



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

---

*Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia*

**LO STRAIN LONGITUDINALE GLOBALE  
BIVENTRICOLARE COME PREDITTORE DI  
MORTE E OSPEDALIZZAZIONE PER CAUSE  
CARDIOVASCOLARI NEI PAZIENTI CON  
SCLEROSI SISTEMICA:  
COORTE PROSPETTICA OSSERVAZIONALE**

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

Tesi di laurea di:  
**Greta Frisoni**

A.A. 2021/2022



## ***INDICE***

### ***Capitolo 1 – Sclerosi sistemica***

1.1 Definizione	1
1.2 Epidemiologia	1
1.3 Eziologia	2
1.4 Patogenesi	5
1.5 Classificazione e diagnosi	7
1.6 Quadro clinico	12
1.7 Trattamento e management	31
1.8 Prognosi e qualità di vita	33

### ***Capitolo 2 – Danno cardiaco***

2.1 Danno cardiaco primario	35
2.2 Danno cardiaco secondario	42
2.3 Diagnosi e monitoraggio del danno cardiaco	43

### ***Capitolo 3 – Speckle tracking echocardiography***

3.1 Strain e strain rate	48
3.2 Deformazione ventricolare	48
3.3 Misurazione del longitudinal strain e del global longitudinal strain	51
3.4 Misure di funzionalità del ventricolo sinistro: FE e GLS	52
3.5 GLS nella sclerosi sistemica	53

### ***Capitolo 4 – Studio clinico***

4.1 Metodi	57
4.2 Raccolta dei dati	57
4.3 Imaging ecocardiografico	58
4.4 Analisi statistica	59
4.5 Risultati	60
4.6 Discussione	66

### ***Bibliografia***



# ***CAPITOLO 1***

## **SCLEROSI SISTEMICA**

### **1.1 Definizione**

La sclerosi sistemica (SSc) è una rara patologia cronica autoimmune caratterizzata da una patogenesi complessa, che include vasculopatia del microcircolo, anomala attivazione immunitaria e fibrosi tissutale a carico di cute, apparati muscolo scheletrico e genitale e organi interni, quali cuore, rene, polmoni e il tratto gastrointestinale. [1]

### **1.2 Epidemiologia**

Vista la difficoltà di condurre studi in merito all'epidemiologia della sclerosi sistemica, i dati riportano che la prevalenza in Europa sia estremamente eterogenea: oscilla tra 10 e 35 casi per 100.000 abitanti. La grande differenza tra i due valori è presumibilmente dovuta alle differenze in termini di classificazione, fonti di raccolta dei dati e tempistiche di osservazione.

Per quanto riguarda l'incidenza annuale, in Europa è compresa tra 0,6 e 2,3 nuovi casi/100.000 individui. In generale, ne risulta che l'incidenza sia lievemente più alta nel sud Europa, probabilmente per diversi fattori ambientali predisponenti. [1]

Invece, in Nord America, specialmente in Canada, sono stati registrati valori leggermente più alti di prevalenza che oscillano tra 13,5 e 44,3 casi/100.000 individui, mentre l'incidenza si attesta tra 1,4 e 5,6 casi/100.000 individui.

La diagnosi in Europa viene fatta generalmente tra i 33,5 e i 59,8 anni mentre in Nord America tra i 46,1 e 49,1 anni. [2]

Nel 70-80% dei casi la malattia esordisce fra i 20 e i 40 anni e può interessare entrambi i sessi, con una netta prevalenza nel sesso femminile; difatti, il rapporto F:M va da un minimo di 3:1 a un massimo di 15:1, a seconda delle casistiche. [3]

Le ragioni alla base della differenza tra i due sessi possono essere molteplici e non sono state ancora del tutto chiarite. L'ipotesi più accreditata sostiene che sia dovuta a eventi ormonali o legati alla gravidanza, per cui diversi studi si sono concentrati per approfondire questo aspetto. In particolare, uno studio condotto negli Stati Uniti ha effettivamente riportato che precedenti gravidanze incrementano il rischio di SSc [4]; tuttavia, altri studi condotti in seguito hanno, al contrario, riportato un ridotto rischio di

sviluppare la malattia in seguito a gravidanze o non hanno evidenziato sostanziali differenze rispetto alle donne nullipare. Sono state proposte poi ipotesi alternative per spiegare la predominanza femminile, tra cui l'inattivazione del cromosoma X. [5]

In ogni caso, bisogna specificare che, per quanto la sclerosi sistemica si presenti più frequentemente nelle donne in termini numerici, la maggiore severità della malattia si verifica negli uomini. In particolare, sembra che nel sesso maschile sia aumentato il rischio di sviluppare la malattia in forma diffusa, le ulcere digitali, l'ipertensione polmonare e l'insufficienza cardiaca, per cui è significativamente aumentata anche la mortalità. [6]

A conferma di quanto detto fino ad ora, in uno studio condotto in Toscana tra il 2003 e il 2017 è stata riportata una prevalenza di 22,2 casi/100.000 individui e un'incidenza di 1,7 casi/100.000 abitanti. L'età media alla diagnosi era  $59,4 \pm 14,6$  anni e il rapporto F:M riportato era di 6,5.

### **1.3 Eziologia**

La sclerosi sistemica viene solitamente definita come una malattia multifattoriale, ovvero è caratterizzata da un forte background genetico, necessario ma non sufficiente allo sviluppo della malattia; pertanto, deve essere associato anche a fattori ambientali variabili.

Per quanto riguarda la componente genetica, questa è stata ampiamente validata nel corso degli anni da qualsiasi studio fatto in merito. In particolare, nel 2010 è stato pubblicato un sostanzioso studio condotto su 2.296 pazienti affetti da SSc e 5.171 controlli sani provenienti da Paesi Bassi, Germania, Spagna e Stati Uniti in cui sono stati studiati diversi set di markers (compresi tra 308.349 e 488.793 polimorfismi a singolo nucleotide - SNP). Questo studio ha dimostrato che la predisposizione principale è localizzata al locus 6p21, nel quale è mappato il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), e in particolare a livello dell'HLA\*DQB1. Oltre a questo, è stata trovata una correlazione anche con cinque loci non-HLA: la regione TNPO3/IRF5 in 7q32, STAT4 in 2q32, CD247 in 1q22-23, CDH7 in 18q22 e EXOC2/IRF4 a livello di 6p25. Quindi, dallo studio si evince che l'associazione principale sia a livello del complesso maggiore di istocompatibilità, anche se sono stati evidenziati anche loci non- MHC correlati, che di solito regolano l'immunità innata e adattiva (in primis l'attivazione dei linfociti B e T), la deposizione di matrice

extracellulare, la sintesi di citochine e i processi di autofagia. Tra questi, quelli maggiormente associati sono i geni che codificano per i fattori di regolazione dell'interferone (IFN), i geni che codificano per cluster di differenziazione (CD), geni relativi al TNF, geni relativi alle cellule B, geni che codificano per svariati enzimi, geni coinvolti nell'apoptosi, nell'autofagia e nella fibrosi.

