



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Infermieristica

**Valutazione della qualità di vita nei pazienti  
afferenti all'ambulatorio cardiologico per le  
patologie autoimmuni e del connettivo**

Relatore: Chiar.mo  
**Prof. Guerra Federico**

Tesi di Laurea di:  
**Tassoni Graziella**

Correlatore: Chiar.ma  
**Dott.ssa Stronati Giulia**

A.A. 2020/2021

## **INDICE**

1. LA SCLEROSI SISTEMICA.....	1
1.1 Definizione.....	1
1.2 Fattori di rischio.....	1
1.3 Patogenesi.....	2
1.3.1 Disfunzione vascolare e proliferazione dei piccoli vasi.....	3
1.3.2 Alterazioni dell'immunità innata e adattiva.....	4
1.4 Classificazione.....	5
1.5 Manifestazioni d'organo.....	6
1.5.1 Manifestazioni muscolo scheletriche.....	6
1.5.2 Fenomeno di Raynaud.....	7
1.5.3 Manifestazioni cutanee.....	8
1.5.4 Manifestazioni gastrointestinale.....	9
1.5.5 Manifestazioni polmonari.....	15
1.5.6 Manifestazioni renali.....	16
1.5.7 Manifestazioni cardiache.....	17
1.6 Diagnosi.....	17
2.INTERESSAMENTO CARDIACO.....	18
2.1 Coinvolgimento del miocardio.....	19
2.2 Danno aterosclerotico.....	20
2.3 Aritmie e difetti di conduzione.....	21
2.4 Coinvolgimento del pericardio.....	22
2.5 Interessamento valvolare.....	23
2.6 Ipertensione polmonare arteriosa (PHA).....	23
SCOPO DELLA TESI.....	25
4. MATERIALI E METODI.....	25
4.1 Coorte di studi.....	25
4.2 Raccolta dei dati.....	25
4.3 Questionario SF-36.....	26
5. RISULTATI.....	27
5.1 Classificazione demografica.....	27
5.2 Analisi delle patologie autoimmuni.....	28
5.3 Storia medica.....	29
5.4 Risultati del questionari SF-36.....	32

5.5	Analisi dei questionari al follow-up.....	38
6.	DISCUSSIONE.....	40
7.	LIMITI DELLO STUDIO.....	42
8.	CONCLUSIONI.....	42
10.	RINGRAZIAMENTI.....	3

## **ABSTRACT**

**Introduzione:** La sclerosi sistemica è una patologia autoimmune sistemica, caratterizzata da processi fibrotici a carico di cute ed organi interni. Questo porta in particolare a una considerevole riduzione della qualità della vita dei pazienti.

**Scopo della tesi:** lo scopo è quello di andare ad indagare la qualità della vita dei pazienti affetti da sclerosi sistemica e patologie del connettivo e di mettere in risalto le aree della vita maggiormente colpite e danneggiate

**Materiali e metodi:** sono stati arruolati 146 pazienti affetti da sclerodermia, provenienti dalla Clinica Medica dell'azienda ospedaliera "Ospedali Riuniti" di Ancona. Ogni paziente è stato sottoposto a visita cardiologica, ecocardiografia presso la clinica di Cardiologia dello stesso nosocomio. Al termine della visita i pazienti hanno effettuato il questionario SF-36 i quali dati sono stati poi elaborati per valutare la qualità di vita dei pazienti in esame.

**Risultati:** Dall'analisi condotta è emerso che i pazienti presentano una ridotta qualità della vita in tutti gli aspetti della stessa. In particolare però si evince un decremento importante della qualità della vita negli aspetti collegati alle difficoltà fisiche piuttosto che quelle psicologiche, area che comunque resta colpita in maniera considerevole. Andando ad analizzare un sottogruppo della popolazione presa in considerazione, è stato chiaro il peggioramento dopo l'anno, che conferma quanto detto precedentemente.

**Discussioe:** I risultati ottenuti dallo studio evidenziano che l'area maggiormente interessata dalla patologia è sicuramente quella fisica e che la disabilità che ne deriva è sicuramente molta. Si evidenzia inoltre dai risultati la necessità di fare visite e controlli più frequenti in quanto nell'analisi sono emersi dati estremamente peggiorativi tra il questionario svolto al tempo 0 e il questionario svolto dopo un anno.

**Conclusione:** in conclusione la sclerodermia è una patologia rara, debilitante. Per i soggetti affetti da questa patologia, la qualità di risente di una diminuzione netta soprattutto dal punto di vista fisico. La nostra valutazione si è basata sul questionario SF-36 al baseline, per cui ci proponiamo di portare avanti una valutazione al follow-up, che per questi pazienti è mandatorio ad almeno un anno, che possa essere comprensiva anche di altri question

# **1. LA SCLEROSI SISTEMICA**

## **1.1 Definizione**

La sclerosi sistemica è un raro disordine generalizzato del connettivo di eziologia sconosciuta e patogenesi non chiara. E' una malattia che coinvolge il sistema vascolare, la cute (il termine sclerodermia significa infatti "pelle dura") e gli organi interni. La localizzazione del processo fibrotico permette di dividere la patologia in una forma cutanea limitata (lcSSc), che colpisce prevalentemente la cute, e una forma cutanea diffusa (dcSSc), che, oltre al coinvolgimento cutaneo più esteso, interessa anche diversi organi interni quali l'apparato gastroenterico, il cuore, il polmone, il rene, le articolazioni, i tendini e i muscoli.

La caratteristica principale della malattia è l'abnorme produzione di collagene e di matrice extra-cellulare che provoca fibrosi della cute, degli organi interni, principalmente il polmone, modificazioni a carico dei vasi e del sistema nervoso autonomo con alterazioni vasomotorie, ulcere cutanee, ipertensione polmonare e disregolazione della motilità dell'apparato digerente.

La localizzazione del processo fibrotico permette di dividere la patologia in una forma cutanea limitata (lcSSc), che colpisce prevalentemente la cute, e una forma cutanea diffusa (dcSSc), che, oltre al coinvolgimento cutaneo più esteso, interessa anche diversi organi interni quali l'apparato gastroenterico, il cuore, il polmone, il rene, le articolazioni, i tendini e i muscoli.

Un elemento che accomuna entrambe le forme è il fenomeno di Raynaud; esso è tra le più precoci manifestazioni cliniche e precede di mesi o di anni la comparsa della fibrosi. E' un episodi odi vasocostrizione critica in genere scatenato dal freddo, che causa pallore e/o cianosi delle estremità (mani, piedi, e qualche volta del naso, dei padiglioni auricolari e della zona periorale), seguito poi da eritrocianosi e dolore per iperemia reattiva. Talvolta è associato a parestesie e ulcere cutanee.

(Rugarli, 2016) (Humanitas, s.d.)

## **1.2 Fattori di rischio**

Nonostante la diagnosi precoce, la mortalità della SSc è ancora considerevole, principalmente per cause cardiopolmonari. Come tutte le malattie autoimmuni la Sclerosi Sistemica ha una genesi multifattoriale: è caratterizzata da una disregolazione di fattori che regolano la nascita di nuovi vasi e del sistema immunitario, con produzione

di autoanticorpi specifici, come gli anti-Scl70 e gli anticentromero, spesso associati a diverse manifestazioni d'organo. Gli anti-Scl70 sono in genere presenti nelle forme con interessamento cutaneo diffuso e con fibrosi polmonare, gli anticentromero sono più frequenti nelle forme con interessamento cutaneo limitato e con ipertensione polmonare isolata.

(Rugarli, 2016)

C'è una crescente evidenza che i fattori ambientali hanno un impatto sulle alterazioni e la modulazione dei determinanti epigenetici, con conseguente insorgenza e progressione della SSc. Una marcata correlazione è stata trovata tra l'insorgenza della SSc e l'esposizione professionale alla silice cristallina e ai seguenti solventi organici: acqua regia, solventi aromatici, solventi clorurati, tricloroetilene e chetoni; il rischio associato ad un'elevata esposizione cumulativa alla silice e ai solventi organici sembra inoltre essere fortemente aumentato nella SSc. Complessivamente, l'esposizione professionale dovrebbe essere sistematicamente controllata in tutti i pazienti con SSc al momento della diagnosi, in quanto (1) i pazienti esposti sembrano sviluppare forme più gravi di SSc e (2) l'identificazione degli agenti professionali permetterà la sua interruzione, che può portare ad un potenziale miglioramento dell'esito della SSc. Al contrario, sulla base degli attuali dati pubblicati, non ci sono prove sufficienti che l'esposizione ad altri agenti chimici (tra cui in particolare i pesticidi così come la cura personale come il silicone e la tintura dei capelli), agenti fisici (radiazioni ionizzanti, radiazioni ultraviolette, campi elettrici e magnetici), e agenti biologici (infezioni e dieta, alimenti e contaminanti alimentari) sia un fattore causale della SSc. Ulteriori indagini sono ancora necessarie per identificare altri fattori ambientali che possono essere associati all'insorgenza e alla progressione della SSc. (Marie, 2015)

Per quanto riguarda il genere, nonostante la sclerosi sistemica sia più frequente nella donna, nell'uomo si è evidenziata una prognosi peggiore, con un'aumentata mortalità correlata alla malattia e una minore sopravvivenza. Inoltre, l'uomo è più frequentemente affetto da coinvolgimento sistemico, cardiaco e polmonare. (Freire, 2017)

### **1.3 Patogenesi**

La patogenesi della SSc ha generato un grande interesse, attualmente si stanno studiando attivamente diversi potenziali fattori genetici ed epigenetici. Per esempio, gli alleli di classe I dell'antigene leucocitario umano (HLA) di tipo A, B, C e G, così come gli alleli

di classe II dell'HLA DP, DQ e DR sono stati trovati per conferire suscettibilità alla SSc. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che una maggiore mortalità nella SSc è legata agli alleli HLA DRB1\*0802 e DQA1\*0501. Tra i fattori scatenanti esogeni, gadolinio, L-triptofano, virus e funghi sono collegati alla SSc. Inoltre, sono stati postulati anche fattori scatenanti endogeni, come il cancro, segnali di pericolo come i ligandi del recettore Toll like e alterazioni del DNA e dell'RNA. La metilazione del DNA, in particolare l'ipometilazione, può portare alla sovraespressione delle integrine che a loro volta favoriscono la differenziazione dei miofibroblasti e l'attivazione del fattore di crescita trasformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). I micro-RNA (miRNA) sono coinvolti nella regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica e sono diversi tra quelli con spettro SSc limitato e diffuso della malattia. La downregolazione dei miRNA nei fibroblasti SSc ha permesso una diminuzione dell'apoptosi e ha contribuito alla vasculopatia proliferativa attraverso un aumento dell'attività urochinasi plasminogena delle cellule muscolari lisce vascolari.

### **1.3.1 Disfunzione vascolare e proliferazione dei piccoli vasi**

Gli studi hanno dimostrato che la proliferazione intimale si verifica precocemente nella SSc e che è probabilmente innescata da virus, cellule T citotossiche, anticorpi anti-endoteliali. Questa proliferazione intimale riflette un danno attivo o precedente delle cellule endoteliali.

Inoltre, la lesione da ischemia-riperfusionazione che si manifesta clinicamente come fenomeno di Raynaud, porta all'upregolazione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali che promuove la migrazione dei leucociti nei tessuti. La migrazione dei leucociti nei tessuti locali può in ultima analisi guidare il danno cellulare attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno. Le specie reattive dell'ossigeno sono direttamente tossiche per i tessuti, ma smorzano anche il rilascio di mediatori vasodilatatori come l'ossido nitrico (NO) e la prostaciclina. Il fattore Von Willebrand, un marker di danno endoteliale, è stato anche trovato aumentato nel siero dei pazienti SSc. A livello del sotto-endotelio, il milieu sopra descritto favorisce l'aggregazione piastrinica, il deposito di fibrina e la formazione di trombi intravascolari. Inoltre, l'angiogenesi difettosa gioca un ruolo patogeno importante causando la caduta dei capillari e cambiamenti nell'architettura capillare. Gli studi hanno anche dimostrato che l'apoptosi delle cellule endoteliali è il probabile colpevole della caduta dei capillari e

della fibrosi dermica. È stato dimostrato che gli anticorpi anti-cellule endoteliali trovati nel siero della SSc inducono l'apoptosi delle cellule endoteliali, il rilascio di citochine, chemochine e l'aumento dell'espressione delle molecole di adesione. Inoltre, la transizione delle cellule endoteliali in cellule mesenchimali (EndoMT) è sempre più riconosciuta come motore della formazione di fibroblasti/miofibroblasti, rendendo il TGF- $\beta$ , la principale citochina induttrice seguita da Interleuchina-1 $\beta$  e Tumor necrosis factor- $\alpha$ . In sintesi, la vasculopatia porta alla proliferazione intima e alla deposizione di proteoglicani nelle arteriole e nei capillari con conseguente fibrosi. (Farlane, 2018)

### **1.3.2 Alterazioni dell'immunità innata e adattiva**

Mentre il danno alle cellule endoteliali attira le cellule infiammatorie nel tessuto perivascolare; i macrofagi e i linfociti rilasciano citochine che promuovono anche il reclutamento di monociti e stimolano la fibrosi perivascolare. Anche altre citochine giocano un ruolo nella patogenesi della SSc, per esempio l'interleuchina-13 (IL-13), attraverso la produzione di TGF- $\beta$ , rende i macrofagi (macrofagi M2) pro-fibrotici. Inoltre, le cellule T infiltranti i tessuti danneggiati della SSc producono citochine e sono implicate nella produzione di autoanticorpi.

Il ruolo del TGF- $\beta$ , del fattore del tessuto connettivo e del fattore di crescita insulino-simile: I fibroblasti sono fondamentali per l'inizio e la progressione della fibrosi e controllano la struttura della matrice extracellulare (ECM) attivando la Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) e il Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases (TIMMP). Le alterazioni della ECM causate dalle lesioni tissutali guidano la migrazione e l'attaccamento dei fibroblasti e la loro trasformazione in miofibroblasti secretori. Tuttavia, i miofibroblasti possono sorgere non solo dai fibroblasti residenti ma anche da diverse fonti cellulari come periciti, cellule muscolari lisce e cellule epiteliali [44]. Alcuni studi hanno dimostrato che i livelli di Interleuchina-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  promuovono non solo la proliferazione e la sopravvivenza dei fibroblasti in coltura, ma aumentano anche la produzione di TIMMP, inibitori del collagene, MMP-1 e ialuronano, suggerendo che IL-1 favorisce la longevità dei miofibroblasti nella SSc.

Le cellule T CD4+ e CD8+ svolgono un ruolo importante nella patogenesi della SSc (Figura 1). Appartengono a un fenotipo di tipo 2 con la capacità di produrre IL-13.

