



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**L'Ipertensione arteriosa polmonare nella
sclerosi sistemica è associata con la
gravità e con la severità delle anomalie
capillaroscopiche periungueali**

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Rossella De Angelis

Tesi di Laurea di:
Chiara Morici

A.A.2022/2023

Indice

Capitolo 1. Riassunto	6
1.1 Introduzione	6
1.2 Punti chiave	7
1.3 Obiettivi.....	7
1.4 Metodi.....	7
1.5 Risultati	8
1.6 Conclusioni	8
Capitolo 2. L'ipertensione arteriosa polmonare.....	9
2.1 Introduzione	9
2.2 Classificazione clinica	10
2.3 Epidemiologia	11
2.4 Diagnosi.....	12
2.4.1 Sintomi e segni clinici	12
2.4.2 Esami ematochimici	12
2.4.3 Radiografia toracica.....	13
2.4.4 Elettrocardiogramma (ECG).....	13
2.4.5 Ecocardiografia.....	13
2.4.6 Test di funzionalità polmonare e emogasanalisi	14
2.4.7 TC torace ad alta risoluzione e angiografia	14
2.4.8 Altri	14
2.4.9 Cateterismo cardiaco destro.....	14
2.4.10 Algoritmo diagnostico	16
2.5 Terapia	16
2.6 Prognosi.....	17
Capitolo 3. La sclerosi sistemica	18
3.1 Definizione	18
3.2 Cenni storici.....	18
3.3 Epidemiologia	19

3.4 Eziologia	19
3.5 Patogenesi	20
3.6 Anatomia Patologica.....	20
3.6.1 Il danno vascolare.....	21
3.6.2 Il danno fibrotico	21
3.6.3 L'attivazione del sistema immunitario	22
3.7 Classificazione.....	22
3.8 Clinica	24
3.8.1 Fenomeno di Raynaud.....	25
3.8.2 Cute	25
3.8.3 Apparato gastroenterico.....	26
3.8.4 Apparato respiratorio.....	27
3.8.5 Cuore e apparato cardiovascolare	28
3.8.6 Rene.....	28
3.8.7 Articolazioni e tendini	28
3.8.8 Muscoli.....	29
3.8.9 Sistema nervoso centrale e periferico	29
3.9 Diagnosi.....	29
3.9.1 Esami di laboratorio.....	30
3.9.2 Esami strumentali	30
3.10 Trattamento	30
3.11 Prognosi.....	31
<i>Capitolo 4. La capillaroscopia periungueale</i>	<i>32</i>
4.1 Cenni storici.....	32
4.2 Introduzione	32
4.3 Metodica	32
4.4 Quadri capillaroscopici nel soggetto sano	33
4.5 Semeiotica capillaroscopica	35
4.5.1 Anomalie elementari.....	35
4.5.2 Lo scleroderma pattern	37
4.5.3 Classificazione dello scleroderma pattern	37

Capitolo 5. La capillaroscopia nella PAH in corso di SSc	39
5.1 Introduzione	39
5.2 Studio Ong et al.	39
5.3 Studio Hofstee et al.	39
5.4 Studio Riccieri et al.	40
5.5 Studio Corrado et al.	40
5.6 Studio Guillen del Castillo et al.....	41
5.7 Studio Hammoda et al.	41
5.8 Studio Giuggioli et al.....	42
Capitolo 6. Razionale e obiettivi dello studio	44
6.1 Background.....	44
6.2 Obiettivi dello studio.....	45
Capitolo 7. Materiali e metodi.....	46
7.1 Pazienti.....	46
7.2 Metodi.....	47
7.2.1 Algoritmo DETECT	47
7.2.2 Videocapillaroscopia periungueale (NVC) e analisi dell'immagine.....	48
Capitolo 8. Analisi statistica	49
Capitolo 9. Risultati.....	50
Capitolo 10. Discussione	55
Capitolo 11. Conclusioni	58
Bibliografia	59
Ringraziamenti	74

Capitolo 1. Riassunto

1.1 Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è una condizione definita dall'aumento della pressione arteriosa polmonare media (mPAP) ≥ 20 mmHg a riposo, determinata mediante cateterismo cardiaco destro (RHC). Le linee guida della Società Europea di Cardiologia/Società Europea di Medicina Respiratoria (ESC/ERS) del 2022 identificano cinque diversi sottogruppi di ipertensione polmonare (IP): (1) ipertensione arteriosa polmonare (idiopatica, ereditaria, da farmaci o tossine); (2) ipertensione polmonare dovuta a malattia del cuore sinistro; (3) ipertensione polmonare secondaria a malattie del parenchima polmonare; (4) cuore polmonare cronico tromboembolico; (5) ipertensione polmonare da causa misconosciuta o multifattoriale.

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia a genesi autoimmune che interessa il tessuto connettivo, caratterizzata sotto il profilo patogenetico da una vasculopatia obliterante/proliferativa del microcircolo e delle arterie di piccolo calibro, da una fibrosi interstiziale con accumulo di collagene a livello della cute e degli organi interni e da una alterazione del sistema immunitario con infiltrato linfo-monocitario a livello tissutale. La SSc è una condizione rara, con elevata morbilità e mortalità, direttamente correlate all'estensione e alla severità del coinvolgimento degli organi interni.

La PAH può costituire una grave complicanza della SSc (gruppo 1) e determinare una prognosi infausta. Vi è, pertanto, una chiara esigenza di adottare sistematicamente programmi di screening, allo scopo di prevenire la comparsa e gestire l'andamento devastante della malattia.

Studi di videocapillaroscopia periungueale (NVC) hanno mostrato alterazioni morfologiche della microcircolazione periferica nei pazienti con SSc e PAH (SSc-PAH+), ipotizzando che la microangiopatia polmonare sia correlata alle anomalie del microcircolo periferico.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la presenza di specifiche alterazioni capillaroscopiche nei pazienti SSc-PAH+ rispetto ai pazienti SSc-PAH- e cercare una correlazione con i valori di mPAP.

1.2 Punti chiave

- Le anomalie capillaroscopiche più severe si rintracciano nella SSc complicata da PAH.
- Ruolo cruciale della videocapillaroscopia nell'individuazione di specifiche anomalie a livello periungueale.
- Parallelismo tra alterazioni del microcircolo periungueale e microcircolo polmonare.

Parole chiave: sclerosi sistemica, ipertensione arteriosa polmonare, capillaroscopia periungueale.

1.3 Obiettivi

1. Pianificare una valutazione qualitativa e quantitativa della microangiopatia periferica nei pazienti con SSc-PAH+, da confrontare con i pazienti SSc-PAH-, allo scopo di individuare la presenza di peculiari anomalie capillaroscopiche nei pazienti con la PAH.
2. Studiare la relazione tra i risultati della NVC e la pressione arteriosa polmonare media (mPAP), il principale parametro emodinamico che evidenzia la presenza di PAH.

1.4 Metodi

Il nostro studio ha coinvolto cinque Unità Operative di Reumatologia del Centro-Nord d'Italia (Ancona, Roma-La Sapienza, Roma-Policlinico Gemelli, Modena, Milano).

110 pazienti affetti da SSc, diagnosticati secondo le linee-guida ACR/EULAR 2013, sono stati arruolati in questo studio trasversale, caso-controllo e multicentrico. I pazienti sono stati suddivisi in casi (SSc-PAH+ confermata al cateterismo cardiaco destro-RHC) e controlli (SSc-PAH-, con bassa probabilità di PAH secondo l'algoritmo DETECT). Abbiamo valutato i quadri capillaroscopici secondo parametri qualitativi ("early", "active" e "late") e semiquantitativi (disorganizzazione dell'architettura microvascolare, numero di anomalie morfologiche, numero di capillari giganti, numero di microemorragie, ridotta densità capillare e presenza di aree avascolari).

1.5 Risultati

I pazienti con SSc-PAH hanno mostrato una maggior frequenza di pattern “late” ($p<0.01$), di anomalie aspecifiche ($p<0.01$), una ridotta densità capillare ($p<0.01$), una maggior frequenza di aree avascolari ($p<0.01$) e un più elevato punteggio complessivo medio degli score capillaroscopici ($p<0.01$). Al contrario, un pattern “early”/“active” ($p<0.01$) e le microemorragie ($p=0.04$) erano più frequenti nei pazienti SSc-PAH-. All'analisi multivariata, i pazienti con SSc-PAH+, rispetto ai PAH-, presentavano un maggior numero di anomalie non specifiche (grado 3, 27/55, 49.1% vs 10/55, 18.2%, OR aggiustato: 16.89, 95% CI: 3.06-93.16), una minore densità capillare (grado 3, 20/55, 36.4% vs 5/55, 9.1%, OR aggiustato: 38.33, 95% CI: 2.34-367.80) e aree avascolari (grado 3, 18/55, 32.7% vs 10/55, 18.2%, OR aggiustato: 16.90, 95% CI: 2.64-44.35). È stata rilevata una correlazione tra la mPAP e le aree avascolari ($p<0.01$), la densità capillare ($p<0.01$) e le anomalie non specifiche ($p<0.01$).

1.6 Conclusioni

I nostri risultati indicano che il danno microcircolatorio periferico tipico della SSc, caratterizzato dalla ridotta densità capillare con formazione di aree avascolari e dalle principali anomalie morfologiche, appare più grave e pronunciato nei pazienti con SSc-PAH+ ed è correlato ai valori di mPAP. Questo sembra suggerire il parallelismo che intercorre tra la microcircolazione periungueale e quella polmonare in corso di SSc-PAH+. L'esecuzione al basale della NVC consentirebbe, attraverso l'individuazione precoce delle peculiari anomalie capillaroscopiche, una diagnosi di PAH con metodologia non invasiva.

Capitolo 2. L’Ipertensione arteriosa polmonare

2.1 Introduzione

L’ipertensione polmonare (IP) è una condizione cronica e progressiva, dalla prognosi potenzialmente infausta. L’ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è determinata dalla vasocostrizione delle piccole arterie polmonari e dal loro rimodellamento, in particolare dall’ipertrofia delle cellule muscolari lisce della tonaca media, dal danno endoteliale diffuso e dall’inflammazione vascolare (1,2).

Sulla base delle linee guida ESC/ERC 2022 la definizione di IP prevede la documentazione di valori di pressione arteriosa polmonare media (mPAP) ≥ 20 mmHg a riposo ottenuti mediante cateterismo cardiaco destro (RHC) (3-5).

Tab.1 Definizione emodinamica di IP (3,6)

Definizione	Caratteristiche
Ipertensione polmonare (IP)	PAP media ≥ 20 mmHg
IP Pre-capillare	PAP media ≥ 20 mmHg PCWP ≤ 15 mmHg PC normale o ridotta
IP Post-capillare	PAP media ≥ 20 mmHg PCWP > 15 mmHg PC normale o ridotta

L’IP viene divisa in pre capillare e post capillare in base alla portata cardiaca (PC), alla mPAP e alla pressione di occlusione polmonare o di incuneamento polmonare (PCWP):

- Pre-capillare: mPAP ≥ 20 mmHg, PCWP ≤ 15 mmHg e PC normale o ridotta;
- Post-capillare: mPAP ≥ 20 mmHg, PCWP > 15 mmHg e PC normale o ridotta (4,6).

2.2 Classificazione clinica

La classificazione clinica (definita nel meeting di Dana Point del 2008, IV Simposio Mondiale sull'IP) suddivide l'IP in cinque gruppi principali, basati sull'istopatologia e sulla fisiopatologia (3).

Tab.2 Classificazione aggiornata dell'IP (3)

1. Ipertensione arteriosa polmonare (PAH) <ul style="list-style-type: none">• Idiopatica• Ereditaria• Legata all'assunzione di farmaci e all'esposizione di tossine• Associata a<ul style="list-style-type: none">a. Malattie del tessuto connettivob. Infezione da HIVc. Ipertensione portaled. Cardiopatie congenitee. Schistosomiasif. Anemie emolitiche croniche• Ipertensione polmonare persistente del neonato
2. Ipertensione polmonare dovuta a malattie del cuore sinistro <ul style="list-style-type: none">• Disfunzione sistolica• Disfunzione diastolica• Patologie delle valvole cardiache
3. Ipertensione polmonare dovuta a malattie del parenchima polmonare e/o ipossiemia <ul style="list-style-type: none">• Broncopneumopatia cronica ostruttiva• Malattie interstiziali polmonari• Patologie polmonari con pattern misto ostruttivo e restrittivo• Disturbi della ventilazione durante il sonno• Ipoventilazione alveolare• Esposizione cronica ad elevate altitudini• Anomalie dello sviluppo
4. Cuore polmonare cronico tromboembolico
5. Ipertensione polmonare con meccanismi patogenetici misconosciuti e/o multifattoriali

- Gruppo 1. Include forme di PAH con eziologia eterogenea, ma che condividono la medesima patogenesi a livello polmonare (3-5). Il rimodellamento vascolare rappresenta l'alterazione principale, caratterizzata da ipertrofia della tonaca media, dal danno endoteliale diffuso e dall'infiammazione dei vasi di piccolo calibro che esita in un aumento delle resistenze vascolari polmonari. Le vene non sono interessate (7-9).
- Gruppo 2. Costituito da malattie ereditarie o acquisite del cuore di sinistra. L'aumento della pressione atriale sinistra (causato da patologie della valvola mitralica o aortica) e la disfunzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro costituiscono i due quadri principali (10). L'aumento della pressione nell'atrio sinistro causa un incremento del tono vascolare polmonare e, quindi, della PAP. In cronico, questo quadro svilupperà fenomeni di rimodellamento vasale come risposta funzionale compensatoria ed aumento delle resistenze vascolari polmonari. Il cuore di destra dovrà affrontare un incremento importante del post carico, con susseguente scompenso cardiaco destro e sintomi clinici associati (edema periferico, epatomegalia, distensione delle vene giugulari) (11).
- Gruppo 3. L'IP è conseguente a patologie del parenchima e dell'interstizio polmonare e/o a ipossia. I quadri anatomopatologici caratteristici di questo gruppo sono solitamente due:
 1. Ipertrofia della tonaca media;
 2. Proliferazione intimale ostruttiva delle arterie polmonari distali (3,7).
- Gruppo 4. L'IP è causata da tromboembolismo polmonare idiopatico o da patologie che portano ad uno squilibrio della triade di Virchow (angiosarcoma polmonare, tumore polmonare, arterite, stenosi vascolare polmonare congenita, etc.). Il trombo ostruisce il normale flusso sanguigno con aumento della pressione vasale a monte e riduzione dell'ossigenazione sanguigna (3,4,7).
- Gruppo 5. L'IP è causata da meccanismi misconosciuti o multifattoriali (3).

2.3 Epidemiologia

Recenti studi evidenziano un cambiamento dell'epidemiologia dell'IP nelle ultime 3 decadi (12). Il registro NIH (National Institutes of Health) riporta che in media il paziente ha età inferiore a 36 anni e che il rapporto femmine/maschi è di 1,7:1 (13). Secondo il

registro REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long term PAH) il rapporto femmine/maschi varia in base al gruppo clinico di appartenenza (14).

Nel gruppo 1, la PAH associata a malattie del connettivo rappresenta l'11-28% dei casi e la condizione più frequente è data dalla SSc (15).

2.4 Diagnosi

Nell'IP il quadro clinico (in particolare il sintomo principale, ovvero, la dispnea) e l'esame obiettivo sono fondamentali per la diagnosi. Il giusto approccio diagnostico svolge un ruolo chiave nell'identificazione precoce delle forme più severe (come la PAH) e delle patologie sottostanti, per la valutazione del rischio e per la terapia più appropriata (3).

2.4.1 Sintomi e segni clinici

I sintomi associati alla presenza di IP sono generalmente aspecifici, spesso correlati all'aumento della pressione a livello del cuore di destra (3).

Negli stadi iniziali il sintomo principale è rappresentato dalla scarsa tolleranza all'esercizio fisico (fiato corto, fatigue, debolezza, angina e sincope) e una proporzione limitata di pazienti riferisce tosse secca, nausea da sforzo fisico e vomito. Negli stadi avanzati questi sono presenti anche a riposo insieme al corteo sintomatologico specifico dello scompenso cardiaco destro (epatomegalia, turgore delle giugulari, ascite, edema periferico, estremità fredde) (16).