Sempre all'interno dello studio del 2010 è stato evidenziato come la predisposizione genetica non sia limitata alle sequenze di esoni, che in realtà costituiscono una minima parte, bensì si estenda anche alle regioni non codificanti, sia intese come sequenze introniche sia come sequenze intergeniche. Tra queste spicca la regione intergenica tra TREH e DDX6. La rilevanza di questa regione risiede nel fatto che DDX6 è un'elicasi la cui attività è coinvolta nel regolare la secrezione del fattore di crescita endoteliale (VEGF) sotto lo stimolo di HIF-1 (hypoxia inducible factors), il che può spiegare come mai la malattia sia caratterizzata proprio da una vasculopatia di matrice fibrotica. [8]

È importante sottolineare che le differenze etniche e geografiche riscontrate a proposito dell'epidemiologia della sclerosi sistemica sono in realtà presenti anche per quanto riguarda la predisposizione genetica. Infatti, un vasto studio multi-etnico pubblicato nel 2009 ha messo in luce che diversi genotipi HLA correlano con diverse presentazioni etniche: ad esempio, nella popolazione caucasica ed ispanica si nota una maggiore positività agli HLA DRB1\*1104, DQA1\*0501 e DQB1\*0301, mentre nell'etnia afroamericana si evidenzia un'associazione più forte con gli HLA DRB1\*0804, DQA1\*0501 e DQB1\*0301. [9]

Non è solo la genetica ad avere un ruolo nel definire il rischio del soggetto di sviluppare la malattia, bensì anche l'epigenetica, ovvero la branca della genetica che si occupa dei cambiamenti fenotipici ereditabili da una cellula o un organismo in cui non si osserva una variazione del genotipo. I principali meccanismi epigenetici osservati sono la metilazione del DNA, la modificazione degli istoni e l'espressione di RNA non codificanti.

Ci sono crescenti evidenze che l'epigenetica influenzi vari aspetti della patologia come l'età di insorgenza, la severità della malattia e la risposta ai trattamenti. [8]

In ogni caso, è stato visto che la sola predisposizione genetica non è sufficiente per lo sviluppo clinico della malattia. Infatti, il basso livello di concordanza della malattia tra gemelli monozigoti e dizigoti (4.7%) e l'alto tasso di concordanza di anticorpi antinucleo (ANA) nei monozigoti (90%) piuttosto che nei dizigoti (40%) ha suggerito sia

l'importanza effettiva della genetica nella determinazione del rischio sia l'insufficiente coinvolgimento della stessa ai fini del reale sviluppo della patologia. [10]

Per quanto riguarda i fattori ambientali, ricordiamo l'esposizione a polveri di silicio, solventi organici, silicone, farmaci, fumo di sigaretta, metalli pesanti, inquinamento dell'aria, asbesto. L'esposizione a silice e solventi organici sono stati i fattori più studiati e validati in ambito occupazionale. Infatti, è noto che soprattutto tra i soggetti di sesso maschile chi sviluppa la malattia è tipicamente chi lavora in ambito edilizio e industriale, nel settore delle estrazioni minerarie o chi lavora a contatto con vernici e pitture.

In particolare, la silice presumibilmente agisce da *trigger* del meccanismo infiammatorio, in quanto coadiuvante dei linfociti T. L'esposizione alla silice non è stata solo collegata al rischio di sviluppare la malattia, ma anche ad una maggiore gravità della stessa: chi è stato esposto ha un rischio maggiore di incorrere in scompenso cardiaco ed insufficienza respiratoria rispetto a chi non è stato esposto, e dunque ha anche un tasso di sopravvivenza più basso. [11,12]

Inoltre, numerosi agenti infettivi sono stati indagati come possibili fattori di rischio e altrettanto numerosi sono i meccanismi di danno ipotizzati, tra cui il danno alle cellule endoteliali, il mimetismo molecolare e la produzione di anticorpi auto-reattivi. Tra gli agenti imputati ricordiamo il parvovirus B19, il Citomegalovirus (CMV) e l'*Helicobacter Pylori*. [13]

Si pensa che anche il microbioma intestinale possa giocare un ruolo nella predisposizione ambientale alla sclerosi sistemica: infatti, in questi pazienti sono stati riscontrati livelli più bassi di batteri commensali, come *Clostridium* e *Faecalibacterium* e livelli più alti di  $\gamma$ -*Proteobacteria* rispetto ai soggetti sani. I componenti del microbioma, in realtà, non sono diversi solo tra chi non è affetto dalla malattia e chi invece sì, ma anche in relazione alle diverse manifestazioni cliniche della patologia: infatti, livelli ridotti di *B. fragilis* e livelli aumentati di *Fusobacterium* correlano con una maggiore gravità dei sintomi gastrointestinali, mentre livelli bassi di *Clostridium* e alti livelli di *Lactobacillus* correlano con un maggiore rischio di fibrosi polmonare. [14,15]

## 1.4 Patogenesi

La sclerosi sistemica è caratterizzata da una patogenesi estremamente complessa e ancora non del tutto compresa.

Ciò di cui siamo sufficientemente certi è che gli aspetti clinici e patologici della malattia sono il risultato di una triade patogenetica caratteristica: 1) lesioni vascolari del microcircolo, 2) eccessiva deposizione di collagene e altre componenti della matrice extracellulare in vari distretti, 3) alterazione dell'immunità umorale e innata.

Sebbene non sia stato ancora chiarito quale di questi processi sia di primaria importanza nell'insorgenza della malattia, le ipotesi più recenti sostengono che in seguito all'intervento di un fattore causale tuttora sconosciuto, in soggetti geneticamente predisposti, si determini un danno microvascolare in grado di provocare alterazioni strutturali e funzionali a carico delle cellule endoteliali. [16]

Infatti, l'angiogenesi, ovvero il processo mediante il quale si formano nuovi capillari sanguigni, è completamente disregolato nella sclerosi sistemica e non assicura un corretto recupero del letto vascolare in seguito all'insulto.

Negli stadi iniziali della malattia il danno endoteliale è seguito da un rimodellamento vascolare caratterizzato da ingrandimento capillare, proliferazione intimale, teleangectasie e accumulo di proteoglicani nelle arteriole. In seguito, con il progredire della patologia, si verificano, invece, perdite del letto capillare e delle arteriole, per cui si formano aree avascolarizzate.

