici sani, la sintesi del collagene è inibita sia dalle cellule T helper 1 (Th1) mediante interferone- $\gamma$  legato alla membrana, sia dalle cellule T helper 2 (Th2) attraverso il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) legato alla membrana, che vanifica l'effetto pro-fibrotico dell'interleuchina 4 (IL-4), nei fibroblasti dermici in SSc, l'incremento nella sintesi del collagene sfugge alla soppressione mediata sia dalle cellule Th1 che dalle Th2, in particolare da queste ultime. Una possibile spiegazione di questa peculiarità risiede nella produzione eccessiva di progranulina, un antagonista intrinseco dei recettori del TNF, che conferisce ai fibroblasti dermici in SSc una resistenza all'azione anti-fibrotica del TNF- $\alpha$  attraverso un meccanismo autocrino e paracrino. Considerando l'evidente polarizzazione verso il fenotipo Th2 nelle fasi iniziali della dermatosclerosi diffusa (dcSSc), la mancanza di risposta all'inibizione mediata dalle cellule Th2 potrebbe contribuire all'attivazione dei fibroblasti nelle fasi preliminari della malattia.

Inoltre, i fibroblasti dermici in corso di SSc non si limitano a subire influenze dall'ambiente cellulare, ma a loro volta modulano la transdifferenziazione di cellule infiammatorie. Ad esempio, regolano la transdifferenziazione localizzata di cellule T

regolatorie (Tregs) in cellule simil-Th2 attraverso la secrezione di interleuchina 33 (IL-33) nel tessuto affetto. Oltre a ciò, i fibroblasti dermici in SSc inibiscono l'espressione di interferone- $\gamma$  da parte delle cellule T CD4<sup>+</sup> infiltranti attraverso una eccessiva produzione di galectina-9, favorendo l'instaurarsi della fibrosi cutanea in un microambiente dominato dalle cellule Th2/Th17. Pertanto, a questo punto, è possibile dire che i fibroblasti dermici in corso di SSc possano giocare un ruolo determinante nell'orchestrare la risposta immunitaria cutanea, in modo molto più significativo di quanto precedentemente considerato. In sintesi, all'interno del complesso quadro patologico della SSc, i fibroblasti mantenendo uno stato di attivazione costitutivo attraverso meccanismi autoregolativi e cicli di feedback positivo in interazione con altre popolazioni cellulari, contribuiscono al fenomeno di rimodellamento fibrotico che interessa svariati organi, rendendo questo processo sostanzialmente irreversibile. [18]

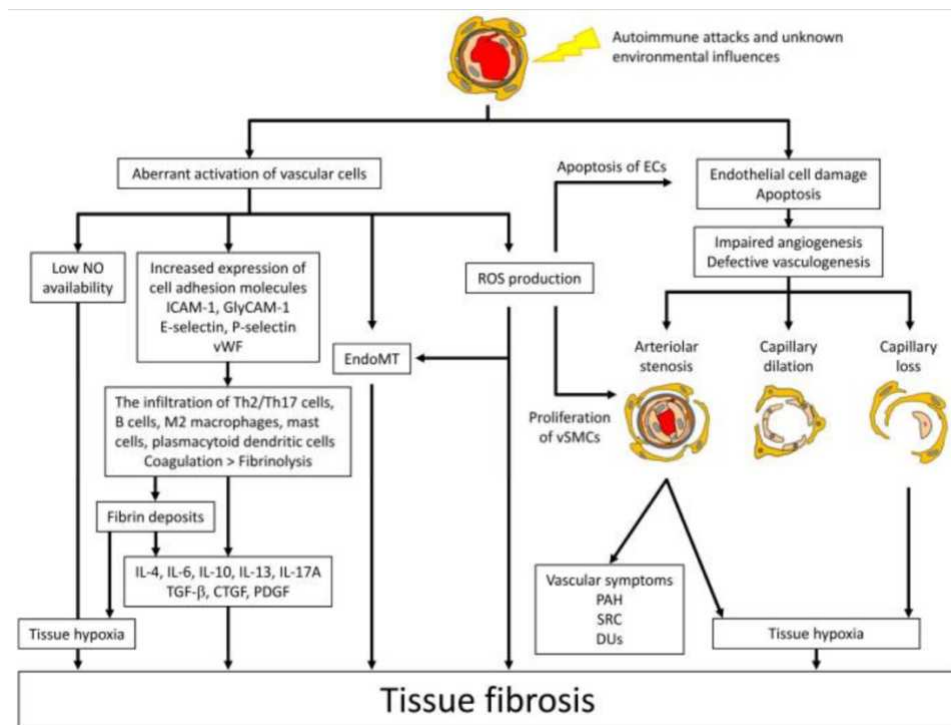


Figura 1. Patogenesi della SSc: Il ruolo della vasculopatia che collega le anomalie immunitarie e la fibrosi. La lesione vascolare iniziale è causata da attacchi autoimmuni e influenze ambientali sconosciute. La lesione vascolare provoca anomalie strutturali e funzionali nella vascolarizzazione caratteristica della SSc. Le anomalie strutturali sono classificate in stenosi arteriosa, dilatazione capillare e perdita capillare, che sono attribuibili a angiogenesi compromessa e vasculogenesi difettosa. Le anomalie funzionali includono la disfunzione endoteliale, principalmente dovuta alla bassa disponibilità di ossido nitrico (NO), l'espressione alterata delle molecole di adesione cellulare che inducono l'infiltrazione di cellule Th2 e Th17, mastociti e macrofagi, la transizione endoteliale-mesenchimale attivata (EndoMT) che porta al cambiamento vascolare fibro-proliferativo e alla fibrinolisi, la compromissione del sistema di coagulazione/fibrinolisi che promuove la formazione di depositi di fibrina intravascolari e l'eccessiva produzione di specie reattive all'ossigeno reattive (ROS). Questi cambiamenti vascolari alla fine inducono l'attivazione costitutiva dei fibroblasti interstiziali in più organi. ICAM-1; molecola di adesione cellulare intercellulare-1, GlyCAM-1; molecola di adesione cellulare dipendente dalla glicosilazione-1, vWF; fattore di von Willebrand, TGF- $\beta$ ; fattore di crescita trasformante- $\beta$ , CTGF; fattore di crescita del tessuto connettivo, PDGF; fattore di crescita derivato dalle piastrine, EC; cellule endoteliali, vSMC; cellule muscolari lisce vascolari, PAH; ipertensione arteriosa polmonare, DU; ulcere digitali, SRC; crisi renale della sclerodermia. [19]

## 1.5 Classificazione e diagnosi

I criteri di classificazione e diagnosi della sclerosi sistemica hanno subito una serie di evoluzioni nel corso degli anni al fine di comprendere meglio la malattia e identificare i pazienti in modo più accurato. Inizialmente, l'American College of Rheumatology (ACR) ha stabilito i primi criteri di classificazione nel 1980, ma questi erano limitati poiché consideravano solo pazienti con malattia sistemica a lungo termine. Di conseguenza, molti pazienti con sclerosi sistemica in fase iniziale o con coinvolgimento cutaneo limitato non venivano inclusi.

Successivamente, nel 1988, LeRoy et al. hanno proposto nuovi criteri di classificazione che tenevano conto di vari aspetti clinici, risultati della capillaroscopia e autoanticorpi. Questi criteri sono stati successivamente rivisti nel 2001 per includere la forma "early SSc". Nel frattempo, è emerso che l'aggiunta di anomalie delle unghie e delle teleangectasie ai criteri di valutazione migliorava la sensibilità della classificazione.

Nel 2013, l'ACR e l'European League Against Rheumatism (EULAR) hanno istituito un comitato per sviluppare nuovi criteri di classificazione che potessero includere tutti i pazienti con sclerosi sistemica, compresi quelli con forme molto precoci. Questi nuovi criteri prendono in considerazione tre caratteristiche distintive della malattia: fibrosi della pelle e/o degli organi interni, produzione di specifici autoanticorpi e vasculopatia. Inoltre, essi incorporano elementi dei criteri del 1980 e del 2001.

Il nuovo sistema di classificazione comprende i tre segni distintivi della SSc (fibrosi della pelle e/o degli organi interni, produzioni di alcuni autoanticorpi e vasculopatia), le voci dei criteri del 1980 (sclerodermia delle articolazioni metacarpo-falangee, sclerodattilia,

sclerodermia falangea, cicatrici digitali da pitting e fibrosi polmonare basale bilaterale), così come gli elementi dei criteri del 2001 (fenomeno di Raynaud, autoanticorpi, anomalie della capillaroscopia, fibrosi cutanea).

I nuovi criteri ne contemplano uno che da solo è sufficiente per la classificazione: l'ispessimento della pelle delle dita che si estende a partire dalle articolazioni metacarpo-falangee (effettivamente simile ai criteri posti nel 1980). Se, però, questo singolo criterio non è soddisfatto, si procede applicando il sistema a punti: i pazienti con un punteggio  $\geq 9$  vengono classificati come affetti da SSc. [20] [tabella 1]

È importante ricordare che questi criteri non sono da intendersi diagnostici di SSc: sebbene i parametri considerati siano simili, per la diagnosi vengono impiegati anche elementi non considerati per la classificazione, come gli sfregamenti tendinei, la disfagia, la calcinosi.

**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	–
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, scleredema 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  $\geq 9$  are classified as having definite systemic sclerosis. SSc, systemic sclerosis.

Tabella 1. Criteri di classificazione della sclerosi sistemica proposti dall'ACR/EULAR.

La sclerosi sistemica può essere suddivisa in due sottocategorie principali in base all'estensione del coinvolgimento cutaneo: la forma cutanea diffusa e la forma cutanea

limitata. Queste forme presentano differenze nel coinvolgimento cutaneo, nella tempistica del fenomeno di Raynaud e nelle caratteristiche capillaroscopiche. Inoltre, il profilo anticorpale è utile per la diagnosi e la classificazione dei pazienti e può influenzare il rischio di complicanze. [21,22]

Il profilo anticorpale è particolarmente utile per la diagnosi e la classificazione dei pazienti perché il 90% di questi è positivo al test di immunofluorescenza indiretta ad almeno una tipologia di autoanticorpi, specialmente gli ANA (anticorpi antinucleo). Inoltre, circa il 70% dei pazienti è positivo ad almeno uno degli altri gruppi di autoanticorpi specifici, tra cui quelli rivolti contro il centromero (ACA), la topoisomerasi I (altrimenti conosciuta anche come Scl-70), la RNA polimerasi III. Solo una percentuale minore di pazienti risulta, invece, positiva agli anticorpi anti-U1RNP, che risulta però fondamentale per il riconoscimento delle sindromi da overlap.

Gli ACA sono gli indicatori più affidabili per il coinvolgimento cutaneo limitato e correlano con un aumento della sopravvivenza e un minore rischio di sviluppare l'interstiziopatia polmonare.

Questo è il razionale per cui non si può parlare di varianti "benigne" o "maligne" della sclerosi sistemica, ma solo limitarsi alla distinzione prettamente tecnica e teorica delle due forme. Invece, gli anticorpi contro la topoisomerasi I (o anti Scl-70) sono più frequentemente riscontrati nella forma cutanea diffusa e sono anche validi predittori di ILD grave, allo stesso modo gli anticorpi contro la RNA polimerasi III sono più frequentemente associati alla forma diffusa e conferiscono un rischio aumentato di crisi renale, tale condizione renale è stata riscontrata anche in pazienti senza positività agli ANA, perciò solo la valutazione del panel anticorpale non basta a predire il coinvolgimento di un preciso distretto. [23]

Difatti alcuni pazienti possono presentare la cosiddetta sindrome da overlap: una condizione patologica in cui vengono rispettati i criteri classificativi di almeno due patologie del connettivo ovvero non tutti i pazienti ricadono esattamente in uno dei due gruppi. Le principali malattie con cui la sclerosi sistemica può andare in overlap sono la sindrome di Sjogren, la dermatomiosite, la polimiosite, l'artrite reumatoide e il Lupus eritematoso sistemico. [24]

Infine il 5% dei pazienti presenta una variante detta "sine sclerodermia", ovvero sono presenti gli aspetti clinici tipici della malattia, oltre a un profilo anticorpale compatibile; tuttavia, non ci sono le manifestazioni cutanee tipiche. [25]

Negli ultimi anni si è sempre più affermata in reumatologia la necessità di estendere il processo diagnostico alla valutazione anche di: attività della malattia (ovvero la componente reversibile), danno (la componente irreversibile) e severità (parametro prognostico che deriva dalla somma dei due precedenti). La definizione di questi parametri ci consente da una parte di individuare precocemente quelle fasi di malattia ancora reversibili, in cui è possibile utilizzare terapie basate sulla patogenesi stessa della malattia, mentre dall'altra ci consente di effettuare previsioni prognostiche efficienti basate su criteri precisi e validati.

I criteri di attività sono stati definiti nel 2001 dall'European Scleroderma Study Group e sono stati recentemente revisionati da una task force dell'European Scleroderma Trial and Research. Sulla base di questi, la malattia è definita in fase attiva se lo score è  $\geq 2.5$ . [tabella 2]



Suggested parameters for defining low disease activity state in SSc on or off pharmacologic therapy

Item	Criteria	Number of criteria needed
<b>Skin in moderate-to-severe dcSSc</b>	mRSS $\leq$ 10 units	All 3
	HAQ-DI $\leq$ 0.75 units	
	PGA $\leq$ 3 units (on a 0–10 scale)	
<b>Established moderate-to-severe ILD</b>	FVC $\geq$ 70%	All 3
	Stable fibrosis and total lung involvement based either on visual read by a radiologist or by computer quantification	
	No worsening of dyspnea related to ILD	
<b>Raynaud's phenomenon</b>	Mean RCS score $\leq$ 2/10	$\geq$ 2
	RP attack frequency of $\leq$ 7/week (on a 0–10 scale)	
	Mean aggregate daily duration of RP attacks $\leq$ 15 min	
<b>Digital ulcers</b>	$\leq$ 1 active digital ulcers in the past 6 months	All 3
	Low digital ulcers pain scale ( $\leq$ 3) on a 0–10 scale	
	Low SHAQ digital ulcer sub-scale ( $\leq$ 3) on a 0–10 scale	
<b>Scleroderma renal crisis</b>	Stable blood pressure on anti-hypertensive therapy	All 3
	Serum creatinine within 10% from pre-SRC serum creatinine	
	Transient to no requirement of hemodialysis	
<b>Moderate-to-severe PAH</b>	<b>Modified ESC/ERS (analyzed at time of RHC or first follow-up visit)</b>	$\geq$ 3
	NYHA class I/II	
	6MWD $>$ 440 m	
	RAP $<$ 8 mmHg	
	CI $\geq$ 2.5 L/m <sup>2</sup>	
	<b>or</b>	$\geq$ 2 (non-invasive measures)
	NYHA class I/II	
	6MWD $>$ 440 m	
	BNP of 50 pg/mL or NT-proBNP $<$ 300 pg/mL	
	<b>or</b>	
<b>REVEAL 2.0 risk score <math>\leq</math> 8 (low to intermediate)</b>		

Tabella 2. Criteri di attività della SSc [21]

Invece, i criteri di severità, illustrati nella Tabella 3, sono stati identificati e validati da più tempo.

Organ system	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (endstage)
1. General	<b>Wt loss &lt; 5%;</b> <b>PCV 37.0%+;</b> <b>Hb 12.3+ Gm/dl</b>	<b>Wt loss 5.0-9.9%;</b> <b>PCV 33.0-36.9%</b> <b>Hb 11.0-12.2 Gm/dl</b>	<b>Wt loss 10.0-14.9%;</b> <b>PCV 29.0-32.9%</b> <b>Hb 9.7-10.9 Gm/dl</b>	<b>Wt loss 15.0-19.9%;</b> <b>PCV 25.0-28.9%</b> <b>Hb 8.3-9.6 Gm/dl</b>	<b>Wt loss 20+ %;</b> <b>PCV &lt; 25.0%</b> <b>Hb &lt; 8.3 Gm/dl</b>
2. Peripheral vascular	<b>No Raynaud's; Raynaud's not requiring vasodilators</b>	Raynaud's requiring vasodilators	Digital pitting scars	Digital tip ulcerations	Digital gangrene
3. Skin	TSS 0	TSS 1-14	TSS 15-29	TSS 30-39	TSS 40+
4. Joint/tendon	FTP 0-0.09 cm	FTP 1.0-1.9 cm	FTP 2.0-3.9 cm	FTP 4.0-4.9 cm	FTP 5.0+ cm
5. Muscle	Normal proximal muscle strength	Proximal weakness, mild	Proximal weakness, moderate	Proximal weakness, severe	<b>Ambulation aids required</b>
6. GI tract	<b>Normal esophagram;</b> <b>normal small bowel series</b>	Distal esophageal hypoperistalsis; small bowel series abnormal	Antibiotics required for bacterial overgrowth	Malabsorption syndrome; episodes of pseudo-obstruction	Hyperalimentation required
7. Lung	<b>DLCO 80+ %;</b> <b>FVC 80+ %;</b> <b>No fibrosis on radiograph;</b> <b>sPAP &lt; 35 mmHg</b>	<b>DLCO 70-79 %;</b> <b>FVC 70-79 %;</b> <b>basilar rales;</b> <b>Fibrosis on radiograph</b> <b>sPAP 35-49 mmHg</b>	<b>DLCO 50-69 %;</b> <b>FVC 50-69 %;</b> <b>sPAP 50-64 mmHg</b>	<b>DLCO &lt; 50 %;</b> <b>FVC &lt; 50 %;</b> <b>sPAP 65+ mmHg</b>	<b>Oxygen required</b>
8. Heart	<b>EKG normal;</b> <b>LVEF 50+ %</b>	<b>EKG conduction defect;</b> <b>LVEF 45-49 %</b>	<b>EKG arrhythmia;</b> <b>LVEF 40-44 %</b>	<b>EKG arrhythmia requiring Rx;</b> <b>LVEF 30-40 %</b>	<b>CHF;</b> <b>LVEF &lt; 30 %</b>
9. Kidney	<b>No Hx SRC with serum creatinine &lt; 1.3 mg/dl</b>	<b>Hx SRC with serum creatinine &lt; 1.5 mg/dl</b>	<b>Hx SRC with serum creatinine 1.5-2.4 mg/dl</b>	<b>Hx SRC with serum creatinine 2.5-5.0 mg/dl</b>	<b>Hx SRC with serum creatinine &gt; 5.0 mg/dl or dialysis required</b>

Tabella 3. Criteri di severità [21]

## 1.6 Quadro clinico

Le manifestazioni cliniche della sclerosi sistemica derivano dalla complessa interazione di tre principali processi patologici: vasculopatia, fibrosi e atrofia dei tessuti colpiti. Questi processi possono manifestarsi in modi diversi nei pazienti affetti dalla malattia. [19,22]

Spesso, la presentazione iniziale della sclerosi sistemica è caratterizzata da segni distintivi, tra cui il fenomeno di Raynaud e il reflusso gastroesofageo. Tuttavia, va notato che in alcuni casi l'esordio può essere aspecifico, ritardando significativamente la diagnosi e di conseguenza impattando negativamente sulla prognosi. Altri modi in cui la sclerosi sistemica può esordire includono un marcato coinvolgimento cutaneo e articolare, evidenziato da dita edematose e gonfie (note come "puffy fingers") e segni di infiammazione sia a livello delle articolazioni che

della pelle; sintomi costituzionali come astenia, affaticabilità e perdita di peso e infine si possono presentare segni e sintomi legati al coinvolgimento di organi specifici.