L'auscultazione cardiaca può permettere di rilevare un'accentuata componente polmonare del secondo tono cardiaco e un murmure dato dal rigurgito della valvola tricuspide (13).

2.4.2 Esami ematochimici

Gli esami ematochimici non sono alla base della diagnosi di IP, ma possono guidare nell'identificazione dell'eziologia (3). Se è presente un'ipossia arteriosa cronica il paziente potrebbe presentare una policitemia compensatoria. La ricerca di anticorpi anticardiolipina e lupus anticoagulante può essere utile come screening per la trombofilia e quindi per la IP del gruppo 4 (13). Il valore del peptide natriuretico atriale (BNP e NT-proBNP) suggerisce la gravità dello scompenso cardiaco e aiuta a delineare una prognosi

più chiara (17). Nei pazienti con IP è stato riscontrato un aumento dell'incidenza di patologie della tiroide (18). I valori epatici infine, possono essere alterati a causa sia dell'epatomegalia post scompenso cardiaco destro, sia da eventuali malattie virali croniche (HIV o HBV) (3).

2.4.3 Radiografia toracica

Al momento della diagnosi nella maggior parte dei pazienti affetti da IP la radiografia del torace risulta alterata (3,4). L'immagine tipicamente mostra una dilatazione delle arterie polmonari principali e quindi distalmente occlusione e riduzione del calibro dei vasi. L'ipertrofia del cuore di destra, quando presente, modifica leggermente il profilo cardiaco (19). Un'immagine radiografica normale non esclude la diagnosi di malattia (3).

2.4.4 Elettrocardiogramma (ECG)

Le modificazioni all'ECG sono aspecifiche. Si riscontrano la presenza di P polmonare (onda anomala), deviazione assiale destra, ipertrofia ventricolare destra, sovraccarico del cuore di destra, blocco di branca destra e QT allungato (3). L'inversione dell'onda T può erroneamente condurre a diagnosticare un infarto cardiaco inferiore o anteriore (20). Aritmie sopraventricolari possono comparire negli stadi avanzati e la fibrillazione atriale può indicare un'ipertensione venosa polmonare (IVP) (21).

2.4.5 Ecocardiografia

L'ecocardiografia transtoracica (ECO-TT) è l'indagine diagnostica meno invasiva e più utile nei pazienti con sospetto di IP. L'ECO-TT deve essere sempre eseguita perché stima il valore della PAP. Attraverso l'equazione di Bernoulli è possibile descrivere la relazione tra la velocità del rigurgito della tricuspide e il gradiente pressorio del picco del rigurgito della tricuspide e con la misurazione della pressione atriale destra si può stimare la mPAP (22,23).

L'ECO-TT nell'ambito dell'algoritmo diagnostico della PAH stima il grado di probabilità per un paziente di essere affetto da PAH ed aiuta il clinico a decidere per l'eventuale esecuzione del RHC (3,20).

2.4.6 Test di funzionalità polmonare e emogasanalisi

Nei pazienti con IP generalmente la capacità di diffusione della CO (DLCO) è minore dell'80% (15), assumendo un valore predittivo negativo associato ad un alto rischio di mortalità (3). All'emogasanalisi la PaO₂ (quantità di ossigeno disciolto nel sangue arterioso) risulta normale o lievemente ridotta, mentre la PaCO₂ (quantità di anidride carbonica disciolta nel sangue arterioso) diminuisce per effetto dell'iperventilazione alveolare nei pazienti con PAH (13,4).

2.4.7 TC torace ad alta risoluzione e angiografia

La TC suggerisce indirettamente la presenza di IP e fornisce informazioni riguardo l'eziologia e la prognosi (3). Grazie alla TC ad alta risoluzione è possibile valutare il parenchima polmonare, il danno interstiziale e l'enfisema (24).

L'angiografia con contrasto è utile per valutare le indicazioni al trattamento chirurgico per il tromboembolismo polmonare (tromboendoarteriectomia polmonare o angioplastica polmonare). L'angiografia può indicare la presenza di vasculiti o di malformazioni arterovenose, che sono ben documentabili anche alla TC (25,26).

2.4.8 Altri

La risonanza magnetica cardiaca (cRMC), le prove di funzionalità respiratoria (PFR) e l'ecografia addominale possono essere esami aggiuntivi per guidare la diagnosi di IP (3).

2.4.9 Cateterismo cardiaco destro

L'RHC rimane il Gold Standard per la diagnosi di IP (3). È stato riportato che l'RHC è gravato da rischi, proprio per questo oggi viene eseguito da un team specializzato, con l'obiettivo di prevenire reazioni vaso-vagali e complicanze. Inoltre la precisione dell'esecuzione è determinante per la qualità dei risultati (27).

Durante tale esame vengono registrati una serie di parametri emodinamici come riportato nella Tabella 3.

Tab.3 Misurazioni emodinamiche ottenute attraverso l'RHC (3,4)

Misurazioni emodinamiche	Valori normali
Pressione atriale destra media (mPAD)	2-6 mmHg
Pressione arteriosa polmonare sistolica (sPAP)	15-30 mmHg
Pressione arteriosa polmonare diastolica (dPAP)	4-12 mmHg
Pressione arteriosa polmonare media (mPAP)	8-20 mmHg
Pressione arteriosa di incuneamento media (PAWP)	<15 mmHg
Portata cardiaca (PC)	4-8 L/min
Saturazione venosa dell'ossigeno (SvO2)	65-80%
Saturazione arteriosa dell'ossigeno (SaO2)	95-100%
Pressione arteriosa sistemica (PAs)	120/80 mmHg
Parametri calcolati	
Resistenze vascolari polmonari (PVR)	00.3-2.0 WU
Indice di resistenza polmonare vascolare (PVRI)	3-3.5 WU•m2
Resistenza totale polmonare (TPR)	<3 WU
Indice cardiaco (CI)	2.5-4.0 L/min•m2
Gittata sistolica (GS)	60-100 mL
Indice di gittata sistolica (GSI)	33-47 mL/m2
Compliance arteriosa polmonare (PAC)	>2.3 mL/mmHg

- WU: Wood Units
- PVR: $(mPAP-PAWP)/PC$
- TPR: $mPAP/PC$
- PAC: $GS/(sPAP-dPAP)$

La PC viene calcolata indirettamente, mentre la saturazione dell'ossigeno a livello della vena cava e dell'arteria polmonare deve essere registrata tassativamente. L'accuratezza della PAWP è indispensabile per la diagnosi di IP dovuta a danni al cuore di sinistra e nei rari casi nei quali non è possibile valutarla si può optare per un cateterismo cardiaco sinistro (6,28).

2.4.10 Algoritmo diagnostico

Le nuove linee guida ESC/ERC 2022 propongono un algoritmo diagnostico semplificato in 3 steps per i pazienti con dispnea di origine sconosciuta e con sospetto di IP.

L'algoritmo prevede:

1. Step 1. Fase del sospetto. Il primo approccio alla diagnosi consta della raccolta anamnestica, dell'esame obiettivo, dell'esecuzione di esami ematochimici e dell'ECG.
2. Step 2. Fase del rilevamento. Il secondo step prevede l'esecuzione di esami diagnostici non invasivi, la cui indagine principale è l'ECO-TT.
3. Step 3. Fase della conferma. Se in seguito agli step precedenti il paziente risulta avere un rischio medio/alto di IP o è portatore di fattori di rischio per IP, è necessario eseguire l'RHC, test diagnostico invasivo, per la conferma della diagnosi (3).

2.5 Terapia

La terapia dell'IP varia in base all'eziologia. In ogni caso l'obiettivo è quello di raggiungere il minor stato di rischio possibile e garantire una buona qualità della vita. Per questo non sono necessari solamente trattamenti farmacologici (4), ma i pazienti vengono incoraggiati a condurre uno stile di vita sano e attivo, evitando un'eccessiva attività fisica, se non tollerata (29).

Tab.4 Terapia dell'IP per ciascun gruppo di classificazione

Terapia gruppo 1	<p>Il trattamento ideale comprende classi farmacologiche differenti in base all'eziologia della PAH (anticoagulanti, Ca-antagonisti, antagonisti del recettore dell'endotelina - ERAs, inibitori della fosfodiesterasi 5 - PDE5-I) (3,4,30).</p> <p>L'ossigeno-terapia è da considerare nei pazienti in cui la pressione parziale di ossigeno scende sotto i 60 mmHg (31).</p>
Terapia gruppo 2	<p>Si suggeriscono le terapie idonee indicate dalle linee guida per lo scompenso cardiaco e si trattano eventuali difetti morfologici cardiaci (3,4).</p>
Terapia gruppo 3	<p>La somministrazione di ossigeno ha permesso un lieve miglioramento della sintomatologia e un rallentamento della progressione della malattia. Tuttavia viene suggerito di trattare la patologia di base secondo le linee guida (3).</p>
Terapia gruppo 4	<p>La terapia medica ottimale consiste nella combinazione tra terapia anticoagulante, terapia diuretica e ossigenoterapia (2). La tromboendoarteriectomia polmonare e l'angioplastica polmonare sono i due trattamenti chirurgici di scelta (32,33).</p>
Terapia gruppo 5	<p>Sono presenti ancora studi riguardo l'utilizzo di farmaci specifici per questo gruppo. Tuttavia si raccomanda il trattamento della patologia di base secondo le linee guida (3,4).</p>

2.6 Prognosi

La prognosi della malattia dipende da diversi fattori come l'eziologia, lo stadio al momento della diagnosi e la risposta alla terapia. In linea generale la sopravvivenza a 5 anni è pari a circa il 50% (16). Nella sclerosi sistemica la PAH (gruppo 1) è una delle peggiori complicanze con un rischio di mortalità elevato entro 3 anni dalla diagnosi (2).

Capitolo 3. La sclerosi sistemica

3.1 Definizione

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia del tessuto connettivo a genesi autoimmune nella quale si possono identificare tre quadri patologici principali: una vasculopatia obliterante del microcircolo e una vasculopatia proliferativa delle arterie di piccolo calibro; una fibrosi interstiziale da accumulo di collagene ed altri costituenti della matrice; un infiltrato mononucleato causato da un'alterazione del sistema immunitario. La deposizione di collagene non interessa solo la cute, ma anche gli organi interni, provocando importanti alterazioni anatomiche e deficit funzionali intrinseci (34,35).

3.2 Cenni storici

Ippocrate per primo, nel suo trattato “Delle epidemie”, descrisse un paziente ateniese la cui cute era così indurita da non poter essere sollevata in pliche (36). Successivamente, il medico e filosofo greco Galeno osservò casi simili attribuendo la causa della malattia ad ostruzione dei pori, narrando “...si riconosce subito l'esistenza del quadro morboso per il pallore, la durezza e lo spessore della cute; il loro sudore è più freddo, meno maleodorante e meno abbondante dei soggetti normali”. La prima descrizione dettagliata è attribuita a Carlo Curzio che nel 1752 tratteggiò il caso clinico di una ragazza di diciassette anni, la cui pelle era tanto dura e anelastica (“come il legno”) da rendere problematico il movimento degli arti e l'apertura della bocca e delle palpebre (37).

Nel 1836, Giovanbattista Fantonetti, medico di Pavia, utilizzò per primo il termine “sclerodermia” per illustrare le condizioni di un paziente con pelle simile al cuoio e con una severa riduzione della mobilità articolare dovuta all'ispessimento della cute (38). Nel 1862, Maurice Raynaud studiò alcuni casi di “gangrena secca” delle estremità degli arti in corso di sclerodermia, descrivendo quello che da lui prese il nome di fenomeno di Raynaud (39). Nel 1945 Robert H. Goetz introdusse il termine “sclerosi sistemica progressiva” per sottolineare il carattere generale e spesso progressivo della malattia (40). Infine, R.H. Winterbauer, nel 1964, identificò la cosiddetta sindrome CREST: calcinosi, fenomeno di Raynaud, alterazioni della motilità esofagea, sclerodattilia e teleangectasie (41).

In anni più recenti le conoscenze sulla SSc si sono moltiplicate, soprattutto per quanto riguarda la gestione della malattia, la migliore classificazione dei subset e la definizione

di un follow-up sistematico. Sono emersi trattamenti specifici per le varie complicanze, grazie a studi che hanno supportato l'uso degli immunosoppressori per la fibrosi polmonare e cutanea. Nonostante gli incoraggianti progressi, la malattia compromette la qualità della vita impattando sulla sfera emotiva e sul benessere psicofisico del paziente (42).

La prognosi della SSc dipende in larga misura dalla presenza di complicanze cardiache e polmonari ed è intuibile come una diagnosi precoce e la capacità di prevedere l'evoluzione della malattia possano costituire le basi per una terapia personalizzata ed un decorso favorevole (43).

3.3 Epidemiologia

La SSc è una condizione relativamente rara. L'incidenza va dai 6,7 e 26,5 nuovi casi per milione/anno. In Italia le persone colpite sono circa 25.000 con quasi 1.000 nuovi casi/anno, soprattutto di sesso femminile (35). L'età d'insorgenza è compresa tra i 20 e 40 anni, con un rapporto F:M pari a 3:1-8:1. La predominanza del sesso femminile è più eclatante tra i 15 e i 40 anni, per poi diminuire dopo la menopausa, suggerendo la presenza di un'influenza degli ormoni sessuali o di eventi correlati alla gravidanza. Meno del 10% dei pazienti sviluppa la SSc prima dei 20 anni di età. Recentemente è stata rilevata una tendenza all'incremento della frequenza, verosimilmente dovuta al miglioramento della qualità diagnostica. Poiché le modalità di esordio, il decorso clinico e la prognosi della SSc sono altamente eterogenee, gli studi hanno mostrato un tasso di sopravvivenza a 10 anni compreso tra il 50% e l'84% (44-46). La mortalità è pari al 27-72% in base alle casistiche pubblicate in letteratura (47).

3.4 Eziologia

Nell'eziologia della SSc il coinvolgimento di fattori genetici e ambientali è stato ampiamente confermato. La concordanza tra gemelli monozigoti (4%), la prevalenza elevata tra parenti di primo grado affetti da malattie autoimmuni e la positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA) suggeriscono il coinvolgimento di geni multipli. Agenti ambientali come polveri di silicio (solventi organici o epossiresine) ed alcune infezioni virali (parvovirus B19 e citomegalovirus) predispongono alla malattia (48).

3.5 Patogenesi

La patogenesi della SSc è multifattoriale e non ancora chiarita in tutte le molteplici variabili. Al centro dello sviluppo della malattia c'è l'iperattivazione dei fibroblasti, con coinvolgimento dei linfociti T e B, delle cellule endoteliali, delle piastrine, dei mediatori dell'immunità innata e dei fattori epigenetici. Non è chiaro quali siano le cellule colpite in principio, se le anomalie del sistema immunitario precedano o seguano le alterazioni del microcircolo periferico (48).

Le citochine (IL-4 e IL-6), i fattori di crescita (TGF- β), i radicali liberi e altri mediatori stimolano i fibroblasti ad iperesprimere i geni deputati alla sintesi di collagene I-III e di altri costituenti della matrice. In questo modo diventano miofibroblasti con fenotipo trasformato, cioè iperattivati in assenza di stimoli esterni (49). I linfociti B evolvono in plasmacellule che producono gli anticorpi tipici della malattia e autoanticorpi come anti-fibrillarina, anti-fibroblasti e anti-cellule endoteliali (50,51). Solo nelle fasi iniziali è possibile rintracciare i linfociti T attivati, presenti sia nel circolo ematico che nei tessuti. I linfociti T che infiltrano precocemente la cute presentano un'espansione oligoclonale (risposta indotta da antigene) e riconoscono strutture antigeniche sulla superficie dei fibroblasti autologhi, suggerendo un loro ruolo iniziale rilevante (52,53).

3.6 Anatomia Patologica

Da un punto di vista anatomo-patologico la malattia è caratterizzata da infiltrato infiammatorio, da vasculopatia e da fibrosi interstiziale (54).

Inizialmente gli infiltrati infiammatori sono soprattutto concentrati a livello perivascolare e sono costituiti da linfociti T CD4+ con espansione oligoclonale, leganti gli antigeni di superficie dei fibroblasti (55).

Le alterazioni caratteristiche della vasculopatia, che interessa sia i capillari che le arterie di piccolo e medio calibro, sono definite dalla riduzione del numero delle cellule endoteliali, dall'apertura delle tight-junction, dalla denudazione della membrana basale, dall'ispessimento della stessa e dall'apoptosi cellulare (56,57).