Mentre le cellule T CD8+ sono più abbondanti nella pelle durante le prime fasi della SSc, e le CD4+ si trovano nelle ultime fasi. Entrambi i tipi di cellule T sono in grado di produrre IL-13. La mancanza di soppressione da parte delle cellule T-regolatrici disfunzionali favorisce anche la fibrosi, che riflette l'alterazione dell'omeostasi del sistema immunitario. (Farlane, 2018)

#### **1.4 Classificazione**

La sclerosi sistemica, secondo la classificazione proposta da Leroy et al. nel 1988 e ancora in uso, può essere divisa in due sottogruppi prevalenti, che differiscono tra loro sia sul piano clinico-evolutivo che su quello sierologico. Esistono, infatti, una forma definita sclerosi cutanea diffusa (dcSSc) e una forma denominata sclerosi cutanea limitata (lcSSc). (LeRoy, 1988)

Oltre a queste due forme si aggiunge una terza possibilità, ovvero le forme di overlap con altre connettiviti. Tuttavia, questa suddivisione è una semplificazione della realtà clinica, esistendo differenze significative tra pazienti dello stesso sottogruppo.

La sclerosi sistemica cutanea diffusa è la forma più grave e rapidamente evolutiva, presentando un interessamento cutaneo contemporaneo o in stretta vicinanza (< 1 anno) con il fenomeno di Raynaud. Al contrario, la forma cutanea limitata presenta un lungo intervallo di tempo tra l'esordio del fenomeno di Raynaud e la comparsa di sclerosi cutanea. Questo fenomeno si presenta come sintomo di esordio nell'80% dei casi di sclerosi sistemica e nel 100% dei casi di sclerosi cutanea limitata. Inoltre, il coinvolgimento cutaneo è differente nelle due forme, interessando prevalentemente il tronco e gli arti nella forma diffusa, solamente le estremità degli arti superiori e il volto nella forma limitata. In rari casi si può osservare una forma definita sclerosi sistemica sine scleroderma, caratterizzata da assenza di interessamento cutaneo. Nella forma diffusa si ritrovano in aggiunta sfregamenti tendinei e un interessamento precoce degli organi interni, assenti invece nella forma limitata. In quest'ultima possono manifestarsi tardivamente ipertensione polmonare, calcificazioni e teleangectasie. Per quanto riguarda il profilo che emerge dalla capillaroscopia in entrambi i casi si rileva la presenza di megacapillari, ma solo nella forma diffusa sono presenti aree avascolari. (Rugarli, 2016)

Relativamente al profilo autoanticorpale, anche questo permette di operare una distinzione tra i due gruppi. Sia la LcSSc che la DcSSc sono associate a diverse manifestazioni sistemiche e alla positività degli autoanticorpi. Gli anticorpi antinucleari (ANA) possono essere presenti in più del 90% dei casi di sclerosi sistemica, e almeno uno degli autoanticorpi più specifici (anti-centromero, anti-SCL70, e anti-RNA polimerasi III) è presente fino al 70% dei casi. Gli organi più frequentemente colpiti dalla sclerodermia sono la pelle, il tratto gastrointestinale, i polmoni, i reni, il muscolo scheletrico e il pericardio. (Adigun, 2021)

Nel caso della forma cutanea limitata si trova la positività ad autoanticorpi anti-centromero, che si associano anche ad ipertensione polmonare. Nella forma cutanea diffusa, invece, si ritrovano più frequentemente autoanticorpi anti-SCL-70, che si associano spesso anche alla fibrosi polmonare e alle ulcere digitali e gli autoanticorpi anti-RNA polimerasi III, che si associano abitualmente alle crisi renali. Infine, un'ulteriore 12 strategia nella classificazione in sottogruppi della sclerosi sistemica, è l'utilizzo dello studio del profilo di espressione genica delle biopsie cutanee, il quale permette interessanti valutazioni perché indipendente dal coinvolgimento cutaneo. (Ingegnoli, 2018) (Denton, 2017)

Per quanto riguarda la forma limitata, questa può essere suddivisa in due classi: la morfea generalizzata e la sclerodermia lineare. La morfea generalizzata si caratterizza per la presenza di alcune o innumerevoli placche eritematose ed edematose sulla cute, fino a qualche centimetro di diametro, le quali si evolvono in maniera scleroatrofica con colore eburneo lucido e perdita degli annessi, attorniate da alone infiammatorio color lilla. Invece, la sclerodermia lineare si identifica con una banda scleroatrofica al volto (a colpo di sciabola) o lungo un arto, con interessamento della cute e dei tessuti profondi fino all'osso e possibile iperostosi fibrotica ed emiatrofia facciale. (Rugarli, 2016)

## **1.5 Manifestazioni d'organo**

### **1.5.1 Manifestazioni muscolo scheletriche**

I sintomi muscoloscheletrici sono presenti in quasi tutti i pazienti con SSc. Artralgia e mialgia sono comunemente presenti. Si possono anche vedere vere sinoviti e artriti infiammatorie che possono avere un modello simile all'artrite reumatoide con il coinvolgimento delle articolazioni metacarpofalangee, interfalangee prossimali, del

polso e della caviglia. Le erosioni sono, tuttavia, rare ma possono essere viste in associazione con la calcinosi periarticolare. Il coinvolgimento delle grandi articolazioni è raro ma può essere visto nella DcSSc. La sovrapposizione della SSc con l'AR può essere vista fino al 5% dei casi. Il riassorbimento dell'osso distale e l'osteolisi possono essere visti nelle ultime fasi della DcSSc. Le contratture articolari che coinvolgono le mani sono comuni, e le grandi contratture articolari possono essere viste raramente nella DcSSc. Gli sfregamenti dei tendini dovuti all'infiammazione, all'edema e alla fibrosi della guaina tendinea possono essere osservati fino al 30% dei casi, specialmente nella DcSSc. Questi sono associati a una prognosi generale sfavorevole.

Il coinvolgimento muscolare o miopatia nella SSc può essere multifattoriale. Una miopatia infiammatoria o miosite simile alla polimiosite può essere osservata fino al 10% dei pazienti con SSc ed è associata a debolezza muscolare prossimale rapidamente progressiva, enzimi muscolari elevati e biopsia con miosite infiammatoria. Inoltre, i pazienti con SSc possono sperimentare una diminuzione della forza muscolare a causa della malnutrizione o a causa del decondizionamento dovuto alla malattia articolare e alla fibrosi cutanea. Una miopatia fibrosante può anche essere vista a causa del coinvolgimento diretto del muscolo nella SSc, portando a fibrosi e atrofia muscolare. Questi pazienti possono avere enzimi muscolari leggermente elevati e la biopsia mostra fibrosi e atrofia con poca o nessuna infiammazione. Di solito non rispondono agli agenti antinfiammatori, che di solito sono efficaci nelle miopatie infiammatorie. La miopatia nella SSc è anche associata a una cattiva prognosi generale. (Adigun, 2021)

### **1.5.2 Fenomeno di Raynaud**

Il fenomeno di Raynaud è una caratteristica precoce della SSc e si osserva in più del 95% dei pazienti con SSc. Il vasospasmo all'esposizione al freddo che porta al cambiamento trifasico del colore può essere visto nelle dita, più comunemente nelle estremità superiori. Questi cambiamenti possono essere visti anche nell'orecchio, nel naso o nella lingua. Il vasospasmo porta a un pallore iniziale con una colorazione bianca ben delimitata, seguito da cambiamenti ischemici con una colorazione bluastra, seguita da un'iperemia reattiva con una colorazione rossa. Non tutti i pazienti riferiranno tutti e tre i colori. Raynaud può precedere il coinvolgimento viscerale di diversi anni, soprattutto nella SSc cutanea limitata (LcSSc), anche se nella SSc cutanea diffusa (DcSSc), il fenomeno di Raynaud può presentarsi contemporaneamente o poco dopo i cambiamenti cutanei. Va notato che

il fenomeno di Raynaud si verifica fino al 15% della popolazione generale senza SSc sottostante o malattie del tessuto connettivo. Questo fenomeno è definito Raynaud primario ed è associato a una predominanza femminile (4:1), a una precoce età di insorgenza (di solito meno di 20 anni), a caratteristiche cliniche lievi simmetriche, a capillari ungueali normali, ad ANA negativi, ed è benigno senza complicazioni ischemiche. Tuttavia, il Raynaud secondario, come si vede nella SSc, può essere associato a gravi complicazioni. Nella SSc, l'insulto vasospastico causato da Raynaud è complicato dalla sottostante vasculopatia non vasculitica (iperplasia intimale, fibrosi) e dalla regolazione anomala del controllo vasomotorio locale, che porta alla perdita di flessibilità dei vasi. Il pitting digitale, le ulcere digitali e la perdita di tessuto della punta delle dita sono comuni nella SSc e possono portare all'ischemia digitale e alla gangrena secca, con conseguente autoamputazione. Le infezioni sovrapposte sono comuni. Il fenomeno di Raynaud nella SSc è anche associato ad un anormale esame capillare della piega ungueale che rivela dilatazione capillare, emorragie e drop-out. (Adigun, 2021)

### **1.5.3 Manifestazioni cutanee**

Il coinvolgimento cutaneo è la caratteristica più evidente della SSc ed è presente in quasi tutti i pazienti con SSc con vari gradi e gravità. La classificazione della SSc in LcSSc e DcSSc si basa sull'estensione del coinvolgimento cutaneo. Il coinvolgimento cutaneo distale ai gomiti e alle ginocchia con risparmio del tronco è classificato come LcSSc, mentre il coinvolgimento cutaneo prossimale ai gomiti o alle ginocchia e/o il coinvolgimento del tronco è classificato come DcSSc. Il viso può essere coinvolto sia nella LcSSc che nella DcSSc. L'iniziale "fase delle dita gonfie" è associata all'infiammazione e all'edema non puntiforme delle mani e può durare diversi mesi. Prurito, dolore bruciante ed eritema sono comuni. L'edema può portare alla compressione delle strutture sottostanti, e le neuropatie da compressione come la sindrome del tunnel carpale sono comuni. La perdita di appendici cutanee causa una pelle secca e scomoda. L'ispessimento della pelle e la fibrosi iniziano a svilupparsi durante questa fase iniziale, che è poi seguita dalla fase fibrotica.

Durante questa seconda fase fibrotica prolungata, la fibrosi e l'ispessimento della pelle iniziano distalmente alle articolazioni metacarpo-falangee (sclerodattilia) e progrediscono prossimalmente. La pelle spessa come il cuoio e la fibrosi delle strutture sottocutanee più profonde portano a contratture permanenti e alla diminuzione della

mobilità delle articolazioni periferiche. C'è un'ulteriore perdita delle appendici cutanee e del tessuto adiposo sottocutaneo (lipodistrofia). Il coinvolgimento facciale causa una piccola apertura orale (bocca di pesce o facies mascherata). Le ulcere cutanee possono svilupparsi nei siti di trauma come le superfici estensorie delle articolazioni metacarpo-falangee, interfalangee o del gomito. Si può vedere un aspetto simile al sale e al pepe dovuto ad aree di depigmentazione tra la pelle normalmente pigmentata.

La fase finale di rammollimento della pelle può essere vista occasionalmente e di solito si verifica molti anni dopo la presentazione iniziale. Durante questa fase, la pelle, specialmente sul tronco e sulla parte superiore delle braccia, può iniziare ad ammorbidirsi e tornare alla pelle clinicamente normale, anche se il tessuto sottocutaneo sottostante è ancora fibrotico.

Le teleangectasie possono essere viste nella SSc a causa della dilatazione dei capillari, e sono comuni sulle mani, sul viso, sulle superfici delle mucose e talvolta sul tronco. Le teleangectasie si scottano quando si applica una pressione. Possono aumentare nel tempo e sono considerate associate a un aumento del rischio di ipertensione polmonare.

La calcinosi sottocutanea può essere vista sia nella DcSSc che nella LcSSc, anche se è più comune nella LcSSc e nei pazienti con un anticorpo anti-centromero positivo. La calcinosi è dovuta a gruppi di depositi sottocutanei di idrossiapatite di calcio ed è più frequentemente riscontrata su aree di trauma come i polpastrelli e le superfici estensorie dei gomiti. La calcinosi può portare a un'ulcerazione della pelle e a un'infezione secondaria. (Adigun, 2021)

#### **1.5.4 Manifestazioni gastrointestinale**

Il GIT è l'organo interno più comunemente coinvolto nella SSc. Qualsiasi parte del GIT dalla bocca all'ano può essere colpita. C'è una sostanziale variabilità nelle manifestazioni cliniche e nel decorso della malattia e i sintomi sono aspecifici e si sovrappongono per un particolare sito anatomico. Il coinvolgimento gastrointestinale può verificarsi in assenza di malattia cutanea. Fino all'8% dei pazienti con SSc sviluppa gravi sintomi GIT. Questo sottogruppo di pazienti mostra una maggiore mortalità con solo il 15% di sopravvivenza a 9 anni. La dismotizzazione del GIT causa la maggior parte dei sintomi. Recenti indagini hanno identificato un nuovo meccanismo nella patogenesi della dismotilità del GIT mediato da autoanticorpi funzionali del recettore

anti-muscarinico. Le regioni interessate variano in frequenza e gravità del coinvolgimento.

La sclerodermia *nella cavità orale* può presentarsi con una gamma diversa di manifestazioni. La microstomia (diminuzione dell'apertura della bocca) e la microcheilia (diminuzione della larghezza della bocca) sono manifestazioni comuni della SSc che colpiscono dal 50 all'80% dei pazienti. La microstomia è causata dalla fibrosi dei tessuti periorali che può influenzare il linguaggio, la masticazione e predisporre questi pazienti a malattie orali e dentali. La microstomia lascia presagire una profonda morbilità a livello psicosociale. L'aumento dei livelli di anticorpi anti-topoisomerasi I è risultato correlato alla gravità della microstomia riscontrata tra i pazienti SSc. La xerostomia è riportata nel 30-40% dei pazienti SSc. La xerostomia predispone all'aumento della carie dentale, alle difficoltà nel portare le protesi, all'alterazione della sensazione del gusto, alla sindrome della bocca che brucia, all'atrofia della mucosa e alla candidosi. I denti dei pazienti SSc possono essere influenzati direttamente o indirettamente da una serie di fattori. La saliva a basso pH (xerostomia e reflusso esofageo) porta a un danno diretto dello smalto. Inoltre, la microstomia e le deformità delle mani possono limitare una corretta igiene orale, promuovendo ulteriormente una cattiva salute orale. L'allargamento dello spazio del legamento parodontale (PLS) è un reperto radiografico comune tra i pazienti con SSc. I meccanismi postulati per l'allargamento del PLS includono una maggiore resistenza alla chiusura della bocca attraverso il coinvolgimento del muscolo masticatore, un trauma primario del tessuto o un eccesso di deposito di collagene.