Dunque, la varietà nella modalità di presentazione della sclerosi sistemica sottolinea la sua complessità e la sfida è rappresentata dalla capacità di effettuare diagnosi precoce. [25]

### 1.6.1 Fenomeno di Raynaud

Il fenomeno di Raynaud (RP) è una condizione episodica e vasospastica che si manifesta principalmente con la compromissione vascolare delle dita delle mani e dei piedi in risposta all'esposizione al freddo o a fattori di stress emotivo. Mentre la maggior parte delle persone (80-90%) sviluppa una forma primaria "idiopatica" del fenomeno, esistono anche forme secondarie (SRP) che possono essere scatenate da una vasta gamma di condizioni mediche e farmacologiche. Indipendentemente dalla causa sottostante, il RP ha un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti, poiché può portare a ischemia digitale persistente, ulcere e persino gangrena. L'incidenza del fenomeno di Raynaud nella popolazione generale è approssimativamente del 5%, sebbene alcuni studi abbiano riportato un'incidenza più elevata, fino al 12% soprattutto tra le donne e particolarmente nelle fasce di età più giovani; mentre nei maschi, l'incidenza sembra aumentare in modo proporzionale all'età, con valori superiori al 5% riscontrati principalmente nella popolazione anziana. Questo potrebbe essere dovuto all'aumento dell'esposizione professionale a fattori scatenanti o allo sviluppo di vasculopatie periferiche con l'invecchiamento. La forma primaria del RP di solito si manifesta prima dei 30 anni, mentre il riscontro del fenomeno in persone di età superiore ai 40 anni è spesso indicativo di una forma secondaria.

La patogenesi del RP coinvolge una complessa interazione di fattori genetici, neurali, vascolari e intravascolari. Questi includono alterazioni nella regolazione della temperatura locale, disregolazione dei recettori  $\alpha$ -adrenergici, aumento delle sostanze vasocostrittrici e diminuzione delle sostanze vasodilatatorie, nonché l'attivazione anomala di leucociti e piastrine, deformazione degli eritrociti e deficit della fibrinolisi. Dal punto di vista clinico, gli attacchi tipici di RP comportano una sequenza trifasica, dove inizialmente avremo un pallore cutaneo dovuto alla vasocostrizione delle arterie digitali, seguito da una cianosi con un colore bluastro causato dalla stasi e dalla riduzione dell'ossigeno nelle aree colpite e infine si verifica un arrossamento dovuto alla riperfusione e all'iperemia reattiva. [figura 2]

Va sottolineato che i pazienti non sempre attraversano tutte e tre le fasi, specialmente nella forma secondaria associata alla sclerosi sistemica (SSc), dove è comune una presentazione con due fasi senza la prima fase di pallore cutaneo.



Figura 2. Evoluzione del Fenomeno di Raynaud.

- a) colore biancastro delle mani provocato da una diminuzione dell'apporto di sangue nel microcircolo
- b) colorazione bluastro causata dal ritorno del flusso sanguigno ricco di anidride carbonica a causa del blocco precedente
- c) colore rosso intenso causato dal ripristino del microcircolo ed un maggior afflusso di sangue ricco di ossigeno

La diagnosi del fenomeno di Raynaud inizia con un esame clinico completo, con particolare attenzione alle estremità e alla ricerca di segni cutanei o altri segnali di un disordine sistemico sottostante, come ulcere digitali, cicatrici da morso di ratto, sclerodattilia e teleangectasie. Ricordando che la sindrome di Raynaud non colpisce necessariamente solo le estremità acrali, bensì può interessare anche altri distretti vascolari, quali labbra, naso, orecchie e capezzoli.

Inoltre, in presenza di altri segni e/o sintomi e fattori di rischio, ulteriori indagini si rendono necessari, in primis il profilo anticorpale e la capillaroscopia periungueale [FIGURA 3]. Quest'ultimo è un esame non invasivo che consente una visualizzazione dettagliata del letto capillare. Viene solitamente eseguita alla base delle unghie, dove i capillari sono paralleli alla superficie cutanea, in particolare sul quarto dito della mano non dominante. I capillari normali presentano un aspetto uniforme e regolare a forma di forcina, mentre nei pazienti affetti da SSc si osservano alterazioni strutturali progressive, tra cui emorragie, capillari "giganti", perdita del letto capillare ("drop out"), aree avascolari estese e tentativi anomali di neoangiogenesi riparativa. [26]

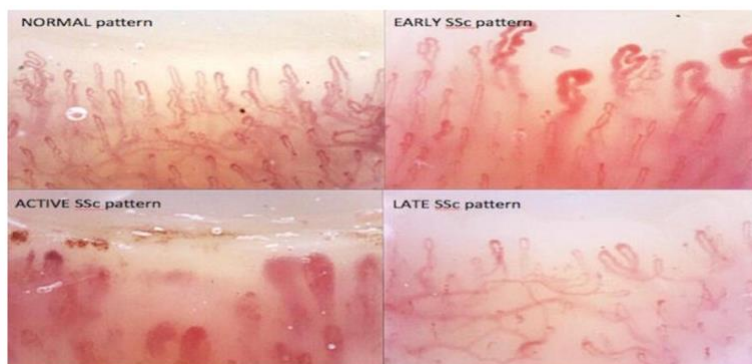


Figura 3 Evoluzione del danno capillare di un paziente affetto da SSc.

## 1.6.2 Manifestazioni cutanee

Le manifestazioni cutanee rappresentano uno dei tratti distintivi e più comuni della sclerosi sistemica (SSc) e sono presenti nella quasi totalità dei pazienti, ad eccezione della forma "sine scleroderma". [25] Queste manifestazioni cutanee offrono una "finestra" chiara per comprendere il processo patologico sottostante e possono essere utilizzate per distinguere due principali sottogruppi di SSc: la forma limitata e la forma diffusa. [26] Nella forma diffusa della malattia (30-40% dei casi), la sclerosi cutanea si estende oltre i gomiti e le ginocchia e può coinvolgere anche il volto, tale forma è caratterizzata da diverse fasi evolutive delle manifestazioni cutanee. Inizialmente, c'è la fase edematosa, che può durare da 6 a 12 mesi, durante la quale si verifica un gonfiore della pelle, spesso più evidente nelle mani e nelle dita (noto come "puffy fingers"). Segue la fase indurativa o fibrotica, che può durare da 1 a 4 anni o più. Durante la fase indurativa la pelle diventa più spessa, tesa e aderente ai tessuti sottostanti, assumendo un aspetto "a salsicciotto" e talvolta diventando lucida, la condizione peggiora fino ad arrivare ad avere dita secche, spesse e ruvide al tatto, caratterizzate dalla cosiddetta "sclerodattilia", che rende difficile chiudere la mano a pugno o indossare anelli.

(La sclerosi cutanea delle dita e l'adesione della pelle ai tessuti circostanti possono portare a una posizione fissa in flessione delle dita, nota come "mani ad artiglio", riducendo significativamente la capacità del paziente di svolgere attività quotidiane e lavorative).

[27]

Nell'ultima fase, detta fase atrofica, la pelle diventa più lassa e fragile, con una consistenza ridotta, assottigliamento e ulteriore aderenza ai tessuti sottostanti. Le ulcere

digitali e le cicatrici residue, spesso chiamate "a morso di ratto", rappresentano una delle principali complicanze delle manifestazioni cutanee nella SSc. Questa grave ischemia digitale che si viene a formare è aggravata (nel 90% dei casi) da un sottostante fenomeno di Reynaud. Tuttavia, in una piccola percentuale di casi le ulcere che si verificano sulle superfici estensorie, soprattutto sulle mani, possono essere dovute alla tensione della pelle e ai traumi ripetuti.

In ogni caso, data l'importante compromissione del microcircolo le ulcere tendono a guarire molto lentamente e nonostante i trattamenti medici si arriva spesso all'amputazione. Le infezioni sovrapposte, causate da batteri come lo *Staphylococcus aureus*, l'*Escherichia coli* e l'*Enterococcus faecalis*, sono una complicanza aggiuntiva che può ritardare ulteriormente la guarigione. [28]

Il coinvolgimento cutaneo può influenzare anche l'aspetto del viso, conferendo un aspetto inespressivo noto come "facies sclerodermica". La pelle del viso può diventare cerosa, con una riduzione delle rughe statiche e dinamiche e un assottigliamento del naso e delle labbra. La xerosi cutanea, causata dalla perdita delle ghiandole annessiali, può portare a piccole rughe intorno alle labbra, che diventano più sottili (microcheilia). La limitazione dell'apertura orale (microstomia), spesso accompagnata da xerostomia dovuta alla fibrosi delle ghiandole salivari, può ostacolare l'assunzione di cibi solidi, le cure dentistiche e altre attività quotidiane. Possono essere presenti altri segni cutanei come calcinosi, disturbi della pigmentazione, prurito, alterazioni ungueali e teleangectasie.

Le alterazioni pigmentarie si presentano in oltre la metà dei pazienti e possono essere caratterizzate da iperpigmentazione (melanodermia) o al contrario da ipopigmentazione

(pseudovitiligo) associata però a piccole zone di iperpigmentazione perifollicolare, con aspetto “a sale e pepe”.

La calcinosi cutanea, invece, è il risultato della deposizione di cristalli di idrossiapatite nella matrice extracellulare del derma e dei tessuti sottocutanei, si presenta nel 10-25% e si associa a dolore, ulcerazione, infezione e contrattura delle articolazioni.

Possono presentarsi teleangectasie: dilatazioni non infiammatorie delle venule post-capillari superficiali che sbiancano alla digitopressione. Si riscontrano nel 40-70% dei pazienti e si presentano comunemente sul volto, sulle labbra e a livello della mucosa orale.

L'elevato numero di teleangectasie è correlato alla presenza di ipertensione arteriosa polmonare, anomalie alla capillaroscopia periungueale, ulcere digitali e un maggior interessamento sistemico.

Il prurito rappresenta un sintomo significativo in questa condizione e viene segnalato da circa il 40% dei pazienti, in genere localizzato principalmente sulla testa, sulla schiena e sulla parte dorsale delle mani. Condizione aggravata dalla secchezza della pelle (xerosi cutanea), che è una conseguenza della perdita degli annessi cutanei, e ha un impatto notevole sulla qualità della vita dei pazienti. Anche le unghie subiscono modificazioni: diminuiscono di dimensioni, si arricciano e talvolta scompaiono (onicolisi). [27]

Dato che la sclerosi sistemica è una malattia con un andamento altamente variabile e imprevedibile nell'interessamento cutaneo, nel tempo sono stati sviluppati dei punteggi per valutare in modo semiquantitativo l'entità del coinvolgimento cutaneo. Tra questi, il più utilizzato è il cosiddetto score cutaneo di Rodnan modificato o MRSS [figura 4a]. Questo score valuta l'ispessimento cutaneo di 17 aree corporee differenti, assegnando ad



ognuna un punteggio da 0 a 3 (0: spessore normale; 1: ispessimento minimo; 2: ispessimento moderato, cute non mobile rispetto ai piani sottostanti; 3: ispessimento grave, cute non sollevabile in pliche), con un punteggio massimo ottenibile di 51 punti. Nelle forme diffuse, in particolare, questo punteggio ha un importante valore prognostico. [3]

Figura 4a. Valutazione della gravità cutanea nella SSc mediante il MRSS. [23]

**ASSESSING SKIN SEVERITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS BY THE MRSS**

**(a) Histologic correlation of skin score grades**

1                      2                      3  
Skin score grade

**(c) Standard recording of MRSS**

1 - Uninvolved  
2 - Mild thickening  
3 - Moderate thickening  
4 - Severe thickening

Date \_\_\_\_\_  
ID \_\_\_\_\_

0 1 2 3 Face  
0 1 2 3 Abdomen  
0 1 2 3 Chest

Upper arm 0 1 2 3

Forearm 0 1 2 3

Hand 0 1 2 3

Fingers 0 1 2 3

Thigh 0 1 2 3

Leg 0 1 2 3

Foot 0 1 2 3

0 1 2 3 Upper arm

0 1 2 3 Forearm

0 1 2 3 Hand

0 1 2 3 Fingers

0 1 2 3 Thigh

0 1 2 3 Leg

0 1 2 3 Foot

Total \_\_\_/51

**(b) Palpation of skin to assess MRSS**

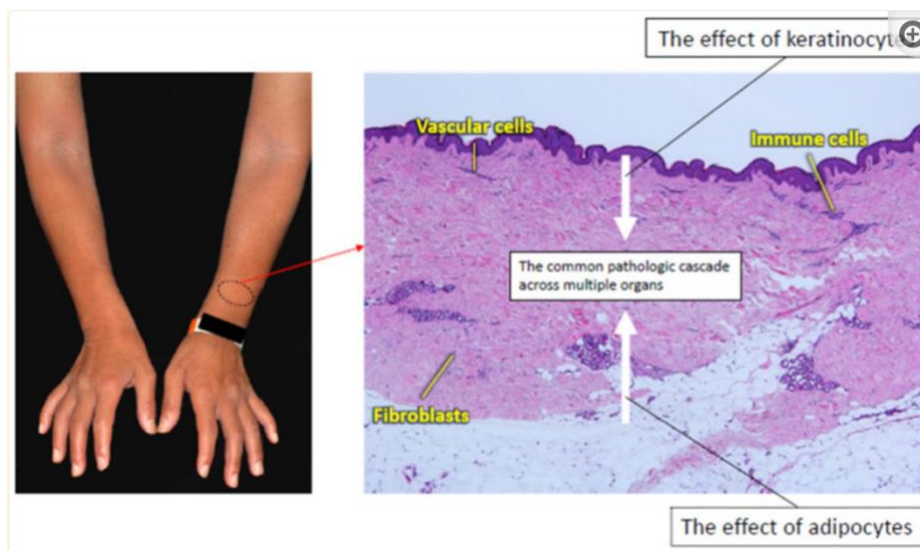


Figura 4b. Quadro istologico di cute in corso di SSc.

La cascata patologica comune nella SSc viene modificata da cheratinociti e adipociti. I cheratinociti producono vari fattori legati all'attivazione dei fibroblasti, gli adipociti servono come potenziale fonte di miofibroblasti transdifferenziandosi in cellule mesenchimali e producono una varietà di adipochine coinvolte nello sviluppo della SSc.

Una serie di studi scientifici hanno ampiamente evidenziato la capacità dei cheratinociti di facilitare l'aggravarsi della fibrosi sia cutanea che sottocutanea. Questo fenomeno sembra essere potenziato dalla sovraespressione (up-regulation) di specifiche molecole, le quali sono strettamente correlate all'interazione dell'epidermide nel contesto della SSc. Tra queste molecole è possibile identificare l'endotelina-1 [28], TGF- $\beta$ , CCL2, il fattore di crescita endoteliale vascolare, il recettore dell'IL-21[29], citocheratine particolarmente rilevanti nel processo di guarigione delle ferite (come la cheratina 6 e la cheratina 16), [30] IL-1 $\alpha$ , CTGF, IL-6, TNF- $\alpha$ , CCL5, psoriasina e galectina-7. Inoltre, considerando il marcato potenziale pro-fibrotico di molecole come IL-1 $\alpha$ , CTGF e IL-6, è plausibile ipotizzare che i cheratinociti nella SSc abbiano un ruolo diretto nell'attivazione dei fibroblasti dermici [Figura 4a]. [31,32,33,34].

Procedendo nell'analisi dei processi patogenetici associati alla SSc cutanea, è emerso, come precedentemente menzionato, che i miofibroblasti possono originare dalla differenziazione di cellule non propriamente fibroblastiche residenti all'interno di un microambiente con caratteristiche pro-fibrotiche. [34,35] Dunque è importante sottolineare il ruolo degli adipociti sottocutanei, cellule dotate di notevole plasticità, in grado di transdifferenziarsi in miofibroblasti. Parallelamente, gli adipociti sono capaci di secernere un ampio spettro di adipochine, molecole dotate di effetti pleiotropici su vari tipi cellulari, mediati attraverso meccanismi autocrini, paracrini ed endocrini. Una perturbazione dell'equilibrio delle adipochine, imputabile alla perdita o a una disfunzione degli adipociti stessi, potrebbe quindi concorrere all'instaurarsi dei processi infiammatori, vasculopatici e fibrotici tipicamente associati alla SSc. [36]

### 1.6.3 Manifestazioni muscolo-scheletriche

L'interessamento muscolare nella sclerosi sistemica (SSc) presenta una prevalenza stimata tra il 5% e il 96%, questa considerevole variabilità può essere attribuita alla mancanza di una definizione uniformemente accettata della miopatia associata alla SSc e alle differenze tra le diverse forme della malattia. In particolare, il coinvolgimento muscolare sembra essere più frequente nei pazienti con SSc diffusa rispetto a quelli con SSc limitata e nelle persone esposte a fattori ambientali di forte rischio, come il silicio. Va sottolineato che molti sintomi clinici e marcatori di laboratorio delle miopatie mancano di specificità; pertanto, la miopatia associata alla SSc può anche essere parte

del quadro clinico di una seconda patologia autoimmune sovrapposta. [38] Nella pratica clinica è necessario considerare l'overlap tra sindromi, di fatto l'11% dei pazienti con SSc soddisfa criteri diagnostici per la polimiosite o dermatomiosite. [39]

L'interessamento muscolare nei pazienti con sclerosi sistemica coinvolge sia la muscolatura liscia (in particolare quella vascolare e digestiva), sia quella striata. Esistono tre diverse forme di miopatia associate a SSc: miopatia da disuso, miopatia primitiva e sindrome di overlap con polimiosite/dermatomiosite. Queste tre condizioni sono accumulate dalla tipica sintomatologia di dolore (mialgia) e debolezza muscolare. Nella miopatia primitiva, la debolezza muscolare è principalmente simmetrica e coinvolge gli arti in modo prossimale, più raramente può verificarsi anche una debolezza distale, ma è difficile distinguerla dalle limitazioni dei movimenti dovute all'alterazione cutanea o articolare legate alla malattia.

La muscolatura cardiaca può essere a sua volta coinvolta esitando in miocardite, scompenso cardiaco, pericardite e aritmie; mentre l'interessamento dei muscoli respiratori è tipico solo nella sindrome di overlap con polimiosite/dermatomiosite.

È di fondamentale importanza valutare l'interessamento muscolare in questi pazienti, poiché è associato a un aumento della mortalità e a una ridotta qualità della vita a causa delle molteplici limitazioni funzionali. [40,41]

La valutazione inizia con il test manuale muscolare (MMT), che misura la forza muscolare del tronco e degli arti superiori e inferiori (muscoli prossimali e distali), seguono i risultati degli esami di laboratorio che includono la misurazione di enzimi come la creatinichinasi (CK), l'aldolasi e la lattato deidrogenasi (LDH), oltre alla ricerca di autoanticorpi specifici per la sindrome di overlap, come il Pm-Scl. Gli esami strumentali,

come l'elettromiografia (EMG), la risonanza magnetica e la biopsia muscolare (considerata il gold standard), possono rivelare infiltrati infiammatori a base di linfociti T CD4+ e B, complemento e fibrosi in diverse parti del muscolo. Infine, per valutare il coinvolgimento del muscolo cardiaco è bene effettuare un elettrocardiogramma (ECG) e un'ecocardiografia.[42]

In associazione al coinvolgimento muscolare possono comparire segni di coinvolgimento articolare, soprattutto nella forma diffusa di SSc, interessando circa il 46-95% dei pazienti. Le principali manifestazioni compaiono nelle mani e nei polsi e includono dolore articolare (artralgie), infiammazione delle articolazioni (sinovite), contratture articolari e sfregamenti dei tendini. L'artrite può essere poliarticolare (la forma più comune), oligoarticolare o monoarticolare, e in alcuni casi può somigliare all'artrite reumatoide; pertanto, la diagnosi di conferma si basa sulla ricerca di anticorpi anti-citrullina e fattore reumatoide, oltre all'analisi del liquido sinoviale e alla radiografia per identificare eventuali erosioni articolari.