Nei capillari di più grandi dimensioni l'endotelio acquisisce anche un fenotipo pro-coagulativo (ridotta sintesi di PGI-2 e aumentata produzione di inibitore dell'attivatore del plasminogeno PAI-1) e si verificano anche quadri di occlusione vascolare associati a fenomeni trombotici dovuti alla proliferazione endoteliale, all'espansione fibrotica dell'intima, alla deposizione di fibrina e all'ipertrofia delle cellule muscolari lisce. Lo stesso risultato è secondario anche all'aumento dei fattori vasocostrittori, come l'endotelina-1, a discapito di quelli vasodilatatori, come l'ossido nitrico. [17]

Un importante studio condotto in merito ha dimostrato che le cellule endoteliali, sotto lo stimolo sinergico di ET-1 e del fattore di crescita trasformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) possono differenziarsi in miofibroblasti mediante un processo che prende il nome di transizione endotelio-mesenchimale (endoMT); si tratta, dunque, di un processo che costituisce la base dell'evoluzione fibrotica della malattia. [18]

Inoltre, un altro studio condotto a riguardo ha dimostrato l'efficacia di Macitentan, un antagonista del recettore dell'endotelina-1, nel contrastare lo sviluppo della fibrosi nei pazienti affetti da SSc, aprendo nuovi promettenti scenari terapeutici. [19]

Il danno vascolare si estrinseca già nelle fasi più precoci della malattia ed è il *primum movens* per lo sviluppo di alcune delle manifestazioni cliniche più comuni della SSc, quali il fenomeno di Raynaud, le ulcere digitali, il danno renale, l'ipertensione polmonare. Il fenomeno di Raynaud, in particolare, è caratterizzato da un persistente vasospasmo delle arterie digitali, con alternanza di ischemia-riperfusion e un aumento dell'espressione di molecole di adesione (JAMs). Queste, inoltre, promuovono l'adesione di neutrofilii e piastrine a livello delle cellule endoteliali e la produzione da parte di queste di radicali dell'ossigeno che danneggiano le cellule endoteliali stesse.

Per quanto riguarda il terzo ed ultimo fattore patogenetico, abbiamo nozioni contrastanti circa l'importanza dell'immunità e dell'autoimmunità. Tuttavia, in linea generale il riscontro quasi universale di infiltrato infiammatorio e alti livelli di autoanticorpi circolanti specifici per la malattia depone a favore del ruolo centrale dell'immunità nella patogenesi, tant'è che fino ad oggi il trattamento è perlopiù centrato proprio sul blocco dell'attività immunitaria.

Nonostante queste osservazioni, autoanticorpi e cellule infiammatorie non sono stati inequivocabilmente associati in maniera diretta (o indiretta) nella patogenesi della malattia e risulta difficile stabilire l'efficacia di molti farmaci immunosoppressivi che si sono rivelati, invece, molto efficaci nel trattamento di altre malattie reumatiche autoimmuni.

Dunque, si può affermare solo con riserbo che la deregolamentazione immunitaria è evidente a più livelli nei pazienti con SSc e può essere anche il fattore scatenante primario della malattia.

Inoltre, rimane da valutare quale branca del sistema immunitario sia coinvolta, se la risposta innata o quella adattiva. All'inizio, le specificità definite degli autoanticorpi associati alla SSc suggerivano risposte immunitarie adattive o antigene-specifiche. Tuttavia, i sensori immunitari innati, come i recettori Toll-like (TLR), che riconoscono sia i pattern molecolari associati a patogeni esogeni (PAMP) sia i pattern molecolari endogeni associati ai danni (DAMP), potrebbero guidare la specificità degli autoanticorpi attraverso i meccanismi discussi in seguito. [Figura 1]

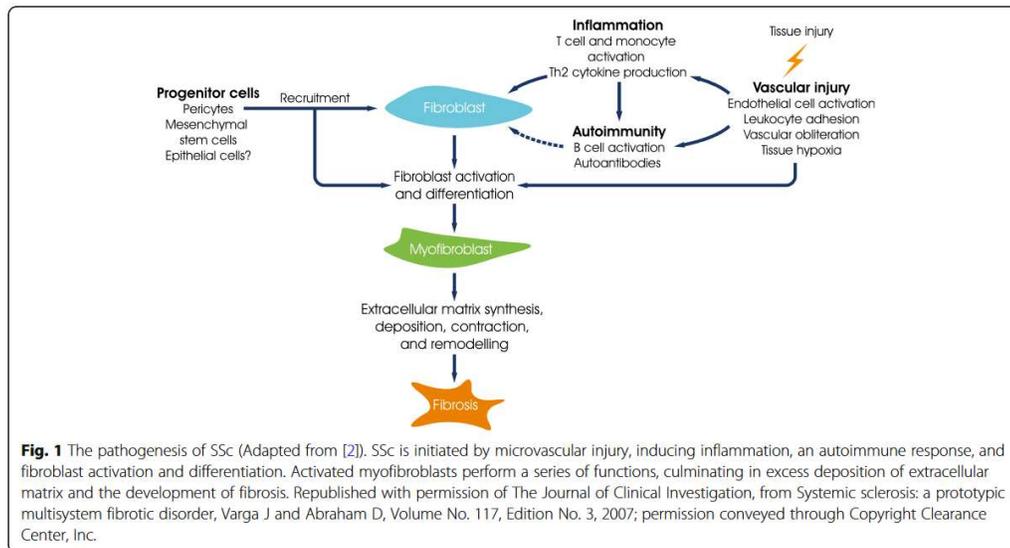


Figura 1. Patogenesi della SSc. [39]

### 1.5 Classificazione e diagnosi

I primi criteri di classificazione della sclerosi sistemica sono stati stabiliti dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1980. Questi criteri, tuttavia, prendono in considerazione solo i pazienti con una storia di malattia sistemica di lunga data e risultano quindi esclusi tutti coloro che hanno la malattia in fase iniziale o un interessamento localizzato a livello cutaneo.

Nel 1988 LeRoy et al. hanno proposto nuovi criteri di classificazione in cui vengono inclusi nella valutazione il quadro clinico, i risultati della capillaroscopia, i valori degli autoanticorpi; gli stessi autori hanno proposto, in seguito, nel 2001, la revisione dei suddetti criteri per includere la forma "early SSc". Viene, inoltre, dimostrato ufficialmente che l'aggiunta di anomalie capillari dell'unghia e le teleangectasie ai criteri di valutazione ne migliora notevolmente la sensibilità.

Nel 2013, infine, l'ACR e l'European League Against Rheumatism (EULAR) hanno istituito un comitato per fornire una valutazione congiunta e universale di nuovi criteri di classificazione della SSc, in virtù dei numerosi progressi fatti nell'ambito della ricerca.

L'obiettivo era quello di sviluppare criteri che comprendessero tutti i pazienti affetti da SSc, anche quelli con forme molto precoci, che includessero manifestazioni vascolari, immunologiche e fibrotiche complete, che potessero essere usati nella pratica clinica e fossero in accordo con i criteri diagnostici già usati in precedenza.