La vasculopatia che colpisce le piccole arterie dell'osso mandibolare insieme all'ischemia da pressione dovuta all'irrigidimento della pelle determina un aumento del riassorbimento mandibolare nella SSc. Il coinvolgimento dell'articolazione temporomandibolare (ATM) porta a dolore e difficoltà nell'apertura della bocca, sintomi che sono correlati alla durata e al coinvolgimento della malattia. L'imaging dentale panoramico può anche rilevare il riassorbimento mandibolare tra i pazienti con SSc (10-20%), condizione che comporta una maggiore probabilità di fratture patologiche, sviluppo di osteomielite e nevralgia del trigemino.

I pazienti con dSSc hanno un rischio 25 volte maggiore di sviluppare un carcinoma a cellule squamose della lingua. Inoltre, il 25% dei pazienti SSc può sviluppare disfagia orofaringea, che può derivare non solo da danni muscolari alla faringe inferiore e al terzo superiore dell'esofago ma anche come parte del reflusso gastroesofageo.

Per valutare il grado di compromissione e l'impatto sulla qualità della vita dovuto al coinvolgimento del cavo orale nella SSc, sono stati sviluppati diversi strumenti. L'Oral Health Impact Profile è il più usato. Tuttavia, la scala Mouth Handicap in Systemic Sclerosis (MHSS) è affidabile, ha una buona validità di costruzione e valuta la disabilità specifica della bocca nei pazienti SSC.

*L'esofago* è l'organo più comunemente colpito del GIT. I pazienti possono presentare disfagia, odinofagia, bruciore di stomaco, rigurgito, tosse cronica o raucedine. Questi sintomi sono in gran parte il risultato di cambiamenti strutturali e funzionali nell'esofago, tra cui una ridotta pressione dello sfintere esofageo inferiore (LES), presenza di ernia iatale, peristalsi bassa o assente e sindrome di sicca. La dilatazione può essere vista lungo tutto l'esofago con una dilatazione media di 1,47mm. L'esofago può essere coinvolto sia nella SSc limitata che in quella diffusa, tuttavia gli studi suggeriscono un minore coinvolgimento esofageo nella lSSc. La prevalenza di reflusso, disfagia e adenocarcinoma è stata riportata rispettivamente al 34,8%, 4,3% e 1,9% in un'ampia coorte di pazienti con SSc. La patogenesi del coinvolgimento esofageo include cambiamenti microvascolari e infiammatori della muscolatura liscia esofagea, dei nervi e dei tessuti connettivi che contribuiscono alla fibrosi e infine alla disfunzione esofagea.

Una peristalsi ridotta o assente nei due terzi inferiori dell'esofago predispone i pazienti SSc alla malattia da reflusso gastroesofageo (GERD). La riduzione del tono LES favorisce le alterazioni croniche del reflusso, che possono portare ad altre complicazioni come l'esofagite da reflusso, le stenosi e l'esofago di Barrett. Il coinvolgimento esofageo può rimanere subclinico nella SSc iniziale. Nonostante l'assenza di sintomi da reflusso, i pazienti SSc mostrano una dilatazione esofagea alla tomografia toracica e anomalie esofagee all'endoscopia in un range che va dal 30% al 75% dei casi. Il coinvolgimento subclinico dell'esofago nella SSc ha guadagnato l'attenzione a causa della crescente evidenza che collega il coinvolgimento esofageo allo sviluppo della malattia polmonare interstiziale (ILD).

Ad oggi, non c'è una comprensione approfondita di come si sviluppa l'ILD, tuttavia, i dati attuali suggeriscono che la malattia esofagea può contribuire indipendentemente o essere una fonte di ILD nella SSc.

A livello dello *stomaco* le due manifestazioni più comuni della SSc sono la gastroparesi e l'ectasia vascolare antrale gastrica (GAVE) che derivano rispettivamente dal danno neuropatico e dalla vasculopatia. La GAVE può presentarsi come anemia da carenza di ferro a causa di un'emorragia cronica o emergentemente come un'emorragia gastrica acuta. La fisiopatologia della GAVE è molto simile alla vasculopatia immunomediata presente nelle teleangectasie o nel fenomeno di Raynaud. La prevalenza della GAVE è stimata tra il 5,7-22,3%. La GAVE di solito si presenta nei primi anni di malattia conclamata e potrebbe anche essere la caratteristica iniziale della SSc. Pertanto, l'evidenza di GAVE all'endoscopia dovrebbe essere seguita da una valutazione clinica completa, dal test degli autoanticorpi e dalla capillaroscopia delle unghie per valutare la SSc. Non sembra esserci differenza tra SSc limitata e diffusa per quanto riguarda la loro associazione con la GAVE, tuttavia, uno studio ha mostrato uno sviluppo più precoce della GAVE e un'anemia più grave nella dSSc.

La gastroparesi si verifica nel 50% dei pazienti SSc in base alla metodologia diagnostica utilizzata. I sintomi della gastroparesi includono, ma non sono limitati a, sazietà precoce, gonfiore, nausea, vomito. La GERD aggrava la gastroparesi e quindi la gestione della GERD dovrebbe essere ottimizzata per i pazienti con gastroparesi. Negli stadi più avanzati della malattia, la gastroparesi può rivelarsi troppo difficile da gestire medicalmente e la gastrostomia percutanea può essere un'opzione. Si raccomanda anche la modifica della dieta, come piccoli pasti frequenti con un alto contenuto di fibre solubili, evitando i cibi grassi.

*L'intestino tenue* è il secondo organo più comunemente colpito nella SSc. Il duodeno è la porzione più frequentemente colpita dell'intestino tenue con una prevalenza che varia dal 40-88%. Oltre il 65% dei pazienti SSc con coinvolgimento dell'intestino tenue rimane asintomatico. Clinicamente, il coinvolgimento dell'intestino tenue nella SSc può manifestarsi come dismotilità dovuta a rigidità e scarsa attività della muscolatura liscia, pseudo-ostruzione intestinale cronica (CIPO), pneumatosi cistoide intestinale, crescita batterica intestinale (SIBO) e diverticoli digiunali. La dismotilità, il segno distintivo

della SSc nel GIT, può essere dovuta in parte a cambiamenti sia neuropatici che miopatici. L'ischemia vascolare può causare danni ai nervi, atrofia della muscolatura liscia e successiva fibrosi, che contribuiscono tutti alla dismotilità osservata nella SSc. I fisiologici complessi motori migranti (MMC) sono considerati anormali in oltre l'88% dei pazienti SSc. È stata descritta una propagazione interrotta o rallentata, una frequenza diminuita, una ridotta ampiezza di contrazione (in quasi tutti i pazienti). Tuttavia, i difetti della MMC nella SSc non sono correlati ai sintomi. L'alterata motilità può indurre la stasi del contenuto dell'intestino tenue e migliorare la colonizzazione batterica a monte, contribuendo alla sindrome SIBO. La SIBO colpisce tra il 43-56% dei pazienti SSc. A differenza della motilità stessa, la gravità della sovracrescita batterica può essere correlata ai sintomi, che possono includere nausea, vomito, diarrea, distensione addominale, gonfiore. I pazienti hanno spesso segni legati al malassorbimento, tra cui perdita di peso, steatorrea, carenze vitaminiche e nutrizionali.

I pazienti SSc possono anche sviluppare cisti multiple piene d'aria all'interno della parete intestinale, una condizione chiamata pneumatosis cystoides intestinalis (PCI). Lo sviluppo della PCI è stato attribuito alla crescita eccessiva dei batteri. La rottura di cisti intraluminali può provocare un pneumoperitoneo benigno. Lo pneumoperitoneo spontaneo benigno nella SSc dovrebbe essere trattato conservativamente con ossigeno, antibiotici e riposo intestinale.

La pseudo-ostruzione intestinale cronica (CIPO) è una sindrome caratterizzata da un'alterata propulsione gastrointestinale con sintomi e segni di ostruzione intestinale acuta o cronica in assenza di qualsiasi occlusione meccanica del lume intestinale. La pseudo-ostruzione cronica può essere secondaria ad atonia, dilatazione e transito ritardato nell'intestino tenue. La perforazione può anche verificarsi a causa della fibrosi sierosa con perdita di conformità della parete nello strato muscolare. Infine, i diverticoli digiunali possono svilupparsi a causa della protrusione della parete intestinale nei punti di atrofia muscolare e fibrosi .

Il *coinvolgimento del colon* colpisce il 20-50% dei pazienti con SSc. Sebbene la maggior parte dei pazienti sia asintomatica, quelli con malattia di lunga durata hanno sintomi più gravi. Inoltre, i pazienti con coinvolgimento cardiaco, polmonare, renale e cutaneo tendono ad avere più sintomi gastrointestinali tra cui diarrea, costipazione e una

diminuzione del riflesso gastro-colico. Si ipotizza che l'infiammazione della parete intestinale possa portare a fibrosi, atrofia muscolare e infine dismotilità. Nei casi gravi, la registrazione mioelettrica della mucosa ha mostrato un'attività mioelettrica quasi assente. Analogamente ai pazienti con diabete mellito e amiloidosi, i pazienti con SSc progressiva hanno una significativa diminuzione della risposta gastro-colica all'alimentazione.

L'ipomotilità del colon può causare un ritardo nel tempo di transito intestinale e di conseguenza la stitichezza. La stitichezza potenzia la crescita batterica che può portare alla fine a una diarrea malassorbitiva. L'atrofia della muscolatura liscia della parete del colon causa la dilatazione e la perdita delle aureole che portano a diverticoli a "bocca larga". Questi diverticoli "a bocca larga" possono diventare ulcerati, infettati o persino perforare a causa dell'impattazione fecale.

L'American Society of Gastrointestinal Endoscopy raccomanda la colonscopia nei pazienti con stipsi se hanno caratteristiche di allarme (perdita di peso, sanguinamento rettale, feci positive all'ematoma, sintomi ostruttivi, prolasso rettale, o età >50 anni); queste caratteristiche di allarme sono quasi sempre presenti nei pazienti SSc. Purtroppo, non sono disponibili modalità terapeutiche definitive per il coinvolgimento del colon. Il trattamento è diretto verso il sollievo sintomatico e la prevenzione di possibili complicazioni.

Nella SSc, *l'ano-retto* è il secondo organo più comunemente colpito nel GIT dopo l'esofago. Circa il 50-70% dei pazienti con SSc riferisce di avere sintomi anorettali. Numerosi studi hanno misurato diversi elementi dell'ano-retto: tono, riflesso locale, sensazione e motilità. Nella maggior parte dei casi, lo sfintere anale interno (IAS) è interessato, portando a sintomi come incontinenza fecale, stipsi e prolasso rettale

Le *malattie epatiche* sono rare nella sclerosi sistemica (SSc), colpendo l'1,5% dei pazienti. Tra queste, la cirrosi biliare primaria (PBC) è la più comune. Altre eziologie suggerite di malattia epatica includono iperplasia rigenerativa nodulare del fegato, ipertensione portale idiopatica, rottura spontanea del fegato, infarto massivo del fegato e ostruzione del dotto epatico legata alla vasculite. Raramente, la malattia epatica può essere dovuta all'epatite autoimmune (AIH), che, quando si verifica, è quasi sempre associata alla ISSc. Poiché la malattia epatica è così rara nella SSc, gli enzimi epatici

elevati dovrebbero indurre a considerare un'epatite concomitante o una tossicità dei farmaci.

Il *coinvolgimento pancreatico* può manifestarsi come pancreatite acuta, insufficienza pancreatica indolore, o con una diminuzione costante della funzione esocrina punteggiata da attacchi dolorosi. La SSc causa insufficienza pancreatica esocrina, che è raramente clinicamente significativa. Una riduzione della capacità secretoria pancreatica si riscontra nel 33-61% dei pazienti con SSc e può spiegare in parte la diarrea associata alla SSc. Se clinicamente indicato, i metodi per valutare la funzione pancreatica esocrina includono la misurazione dell'iso-amilasi pancreatica nel siero, dell'acido para-amino-benzoico e l'ecografia.

Casi di necrosi pancreatica, pancreatite emorragica acuta e pancreatite cronica sono stati riportati nella SSc a causa del coinvolgimento dello sfintere di Odi che porta alla stenosi. (Farlane, 2018)

### **1.5.5 Manifestazioni polmonari**

La malattia polmonare è la principale causa di mortalità nei pazienti con SSc. Il caratteristico coinvolgimento polmonare include la malattia polmonare interstiziale (ILD) e/o l'ipertensione polmonare (PAH). Manifestazioni polmonari meno comuni includono pleurite, malattia ostruttiva delle vie aeree, polmonite da aspirazione, emorragia polmonare e polmonite organizzante criptogenetica. La malattia polmonare nella SSc può variare dalla malattia clinicamente asintomatica all'insufficienza respiratoria progressiva con grave morbilità.

L'ILD si presenta come fibrosi polmonare bibasilar e ed è più comune e più grave nella SSc, negli afro-americani, nei maschi e in quelli con anticorpo anti-topoisomerasi I. L'ILD clinicamente significativa può essere vista nel 50% della SSc, anche se può essere asintomatica, e gli esami post mortem hanno rivelato ILD nell'80% dei pazienti con SSc.[30] L'ILD si sviluppa tipicamente entro i primi 4 o 5 anni dalla diagnosi di SSc. NSIP è più comune di UIP, anche se può essere visto anche un modello misto. I sintomi dell'ILD includono dispnea, affaticamento e successivamente una tosse non produttiva. Il test di funzionalità polmonare (PFT) rivela un modello restrittivo con una diminuzione dei volumi polmonari e una diminuzione del rapporto FEV1/FVC. La capacità di diffusione (DLCO) può essere ridotta, anche se in parte può anche essere dovuta alla

sottostante malattia vascolare polmonare. La TAC ad alta risoluzione (HRCT) del torace è molto sensibile e, all'inizio della malattia, rivela un aumento delle attenuazioni polmonari subpleuriche nelle aree basali posteriori bilaterali. Si possono vedere opacità di vetro smerigliato che suggeriscono un'alveolite. Altri risultati includono l'alveolatura, la bronchiectasia da trazione e l'ispessimento dei setti interlobulari.

L'IPA è l'altra manifestazione polmonare comune e può variare dalla malattia asintomatica alla grave IPA con insufficienza cardiaca destra. L'IPA di solito si verifica tardi nella malattia, di solito più di 10 anni dopo la diagnosi di SSc. La PAH può essere vista nella SSc è tra il 30% e il 50%, più comunemente nella LcSSc. Il rischio di PAH è più alto con la tarda età della diagnosi di SSc, le teleangectasie multiple e la presenza di anticorpi anti-U3-RNP. I sintomi includono inizialmente dispnea, e dolore toracico, gonfiore degli arti inferiori, stordimento e sincope più tardi nella malattia. Può essere presente una componente P accentuata del secondo suono cardiaco (S2). Il PFT mostra una riduzione isolata della capacità di diffusione (DLCO). I livelli ematici di NT-proBNP possono essere aumentati. Un ecocardiogramma può mostrare un picco elevato della pressione sistolica del ventricolo destro (RVSP). Quando si sospetta, deve essere eseguito un cateterismo del cuore destro per confermare la diagnosi di PAH e per escludere altre eziologie. L'elevazione della pressione arteriosa polmonare media a 25 mmHg o più, con una normale pressione di cuneo capillare polmonare, è considerata diagnostica di PAH.