Infine, sebbene sia una manifestazione rara, l'apparato scheletrico può essere coinvolto con condizioni come l'acroosteolisi delle falangi distali di mani e piedi, e un aumento del rischio di osteoporosi secondaria a carenza di vitamina D. [43]

#### 1.6.4 Manifestazioni gastro-intestinali

Il coinvolgimento del sistema gastroenterico rappresenta il secondo distretto più frequentemente interessato nella sclerosi sistemica (SSc), colpendo fino al 90% dei pazienti. Questo coinvolgimento ha un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti e può contribuire a una mortalità compresa tra il 6% e il 12%.

La sequenza patogenetica specifica alla base è la medesima che porta a fibrosi tissutale, infatti, si osservano lesioni vascolari fibro-proliferative che coinvolgono arterie e arteriole, un aumento nella produzione di fattori di crescita pro-fibrotici e alterazioni nell'immunità. In particolare, nel tratto gastrointestinale si osserva la presenza di autoanticorpi diretti contro il recettore muscarinico 3, così facendo bloccano la liberazione di acetilcolina nel tratto gastrointestinale, compromettendo la risposta colinergica di muscoli lisci, alterando la motilità. [44]

L'attivazione dei fibroblasti in miofibroblasti attraverso il TGF- $\beta$  porta all'incremento della produzione di collagene, causando danni strutturali e contribuendo alle alterazioni della motilità. Tutto ciò favorisce la comparsa di condizioni come l'esofago di Barrett, la gastroparesi, il malassorbimento e l'incontinenza fecale.

Nella regione orale si osserva una fibrosi periorale con microstomia, ispessimento del frenulo sublinguale che porta a rigidità linguale e allargamento dei legamenti periodontali con conseguente caduta dei denti. Circa il 20% dei pazienti sviluppa la sindrome di Sjogren secondaria, che causa xerostomia (bocca secca), difficoltà nella masticazione, scarsa igiene dentale e malnutrizione. Inoltre, circa il 25% dei pazienti presenta disfagia orofaringea, spesso associata a malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) o ispessimento della muscolatura faringo-esofagea prossimale. Questi sintomi contribuiscono alla malnutrizione e alla perdita di peso comuni in questa malattia.

L'esofago è spesso coinvolto in modo significativo, interessando tra il 75% e il 90% dei pazienti, le manifestazioni tipiche includono reflusso gastroesofageo, con sintomi iniziali come rigurgito acido, bruciore di stomaco, odinofagia e disfagia. Nelle fasi avanzate, la difficoltà del passaggio dei cibi può portare al vomito, più raramente si possono anche

sperimentare sintomi associati alla MRGE, come tosse cronica, raucedine, faringite, laringospasmo e asma. Le indagini strumentali, come la manometria, mostrano inizialmente una riduzione o assenza di peristalsi nell'esofago inferiore, seguita da dilatazione e infine atonia, tutto ciò associato ad una riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore (LES). L'esofago di Barrett è la peggiore delle complicazione e si verifica in pazienti con MRGE a lungo termine ed è associato a esofagite da reflusso e stenosi.

Lo stomaco può presentare l'ectasia vascolare dell'antro gastrico, nota come GAVE (gastric antral vascular ectasia), e la gastroparesi. La GAVE sembra avere gli stessi principi fisiopatologici che portano alla sindrome di Reynaud, ovvero, alla base è caratterizzata da un'ectasia dei capillari della mucosa gastrica. Clinicamente, può manifestarsi con anemia sideropenica, sanguinamento occulto, melena ed ematemesi. La gastroparesi invece, è causata da una disfunzione autonoma dello stomaco, che comporta una ridotta compliance gastrica e rallentamento dello svuotamento gastrico, determinando sazietà precoce, nausea, vomito, dolore addominale, gonfiore e distensione, contribuendo alla malnutrizione. La valutazione del ritardo nello svuotamento gastrico può essere diagnosticato mediante scintigrafia o l'endoscopia digestiva, considerato l'esame gold standard in questo caso, aiuta ad escludere l'ostruzione pilorica, l'infezione da H. Pylori e la gastrite.

Il piccolo intestino è interessato dalla fibrosi della parete, che causa ipomotilità fino all'ileo paralitico, il quale si manifesta con intestino dilatato, rigido e ipomobile. Più del 50% dei pazienti con coinvolgimento intestinale presenta anche la sovracrescita batterica dell'intestino tenue, nota come SIBO (small intestinal bacterial overgrowth), che può

causare sintomi come la pneumatosi cistica intestinale, pseudo-ostruzione e diverticoli digiunali. L'imaging trasversale è il metodo di scelta per valutare la pseudo-ostruzione: infatti, evidenzia la dilatazione intestinale senza l'effettiva presenza di ostruzione meccanica. Invece, il gold standard diagnostico per la SIBO risulta essere la coltura microbica dell'aspirato digiunale, positiva se  $CFU > 10^3$ , ma altrettanto utilizzato in ambito clinico è il breath test all'idrogeno, positivo se c'è un aumento dei livelli di metano di 20 parti per milione. [47]

Per quanto riguarda la pneumatosi intestinale, viene diagnosticata radiologicamente mediante la visualizzazione di cisti all'interno della parete intestinale, dovute alla presenza di aria nella mucosa e nella sottomucosa. Pur essendo una condizione benigna e sintomatica, talvolta comporta la comparsa di pneumoperitoneo spontaneo. I diverticoli, allo stesso modo, vengono visualizzati radiologicamente; si tratta di diverticoli veri, in cui ogni strato della parete protrude nei punti in cui la muscolatura liscia risulta atrofica.

L'interessamento colico è presente nel 20-50% dei pazienti ed è principalmente dovuto a una ridotta motilità colica e transito intestinale prolungato, il quale si manifesta con grave costipazione, fecalomi, megacolon, volvolo, teleangectasie, diverticoli, stenosi, ulcere e pseudo-ostruzioni. L'interessamento anorettale è presente nel 50-70% dei pazienti e può causare incontinenza fecale, difficoltà nella defecazione, dolore e tenesmo. La diagnosi si basa su valutazioni cliniche e strumentali, come la manometria anorettale e la colpocistodefecografia.



Infine, la positività agli anticorpi anti-mitocondrio nella SSc predispongono anche alla cirrosi biliare primitiva (PBC) a livello epatico, ma fortunatamente la prognosi di questa forma è migliore rispetto alla forma di PBC isolata. [45,46]

#### 1.6.5 Manifestazioni renali

L'interessamento renale nella sclerosi sistemica è una complicanza presente nel 60-80% dei casi, spesso si manifesta nei primi due anni di malattia e progredisce di pari passo ai sintomi cutanei, la sua manifestazione più grave è detta “crisi renale sclerodermica”.

Inizialmente, i pazienti possono essere asintomatici o presentare solo lievi segni di coinvolgimento renale, come ipertensione arteriosa, proteinuria, microematuria e occasionalmente la presenza di cilindri nel sedimento urinario; altri pazienti possono mostrare una leggera disfunzione renale con ridotta velocità di filtrazione glomerulare (GFR) inferiore a 90 ml/min e cambiamenti bioptici come fibrosi tissutale e vasculopatia. Queste alterazioni, di solito, non progrediscono se adeguatamente trattate e la funzione renale tende a ridursi in modo simile alla popolazione generale, tuttavia, la presenza di ipertensione arteriosa e moderata proteinuria può accelerare la progressione verso una malattia renale cronica allo stadio terminale più precoce rispetto alla popolazione generale. Nonostante la progressione lenta, l'interessamento renale è associato a un aumentato rischio di mortalità, che risulta essere tre volte maggiore. Gli anticorpi anti-dsDNA e gli ANCA positivi possono essere utili ai fini diagnostici e indicano un elevato rischio di progressione della malattia, anche in assenza di sintomi evidenti. La crisi renale sclerodermica (CRS) colpisce circa il 10% di tutti i pazienti affetti da sclerodermia, spesso si manifesta nei primi 3-5 anni di malattia ed è una delle complicazioni più gravi.

Alcuni fattori di rischio per lo sviluppo della CRS includono il coinvolgimento cutaneo diffuso (il principale fattore di rischio), l'etnia afroamericana, la presenza di specifici autoanticorpi (anti-Ro, anti RNA-polimerasi III), l'uso di alcuni farmaci come corticosteroidi e ciclosporina, e la presenza di altre malattie concomitanti come l'ipotiroidismo. [49]

Dal punto di vista fisiopatologico, il danno alle cellule endoteliali provoca un ispessimento dell'intima delle arterie interlobulari e arcuate, al contempo l'adesione e l'aggregazione delle piastrine possono portare a stenosi o completa occlusione del lume vascolare, riducendo la perfusione renale, soprattutto nella corticale. Questo processo porta all'iperplasia dell'apparato juxtaglomerulare e all'aumento della produzione di renina, con conseguente rialzo della pressione arteriosa.

La CRS si manifesta proprio con l'insorgenza improvvisa di ipertensione di entità moderata o grave e insufficienza renale acuta senza segni di glomerulonefrite. I pazienti possono presentare sintomi come cefalea, visione offuscata, convulsioni, edema polmonare acuto, scompenso cardiaco acuto, anemia emolitica e trombocitopenia. I pazienti possono presentare un normale aspetto del sedimento urinario, con una proteinuria solitamente inferiore a 1 g/die e la presenza di cilindri è rara, dai test di laboratorio si osserva un aumento della creatininemia, anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia e un marcato incremento dell'attività reninica plasmatica. Con il progredire del danno renale, si può arrivare all'oliguria e all'anuria e in alcuni casi, questa condizione può rappresentare un'urgenza medica e portare a insufficienza renale cronica o a morte. Nel raro caso della positività agli anticorpi anti-

topoisomerasi I si ha un rischio aumentato di rapida progressione della malattia e a un esito sfavorevole, portando a morte molto rapidamente. [48]

Raramente, in circa il 15% dei casi, la CRS può presentarsi con una pressione sanguigna normale, ed è quindi definita come CRS normotensiva. Ad ogni modo, con l'introduzione degli ACE-inibitori, la mortalità associata alla CRS è notevolmente diminuita, passando dal 76% a meno del 10%. Tuttavia, nonostante questo miglioramento, la prognosi complessiva dei pazienti con coinvolgimento renale rimane critica. [50]

#### 1.6.6 Manifestazioni polmonari

Nella sclerosi sistemica, i problemi legati ai polmoni possono manifestarsi attraverso due quadri clinici distinti ma talvolta concomitanti: l'interstiziopatia polmonare (ILD - Interstitial Lung Disease) e l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH - Pulmonary Arterial Hypertension). L'ILD, rappresentata principalmente dalla fibrosi polmonare, è una complicanza frequente, riscontrata in circa l'80% delle HR-TC (TC ad alta risoluzione) e nel 90% degli esami post-mortem condotti su pazienti affetti da SSc. In un sottogruppo di pazienti (circa il 25-30%), la fibrosi progredisce verso un quadro di interstiziopatia polmonare; in alcuni individui il danno polmonare può rimanere stabile per molti anni; in altri la condizione progredisce gradualmente, con una mortalità che sfiora il 40% entro 10 anni dalla diagnosi. Data la significativa implicazione nella mortalità, è fondamentale iniziare a condurre test diagnostici e di monitoraggio il prima possibile per intervenire efficacemente quando la malattia è ancora gestibile. Essendo il coinvolgimento polmonare molto lento e progressivo, i pazienti non manifestano sintomi particolarmente evidenti all'esordio, perciò conoscere e individuare i fattori di rischio legati al

peggioramento della condizione polmonare è fondamentale. I fattori di rischio ad oggi individuati sono l'etnia afroamericana, di sesso maschile, la forma diffusa della malattia, la positività agli autoanticorpi anti-DNA topoisomerasi I, mentre è rara l'associazione con gli autoanticorpi anti-centromero.

Il processo patologico inizia con lesioni ripetute delle cellule epiteliali ed endoteliali dei polmoni, attivando sia il sistema immunitario innato che quello adattivo. Ciò porta al reclutamento e all'attivazione dei fibroblasti, che si trasformano in miofibroblasti, causando un aumento della produzione di collagene e, di conseguenza, fibrosi. Il TGF- $\beta$  è uno dei principali attori in questo processo fibrotico, poiché promuove sia il reclutamento delle cellule immunitarie, tra cui i macrofagi, che la deposizione diretta di collagene. Inoltre, si è osservato un aumento dei livelli di trombina nei pazienti affetti da SSc, che può contribuire alla fibrosi stimolando la proliferazione dei fibroblasti. Altri elementi coinvolti includono citochine infiammatorie come l'IL-6 e i macrofagi di tipo M2-like, che, insieme all'aumento della proteina C reattiva, accelerano la progressione del danno polmonare. La variabilità nella gravità dell'alterazione architetturale polmonare influenza l'evoluzione della malattia. I pazienti possono essere asintomatici, soprattutto all'inizio, oppure sintomatici, dove i principali sintomi includono dispnea (inizialmente in risposta allo sforzo, poi a riposo), tosse secca e affaticamento. All'esame obiettivo, possono essere presenti crepitii bilaterali alla base dei polmoni, mentre le prove di funzionalità respiratoria mostrano tipicamente un quadro restrittivo, con riduzione di vari parametri, e la HRCT (Tomografia Computerizzata ad Alta Risoluzione) mostra spesso un pattern NSIP (Non Specific Interstitial Pneumonia), con opacità a vetro smerigliato periferiche e risparmio subpleurico. Questo pattern è spesso accompagnato da fibrosi reticolare, bronchiectasie da trazione e bronchiolectasie con distribuzione

simmetrica. In una minoranza di pazienti (10%), si può riscontrare un quadro UIP (Usual Interstitial Pneumonia) caratterizzato da fibrosi a nido d'ape al posto delle opacità a vetro smerigliato. L'esame del lavaggio bronco alveolare (BAL) spesso mostra un'iperreattività cellulare con un aumento di macrofagi alveolari, neutrofili ed eosinofili. La biopsia polmonare a cielo aperto è considerata il gold standard diagnostico ma viene eseguita solo in casi selezionati a causa della sua invasività e della sua limitata sensibilità e specificità rispetto all'imaging, per cui non risulta fondamentale per la diagnosi e nemmeno per il trattamento. [51,52]

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è un'altra grave complicanza della sclerosi sistemica che colpisce circa il 10% dei pazienti ed è caratterizzata da una sopravvivenza media di soli 3 anni. Inoltre, questa forma di PAH, quando è associata alla SSc, risponde meno al trattamento rispetto alla PAH idiopatica. Le cause sottostanti alla PAH nella SSc non sono ancora completamente comprese e possono variare da paziente a paziente, il che rende questa condizione particolarmente grave. La PAH è definita come una condizione patologica ed emodinamica caratterizzata da una pressione media nell'arteria polmonare (mPAP)  $\geq 25$  mmHg, valutata tramite cateterismo cardiaco destro, che rappresenta il gold standard. Questa procedura coinvolge l'uso di un catetere Swan-Ganz per misurare le pressioni vigenti in atrio e ventricolo destro, nonché le pressioni polmonari (sistolica, diastolica, media), la pressione di incuneamento (PAWP) e la portata cardiaca, che viene calcolata mediante la termodiluizione o il metodo di Fick.

L'ipertensione arteriosa polmonare può essere suddivisa in due categorie principali: pre-capillare e post-capillare. La forma pre-capillare è caratterizzata da una pressione di incuneamento (PAWP)  $\leq 15$  mmHg e resistenza vascolare polmonare (PVR)  $\geq 3$  WU,

mentre la forma post-capillare è caratterizzata da una PAWP > 15 mmHg e una PVR nella norma. Dal punto di vista della fisiopatologia, la PAH può essere classificata in 5 gruppi distinti: il gruppo 1 comprende la forma idiopatica, il gruppo 2 è associato a problematiche cardiache, il gruppo 3 è legato all'ipossia o a problematiche polmonari, il gruppo 4 è causato da tromboembolismo polmonare e il gruppo 5 è di eziologia sconosciuta o multifattoriale. Inoltre, tornando alla classificazione basata sulla localizzazione delle problematiche vascolari, le forme dei gruppi 1, 3 e 4 sono considerate pre-capillari, mentre quelle del gruppo 2 sono post-capillari.

Per quanto riguarda la PAH associata alla sclerosi sistemica, essa può presentare diversi fenotipi a causa della complessità dei meccanismi fisiopatologici coinvolti. Tra i fenotipi più comuni ci sono l'ipertensione arteriosa polmonare da malattia del connettivo (gruppo 1), che è causata dalla vasculopatia polmonare, l'ipertensione arteriosa polmonare secondaria a disfunzione cardiaca sinistra derivante dalla fibrosi cardiaca (gruppo 2) e l'ipertensione arteriosa polmonare secondaria a interstiziopatia polmonare (gruppo 3).

Non è da escludere che data la complessità della patologia, ci siano dei quadri di overlap tra le categorie di PAH.

La PAH è più frequentemente riscontrata nei pazienti di sesso femminile di età superiore ai 60 anni, specialmente in quelli con la variante diffusa della SSc e con ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO inferiore al 50%.)

Inizialmente, l'ipertensione polmonare (PAH) può essere asintomatica e successivamente manifestare sintomi aspecifici, come dispnea progressiva e affaticamento. Tuttavia, se non trattata adeguatamente, questa malattia progredisce rapidamente verso lo scompenso cardiaco congestizio, che può portare alla morte del paziente in circa due anni dalla

diagnosi. La sospetta presenza di PAH può essere basata su sintomi e segni clinici, come il rinforzo del secondo tono all'auscultazione nel focolaio polmonare, possono emergere anomalie nei risultati dei test di laboratorio, come un aumento dei livelli di BNP (peptide natriuretico di tipo B) e del NT-pro-BNP (peptide natriuretico di tipo N-terminale pro), insieme a reperti elettrocardiografici quali deviazione assiale destra e onde P polmonari. Ulteriori indizi di PAH possono emergere da alterazioni delle funzioni polmonari, come una ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) inferiore al 55%, pur mantenendo normali la capacità vitale forzata (FVC) e la capacità polmonare totale (TLC).

A questo punto, diventa essenziale eseguire ulteriori accertamenti per confermare la diagnosi di PAH e valutare l'eventuale coinvolgimento cardiaco. L'ecocardiografia rappresenta il metodo di valutazione più affidabile in questo contesto, questa procedura consente la misurazione dei volumi delle camere cardiache sinistra e destra, l'analisi delle valvole cardiache, la valutazione del pericardio e la stima della pressione polmonare sistolica (sPAP). La sPAP viene calcolata mediante la misurazione della velocità massima del flusso di rigurgito tricuspidalico (TR Vmax), utilizzando l'equazione semplificata di Bernoulli, che stabilisce una relazione tra la velocità di rigurgito tricuspidalico e il gradiente pressorio di picco del rigurgito stesso. Questo valore viene poi associato a una stima della pressione nell'atrio destro, ottenuta misurando la base del diametro e l'escursione respiratoria della vena cava inferiore. L'ecocardiografia permette anche di calcolare la mPAP, che si attesta tipicamente a valori superiori a 25 mmHg a riposo o oltre 30 mmHg sotto sforzo, oltre a rilevare una sPAP superiore a 40 mmHg, un TR Vmax superiore a 2.8 m/s e la possibile dilatazione dell'atrio o del ventricolo destro.

Data l'alta incidenza di PAH nei pazienti affetti da sclerosi sistemica, è fortemente raccomandato sottoporre tali pazienti a ecocardiografie di controllo almeno una volta all'anno. [53,54,55]

#### 1.6.7 Manifestazioni sessuali

Recenti studi scientifici hanno rivelato che la sclerodermia, può comportare una significativa compromissione della funzione sessuale, che si manifesta con una prevalenza che può raggiungere fino all'80%. Questo dato sottolinea l'importanza di studiare e affrontare questa problematica con grande attenzione, considerando le gravi implicazioni sia fisiche che psicologiche che essa può avere sulla vita dei pazienti affetti da sclerodermia.