Il nuovo sistema di classificazione comprende i tre segni distintivi della SSc (fibrosi della pelle e/o degli organi interni, produzioni di alcuni autoanticorpi e vasculopatia), le voci dei criteri del 1980 (scleroderma prossima delle articolazioni metacarpo-falangee, sclerodattilia, scleroderma falangea, cicatrici digitali da pitting e fibrosi polmonare basale bilaterale), così come gli elementi dei criteri del 2001 (fenomeno di Raynaud, autoanticorpi, anomalie della capillaroscopia, fibrosi cutanea).

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

È importante ricordare che questi criteri non sono da intendersi diagnostici di SSc: sebbene i parametri considerati siano simili, per la diagnosi vengono impiegati anche elementi non considerati per la classificazione, come gli sfregamenti tendinei, la disfagia, la calcinosi. Ricordiamo, inoltre, che questi criteri non vanno utilizzati nei pazienti con diagnosi alternative di patologie ben definite, seppur simili alla SSc, come la fibrosi nefrogenica, la morfea generalizzata, la fascite eosinofila, la cheiroartropatia diabetica, lo scleromixedema, la porfiria, il lichen sclerotico.

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

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

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

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

Vengono dunque proposte due sottocategorie della malattia in relazione all'estensione dell'interessamento cutaneo: 1) sclerosi sistemica cutanea diffusa e 2) sclerosi sistemica cutanea limitata.

I pazienti con sclerosi sistemica cutanea limitata presentano una fibrosi cutanea nelle zone acrali del corpo, come il volto e gli arti, distalmente ai gomiti e alle ginocchia, mentre i pazienti con fibrosi del tronco e della parte prossimale degli arti sono affetti dalla forma diffusa. Inoltre, in quest'ultima è possibile apprezzare anche sfregamenti tendinei e un interessamento precoce degli organi interni, mentre nella forma limitata l'insorgenza di ipertensione polmonare, così come lo sviluppo di calcificazione e teleangectasie, è spesso tardiva. [21]

Il fenomeno di Raynaud è il sintomo di esordio nell'80% dei casi di sclerosi sistemica; questa percentuale sale al 100% nei pazienti affetti dalla forma limitata. Tuttavia, i due sottogruppi presentano comunque differenze nell'esordio: difatti, nel caso della forma diffusa il fenomeno di Raynaud si manifesta contemporaneamente o poco prima (< 1 anno) rispetto alla sclerosi cutanea, mentre nella forma limitata il fenomeno di Raynaud può manifestarsi anche anni prima rispetto alla fibrosi cutanea.

In entrambe le forme si possono osservare alterazioni alla capillaroscopia. Il quadro capillaroscopico si caratterizza per la presenza di megacapillari e aree avascolari nella forma diffusa, mentre nella forma limitata si possono apprezzare i megacapillari con assenza delle aree avascolari. [3]

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

Gli ACA sono gli indicatori più affidabili per il coinvolgimento cutaneo limitato e correlano con un aumento della sopravvivenza e un minore rischio di sviluppare l'interstiziopatia polmonare; tuttavia, questi pazienti hanno un aumentato rischio di sviluppare un'altra grave complicanza polmonare, l'ipertensione arteriosa polmonare.

Questo è il razionale per cui non si può parlare di varianti “benigne” o “maligne” della sclerosi sistemica, ma solo limitarsi alla distinzione prettamente tecnica delle due forme. Invece, gli anticorpi contro la topoisomerasi I (o anti Scl-70) sono più frequentemente riscontrati nella forma cutanea diffusa e sono anche validi predittori di ILD grave. Anche gli anticorpi contro la RNA polimerasi III sono più frequentemente associati alla forma diffusa e conferiscono un rischio aumentato di crisi renale. Tuttavia, la crisi sclerodermica renale è stata segnalata, seppur con frequenze diverse, in tutti i sottogruppi di anticorpi, compresi i pazienti ANA negativi; dunque, è consigliato tenere un atteggiamento prudente di vigilanza in tutti i pazienti con sclerosi sistemica nei confronti di questa temibile complicanza, indipendentemente dallo stato anticorpale. [22]

Chiaramente questa classificazione è una semplificazione della realtà clinica, in quanto non tutti i pazienti con sclerosi sistemica ricadono esattamente in uno dei due sottogruppi. Difatti, alcuni pazienti possono presentare la cosiddetta sindrome da overlap, una condizione patologica in cui vengono rispettati i criteri classificativi di almeno due patologie del connettivo. Le principali malattie con cui la sclerosi sistemica può andare in overlap sono la sindrome di Sjogren, la dermatomiosite, la polimiosite, l’artrite reumatoide e il Lupus eritematoso sistemico. [23]

Infine, una piccola percentuale di pazienti, intorno al 5%, presenta gli aspetti clinici tipici della malattia, oltre a un profilo autoanticorpale compatibile; tuttavia, non ci sono le manifestazioni cutanee tipiche. Questa condizione prende il nome di sclerosi sistemica sine scleroderma. [24]

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

I criteri di attività sono stati definiti nel 2001 dall’European Scleroderma Study Group e sono stati recentemente revisionati da una task force dell’European Scleroderma Trial and

Research. Sulla base di questi, la malattia è definita in fase attiva se lo score è  $\geq 2.5$ .  
 [tabella 2]

Score di sclerosi cutanea di Rodnan $>18$ o per valori $\leq 18$ : score x 0,084	<b>1,5</b>
$\Delta$ -cute*	<b>1,5</b>
Ulcere digitali	<b>1,5</b>
Sfregamenti tendinei	<b>2,25</b>
DLCO $<70\%$ del valore predetto	<b>1,0</b>
Proteina C reattiva $>1$ mg/dl	<b>2,25</b>
<b>TOTALE</b>	<b>10,0</b>

\*peggioramento delle condizioni nel mese precedente l'osservazione secondo il giudizio del paziente.