#### **1.5.6 Manifestazioni renali**

La crisi renale sclerodermica (SRC) era quasi sempre fatale ed era la principale causa di mortalità nella SSc prima della scoperta degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). La SRC si osserva in circa il 10% dei pazienti con SSc, quasi esclusivamente nella DcSSc, e di solito si manifesta entro 3 anni dalla diagnosi. I fattori di rischio per lo sviluppo della SRC includono la razza afro-americana, il versamento pericardico, lo sfregamento dei tendini, l'anemia di nuova insorgenza, la DcSSc, l'anticorpo anti-RNA polimerasi III e l'uso di corticosteroidi ad alte dosi (o anche cronici a basse dosi). Gli indicatori di cattivi risultati nella SRC includono il sesso maschile, l'età più avanzata di insorgenza e la creatinina sierica superiore a 3 mg/dl. La patologia della SRC è quella della vasculopatia come si vede in altri vasi nella SSc e non la glomerulonefrite. Le caratteristiche cliniche includono ipertensione di nuova insorgenza

o ipertensione maligna, insieme all'insufficienza renale. A causa della microangiopatia associata, si osservano frequentemente anemia emolitica e trombocitopenia. La proteinuria, se presente, è solitamente lieve. L'ematuria microscopica è frequentemente presente.

### **1.5.7 Manifestazioni cardiache**

Le manifestazioni cardiache includono pericardite, versamento pericardico, cardiomiopatia dilatata e aritmie. La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro può essere secondaria alla PAH. Il coinvolgimento cardiaco è associato a una prognosi sfavorevole. I versamenti pericardici sono di solito piccoli, essudativi e il tamponamento è raro. I versamenti pericardici sono più comuni nella DcSSc e sono predittivi della crisi renale sclerodermica. La cardiomiopatia dilatata si verifica a causa della fibrosi miocardica a chiazze. La fibrosi della via di conduzione può portare ad aritmie, con il riscontro più comune di contrazioni ventricolari premature, anche se sono stati riportati blocchi cardiaci, ritardi di conduzione intraventricolare e tachicardia sopraventricolare.

## **1.6 Diagnosi**

Nel 2013, l'American College of Rheumatology ha pubblicato i criteri di classificazione aggiornati per la sclerosi sistemica, che sono più sensibili e specifici dei vecchi criteri di classificazione del 1980. Mentre i criteri sono finalizzati all'inclusione di pazienti eleggibili negli studi clinici, possono essere utilizzati nella pratica clinica con cautela. Questi criteri sono basati su un punteggio, e un punteggio di 9 o più può essere classificato come SSc. (Farlane, 2018)

È stato determinato che l'ispessimento cutaneo delle dita che si estende prossimalmente alle articolazioni metacarpo-falangee è sufficiente perché il paziente sia classificato come affetto da SSc; se ciò non è presente, si applicano sette voci additive, con pesi variabili per ciascuna: ispessimento cutaneo delle dita, lesioni dei polpastrelli, telangiectasie, capillari anormali delle unghie, malattia polmonare interstiziale o ipertensione arteriosa polmonare, fenomeno di Raynaud, e autoanticorpi legati alla SSc. La sensibilità e la specificità nel campione di validazione erano, rispettivamente, 0,91 e 0,92 per i nuovi criteri di classificazione e 0,75 e 0,72 per i criteri di classificazione ACR del 1980. Tutti i casi selezionati sono stati classificati secondo il parere di esperti basato sul consenso. Tutti i casi classificati come SSc secondo i criteri ACR del 1980

sono stati classificati come SSc con i nuovi criteri, e diversi casi aggiuntivi sono stati considerati come SSc. (Hoogen, 2013)

**Table 1.** The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of systemic sclerosis (SSc)\*

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

\* These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in an SSc study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (e.g., nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

† The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of  $\geq 9$  are classified as having definite SSc.

## 2.INTERESSAMENTO CARDIACO

Il coinvolgimento cardiaco primario, che si sviluppa come conseguenza diretta della sclerosi sistemica (SSc), può manifestarsi come danno miocardico, fibrosi del sistema di conduzione, pericardio e, meno frequentemente, come malattia valvolare. Inoltre, le complicazioni cardiache nella SSc possono svilupparsi come fenomeno secondario dovuto all'ipertensione arteriosa polmonare e alla patologia renale. La prevalenza del coinvolgimento cardiaco primario nella SSc è variabile e difficile da determinare a causa della diversità delle manifestazioni cardiache, della presenza di periodi subclinici, del tipo di strumenti diagnostici applicati e della diversità delle popolazioni di pazienti.

Quando si manifesta clinicamente, il coinvolgimento cardiaco è ritenuto un importante fattore prognostico. La malattia microvascolare profonda è una caratteristica patognomonica della SSc, poiché sono presenti sia vasospasmo che alterazioni strutturali. Si pensa che tali alterazioni predicano l'aterosclerosi macrovascolare nel tempo. Ci sono

rapporti contraddittori per quanto riguarda la prevalenza di aterosclerosi nella SSc. Secondo alcuni autori, la prevalenza di aterosclerosi delle grandi arterie coronarie epicardiche è simile a quella della popolazione generale, in contrasto con altre malattie reumatiche come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico. Tuttavia, il livello di infiammazione nella SSc è inferiore. (Lambova, 2014)

Un ECG anormale è presente nel 25-75% dei pazienti con SSc ed è considerato un predittore indipendente di mortalità. (Vacca, 2014)

## **2.1 Coinvolgimento del miocardio**

La malattia microvascolare nella sclerosi sistemica è principalmente guidata dall'attivazione delle cellule endoteliali e lesioni, portando alla sovraespressione di molecole di adesione, reclutamento di cellule immunitarie, fibrosi intinale e proliferazione dei fibroblasti.

Una vasoreattività anormale, conseguenza di uno squilibrio tra vasocostrittori e vasodilatatori derivati dall'endotelio, angiogenesi difettosa e lesioni endoteliali, porta all'ischemia dei tessuti e all'espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare, che dà inizio a lesioni e fibrosi nel miocardio e in altri organi. La fibrosi interessa il miocardio, il pericardio e il sistema di conduzione.

Si pensa che il coinvolgimento miocardico nella sclerosi sistemica sia dovuto principalmente alla vasoreattività anormale e alle anomalie microvascolari, come lo spasmo transitorio delle arterie coronariche che porta all'ischemia focale ripetuta.<sup>19,20</sup> La vasoreattività anormale è stata dimostrata durante il cateterismo cardiaco: mentre il flusso sanguigno medio del seno coronarico nei pazienti con sclerosi sistemica era normale a riposo, la riserva vasodilatatoria era significativamente ridotta nei pazienti con sclerosi sistemica cutanea diffusa dopo la vasodilatazione massima con dipiridamolo. Inoltre, la biopsia endomiocardica ha mostrato fibrosi e ipertrofia intinale concentrica con arterie coronarie epicardiche normali.

Sono necessarie ulteriori ricerche su altri meccanismi della malattia cardiovascolare nella sclerosi sistemica per consentire una migliore cura preventiva per questi pazienti

## **2.2 Danno aterosclerotico**

Sebbene la malattia macrovascolare non sia stata tipicamente considerata una caratteristica sistemica significativa nella sclerosi sistemica, l'infarto miocardico e l'ictus sono più comuni nei pazienti con sclerosi sistemica che nei controlli. Gli studi sull'aterosclerosi coronarica nella sclerosi sistemica sono limitati. Uno studio autoptico<sup>41</sup> su 58 pazienti con sclerosi sistemica e 58 controlli abbinati per età, sesso ed etnia ha trovato che la prevalenza di aterosclerosi delle piccole arterie coronarie e arteriole era significativamente più alta nei pazienti con sclerosi sistemica che nei controlli (17% vs 2%). (Mani, 2019)

Lo sviluppo dell'aterosclerosi accelerata nella SSc si pensa sia influenzato da agenti virali, reazioni immunitarie, anticorpi anti-endoteliali o lesioni da ischemia-riperfusion. Nella SSc sono stati riportati livelli aumentati di proteina C-reattiva, omocisteina, fattore von Willebrand e molecole di adesione vascolare, che sono associati al processo aterosclerotico, così come livelli elevati e normali di lipidi. (Lambova, 2014)

Non è ancora chiaro se la malattia delle arterie periferiche sia più diffusa nei pazienti con sclerosi sistemica rispetto ai controlli. Singoli studi hanno mostrato risultati contrastanti nel confrontare la stenosi dell'arteria carotidea tra i pazienti con sclerosi sistemica e i controlli utilizzando l'ultrasonografia duplex carotidea, l'indice caviglia-brachiale, lo spessore dell'intima media carotidea e la dilatazione mediata dal flusso brachiale. Una meta-analisi ha trovato che l'intima e la media carotidea sono significativamente più spesse nei pazienti con sclerosi sistemica che nei controlli, e la grandezza della differenza è simile a quella in altri gruppi ad aumentato rischio cardiovascolare, come quelli con artrite reumatoide, diabete e ipercolesterolemia familiare.

Una meta-analisi dei risultati dell'arteria brachiale ha mostrato una dilatazione mediata dal flusso significativamente inferiore nei pazienti con sclerosi sistemica rispetto ai controlli.

Nel complesso, data l'incoerenza dei risultati degli studi, i pazienti con sclerosi sistemica dovrebbero essere sottoposti a screening e gestiti come gli altri pazienti con malattia delle arterie periferiche, ma il medico dovrebbe essere consapevole che in questi pazienti potrebbe esserci un rischio maggiore di malattia delle arterie periferiche.

### **2.3 Aritmie e difetti di conduzione**

Si ritiene che le aritmie e le anomalie di conduzione siano il risultato della fibrosi del sistema di conduzione e della fibrosi miocardica. Le tachiaritmie atriali e ventricolari derivano dalla fibrosi miocardica, mentre i difetti di conduzione e le bradiaritmie sono una conseguenza della fibrosi del sistema di conduzione. Il coinvolgimento del sistema di conduzione è complessivamente poco comune, raramente è correlato al coinvolgimento miocardico e di solito non si manifesta clinicamente. Tuttavia, i risultati dell'autopsia mostrano che quando si verifica la fibrosi dei tessuti di conduzione, essa colpisce più comunemente il nodo senoatriale. I sintomi clinici più comuni sono dispnea, palpitazioni, sincope. Da notare che può verificarsi anche la morte improvvisa. A riposo, l'elettrocardiografia normale è stata registrata in oltre il 50% dei pazienti con SSc, con un aumento del tasso di aritmia notato durante l'esercizio. (Lambova, 2014)

Le aritmie hanno rappresentato il 6% dei decessi nel database EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR). Nel Genetics Versus Environment in Scleroderma Outcome Study (GENISOS), 250 pazienti che avevano la sclerosi sistemica da almeno 3 anni sono stati studiati durante un periodo di circa 6 anni, durante il quale ci sono stati 52 decessi, 29 dei quali direttamente attribuibili alla sclerosi sistemica. La modellazione multivariabile di Cox ha mostrato che 7 variabili predicevano la mortalità:

- Indice di massa corporea < 18,5 kg/m<sup>2</sup>
- Età ≥ 65 anni
- Capacità vitale forzata < 50% prevista
- Pressione sanguigna sistolica ≥ 140 o pressione sanguigna diastolica ≥ 90 mm Hg
- Fibrosi polmonare
- Anticorpi anticentromero positivi
- Aritmie cardiache (Mani, 2019)

In 50 pazienti SSc, le anomalie più frequenti sull'elettrocardiogramma a riposo erano il blocco fascicolare anteriore sinistro (16%) e il blocco cardiaco atrio-ventricolare di primo grado (8%). La percentuale complessiva dei risultati anormali era del 32%. Da notare che il blocco di branca sinistra e il blocco di branca destra con blocco fascicolare anteriore sinistro erano associati a una funzione ventricolare sinistra anormale, mentre il blocco di branca destra isolato o il blocco fascicolare anteriore sinistro sono stati trovati in pazienti

con funzione ventricolare sinistra normale. Le aritmie sopraventricolari sono considerate più comuni nei pazienti SSc, verificandosi in circa due terzi dei casi, e molto più frequenti delle tachiaritmie ventricolari. (Lambova, 2014)

Data la serie di anomalie elettrofisiologiche che i pazienti con sclerosi sistemica possono avere, è fondamentale monitorare tutti i pazienti con l'elettrocardiografia di routine (annuale o biennale); prendere sul serio i possibili sintomi legati all'aritmia; e valutarli con ulteriori esami come il monitoraggio Holter per 24 ore o anche più a lungo, il monitoraggio degli eventi, il test da sforzo o il test tilt-table. (Mani, 2019)

## **2.4 Coinvolgimento del pericardio**

Le anomalie pericardiche nella SSc possono manifestarsi come pericardite fibrinosa o fibrosa, aderenze pericardiche, o versamento pericardico, e raramente come tamponamento pericardico o pericardite costrittiva. La patologia pericardica è clinicamente evidente in oltre il 5%-16% dei casi. La prevalenza può essere maggiore nella SSc con coinvolgimento cutaneo limitato (30%) rispetto ai pazienti con forma cutanea diffusa della malattia (16%). All'ecocardiografia, il versamento pericardico può essere rilevato fino al 41% dei pazienti, e in una percentuale maggiore di casi (33%-72%) all'autopsia. Il coinvolgimento pericardico nella SSc è di solito clinicamente silenzioso e benigno. Nella maggior parte dei casi, la presenza di un piccolo versamento pericardico non produce sintomi clinici e non ha un significato prognostico.

Il tamponamento cardiaco è raro e ha un esito scarso. Va sottolineato che una piccola quantità di liquido pericardico che si accumula rapidamente può causare un tamponamento a causa della relativa incapacità del pericardio fibrotico di distendersi. Pertanto, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei pazienti SSc con pericardite acuta fino alla completa risoluzione dei sintomi, specialmente nei casi con coesistente coinvolgimento miocardico. La pericardite essudativa è facilmente diagnosticata attraverso l'ecocardiografia, che può essere ordinata dopo i risultati dell'elettrocardiogramma (cambiamenti ST-T, basso voltaggio) e della radiografia del torace (cuore ingrossato con una forma globosa).