Nel caso degli uomini affetti da sclerodermia, la manifestazione più comune della disfunzione sessuale è la disfunzione erettile, legati alla diffusa vasculopatia che caratterizza la sclerosi sistemica. Tuttavia, è incoraggiante notare che questa condizione risponde positivamente al trattamento a lungo termine con farmaci inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

Nel caso delle donne affette da sclerodermia, le complicazioni legate alla sfera sessuale sono principalmente associate a diverse alterazioni. Queste includono modificazioni trofiche, fibrosi nella zona vulvo-vaginale e perineale, e disfunzioni vascolari che interessano i vasi sanguigni che forniscono sangue agli organi genitali femminili. Le manifestazioni principali di queste complicazioni includono secchezza vaginale, ulcere o fissurazioni nella regione vaginale e perianale, dolore durante i rapporti sessuali (dispareunia), riduzione delle dimensioni dell'utero, alterazioni nel ciclo mestruale e un aumento del rischio di aborti spontanei, anche in assenza di positività agli anticorpi antifosfolipidi.



## 1.7 Trattamento e management

La sclerosi sistemica è una patologia che coinvolge tutti gli organi e apparati sin dalle prime fasi di sviluppo, questo rende difficile il suo trattamento e management nel tempo; poiché non dispone di un trattamento specifico per la condizione autoimmune, ma possiamo solo attuare un controllo sulla risposta immunitaria e introdurre farmaci sintomatici al fine di mantenere una qualità di vita accettabile e ridurre la disabilità.

Il fenomeno di Raynaud rappresenta la manifestazione più tipica della sclerodermia, una complicanza per la quale non esiste al momento un trattamento approvato. L'approccio terapeutico prevalente prevede l'impiego di calcio-antagonisti e immunosoppressori, ma ricerche recenti indicano l'efficacia anche di ACE-inibitori, sartani e terapie comportamentali, come il cessare l'abitudine al fumo e l'evitare l'esposizione al freddo delle estremità. Per affrontare le problematiche legate alla vasculopatia periferica, come le ulcere digitali, si opta per terapie sia topiche, che includono debridement, l'uso di antibiotici o, nei casi più gravi l'amputazione, sia farmacologiche basate su analoghi delle prostaglandine e inibitori della fosfodiesterasi 5. Il dolore nel sistema muscoloscheletrico è in genere gestito attraverso fisioterapia e attività fisica regolare, associati all'uso di FANS o prednisolone per il trattamento farmacologico. La malattia può progredire colpendo i polmoni (interstiziopatia polmonare) entro 4-6 anni dal suo insorgere, la diagnosi si avvale principalmente di esami come l'HRTC, riservata a casi con alterazioni spirometriche significative. Il trattamento richiede l'uso di immunosoppressori e terapie di supporto, come l'ossigenoterapia. La terapia in questo caso si basa sull'utilizzo di immunosoppressori, come ciclofosfamide e micofenolato mofetile, anticorpi monoclonali, rituximab e terapia di supporto, come l'ossigenoterapia.

L'ipertensione arteriosa polmonare è un'altra complicanza molto severa la cui diagnosi precoce permette di ridurre notevolmente il rischio di exitus del paziente. Per questo motivo, alla prima diagnosi vengono indagate a fondo la funzione polmonare e cardiaca e qualora compaia un fondato sospetto di PAH viene effettuato subito il cateterismo cardiaco destro, che rappresenta il gold standard diagnostico. Nell'iter non bisogna dimenticarsi dei fattori che aumentano il rischio di sviluppare la PAH, quali gli anticorpi anti-centromero, gli ANA e una malattia di lunga durata, che dunque vanno sempre indagati. Il trattamento si basa sull'utilizzo di antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA), come il Bosentan, l'Ambrisentan e il Macitentan, gli inibitori della 5-fosfodiesterasi, come il Sildenafil e il Tadalafil, gli analoghi delle prostaglandine, come l'Iloprost, gli agonisti del recettore delle prostaglandine, come il Selexipag, e gli agonisti selettivi della guanilatociclasasi, come il Riociguat. [25, 57]

Per quanto riguarda le complicanze gastrointestinali, queste richiedono un approccio multidisciplinare, per cui i pazienti dopo la diagnosi di SSc vengono indirizzati ad un gastroenterologo anche in assenza di effettiva sintomatologia. Gli esami radiologici, sierologici, manometrici ed endoscopici vengono presentati annualmente ai pazienti per indagare la presenza di complicanze e stimare il rischio di malnutrizione. Attualmente, non esistono farmaci che impattino sull'andamento della patologia, bensì la terapia è unicamente sintomatica e prevede principalmente farmaci che inibiscano l'acidità gastrica, in primis gli inibitori di pompa protonica, in associazione a cicli ripetuti di antibiotici e procinetici. [59]

La crisi renale sclerodermica deve essere prevenuta, specialmente nei pazienti a rischio aumentato. Quindi, in questa tipologia di pazienti vengono utilizzati i corticosteroidi solo limitatamente, dato che aumentano il rischio di sviluppare proprio la crisi renale; inoltre,

vengono monitorizzati regolarmente la funzione renale, mediante creatinina, VFG ed esame delle urine, e la pressione arteriosa, che viene misurata a domicilio dal paziente circa tre volte a settimana. Il trattamento si basa sull'utilizzo di ACE-inibitori, che devono essere somministrati solo all'inizio della crisi e non a scopo profilattico. [23, 25]

### 1.8 Prognosi e qualità di vita

La sclerosi sistemica, patologia connettivale connotata da una elevatissima incidenza di mortalità, dove i pazienti manifestano una serie di gravi complicanze che affliggono diversi organi interni, culminando, non di rado, nell'exitus. [Figura 5] Le manifestazioni più significative a tale proposito includono interstiziopatia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare, insufficienza cardiaca, coinvolgimento gastrointestinale ed episodi di crisi renale sclerodermica. [60,61]

Una dettagliata analisi condotta attraverso una metanalisi nel 2014, ha delineato un quadro caratterizzato da un tasso di mortalità standardizzato (SMR) pari a 2.72 (all'interno di un intervallo di confidenza del 95% che oscilla tra 1.93 e 3.93), valore che testimonia una sostanziale elevazione del rischio di mortalità in tali individui in confronto alla generalità della popolazione; tale situazione è ulteriormente aggravata dalla prospettiva di una sopravvivenza che, a partire dalla diagnosi, registra un decremento fino al 74.9% entro il primo quinquennio, arrivando a toccare il 62.5% al decennio.

Nonostante l'evoluzione delle strategie terapeutiche abbiano consentito di modulare alcune delle cause di morte più frequenti, risultando particolarmente efficaci, come ad esempio gli ACE inibitori nelle crisi renali sclerodermiche, persiste tuttavia una marcata inefficacia nel

contravvenire all'andamento intrinseco della patologia, tanto che i fattori causali e i principali fattori prognostici negativi, quali l'anemia, la proteinuria, l'elevata velocità di eritrosedimentazione e la diminuita capacità di diffusione del monossido di carbonio, continuano a rappresentare una sfida ancora oggi presente.

La sclerosi sistemica resta ancora oggi una patologia con elevato impatto sulla qualità di vita del paziente, gravando in maniera importante sul benessere psico-fisico e relazionale, come attestato in maniera oggettiva dal questionario Short Form 36 (SF-36). Questo panorama clinico, alimenta a sua volta un terreno fertile per il manifestarsi di disturbi psicologici e psichiatrici, tra cui ansia, depressione e una profonda paura riguardante le potenziali evoluzioni future della malattia. [60,61,62]

The SCOpE score: predictors of 3-years mortality in SSc patients derived from the EUSTAR cohort

Item	Score
Age 50–65 years	3
Age > 65 years	6
Male sex	1
Diffuse cutaneous disease	1
Scleroderma renal crisis	2
Prominent dyspnea	3
Digital ulcers	1
Contracture	1
Muscle weakness	1
Elevated C reactive protein	4
Proteinuria	3
Left ventricular ejection fraction < 50%	2
Interstitial lung disease	1
Carbon monoxide diffusion capacity < 60% predicted	4
Forced vital capacity < 70% predicted	2

Figura 5. Il punteggio SCOpE varia da 0 a 32 e permette di suddividere i pazienti con SSc in quattro gruppi in base al rischio di mortalità: basso (punteggio da 0 a 4), basso-intermedio (punteggio da 5 a 9), alto-intermedio (punteggio da 10 a 14), alto (punteggio  $\geq$  15). [61]

## CAPITOLO 2

### DANNO CARDIACO

Il cuore emerge come una delle aree più colpite della sclerosi sistemica specialmente dalla forma diffusa, ciò è evidenziato da un'incidenza che oscilla tra il 15% e il 35%, aumentando ulteriormente in sede autoptica, con valori che vanno dal 21% al il 100%. La fibrosi del miocardio è presente dal 50% all'80% dei pazienti, si posiziona come una delle manifestazioni più frequenti e approfondendo il coinvolgimento cardiaco emerge una distinzione tra danno primario e secondario. Il primo, più preponderante, individua nel cuore il bersaglio diretto di un processo ischemico-riperfusivo, attinente ad un "fenomeno di Raynaud cardiaco", determinando un iter di infiammazione e fibrosi focale, che esita in insufficienza cardiaca e aritmie.

La variante secondaria, al contrario, trova la sua origine nel danno renale e polmonare, con un contributo aggiuntivo, specialmente nel paziente anziano, da parte di fattori di rischio cardiovascolari comuni, come diabete e ipertensione arteriosa. La presenza di tali elementi incide profondamente nella creazione di un panorama multifattoriale che rende l'approccio diagnostico e terapeutico molto complicato e delicato. Il cuore della questione risiede in una complessa sovrapposizione dei quadri primario e secondario, che richiede un'esplorazione diagnostica puntigliosa e specializzata; dato che il danno cardiaco spesso elude l'osservazione clinica portando all'exitus il paziente molto rapidamente. Pertanto il monitoraggio assiduo del paziente con SSc diventa di fondamentale importanza. [63]

## 2.1 Danno cardiaco primario

Il danno primario al cuore deriva dai medesimi processi patogenetici innescati dalla sclerosi sistemica, in particolare al microcircolo, l'accumulo eccessivo di collagene che conduce alla fibrosi, e il disordine immunitario. Questi fenomeni interagiscono tra loro in modo stratificato, innescando una cascata di lesioni che affliggono diversi settori cardiaci quali il miocardio, il pericardio e l'endocardio, oltre a dare origine a difetti di conduzione, delineando così un quadro di compromissione multiforme e multifocale. [56]

### 2.1.1 Lesioni miocardiche

L'origine del danno cardiaco risiede nell'ischemia focale derivante da alterazioni microvascolari, il danno ripetitivo a causa dell'ischemia seguita da riperfusione, il processo di fibrosi e l'insorgenza di miocarditi.

Inizialmente il coinvolgimento microcircolatorio vede la presenza di spasmi vascolari che interessano le arterie più piccole e le arteriole coronariche, un processo noto come fenomeno di Raynaud cardiaco. Questo danno cronico e intermittente induce episodi di ischemia focale alternati a momenti di riperfusione, dando origine a lesioni morfologiche che portano all'iperplasia concentrica dell'intima e alla necrosi fibrinoide delle piccole arterie coronariche intramiocardiche, meccanismi alla base della fibrosi interstiziale e della riduzione della riserva coronarica. Uno studio significativo effettuato attraverso la risonanza magnetica cardiaca con l'ausilio dell'adenosina ha messo in luce che il 79% dei pazienti affetti da SSc evidenzia difetti di perfusione subendocardici, sottolineando, inoltre, come l'infarto miocardico acuto, che possono subire questa tipologia di pazienti, non sia tipicamente correlato alla presenza di placche aterosclerotiche occludenti, ma

piuttosto alle citate anomalie microcircolatorie. Questo scenario è complicato dalla progressiva apposizione di collagene prodotto dai fibroblasti su stimolo del TGF- $\beta$ . Tutto ciò esita in un deterioramento significativo della funzione diastolica ventricolare, poiché il ventricolo è reso estremamente rigido, compromettendo gravemente le normali funzioni di riempimento, una condizione diagnosticabile con precisione tramite ecocardiografia standard. La conseguente disfunzione diastolica porta con sé una serie di problematiche correlate, tra cui l'aumento del volume atriale, l'insorgenza di aritmie, tra cui spicca la fibrillazione atriale, la congestione del circolo polmonare e l'edema polmonare, nonché la potenziale evoluzione in una disfunzione ventricolare sistolica, sebbene questo avvenga solo in una minoranza di pazienti. Importante è anche notare come la disfunzione diastolica interessi prevalentemente il ventricolo sinistro, benché recenti ricerche abbiano dimostrato un incremento della prevalenza di disfunzione anche nel ventricolo destro nei pazienti affetti da sclerodermia, in particolar modo in presenza di condizioni preesistenti come l'ipertensione arteriosa. [56, 61,62]

Un'altra condizione patologica che scaturisce dal danno miocardico primario e insorge nelle fasi iniziali è la miocardite, spesso associata a miositi che colpiscono i muscoli scheletrici, un aspetto confermato da un esame effettuato su un campione di 181 pazienti, con un sottogruppo che ha presentato sintomi come dolore toracico, palpitazioni, insufficienza cardiaca e un incremento moderato ma persistente degli enzimi cardiaci. Le indagini diagnostiche, che hanno incluso risonanza magnetica cardiaca e biopsia endomiocardica, hanno rivelato un quadro compatibile con la miocardite. La presentazione clinica della miocardite può essere variabile, includendo sintomi gravi come insufficienza cardiaca, dispnea, dolore toracico, aritmie e disturbi nella conduzione, nonché versamento pericardico. Si evidenzia quindi la necessità di un'alta vigilanza nei

pazienti con SSc che presentano sintomi cardiaci severi improvvisi, nonché in presenza di segni correlati come miosite dei muscoli scheletrici, anomalie della cinetica parietale e altri indicatori. Il sospetto clinico dovrebbe condurre a ulteriori indagini, sia a livello laboratoristico che strumentale, per confermare la diagnosi, mantenendo come gold standard la biopsia endomiocardica.

La terapia richiede un intervento rapido attraverso l'impiego di immunosoppressori, tra cui corticosteroidi, ciclofosfamide e azatioprina, con l'obiettivo di attenuare i sintomi, normalizzare gli enzimi cardiaci e ridurre le anomalie rilevate dalla risonanza magnetica.

[59,64]

### 2.1.2 Lesioni pericardiche

Nel corso della patologia la pericardite si può manifestare sia in forma acuta che cronica, come versamento pericardico, pericardite costrittiva e, più raramente, tamponamento cardiaco. Si denota una variabilità significativa nella prevalenza di queste manifestazioni, oscillando tra il 33 e il 72%, con una incidenza maggiore associata alla forma limitata della malattia. In ogni caso la pericardite si manifesta solo nel 20% dei casi. Il quadro clinico della pericardite acuta sintomatica, viene delineato dalla presenza di dolore toracico, che può variare a seconda della postura del paziente, associato a sintomi come dispnea, sfregamento pericardico, e febbre. Tale condizione può evolversi con l'aggiunta di versamento pericardico di entità variabile. Un versamento di piccola entità tende ad essere asintomatico e non implica un peggioramento della prognosi, mentre un versamento più significativo e rapidamente progressivo può segnalare l'insorgenza di



insufficienza cardiaca e renale, una condizione clinicamente grave che richiede intervento immediato. Ancora più raro è il tamponamento cardiaco, condizione di una severità ancora maggiore e che può scaturire anche da un versamento di modesta entità, attribuibile alla intrinseca limitata capacità di distensione del pericardio stesso. Questi aspetti legati al danno cardiaco possono causare un'importante riduzione della gittata cardiaca e conseguentemente riduzione della perfusione renale, spesso aggravata dall'uso in terapia di diuretici.

La comprensione della patogenesi del tamponamento cardiaco in individui con sclerodermia richiede ulteriori approfondimenti, specialmente in confronto con altre patologie autoimmuni come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico. La peculiarità riscontrata nei pazienti sclerodermici è la mancanza di tipici marcatori di infiammazione nel fluido pericardico, evidenziando piuttosto alterazioni istologiche aspecifiche, quali ispessimenti fibrotici e infiltrati infiammatori perivascolari. Nel sospetto clinico di pericardite acuta risulta necessario eseguire un ECG, che mostra un sovraslivellamento diffuso del segmento ST e un possibile sottoslivellamento del tratto PR, mentre in corso di versamento pericardico solitamente l'ECG mostra bassi voltaggi, specialmente del tratto QR. La radiografia del torace e l'ecocardiogramma svolgono un ruolo integrativo nella diagnosi, fornendo informazioni dettagliate sullo stato cardiaco del paziente. Il trattamento di elezione per la gestione di questa condizione si avvale dell'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), potenzialmente accompagnati da colchicina. Questa terapia viene di norma proseguita per un periodo che oscilla tra 1 e 3 mesi, basandosi sulla gravità della presentazione clinica.

La pericardite cronica o ricorrente può presentarsi con sintomi intermittenti e recidivanti e periodi asintomatici di lunghezza variabile. Per affermare che si tratti di una forma ricorrente bisogna escludere innanzitutto le cause infettive e le altre cause reversibili di pericardite. Questo può essere effettuato analizzando il fluido pericardico raccolto mediante pericardiocentesi o analizzando il tessuto ottenuto mediante biopsia. La terapia si basa sull'utilizzo di FANS e colchicina; solo in caso di mancata risposta si utilizzano i corticosteroidi, o in alternativa ciclofosfamide e azatioprina. [64, 71]

### 2.1.3 Difetti di conduzione e aritmie

In soggetti affetti da sclerosi sistemica, emerge con preponderanza l'insorgenza di anomalie elettrocardiografiche, manifestandosi in una percentuale variabile che oscilla tra il 25% e il 75% dei casi clinicamente registrati, e sono responsabili del 6% del totale dei decessi.

Per quanto riguarda la patogenesi, le tachiaritmie, sia di natura sopraventricolare che ventricolare, sono intrinsecamente legate alla fibrosi miocardica, mentre gli eventi concernenti i difetti di conduzione e le bradiaritmie trovano la loro genesi nella fibrosi del sistema di conduzione del cuore. I pazienti solitamente dal punto di vista clinico riferiscono dispnea, palpitazioni e sincopi, associati a valori di frequenza cardiaca media più elevati, circa  $88 \pm 11$  bpm. [66,44]

In un 20-30% dei casi si riscontrano aritmie sopraventricolari, come flutter atriale, fibrillazione atriale e tachicardia parossistica sopraventricolare. Questi quadri aritmici sono addebitabili, in soggetti con disfunzione diastolica ventricolare sinistra, ad un meccanismo patologico che vede l'incremento della pressione atriale con conseguente

dilatazione progressiva risultante in ipertrofia dei miocardiociti atriali e sviluppo di aree fibrotiche. Tale condizione fornisce terreno fertile per l'insorgenza di fibrillazione atriale, un fenomeno frequentemente osservato che segnala una prognosi in marcato peggioramento. Analogamente, si evidenziano aritmie ventricolari, correlabili a una prospettiva prognostica sfavorevole, con il fenomeno fibrotico miocardico che si configura come substrato ottimale per la generazione di circuiti di rientro e, conseguentemente, l'emergere delle citate aritmie. Un ulteriore fattore patogenetico risiede nella disfunzione autonoma derivante dalla produzione eccessiva di anticorpi anti-recettori  $\beta_1$  adrenergici. Le aritmie ventricolari più usualmente identificate sono i battiti ectopici ventricolari, che si presentano in circa il 67% dei pazienti, manifestandosi tipicamente in forma polimorfa e in coppia.