I capillari diventano megacapillari (tipici del pattern sclerodermico) e le piccole arterie sono soggette a iperplasia dell'intima (da accumulo di elementi della matrice), a iperplasia delle cellule muscolari lisce e a fibrosi dell'avventizia (57). La fibrosi è il risultato dell'iperproduzione da parte dei fibroblasti di collagene I e III, fibrinonectina,

glicosaminoglicani e nelle fasi finali della malattia si trasforma in atrofia dei distretti coinvolti (58).

3.6.1 Il danno vascolare

La patogenesi della SSc implica un'alterazione del microcircolo (9) e si ipotizza che il danno vascolare inizi prima del danno fibrotico. Infatti, il fenomeno di Raynaud (FR) precede tutti gli altri disturbi tipici della malattia (55).

Il danno vascolare da un punto di vista istopatologico è caratterizzato da tre quadri principali:

1. Instabilità vasomotoria generalizzata e tendenza al vasospasmo: si verificano ripetute interruzioni transitorie della perfusione delle dita (FR periferico) e degli organi interni (FR sistemico). In questi pazienti l'NO (ossido nitrico, agente vasodilatatore) non aumenta in seguito a uno stimolo freddo come fisiologicamente accade (59), invece i livelli di TXA2 (trombossano A2, agente vasocostrittore) crescono in risposta alla riduzione di temperatura (60).
2. Alterazioni microvascolari: le modifiche strutturali principali sono costituite dalla proliferazione della tonaca arteriolare intima e dall'obliterazione del lume vascolare (57).
3. Manifestazioni patologiche intravascolari: le piastrine aumentano la loro attività e i globuli rossi riducono la loro capacità di deformarsi. Vi è un alto rischio trombotico ed un'iperattivazione dei polimorfonucleati, che oltre ad ostruire il lume vasale, rilasciano radicali liberi dell'ossigeno (61).

3.6.2 Il danno fibrotico

Nella SSc si ha un aumento di biosintesi della matrice extracellulare (ECM), che si localizza nell'intima dei vasi e nello spazio pericapillare o interstiziale degli organi interni. L'ECM è prodotta dai fibroblasti che generano collagene in quantità superiore alla norma, soprattutto di tipo I, III (derma reticolare delle lesioni iniziali) e IV (perivascolare) (62) poiché, come precedentemente affermato, a causa di mutazioni epigenetiche specifiche, essi sono in costante attivazione (63).

3.6.3 L'attivazione del sistema immunitario

Per quanto concerne l'immunità umorale, si possono ritrovare alterazioni aspecifiche, come ipergammaglobulinemia policlonale e crioglobulinemia. Il 95% dei pazienti presenta ANA all'immunofluorescenza (63).

Inoltre sono presenti:

1. Anticorpi anticentromero (ACA), presenti nel 99% dei pazienti con forma limitata (classificazione in sottogruppi secondo Le Roy and Medsger) (64);
2. Anticorpi Anti-Scl70: anticorpi tipici della SSc, infatti raramente rilevabili in altre malattie del connettivo (65);
3. Anticorpi anti-nucleolari (66);
4. Anticorpi anti RNA polimerasi (67);
5. Anticorpi anti-recettore Fcγ, rilevabili anche in altre patologie reumatologiche (LES, sindrome di Sjogren) e presenti in caso di "overlap" (68).

Non è ancora noto come siano coinvolti gli anticorpi nella patogenesi della SSc, ma si ipotizza che la loro produzione sia collegata al danno endoteliale di natura ischemica (69). L'immunità cellulare ha un ruolo importante nella malattia, data la presenza di infiltrati mononucleati, l'alterata funzione dei monociti e linfociti T-helper, la ridotta attività dei linfociti natural killer e l'iperproduzione di citochine (70).

3.7 Classificazione

La SSc è una malattia molto eterogenea sia per quanto riguarda l'espressività che l'evoluzione. La classificazione secondo Le Roy and Medsger la divide in due sottogruppi, in base al piano clinico evolutivo e sierologico: una forma cutanea limitata e una forma diffusa (71).

Tab.5 Classificazione secondo Le Roy and Medsger (71)

SOTTOGRUPPO	CARATTERISTICHE
SSc diffusa	Simultaneità tra la comparsa del FR e la sclerosi cutanea; sclerosi cutanea del tronco e degli arti, sfregamenti tendinei; interessamento precoce degli organi interni; presenza di anticorpi anti-Scl70; megacapillari e aree avascolari alla capillaroscopia.
SSc limitata	Lungo intervallo tra l'esordio del FR e quello della sclerosi cutanea; sclerosi cutanea assente o limitata a dita, mani, avambracci e volto; sviluppo tardivo di PAH; presenza di anticorpi anticentromero; assenza di aree avascolari alla capillaroscopia
Sindrome da overlap	Coesistenza tra le due condizioni.

Nel 2013 L'European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology elaborò nuovi criteri preliminari per la classificazione, abolendo i criteri precedentemente utilizzati (72).

Tab.6 Criteri di classificazione della SSc formulate dall'European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology 2013 (54,72)

1. Ispessimento cutaneo delle dita di entrambe le mani prossimalmente alle metacarpo-falangee (MCF) (9 punti)
2. Ispessimento cutaneo delle dita <ul style="list-style-type: none"> • Puffy fingers, dita edematose (2 punti) • Sclerodattilia distalmente alle MCF e prossimalmente alle interfalangee prossimali (4 punti)
3. Lesioni digitali: <ul style="list-style-type: none"> • Ulcere digitali (DU) (2 punti) • Cicatrici post-ischemiche (3 punti)
4. Teleangectasie (2 punti)
5. Alterazioni capillaroscopiche periungueali (megacapillari e aree avascolari) (2 punti)
6. Impegno polmonare: <ul style="list-style-type: none"> • PAH (2 punti) • Malattia interstiziale polmonare (ILD) (2 punti)
7. FR (3 punti)
8. Presenza di anticorpi specifici (3 punti): <ul style="list-style-type: none"> • Anticorpi anti-centromero • Anticorpi anti-Scl70 • Anticorpi anti RNA polimerasi
Dalla somma dei singoli parametri si ottiene un valore che, se uguale o maggiore a 9 consente di porre diagnosi di SSc.

3.8 Clinica

Le manifestazioni cliniche coinvolgono diversi distretti corporei e sono tutte conseguenze della vasculopatia, della fibrosi e dell'atrofia dei tessuti. Talvolta possono essere presenti sintomi sistemici come astenia, faticabilità, depressione o febbre (35).

3.8.1 Fenomeno di Raynaud

Nella SSc la comparsa delle manifestazioni cutanee è generalmente preceduta o accompagnata dal FR. Nella forma diffusa il fenomeno può anticipare di pochi mesi l'interessamento cutaneo, mentre in quella limitata può presentarsi isolato per anni (73). Il FR è una sindrome parossistica ischemica che coinvolge mani, piedi e talvolta lingua, orecchie e naso (74). I pazienti esposti a determinati stimoli (freddo, fumo di sigaretta, etc.) manifestano improvvisamente la triade caratteristica:

1. Fase del pallore: vasocostrizione dei vasi e mancato apporto di sangue;
2. Fase della cianosi: stasi venosa;
3. Fase dell'iperemia: ripristino del flusso sanguigno con cute arrossata.

I sintomi riferiti sono dolore, alterazione della sensibilità e modificazione del colore cutaneo (bianco, blu, rosso) (75).

I pazienti con FR possono essere classificati secondo Le Roy e Medsger in:

- **Primario:** il fenomeno è l'unica manifestazione clinica rilevante, i pazienti non hanno segni e sintomi di altre malattie, manifestano attacchi ischemici simmetrici, non sono presenti DU, i polsi periferici sono normali, la capillaroscopia è normale, gli ANA negativi e la VES è normale. In sintesi, non sono presenti cause secondarie.
- **Secondario:** il fenomeno è associato ad una vasta gamma di manifestazioni cliniche e sierologiche tipiche di malattie reumatologiche o autoimmuni. Risulta spesso asimmetrico, si rilevano alterazioni alla capillaroscopia, positività per gli ANA, presenza di DU e interessamento degli organi interni.

In aggiunta, esiste un FR sistemico, dove il vasospasmo coinvolge gli organi interni. Il fenomeno prevale nella popolazione femminile e nei giovani e diversi studi hanno dimostrato che il clima, lo stato occupazionale, i fattori ormonali, il fumo, il consumo di alcool e la familiarità hanno un ruolo importante per la comparsa (58,66).

3.8.2 Cute

L'interessamento cutaneo è caratterizzato da tre fasi evolutive: edematosa, sclerotica e atrofica (35). Nelle fasi precoci la cute si presenta edematosa ("puffy") generalmente in forma bilaterale e simmetrica a livello delle mani (raramente dei piedi). Dopo un periodo di tempo variabile (da settimane a diversi mesi), evolve in una cute indurita e ispessita che non è sollevabile in pliche (sclerotica), per la perdita di elasticità e infine diventa

atrofica e sottile (76,77). Il processo fibroso coinvolge sia le ghiandole sudoripare che i follicoli piliferi, si ha riduzione delle secrezioni cutanee e rarefazione dei peli e dei capelli. La fase atrofica si accompagna a lassità e fragilità, con soluzioni di continuo a causa di piccoli traumi che frequentemente vanno incontro a infezione (58).

I due distretti principalmente coinvolti sono le mani, che nelle fasi finali assumono l'aspetto di "mani ad artigiano" (per l'aderenza della cute ai piani sottostanti che determina contrattura in flessione) ed il volto, con la tipica "facies sclerodermica" che risulta amimica, con labbra sottili (microcheilia), rima orale poco aperta (microstomia), incisivi scoperti, naso affilato e rughe frontali appianate. Nella forma cutanea diffusa anche le braccia, il torace e l'addome sono interessati (78).

Il "modified Rodnan skin score" (mRSS) è uno strumento validato per misurare la gravità e l'estensione dell'ispessimento cutaneo, mediante il quale si analizzano 17 aree corporee (attraverso la palpazione) con successiva assegnazione di un punteggio da 0 a 3 (79).

Tab.7 Punteggio cutaneo mRSS (79)

0	Spessore normale
1	Leggero ispessimento
2	Moderato ispessimento
3	Severo ispessimento

Ulteriori manifestazioni cutanee sono rappresentate dalle teleangectasie (piccole aree maculari di colore violaceo che si manifestano nella seconda o terza decade dall'esordio), dalla calcinosi sottocutanea (deposito di cristalli di idrossiapatite nelle sedi soggette a microtraumi) e dalle discromie (chiazze iperpigmentate) (80).

3.8.3 Apparato gastroenterico

Il coinvolgimento del tratto gastroenterico (GE) rappresenta una delle manifestazioni più comuni, senza particolari differenze cliniche tra la forma limitata e diffusa. In generale, il danno causato dalla SSc è simile in tutti i tratti del GE, con progressiva perdita della muscolatura liscia e conseguente fibrosi e atrofia della parete (35).

Il distretto maggiormente colpito è l'esofago (90% dei casi), nelle fasi finali si ha una riduzione fino a scomparsa della peristalsi esofagea con un'evidente dilatazione d'organo

(81,82). Sul piano clinico, l'esofagopatia sclerodermica è caratterizzata da epigastralgia intermittente associata a rigurgito e a dolore retrosternale. La malattia da reflusso gastroesofageo che ne consegue provoca delle complicanze importanti come la stenosi, le ulcere e la metaplasia della mucosa o l'esofago di Barrett (58).

Circa la metà dei pazienti lamenta sazietà precoce, ripienezza post-prandiale, gonfiore addominale, nausea e dolore epigastrico, per il contemporaneo interessamento dello stomaco. L'ectasia venosa della parete causa sanguinamenti del tratto GE superiore (83,84).

Il coinvolgimento dell'intestino tenue provoca gonfiore intermittente associato a crampi addominali, diarrea e manifestazioni caratteristiche dell'ileo paralitico. Il quadro viene complicato spesso dallo sviluppo di diverticoli a base larga (85,86).

La compliance rettale (rapporto pressione/volume) è un parametro fondamentale da valutare nel paziente con SSc, poiché la presenza di depositi di collagene nella parete del retto può ridurla. Infatti il riflesso fisiologico di inibizione dello sfintere anale interno (RRAI) in risposta alla distensione dell'ampolla rettale diventa pressoché assente (87,88). È stata descritta, infine, una cirrosi biliare primitiva in overlap con la SSc (35).

3.8.4 Apparato respiratorio

Il coinvolgimento polmonare è indice prognostico sfavorevole ed è presente sia nella forma diffusa che in quella limitata. Nessun organo dimostra la diversità e la complessità dei processi patologici tipici della SSc tanto quanto il polmone, dove possono coesistere quadri combinati di obliterazione vascolare, di fibrosi e di infiammazione. L'esordio clinico è insidioso poiché i pazienti con SSc non svolgono attività fisica frequente o ad alta intensità (35).

La malattia parenchimale è visibile agli esami strumentali con il tipico pattern restrittivo: fibrosi basilar lineare o interstiziale nodulare all'Rx, riduzione della capacità di diffusione della CO (DLCO) e diminuzione della capacità vitale (CV) (89). Il rischio è quello di sviluppare un'interstiziopatia polmonare (ILD) alla cui genesi concorrono fattori immunologici, microcircolatori e genetici (69,90).

L'altra condizione che interessa il polmone è la PAH da vasculopatia delle arterie di piccolo calibro, in particolare le arteriole a bassa resistenza e i vasi precapillari. L'ipertrofia delle cellule muscolari lisce della tonaca media, il danno endoteliale e

l'infiammazione vascolare producono vasocostrizione con un aumento delle resistenze polmonari e della PAP. Il quadro causa una dispnea progressiva e può esitare in scompenso cardiaco secondario destro e exitus. La PAH si sviluppa più frequentemente nei pazienti con bassi valori di anticorpi anti-Scl70 (1,2,91).

3.8.5 Cuore e apparato cardiovascolare

Il coinvolgimento cardiaco è spesso silente, ma è causa frequente di mortalità. Può essere classificato in primitivo, dove l'interessamento è diretto al tessuto cardiaco, e secondario nel quale il danno cardiaco è conseguenza di quello polmonare o renale (92). Sono state documentate alterazioni del microcircolo coronarico con esiti di ischemia miocardica, miocardite, pericardite, fibrosi, anomalie dei sistemi di conduzione e aritmie (93). La pericardite può essere acuta o cronica essudativa, quest'ultima documentabile con la presenza di un piccolo versamento all'ecografia. Il miocardio è interessato da fibrosi, conseguenza sia dell'accumulo di collagene che del danno del circolo coronarico (94).

3.8.6 Rene

Il coinvolgimento renale si può manifestare attraverso vari gradi sintomatologici. Può esserci solo microematuria o proteinuria, ma il quadro si può complicare in una forma lieve-moderata con riduzione del filtrato o in una forma grave con la crisi renale sclerodermica (insufficienza renale progressiva) (95). L'attività della renina plasmatica è elevata nella maggioranza dei pazienti con SSc ed ipertensione arteriosa. Si ipotizza che il vasospasmo funzionale sovrapposto alla lesione proliferativa provochi ipoperfusione della corticale renale e che questo inneschi il rilascio di renina. L'aumento dell'angiotensina II vasocostringe ancor più i vasi renali contribuendo quindi alla deprivazione fissa e irreversibile del flusso sanguigno corticale (43).

3.8.7 Articolazioni e tendini

Le poliartralgie coinvolgono sia le piccole che le grandi articolazioni, sono frequenti soprattutto nelle fasi precoci della malattia (talvolta ne costituiscono l'esordio) e raramente si manifestano con una poliartrite simmetrica simil-reumatoide (96,97). La sinovite è caratterizzata da infiltrato infiammatorio mononucleato, depositi di fibrina sulla superficie sinoviale e ispessimento del retinacolo che sovrasta i tendini. Questo quadro

all'esame obiettivo si rende responsabile dei rumori di sfregamento sui tendini estensori e flessori delle dita delle mani, degli avambracci, delle ginocchia e delle caviglie (98,99). Le alterazioni radiografiche mostrano atrofia diffusa a livello articolare e osteopenia: il quadro osseo caratteristico è l'acroosteolisi delle falangi distali su base ischemica (96).