I versamenti pericardici di solito si verificano dopo le manifestazioni di altre caratteristiche cliniche della SSc. Da notare che grandi versamenti pericardici, compresi quelli con sviluppo di tamponamento, sono stati descritti prima dell'ispessimento della

pelle e della definizione della diagnosi di SSc. Pertanto, la SSc dovrebbe essere inclusa nell'algoritmo diagnostico per il versamento pericardico di origine sconosciuta. I versamenti pericardici possono anche svilupparsi secondariamente alla PAH o nel contesto dell'insufficienza renale. (Lambova, 2014)

## **2.5 Interessamento valvolare**

A causa della bassa prevalenza del coinvolgimento valvolare nei pazienti SSc, non è considerato una manifestazione tipica. È stato riportato che la lesione della valvola mitrale è la più frequente nel coinvolgimento valvolare, di cui il prolasso della valvola mitrale rappresenta il 60%, anche se la maggior parte non ha conseguenze emodinamiche ed è asintomatica.

Il meccanismo delle malattie valvolari nella SSc rimane sconosciuto. È stato riportato che il carico infiammatorio sottostante, l'attivazione del sistema immunitario, il danno microvascolare e macrovascolare diffuso, la disfunzione endoteliale e l'attività dei fibroblasti potrebbero svolgere ruoli importanti nell'accelerare la progressione nella SSc.[43] Ad oggi, l'ecocardiografia permette la misurazione delle dimensioni valvolari e la diagnosi del coinvolgimento valvolare nella SSc. (Nie, 2019)

## **2.6 Ipertensione polmonare arteriosa (PHA)**

La sclerosi sistemica può essere associata all'ipertensione polmonare dei gruppi 1, 2, 3 e 4 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Il gruppo 1 dell'OMS, chiamato ipertensione arteriosa polmonare o PAH, è una delle complicazioni cardiache più comuni della sclerosi sistemica, con una prevalenza riportata del 12%. L'IPA associata alla sclerosi sistemica comporta un alto tasso di mortalità, con una sopravvivenza media di soli 3 anni. La percentuale di pazienti con sclerosi sistemica che muoiono di IPA è aumentata dal 6% al 33%.

Rispetto ai pazienti con PAH idiopatica, quelli con sclerosi sistemica ottengono una minore risposta dalla terapia e hanno esiti peggiori nonostante pressioni medie dell'arteria polmonare più basse e riduzioni simili dell'indice cardiaco. Tuttavia, studi recenti hanno suggerito che con un trattamento aggressivo, i pazienti con PAH legata alla sclerosi sistemica possono ottenere risultati simili a quelli con PAH idiopatica. Quindi, riconoscere precocemente questa condizione è imperativo.

La PAH è definita come la combinazione di tutte le seguenti caratteristiche:

- Pressione media dell'arteria polmonare  $> 20$  mm Hg a riposo
- Pressione di incuneamento capillare polmonare normale ( $\leq 15$  mm Hg)
- Resistenza vascolare polmonare  $\geq 3$  unità di Wood al cateterismo del cuore destro.

Devono essere escluse altre cause di ipertensione polmonare come la malattia polmonare interstiziale, la malattia tromboembolica polmonare cronica e la malattia del cuore sinistro

Gli eventi che portano all'IPA nella sclerosi sistemica rimangono poco chiari, ma si ritiene che coinvolgano un'inflammatione iniziale o una lesione endoteliale che porta a un disequilibrio tra mediatori proliferativi e vasodilatatori antiproliferativi. Questo disequilibrio, insieme alla disfunzione endoteliale, causa una vasculopatia obliterante nei rami dell'arteria polmonare e nelle arteriole. L'iperattività simpatica, l'ipossiemia e il danno da ischemia-riperfusionne promuovono inoltre la proliferazione vascolare, la fibrosi e il rimodellamento, portando ad un aumento delle resistenze vascolari polmonari, all'IPA e all'aumento della pressione ventricolare destra.

Il sottotipo di sclerosi sistemica è un fattore importante nello sviluppo e nella progressione della PAH. L'IPA sembra essere la principale causa di morte nella sclerosi sistemica cutanea limitata, mentre la malattia polmonare interstiziale è la principale causa di morte nella sclerosi sistemica cutanea diffusa. L'IPA legata alla sclerosi sistemica segue inizialmente un decorso indolente con pochi sintomi fino al deterioramento della funzione ventricolare destra. All'inizio della malattia, i pazienti possono avvertire sintomi aspecifici di affaticamento, stordimento e dispnea da sforzo. Con il progredire della malattia, tendono a peggiorare la dispnea e possono avere sincope da sforzo, palpitazioni e dolore toracico.

I segni clinici della PAH includono dispnea da sforzo, affaticamento, dolore toracico, vertigini, palpitazioni ed edema alle estremità inferiori. (Lambova, 2014)

I risultati fisici possono suggerire un'elevata pressione ventricolare destra e insufficienza ventricolare destra; questi includono un forte P2, un'onda giugulare prominente, un murmure di rigurgito tricuspide, distensione venosa giugulare ed edema delle estremità inferiori.

È importante sottoporre a screening appropriato i pazienti che sono a rischio in modo da poter iniziare un trattamento aggressivo; l'ecocardiografia Doppler è raccomandata dalle linee guida europee e americane per lo screening della PAH nei pazienti che hanno la sclerosi sistemica, e la maggior parte concorda sul fatto che lo screening è appropriato anche se il paziente non ha sintomi. (Mani, 2019)

## **SCOPO DELLA TESI**

Con questo studio ci si è posti l'obiettivo di valutare la qualità della vita dei pazienti affetti da sclerosi sistemica andando ad analizzare le dimensioni maggiormente colpite, quella mentale e quella fisica mediante lo strumento del questionario per la valutazione della qualità di vita SF-36.

## **4. MATERIALI E METODI**

### **4.1 Coorte di studi**

Al fine di condurre uno studio osservazionale prospettico, tra novembre 2020 e ottobre 2021 sono stati arruolati 146 pazienti provenienti dalla Clinica Medica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Ospedali Riuniti di Ancona, uno dei centri di riferimento italiani per la sclerodermia. La patologia sclerodermica è stata diagnosticata rispettando i criteri ACR/EULAR. Lo studio è stato condotto secondo gli standard istituzionali, i requisiti legali nazionali e la Dichiarazione di Helsinki.

### **4.2 Raccolta dei dati**

Per ogni paziente arruolato nello studio sono state svolte visite ambulatoriali presso la clinica di Cardiologia degli "Ospedali Riuniti" di Ancona. Ogni paziente è stato sottoposto ad una valutazione clinica, un esame elettrocardiografico, la valutazione dei parametri vitali prima e dopo l'esame, e una ecocardiografia transtoracica.

La valutazione clinica è stata effettuata partendo dalla presenza di fattori di rischio quali familiarità per patologie cardiovascolari, diabete, abitudine tabagica (pregressa o attuale), colesterolo. Si è proseguito quindi alla ricostruzione della storia anamnestica remota del paziente analizzando pregressi ricoveri per cause di natura cardiovascolare, ricoveri per scompenso cardiaco o ricoveri per cause non cardiovascolari e la presenza o meno di ipertensione arteriosa polmonare. Andando avanti si è effettuata una valutazione clinica del soggetto che ha preso in esame i sintomi attuali del soggetto quali dispnea da sforzo o a riposo, tachicardia, tachipnea,

extrasistoli, dolore toracico. Nel caso di un sospetto anamnestico di aritmia, non rilevabile all'esecuzione dell'elettrocardiogramma, i pazienti sono stati invitati ad eseguire un elettrocardiogramma dinamico completo secondo Holter. Invece, nel caso di un sospetto clinico di ipertensione polmonare, confermato anche dalle misurazioni ecocardiografiche successive, si sono seguite le attuali linee guida (Galiè, 2016) e si è proposta ai pazienti una valutazione tramite cateterismo cardiaco destro e test di reattività vasale.

Dopo l'esame anamnestico sono stati rilevati i parametri vitali ed è stato eseguito l'esame ecocardiografico. Successivamente è stato preparato il paziente per la visita ecocardiografica al termine della quale sono stati rivalutati i parametri vitali quali saturazione, frequenza cardiaca, pressione arteriosa. Sulla base dei risultati della visita si è posta indicazione per la data di follow-up, generalmente ad un anno. Dopo la visita anamnestica è stato somministrato al paziente il questionario SF-36, questionario di valutazione della qualità della vita allo scopo di individuare e definire l'impegno fisico e mentale nei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

#### **4.3 Questionario SF-36**

Attualmente l'analisi dello stato di salute generale sembra aver trovato un gold standard nel questionario Short Form 36 (SF36). E' un questionario patient-oriented sullo stato di salute generale che, nella sua forma attuale, è il frutto dell'imponente

Medical Outcomes Study condotto da John Ware negli anni Ottanta e di successivi processi di adattamento e di validazione che si devono alla collaborazione di numerosi studiosi delle diverse branche della medicina. Il questionario SF-36, detto anche *Short Form Health Survey 36* (SF-36) è uno strumento testologico che consente di valutare la qualità di vita del soggetto, attraverso l'analisi dei vari aspetti della salute, o domini, che sono riportati nella tabella 1. È importante sottolineare la presenza tra i parametri esaminati di aspetti psicologici, la cui indagine si basa sull'esperienza degli strumenti prodotti dalla psichiatria fin dagli anni Cinquanta nell'analisi della salute mentale. Ciò differenzia in maniera sostanziale i questionari sulla qualità della vita da quelli patologia-specifici. Infatti, questi ultimi non considerano alcun aspetto psicologico né emotivo, che invece non di rado influenzano in maniera determinante la valutazione dello stato di salute e i risultati ottenuti con un qualsiasi trattamento. Altri domini indagano aspetti più

generici della vita, tra i quali vale la pena ricordare le attività sociali, la vitalità e persino il cambiamento atteso dello stato di salute.

**Tabella 1**

<b>Aspetti della Qualità di Vita</b>	<b>Abbreviazioni</b>
Attività Fisica	AS
Ruolo e Salute Fisica	RF
Dolore Fisico	DF
Salute in Generale	SG
Vitalità	VT
Attività Sociali	AS
Ruolo e Stato Emotivo	RE
Salute Mentale	SM
Cambiamento dello Stato di Salute	CS

Nel complesso si tratta di 36 item, perciò può essere compilata in breve tempo (5-10 minuti) ed ha buone caratteristiche psicometriche. Gli item mostrano valutazioni non omogenee, in quanto alcuni sono dicotomici, altri invece rappresentati su scala likert a 3, 5 o 6 punti. Le 36 domande permettono di assemblare 8 differenti scale e 2 indici che sintetizzano le valutazioni complessive rispetto alla salute Fisica (ISF) e Mentale (ISM).

Più è alto il punteggio, migliore è il livello di salute percepita.

La validità delle 8 scale dell'SF-36 è stata largamente studiata in gruppi noti di pazienti. Gli studi di validazione hanno inoltre dimostrato che l'SF-36 ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici o problemi fisici e di discriminare tra gruppi di popolazioni con condizioni mediche severe da gruppi di popolazioni moderatamente malate o sane. Il questionario SF-36 può essere auto-compilato ma può anche essere oggetto di un'intervista sia telefonica sia faccia-a-faccia. Tutte le domande dell'SF-36, tranne una, la prima, si riferiscono ad un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario. (Romanini, s.d.) (Cuomo, 2019)

## **5. RISULTATI**

### **5.1 Classificazione demografica**

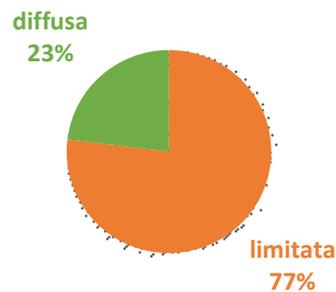
Tra Novembre 2020 e Ottobre 2021 sono stati arruolati 146 pazienti affetti da Sclerosi Sistemica, di cui 131 (89.7%) femmine e 15 (10.3%) maschi. L'età della popolazione

oscilla tra 17 e 83 anni, con una media di 60 anni e il 100% della popolazione si è rivelata di origine caucasica.

## 5.2 Analisi delle patologie autoimmuni

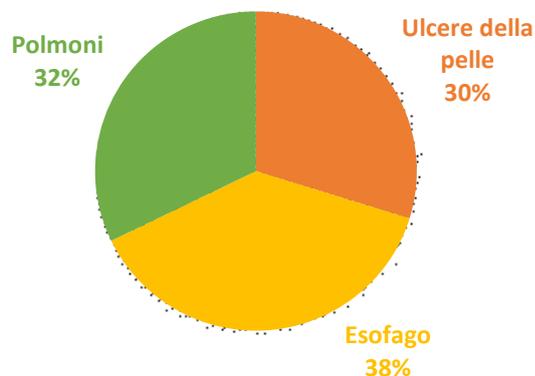
Dopo aver distinto il campione in base alle sue caratteristiche demografiche fondamentali, si è andati ad analizzarlo dal punto di vista delle caratteristiche definenti della patologia autoimmune in questione andando ad individuare 146 pazienti affetti da Sclerosi Sistemica, di cui due presentavano sovrapposizione con altre patologie, un Lupuso Eritematoso Sistemico o LES, e una Porpora Trombotica Trombocitopenica autoimmune. Per quanto riguarda la Sclerosi Sistemica poi si è ulteriormente analizzato il campione per individuare i pazienti affetti dalla variante diffusa e quelli affetti dalla variante limitata andando ad ottenere un risultato rispettivamente del 23% e del 77%.

VARIANTI DELLA SCLEROSI SISTEMICA

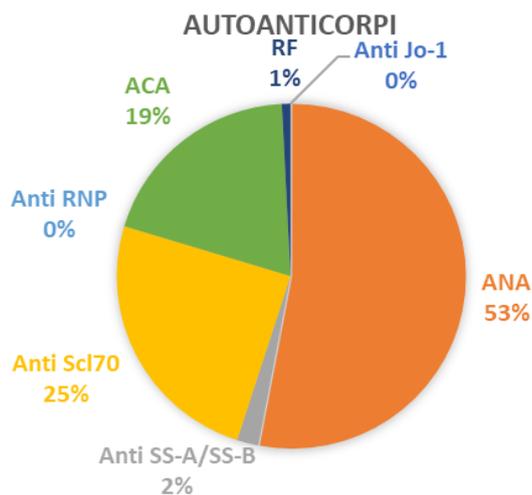


L'interessamento degli organi dovuto alla Sclerosi Sistemica è stato valutato a livello dell'esofago (111, 83.5%), delle ulcere della pelle (87, 65.4%) e dei polmoni (94, 70.7%).