*Tabella 2. Criteri di attività della SSc [3]*

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

	0= normale	1= lieve	2= moderato	3= severo	4= stadio finale
<b>Generale</b>	Normale	↓peso 5-9,9 Kg, Htc 33-36,9%	↓peso 10-14,9 Kg, Htc 29-32,9%	↓peso 15-19,9 Kg, Htc 25-28,9%	↓peso>20 Kg, Htc<25%
<b>Vascolare periferico</b>	Normale	Raynaud non necrotizzante	Cicatrici a morso di ratto	Ulcere digitali	Gangrena digitale
<b>Cute</b>	TSS=0	TSS=1-14	TSS=15-29	TSS=30-39	TSS≥40
<b>Articolazioni/tendini</b>	Distanza dito-palmo=0-0,9cm	Distanza dito-palmo=1-1,9cm	Distanza dito-palmo=2-3,9	Distanza dito-palmo=4-4,9cm	Distanza dito-palmo≥5cm
<b>Muscoli</b>	Debolezza mm prossimali assente	Debolezza mm prossimali lieve	Debolezza mm prossimali moderata	Debolezza mm prossimali severa	Debolezza mm prossimali severa: aiuto per deambulare
<b>Gastrointestinale</b>	Normale	Iperistalsi esofagea e/o intestinale	Aperistalsi; antibiotici per overgrowth batterica	Malassorbimento, pseudostruzione	Alimentazione parenterale
<b>Polmone</b>	Normale	DLCO 70-80%; FVC 70-80%, rantoli, fibrosi	DLCO 50-69%; FVC 50-69%, ipertensione polmonare lieve	DLCO<50%; FVC<50%, ipertensione polmonare moderata/severa	Ossigenoterapia
<b>Cuore</b>	Normale	Difetti di conduzione; EF 45-49%	Aritmie; EF 40-44%	Aritmie richiedenti terapia; EF<40%	Insufficienza cardiaca congestizia; EF<30%
<b>Rene</b>	Normale	Creatinemia:1, 3-1,6 mg/dl; proteinuria 2+	Creatinemia:1, 7-2,9 mg/dl; proteinuria 3-4+	Creatinemia> 3 mg/dl	Dialisi

TSS= score di sclerosi cutanea; EF= frazione d'iezione del ventricolo sinistro

Tabella 3. Criteri di severità [3]

## 1.6 Quadro clinico

Le manifestazioni cliniche della malattia sono il risultato della vasculopatia, della fibrosi e dell'atrofia dei parenchimi colpiti. [3]

La clinica all'esordio spesso è già caratteristica, con comparsa del fenomeno di Raynaud e del reflusso gastroesofageo; è anche vero, però, che talvolta l'esordio è invece

francamente aspecifico, con segni e sintomi frequenti e comuni a numerose entità cliniche, il che spesso conduce a ritardi diagnostici importanti e a prognosi sfavorevole. Altre modalità d'esordio frequenti sono caratterizzate dallo spiccato interessamento cutaneo e articolare (dita edematose e tumefatte - dette *puffy fingers*, segni di infiammazione articolare e cutanea) o anche da sintomi costituzionali quali astenia, affaticabilità e calo ponderale, specialmente in quei pazienti che sviluppano una sindrome da malassorbimento secondario al coinvolgimento gastrointestinale. Infine, alcuni pazienti possono presentarsi all'attenzione del medico con manifestazioni secondarie al coinvolgimento di un determinato organo, soprattutto con segni e sintomi di fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare, insufficienza renale e/o complicanze gastrointestinali. [24]

### **1.6.1 Fenomeno di Raynaud**

Il fenomeno di Raynaud (RP) è un disturbo episodico e vasospastico tipicamente caratterizzato da una compromissione vascolare digitale in seguito ad esposizione al freddo e/o a fattori di stress emotivo. La maggior parte (80-90%) degli individui presenta una forma primaria ("idiopatica"), mentre la forma secondaria (SRP) può verificarsi a causa di una vasta gamma di condizioni mediche e farmacologiche. Indipendentemente dalla causa, il fenomeno ha un impatto negativo significativo sulla qualità di vita delle persone e può provocare un'ischemia digitale persistente, fino all'ulcerazione e alla gangrena.

Il fenomeno di Raynaud si presenta all'incirca nel 5% della popolazione generale, anche se alcune review hanno riportato un'incidenza aumentata fino al 12%, soprattutto nella popolazione di sesso femminile, anche di giovane età. Invece, negli uomini valori superiori al 5% sono stati riscontrati solo nella popolazione anziana; dunque, possiamo desumere che nel sesso maschile l'incidenza cresca proporzionalmente all'età, presumibilmente per aumento dell'esposizione professionale a sostanze trigger e/o per lo sviluppo di vasculopatie periferiche concomitanti.

Tipicamente, la forma primaria si presenta prima dei 30 anni, mentre il riscontro del medesimo in una popolazione over 40 è più indicativo di una forma secondaria.

Per quanto riguarda la patogenesi, il RP è la risultante di una complessa interazione tra fattori genetici, neurali (alterazione della termoregolazione locale, disregolazione dell'espressione dei recettori  $\alpha$ -adrenergici), vascolari (aumento delle sostanze vasocostrittrici e riduzione delle sostanze vasodilatatorie) e intravascolari (attivazione anomala di leucociti e piastrine, deformazione degli eritrociti, deficit della fibrinolisi). Dal punto di vista clinico, gli attacchi tipici di RP consistono in una episodica alterazione del colorito cutaneo delle mani e spesso anche dei piedi. La descrizione classica del fenomeno è composta da una presentazione trifasica: inizialmente compare un colorito bianco pallido per la vasocostrizione delle arterie digitali, poi un colorito bluastro da cianosi in seguito alla stasi e all'estrazione di tutto l'ossigeno presente a livello acrale, e infine un arrossamento da riperfusione e iperemia reattiva. [figura 2]

È importante sottolineare che i pazienti non devono necessariamente presentare tutte e tre le fasi, anzi soprattutto nella forma secondaria associata a SSc è molto comune la presentazione con due fasi senza la prima fase di pallore cutaneo.

La sindrome di Raynaud non colpisce necessariamente solo le estremità acrali, bensì può interessare anche altri distretti vascolari, quali labbra, naso, orecchie e capezzoli.



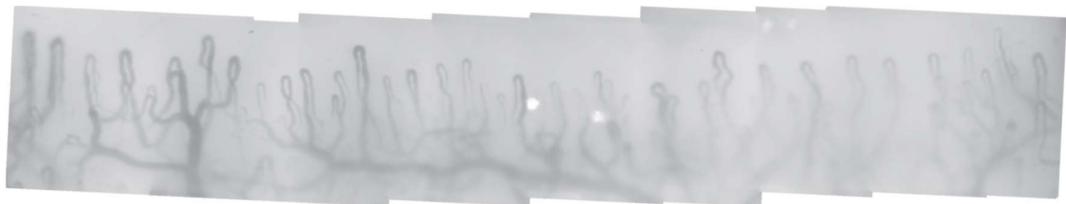
*Figura 2. Fasi progressive del fenomeno di Raynaud*

L'orientamento diagnostico del fenomeno di Raynaud parte necessariamente dall'esame clinico completo, con particolare focus alle estremità e ai possibili segni cutanei di un eventuale disordine sistemico sottostante ad esso associato (quali ulcere digitali o cicatrici a morso di ratto, sclerodattilia, teleangectasie). [figura 2]

Inoltre, in presenza di altri segni e/o sintomi e fattori di rischio, ulteriori indagini si rendono necessari, in primis il profilo anticorpale e la capillaroscopia periungueale.