3.8.8 Muscoli

Nella SSc si possono realizzare tre quadri di miopatia:

1. La miopatia da disuso, con astenia muscolare;
2. La miopatia primitiva, con astenia muscolare prossimale e lieve aumento degli enzimi muscolari, senza segni di denervazione;
3. Polimiosite in overlap con la SSc (34,35).

3.8.9 Sistema nervoso centrale e periferico

Il sistema nervoso centrale è raramente colpito, mentre quello periferico può essere coinvolto con maggior frequenza (69).

A livello dei nervi cranici la sintomatologia più frequente è una neuropatia sensitiva del trigemino, mentre a livello dei nervi periferici è rappresentata dalla sindrome del tunnel carpale. Le alterazioni del sistema nervoso autonomo sono caratterizzate dall'aumento dell'attività del simpatico, dalla diminuzione del parasimpatico, dalle anomalie della motilità gastrointestinale e dalla neuropatia autonoma pupillare (100).

Possono esserci disturbi psicoaffettivi come la depressione, che è favorita anche dal dolore cronico, dalla limitazione funzionale e dalla percezione alterata del proprio fisico (69,101).

3.9 Diagnosi

La diagnosi è di solito immediata quando è presente la sclerosi cutanea, ma vanno comunque prese in considerazione tutte quelle patologie che presentano lo stesso sintomo come la sclerodermia circoscritta o la fascite eosinofila (102). In generale la SSc è caratterizzata da un interessamento cutaneo simmetrico, dal coinvolgimento degli organi interni e dalla positività anticorpale e strumentale (70).

3.9.1 Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio di routine analizzano la funzionalità renale, epatica e il profilo lipidico, glicidico, proteico ed elettrolitico, evidenziando eventuali disfunzioni correlate alla SSc (35).

La ricerca degli autoanticorpi sarà necessaria per una corretta diagnosi, in quanto, come detto precedentemente, direttamente coinvolti nella patogenesi (63,103).

3.9.2 Esami strumentali

Le indagini strumentali sono molteplici in relazione ai diversi distretti coinvolti.

Tab.8 Indagini strumentali per valutare l'estensione dell'SSc (34,35,104)

Cute	ECO cutanea
Vasi	NVC
Articolazioni e Tendini	ECO, RX, RMN
Muscoli	Elettromiografia (EMG)
Apparato gastroenterico	RX, ECO addome
Polmone	RX torace, PFR , TC torace, RHC
Cuore	ECG, ECO-TT, RMN
Rene	ECO doppler, scintigrafia

3.10 Trattamento

La terapia della SSc non è esclusivamente farmacologica. Per il paziente è bene mantenere una temperatura ambientale esterna compresa tra i 20° e i 25°, coprire il tronco e le estremità, in particolare nei mesi invernali, evitare traumi locali (soprattutto a livello delle mani), mantenere una posizione semiseduta durante il sonno e attuare atteggiamenti per ridurre il reflusso gastroesofageo.

Il trattamento farmacologico è individuale in quanto si basa sulla fase della malattia e sull'estensione. I farmaci disponibili sono molteplici e l'obiettivo non è solo l'aumento dell'aspettativa di vita, ma anche il miglioramento della qualità della vita (58,69,105-107).

Tab.9 Elenco dei farmaci disponibili in base al distretto coinvolto dalla malattia (105-107)

Apparato	Farmaco
Vasi	<ul style="list-style-type: none"> • Ca-antagonisti • Antiaggreganti (Iloprost) • Nitroderivati • ERAs (Bosentan) • PDE5-I • SSRI (fluoxetina)
Articolazioni e muscoli	<ul style="list-style-type: none"> • Steroidi a basso dosaggio • Methotrexate
Apparato gastro-enterico	<ul style="list-style-type: none"> • PPI • Procinetici • Antibiotici
Apparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • PDE5-I • Analoghi delle prostacicine • Prostaglandine (epoprostenolo) • Methotrexate • Ossigeno terapia
Cuore	<ul style="list-style-type: none"> • Ace-inibitori • Antiaritmici • Glucocorticoidi
Rene	<ul style="list-style-type: none"> • Ace-inibitori

3.11 Prognosi

Il decorso della SSc è variabile da paziente a paziente in base soprattutto al tipo e all'estensione. La sopravvivenza a 5 anni è del 80-90% e a 10 anni è del 70-80%; l'exitus è determinato soprattutto dal danno polmonare, miocardico o renale (108,109).

Capitolo 4. La capillaroscopia periungueale

4.1 Cenni storici

Nel 1661 Marcello Malpighi fu il primo ad osservare i capillari, descrivendoli come vasi così sottili da assomigliare a capelli. Giovanni Rasori, utilizzando una lente di ingrandimento, evidenziò la correlazione tra iperemia congiuntivale e la presenza di un “inestricabile groviglio di anse capillari”, ponendo così le basi per l’osservazione microscopica dei capillari (110). La genesi dell’osservazione microscopica dei capillari si deve però a Lombard, quando nel 1911, applicando olio da immersione nei margini della cute periungueale, riuscì a scattare microfotografie capillari (111). Muller tra il 1922 e il 1937 pubblicò le sue monografie “I capillari della superficie corporea umana in salute e in malattia” e “I vasi sanguigni più fini dell’uomo”, insieme a numerose tavole di immagini capillaroscopiche da lui stesso dipinte, e fornì quindi un’ampia descrizione del microcircolo (112,113). Mariq e Le Roy nel 1973 descrissero per primi specifiche anomalie dei capillari periungueali nei pazienti affetti da SSc (114,115). Gli studi dettagliati di Bollinger, Grassi, Herrick e Carpentier, pubblicati tra il 1980 e il 1990 affinarono le tecniche capillaroscopiche per la diagnosi delle malattie di interesse reumatologico (116-121).

4.2 Introduzione

La capillaroscopia è una tecnica diagnostica non invasiva capace di studiare “in vivo” le anomalie morfologiche e funzionali del microcircolo. Dagli inizi del suo impiego le applicazioni in campo clinico si sono sviluppate progressivamente, soprattutto in ambito reumatologico. La capillaroscopia è divenuta una metodica di primo livello fondamentale nella diagnosi degli “scleroderma spectrum disorders” (SSc, connettivite mista, connettivite non differenziata, FR pre-sclerodermico, dermatomiosite, etc.), nella sindrome di Sjogren, nel lupus eritematoso sistemico e nel FR isolato (122-124).

4.3 Metodica

I dispositivi ottici che possono essere utilizzati per effettuare l’esame capillaroscopico sono:

- L'oftalmoscopio;
- I sistemi di macrofotografia;
- Il microscopio ottico;
- Lo stereomicroscopio;
- Il videocapillaroscopio.

Ad oggi la NVC con sonde ottiche a contatto rappresenta la tecnica d'indagine più utilizzata in quanto consente sia un'analisi della superficie in toto, sia un'analisi di dettaglio, con programmi d'ingrandimento 50x, 100x, 200x e 500x. Inoltre con tale strumento vi è in dotazione un software che permette di digitalizzare, conservare e confrontare le immagini catturate (125). Il margine periungueale è la sede elettiva per lo studio dei capillari, che può essere effettuato anche a livello della congiuntiva e della mucosa labiale. Vengono preferite le dita delle mani poiché a livello della plica ungueale l'asse maggiore dei capillari decorre parallelamente alla superficie cutanea di osservazione (126-128). La NVC viene effettuata su tutte le dita, anche se la valutazione nel margine periungueale del I dito risulta poco agevole. La migliore visibilità si ottiene a livello del IV e V dito. Ogni indagine dovrebbe essere preceduta da una fase di "acclimatazione" (21°-24°) per escludere condizionamenti dati dalla temperatura esterna. Una goccia di olio di cedro dovrebbe essere applicata sulla cute da esplorare, in quanto ne ottimizza la visibilità (125, 127,128).

4.4 Quadri capillaroscopici nel soggetto sano

Nel soggetto sano si osserva una conformazione dei capillari periungueali "a forcina di capelli", con anse disposte regolarmente "a pettine", con minime differenze di orientamento e lunghezza (127). La densità delle anse capillari varia da 9 a 12 al mm, ciascuna papilla dermica presenta un capillare (occasionalmente possono esserne presenti due). Non è infrequente apprezzare variabilità del microcircolo nei soggetti sani (126,129,130).



Fig.1 Immagine capillaroscopica del soggetto sano

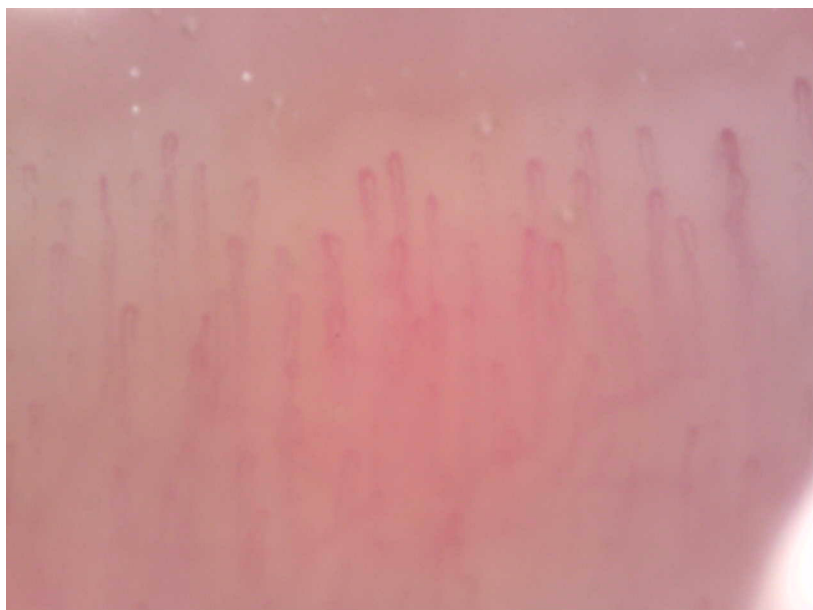


Fig.2 Immagine capillaroscopica del soggetto sano

4.5 Semeiotica capillaroscopica

4.5.1 Anomalie elementari

A livello del microcircolo periungueale possono essere descritte anomalie di architettura e di struttura dei singoli capillari (118).

La disorganizzazione architettonica consiste in una perdita dell'orientamento parallelo delle anse, in una disomogeneità della morfologia capillare e in un'irregolarità della distribuzione. Si ha riduzione della densità capillare quando le anse sono di numero inferiore a 9/mm. Le aree avascolari sono definite dalla perdita delle anse capillari per un tratto superiore a 500 micron (124,127,128,131).

Le alterazioni di struttura possono interessare la morfologia o le dimensioni:

- Tortuosità: incroci e inginocchiamenti dei capillari (127,128);
- Megacapillare: ansa omogeneamente ectasica con la dilatazione di entrambe le branche, con i diametri che superano i 50 micron (circa 10 volte superiori alle anse normali) (126,125,131);
- Ectasia irregolare: ansa con aspetto disomogeneo come conseguenza di stenosi e dilatazioni;
- Ectasia regolare: il diametro supera da 4 a 10 volte quello del soggetto sano (127, 128,132);
- Microtrombosi: deposito di emosiderina che segue la forma del capillare trombizzato;
- Microemorragie: accumuli di emosiderina all'apice del capillare come conseguenza degli stravasi generati dalle soluzioni di continuo della parete. Le microemorragie possono essere singole o multiple, di grandi dimensioni, isolate o confluenti, ripetute all'apice di un capillare (a "perle sfilate") o assumere una conformazione a "berretto frigio". Le microemorragie isolate sono rilevabili anche nel soggetto sano (126-128,132);
- Neoangiogenesi: la formazione di nuovi capillari, in corso di microangiopatia, si presenta eterogenea, i capillari possono essere assottigliati, ramificati e aggrovigliati (cespuglio/gomitolo) (127,128).

Ulteriori parametri da valutare nel corso di un esame capillaroscopico sono la trasparenza cutanea, la visibilità del plesso venoso sub-papillare ed il flusso ematico (132).



Fig.3 Tortuosità

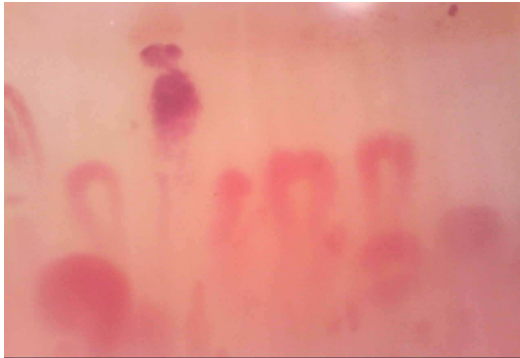


Fig.4 Megacapillari e microtrombosi

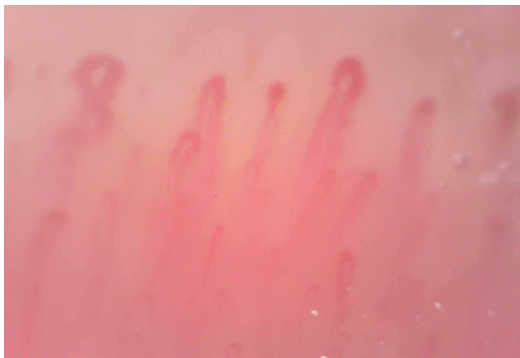


Fig.5 Ectasie

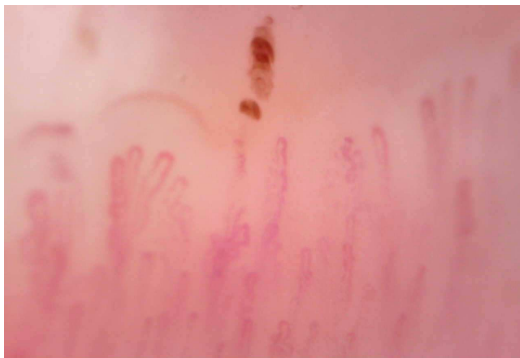


Fig.6 Microemorragia



Fig.7 Aree Avascolare

4.5.2 Lo scleroderma pattern

L'insieme delle anomalie capillaroscopiche che caratterizzano il paziente con SSc è denominato "scleroderma pattern" ed è costituito da anomalie maggiori tipiche e da anomalie minori, considerate aspecifiche:

- Anomalie maggiori: riduzione della densità capillare, megacapillari e ectasie irregolari;
- Anomalie minori: tortuosità, microemorragie, angiogenesi ed ectasie regolari (131).

4.5.3 Classificazione dello scleroderma pattern

Attraverso un giudizio qualitativo e una valutazione quantitativa o semiquantitativa è possibile classificare lo scleroderma pattern.

Nel 2000 Cutolo ha proposto una classificazione su base qualitativa che suddivide il pattern in tre gruppi: "early", "active" e "late".

1. Pattern iniziale o "early": pochi megacapillari, rare microemorragie, distribuzione dei capillari relativamente conservata e assenza di evidente perdita capillare;
2. Pattern attivo o "active": frequenti megacapillari, numerose microemorragie, perdita moderata di capillari, disordine architetonico di grado medio, assenti o rari capillari ramificati;
3. Pattern avanzato o "late": ectasie irregolari, poche o assenti microemorragie e megacapillari, marcata riduzione della densità capillare con aree avascolari, disorganizzazione della matrice capillare e capillari ramificati.

L'impiego di una classificazione qualitativa permette di formulare una descrizione complessiva e immediata dopo analisi capillaroscopica (133,134).

Esistono numerosi score per la valutazione quantitativa o semiquantitativa, basati sulla misurazione della densità capillare, sull'ampiezza dei capillari (misurata all'apice dell'ansa), sul numero di microemorragie e sull'estensione delle aree avascolari (132).

La classificazione proposta da Sulli prende in considerazione sei diversi parametri:

1. Ectasie o megacapillari;
2. Microemorragie;
3. Depositi di emosiderina;
4. Perdita di capillari;
5. Disordine architetonico;
6. Capillari ramificati.

Ad ogni parametro viene attribuito un punteggio da 0 a 3:

0= non alterazioni;

1= alterazioni in meno del 33% dei capillari;

2= alterazioni nel 33-66% dei capillari,

3= alterazioni in più del 66% dei capillari.

Il numero dei capillari anomali è rapportato al totale dei capillari della fila distale e il punteggio è riferito ad un millimetro lineare. Il punteggio viene calcolato per ciascun dito (ad esclusione del I dito) per almeno un campo di 2 millimetri lineari e poi computata la media. Il valore dello score finale si ottiene sommando il punteggio delle dita esaminate/8 (135).