## AREE DI INTERESSAMENTO



Gli autoanticorpi valutati sono stati ANA (133, 96.4%), Anti Scl70 (62 44.9%), Anti SS-A/SS-B (5, 3.6%), Anti RNP (0%), Anti Jo-1 (0%), ACA (49, 35.5%), RF (2, 1.4%)\*



\* ANA= Antinuclear Antibodies, ACA= Anti Centromere, RF= Rheumatoid Factor

### 5.3 Storia medica

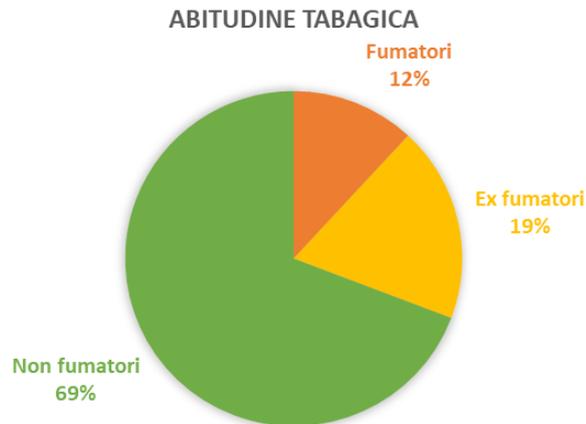
E' stata eseguita quindi un'analisi dei dati raccolti durante l'anamnesi andando ad ottenere le seguenti categorie e i seguenti valori:

- Ipertensione arteriosa 52 (36.9%)
- Dislipidemia 32 (22.7%)
- Diabete Mellito 8 (5.7%)
- Tipo di Diabete Mellito\*

\*Tipo I (0%), Tipo II (8, 100%)

- Abitudine tabagica

Questa categoria è stata suddivisa fra fumatori, 17 (11.9%), ex fumatori, 27 (18.9%) e non fumatori, 99 (69.2%).



- Storia familiare

Le patologie prese in considerazione sono state: Cardiomiopatia Ipertrofica (0, 0.0%), Cardiomiopatia Aritmogea(0, 0.0%), Cardiomiopatia Amiloide (0, 0.0%), Cardiomiopatia di Takotsubo (0, 0.0%), Tachicardiomiopatie (0, 0.0%), Miocarditi (0, 0.0%), Sarcoidosi cardiaca (0, 0.0%), Malattia di Fabry (0, 0.0%), Non-compattazione ventricolare sinistra (0, 0.0%), Fibrosi edomiocardica (0, 0.0%), Cardiomiopatia dilatata non ischemica (0, 0.0%), Ischemia cardiaca (15, 93.8%), Malattia cardiaca valvolare (1, 6.3%)

- Storia familiare per morte cardiaca improvvisa (2, 1.6%)

- Storia di patologie cardiache coronariche (6, 4.5%)

- Storia di Stenosi carotidea > 20%, (9, 6.8%)

- Trattamento della stenosi carotidea

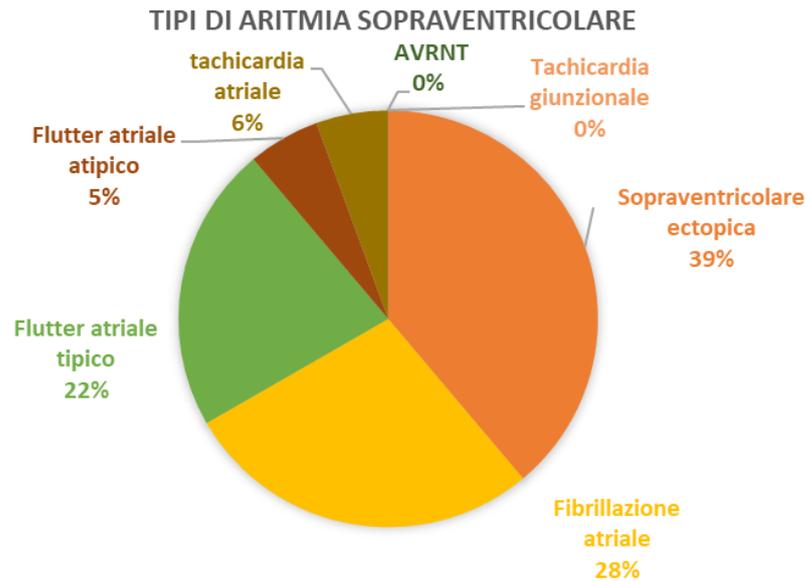
La categoria è stata suddivisa tra stent carotideo, endoarterectomia carotidea (60%) e nessun trattamento (40%).

- Storia di patologia vascolare periferica, (9, 6.8%)

- Trattamento della patologia vascolare periferica

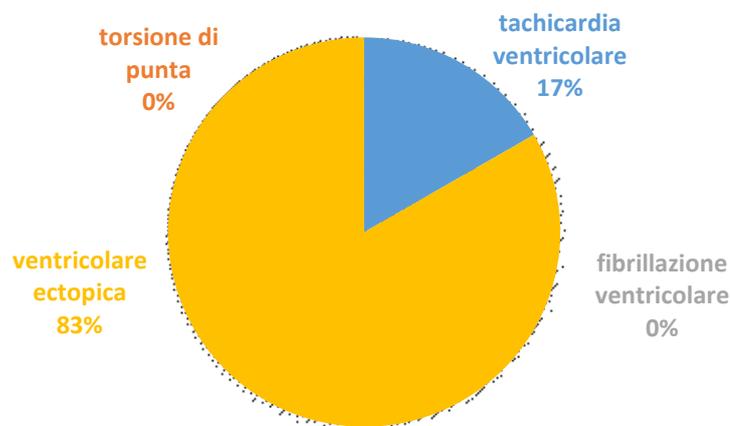
La categoria è stata suddivisa tra stent periferico (20%), bypass (0%) e nessun trattamento (80%).

- Storia di infarto o TIA (3, 2.3%)
- Storia di aritmia sopraventricolare, (16, 12.0%)
- Tipo di aritmia sopraventricolare\*
  - \*sopraentricolare ectopica (46.7%), fibrillazione atriale (33.3%), flutter atriale tipico (26.7%), flutter atriale atipico (6.7%), tachicardia atriale (6.7%), AVRT (0%), tachicardia giunzionale (0%)



- Storia di aritmia ventricolare 6, (4.5%)
- Tipo di aritmia ventricolare \*
  - \*tachicardia ventricolare, 1 (16.7%), torsione di punta (0%), fibrillazione ventricolare (0%) , ventricolare ectopica, (5, 83.3%)

### TIPI DI ARITMIE VENTRICOLARI



- Dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (2, 1.5%)
- Tipi di dispositivi cardiaci elettronici impiantabili\*  
\*pacemaker (2, 100%), ICD (0%), CRT-P (0%), CRT-D (0%)
- Storia di morte cardiaca improvvisa (0%)
- Storia di insufficienza renale cronica grave (0%)
- Storia di disfunzione tiroidea (19, 14.3%)
- Tipo di disfunzione tiroidea\*  
\*ipotiroidismo (19, 100%), ipertiroidismo (0%)
- Storia di malattia polmonare cronica ostruttiva (6, 4.5%)
- Storia di Sindrome dell' apnea ostruttiva del sonno (0%)

#### 5.4 Risultati del questionari SF-36

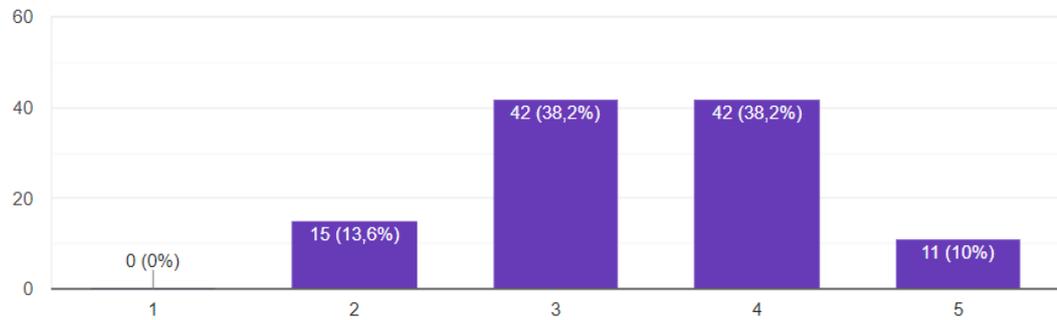
Le domande del questionario permettono di assemblare 8 differenti scale e 2 indici che sintetizzano le valutazioni complessive rispetto alla salute Fisica (ISF) e Mentale (ISM).

Di seguito sono stati inseriti i grafici n. 1 e 2, essi rappresentano rispettivamente la prima e la seconda domanda del questionario SF-36 che vanno ad indagare l'aspetto generale della salute del paziente, inteso come percezione soggettiva della stessa nel momento dell'analisi e in un confronto rispetto all'anno di vita passato. In allegato le legende utili alla comprensione dei valori indicati.

### Grafico 1

In generale direbbe che la sua salute è...

110 risposte

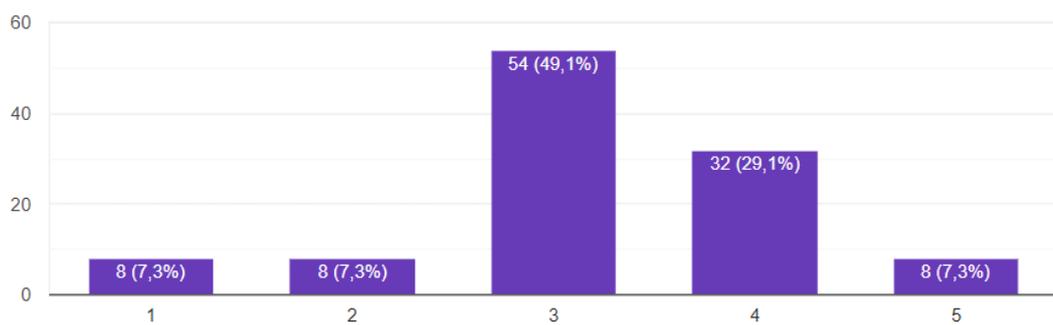


Legenda: 1 = Eccellente, 2 = Molto buona, 3 = Buona, 4 = Passabile, 5 = Scadente

### Grafico 2

Rispetto a un anno fa, come giudicherebbe, ora, la sua salute in generale?

110 risposte



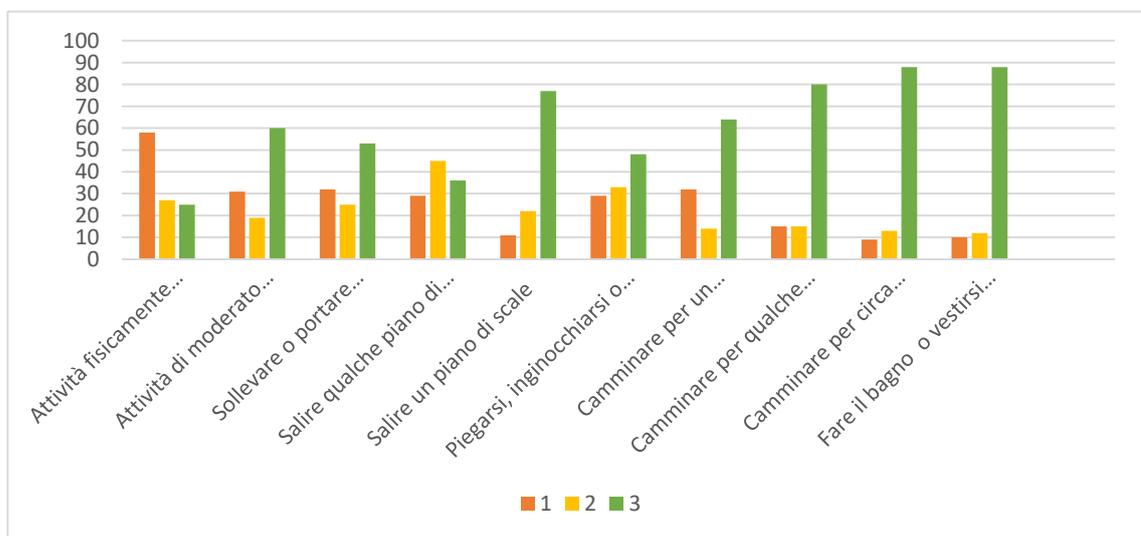
Legenda: 1 = Decisamente migliorata; 2 = un po' migliorata; 3 = Più o meno uguale; 4 = Un po' peggiorata; 5 = Decisamente peggiorata

I grafici n 3, 4, 5 e 6 di seguito riportati, rappresenteranno la dimensione fisica.

Il Grafico n.3 prende in esame le attività quali:

- attività fisicamente impegnative come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi
- attività di moderato impegno fisico come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce, fare un giro in bicicletta
- sollevare o portare borse della spesa
- salire qualche piano di scale
- salire un piano di scale
- piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi
- camminare per un chilometro
- camminare per un centinaio di metri
- camminare per circa cento metro
- fare il bagno o vestirsi da soli

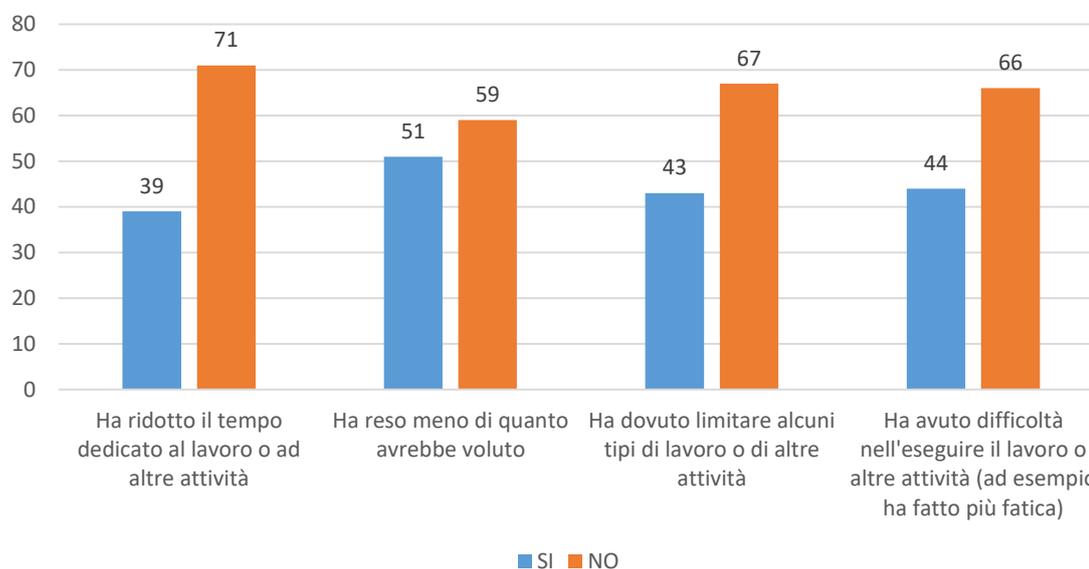
*Grafico 3*



*1 = Si mi limita parecchio, 2 = Si, mi limita parzialmente, 3 = No, non mi limita per nulla*

Il grafico 4 chiede: nelle ultime quattro settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa della sua salute fisica?