Il profilo autoanticorpale aiuta a identificare quei pazienti ad elevato rischio di sviluppare una connettivopatia. Invece, la capillaroscopia periungueale è l'esame non invasivo più preciso per la visualizzazione del letto capillare. Viene eseguita alla base delle unghie, dove i capillari si presentano parallelamente alla superficie cutanea, a livello del quarto dito della mano non dominante. Viene normalmente eseguita prima con un basso ingrandimento, che consente una valutazione d'insieme del distretto, e poi con un alto ingrandimento per un esame più dettagliato e approfondito.

I capillari normali presentano un aspetto uniforme, regolare, definito "a forcina" [figura 3A], mentre la capillaroscopia dei pazienti affetti da SSc mostra alterazioni strutturali progressive; inizialmente sono presenti emorragie, capillari "giganti", seguite poi da perdita del letto capillare ("drop out"), estese aree avascolari, tentativi aberranti di neoangiogenesi riparativa. [figura 3B] [25]



*Figura 3A. Capillari normali, con aspetto regolare "a forcina".*



*Figura 3B. Capillari anormali di un paziente affetto da SSc.*

### 1.6.2 Manifestazioni cutanee

Le manifestazioni cutanee sono sicuramente il tratto più comune della malattia, sin dalle fasi più precoci: infatti, sono presenti nella quasi totalità dei pazienti, ad eccezione della forma “sine scleroderma”. [24]

Allo stesso tempo, sono anche il tratto più caratteristico della malattia e rappresentano efficacemente una “finestra” ben visibile del processo patologico sottostante. [26]

Il coinvolgimento cutaneo ci permette di distinguere due principali sottogruppi: la forma limitata e la forma diffusa.

Nella forma diffusa (30 - 40%) la sclerosi cutanea si estende oltre i gomiti e le ginocchia, con o senza interessamento del volto.

Nella forma limitata (60 – 70 %), invece, si limita alle dita, agli avambracci e al viso. L’interessamento cutaneo frequentemente progredisce attraverso tre fasi evolutive: una prima fase edematosa, che spesso dura 6-12 mesi; una seconda fase indurativa o fibrotica che dura 1-4 anni o più; una terza fase atrofica che persiste a vita.

Lo stadio edematoso non è evidente in tutti i pazienti e generalmente interessa le mani e soprattutto le dita (*puffy fingers*). Nella fase indurativa, la cute è aumentata di consistenza, tesa e aderente ai piani sottostanti, con aspetto “a salsicciotto”, a tratti lucida. La pelle delle dita diventa secca, spessa e ruvida al tatto: si tratta della cosiddetta sclerodattilia, che rende difficile chiudere la mano a pugno e indossare anelli. [3]

La sclerosi cutanea delle dita e la sua adesione ai tessuti sottostanti in prossimità delle articolazioni causa la comparsa di un atteggiamento fisso di flessione (“mani ad artiglio”).

La compresenza della sclerodattilia e della mano ad artiglio riduce significativamente la capacità del soggetto di svolgere attività quotidiane e lavorative. [27]

Nella fase atrofica, infine, la cute presenta maggiore lassità e fragilità, con riduzione della consistenza, assottigliamento e ulteriore aderenza ai tessuti sottostanti.

Le ulcere digitali e le cicatrici residue, denominate “a morso di ratto”, rappresentano una delle principali complicanze del coinvolgimento cutaneo. Le ulcere sono causa di un importante dolore e determinano una riduzione della funzionalità della mano e della qualità di vita del soggetto; generalmente sono di origine ischemica e quindi si configurano come la conseguenza di un fenomeno di Raynaud particolarmente severo

e indice di una vasculopatia avanzata. Tuttavia, le ulcere che si presentano sulle superfici estensorie, in particolar modo delle piccole articolazioni della mano, potenzialmente sono dovute alla tensione della cute a questo livello e ai traumatismi ricorrenti. Infine, le ulcere possono anche presentarsi in corrispondenza dei siti di calcinosi cutanea a causa di fenomeni infiammatori e meccanici locali.

In ogni caso, le ulcere digitali associate alla sclerosi sistemica tipicamente impiegano molto tempo per guarire. La sovrainfezione delle stesse, oltre ad essere un fattore che ritarda ulteriormente la guarigione, richiede un intervento medico aggressivo e/o chirurgico, che spesso esita nell'amputazione della falange. I principali microrganismi che determinano sovrainfezione sono lo *S. Aureus*, l'*E. Coli* e l'*E. Faecalis*. [28]

Se interessato dalla malattia, il viso assume un aspetto inespressivo (facies sclerodermica), con una pelle cerea in cui le rughe statiche e dinamiche si attenuano, mentre il naso e le labbra si assottigliano. A causa della xerosi cutanea, secondaria alla perdita delle strutture annessiali, si formano piccole rughe sulla pelle intorno alle labbra, che diventano più sottili (microcheilia). La limitazione dell'apertura orale (microstomia), accompagnata dalla xerostomia data dalla fibrosi delle ghiandole salivari, può costituire una limitazione per il consumo di cibi solidi, per le cure dentistiche e per altre azioni quotidiane.

Possono essere presenti altri segni cutanei come calcinosi, disturbi della pigmentazione, prurito, alterazioni ungueali e teleangectasie.

Le alterazioni pigmentarie si presentano in oltre la metà dei pazienti e possono essere caratterizzate da iperpigmentazione (melanodermia) o al contrario da ipopigmentazione (pseudovitiligo) associata però a piccole zone di iperpigmentazione perifollicolare, con aspetto "a sale e pepe".

La calcinosi cutanea, invece, è il risultato della deposizione di cristalli di idrossiapatite nella matrice extracellulare del derma e dei tessuti sottocutanei. Si presenta nel 10-25% dei pazienti con una prevalenza simile nei due sottogruppi principali. La calcinosi cutanea si associa a dolore, ulcerazione, infezione e contrattura delle articolazioni.