Jouanny et al. hanno attribuito un punteggio alla densità capillare con uno score da 1 a 4 (1= meno di 4 capillari/mm; 2= da 5 a 7 capillari/mm; 3= 8-9 capillari/mm; 4= almeno 9 capillari/mm) (136).

Capitolo 5. La capillaroscopia nella PAH in corso di SSc

5.1 Introduzione

Studi condotti dal 1997 ad oggi, su casistiche molto limitate ed eterogenee, hanno esaminato le differenze esistenti tra i reperti capillaroscopici dei pazienti SSc-PAH+ e SSc-PAH-, rilevando, in via preliminare, che i pazienti SSc-PAH+ manifestano anomalie capillaroscopiche più severe, secondo gli score di classificazione qualitativi e quantitativi (132-134). Specifici parametri capillaroscopici inoltre possono essere direttamente correlati alla presenza di PAH nei pazienti sclerodermici.

5.2 Studio Ong et al.

Ong et al. (1998) nel loro studio cercarono di individuare una correlazione tra la durata di malattia della SSc limitata e le anomalie NVC nei pazienti PAH+ e PAH-. Lo studio, effettuato su 10 controlli con età media di 35 anni e 20 pazienti con SSc (forma limitata e positività agli anticorpi), di cui 8 SSc-PAH+ (diagnosi confermata con ECO-TT e/o RHC), ha riguardato i rilievi capillaroscopici valutati quantitativamente considerando il diametro capillare, la densità capillare e la durata di malattia a partire dal primo episodio del FR.

I risultati hanno evidenziato la presenza del diametro capillare significativamente aumentato nei pazienti con SSc rispetto ai controlli ($p=0.01$), senza differenze tra pazienti PAH+ e PAH-, con megacapillari più frequenti nei pazienti SSc e lunga durata di malattia, densità capillare ridotta nei pazienti SSc rispetto ai controlli ($p=0.01$) e una più importante diminuzione nei pazienti PAH+ rispetto ai pazienti PAH- ($p=0.01$) (137).

5.3 Studio Hofstee et al.

Nel 2009 Hofstee et al. condussero uno studio per dimostrare le differenze rilevabili alla NVC nei pazienti SSc-PAH+ e SSc-PAH-, con l'obiettivo di correlare i parametri quantitativi della NVC (densità capillare e diametro capillare) alle misurazioni RHC. Vennero reclutati 21 pazienti controllo, 20 pazienti con PAH idiopatica e 40 pazienti con SSc. Dei pazienti con SSc, il 90,5% mostrava forma limitata e 21 erano PAH+ (diagnosticata secondo RHC).

La NVC venne eseguita sul IV dito di entrambe le mani e le immagini vennero valutate secondo la densità capillare e il diametro capillare.

La densità capillare risultò diminuita nei pazienti SSc-PAH+ rispetto ai PAH- ($p=0.01$), mentre il diametro capillare non mostrava differenze significative. Si notò un'alterazione della densità capillare nei pazienti con PAH idiopatica rispetto ai controlli ($p=0.009$) e si dimostrò una correlazione tra la riduzione della densità capillare nei SSc-PAH+ e l'aumento della mPAP a riposo ($p=0.039$) (138).

5.4 Studio Riccieri et al.

Lo studio condotto da Riccieri et al. si proponeva di identificare significative differenze capillaroscopiche tra i pazienti SSc-PAH+ e PAH- attraverso il reclutamento di 12 pazienti SSc-PAH+ (2 con forma diffusa e 10 con forma limitata) e 12 pazienti SSc-PAH-. La PAH venne diagnosticata sia con l'ECO-TT che con l'RHC e la NVC eseguita su tutte le dita delle mani. Le immagini vennero descritte secondo parametri quantitativi e classificate secondo lo score qualitativo "early", "late" e "active".

I pazienti SSc-PAH+ mostravano immagini NVC con parametri più alterati rispetto a quelli PAH-: erano più frequenti le aree avascolari ed il pattern "active"/ "late". Confrontando i parametri della NVC e le misurazioni delle mPAP venne trovata una significativa correlazione tra gli score NVC e le aree avascolari di grado più severo nei pazienti con mPAP $>20/25$ mmHg (139).

5.5 Studio Corrado et al.

Nel 2017 Corrado A et al. cercarono di valutare le anomalie alla NVC nei pazienti con PAH e di trovare differenze tra i pazienti SSc-PAH+ e i SSc-PAH-, reclutando 20 pazienti SSc-PAH-, 19 pazienti SSc-PAH+, 21 pazienti con PAH idiopatica e 25 controlli. La diagnosi di PAH venne confermata attraverso l'RHC e la NVC eseguita su tutte le dita delle mani ad esclusione del I dito. Le immagini furono valutate secondo parametri quantitativi e qualitativi.

Alla NVC tutti i pazienti con SSc presentavano il pattern sclerodermico. Secondo la classificazione qualitativa di Cutolo, tra i pazienti SSc-PAH+ il 63,15% presentava un pattern "active", il 10,2% un pattern "late" mentre il 26,3% un pattern "early". Tra i pazienti SSc-PAH- il 30% era pattern "active", il 15% pattern "late" e il 55% pattern

“early”. La percentuale dei pazienti con pattern più grave (“active”/ “late”) nei SSc-PAH+ risultava maggiore rispetto a quella nei pazienti SSc-PAH- (rispettivamente 73,2% e 50%, $p<0,05$).

Alterazioni significative alla NVC vennero rilevate nei pazienti con PAH idiopatica, ma non il pattern sclerodermico. Con tale studio si dimostrò che la riduzione della densità capillare ($p<0.05$), l’aumento del diametro capillare ($p<0.05$) e la neoangiogenesi ($p<0.05$) erano presenti in maniera significativamente maggiore nei pazienti SSc-PAH+ rispetto ai controlli e agli SSc-PAH-. Inoltre, il diametro capillare era più ampio nei pazienti con PAH idiopatica rispetto ai soggetti controllo ($p<0.05$) (140).

5.6 Studio Guillen del Castillo et al.

Nel 2018 Guillen del Castillo et al. analizzarono le immagini NVC dei pazienti SSc utilizzando uno score quantitativo per trovare una correlazione con i test di funzionalità polmonare dei pazienti SSc-PAH+. L’ipotesi principale era che il danno al microcircolo nella SSc portasse alle complicanze tipiche, come quelle polmonari (ILD e PAH).

Furono reclutati 152 pazienti con SSc e l’esordio della malattia venne considerato a partire dalla prima comparsa dei sintomi specifici come il FR. Le anomalie capillaroscopiche (presenti in 134 pazienti) vennero analizzate secondo parametri qualitativi e quantitativi. Attraverso esami di laboratorio e strumentali i pazienti furono classificati in base ai distretti coinvolti dalla SSc (polmonare, cardiaco, etc.): 11 pazienti erano SSc-PAH+ e 123 PAH-.

La neoangiogenesi risultò aumentata nei pazienti PAH+ ($p=0.007$) e venne dimostrata una riduzione della capacità vitale forzata (FVC) e della DLCO nei pazienti con alto grado di anomalie capillaroscopiche (141).

5.7 Studio Hammoda et al.

Nel 2020 Hammoda et al. cercarono di confermare che le anomalie capillaroscopiche potessero costituire un metodo di screening per individuare la PAH nei pazienti con SSc, attraverso la selezione di 40 pazienti con SSc e classificati secondo la forma diffusa o limitata. Di questi pazienti 20 erano PAH+, diagnosticata con ECO-TT e RHC. La NVC fu eseguita su tutti i pazienti e furono descritti i parametri qualitativi e quantitativi. Si

utilizzò una scala quantitativa per classificare la gravità delle aree avascolari e i reperti vennero suddivisi in pattern “active”, “late” o “early” (scala qualitativa).

Venne confermato che i pazienti SSc-PAH+ rispetto a quelli SSc-PAH- possedevano densità capillare ridotta ($p < 0.001$), diametro capillare aumentato ($p < 0.001$), presenza di microemorragie ($p = 0.002$) e score per le aree avascolari più elevato. Inoltre, era più frequente il pattern “late”/ “active” nei pazienti SSc-PAH+. Mettendo in correlazione le misurazioni di mPAP (rilevate all’RHC) e le immagini capillaroscopiche, lo studio confermò che la riduzione della densità capillare era associata all’aumento della mPAP (misurata a riposo) (142).

5.8 Studio Giuggioli et al.

Nel 2022 Giuggioli et al. studiarono le differenze tra le anomalie capillaroscopiche nei pazienti SSc-PAH+ e PAH-, con l’obiettivo di trovare una correlazione tra queste e i parametri emodinamici polmonari.

Vennero reclutati 70 pazienti SSc, di cui 35 PAH+. Utilizzando l’algoritmo DETECT-PAH+ per stratificare il rischio, si evitò così di effettuare l’RHC nei pazienti con bassa probabilità di coinvolgimento polmonare.

La NVC fu eseguita su tutte le dita delle mani e le anomalie rilevate furono classificate secondo score qualitativi e quantitativi. Nei pazienti SSc-PAH+ le aree avascolari si mostrarono più frequenti ($p = 0.03$), la densità capillare ridotta ($p = 0.02$) e il pattern “late” più comune ($p = 0.03$).

Venne trovata una relazione significativa tra il valore della mPAP e la densità capillare ($p = 0.04$), ma non tra i valori emodinamici polmonari e ulteriori parametri capillaroscopici (143).

Tab.10 Anomalie capillaroscopiche in pazienti con sclerosi sistemica e diagnosi di ipertensione polmonare al cateterismo cardiaco (137-144)

<i>Autore, anno</i>	<i>N° (F/M)</i>	<i>Diagnosi di PAH</i>	<i>Algoritmo DETECT-PAH</i>	<i>Controlli SSc-PAH-</i>	<i>Autoanticorpi</i>	<i>Sottotipo cutaneo</i>	<i>Parametri qualitativi</i>	<i>Parametri quantitativi</i>	<i>Correlazione con mPAP</i>
Ohtsuka, 1997 (144)	10 (N/A)	RHC	No	22 (N/A)	ACA: 30% Scl-70: 40%	Limitato: 40% Diffuso: 60%	Scleroderma pattern	/	/
Ong, 1998 (137)	8 (N/A)	ECO e/o RHC	No	No	/	/	/	<Densità capillare	/
Hofstee, 2009 (138)	21 (20/1)	RHC	No	19 (18/1)	ACA: 38.1% Scl-70: 14.2%	Limitato: 90.5% Diffuso: 9.5%	/	<Densità capillare	Densità capillare
Riccieri, 2013 (139)	12 (12/12)	RHC	No	12 (12/12)	ACA: 42% Scl-70: 8%	Limitato: 83.3% Diffuso: 16.6%	Active + Late pattern	>Score NVC/aree avascolari	Score NVC/aree avascolari
Corrado, 2017 (140)	19 (17/2)	RHC	No	/	ACA 73.6% Scl-70 26.3%	/	Active + Late pattern	<Densità capillare >Diametro capillare >Neoangiogenesi	/
Guillen del Castillo, 2018 (141)	11 (N/A)	ECO e/o RHC	No	123 (N/A)*	/	Limitato: 65.7% Diffuso: 20.9%	Nessuna associazione	>Neoangiogenesi	/
Hammoda, 2020 (142)	20 (16/4)	RHC	No	20 (17/3)	ACA: 52.5% Scl-70: 42.5%	Limitato: 85% Diffuso: 15%	/	<Densità capillare >Diametro capillare >Score avascolare	Densità capillare
Giuggioli, 2022 (143)	35 (34/1)	RHC	Si	35 (34/1)	ACA: 48.6% Scl-70: 22.9%	Limitato: 80% Diffuso: 20%	Late pattern	<Densità capillare >Score avascolare	Densità capillare
Studio attuale	55 (53/2)	RHC	Si	55 (53/2)	ACA: 65.4% Scl-70: 18.2%	Limitato: 83.6% Diffuso: 16.4%	Late pattern	>Anomalie morfologiche <Densità capillare (<4 anse/mm) >Aree avascolari >Score NVC	Score NVC/aree avascolari Densità capillare Anomalie morfologiche

N/A: Non applicabile RHC: Cateterismo cardiaco destro ECO: Ecocardiografia NVC: Capillaroscopia periungueale

Capitolo 6. Razionale e obiettivi dello studio

6.1 Background

La PAH rappresenta una delle complicanze più temibili della SSc, pertanto la diagnosi precoce può migliorare la prognosi “quoad vitam” dei pazienti (1,3,4,55,145,146). La PAH è inclusa nel gruppo di malattie definite emodinamicamente da un aumento dell'mPAP che supera i 20-25 mmHg a riposo, misurata mediante RHC (3,4,145,146). L'ipertrofia delle cellule muscolari lisce della tonaca media delle piccole arterie polmonari, in particolare le arteriole a bassa resistenza e i vasi precapillari (diametro del lume <150 micron), il danno endoteliale diffuso e l'infiammazione vascolare comportano un rimodellamento vascolare patologico con conseguente vasocostrizione polmonare e aumento delle resistenze polmonari (1,2,55,147,148).

La PAH è la maggior causa di morbilità e una delle cause principali di morte nella SSc (1,55) e colpisce il 15% dei pazienti con un alto rischio di mortalità entro i 3 anni dalla diagnosi (2). Nonostante le nuove possibilità offerte dalla terapia target nel rallentare la progressione di PAH, è ancor più importante la necessità di una diagnosi precoce e accurata, basata sui nuovi biomarcatori per aumentare l'aspettativa di vita di questi pazienti (1,2,55,147,148).

Nella SSc è presente un danno vascolare sistemico e diverse metodologie possono valutare il coinvolgimento microvascolare. La più utilizzata è la NVC, una tecnica semplice, standardizzata e non invasiva, che può fornire una visualizzazione dei capillari “in vivo” (132,148). Le anomalie riconosciute nell'SSc includono i megacapillari, le microemorragie, la neoangiogenesi e la ridotta densità capillare con progressiva devascularizzazione (132). Queste alterazioni capillaroscopiche possono essere quantificate mediante differenti sistemi di punteggio, sia per scopi diagnostici che prognostici, diventando un biomarker clinico di attività della malattia, di severità e della presenza di coinvolgimento degli organi interni (55,132,148).

Negli studi finora analizzati, che si sono basati su popolazioni dalla numerosità limitata, sono stati riportati i risultati relativi alla NVC, che evidenziano come i pazienti con SSc-PAH+ presentino maggiori anomalie, specie di tipo qualitativo, a livello del microcircolo periungueale, suggerendo un parallelismo tra la microcircolazione periferica e quella polmonare.

Alcuni studi hanno tentato di definire quali alterazioni capillaroscopiche fossero associate con la PAH (137-144). Inoltre, la NVC sembra essere in grado di distinguere i pazienti affetti da SSc con e senza PAH (137-144,147,148). Questo è un aspetto importante poiché le alterazioni capillaroscopiche potrebbero riflettere il concomitante rimodellamento vascolare che determina la progressione della malattia e un coinvolgimento d'organo più aggressivo. La NVC potrebbe quindi essere utilizzata per individuare precocemente un possibile danno d'organo.

Per questo motivo, abbiamo comparato i rilievi capillaroscopici qualitativi e quantitativi nei pazienti con SSc con e senza diagnosi di PAH, secondo la definizione ESC/ERS 2015 (4). Inoltre abbiamo valutato la relazione tra i rilievi capillaroscopici e il valore mPAP, il parametro emodinamico maggiormente utilizzato per la diagnosi di PAH (4,145).

L'RHC, ovvero l'indagine "Gold Standard" per la diagnosi di PAH, non è esente da complicanze e l'algoritmo DETECT consente di escludere dall'esame i soggetti a basso rischio di sviluppare una PAH. Vi è, a questo punto, la necessità di individuare metodiche "non invasive" che permettano di selezionare con sufficiente margine di certezza i pazienti a rischio di PAH, consentendo quindi di intervenire precocemente con le terapie più appropriate.

6.2 Obiettivi dello studio

1. Pianificare una valutazione qualitativa e quantitativa della microangiopatia periferica su un'ampia popolazione di pazienti con SSc-PAH+, da confrontare con un gruppo di controllo SSc-PAH-, allo scopo di individuare la presenza di peculiari anomalie capillaroscopiche nei pazienti con la PAH.
2. Studiare la relazione tra i risultati della NVC ed il principale parametro emodinamico (mPAP), che caratterizza i pazienti con PAH diagnosticata alla RHC.