Grafico 4

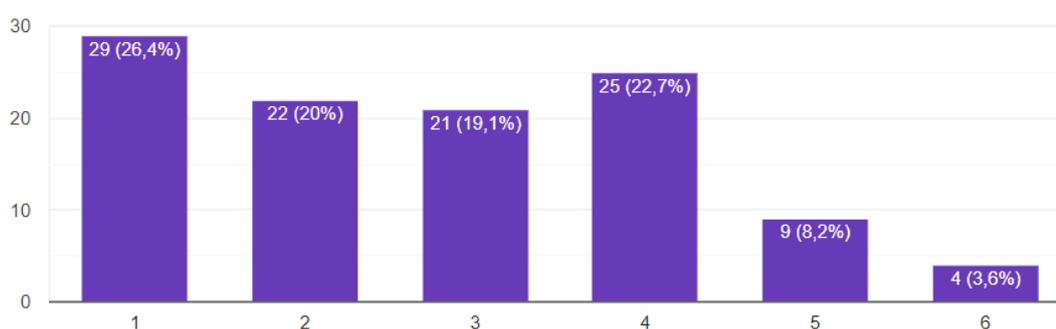


Le possibili opzioni in questo caso sono SI e NO, che corrispondono a un valore rispettivamente di 1 e 2.

Grafico 5

Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime quattro settimane? (indichi un numero)

110 risposte

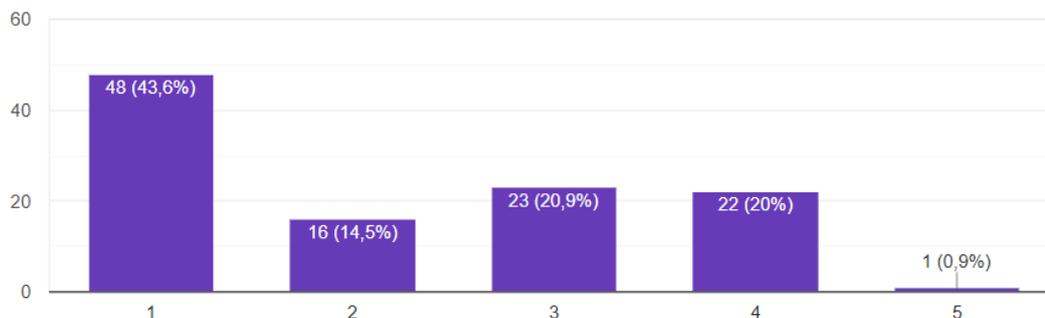


Legenda: 1= Per nulla, 2= Poco, 3= Un po', 4= Molto, 5= Moltissimo

### Grafico 6

Nelle ultime quattro settimane, in che misura il dolore l'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente, sia in casa sia fuori?

110 risposte

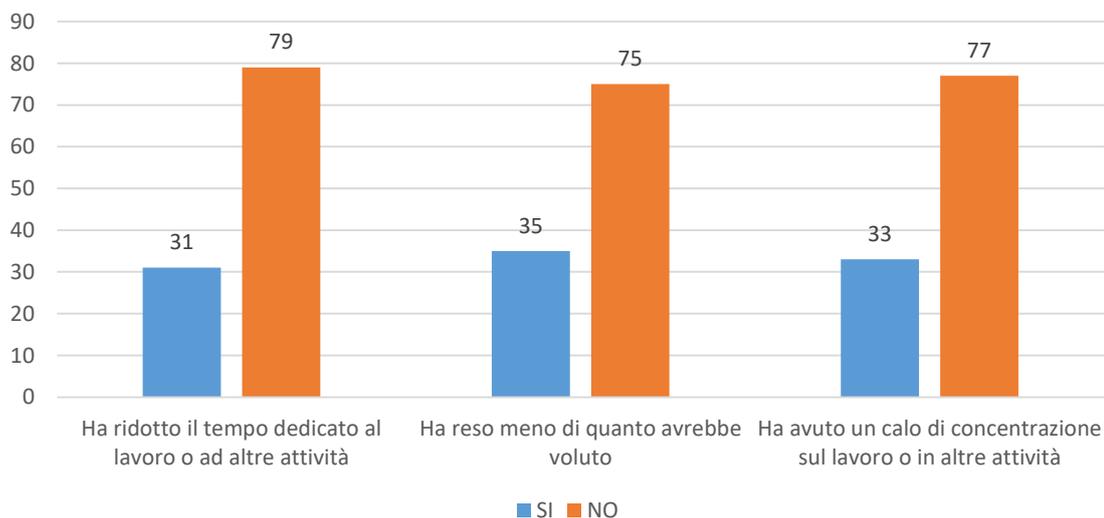


Legenda: 1 = Moltissimo, 2 = Molto, 3 = Abbastanza, 4 = Poco, 5 = Per nulla

I grafici che indagano la dimensione psichica sono di seguito riportati.

Nel Grafico 7 viene chiesto: Nelle ultime quattro settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa del suo stato emotivo (quali il sentirsi depresso o ansioso)?

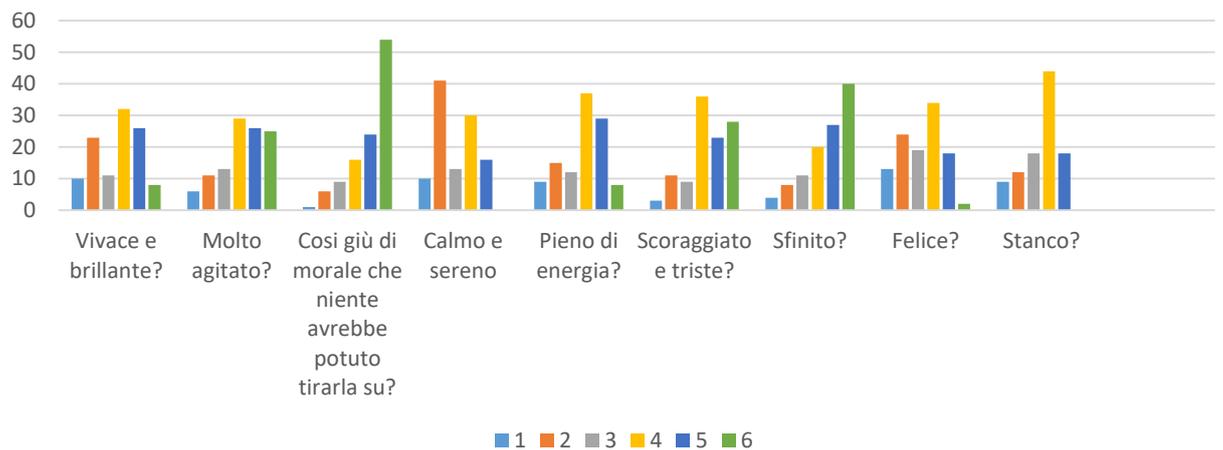
### Grafico 7



Legenda: Si = 1, No = 2

Nel Grafico 8 abbiamo riportato invece le risposte alla domanda che recita “per quanto tempo nelle ultime quattro settimane si è sentito...”

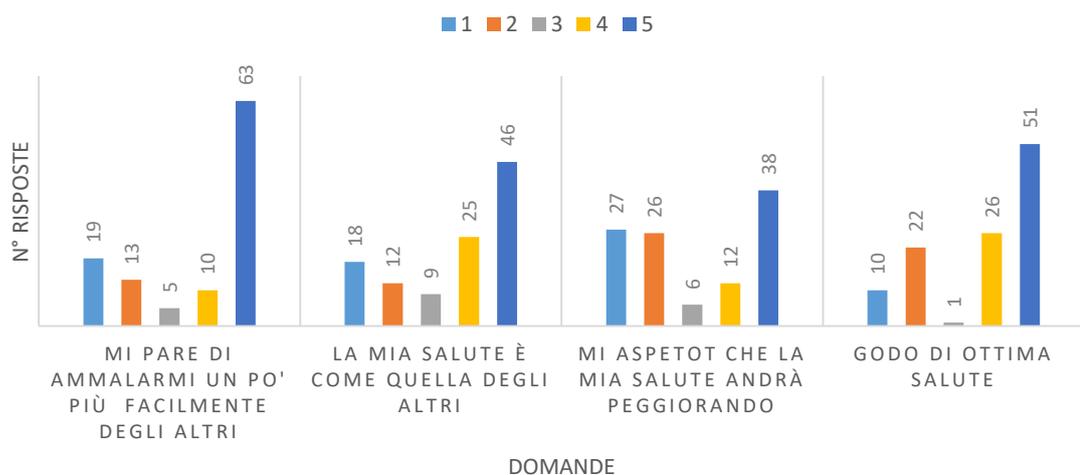
Grafico 8



Legenda: 1 = Sempre, 2 = Quasi sempre, 3 = Molto tempo, 4 = Una parte del tempo, 5 = Quasi mai, 6 = Mai

Nel grafico 9 si hanno le risposte alla domanda: scelga per ogni domanda, la risposta che meglio descrive quanto siano Vere o False le seguenti affermazioni

Grafico 9



Legenda: 1 = Certamente vero, 2 = In gran parte vero, 3 = Non so, 4 = In gran parte falso, 5 = Certamente falso

## 5.5 Analisi dei questionari al follow-up

Nel corso dello studio, alcuni pazienti sono stati valutati con un follow-up inferiore all'anno, a 3 o a 6 mesi per cui ai pazienti è stato proposto il questionario una seconda volta. Grazie a questo si è potuto analizzare l'andamento dei pazienti in questione. La coorte di pazienti è di 14 soggetti, tutti affetti da Sclerosi Sistemica.

Nei seguenti grafici, la colonna azzurra rappresenterà la risposta al questionario al momento 0, mentre la colonna arancione rappresenterà la risposta al follow-up. Le ultime due colonne, colorate di blu e rosso rappresentano invece la media sulla popolazione.

Alla domanda "Vorremmo capire quanto è buona/cattiva la sua salute oggi. In una scala numerata che va da 0 a 100, dove 100 rappresenta la migliore salute che può immaginare e 0 rappresenta la peggiore salute che può immaginare, quale punteggio si assegnerebbe?" abbiamo ottenuto i seguenti risultati, rappresentati nel grafico 10.

*Grafico 10*

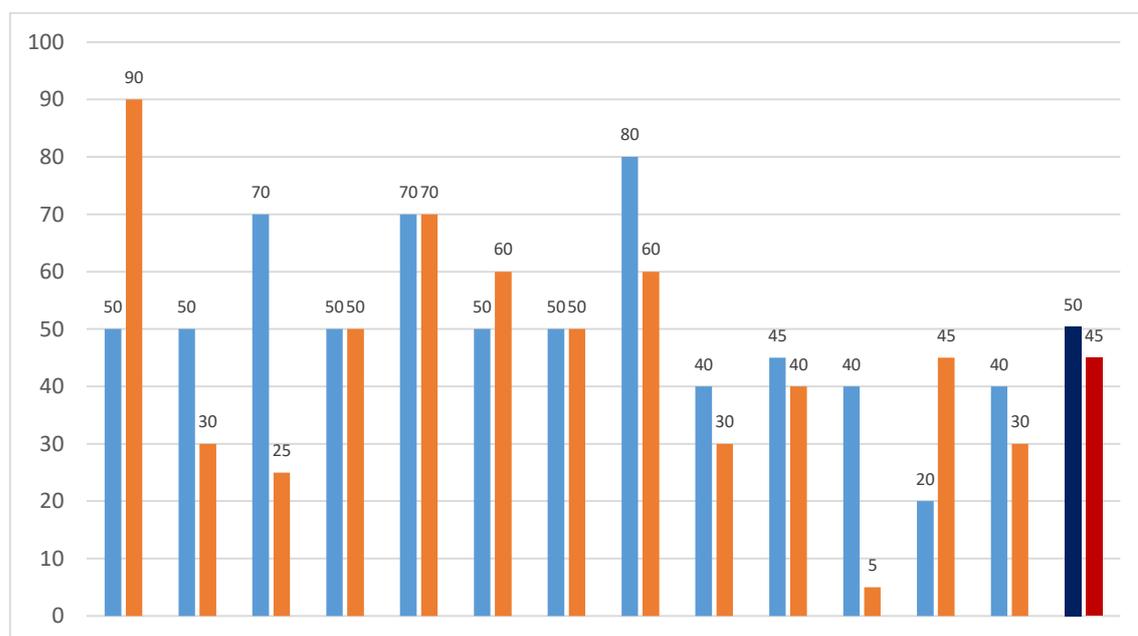


Grafico 11

In generale direbbe che la sua salute è...

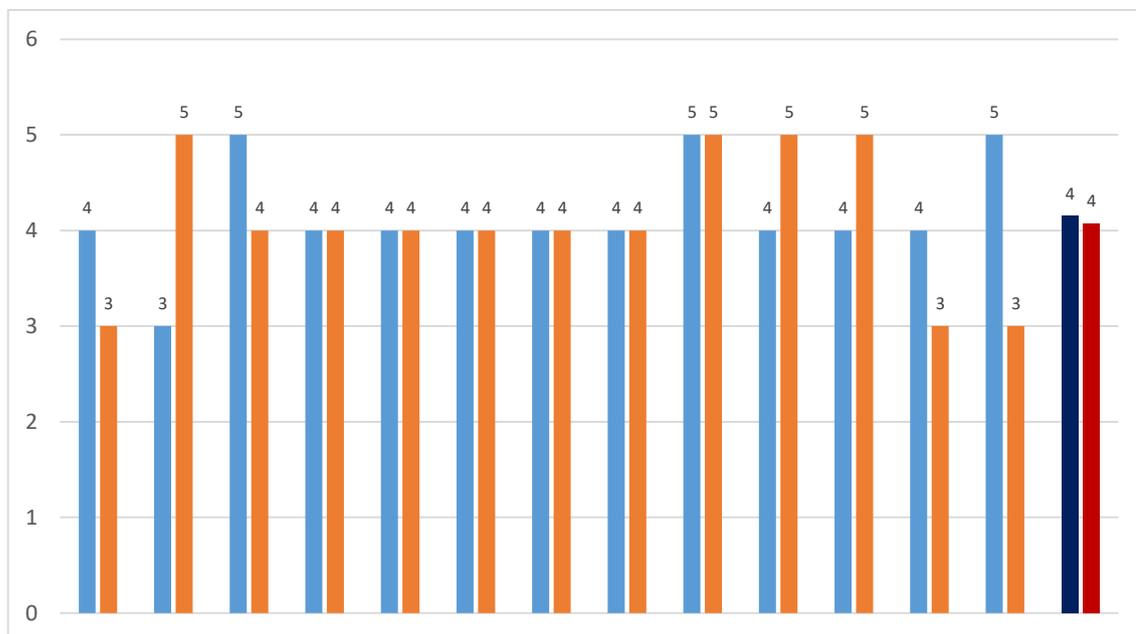
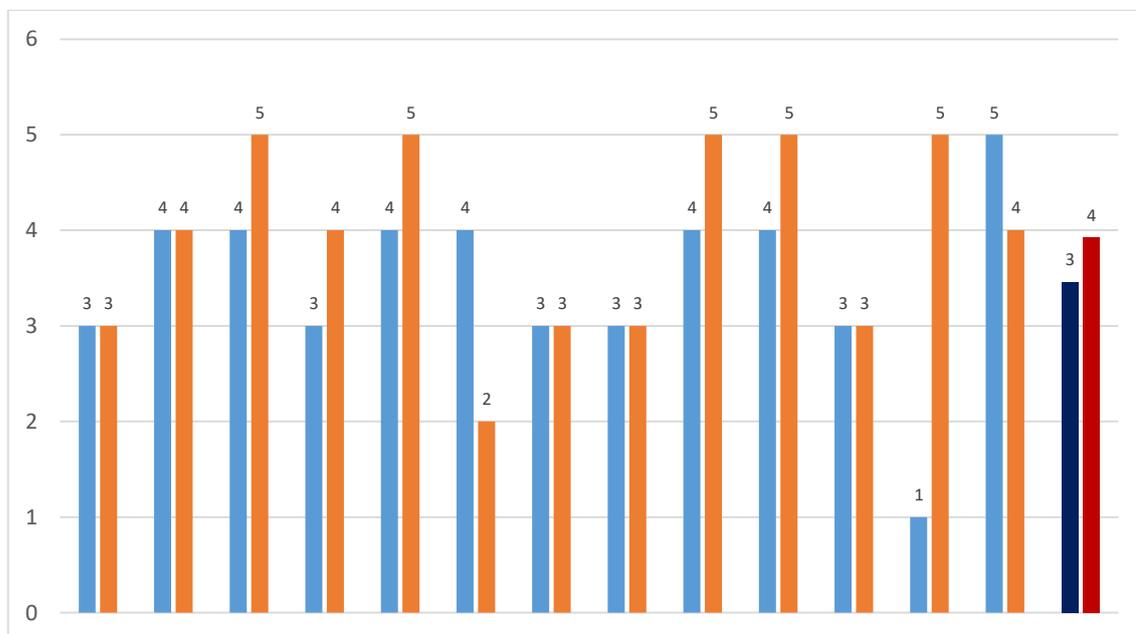


Grafico 12

Rispetto a un anno fa, come giudicherebbe, ora, la sua salute in generale?