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

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

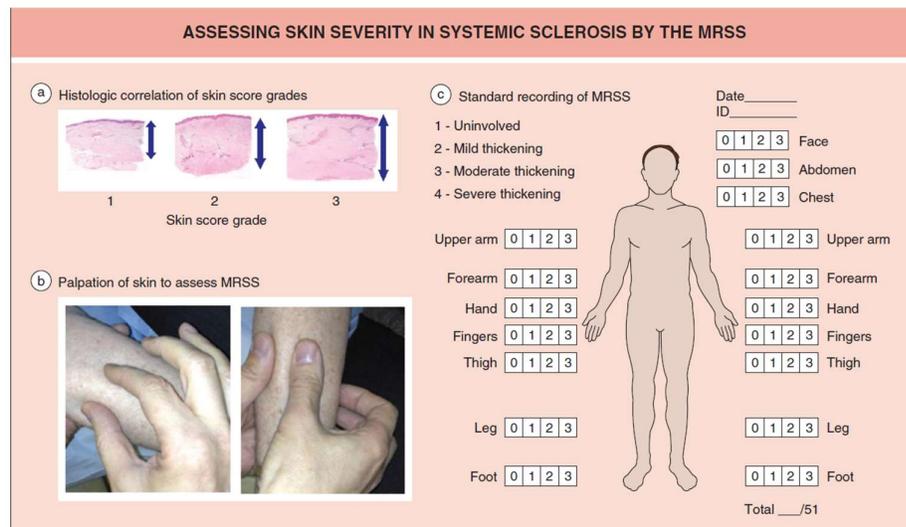
Il prurito viene riportato da circa il 40% dei pazienti, ed è riferito soprattutto a livello della testa, del dorso e della superficie dorsale della mano. Il prurito è esacerbato dalla xerosi, secondaria alla perdita degli annessi, e impatta significativamente sulla qualità di vita.

Anche le unghie subiscono modificazioni: diminuiscono di dimensioni, si arricciano e talvolta scompaiono (onicolisi). [27]

Data l'elevata variabilità individuale e l'imprevedibile evoluzione dell'interessamento cutaneo in presenza di sclerosi sistemica, nel corso del tempo sono stati sviluppati score per la valutazione semiquantitativa del fenomeno.

Tra questi, il più utilizzato è il cosiddetto score cutaneo di Rodnan modificato o MRSS [figura 4]. Questo score valuta l'ispessimento cutaneo di 17 aree corporee differenti, assegnando ad ognuna un punteggio da 0 a 3 (0: spessore normale; 1: ispessimento minimo; 2: ispessimento moderato, cute non mobile rispetto ai piani sottostanti; 3: ispessimento grave, cute non sollevabile in pliche), con un punteggio massimo ottenibile di 51 punti. Nelle forme diffuse, in particolare, questo punteggio ha un importante valore prognostico. [3]

Figura 4. Valutazione della gravità cutanea nella SSc mediante il MRSS. [22]



### **1.6.3 Manifestazioni muscolo-scheletriche**

La prevalenza dell'interessamento muscolare nella SSc è molto variabile, con stime che vanno dal 5 al 96%. Questa grande variabilità può essere attribuita alla mancanza di una definizione di miopatia uniformemente accettata e alle differenze nelle specifiche forme della malattia. In particolare, il coinvolgimento muscolare sembra essere molto più comune nei pazienti con SSc diffusa, rispetto a quella limitata, e in chi si è esposto a fattori di rischio ambientali, tra cui spicca per frequenza il silicio. Teniamo anche in considerazione che molti reperti clinici e marcatori laboratoristici delle miopatie mancano di specificità. Pertanto, la miopatia nella SSc, in realtà, può anche far parte del normale spettro clinico di una seconda patologia autoimmune che si sovrappone ad essa. Per esempio, circa l'11% dei pazienti con SSc può sviluppare una miopatia infiammatoria che soddisfa i criteri diagnostici di polimiosite o dermatomiosite. [29]

Il coinvolgimento muscolare nei pazienti affetti da Sclerosi sistemica è complesso e riguarda sia la muscolatura liscia (soprattutto vascolare e digestiva) sia la striata.

Si possono realizzare tre quadri differenti di miopatia: miopatia da disuso, miopatia primitiva e sindrome da overlap con polimiosite/dermatomiosite.

I sintomi più frequenti sono mialgia e debolezza muscolare, che nei pazienti con miopatia primitiva riguarda primariamente gli arti ed è simmetrica e prossimale. Può essere presente anche astenia distale, ma rimane difficile distinguerla dalle difficoltà di movimento causate dall'alterazione cutanea o articolare adiacenti. Oltre all'interessamento dei muscoli degli arti, talvolta vengono colpiti anche i muscoli estensori del collo.

Può essere interessata anche la muscolatura cardiaca (con miocardite, scompenso cardiaco, pericardite, aritmie), mentre l'interessamento della muscolatura respiratoria è prerogativa solo della sindrome da overlap con polimiosite/dermatomiosite.

Lo studio del coinvolgimento muscolare dovrebbe essere prioritario nella valutazione integrata di questi pazienti, vista l'associazione con alta mortalità e ridotta qualità della vita. [30]

In particolare, nel sospetto di miopatia si valuta innanzitutto la forza muscolare mediante il test manuale muscolare (MMT), che valuta l'entità della forza della muscolatura del tronco e degli arti superiori e inferiori (muscolatura prossimale e

distale). Le analisi di laboratorio principali da effettuare sono: creatinichinasi (CK), aldolasi e lattato deidrogenasi (LDH), oltre agli autoanticorpi specifici per la sindrome da overlap, tra cui Pm-Scl. Altrettanto utili sono gli esami strumentali, in particolare l'elettromiografia (EMG), la risonanza magnetica e la biopsia muscolare (gold standard), che solitamente in questi pazienti evidenzia un infiltrato mononucleare di linfociti T CD4+ e B, complemento e fibrosi endomisiale, epimisiale, perimisiale. L'ECG e l'ecocardiografia sono comunque fortemente raccomandati in virtù del possibile interessamento miocardico. [31]

Anche il coinvolgimento articolare è piuttosto frequente nei pazienti affetti da sclerosi sistemica, soprattutto nella forma diffusa, e riguarda circa il 46 – 95% dei pazienti; a volte può essere anche la prima manifestazione di malattia.

Le principali manifestazioni sono artralgie, sinoviti, contratture articolari, sfregamenti tendinei, che si verificano soprattutto a livello di mani (articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee prossimali) e polsi. I sintomi più frequenti sono artralgie diffuse e rigidità articolare, che rendono difficile svolgere anche le più comuni attività quotidiane e/o lavorative.

L'artrite può essere poliarticolare, ed è la più comune, o anche oligo- o monoarticolare; nel 10% dei casi assume i caratteri di un'artrite simil-reumatoide (ovvero poliarticolare e simmetrica). L'insorgenza può essere acuta o subacuta e il decorso può essere cronico o intermittente.

La diagnosi si effettua dosando gli anticorpi anti-citrullina e il fattore reumatoide: in questo modo è possibile sia evidenziare con maggiore sensibilità e specificità le forme di artrite correlate alla SSc sia confermare eventualmente la sindrome da overlap con l'artrite reumatoide. È utile associare a questo dosaggio l'analisi del liquido sinoviale, che evidenzia infiltrato infiammatorio prevalentemente mononucleato e una radiografia, che invece mostra un quadro erosivo in comune con quello tipico reumatoide.