In uno studio è emerso che i pazienti con BEV molto frequenti presentano una mortalità maggiorata a causa dell'aumento del rischio delle morti cardiache improvvise del 50% in 33 mesi di follow up, rispetto alla mortalità dell'8% riscontrata nei pazienti senza BEV frequenti.

Nonostante la prevalenza di complicazioni aritmiche in individui con sclerosi sistemica, il fenomeno della morte cardiaca improvvisa rimane relativamente raro, come attestato da un ampio studio osservazionale in cui solo il 5% dei decessi tra i 391 individui monitorati su un campione di 1258 pazienti è attribuibile a tale causa. Inoltre, si osserva una mancanza di discrepanze significative nella distribuzione delle incidenze tra le forme diffuse e limitate della patologia, sebbene le aritmie di gravità superiore e con prognosi sfavorevole siano più frequentemente registrate in pazienti con compromissioni a livello muscolare, scheletrico e cardiaco. [66, 67, 68, 69]

Per quanto concerne i difetti di conduzione, i dati indicano una prevalenza del 25% nei soggetti sottoposti ad elettrocardiogramma a riposo, con una serie di disturbi specifici che spaziano dall'emiblocco anteriore sinistro, al blocco atrioventricolare di vari gradi, ai blocchi di branca e ai difetti di conduzione intraventricolari non specifici. [67]

Per una diagnosi di certezza dal punto di vista aritmologico, la sola esecuzione di un ECG a riposo spesso non è sufficiente, pertanto risulta necessario l'impiego di un monitoraggio elettrocardiografico Holter della durata di 24 ore, o, in casi di sintomatologia meno frequente, l'utilizzo di dispositivi più recenti capaci di registrare il tracciato elettrocardiografico per un arco temporale esteso fino a 14 giorni. In assenza di aritmie identificabili a riposo, viene consigliata l'esecuzione di un ECG da sforzo.

#### 2.1.4 Valvulopatie

L'interessamento valvolare nel paziente con sclerosi sistemica si pensava essere esclusivo della valvola tricuspide secondario all'ipertensione polmonare, tuttavia, studi più recenti hanno delineato un scenario differente, evidenziando un incremento significativo del rischio di valvulopatie in individui affetti da SSc. I dati riportano un'incrementata predisposizione, con un rischio triplicato per la stenosi aortica, quadruplicato per l'insufficienza aortica e quintuplicato per l'insufficienza mitralica.

Pur non essendo ancora definito con certezza un quadro patogenetico univoco, la letteratura medica attuale avanza l'ipotesi della potenziale influenza della fibrosi nel processo di alterazione valvolare, sebbene questa teoria necessiti ancora di verifiche empiriche per essere confermata. Un esame scrupoloso dal punto di vista istologico effettuato su campioni di valvola aortica prelevati in corso di stenosi aortica severa ha

portato alla luce evidenze di un marcato ispessimento fibroso delle cuspidi valvolari, caratterizzato dalla presenza di depositi estesi di collagene acellulare e dalla formazione di noduli calcifici nel tessuto valvolare. Questo quadro morfologico distingue la patologia valvolare associata alla sclerosi sistemica da quella di natura degenerativa, dove predominano, invece, calcificazioni ubiquitarie, metaplasia ossea e fenomeni di neoangiogenesi accompagnati da infiltrazioni infiammatorie localizzate a livello delle cuspidi valvolari.

Da questi dati ne consegue la necessità di considerare anche le valvulopatie tra le possibili complicanze specifiche della malattia. [70]

## 2.2 Danno cardiaco secondario

L'ipertensione polmonare, l'interstiziopatia polmonare e il danno renale sono causa del danno cardiaco secondario.

### 2.2.1 Ipertensione e fibrosi polmonare

L'ipertensione arteriosa polmonare rappresenta una problematica clinica dettata da un'elevazione marcata delle resistenze vascolari a livello del sistema circolatorio polmonare, potendo evolvere, in fase avanzata, verso una condizione di scompenso cardiaco destro. Tale patologia può presentarsi in maniera isolata o concomitante ad una interstiziopatia polmonare nel contesto della sclerosi sistemica (SSc). Le manifestazioni isolate solitamente derivano da fenomeni di stenosi o occlusione delle arterie di piccolo calibro presenti nel circolo polmonare e, alla luce degli esami istologici, è possibile osservare ipertrofia della muscolatura liscia, iperplasia endoteliale, processi infiammatori vascolari

e trombosi in situ. Gli individui affetti da questa condizione presentano la tipica sintomatologia con dispnea esercizio-correlata, dolore toracico, stanchezza, palpitazioni, vertigini e edema a carico degli arti inferiori. Durante l'analisi auscultatoria, emergono con frequenza un'intensificazione della componente polmonare del secondo tono cardiaco, un soffio olosistolico conseguente al rigurgito tricuspide, un soffio diastolico attribuibile a insufficienza polmonare, nonché la percezione del terzo tono cardiaco. Il ricorso all'elettrocardiogramma offre la possibilità di identificare segni di sovraccarico del ventricolo destro, deviazione assiale verso destra e indizi di un'espansione dell'atrio destro, con onde P polmonari che raggiungono o superano i 2.5 mm nelle derivazioni inferiori. Allo stesso tempo, la radiografia del torace, implementata nel percorso diagnostico, può rivelare una dilatazione delle arterie polmonari centrali accanto ad una vascolarizzazione diminuita delle zone periferiche dei campi polmonari, conferendo un aspetto radiologico tipicamente definito "ad albero potato". Nel sospetto di PAH, è bene effettuare una valutazione ecocardiografica transtoracica, attuata mediante EcoColorDopplergrafia, dove si possono osservare valori di pressione arteriosa polmonare media (mPAP) superiori a 25 mmHg in condizione di riposo o 30 mmHg durante lo sforzo, oltre a una pressione sistolica dell'arteria polmonare (sPAP) che supera i 40 mmHg. Altri segni di rilievo includono una TR  $V_{max} > 2.8$  m/s e un accrescimento delle dimensioni delle camere cardiache destre.

Se l'ecocardiografia conferma il sospetto, è necessario procedere con un cateterismo cardiaco destro, considerato il gold standard diagnostico, permettendo di confermare una mPAP pari o superiore a 25 mmHg e, nel caso fosse una variante pre-capillare, una pressione di incuneamento pari o inferiore a 15 mmHg. [56,60]

### 2.2.2 Crisi renale sclerodermica

Il danno cardiaco secondario è molto probabile in un contesto di crisi renale sclerodermica, danno che si rivela come conseguenza diretta di una situazione di ipertensione arteriosa che raggiunge livelli di severità notevoli. La crisi in questione comporta in primis l'insorgenza di una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro che evolve poi in uno scompenso di tipo congestizio, con accumulo di liquidi a livello polmonare determinando un significativo peggioramento del quadro respiratorio. Clinicamente sono presenti cefalea, vertigini, dispnea e sincope. A seguito della manifestazione di tale sintomatologia, si rende preminente incoraggiare i pazienti ad una rigorosa e continuativa sorveglianza della propria pressione arteriosa domiciliare, attuando misurazioni con una frequenza settimanale compresa tra due e tre volte. Un simile monitoraggio dovrebbe estendersi anche ai pazienti asintomatici che, seppur asintomatici, risultano portatori di specifici fattori di rischio predisponenti allo sviluppo della crisi renale sclerodermica. Tra questi fattori di rischio si includono la presenza della variante diffusa della malattia, l'espressione di autoanticorpi diretti contro l'RNA polimerasi III, lo stato di anemia e la recente manifestazione di eventi cardiovascolari. Ad amplificare ulteriormente il quadro di rischio contribuisce la somministrazione di terapia corticosteroidica. Gli ACE inibitori emergono come il trattamento farmacologico di elezione, rappresentando una classe di farmaci imprescindibile per la gestione e il controllo di questa particolare complicanza, attraverso il loro meccanismo d'azione che interviene nel modulare la risposta del sistema renina-angiotensina, favorendo da una parte il rimodellamento in senso positivo del muscolo cardiaco e dall'altra la

vasodilatazione facilitando così una riduzione della pressione arteriosa, con un conseguente beneficio in termini di prevenzione di eventuali aggravamenti del quadro clinico. [56]

### 2.3 Diagnosi e monitoraggio del danno cardiaco

Tra le indagini da effettuare per definire un accurato quadro cardiovascolare troviamo esami di laboratorio, ECG, RX torace, ecocardiografia. Tra gli esami di laboratorio obbligatori rientrano il BNP e l'NT-pro-BNP, entrambi sono indice di stress di parete e le loro concentrazioni correlano con il rischio di morte e di eventi cardiovascolari. [56]

Nella stratificazione del rischio cardiovascolare oltre ai peptidi natriuretici è utile valutare la troponina T, invece nel sospetto di miocardite è utile valutare la CKMB. L'elettrocardiogramma spesso non risulta utile perché di breve durata e quindi diviene difficile cogliere eventi aritmici, perciò in seguito ad un accurata anamnesi e valutazione del rischio si decide se somministrare un Holter delle 24 ore o un loop-recorder.

Tra i test diagnostici di primo livello rientra anche l'RX torace, che eventualmente ci permette di apprezzare la dilatazione delle camere cardiache, la congestione vascolare, l'interstiziopatia polmonare e le anomalie pleuro-pericardiche.

L'ecocardiografia svolge un ruolo preponderante, mostrando la sua supremazia in termini di sensibilità e specificità nel discernere una vasta gamma di anomalie e disfunzioni a livello cardiaco. In pazienti con SSc i reperti tipici sono versamento pericardico, disfunzione diastolica e a volte anche sistolica, ridotta funzionalità ventricolare destra, alterazioni dei volumi cardiaci e ipertensione arteriosa polmonare. Scendendo più del dettaglio possiamo utilizzare il doppler tissutale, che permette di calcolare la velocità di movimento del



miocardio e i parametri di deformazione come lo strain e lo strain rate. Infatti, lo strain, ovvero la variazione della lunghezza di un segmento miocardico rispetto alla lunghezza originale, è un parametro aggiuntivo per valutare la deformazione cardiaca ed è particolarmente importante nella valutazione dell'entità fibrotica in corso di sclerosi sistemica. Tuttavia, a causa della complessa geometria ventricolare, la misurazione è alquanto limitata dato che con questa tecnica risulta necessario che il fascio di insonazione sia allineato alla direzione del movimento miocardico. Questo limite è stato superato con l'introduzione dell'ecocardiografia speckle tracking, la quale fornisce una misurazione precisa della funzione sistolica regionale e globale grazie alla misurazione diretta dello strain in maniera indipendente dalle abilità dell'operatore e dall'angolo di insonazione. Grazie a questa metodica si è ora in grado di valutare la disfunzione ventricolare destra e sinistra prima che sia effettivamente rilevabile dai metodi ecocardiografici tradizionali.

Per quanto riguarda gli esami strumentali avanzati troviamo la RMN cardiaca, la SPECT, la PET, la TC torace, il cateterismo cardiaco destro e la biopsia endomiocardica.

Ad oggi la RMN è il gold standard per la valutazione quantitativa della funzionalità ventricolare destra e delle sue modifiche strutturali, difatti tramite le sequenze di Late Gadolinium Enhancement (LGE) è possibile visualizzare le aree di fibrosi miocardica in cui il mezzo di contrasto persiste a distanza di tempo (10-20 minuti). In queste sequenze il segnale nelle aree patologiche di accumulo del mdc le immagini appaiono iperintense, ovvero chiare, il miocardio sano appare di colore scuro. Invece, le immagini T2 pesate permettono di identificare le lesioni infiammatorie tipiche della miocardite, di misurare la frazione di eiezione (FE) e il volume delle camere.

La Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) con Tallio-201, da un lato, e gli apparecchi ibridi costituiti da PET e RMN, dall'altro, risultano essere strumentazioni avanzate per l'identificazione delle aree di ischemia miocardica, permettendo di discriminare le lesioni infiammatorie attive da cicatrici fibrose.

La TC del torace può essere utilizzata nel sospetto di una lesione combinata polmonare e cardiaca e, come la RMN, rappresenta una tecnica valida per identificare l'ispessimento pericardico e l'identificazione dei processi infiammatori.

Infine, non può essere omissa il significativo contributo della biopsia endomiocardica, una procedura invasiva che consente di valutare direttamente la presenza di fibrosi e di iperplasia intinale delle arterie coronariche intramiocardiche, oltre a fornire un prezioso insight sull'interessamento cardiaco in una fase precoce della malattia, prima che siano evidenti alterazioni significative attraverso metodi diagnostici più tradizionali. In conclusione, è fondamentale articolare una strategia diagnostica che integri differenti livelli di analisi, compresi esami laboratoristici, indagini strumentali di prima e seconda linea, al fine di garantire una valutazione approfondita e una gestione ottimale dei pazienti affetti da sclerosi sistemica con interessamento cardiaco. [56, 70]

## CAPITOLO 3

### SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY

La speckle tracking echocardiography (TSE) si configura come una metodica ecocardiografica sofisticata e non invasiva, capace di delineare velocemente ed efficacemente la funzione cardiaca, sia a livello atriale che ventricolare, superando le limitazioni intrinseche legate all'angolo di insonazione e alle fluttuazioni "in plane". La peculiarità di questa tecnologia risiede nella capacità di interagire con il tessuto miocardico attraverso l'ultrasonografia, facilitando la generazione di marker acustici distintivi noti come "speckles". Queste entità possono essere tracciate nel corso dell'intero ciclo cardiaco grazie a software specializzati che monitorano la loro dinamica di spostamento, conferendo una rappresentazione bidimensionale degli spostamenti intrinseci del miocardio durante le varie fasi del ciclo cardiaco, operando in una dimensione angolo-indipendente.

Questo procedimento ha surclassato la precedente tecnologia rappresentata dalla tecnica del tagging attraverso la risonanza magnetica nucleare (RMN) cardiaca, unico strumento precedentemente in grado di evidenziare la deformazione cardiaca in maniera angolo-indipendente, benché limitato da costi elevati e disponibilità ristretta di apparecchiature. [87] L'avvento della TSE ha conferito numerosi benefici, compresa la rilevazione tridimensionale delle deformazioni spaziali del miocardio ventricolare sinistro, esplorando diverse prospettive spaziali: longitudinale, radiale, circonferenziale e rotazionale, attraverso un'analisi semiautomatica, connotata da una diminuita variabilità sia inter che intra-operatore, garantendo così un esame più replicabile e meno soggetto a errori umani.[72] Tra

i limiti della metodica rientrano: la dipendenza dalla qualità dell'immagine bidimensionale, la risoluzione ridotta della parete laterale nella funzione longitudinale del ventricolo sinistro e la dipendenza dal frame rate, dato che frame rate bassi determinano instabilità dei pattern speckle, mentre frame rate troppo alti riducono la risoluzione dell'immagine. La potenza di questo approccio si manifesta principalmente nella possibilità di identificare gli speckles in regioni estese e di seguirne l'evoluzione nell'arco dell'intero ciclo cardiaco, acquisendo immagini 2D con una risoluzione temporale oscillante tra 40 e 80 frame per secondo (fps), garantendo un tracciamento preciso delle minime variazioni speckle attraverso un rilevamento temporale vicino di frame consecutivi. Una volta identificate le differenti regioni si possono calcolare diversi parametri, quali la deformazione (o strain) percentuale e la frequenza della deformazione (o strain rate). [73]

### 3.1 Strain e strain rate

In ambito matematico, lo "strain" viene delineato come indicatore della deformazione subita da un ente fisico rispetto alla sua conformazione e dimensioni originarie. In un contesto unidimensionale, caratterizzato da un oggetto riconducibile a una linea, la deformazione può manifestarsi esclusivamente attraverso una variazione lineare, registrando un accorciamento o un allungamento. Questa variazione fenomenica viene formalizzata attraverso l'implementazione dell'equazione di Lagrangian, ovvero  $\epsilon = (L-L_0) / L_0$ . In questa equazione  $\epsilon$  rappresenta lo strain,  $L$  la lunghezza dell'oggetto dopo la deformazione e  $L_0$  la lunghezza dell'oggetto al tempo zero.

Nell'ambito medico, e più precisamente in cardiologia, lo strain si traduce in un indicatore del fenomeno di deformazione esercitata sul miocardio in fasi di contrazione e di rilassamento. Questo indice, delineato come una metrica percentuale, permette di quantificare l'intensità della deformazione subita dal segmento cardiaco sotto analisi. La scala di valutazione longitudinale del fenomeno prevede l'identificazione di valori negativi per denotare un processo di compressione miocardica, mentre valori positivi indicano un'espansione. Invece, con strain rate si intende la frequenza con cui si verifica la deformazione nell'unità di tempo. È indicato dal simbolo  $\epsilon'$  e si misura in  $s^{-1}$ .