## 6. DISCUSSIONE

Lo scopo di questa tesi è quello di valutare la qualità di vita dei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica e patologie del connettivo, tramite il questionario SF-36, per andare a mettere in luce gli aspetti della vita dei pazienti che maggiormente vengono colpiti da queste patologie. Si è evidenziato come i pazienti affetti da Sclerosi Sistemica e patologie del connettivo siano colpiti maggiormente nella sfera fisica piuttosto che in quella psichica.

Per andare a leggere i grafici inseriti nella sezione dei risultati ci si è basati sul raggruppamento dei risultati seguendo il criterio della scala Likert per cui dei cinque punti da assegnare, i primi due sono considerati come risposte positive mentre il quarto e quinto punto sono considerati negativi. Il terzo è invece neutro. Nel Grafico 1, che rappresenta la percezione che il paziente ha della propria salute, indicato tramite un aggettivo scelto tra “scadente, passabile, buona, molto buona, eccellente” si nota una incidenza di risposte negative estremamente più alta rispetto a quella delle risposte positive. Allo stesso modo, nel Grafico 2, in cui è rappresentato l’andamento della salute del paziente durante l’anno passato, inteso come miglioramento, peggioramento, o un andamento stabile, si ha una incidenza di valori negati, quindi di un peggioramento al follow-up, molto importante. Questi due indicatori potrebbero essere interpretati quindi come la necessità costante che si ha di monitorare questi pazienti molto spesso, per evitarne appunto il peggioramento.

Per quanto riguarda le domande rivolte alla sfera fisica rappresentate nel Grafico 3, alcune di queste sono risultate estremamente insufficienti soprattutto a causa della sintomatologia che il paziente presenta; Svolgere attività fisiche impegnative come correre, sollevare oggetti pesanti, così come svolgere attività di moderato impegno fisico spesso per questi soggetti non è un’opzione. La patologia infatti è debilitante e così come possono presentare numerose lesioni e ulcerazioni alle mani, che impediscono anche il normale svolgimento delle ADL, presentano complicanze di carattere cardio-respiratorio che non permettono di avere una buona qualità di vita. Questo tipo di pazienti infatti presenterà spesso dispnea, tachicardia, extrasistoli e numerosi altri sintomi. Anche il grafico 4 si sofferma sulla dimensione fisica, andando a indagare le limitazioni del soggetto nell’ultimo mese riguardanti il lavoro o le attività di svago. In questo caso le risposte positive ovvero dei soggetti che hanno riscontrato difficoltà fisiche e quelle negative ovvero dei soggetti che non hanno riscontrato difficoltà fisiche, non si discostano

di molto e in particolare le risposte positive sono state, seppur inferiori rispetto a quelle negative, presenti con un punteggio molto alto rispetto al totale. Potremmo quindi interpretare questo dato dicendo che nonostante la maggior presenza di risposte negative, le risposte positive sono state numericamente vicine a quelle negative per cui la tendenza ad avere difficoltà fisiche rimane confermata, anche quando viene valutata nel breve lasso di tempo che in questo caso è di quattro settimane.

In generale invece per quanto riguarda il dolore, indagato con le domande presenti nel grafico 5 e 6, i pazienti non hanno assegnato valori elevati di dolore, con una percentuale di valori bassi del 65,5%. Il restante 34,5% del campione invece ha risposto denotando una quantità di dolore elevata. Questo potrebbe stare a significare che non è l'intensità del dolore a debilitare il paziente nella maggior parte dei casi, quanto la presenza di quest'ultimo in maniera costante e invadente rispetto alla vita di tutti i giorni. Si è indagato però in che misura il dolore fisico provato avesse ostacolato il paziente durante le giornate all'interno del grafico 6 e i risultati hanno mostrato una percentuale del 20,9% che ha incontrato difficoltà a causa del dolore stesso. Questa percentuale "bassa" quindi rispetta la valutazione fatta sulla base dei valori del precedente grafico, in quanto la fetta di popolazione che è debilitata dal dolore che prova si avvicina alla percentuale di popolazione che ha provato molto dolore nel grafico 5.

La dimostrazione del fatto che i pazienti in questione avessero molte difficoltà fisiche piuttosto che psichiche viene data anche dalla lettura dei dati del grafico 8 in cui alle domande riguardanti lo stato emotivo come "quante volte nelle ultime quattro settimane si è sentito vivace e brillante?" "quante volte nelle ultime quattro settimane si è sentito felice?" i pazienti hanno risposto in maniera tendenzialmente positiva.

Lo stato emotivo è stato visto anche nel grafico 7 dove, ponendo la stessa domanda posta nel grafico 6, si è andati a valutare in che maniera lo stato emotivo avesse influito sulla quotidianità dei soggetti e i risultati in questo caso hanno mostrato una netta separazione tra coloro che non hanno avuto limitazioni, che sono stati la porzione di popolazione maggiore, e coloro che hanno avuto difficoltà o limitazioni date dallo stato psichico.

E' stato interessante inoltre, valutare i risultati inerenti l'ultima domanda riportata nel grafico 9 in cui si evince che i pazienti hanno una grande consapevolezza del loro stato di salute, data soprattutto dalle loro condizioni e difficoltà fisiche, ma nonostante questo

rimane la speranza di un miglioramento come possiamo vedere dai risultati alla frase “mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando” in cui ben 38 persone hanno dato come risposta “certamente falso”.

Una volta analizzato tutti i dati ottenuti dai questionari effettuati ai pazienti al tempo 0, è stata fatta una analisi dei dati per quei pazienti che erano stati sottoposti al questionario più volte in quanto avevano una data di follow-up inferiore all'anno, facciamo riferimento quindi alla sezione 5.5 del testo. Da questa analisi si sono ottenuti 3 grafici con dati di rilevanza statistica e in particolare nel grafico 10, che indaga la percezione che i pazienti hanno della loro salute, si nota come risposta media dello stato di salute un punteggio di 45 su 100, inoltre, quasi tutti i pazienti hanno dato un punteggio nettamente inferiore nel secondo questionario. Questo potrebbe quindi indicare la necessità di controlli più frequenti dei pazienti che peggiorano notevolmente e in poco tempo.

Nel grafico 11 e 12 invece non notiamo sostanziali cambiamenti ma il dato ottenuto non è comunque da trascurare perchè nella maggior parte dei casi i pazienti già dal primo questionario avevano dato dei punteggi molto bassi rispetto alla loro qualità di vita.

## **7. LIMITI DELLO STUDIO**

Questo studio è stato effettuato sottoponendo ai pazienti un solo tipo di questionario ma sarebbe interessante valutare gli outcome anche tra diversi questionari per vedere se i risultati sono sovrapponibili o meno, e andare nel caso di sovrapponibilità, ad avvalorare lo studio qui effettuato.

## **8. CONCLUSIONI**

In conclusione, la Sclerosi Sistemica è una patologia rara che è caratterizzata da fibrosi cutanea e d'organo, incluso il cuore. La qualità di vita dei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica è diminuita in toto, ma soprattutto dal punto di vista fisico. La nostra valutazione si è basata sul questionario SF-36 al baseline, per cui ci proponiamo di portare avanti una valutazione al follow-up, che per questi pazienti è mandatorio ad almeno un anno, che possa essere comprensiva anche di altri questionari.

## 9. BIBLIOGRAFIA

Adigun, R., Goyal, A., Bansal, P., & Hariz, A. (2021). Systemic Sclerosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Cuomo, G. (2019, novembre). Tratto da sclerosistemica.info

Denton, C. P., & Khanna, D. (2017). Systemic sclerosis. *Lancet (London, England)*, 390(10103), 1685–1699.

Freire, M., Rivera, A., Sopena, B., Tolosa Vilella, C., Guillén-Del Castillo, A., Colunga Argüelles, D., Callejas Rubio, J. L., Rubio Rivas, M., Trapiella Martínez, L., Todolí Parra, J. A., Rodríguez Carballeira, M., Iniesta Arandia, N., García Hernández, F. J., Egurbide Arberas, M. V., Sáez Comet, L., Vargas Hitos, J. A., Ríos Blanco, J. J., Marín Ballvé, A., Pla Salas, X., Madroñero Vuelta, A. B., ... RESCLE investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS) (2017). Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clinical and experimental rheumatology*, 35 Suppl 106(4), 89–97.

Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M., ... ESC Scientific Document Group (2016). 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 Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*, 37(1), 67–119

*Humanitas*. (s.d.). Tratto da humanitas.

Ingegnoli, F., Ughi, N., & Mihai, C. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 32(2), 223–240.

Lambova S. (2014). Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World journal of cardiology*, 6(9), 993–1005.

LeRoy, E. C., Black, C., Fleischmajer, R., Jablonska, S., Krieg, T., Medsger, T. A., Jr, Rowell, N., & Wollheim, F. (1988). Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology*, 15(2), 202–205.

Mani, P., Gonzalez, D., Chatterjee, S., & Faulx, M. D. (2019). Cardiovascular complications of systemic sclerosis: What to look for. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 86(10), 685–695.

Marie, I., & Gehanno, J. F. (2015). Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Seminars in immunopathology*, 37(5), 463–473.

McFarlane, I. M., Bhamra, M. S., Kreps, A., Iqbal, S., Al-Ani, F., Saladini-Aponte, C., Grant, C., Singh, S., Awwal, K., Koci, K., Saperstein, Y., Arroyo-Mercado, F. M., Laskar, D. B., & Atluri, P. (2018). Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Sunnyvale, Calif.)*, 8(1), 235.

Nie, L. Y., Wang, X. D., Zhang, T., & Xue, J. (2019). Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chinese medical journal*, 132(23), 2865–2871.

Romanini, E. (s.d.). Tratto da globeweb

Rugarli C et al., *Medicina interna sistematica*, VII edizione. s.l.: Edra S.p.A., 2016.

Vacca, A., Meune, C., Gordon, J., Chung, L., Proudman, S., Assassi, S., Nikpour, M., Rodriguez-Reyna, T. S., Khanna, D., Lafyatis, R., Matucci-Cerinic, M., Distler, O., Allanore, Y., & Scleroderma Clinical Trial Consortium Cardiac Subcommittee (2014). Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53(7), 1172–1177.

Van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Naden, R. P., Medsger, T. A., Jr, Carreira, P. E., Riemekasten, G., Clements, P. J., Denton, C. P., Distler, O., Allanore, Y., Furst, D. E., Gabrielli, A., Mayes, M. D., van Laar, J. M., Seibold, J. R., ... Pope, J. E. (2013). 2013 classification

criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(11), 1747–1755

## **10. RINGRAZIAMENTI**

Mi sento ora, di ringraziare in primis la dottoressa Giulia Stronati e il professore Federico Guerra per avermi dato la possibilità di lavorare con loro, per avermi trasmesso la loro passione e per avermi seguita in questo ultimo anno.

Ringrazio la mia famiglia, per essermi stata vicina sempre e comunque, per avermi sostenuta, supportata e amata come solo una famiglia può fare. A Mamma e Papà che mi hanno trasmesso il senso del dovere, l'importanza di mettere un impegno costante nelle cose per raggiungere l'obiettivo, e Stefano, per avermi insegnato a vedere le cose in maniera diversa, per avermi trasmesso sempre tranquillità e per avermi consigliato quando altri non erano in grado.

Grazie alle mie amiche “di giù” che seppur lontane sono sempre state in grado di capirmi e di sostenermi, che mi conoscono meglio di quanto mi conosca io stessa e che so che nonostante la distanza saranno sempre lì per me.

Devo poi ringraziare i miei amici e compagni di corso, che hanno reso questi 3 anni pieni di emozioni e con i quali ho condiviso, lo stress degli esami, la paura di non farcela, la voglia di andare avanti e migliorarsi. Ovviamente tra queste persone non posso non citare Margherita, Julia, Riccardo, Lorena e Giulia senza i quali questa esperienza non sarebbe stata la stessa e non avrebbe avuto lo stesso valore.

Un grazie, che da solo probabilmente non basta, va a Elena e a Denise che sono state con me complici di risate, spensieratezza, avventure e con le quali ho creato un legame unico. Siete due donne incredibili, mi avete dimostrato quanto la determinazione sia fondamentale per raggiungere i propri obiettivi e guardandovi, mi sono sentita spronata a fare sempre di più.

Ringrazio te, Diego, che mi hai stravolto la vita da un giorno all'altro. Sei stato il mio sostegno in ogni momento di questo viaggio. Hai condiviso con me pianti, risate, momenti che sembravano insormontabili e impossibili da superare. Mi hai aiutata a rialzarmi dalle difficoltà e mi hai dimostrato cosa vuol dire essere forti, perseguire il proprio sogno con

determinazione, nonostante la fatica e i sacrifici. Non vedo l'ora di imparare ancora da te e di farti ispirare dal tuo coraggio.

Infine, ringrazio me stessa, per essermi messa alla prova ogni giorno, per aver lottato e per non essermi arresa mai.