Capitolo 7. Materiali e metodi

7.1 Pazienti

Uno studio caso-controllo, multicentrico e trasversale ha coinvolto cinque Unità Operative di Reumatologia del Centro-Nord d'Italia, con competenze specifiche nella diagnosi e nella gestione della SSc, nonché Centri leader di riconosciuto valore internazionale nell'esecuzione dell'indagine capillaroscopica (132,139,143,149). Il cateterismo con valutazione della PAH è stato eseguito dalle Unità di Cardiologia locali, specializzate nella metodica. Tutti i pazienti sono stati reclutati sulla base dei criteri classificativi ACR/EULAR 2013 (54).

L'algoritmo DETECT-PAH è stato utilizzato per selezionare i pazienti da sottoporre all'RHC (150). Attraverso lo studio delle informazioni cliniche e la raccolta dei dati ottenuti con indagini non invasive (PFR, ECG, ECO-TT), solo i pazienti con alta probabilità di PAH sono stati sottoposti a RHC, escludendo per motivi etici i pazienti con bassa probabilità (151).

La diagnosi di PAH ha previsto la documentazione dei seguenti valori a riposo:

- mPAP >25 mmHg;
- PAWP \leq 15 mmHg;
- PVR \geq 3 WU (3,4,150).

I pazienti reclutati sono stati divisi in "casi", cioè quelli con SSc e PAH confermata all'RHC e "controlli", cioè quelli con SSc e una bassa probabilità di PAH all'algoritmo DETECT. Il consenso scritto è stato ottenuto da tutti i partecipanti e i dati raccolti sono stati archiviati in un database comprensivo di tutte le informazioni. Lo studio ha ricevuto l'approvazione del Comitato Etico Locale del Centro sperimentatore principale (Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche) ed è stato condotto secondo la dichiarazione di Helsinki.

I dati raccolti al momento del reclutamento erano costituiti da: sesso, età, durata della malattia, presenza del FR, sottotipo cutaneo (SSc limitata o diffusa), mRSS, calcinosi, teleangectasie, DU, ILD, interessamento gastrointestinale (disfagia, reflusso), interessamento cardiaco (scompenso, versamento pericardico, cardiomiopatia dilatativa), xerostomia/xerofthalmia e coinvolgimento articolare (tenosinovite, artrite, sfregamenti tendinei), positività per ANA e per anticorpi SSc specifici. I risultati della DLCO e della

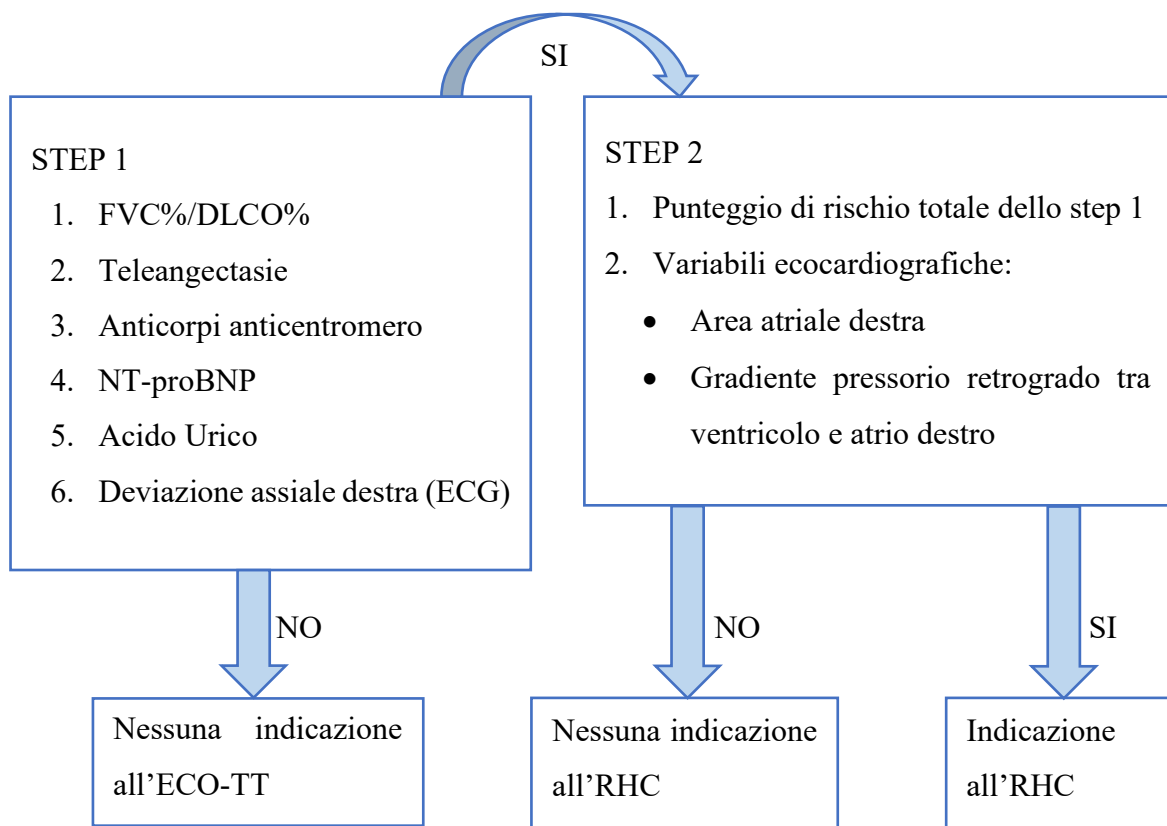
TC ad alta risoluzione (HRCT) sono stati inclusi nello studio. Infine, sono state raccolte informazioni riguardo l'utilizzo di farmaci vasoattivi/vasodilatatori (139,143,150).

7.2 Metodi

7.2.1 Algoritmo DETECT

Nel 2013 è stato proposto, validato e successivamente trasferito nella pratica clinica un algoritmo di screening per la PAH, generato per individuare i pazienti da sottoporre a diagnostica invasiva tra coloro considerati ad alto rischio di PAH (151). L'algoritmo DETECT consiste in un approccio a 2 steps di cui il primo valuta la presenza di parametri ECG-grafici, ematochimici e spirometrici e il secondo di parametri ECO-grafici (ECO-TT). Se il primo step individua una condizione a rischio, il paziente deve essere sottoposto ad un ECO-TT (step 2). Qualora l'integrazione dei due step sia indicativa di possibile rischio di PAH, il paziente viene inviato ad eseguire l'RHC (150-151).

Fig.8 Algoritmo DETECT (151)



7.2.2 Videocapillaroscopia periungueale (NVC) e analisi dell'immagine

La NVC è stata eseguita in tutti i pazienti entro ± 3 mesi rispetto all'RHC, utilizzando un videocapillaroscopio con sonda ottica a contatto con ingrandimento 200x. Tutte le dita delle mani ad esclusione del I sono state esaminate per ciascun paziente. Due campi adiacenti di 1 mm nel mezzo della piega ungueale sono stati analizzati per ogni dito (132,139,149,152).

I parametri considerati per la valutazione delle immagini NVC sono stati i seguenti:

- Disorganizzazione del letto vascolare;
- Anomalie morfologiche aspecifiche (capillari tortuosi, ramificati, anse bizzarre, etc.);
- Megacapillari (diametro >50 μm);
- Microemorragie;
- Flusso capillare;
- Visibilità del plesso venoso sub-papillare.

Questi parametri sono stati classificati secondo uno score semiquantitativo: 0= nessuna anomalia; 1= $<33\%$; 2= 33-66%; 3= $>66\%$ (132,139,152).

Il grado di densità capillare è stato valutato 0 quando i capillari erano $>9/\text{mm}$, 1 per 7-9/mm, 2 per 4-6/mm, 3 per $\leq 4/\text{mm}$. Lo score utilizzato per le aree avascolari è stato considerato come segue: 0= nessuna area avascolare visibile, 1= presenza di una o due aree avascolari, 2= più di due aree avascolari e 3= presenza di larghe e confluenti aree avascolari.

Infine i dati NVC sono stati classificati secondo la scala qualitativa del pattern sclerodermico: "early", "active" e "late" (132,139,143,149,152).

Capitolo 8. Analisi statistica

Le variabili dicotomiche qualitative (sesso, fenotipo clinico, coinvolgimento d'organo, dati di laboratorio, uso di farmaci, risultati NVC) sono state riportate utilizzando la frequenza assoluta e/o la frequenza percentuale corrispondente.

Le variabili quantitative (età, durata della malattia, dati ecocardiografici e dati emodinamici) sono state riportate utilizzando la media \pm la deviazione standard (DS).

I dati demografici, di laboratorio e strumentali raccolti sono stati confrontati tra pazienti SSc-PAH+ e SSc-PAH- utilizzando il test del Chi-Square (per le variabili qualitative) e il test U di Mann-Whitney (per le variabili quantitative).

L'analisi statistica multivariata è stata condotta utilizzando un modello di regressione logistica aggiustata per sesso, età, durata della malattia, positività degli anticorpi (anti-Scl70, anti-centromero e anti-ENA), coinvolgimento cutaneo, presenza di DU, uso di prostanoidi, di PDE5-I e di ERAs. Questi parametri sono stati selezionati "a priori" per la loro confermata relazione con SSc e PAH (140,141,143).

La correlazione tra i risultati NVC e i valori emodinamici all'RHC è stata effettuata tramite il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman. Una p-value <0.05 è stata considerata significativa. Le analisi sono state effettuate utilizzando il software STATA v.14.

Capitolo 9. Risultati

Nella Tabella 11 sono riportati i risultati relativi ai due gruppi di pazienti, comprendenti 55 casi con SSc-PAH+ (diagnosi RHC) e 55 controlli con SSc-PAH-.

I pazienti SSc-PAH+ hanno mostrato una frequenza più elevata per la forma cutanea limitata rispetto ai SSc-PAH- (46/55, 83.6% e 37/55, 67.3%, $p=0.05$), per l'utilizzo di ERAs (39/55, 70.9% e 23/55, 41.8%, $p<0.01$) e di PDE5-I (25/55, 45,4% e 14/55, 25,4%, $p=0.03$). I pazienti SSc-PAH- hanno mostrato una positività maggiore per gli anticorpi anti-Sc1-70 (21/55, 38.2% e 10/55, 18.2%, $p=0.02$), per la presenza di DU (30/55, 54.5% e 17/55, 30.9%, $p=0.01$) e per l'utilizzo di prostanoidi (34/55, 61.8% e 22/55, 40%, $p=0.02$) (Tab.11).

Tab.11 Dati demografici, clinici e di laboratorio dei pazienti SSc-PAH+ e SSc-PAH-

	SSC-PAH (N=55)	SSC-NON-PAH (N=55)	P VALUE
Sesso-Femmine, n (%)	53 (96.4)	53 (96.4)	0.51
Età, media (SD)	66.7 (9.0)	64.6 (10.8)	0.10
Durata malattia-mesi, media (SD)	210.7 (164.7)	165.8 (102.9)	0.49
sPAP, media (SD)	59.9 (16.9)		
mPAP, media (SD)	39.1 (12.2)		
PVR (Wood Units), media (SD)	8.6 (5.1)		
PAWP, media (SD)	10.8 (4.4)		
FR, n (%)	55 (100)	55 (100)	0.99
Coinvolgimento cutaneo limitato, n (%)	46 (83.6)	37 (67.3)	0.05*
Coinvolgimento cutaneo diffuso, n (%)	9 (16.4)	18 (32.7)	
mRSS, media (SD)	7.9 (8.1)	7.0 (4.6)	0.51
Calcinosi, n (%)	12 (21.8)	10 (18.2)	0.63
Teleangectasie, n (%)	41 (74.5)	32 (58.2)	0.07
DU, n (%)	17 (30.9)	30 (54.5)	0.01*
ILD, n (%)	30 (54.5)	21 (38.2)	0.09
Sintomi gastrointestinali, n (%)	38 (69.1)	37 (67.3)	0.84
Coinvolgimento cardiaco, n (%)	27 (49.1)	16 (29.1)	0.03*
Sindrome secca, n (%)	51 (92.7)	48 (87.3)	0.88
Coinvolgimento articolare, n (%)	10 (18.2)	15 (27.3)	0.26
Positività ANA, n (%)	54 (98.2)	55 (100)	0.85
Anti-centromero, n (%)	36 (65.4)	27 (49.1)	0.08
Anti-Scl70, n (%)	10 (18.2)	21 (38.2)	0.02*
Anti-RNA Polimerasi III, n (%)	4 (7.3)	5 (9.1)	0.73
Altro (anti-U3 RNP, anti-SSA), n (%)	4 (7.3)	2 (3.6)	0.24
Uso farmaci Vasoattivi/Vasodilatatori, n (%)	55 (100)	37 (67.3)	<0.01*
- Prostanoidi, n (%)	22 (40.0)	34 (61.8)	0.02*
- ERAs, n (%)	39 (70.9)	23 (41.8)	<0.01*
- PDE5-I, n (%)	25 (45.4)	14 (25.4)	0.03*

- ERAs, Antagonisti del recettore dell'endotelina.
- PDE5-Is, Inibitori della fosfodiesterasi.
- sPAP, Pressione arteriosa polmonare sistolica.
- mPAP, Pressione arteriosa polmonare media.
- PAWP, Pressione di incuneamento polmonare.

Per quanto riguarda i dati relativi alla NVC, i pazienti SSc-PAH+ hanno mostrato una frequenza più elevata del pattern “late” (30/55, 54.5% e 4/55, 7.3%, $p<0.01$), delle alterazioni morfologiche aspecifiche (grado 3, 27/55, 49.1% e 10/55, 18.2%, $p<0.01$), delle aree avascolari (grado 2, 22/55, 40.0% e 8/55, 14.5%, $p<0.01$) e un elevato punteggio NVC medio (grado 3, 26/55, 47.3% e 5/55, 9.1%, $p<0.01$). Inoltre hanno presentato una ridotta densità capillare (grado 3, 20/55, 36.4% e 5/55, 9.1%, $p<0.01$). Nei pazienti SSc-PAH-, al contrario, il pattern “active”/“early” (51/55, 92.7% e 24/55, 43.6%, $p<0.01$) e le microemorragie (grado 2 e 3, 20/55, 36.4% e 11/55, 20%, $p=0.04$) sono risultate più frequenti (Tab.12).

Per quanto concerne le peculiarità capillaroscopiche, è emersa un’alta frequenza di anomalie morfologiche aspecifiche (grado 3), densità capillare ridotta (grado 3) e presenza di molteplici aree avascolari (grado 2). Il punteggio NVC medio è risultato strettamente correlato alla diagnosi di PAH, infatti il grado 3 è stato rilevato in 26/55 casi (47.3%) SSc-PAH+ contro 5/55 (9.1%) dei controlli PAH- (controllo) (Tab.12).