Mentre lo strain risulta essere sensibile alle fluttuazioni di pre-carico e post-carico e alla rigidità della parete cardiaca, lo strain rate mantiene una indipendenza significativa rispetto alle variazioni del post-carico, avvicinandosi in modo più fedele agli indici di contrattilità cardiaca, i quali sono tradizionalmente analizzati attraverso tecniche invasive. Nonostante il suo potenziale informativo, lo strain rate è attualmente meno impiegato negli studi clinici data la sua minore riproducibilità rispetto allo strain. Questa complessità di utilizzo impone una riflessione sulla necessità di affinare le metodologie di misurazione per integrare con successo questo indice nelle prassi diagnostiche correnti. [72, 73]

### 3.2 Deformazione ventricolare

Il miocardio ventricolare svela un'architettura anatomica molto articolata, dove le fibre miocardiche disegnano un'elica con orientamenti destrorsi nella regione subendocardica e sinistrorsi nell'area subepicardica, mentre nella zona centrale predomina un disegno circonferenziale. Durante la contrazione cardiaca i fasci di fibre coordinandosi in modi multi-

direzionali, garantiscono la deformazione del cuore secondo i piani longitudinale, radiale e circonferenziale. [Figura 6] Da questa complessità strutturale ne consegue la genesi di un movimento rotatorio durante la sistole che coinvolge l'apice in senso antiorario e la base in senso orario ("twisting"); mentre in diastole questa rotazione viene restituita in senso opposto ("untwisting"). [73, 74]

Dal longitudinal strain (LS) si può fare un'analisi quantitativa della deformazione del miocardio dalla base all'apice del ventricolo lungo il suo asse longitudinale, quindi si genera un movimento di traslazione baso-apicale delle fibre miocardiche, con conseguente riduzione della distanza degli speckles; avviene il contrario in diastole, con aumento della distanza. È possibile calcolare sia il valore dello strain relativo a ciascuno dei 17 segmenti del ventricolo sinistro sia il valore globale, che viene chiamato Global Longitudinal Strain (GLS). Questo parametro è stato recentemente validato come indice qualitativo che sintetizza la funzione globale sistolica del ventricolo sinistro. [figura 6A] Per quanto riguarda lo Strain Radiale (RS), esso mette in evidenza la dinamica di espansione e contrazione radiale del miocardio; dunque, descrive l'ispessimento e l'assottigliamento della parete ventricolare durante il ciclo cardiaco. [figura 6B] Lo strain circonferenziale (CS) rappresenta l'accorciamento delle fibre miocardiche in senso circonferenziale. Di conseguenza, anche in questo caso, durante la sistole si verifica una riduzione della distanza tra gli speckles, con andamento negativo delle curve di strain; mentre, in diastole al contrario si verifica l'opposto, con aspetto positivo delle curve. Anche in questo caso si utilizzano le sezioni in asse corto ed è anche possibile calcolare il valore globale del Global Circumferential strain (GCS). [69] [figura 6C]

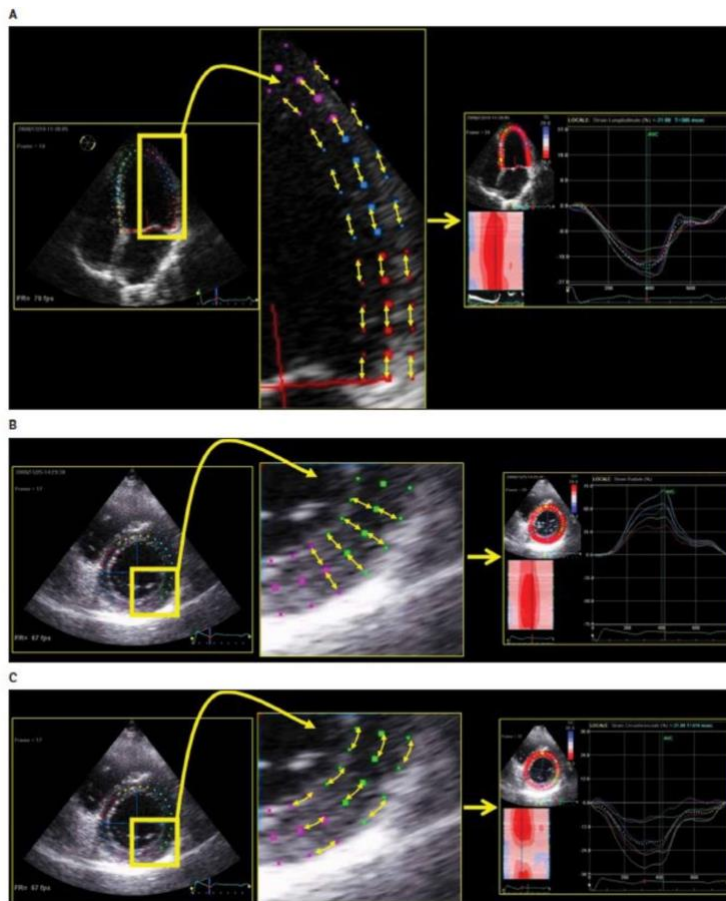


Figura 6. Immagine A: Sezione apicale 4 camere per la misurazione dello strain longitudinale mediante STE. Immagine B: Sezione in asse corto per la misurazione dello strain radiale. Immagine C: Sezione in asse corto per la misurazione dello strain circonferenziale. [90]

### 3.3 Misurazione del longitudinal strain e del global longitudinal strain

L'analisi mediante STE consente un'analisi puntuale e scrupolosa, sia in tempo reale che in post-processing, tramite un approccio che può essere sia avvenire online che offline. Questa metodica prevede l'acquisizione di immagini bidimensionali con un frame rate nell'intervallo dei 40-80 fps, configurazione ottimizzata per prevenire la perdita di dettagli relativi agli speckles tra frame successivi, garantendo al contempo una prevenzione efficace della

degradazione qualitativa delle immagini ottenute. Nello studio del Longitudinal Strain (LS), è indicato iniziare acquisendo una sezione apicale in asse lungo (tricamerale), favorendo l'individuazione e l'inclusione nella scansione della valvola aortica e della sua chiusura. A seguire, il protocollo prevede l'acquisizione delle sezioni relative a quattro e a due camere, permettendo al software di interpretazione i fenomeni meccanici del ciclo cardiaco. L'elaborazione prosegue con l'acquisizione di due sezioni parasternali in asse corto, posizionandosi a livello basale, con riferimento al piano valvolare mitralico e a livello apicale, in prossimità dei muscoli papillari, consentendo una misurazione approfondita di parametri come il Circonfential Strain (CS) e il Radial Strain (RS).

I software permettono di effettuare una valutazione completamente automatica del LS, opzione che garantisce una maggiore riproducibilità, oppure si può scegliere una valutazione semi-automatica in cui il bordo miocardico viene definito o corretto manualmente dall'operatore. Quindi, si delimita il bordo endocardico; ciò consente al software di identificare una regione di interesse (ROI) e all'interno della ROI il software riconosce in automatico gli speckles, ne segue il movimento e calcola lo strain longitudinale. Tale procedura può culminare nella creazione di una rappresentazione topografica del LS, definita "bull's eye", in cui è possibile optare per una distribuzione a 17 o 18 segmenti, offrendo una visualizzazione dettagliata del fenomeno in esame, incluso il Global Longitudinal Strain (GLS), che si manifesta con una media di -19.7% con un intervallo di confidenza del 95% situato tra -20.4% e -18.9%. [73]

Recenti implementazioni software hanno introdotto la possibilità di analizzare le curve di strain in riferimento a ogni singolo strato della parete cardiaca, svelando una differenziazione fisiologica tra endocardio ed epicardio, o meglio, è presente un vero e proprio gradiente epi-



endocardico. Questo approccio ha dimostrato una particolare efficacia nella diagnosi precoce di alterazioni endocardiche in pazienti affetti da patologie quali diabete, ipertensione e malattie coronariche. Sebbene l'origine della STE sia focalizzata sulla valutazione della deformazione miocardica del ventricolo sinistro, la tecnica ha trovato applicazione anche nella misurazione dello strain del ventricolo destro e delle camere atriali. Per questa analisi multidimensionale si preserva l'utilizzo del medesimo software, adottando alcune modificazioni al fine di garantire risultati accurati e riproducibili, calcolando parametri quali il Right Ventricular Longitudinal Strain (RVLS) e, nel contesto atriale, il Peak Atrial Longitudinal Strain (PALS) e il Peak Atrial Contraction Strain (PACS), rivelando dati significativi relativi alla sistole ventricolare e al prelude della contrazione atriale, rispettivamente.

### 3.4 Misure di funzionalità del ventricolo sinistro: FE e GLS

L'analisi della funzionalità del ventricolo sinistro si basa prevalentemente sull'utilizzo della frazione di eiezione (FE). Quest'ultimo viene quantificato attraverso il metodo di Simpson biplano, operando una distinzione percentuale tra lo stroke volume (SV) e il volume telediastolico (VTD) del ventricolo sinistro, dove lo SV è determinato dalla variazione volumetrica risultante dalla differenza tra VTD e volume telesistolico (VTS), esprimendosi matematicamente come  $FE = (SV/VTD) \times 100$ . Sebbene la FE rappresenti un parametro fondamentale nel delineare le strategie terapeutiche per pazienti con insufficienza cardiaca, negli anni recenti si è assistito a un accresciuto dibattito attorno alla sua efficacia, dovuto principalmente alla sua tendenza a diminuire in fasi avanzate di molteplici patologie

cardiache, ostacolando così una identificazione tempestiva delle medesime. La FE, inoltre, manifesta una sensibilità eccessiva alle variazioni delle condizioni di carico cardiache, dando origine a potenziali errori nel suo calcolo, sia in eccesso che in difetto. Tale parametro evidenzia anche un'altra considerevole limitazione relativa alla variabilità della riproducibilità sia inter che intra-operatore. Per superare queste problematiche, è stata proposta l'adozione della metodica di ecocardiografia speckle tracking 2D, un approccio che privilegia l'analisi dello strain, in particolare del Global Longitudinal Strain (GLS), il quale si è distinto come il parametro di maggiore rilevanza clinica. Il GLS, consente un esame dettagliato e multidimensionale del funzionamento del ventricolo sinistro, specialmente in individui affetti da cardiopatia non ischemica; inoltre si è anche rivelato un valido predittore di mortalità in diversi setting clinici. In una metanalisi è emerso che, grazie alla capacità del GLS di definire non solo la sede ma anche l'estensione del danno cardiaco, il GLS ha un valore prognostico superiore rispetto alla FE per valutare il rischio di morte per eventi cardiovascolari, la comparsa di aritmie maligne e il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. [75, 76]

### 3.5 GLS nella sclerosi sistemica

Nel contesto della sclerosi sistemica il cuore emerge come uno degli organi più affetti, contribuendo in maniera significativa sulla prognosi dei pazienti afflitti da tale patologia. Benché il coinvolgimento cardiaco non si espliciti con una specifica manifestazione clinica, il suo coinvolgimento delinea un quadro di mortalità che si aggira attorno al 25%. Questa problematica è principalmente riconducibile all'accumulo eccessivo di matrice extracellulare che promuove un processo fibrotico irreversibile, con conseguente rigidità parietale e

ipertrofia dei ventricoli cardiaci, delineando un quadro di diminuita elasticità ventricolare e impattando negativamente sulla funzionalità diastolica con incremento concomitante della pressione e del volume atriale. Se è presente interessamento del ventricolo destro, solitamente si ritrova anche ipertensione arteriosa polmonare, che impatta ancor più significativamente sulla prognosi.

La presentazione clinica della cardiomiopatia sclerodermica è estremamente variabile; dunque, questi pazienti necessitano una valutazione specialistica che si avvale di analisi laboratoristiche e strumentali e nonostante l'ecocardiografia si configuri come lo strumento di predilezione in virtù della sua economicità e non invasività, esiste ancora una grande difficoltà nel diagnosticare la malattia in una fase precoce, il che esalta l'urgenza di individuare parametri alternativi per una diagnosi tempestiva e accurata.

In questo scenario vediamo come gli studi intrapresi dai ricercatori dell'Università Politecnica delle Marche pongono l'attenzione sul potenziale diagnostico del Global Longitudinal Strain (GLS). Sono stati esaminati 52 pazienti affetti da sclerosi sistemica (gruppo dei casi) e altrettanti pazienti sani (gruppo dei controlli), escludendo i pazienti con cardiopatia strutturale, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e ipertensione polmonare. E' emerso che, sebbene non sussistessero differenze sostanziali nella valutazione di parametri ecocardiografici tradizionali tra i due gruppi (FE, TAPSE e FAC), un esame attento dei valori di GLS ha evidenziato discrepanze significative, con una marcata riduzione nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (-19.2% vs -21.1% per il ventricolo sinistro e -18.2% vs -22.3% per il ventricolo destro). La riduzione dei valori del ventricolo di sinistra era presente nel 63% dei casi, mentre per il ventricolo destro nel 68% dei casi. [77]

Questa evidenza ha delineato il GLS come uno strumento di valutazione prognostica superiore, rivelando una presenza elevata di coinvolgimenti cardiaci subclinici, prevalentemente localizzati nei segmenti basali di entrambi i ventricoli, e indicando un rischio notevolmente aumentato di disfunzione sistolica subclinica nei pazienti sclerodermici. (Considerando un cut-off di GLS uguale a -20% si è visto che i pazienti sclerodermici hanno un rischio 2.5 volte superiore rispetto ai pazienti sani di avere una disfunzione sistolica subclinica del ventricolo sinistro e un rischio 3.3 volte superiore per il ventricolo destro). Il quadro emergente suggerisce un profondo legame tra la diminuzione del GLS e la manifestazione primaria del danno cardiaco indotto dalla sclerosi sistemica. [77] Un ulteriore studio condotto nel 2020 ha esplicitato la capacità del GLS di monitorare efficacemente la progressione del danno cardiaco nel tempo, mettendo in luce una tendenza alla riduzione dei valori di GLS, nonostante la stabilità dei parametri ecocardiografici standard, a testimonianza di una evoluzione del danno miocardico a livello endocardico e sottolineando il ruolo critico della disfunzione microvascolare come causa primaria del danno cardiaco inerente alla sclerosi sistemica. (Il valore di GLS del ventricolo sinistro è passato da un valore pari a -19.8% a -18.7%, mentre il valore del ventricolo destro si è ridotto da -20.9% a -18.7%. La riduzione è risultata più marcata a livello endocardico in entrambi i ventricoli). [78] In un altro studio condotto su 234 pazienti affetti da SSc si è registrato un peggioramento significativo del GLS nel corso del follow up (di 2.3 anni in media), mentre i valori della FE sono rimasti sostanzialmente identici. [79] In sintesi, l'adozione del GLS come strumento di valutazione mediante ecocardiografia speckle tracking bidimensionale emerge come un approccio fondamentale e sempre più validato nella definizione di strategie diagnostiche e terapeutiche personalizzate, contribuendo in modo decisivo all'identificazione precoce del coinvolgimento cardiaco nei pazienti affetti da sclerosi

sistemica, facilitando così una migliore stratificazione del rischio e un approccio terapeutico più mirato e efficace nel tempo. [80]

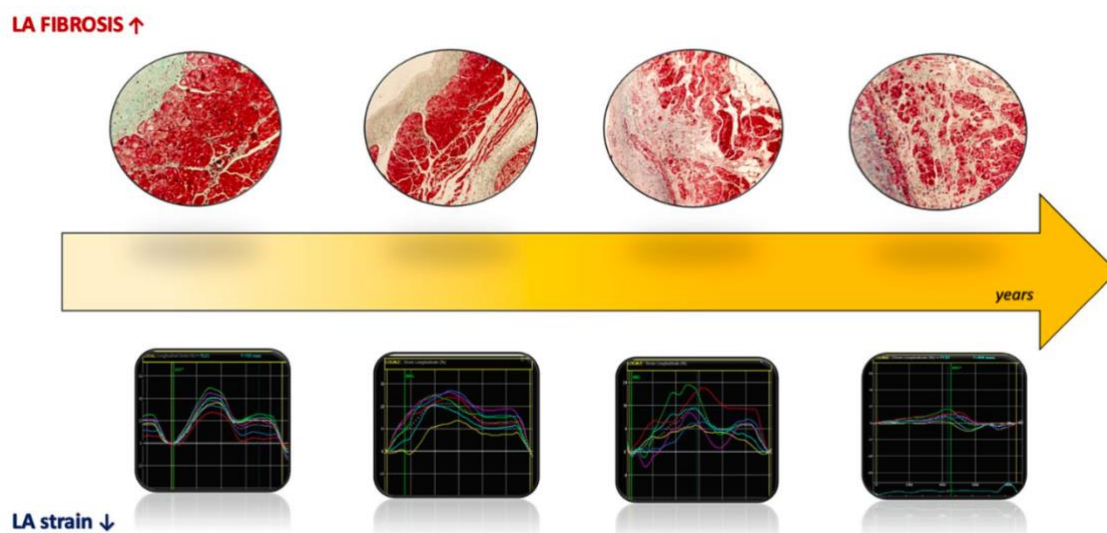


Figura 7. Rappresentazione grafica di come la deformazione dell'atrio sinistro (LA) diminuisce parallelamente all'aumento della fibrosi miocardica, evolvendo progressivamente in un'insufficienza cardiaca. [72]

## CAPITOLO 4

### STUDIO CLINICO

La sclerosi sistemica è una patologia autoimmune a carattere cronico ed eziologia ignota, caratterizzato da deposizione di matrice extracellulare e danno microvascolare diffuso a tutti gli organi, incluso il muscolo cardiaco.

Il miocardio viene coinvolto nel 15% - 35% dei pazienti e costituisce il 26% delle cause di morte di questi pazienti. Per valutarne il suo coinvolgimento viene effettuato un'analisi ecocardiografica, che risulta estremamente utile per la valutazione dei pazienti con danno

clinico evidente; tuttavia, i parametri ecocardiografici standard non identificano quei pazienti con danno cardiaco subclinico.

Pertanto, ad oggi si sta cercando di spostare l'attenzione sull'ecocardiografia speckle tracking, tecnica di diagnostica ecografica avanzata in grado di studiare la funzionalità contrattile cardiaca e, mediante le variazioni del global longitudinal strain (GLS), di intercettare quei pazienti asintomatici, ma con un rischio elevato di sviluppare danno d'organo. Ad oggi, il GLS è stato validato come marker di disfunzione biventricolare nei pazienti con SSc senza altre patologie cardiache note, permettendo quindi di individuare precocemente la malattia e una sua progressione subclinica in modo da intervenire precocemente.

Data, quindi, l'importanza dell'interessamento cardiaco in questa patologia abbiamo cercato di identificare se il GLS possa essere considerato un valido predittore di mortalità e di ospedalizzazione per cause cardiovascolari in questi pazienti.

#### 4.1 Metodi

Il presente è uno studio osservazionale prospettico condotto su un campione di 164 pazienti affetti da Sclerosi Sistemica afferiti presso l'ambulatorio cardiologico dedicato alle patologie rare e autoimmuni dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona.

La diagnosi di sclerosi sistemica si è basata sui criteri dell'American College of Rheumatology e l'European League Against Rheumatism, definiti nel 2013. I pazienti sono stati suddivisi in base all'estensione del coinvolgimento cutaneo in due sottogruppi: SSc limitata e SSc diffusa. [89]

Sono stati esclusi pazienti con: cardiopatia strutturale, scompenso cardiaco a ridotta e conservata frazione di eiezione, valvulopatia di grado moderato e severo o pregressi interventi di riparazione o sostituzione valvolare, cardiopatia ischemica, pregressi episodi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare, neoplasie e ipertensione polmonare.

Lo studio è stato condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale (Comitato Etico Regionale delle Marche, n°173/2022)

#### 4.2 Raccolta dei dati

Per ogni paziente, sia la storia clinica che l'esame cardiologico strumentale sono stati raccolti al momento dell'arruolamento e durante il follow-up. Ad ogni visita, per un periodo di osservazione che va da giugno 2016 a febbraio 2022, viene effettuato un esame completo cardiaco, con ECG a 12 derivazioni ed ecocardiografia.

Per ogni individuo partecipante allo studio, è stata condotta un'accurata raccolta dei dati demografici, comprendente elementi quali la data di nascita, il genere e l'età al momento dell'inclusione nello studio, nonché delle specifiche caratteristiche antropometriche, che abbracciano parametri quali l'altezza, il peso, l'indice di massa corporea (BMI) e la superficie corporea (BSA). Attraverso un'approfondita anamnesi, si è posto un'enfasi particolare sull'identificazione dei potenziali fattori di rischio cardiovascolare intrinseci all'individuo, categorizzandoli in non modificabili, come la predisposizione genetica familiare, e in quelli potenzialmente modificabili come le abitudini tabagiche, la condizione di sovrappeso o obesità, la presenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa e dislipidemia. In parallelo, attraverso un'analisi clinica mirata, i pazienti sono stati meticolosamente valutati per la

presenza di sintomatologie potenzialmente riconducibili ad una eziologia cardiologica, come dispnea, astenia, angina pectoris, palpitazioni e eventi sincopali. Concludendo l'anamnesi, è stato fatto un esame scrupoloso della storia patologica sia recente che passata, non trascurando l'anamnesi farmacologica, ponendo un'attenzione particolare agli aspetti legati alla caratterizzazione della sclerosi sistemica, enfatizzando in particolar modo la presentazione clinica e il profilo anticorpale associato. Per ogni visita sono stati richiesti e visionati gli esami di laboratorio, in particolare: emocromo (emoglobina, ematocrito, piastrine), elettroliti (sodio, potassio), markers di funzionalità renale (eGFR, creatinina), profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi), profilo glucidico (glicemia, emoglobina glicata), peptidi natriuretici (BNP, NT-pro-BNP), indici di flogosi (PCR).

I pazienti sono stati inizialmente presi in carico dalla Clinica Medica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Ancona, i cui specialisti hanno calcolato le probabilità di sviluppare le maggiori complicanze note nei pazienti con SCC mediante specifici score. Nel dettaglio, il rischio a 10 anni di malattie cardiovascolari fatali è stato calcolato in base al grafico "SCORE" per i Paesi a basso rischio; la fibrosi cutanea è stata valutata mediante il "Rodnan modified skin score" (mRSS) dove, al fine di definire l'attività della malattia nei pazienti, è stato stabilito un cut-off  $\geq 2,5$  per identificare i soggetti con malattia attiva. Mediante video-fluorografia 21 e TC si è valutato il coinvolgimento esofageo. Il coinvolgimento polmonare è stato valutato mediante TC e diffusione del monossido di carbonio polmonare (DLCO). I pazienti con alta probabilità di ipertensione polmonare all'ecocardiogramma sono stati indirizzati all'esecuzione del cateterismo cardiaco destro e del test di vasoreattività al fine di diagnosticare e classificare la condizione. L'attività della malattia sclerodermica è stata valutata utilizzando l'indice di attività del gruppo European



Scleroderma Trials and Research rivisto (EUSTAR-AI) e l'accumulo dei danni è stato valutato utilizzando il Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI).

Prima dell'esame ecocardiografico per ciascun paziente è stato eseguito un ECG standard a 12 derivazioni e sono stati rilevati i parametri vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, saturazione dell'ossigeno).

#### 4.3 Imaging ecocardiografico

Nell'attuazione dello studio, due operatori esperti hanno eseguito tutti gli esami ed estratto i dati bidimensionali, Doppler e speckle tracking. L'esame è stato condotto con il paziente in decubito laterale sinistro e supino, utilizzando una sonda ecografica monoplano da 4 MHz di Vivid E 65 (GE Medical System, Milwaukee, USA). I loops digitali sono stati registrati per almeno tre battiti consecutivi. Durante l'esame è stato contemporaneamente registrata la seconda derivazione elettrocardiografica, al fine di riuscire a sincronizzare le immagini ecocardiografiche con le varie fasi del ciclo cardiaco. Utilizzando il sofisticato metodo di Simpson biplano, basato sulle proiezioni apicali delle 2 e 4 camere, è stata calcolata la frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro, dove, per assicurare una valutazione accurata e minimizzare possibili errori, è stata adottata una media derivante da non meno di tre misurazioni consecutive. Riguardo al ventricolo destro, la sua funzione sistolica è stata esaminata mediante l'escursione sistolica del piano anulare tricuspide, noto come TAPSE (Tricuspid antero-posterior systolic excursion), e attraverso la frazione di accorciamento, FAC (Fractional Area Change). Per funzione diastolica, questa è stata misurata ricorrendo al doppler pulsato focalizzato sia sulla valvola mitrale che tricuspide, permettendo così

l'acquisizione della velocità di riempimento ventricolare diastolico sia in fase precoce, rappresentata dall'onda E, che in quella tardiva, dall'onda A, ottenendo il rapporto E/A. Altri parametri da tenere in considerazione sono la velocità E' dell'anello mitralico (media e valore assoluto del setto e della parete laterale), la velocità S' dell'anello tricuspidalico e il calcolo del rapporto E/E'. La fattibilità della tecnica di tracciamento frame-to-frame è stata ottenuta impostando la frequenza dei fotogrammi dei loop digitali per l'analisi speckle tra 60 e 80 fps. Il GLS biventricolare è stato ricavato mediante l'analisi dei loops digitali grazie ad un software off-line (EchoPAC 13.0; GE Medical Systems, Milwaukee, USA). Solo i segmenti della parete libera sono stati utilizzati per i calcoli del GLS del ventricolo destro; il setto interventricolare è stato escluso. La fattibilità delle deformazioni è stata del 96,5% per il LV e 92,6% per la RV. La riproducibilità intra-osservatore era del 2,5% e quella inter-osservatore del 3,1%.

#### 4.4 Analisi Statistica

L'analisi statistica dei dati è stata condotta mediante i Software R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) e SPSS (Software Statistical Package for Social Sciences) versione 25.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Le variabili di natura qualitativa sono state catalogate e presentate in termini di prevalenza sia in forma assoluta che relativa; le variabili quantitative, in base alla loro distribuzione, sono state descritte attraverso parametri statistici quali la media e la deviazione standard, oppure, tramite la mediana e lo scarto interquartile, delineando l'intervallo che va dal primo al terzo quartile. Per esplorare la correlazione profonda tra il GLS biventricolare e i possibili

esiti cardiaci, sono stati utilizzati dei sofisticati modelli di regressione di Cox. Dopo aver effettuato una preliminare analisi di regressione univariata, le associazioni individuate sono state ulteriormente raffinate, prendendo in considerazione e correggendo per variabili cliniche quali: l'età, il sesso, la specifica variante della SSc e la frazione di eiezione. Questa procedura ci ha permesso di effettuare un'analisi multivariata accurata e ben ponderata. Per quegli esiti che hanno manifestato una significatività statistica, abbiamo costruito delle curve ROC per identificare il cut-off ottimale relativo ai valori del GLS dei due ventricoli in relazione agli esiti clinici predefiniti. Avendo determinato tali cut-off, questi sono stati impiegati come variabili indipendenti al fine di generare curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per ciascun endpoint, con l'obiettivo di fornire soglie accurate per l'uso nella pratica clinica. Per ogni analisi sono stati considerati statisticamente significativi i risultati con p-value < 0.05, calcolato su entrambe le code.

## 4.5 Risultati

### 4.5.1 Aspetti demografici, parametri antropometrici e fattori di rischio cardiovascolari

Lo studio tiene conto di una coorte di 164 pazienti, di cui 148 erano donne (90,8%) e 15 uomini (9,2%), confermando la netta prevalenza della sclerosi sistemica nel sesso femminile. L'età media al momento dell'arruolamento era  $58.83 \pm 14.00$  anni.

Il BMI medio dei pazienti è risultato essere  $23.5 \pm 4.3$ .

I principali fattori di rischio cardiovascolari emersi dallo studio sono risultati: l'ipertensione arteriosa, di cui erano affetti 57 pazienti (35,2%), la dislipidemia, di cui erano affetti 35 pazienti (21,6%) e il diabete mellito di tipo 2, di cui erano affetti 8 pazienti (4,9%). È stato inoltre evidenziato che 16 pazienti (9,8%) avevano un'attiva abitudine tabagica al momento dell'inserimento nello studio.

Sono stati studiati numerosi parametri laboratoristici e i valori più rilevanti sono risultati quello del BNP, che in media era 36 (21-273) pg/ml e della creatinina, corrispondente a  $0.8 \pm 0.3$  mg/dl.

Pazienti arruolati (numero)	164
Sesso (F:M)	148:15
Età alla presa in carico (anni)	$58.83 \pm 14.00$
BMI	$23.50 \pm 4.3$
Ipertensione arteriosa	57 (35,2%)
Dislipidemia	35 (21,6%)
Diabete mellito 2	8 (4,9%)
Abitudine tabagica	16 (9,8%)
Creatinina (mg/dl)	$0.8 \pm 0.3$
BNP (pg/ml)	36 (21-273)

#### 4.5.2 Caratteristiche della sclerosi sistemica

Tutti i 164 pazienti arruolati erano affetti da Sclerosi Sistemica; il tempo medio trascorso dalla diagnosi era di 8.72 anni (1.68 – 13).

Per ciascun paziente è stato valutato l'interessamento cutaneo e degli organi interni. In particolare, è emerso che le ulcere digitali erano presenti in 97 pazienti (59,1%),

l'interessamento polmonare in 98 pazienti (59,8%) e l'interessamento esofageo in 114 pazienti (69,5%). Viene, dunque, confermata la tendenza generale che vede la cute, il polmone e il tratto digerente come quelli più frequentemente colpiti dalla malattia.

Per ogni paziente è stato anche valutato il profilo anticorpale, che ha evidenziato come gli anticorpi antinucleo (ANA) sono presenti nell'87,2% dei pazienti (ovvero 143 soggetti). In seguito, troviamo gli anticorpi anti-centromero (ACA), positivi nel 34,8% della popolazione (57 pazienti) e gli anticorpi antiSc170, presenti nel 39% della popolazione (64 pazienti).

Diagnosi di sclerodermia	164 (100%)
Tempo trascorso dalla diagnosi (anni)	8.72 (1.68 - 13)
Ulcere digitali	97 (59,1%)
Interessamento esofageo	114 (69,5%)
Interessamento polmonare	98 (59,8%)
ANA+	143 (87,2%)
ACA+	57 (34.8%)
Anti Sc170	64 (39.0%)

#### 4.5.3 GLS e mortalità

Il GLS del ventricolo sinistro è risultato associato ad un aumento del rischio di morte per tutte le cause (HR 1,19; 95% CI 1,05 - 1,35;  $p = 0.007$ ); l'associazione è rimasta statisticamente significativa anche dopo la correzione per sesso, età, variante di SSc e frazione di eiezione (HR 1,15; 95% CI 1.02 - 1.28;  $p = 0.36$ ). Nel predire il decesso il valore di cut-off scelto è di -19,5% (sensibilità 72%, specificità 62%; AUC 0,645). I

pazienti con un GLS sinistro maggiore di -19,5% (correlato clinico di riduzione della funzione ventricolare) avevano un rischio di morte 6,3 volte maggiore nel periodo di follow-up (6,9% vs 36,4%;  $p=0.12$ ). [Figura 8]

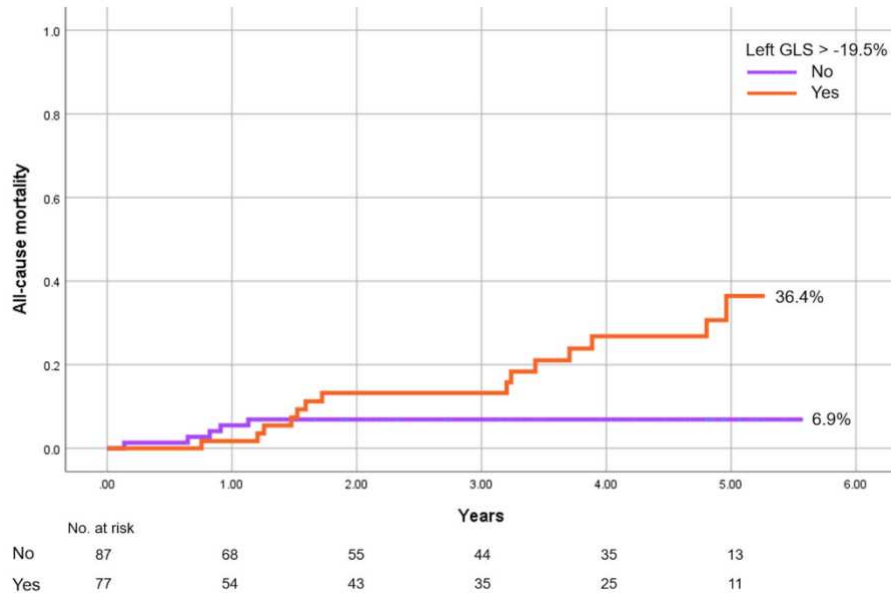


Figura 8. Curva di sopravvivenza Kaplan – Meyer

Lo stesso per il GLS del ventricolo destro, il quale presentava un'associazione statisticamente significativa con il rischio di morte per tutte le cause (HR 1,08; 95% CI 1,02 - 1,14;  $p = 0.009$ ), associazione che è rimasta presente anche quando l'analisi è stata corretta per sesso, età, variante SSc, attività di malattia (EUSTAR), TAPSE e indice di danno SCTC. (HR 1,04; IC 95% 1,02-1,14;  $p=,041$ ). Un valore di cut-off di -19,1% è stato scelto come il più accurato nel predire il decesso (sensibilità 72%, specificità 70%; AUC 0,695). I pazienti con un GLS destro maggiore di -19,1% avevano un rischio di morte aumentato di 6,1 volte nel periodo di follow-up (9,0% vs. 54,6%;  $p = 0.001$ ) [Figura 9]

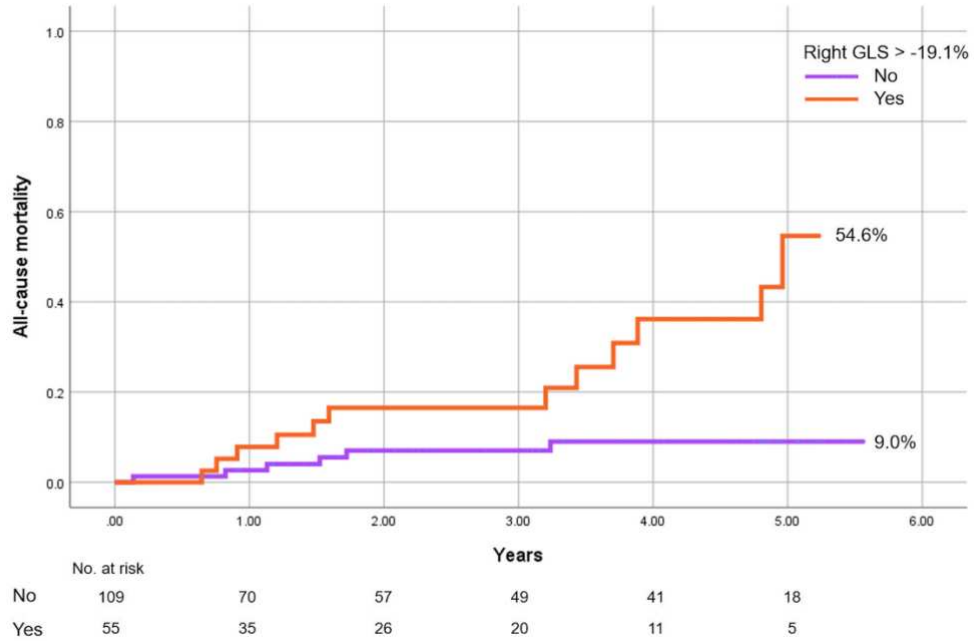


Figura 9. Curva di sopravvivenza Kaplan – Meyer

	ANALISI UNIVARIATA			ANALISI MULTIVARIATA		
	HR	95% Confidence Interval	p-value	HR	95% Confidence Interval	p-value
GLS VS	1.19	1.05-1.35	0.007	1.15	1.02-1.28	0.036
GLS VD	1.08	1.02-1.14	0.009	1.04	1.02-1.14	0.041

#### 4.5.4 GLS e ospedalizzazione per cause cardiovascolari

Il GLS del ventricolo sinistro risulta associato a un'incidenza maggiore di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari all'analisi di regressione univariata di Cox (HR 1,15; 95% CI 1,02 - 1,31;  $p = 0.036$ ). L'associazione non è stata confermata quando corretta per la variante di SSc, sesso, età e frazione di eiezione (HR 1,11; 95% CI 1.01 - 1,22;  $p = 0.48$ ). Nel predire i ricoveri per cause cardiovascolari è stato scelto un valore di cut-off di -20%, il quale si è mostrato il valore più accurato (sensibilità 72%, specificità 55%; AUC 0,634). I pazienti con un GLS sinistro maggiore di questo valore avevano un rischio di morte 2,5 volte maggiore nel periodo di follow-up (23,3% vs 55,7%;  $p=,013$ ).

[Figura 10]

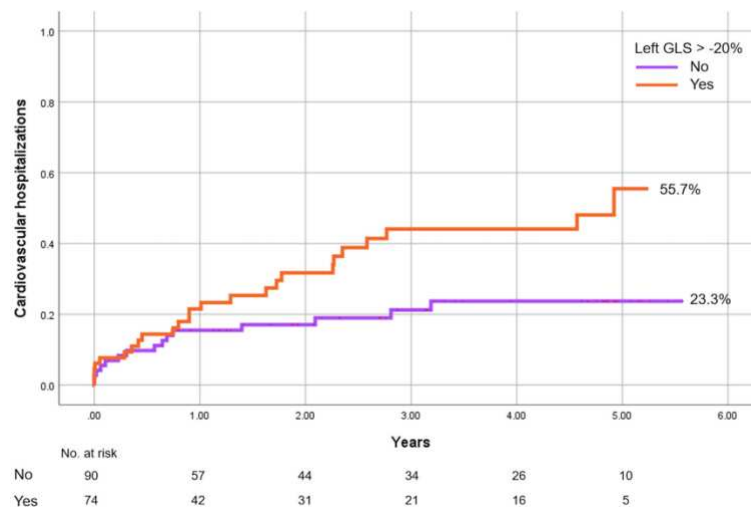


Figura 10. Curva di sopravvivenza Kaplan – Meyer



Analogamente, il GLS del ventricolo destro ha presentato un'associazione significativa con un aumento del rischio di ospedalizzazione per motivi cardiovascolari (HR 1,12; 95% CI 1,04-1,21; p = 0.002), anche quando corretto per sesso, età, variante SSc, TAPSE, attività della malattia (EUSTAR) e indice di danno SCTC (HR 1,05; 95% CI 1,00 - 1,21; p = 0.49). Nel predire il rischio di ospedalizzazione per cause cardiovascolari è stato scelto un valore di cut-off di -19,7%, il quale si è mostrato il valore più accurato (sensibilità 77%, specificità 62%; AUC 0,752). I pazienti con un GLS destro maggiore di questo valore avevano un rischio di ricovero 2 volte maggiore nel periodo di follow-up (29,8% vs 59%; p=0.35). [Figura 11]

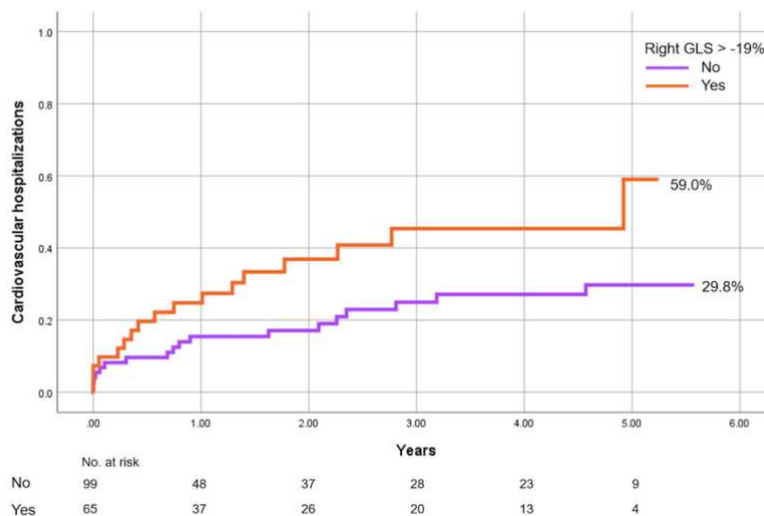


Figura 11. Curva di sopravvivenza Kaplan – Meyer

	ANALISI UNIVARIATA			ANALISI MULTIVARIATA		
	HR	95% Confidence Interval	p-value	HR	95% Confidence Interval	p-value
GLS VS	1.15	1.02-1.31	0.036	1.11	1.1-1.22	0.48
GLS VD	1.12	1.04-1.21	0.002	1.05	1.00-1.10	0.49

#### 4.6 Discussione

L'interessamento cardiaco, sebbene spesso asintomatico, è una manifestazione importante della sclerosi sistemica ed è responsabile di molta morbilità e mortalità legate alla SSc. I pazienti con SSc sono tradizionalmente suscettibili allo sviluppo di patologie cardiache destre e PAH, tuttavia, dati più recenti hanno evidenziato un coinvolgimento frequente e globale di entrambi i ventricoli.

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia del global longitudinal strain come predittore di mortalità e ospedalizzazione per cause cardiovascolari nei pazienti affetti da sclerosi sistemica. Allanore et al. avevano già descritto l'interessamento cardiaco primario nella SSc, suggerendo un'origine microvascolare che porta a fibrosi miocardica. [91] Con gli ultimi studi, analizzando i risultati ottenuti dalle analisi dello speckle-tracking GLS, si sono ottenute altre conferme riguardo l'ipotesi microvascolare del danno primario cardiaco, con manifestazioni subcliniche nelle fasi iniziali. [74,83,85]

Da questa analisi, emergono risultati significativi che dimostrano come il GLS di entrambi i ventricoli possa fungere da indicatore predittivo per la mortalità per tutte le cause nei pazienti affetti da sclerosi sistemica. In particolare, è stato osservato che alla diminuzione di un punto

percentuale di GLS del ventricolo sinistro è associato un aumento del rischio di morte pari all'11%, mentre alla riduzione di un punto percentuale del GLS del ventricolo destro si associa ad un aumento del rischio di morte pari all'8%. Inoltre, sono stati individuati, attraverso curve ROC, dei valori di cut-off in grado di predire il rischio di mortalità. Il cut-off per il GLS del ventricolo sinistro è pari a -19,5%; questo valore è in grado di predire il rischio di morte con una sensibilità del 72% e una specificità del 62%. Mentre, il cut-off individuato per il GLS del ventricolo destro è pari a -19,1% ed è in grado di predire il rischio di morte con una sensibilità del 72% e una specificità del 70%. Quindi, grazie all'individuazione dei valori di cut-off è possibile stratificare il rischio e attuare strategie di follow-up e management adeguate per ogni tipo di paziente. In sintesi, se un paziente presenta, ad esempio, un valore di GLS del 15,0% richiede un maggior carico assistenziale rispetto a chi presenta un valore di 17,0%.