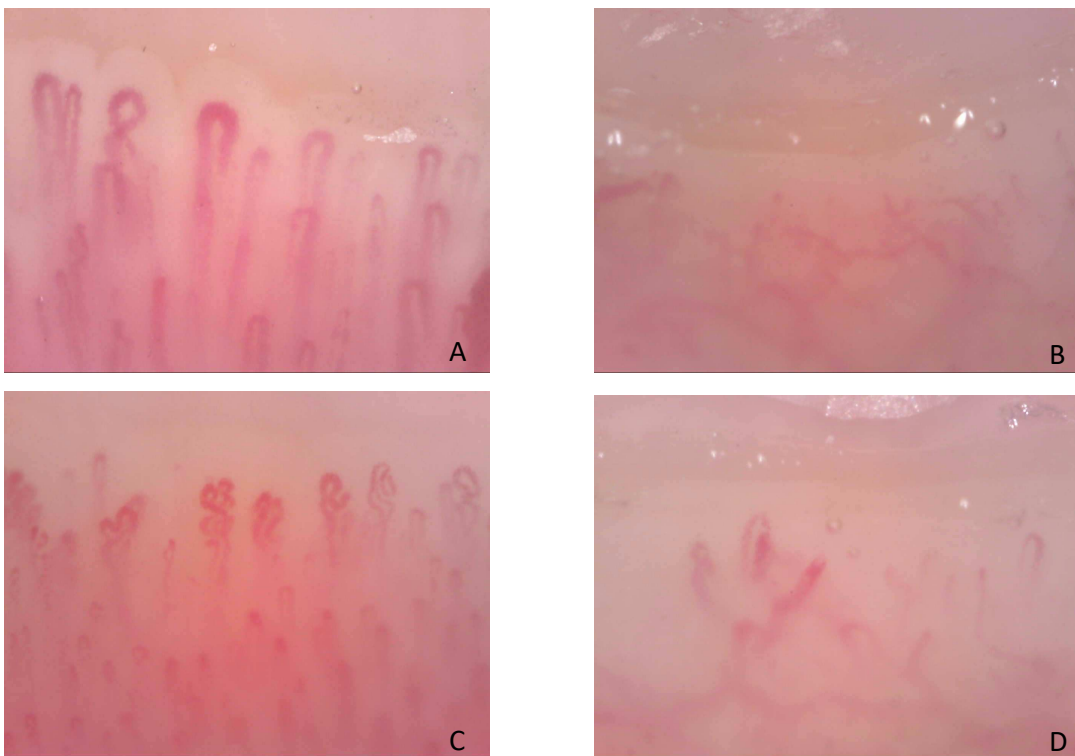


Fig.9 Principali rilievi NVC nei pazienti SSc-PAH+. (A) Ectasie regolari. (B) Area avascolare. (C) Tortuosità capillare. (D) Ridotta densità capillare

Tab. 12 Parametri NVC nei pazienti SSc-PAH+ e SSc-PAH-

	SSc-PAH (n=55)	SSc-non-PAH (n=55)	P value ^a	OR aggiustato (95%CI)	OR aggiustato (95%CI) ^b
NVC pattern					
Non-specifico, n (%)	1 (1.8)	0	<0.01	/	/
Early, n (%)	5 (9.1)	17 (30.9)		/	/
Active, n (%)	19 (34.5)	34 (61.8)		/	/
Late, n (%)	30 (54.5)	4 (7.3)		/	/
Disorganizzazione del letto vascolare					
0	1 (1.8)	6 (10.9)	0.09	Reference	Reference
1	6 (10.9)	9 (16.4)		4.00 (0.38-42.18)	0.61 (0.03-14.06)
2	29 (52.7)	23 (41.8)		7.57 (0.85-67.37)	2.36 (0.12-45.85)
3	19 (34.5)	17 (30.9)		6.71 (0.73-61.49)	2.67 (0.12-59.40)
Anomalie morfologiche aspecifiche					
0	0	1 (1.8)	<0.01	/	/
1	6 (10.9)	21 (38.2)		Reference	Reference
2	22 (40.0)	23 (41.8)		3.35 (1.14-9.85)	4.74 (0.98-22.88)
3	27 (49.1)	10 (18.2)		9.45 (2.96-30.20)**	16.89 (3.06-93.16)**
Megacapillari					
0	7 (12.7)	9 (16.4)	0.10	Reference	Reference
1	13 (23.6)	21 (38.2)		0.80 (0.24-2.66)	0.40 (0.08-2.17)
2	31 (56.4)	23 (41.8)		1.73 (0.56-5.34)	1.15 (0.24-5.41)
3	4 (7.3)	2 (3.6)		2.57 (0.36-18.33)	1.22 (0.10-15.30)
Densità capillare					
0	1 (1.8)	7 (12.7)	<0.01	Reference	Reference
1	3 (5.5)	13 (23.6)		1.62 (0.13-18.58)	0.80 (0.04-15.54)
2	31 (56.4)	30 (54.5)		7.23 (0.84-62.38)	8.43 (0.51-80.65)
3	20 (36.4)	5 (9.1)		28.00 (2.77-282.97)**	38.33 (2.34-367.80)**
Aree avascolari					
0	5 (9.1)	19 (34.6)	<0.01	Reference	Reference
1	10 (18.2)	18 (32.7)		2.11 (0.60-7.38)	3.13 (0.49-19.83)
2	22 (40.0)	8 (14.5)		10.45 (2.92-37.39)**	17.78 (2.56-86.74)**
3	18 (32.7)	10 (18.2)		6.84 (1.96-23.93)	16.90 (2.64-44.35)**
Microemorragie					
0	18 (32.7)	13 (23.6)	0.04	Reference	Reference
1	26 (47.3)	22 (40.0)		0.85 (0.34-2.12)	3.74 (0.93-15.06)
2	10 (18.2)	15 (27.3)		0.48 (0.16-1.41)	1.09 (0.24-4.93)
3	1 (1.8)	5 (9.1)		0.14 (0.02-1.39)	0.26 (0.02-3.79)
Visibilità del plesso subpapillare					
0	9 (16.4)	10 (18.2)	0.08	Reference	Reference
1	11 (20.0)	17 (30.9)		0.72 (0.22-2.33)	0.53 (0.09-3.28)
2	26 (47.3)	27 (49.1)		1.07 (0.37-3.06)	2.42 (0.45-13.12)
3	9 (16.4)	1 (1.8)		10.0 (1.06-95.23)	19.69 (0.88-278.95)
Flusso capillare					
0	2 (3.6)	0	0.08	/	/
1	7 (12.7)	21 (38.2)		Reference	Reference
2	30 (54.5)	22 (40.0)		4.09 (1.48-11.31)	4.28 (0.95-19.28)
3	16 (29.1)	12 (21.8)		4.00 (1.28-12.46)	9.47 (1.57-57.07)
Punteggio NVC medio					
0	0	0	<0.01	/	/
1	3 (5.5)	15 (27.3)		Reference	Reference
2	26 (47.3)	35 (63.6)		3.73 (0.98-14.29)	4.39 (0.62-30.90)
3	26 (47.3)	5 (9.1)		24.27 (5.04-116.86)**	47.53 (4.87-464.13)**

- ^a p values riferiti a un confronto tra i pazienti SSc-PAH + e SSc-PAH-.
- ^b L'ORs è stato calcolato sui seguenti parametri: sesso, età, durata della malattia, positività anticorpi, coinvolgimento cutaneo, uso prostanoidi, ERAs, PDE5-I, presenza DU.
- ** p values significativi all'analisi multivariata.
- /=Non calcolato.

Una forte e significativa relazione tra il valore di mPAP e il punteggio NVC medio è stata rilevata ($\rho=0.40$ e $p<0.01$), mentre le aree avascolari ($\rho=0.34$ e $p<0.01$), la densità capillare ($\rho=0.34$ e $p<0.01$) e le anomalie morfologiche aspecifiche ($\rho=0.35$ e $p<0.01$) hanno mostrato una correlazione moderata con il valore di mPAP.

Capitolo 10. Discussione

In base alle conoscenze attuali, il nostro studio ha analizzato, per la prima volta, il più vasto campione di pazienti SSc-PAH+, diagnosticati mediante RHC, che rappresenta il metodo più affidabile ed internazionalmente validato per la diagnosi di certezza di PAH. I risultati evidenziano chiaramente che i pazienti SSc-PAH+ mostrano delle anomalie capillaroscopiche peculiari rispetto ai pazienti SSc-PAH-. Nel complesso, i pazienti SSc-PAH+ presentano una maggiore frequenza del pattern “late”, un elevato grado di anomalie aspecifiche, una ridotta densità capillare (<4 anse/mm), un grado maggiore di aree avascolari ed un punteggio capillaroscopico medio, formato dalla somma degli score delle singole anomalie, chiaramente più elevato (137-144). Al contrario, i pazienti SSc-PAH- hanno mostrato più frequentemente un pattern “early” / “active” e una maggiore frequenza di microemorragie, normalmente osservate alla NVC nella SSc con un impegno meno severo a livello del microcircolo periferico (132,137-144,148). Inoltre, è stata rilevata una significativa correlazione, dal punto di vista statistico, tra i valori di mPAP, sia con il pattern capillaroscopico qualitativo che con lo score medio (dato dalla somma dei singoli punteggi), mentre le anomalie aspecifiche, la densità capillare e le aree avascolari hanno mostrato un’associazione moderata.

Complessivamente, i nostri risultati indicano che il danno micro-circolatorio periferico tipico della SSc, cioè la “scomparsa” dei capillari, come testimoniato soprattutto dalla ridotta densità capillare e dalle aree avascolari, associato con un’importante alterazione della morfologia delle anse, appare più severo e pronunciato in presenza di PAH ed inoltre che le medesime anomalie correlano in maniera significativa con la mPAP.

Non inaspettatamente, i pazienti SSc-PAH+ hanno dimostrato un subset cutaneo limitato (138,139,142,153) una minore frequenza degli anti-Scl70 (139,143) e un maggiore interessamento cardiaco (141,144). Come atteso, il gruppo SSc-PAH+ utilizzava in maniera considerevole ERAs e PDE5-I, secondo le raccomandazioni per il trattamento della PAH.

In anni recenti, alcuni autori hanno provato ad investigare la presenza di anomalie capillaroscopiche nei pazienti SSc-PAH+, diagnosticati per mezzo della RHC, confermando il riscontro di ridotta densità capillare, sia negli studi caso-controllo, che nei report osservazionali (137,138,140,142,143). I rilievi NVC risultati maggiormente

associati con PAH erano le aree avascolari (139,142,143) ed il pattern “active”/ “late” (139,140,143). Inoltre, alcuni autori hanno riscontrato un aumento del diametro dei capillari (140,142) e della neoangiogenesi (140,141) che sembra in contraddizione apparente con i nostri risultati. Tuttavia, sia la presenza di angiogenesi multiforme che il marcato incremento del diametro ricadono all’interno della descrizione delle anomalie aspecifiche, che abbiamo riscontrato più frequentemente anche nei nostri pazienti PAH+. La neoformazione di capillari e/o la loro dilatazione rappresentano un tentativo di compensare la perdita e la scomparsa vasale, prima della formazione di aree avascolari (148,149,152).

Una discreta perdita capillare sembra essere una caratteristica comune sia del letto vascolare periungueale che polmonare nella SSc (55,132) e una maggiore perdita di capillari potrebbe essere dovuta alla PAH stessa, una condizione che aumenta la riduzione della vascolarizzazione risultando in un’ischemia tissutale, fibrosi e, alla fine, in danno d’organo (55,139,142,154).

Inoltre, i risultati NVC sembrano dimostrare quello che avviene nella circolazione polmonare dei pazienti con SSc e la maggiore perdita capillare nei pazienti SSc-PAH+, insieme con le alterazioni della morfologia delle anse, che sottendono un rimodellamento vascolare, potrebbe costituire un marker che definisce la severità del danno microcircolatorio polmonare (55,153-156).

Le nostre osservazioni sono confermate dalla relazione trovata tra la mPAP e il grado di densità capillare. La rarefazione della microcircolazione polmonare, come manifestato dalla NVC, è direttamente correlata al valore della mPAP (138,142,143,157).

La mancanza di associazione con ILD era attesa, poiché da un punto di vista emodinamico e patogenetico, i nostri pazienti PAH+ sottoposti a RHC appartengono al gruppo I, secondo la classificazione attuale (3,4,145,146,153) e anche negli studi prospettici che hanno associato la NVC con lo sviluppo di ILD non è stata rilevata una relazione significativa (157).

Infine, la mancata correlazione con le DU necessita di ulteriori ricerche, sulla base di studi prospettici. Il confronto tra pazienti SSc con DU e senza DU non è stato in grado di individuare una chiara associazione tra le DU e la vasculopatia degli organi interni, si ipotizza che il paziente SSc-PAH+ abbia una più bassa frequenza di DU rispetto al PAH- (158). Inoltre, la possibilità di un miglioramento delle DU preesistenti indotto dal

trattamento specifico per la PAH deve essere concretamente presa in considerazione (159).

Il nostro studio presenta dei limiti. Il disegno è cross-sectional ed impedisce di stabilire una relazione causale tra la presenza delle anomalie NVC e il successivo sviluppo di PAH. Inoltre la diagnosi di PAH mediante RHC si basa sulle linee guida 2015 ESC/ERS (4), ma non sulla nuova definizione emodinamica rivista nel 2022 (mPAP >20 mmHg, PVR >2 WU) (3).

La scelta di utilizzare i criteri precedenti deriva anche dal dato emerso dalle ultime linee guida che enfatizza un'efficacia maggiore dei trattamenti approvati per la PAH nei pazienti con mPAP >25 mmHg e PVR >3 WU (3,4,150).

Capitolo 11. Conclusioni

Lo studio, globalmente, ha confermato la presenza di anomalie capillaroscopiche caratteristiche e peculiari nei pazienti SSc-PAH+. Esse sono rappresentate da una severa perdita capillare e da anomalie morfologiche evidenti, associate in maniera statisticamente significativa con i valori di mPAP. I risultati indicano la presenza di una microvasculopatia maggiormente diffusa nei pazienti PAH+ come ipotizzato sulla base della patogenesi nella PAH e nella SSc.

La “research agenda” successiva sarà quella di programmare una coorte multicentrica e prospettica per valutare ulteriormente se le alterazioni alla NVC, diagnosticate alla visita basale, possano permettere una più precoce e rapida diagnosi di PAH e fornire un valore aggiunto, se combinato con gli algoritmi attualmente in uso per lo screening della malattia (137,151,157,160,161).

Bibliografia

1. Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, De Zorzi E, Scarpieri E, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: pathophysiology and treatment. *Exp Biol Med* 2019; 244:120-31.
2. Chang KY, Duval S, Badesch DB, Bull TM, Chakinala MM, De Marco T, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension in the modern era: early insights from the pulmonary hypertension association registry. *JAMA* 2022; 11:e024969.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger Rolf MF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart J* 2022; 43(38):3618-731.
4. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart J* 2016; 37(1):67-119.
5. Giuggioli D, Bruni C, Cacciapaglia F, Dardi F, De Cata A, Del Papa N, et al. Pulmonary arterial hypertension: guidelines and unmet clinical needs. *Reum* 2021; 72:228-46.
6. Grignola JC. Haemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *World J Cardiol* 2011; 3(1):10-7.
7. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:S25-S32.
8. Tuder RM, Marecky JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28(1):23.

9. Ghio S, Schirinzi S, Pica S. Pulmonary arterial compliance: how and why should we measure it. *Glob Cardiol Sci Pract* 2015; 4:58.
10. Perez VA, Haddad F, Zamanian RT. Diagnosis and management of pulmonary hypertension associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Pulm Circ* 2012; 2(2):163-9.
11. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, Durrington C, Elliot C, Condliffe R, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Front Med* 2018; 6(5):174.
12. Thenappan T, Ryan JJ, Archer SL. Evolving epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(3):707-9.
13. Rich JD, Rich S. Clinical diagnosis of pulmonary hypertension. *Circ* 2014; 130:1820-30.
14. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012; 21(123):8-18.
15. Bazan IS, Fares HW. Pulmonary hypertension: diagnostic and therapeutic challenges. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1221-33.
16. McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clinic Proc* 2009; 84(2):191-207.
17. Casserly B, Klinger RJ. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3:269-87.
18. Satoh M, Vazquez-Del Mercado M, Chan EK. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2010; 19(3):219-28.
19. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2017; 12:61-73.
20. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016; 11(12):e0168706.
21. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153:127-32.
22. Habib G, Torbicki A. The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension. *Eur Resp Rev* 2010; 19(118):288-99.

23. Howard LS, Graspas J. Echographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur Resp Rev* 2012; 21:239-48.
24. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* 2021; 57:2044-55.
25. Hinrichs JB, Marquardt S, Von Falck C, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, et al. Comparison of C-arm computed tomography and digital subtraction angiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Card Int Radiol* 2016; 39:53-63.
26. Hinrichs JB, Renne J, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC. Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-Arm CT for procedure guidance. *Eur Radiol* 2016; 26:4064-71.
27. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Resp* 2002; 20(5):1314-31.
28. Pristera N, Musarra R, Schilz R, Hoit BD. The role of Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Arterial Hypertension. *Echocardiography* 2016; 33(1):105-16.
29. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circ* 2006; 114(14):1482-9.
30. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circ* 1984; 70(4):580-7.
31. Weitzenblum E, Sautgeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *A Rev of Resp Disease* 1985; 131(4):493-8.
32. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thor Card Sur* 2011; 141(3):702-10.

33. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2011; 76(5):485-8.
34. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15(2): 202-6.
35. Cuomo G, Iagnocco A. Sclerosi sistemica. *Manuale di reumatologia*. Minerva Medica 2022; 133-44.
36. David M. A case of scleroderma mentioned by Hippocrates in his aphorisms. *Korot* 1981; 8(1-2):61-3.
37. Curzio C. Discussioni anatomico-pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane donna felicemente curato in questo grande ospedale degl'incurabili. Napoli, Presso Giovanni di Simone, 1753. Curzio C. An account of an extraordinary disease of the skin and its cure. Translated by R. Watson. *Philosophical Trans* 1754; 48:579.
38. Fantonetti G. Case of general induration of the skin. *Dublin J Med Sci* 1838; 13:158-9.
39. Raynaud M. Thèse de Médecine: de l'asphixie locale e de la gangrène symétrique des extrémités. Paris Leclerc 1862.
40. Goetz HR. Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc* 1945; 4:337-92.
41. Winterbauer RH. Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Bull J Hop Hosp* 1964; 114:361-83.
42. Merkel PA, Herylin K, Martin RW, Anderson JJ. Measuring disease activity and functional status in patient with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2002; 46(9): 2406-20.
43. Steen V, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11):2437-44.

44. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(2):208-19.
45. Poormoghim H, Andalib E, Jalali A, Ghaderi A, Ghorbannia A, Mojtabavi N. Survival and causes of death in systemic sclerosis patients: a single center registry report from Iran. *Rheumatol Int* 2016; 36(7):925-34.
46. Altman R, Medsger TA, Bloch D, Beat A. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34:403-13.
47. De Almeida CS, Porel T, Mouniè M, Alric L, Astudillo L, Huart A, et al. Clinical impact and prognosis of cryoglobulinemia and cryofibrinogenemia in Systemic Sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2021; 23:295.
48. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front Immunol* 2015; 6:272.
49. Asano Y. The pathogenesis of systemic sclerosis: and understanding based on a common pathologic cascade across multiple organs and additional specific pathologies. *J Clin Med* 2020; 9(9):2687.
50. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2013; 12(3):340-54.
51. Arnett FC. Is scleroderma an autoantibody mediated disease? *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(6):579-81.
52. Krasimirova E, Velikova T, Ivanova-Todorova E, Tumangelova-Yuzeir K, Kalinova D, Boyadzhieva V, et al. Treg/Th17 cell balance and phytohaemagglutinin activation of T lymphocytes in peripheral blood of systemic sclerosis patients. *World J Exp Med* 2017; 7(3):84-96.
53. Tang J, Lei L, Pan J, Zhao C, Wen J. Higher levels of serum interleukin-35 are associated with the severity of pulmonary fibrosis and Th2 responses in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2018; 38(8):1511-9.
54. Van de Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *An Amer College of Rheum* 2013; 65(11):1747-65.

55. Matucci Cerinic M, Kahaleh B. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65(8):1953-62.
56. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauster L, Jameson L, Loscalzo J. La sclerosi sistemica. *Harrison's principles of Internal Medicine* (18e). McGraw Hill 2012; 2810-25.
57. Suliman YA, Distler O. Novel aspects in the pathophysiology of peripheral vasculopathy in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev* 2013; 9(4):237-44.
58. Kepczynska K. A systemic scleroderma-Definition, clinical picture and laboratory diagnostics. *J Clin Med* 2022; 11:2299.
59. Kahaleh BM. Endothelin: an endothelial dependent vasoconstrictor in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1991; 34:978-83.
60. Kahaleh BM, Matucci Cerinic M, Stefanovic RM, Ignarro L. Study of endothelial dependent relaxation in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1993; 36:b233.
61. Lau CS, Bridges AB, Muir A, Scott N, Bancroft A, Belch JJ. Further evidence of increased polymorphonuclear cell activity in patients with Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1992; 31:375-80.
62. Uitto J, Sollberg S, Peltonen J, Jimenez SA. Elevated expression of beta-1 and beta-2 integrins intercellular adhesion molecule 1 and endothelial leukocyte adhesion molecule 1 in the skin of patients with systemic sclerosis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1992; 35:290-8.
63. Morin F, Kavian N, Batteux F. Animal models of systemic sclerosis. *Curr Pharm Des* 2015; 21(18):2365-79.
64. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum* 1992; 35(10):1211-7.
65. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70 and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49(3):399-412.
66. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(5):1363-73.

67. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic-sclerosis: a cross sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res* 2011; 13(6):R211.
68. Davis K, Boros P, Keltz M, Unkeless JC, Fleischmajer R. Circulating Fcγ receptor specific autoantibodies in localized and systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:612-6.
69. Sobolewski P, Maślińska M, Wieczorek M, Łagun Z, Malewska A, Roszkiewicz M, et al. Systemic sclerosis – multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Rheumatol* 2019; 57(4):221-33.
70. Postlethwaite AE. Early immune events in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:125-39.
71. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28(7):1573-6.
72. Vonkeman HE, Van de Laar MA. The new European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: how are they performing? *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(3):354-9.
73. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon: from pathophysiology to treatment. *N Eng J Med* 2016; 375(6):556-65.
74. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017; 390:1685-99.
75. Zeni S, Ingegnoli F. Il fenomeno di Raynaud. *Reum* 2004; 56(2):77-81.
76. Hughes M, Herrick A. Systemic sclerosis. *British J of Hosp Med* 2019; 80(9):530-6.
77. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:485-8.
78. Pope JE, Johnson SR. New classification criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41(3):383-98.
79. Clements PJ, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intra observer variability of total skin thickness score (modified Rodnan) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22:1281-5.
80. Herrick A. Diagnosis and Management of scleroderma peripheral vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:89-114.

81. Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastro-esophageal reflux. *Gut* 2005; 54(10):1492-9.
82. Sallam H, Mcnearney TA, Chen JDZ. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:691-712.
83. Forbes A, Matie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatol* 2009; 3:36-9.
84. Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1163-74.
85. Stelle M, Chizzolini C. Manifestations digestives de la sclerodermie. *Rev Med Suisse* 2014; 10(426):860-3.
86. Wielosz E, Borys O, Zychowska I, Majdan M. Gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120(4):132-6.
87. Ellen C, Ebert MD. "Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis". *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(1):5-12.
88. Lin YT, Chuang YS, Wang JW, Wu PH. High risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res* 2019; 21(1):301.
89. Spagnolatti L, Zoia MC, Volpini E, Convertino G, Fulgoni P, Corsico A et al. Pulmonary function in patients with systemic sclerosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52:4-8.
90. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatol* 2009; 48(3):40-4.
91. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archel SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *British Med J* 2018; 360:j5942.
92. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatol* 2009; 48(3):45-8.
93. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103:46-52.
94. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:181-90.

95. Todesco S, Gambari PF. Sclerosi Sistemica (Sclerodermia). *Malattie Reumatiche* (4e). Mc Grax Hill 2002; 242-52.
96. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatol* 2012; 51(8):1347-56.
97. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41(3):507-18.
98. Iagnocco AM, Ceccarelli F, Vavala C. Ultrasound in the assessment of musculoskeletal involvement in Systemic sclerosis. *Med Ultrason* 2012; 14:231-4.
99. Johnstone EM, Hutchinson CE, Vail A, Chavance A, Herrick A. Acro-osteolysis in systemic sclerosis is associated with digital ischaemia and severe calcinosis. *Rheumatol* 2012; 51:2234-8.
100. Mohammed RH, Sabry YY, Nasef AA. Brain MRI screening showing evidences of early central nervous system involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2011; 31:667-71.
101. Nietert PJ, Mitchell H, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005; 32(1):51-7.
102. Bellando Randone S, Guiducci S, Matucci Cerinic M. Patients subgroups and potential risk factors in SSc; is there a possibility of an early diagnosis? *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5(5):555-64.
103. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in Scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(2):80-93.
104. Johnson SR, Fransen J, Khanna D, Baron M, Van den Hoogen F, Medsger TA, et al. Validation of potential classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2012; 64(3):358-67.
105. Varga J. Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66(3):198-202.
106. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(5):620-8.

107. Walker KM, Pope J. Scleroderma Clinical Trials Consortium; Canadian Scleroderma Research Group. Expert agreement on EULAR/EUSTAR recommendations for the management of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011; 38(7):1326-8.
108. Morrisroe K, Hudson M, Baron M, De Vries-Bouwstra J, Carreira PE, Wuttge D M. International Systemic Sclerosis Inception Cohort (INSYNC) collaboration. Determinants of health-related quality of life in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 113(4):53-6.
109. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):940-4.
110. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3023-30.
111. Lombard WP. The blood pressure in the arterioles, capillaries, and small veins of the human skin. *Am J Physiol* 1912; 29:335-62.
112. Müller O. Die Kapillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart: F Enke Verlag 1922.
113. Müller O. Die feinsten Blutgefäße des Menschen in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart: F Enke Verlag; 1-2:1937-9.
114. Mariq HR, LeRoy EC. Pattern of finger capillary abnormalities in connective disorders by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973; 619-28.
115. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2):183-9.
116. Bollinger A, Saesseli B, Hoffmann U, Franzeck UK. Intravital detection of skin capillary aneurysms by videomicroscopy with indocyanine green in patients with progressive systemic sclerosis and related disorders. *Circ* 1991; 83(2):546-51.
117. Grassi W, Core P, Carlino G, Cervini C. Nailfold capillary permeability in psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1992; 21(5):226-30.
118. Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(6):397-402.
119. Grassi W, Core P, Carlino G, Cervini C. Acute effects of single dose nifedipine on cold-induced changes of microvascular dynamics in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1994; 33(12):1154-61.

120. Carpentier PH. New techniques for clinical assessment of the peripheral microcirculation. *Drugs* 1999; 59:17-22.
121. Bukhari M, Herrick AL, Moore T, Manning J, Jayson MI. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35(11):1127-31.
122. Maricq HR, Maize JC. Nailfold capillary abnormalities. *Clin Rheum Dis* 1982; 8:455-78.
123. Maricq HR, Gordon G, LeRoy EC. Studies in patients with connective tissue disorders. *Bibl Anat* 1977; 16:135-41.
124. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in Rheumatology. *Art and Rheum* 2009; 61:405-10.
125. De Angelis R, Cutolo M, Salaffi F, Restrepo JP, Grassi W. Quantitative and qualitative assessment of one rheumatology trainee's experience with a selfteaching programme in videocapillaroscopy. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27:651-7.
126. Grassi W, De Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. *Clin Rem* 2007; 26:2009-16.
127. Grassi W, Del Medico P. Atlas of Capillaroscopy. EDRA medical Publishing and New Media 2004; 462.
128. De Angelis R, Sebastiani M, Manfredi A, Grassi W, Ferri C. La capillaroscopia in reumatologia. Lesioni elementari e metodi di scoring. *Collana Quaderni di Clinimetria Pediatrica* 2012.
129. Andrade LE, Gabriel Júnior A, Assad RL, Ferrari AJ, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20(1):21-31.
130. Hoerth C, Kundi M, Katzenschlager R, Hirschl M. Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers. *Vasa J* 2012; 41(1):19-26.
131. Ruaro B, Smith V, Sulli A, Decuman S, Pizzorni C, Cutolo M. Methods for the morphological and functional evaluation of microvascular damage in systemic sclerosis. *Korean J Intern Med*, 2015; 30(1):1-5.
132. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, De Angelis R, Damjanov N, Denton CP, et al. EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases and the

- Scleroderma Clinical Trials Consortium Group on Capillaroscopy. Standardization of nailfold capillaroscopy assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2020; 19:102458.
133. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27(1):155-60.
 134. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement. *Rheumatol* 2006; 45(4):43-6.
 135. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(6):885-7.
 136. Lubatti C, Ingegnoli F, Gualtierotti R, Boracchi P, Zahalkova L, Zeni S, et al. La refertazione dell'esame capillaroscopico: metodi di valutazione qualitativi e quantitativi. *Reum* 2008; 60(4):249-53.
 137. Ong YY, Nikoloutsopoulos T, Bond CP, Smith MD, Ahern MJ, Robert Thomson PJ. Decreased nailfold capillary density in limited scleroderma with pulmonary hypertension. *Asian Pac J All Imm* 1988; 16:81-6.
 138. Hofstee HMA, Noordegraaf AV, Voskuyl AE, Dijkmans BAC, Postumus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum* 2009; 68:191-5.
 139. Riccieri V, Vasile M, Iannace N, Stefanantoni K, Sciarra I, Vizza CD, et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatol* 2013; 52:1525-8.
 140. Corrado A, Correale M, Mansueto N, Monaco I, Carriero A, Mele A, et al. Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Microvascular Res* 2017; 114:46-51.
 141. Guillen del Castillo A, Simeon Aznar CP, Callejas Moraga EL, Tolosa Vilella C, Alonso Vila S, Fonollosa Pla V, et al. Quantitative videocapillaroscopy correlates

- with functional respiratory parameters: a clue for vasculopathy as a pathogenic mechanism for lung injury in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2018; 20(1):281.
142. Hammoda RM, Ali YA, Samy N. Value of nailfold capillaroscopy as a screening method for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Egypt J of Med* 2020; 80(2):920-7.
 143. Giuggioli D, Riccieri V, Cipolletta E, Del Papa N, Ingegnoli F, Spinella A, et al. Peripheral microangiopathy changes in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis: data from a multicentric observational study. *Front Card Med* 2022; 9:924899.
 144. Ohtsuka T, Asegawa A, Nakano A, Yamakage A, Yamaguchi M, Miyachi Y. Nailfold capillary abnormality and pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1997; 36:116-22.
 145. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801913.
 146. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1):1802148.
 147. Lim MWS, Setjiadi D, Dobbin SJH, Lang NN, Delles C, Connelly PJ. Nailfold videocapillaroscopy in the study of cardiovascular disease: a systematic review. *Blood Press Monit* 2023; 28:24-32.
 148. Smith V, Vanaecke A, Vandecasteele E, Guerra M, Paolino S, Melsens K, Cutolo M. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2020; 47:888-95.
 149. Gutierrez M, Bertolazzi C, Tardella M, Becciolini A, Di Carlo M, Dottori M, et al. Interreader reliability in assessment of nailfold capillary abnormalities by beginners: pilot study of an intensive videocapillaroscopy training programme. *J Rheumatol* 2012; 39:1248-55.
 150. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2019; 28:190023.

151. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. The DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1340-9.
152. Ingegnoli F, Herrick AL, Schioppo T, Bartoli F, Ughi N, Pauling JD, et al. Reporting item for capillaroscopy in clinical research of musculoskeletal research: a systematic review and international Delphi consensus. *Rheumatol* 2012; 60:1410-8.
153. Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F, Loffredo S, Abete P, Petretta M, et al. Pulmonary hypertension phenotypes in systemic sclerosis: the right diagnosis for the right treatment. *Int J Mol Sci* 2020; 21:4430.
154. Liu SF, Veetil NN, Li Q, Kucherenko MM, Knosalla C, Kuebler WM. Pulmonary hypertension: linking inflammation and pulmonary arterial stiffening. *Front Immunol* 2022; 13:959209.
155. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014; 115:165-75.
156. Lemmers JMJ, Velauthapillai A, Van Herwaarden N, Vonk MC. Change of the microvascularization in systemic sclerosis, a matter of air. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021; 35:101683.
157. Avouac J, Lepri G, Smit V, Toniolo E, Hurabielle C, Vallet A, et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examination have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47:86-94.
158. Tolosa Vilella C, Morera Morales ML, Simeon Aznar CP, Mari Alfonso B, Colunga Arguelles D, Callejas Rubio JL, et al. Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46:200-8.
159. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jago P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1009-15.
160. Xia Z, Wang G, Xiao H, Guo S, Liu Y, Meng F, et al. Diagnostic value of nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis secondary pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Intern Med J* 2018; 48:1355-9.

161. Sulli A, Paolino S, Pizzorni C, Ferrari G, Pacini G, Pesce G, et al. Progression of nailfold capillaroscopic patterns and correlation with organ involvement in systemic sclerosis: a 12-year study. *Rheumatol* 2020; 59:1051-8.

Ringraziamenti

Ringrazio la Professoressa De Angelis, mia relatrice, che ha accettato di seguirmi e con attenzione e dettaglio ha guidato il mio lavoro.

Ringrazio la dottoressa Francesca Francioso per avermi sostenuto e accompagnato.

Ringrazio l'Unità Reumatologica di Jesi per avermi concesso questa opportunità.