Relativamente all'associazione del Global Longitudinal Strain (GLS) con il rischio di ospedalizzazione per cause cardiovascolari, è emerso che tale associazione è risultata essere statisticamente significativa per il ventricolo di destra quando valutata attraverso analisi univariate e analisi multivariate. Mentre, va notato che per il ventricolo di sinistra, la significatività statistica è stata riscontrata solamente nell'analisi univariata. Inoltre, è stato definito un valore di GLS maggiormente accurato da utilizzare come cut-off; ovvero, il valore corrisponde a -20% per il ventricolo sinistro, con una sensibilità del 72% e una specificità del 55%, e corrisponde a -19,7% per il ventricolo destro, con una sensibilità del 77% e una specificità del 62%. Va sottolineato che la mancanza di significatività statistica nell'associazione del GLS con il rischio di ospedalizzazione per il ventricolo sinistro potrebbe essere attribuita alla limitata numerosità del campione considerato in questo studio.

In conclusione, questo studio ha efficacemente dimostrato il potenziale del global Longitudinal strain nel predire la mortalità e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari nei pazienti affetti da sclerosi sistemica. La peculiarità di questo tipo di valutazione risiede nella sua notevole accessibilità economica e nella rapidità di esecuzione, aspetti che lo rendono particolarmente idoneo all'adozione nella pratica clinica quotidiana. Dato che si è dimostrato in grado di fornire molte informazioni utili nella gestione dei pazienti affetti da SSc, soprattutto nella fase subclinica del danno cardiaco, dove altri strumenti non sono risultati efficaci.

## BIBLIOGRAFIA

1. Coi A, Barsotti S, Santoro M, et al. Epidemiology of systemic sclerosis: a multidatabase population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Feb 17;16(1):90.
2. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidenza e prevalenza della sclerosi sistemica a livello globale: una revisione sistematica completa e una meta-analisi. *Reumatologia (Oxford).* 2021 1 luglio;60(7):3121-3133.
3. Calderon LM, Pope JE. Scleroderma epidemiology update. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Mar 1;33(2):122-127.
4. Valesini G., Valentini G. *Reumatologia per studenti e medici di medicina generale*, III edizione. S.l.: Idelson-Gnocchi, 2018
5. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin*
6. Jaeger VK, Tikly M, Xu D, Siegert E, Hachulla E, Airò P, Valentini G, Matucci Cerinic M, Distler O, Cozzi F, Carreira P, Allanore Y, Müller-Ladner U, Ananieva LP, Balbir-Gurman A, Distler JHW, Czirják L, Li M, Henes J, Jimenez SA, Smith V, Damjanov N, Denton CP, DelGaldo F, Saketkoo LA, Walker UA; and EUSTAR co-authors. Racial differences in systemic sclerosis disease presentation: a European Scleroderma Trials and Research group study. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jul 1;59(7):1684-1694.

7. Moore DF, Kramer E, Eltaraboulsi R, Steen VD. Increased Morbidity and Mortality of Scleroderma in African Americans Compared to Non-African Americans. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Sep;71(9):1154-1163.
8. Elhai M, Avouac J, Walker UA, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:163-169.
9. Ramos PS, Silver RM, Feghali-Bostwick CA. Genetics of systemic sclerosis: recent advances. *Rheumatol*. 2015 Nov;27(6):521-9.
10. Arnett FC, Gourh P, Shete S, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):822–7.
11. Salazar G, Mayes MD. Genetics, epigenetics, and Genomics of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Aug;41(3):345-66.
12. Liu T, Dai W, Li C, et al. Baicalin Alleviates Silica-Induced Lung Inflammation and Fibrosis by Inhibiting the Th17 Response in C57BL/6 Mice. *J Nat Prod*. 2015 Dec 24; 78(12): 3049–57.
13. Feghali-Bostwick C, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):1956-63.
14. Li C, Du S, Lu Y et al. Blocking the 4–1BB Pathway Ameliorates Crystalline Silica-induced Lung Inflammation and Fibrosis in Mice. *Theranostics*. 2016 Sep 9; 6(12): 2052–2067. eCollection 2016.

15. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2015 Sep;37(5):463-73.
16. Volkmann ER, Chang YL, Barroso N et al. Association of systemic sclerosis with a unique colonic microbial consortium. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2016;68:1483–92.
17. Jimenez SA. Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis. *ISRN Rheumatol.* 2013 Sep 23; 2013:835948.
18. Asano Y. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: An Understanding Based on a Common Pathologic Cascade across Multiple Organs and Additional Organ-Specific Pathologies. *J Clin Med.* 2020 Aug 19;9(9):2687
19. D. Pattanaik, M. Brown, B. C. Postlethwaite, and A. E. Postlethwaite, “Pathogenesis of systemic sclerosis,” *Frontiers in Immunology*, vol. 6, article no. 272, 2015.
20. P. Cipriani, P. Di Benedetto, P. Ruscitti et al., “Macitentan inhibits the transforming growth factor- $\beta$  profibrotic action, blocking the signaling mediated by the ETR/T $\beta$ RI complex in systemic sclerosis dermal fibroblasts,” *Arthritis Research and Therapy*, vol. 17, p. 247, 2015.
21. *Epidemiol.* 2019 Apr 18; 11:257-273.
22. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA Jr, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME,

- Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47.
23. Sobolewski P, Maślińska M, Wiczorek M, et al. Systemic sclerosis - multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia.* 2019;57(4):221-233.
24. Hochberg M. C. et al, *Rheumatology*
25. Wielosz E, Majdan M, Dryglewska M, et al. Overlap syndromes in systemic sclerosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018 Jun;35(3):246-250.
26. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699.
27. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond).* 2020 Nov;20(6):580-587.
28. Herrick AL, Assassi S, Denton CP. Skin involvement in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: an unmet clinical need. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 May;18(5):276-285.
29. Davies C.A., Jeziorska M., Freemont A.J., Herrick A.L. L'espressione differenziale delle proteine VEGF, VEGFR-2 e GLUT-1 nei sottotipi di malattia della sclerosi sistemica. *Hum. Pathol.* 2006;37:190-197.
30. Distler J.H., Jungel A., Kowal-Bielecka O., Michel B.A., Gay R.E., Sprott H., Matucci-Cerinic M., Chilla M., Reich K., Kalden J.R., et al. Espressione del recettore



- dell'interleuchina-21 nell'epidermide di pazienti con sclerosi sistemica. *Artrite Rheum.* 2005;52:856–864
31. Aden N., Nuttall A., Shiwen X., de Winter P., Leask A., Black C.M., Denton C.P., Abraham D.J., Stratton R.J. Le cellule epiteliali promuovono l'attivazione dei fibroblasti tramite IL-1alpha nella sclerosi sistemica. *J. Investig. Dermatol.* 2010;130:2191–2200
32. Nikitorowicz-Buniak J., Shiwen X., Denton C.P., Abraham D., Stratton R. I cheratinociti anormalmente differenziati nell'epidermide dei pazienti con sclerosi sistemica mostrano una maggiore secrezione di CCN2 e S100A9. *J. Investig. Dermatol.* 2014;134:2693–2702.
33. McCoy S.S., Reed T.J., Berthier C.C., Tsou P.S., Liu J., Gudjonsson J.E., Khanna D., Kahlenberg J.M. I cheratinociti della sclerodermia promuovono l'attivazione dei fibroblasti indipendentemente dal fattore di crescita di trasformazione beta. *Reumatology.* 2017;56:1970–1981.
34. Zhang Z., Shao M., Hepler C., Zi Z., Zhao S., An Y.A., Zhu Y., Ghaben A., Wang M.Y., Li N., et al. Il tessuto adiposo dermico ha un'elevata plasticità e subisce una dedifferenziazione reversibile nei topi. *J. Clin. Investig.* 2018;128:26–35.
35. Lynch M.D., Watt F.M. Eterogeneità dei fibroblasti: implicazioni per la malattia umana. *J. Clin. Investig.* 2018;128:26–35.
36. Masui Y., Asano Y., Shibata S., Noda S., Aozasa N., Akamata K., Yamada D., Tamaki Z., Tada Y., Sugaya M., et al. I livelli sierici di adiponectina sono inversamente correlati all'attività della sclerosi cutanea progressiva nei pazienti con sclerosi sistemica cutanea diffusa

37. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol.* 2018 Jul-Aug;36(4):459-474.
38. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. *Clin Rheumatol.* 2005 Apr;24(2):99-102.
39. Uddin MK, Vempati R, Bhavanam S, Parven PCC, Khotele C, Chitturi RH, Kasireddy S, Bhandari M, Sahu S. A Rare Case of Polymyositis and Systemic Sclerosis Overlap Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Cureus.* 2023 Mar 20;15(3):e36434.
40. Walker UA, Clements PJ, Allanore Y, Distler O, Oddis CV, Khanna D, Furst DE. Muscle involvement in systemic sclerosis: points to consider in clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep 1;56(suppl\_5): v38-v44.
41. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jun;1108:268-82.
42. Bratoiu, I.; Burlui, A.M.; Cardoneanu, A.; Macovei, L.A.; Richter, P.; Rusu-Zota, G.; Rezus, C.; Badescu, M.C.; Szalontay, A.; Rezus, E. The Involvement of Smooth Muscle, Striated Muscle, and the Myocardium in Scleroderma: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Oct 9; 23 (19):12011.
43. Lóránd V, Cziráj L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014 Oct;43(10 Pt 2):e315-28.
44. Renaud A, Jirka A, Durant C, Connault J, Espitia O, Takoudju C, Agard C. Atteinte digestive de la sclérodémie systémique [Gastrointestinal tract

- involvement in systemic sclerosis]. *Rev Med Interne*. 2023 Aug;44(8):410-422.  
French.
45. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Feb;44(1):15-28.
  46. Nassar M, Ghernautan V, Nso N, Nyabera A, Castillo FC, Tu W, Medina L, Ciobanu C, Alfishawy M, Rizzo V, Eskaros S, Mahdi M, Khalifa M, El-Kassas M. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: An updated review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 11;101(45):
  47. Correale J, Hohlfeld R, Baranzini SE. The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2022 Sep;18(9):544-558.
  48. Scheen M, Dominati A, Olivier V, Nasr S, De Seigneux S, Mekinian A, Issa N, Haidar F. Renal involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2023 Jun;22(6):103330.
  49. Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C. Kidney Involvement in Systemic Sclerosis. *J Pers Med*. 2022 Jul 10;12(7):1123. doi: 10.3390/jpm12071123. PMID: 35887620; PMCID: PMC9324204.
  50. Gigante A, Leodori G, Pellicano C, Villa A, Rosato E. Assessment of kidney involvement in systemic sclerosis: From scleroderma renal crisis to subclinical renal vasculopathy. *Am J Med Sci*. 2022 Nov;364(5):529-537.
  51. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019 Jan 18;20(1):13.
  52. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease.

- Am J Respir Crit Care Med. 2020 Mar 15;201(6):650-660.
53. Chatterjee S, Perelas A, Yadav R, Kirby DF, Singh A. Viewpoint: a multidisciplinary approach to the assessment of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2023 Mar;42(3):653-661.
  54. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):304-320.
  55. Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Apr;19(4):212-226.
  56. Perrone Filardi P. *Cardiologia per studenti e medici di medicina generale*. S.l.: Idelson-Gnocchi 2020
  57. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol*. 2014 Sep 26;6(9):993-1005.
  58. Gigante A, Navarini L, Margiotta D, Barbano B, Afeltra A, Rosato E. Female sexual dysfunction in systemic sclerosis: The role of endothelial growth factor and endostatin. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019 Feb;4(1):71-76.
  59. Perrone Filardi P. *Cardiologia per studenti e medici di medicina generale*. S.l.: Idelson-Gnocchi 2020.
  60. Lazzaroni MG, Piantoni S, Angeli F, Bertocchi S, Franceschini F, Airò P. A Narrative Review of Pathogenetic and Histopathologic Aspects, Epidemiology, Classification Systems, and Disease Outcome Measures in Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Jun;64(3):358-377. doi: 10.1007/s12016-022-08929-x. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35254622; PMCID: PMC10167186. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C.

61. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, Riemekasten G, Airò P, Joven B, Vettori S, Cozzi F, Ullman S, Czirják L, Tikly M, Müller-Ladner U, Caramaschi P, Distler O, Iannone F, Ananieva LP, Hesselstrand R, Becvar R, Gabrielli A, Damjanov N, Salvador MJ, Ricciari V, Mihai C, Szücs G, Walker UA, Hunzelmann N, Martinovic D, Smith V, Müller CS, Montecucco CM, Opris D, Ingegnoli F, Vlachoyiannopoulos PG, Stamenkovic B, Rosato E, Heitmann S, Distler JHW, Zenone T, Seidel M, Vacca A, Langhe E, Novak S, Cutolo M, Mouthon L, Henes J, Chizzolini C, Mühlen CAV, Solanki K, Rednic S, Stamp L, Anic B, Santamaria VO, De Santis M, Yavuz S, Sifuentes-Giraldo WA, Chatelus E, Stork J, Laar JV, Loyo E, García de la Peña Lefebvre P, Eyerich K, Cosentino V, Alegre-Sancho JJ, Kowal-Bielecka O, Rey G, Matucci-Cerinic M, Allanore Y; EUSTAR group. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1897-1905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28835464.
62. Moysidou GS, Dara A, Arvanitaki A, Skalkou A, Pagkopoulou E, Daoussis D, Kitas GD, Dimitroulas T. Understanding and managing cardiac involvement in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023 Mar;19(3):293-304.
63. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, et al. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Feb;40(1):87-102.
64. Cheng CY, Baritussio A, Giordani AS, et al. Myocarditis in systemic immunemediated diseases: Prevalence, characteristics and prognosis. A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2022 Jan 5;21(4):103037.

65. Azzam, M., Awad, A., Abugharbyeh, A. *et al.* Myocarditis in connective tissue diseases: an often-overlooked clinical manifestation. *Rheumatol Int* **43**, 1983–1992 (2023).
66. Chew E, Agrawal V, Frech T. Primary Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis: Best Approach to Diagnosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023 May;49(2):483-488. doi: 10.1016/j.rdc.2023.01.018. Epub 2023 Mar 1. PMID: 37028848.
67. Vacca A, Meune C, Gordon J, et al. Scleroderma Clinical Trial Consortium Cardiac Subcommittee. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jul;53(7):1172-7.
68. Plastiras SC, Moutsopoulos HM. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2021 Apr;10(1):17-25.
69. Eisen A, Arnson Y, Dovrish Z, et al. Arrhythmias and conduction defects in rheumatological diseases--a comprehensive review. *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Dec;39(3):145-56.
70. Colaci M, Schinocca C, Bosco YD, Ronsivalle G, Guggino G, de Andres I, Russo AA, Sambataro D, Sambataro G, Malatino L. Heart Valve Abnormalities in Systemic Sclerosis Patients: A Multicenter Cohort Study and Review of the Literature. *J Clin Rheumatol.* 2022 Jan 1;28(1):e95-e101.
71. Butt SA, Jeppesen JL, Torp-Pedersen C, et al. Cardiovascular Manifestations of Systemic Sclerosis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2019 Sep 3;8(17): e013405.

72. Lisi M, Cameli M, Mandoli GE, Pastore MC, Righini FM, D'Ascenzi F, Focardi M, Rubboli A, Mondillo S, Henein MY. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications. *Heart Fail Rev.* 2022 Sep;27(5):1857-1867.
73. Cameli M, Mandoli GE, Sciacaluga C, et al. More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? *Echocardiography.* 2019 May;36(5):958-970.
74. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two-dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart.* 2010 May;96(9):716-22.
75. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Echocardiography Study Group Of The Italian Society Of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011 Jan;30(1):71-83.
76. Haland TF, Edvardsen T. The role of echocardiography in management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Echocardiogr.* 2020 Jun;18(2):77-85.
77. Qiao W, Bi W, Wang X, Li Y, Ren W, Xiao Y. Cardiac involvement assessment in systemic sclerosis using speckle tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2023 Feb 16;13(2):e063364.
78. Guerra F, Stronati G, Fischietti C, et al. Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 Oct;25(15):1598-1606.
79. Stronati G, Manfredi L, Ferrarini A, et al. Subclinical progression of systemic sclerosis-related cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Nov;27(17):18761886.

80. Feher A, Miller EJ, Peters DC, Mojibian HR, Sinusas AJ, Hinchcliff M, Baldassarre LA. Impaired left-ventricular global longitudinal strain by feature-tracking cardiac MRI predicts mortality in systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2023 May;43(5):849-858.
81. Mandoli, Giulia Elena; Cameli, Matteo; Pastore, Maria Concetta; Benfari, Giovanni; Malagoli, Alessandro; D'Andrea, Antonello; Sperlongano, Simona; Bandera, Francesco; Esposito, Roberta; Santoro, Ciro; Pedrinelli, Roberto; Mercurio, Giuseppe; Indolfi, Ciro. Speckle tracking echocardiography in early disease stages: a therapy modifier?. *Journal of Cardiovascular Medicine* 24(Supplement 1):p e55-e66, April 2023.
82. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG. Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1991;34(11):1371-1380.
83. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809-1815.
84. Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2023 Jan 28;401(10373):304-318.
85. Glynn P, Hale S, Hussain T, Freed BH. Cardiovascular Imaging for Systemic Sclerosis Monitoring and Management. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar 31;9:846213.
86. Markousis-Mavrogenis G, Bournia VK, Panopoulos S, Koutsogeorgopoulou L, Kanoupakis G, Apostolou D, Katsifis G, Polychroniadis M, Dimitroulas T, Kolovou



- G, Kitas GD, Mavrogeni SI, Sfikakis PP. Cardiovascular Magnetic Resonance Identifies High-Risk Systemic Sclerosis Patients with Normal Echocardiograms and Provides Incremental Prognostic Value. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Dec 11;9(4):220.
87. Jiang X, Zhang F, Li Y, et al. Clinical assessment of cardiac impairment favored by two-dimensional speckle tracking echocardiology in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. October 2021.
88. Pussadhamma B, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R, Foocharoen C. Clinical Outcomes of Asymptomatic Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis Patients After a 2-Year Follow-Up (Extended Study). *Am J Med Sci*. 2021;362(6):576-583.
89. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755
90. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two-dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010 May;96(9):716-22
91. Allanore Y., Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5 Suppl 62):S48-53.
92. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4(10):1623-1627. doi:10.1371/ journal.pmed.0040296
93. Papagoras C., Achenbach K., Tsifetaki N., Tsiouris S., Fotopoulos A., Drosos AA. Heart involvement in systemic sclerosis: A combined echocardiographic and

scintigraphic study. Clin Rheumatol 2014;33(8):1105–11. Doi: 10.1007/s10067-014-2666-3.

94. Yang Y, Wu D, Wang H, Wang Y. Prognostic value of global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2022 Dec;45(12):1184-1191.