In questa classe di pazienti possono essere apprezzate alterazioni tendinee, soprattutto in chi è affetto dalla variante diffusa, e si tratta perlopiù di tenosinoviti, rotture e sfregamenti tendinei. L'eziologia di questi ultimi è sconosciuta, anche se si sospetta siano dovuti alla deposizione di fibrina dentro la guaina sinoviale dei tendini e della fascia soprastante. Si trovano più frequentemente a livello del tendine di Achille,

tendini flessori ed estensori dell'avambraccio e a livello del tendine trasverso del carpo, con annessa eventuale sindrome del tunnel carpale.

Infine, anche l'apparato scheletrico può essere interessato dalla patologia, seppur raramente. Il reperto più caratteristico è l'acroosteolisi delle falangi distali su base ischemica, a livello principalmente delle mani e secondariamente dei piedi. Inoltre, nei pazienti con sclerosi sistemica c'è un'aumentata incidenza di osteoporosi secondaria da deficit della vitamina D. [3, 32]

#### **1.6.4 Manifestazioni gastro-intestinali**

L'apparato gastroenterico è il secondo distretto più colpito dalla sclerosi sistemica (90%), e può essere interamente coinvolto, dal cavo orale fino all'ano. Inoltre, l'interessamento gastrointestinale impatta notevolmente sulla qualità di vita di questi pazienti e sulla mortalità (6-12%).

La specifica sequenza patogenetica alla base di questo coinvolgimento non è ancora stata adeguatamente descritte; tuttavia, si ritiene che sia speculare a ciò che avviene in altri distretti colpiti dalla malattia, con lesioni vascolari fibro-proliferative a carico di arterie e arteriole, aumento della produzione di fattori di crescita pro-fibrotici e alterazioni dell'immunità. Sebbene il ruolo immunitario non sia stato caratterizzato nel dettaglio, si è a conoscenza quanto meno del fatto che fattori ambientali possono innescare l'iniziale danno endoteliale, con rilascio di mediatori reattivi dell'ossigeno, chemochine e citochine infiammatorie (IL-4, IL-13) che attivano (e sostengono) il processo infiammatorio cellulare e inducono la produzione di immunoglobuline.

Tra questi, gli autoanticorpi circolanti diretti contro il recettore muscarinico 3 a questo livello bloccano la liberazione di acetilcolina e conseguentemente la trasmissione colinergica, bloccando di fatto la capacità del muscolo liscio gastrointestinale di rispondere agli stimoli.

Inoltre, l'attivazione dei fibroblasti a miofibroblasti ad opera del TGF- $\beta$ , con annesso aumento della produzione di collagene, causa danni strutturali e alterazioni della motilità, che contribuiscono alla genesi dell'esofago di Barrett, della gastroparesi, del malassorbimento e dell'incontinenza fecale.

Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche, è stato già affermato che l'interessamento del tratto gastrointestinale può riguardare qualsiasi tratto, con caratteristiche differenti.

Il cavo orale tipicamente presenta fibrosi periorale con microstomia, ispessimento del frenulo sublinguale con conseguente rigidità della lingua e allargamento dei legamenti periodontali, con caduta dei denti. Inoltre, un 20% dei pazienti sviluppa la sindrome di Sjogren secondaria, con xerostomia, difficoltà masticatoria, scarsa igiene dentale e malnutrizione. Circa il 25% dei pazienti, infine, presenta disfagia orofaringea, in conseguenza alla malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) o all'ispessimento della muscolatura faringo-esofagea prossimale; anche questi aspetti contribuiscono alla malnutrizione e al calo ponderale tipico di questa malattia.

Tra tutte le porzioni, l'esofago rimane quella più colpita, in circa il 75-90% dei pazienti. Il quadro patologico tipico è il reflusso gastroesofageo, anche se in più del 30% dei casi l'interessamento esofageo resta totalmente asintomatico. Se sintomatici, i pazienti riferiscono inizialmente rigurgito acido, pirosi, odinofagia, disfagia bassa, mentre nelle fasi tardive la difficoltà del transito alimentare è così importante da causare vomito. Oltre a ciò, alcuni riferiscono sintomi associati alla MRGE, quali tosse cronica, raucedine, faringite, laringospasmo e asma. La manometria mostra in fase iniziale riduzione o assenza di peristalsi nei due terzi inferiori dell'esofago, successivamente compare dilatazione e infine atonia; a ciò si affianca la riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore (LES). Per quanto riguarda, invece, l'esofago di Barrett sopracitato, si riscontra in storie di MRGE di lunga data, insieme a esofagite da reflusso e stenosi.

L'interessamento dello stomaco tipicamente include l'ectasia vascolare dell'antro gastrico o GAVE (gastric antral vascular ectasia) e la gastroparesi.

Mentre la patogenesi della GAVE presumibilmente è identica alla genesi immunomediata delle teleangectasie e del fenomeno di Raynaud, la gastroparesi sembra essere dovuta ad una disfunzione autonoma dello stomaco, che causa ridotta compliance gastrica e rallentamento dello svuotamento.

La gastroparesi provoca sazietà precoce, nausea, vomito, dolore, gonfiore e distensione addominale, fino all'avversione per l'alimentazione, che contribuisce alla malnutrizione. La GAVE, invece, nota anche come "*watermelon stomach*" ("stomaco

ad anguria”) è caratterizzata da un’ectasia dei capillari della mucosa gastrica, soprattutto a livello antrale. Clinicamente si può manifestare con anemia sideropenica, che rimane spesso asintomatica, sanguinamento occulto, melena, ematemesi.

La valutazione del ritardo nello svuotamento gastrico mediante scintigrafia aiuta a diagnosticarla, mentre l’endoscopia aiuta ad escludere l’ostruzione pilorica, l’infezione da H. Pylori e la gastrite. L’endoscopia rimane il gold standard anche per la valutazione diagnostica e terapeutica delle piccole lesioni vascolari che possiamo riscontrare in questa sede, quale appunto la GAVE.

Il secondo distretto GI più colpito in termine di frequenza è il piccolo intestino.

La fibrosi della parete causa ipomobilità del viscere, che esita in ileo paralitico, con intestino dilatato, rigido e ipomobile. Secondariamente a ciò, più del 50% di questi pazienti solitamente presenta la SIBO (small intestinal bacterial overgrowth), ovvero la sovracrescita batterica dell’intestino tenue; altre manifestazioni tipiche sono la pneumatosi cistica intestinale, la pseudo-ostruzione, i diverticoli digiunali. L’imaging trasversale è il metodo di scelta per valutare la pseudo-ostruzione: infatti, evidenzia la dilatazione intestinale senza l’effettiva presenza di ostruzione meccanica. Invece, il gold standard diagnostico per la SIBO risulta essere la coltura microbica dell’aspirato digiunale, positiva se CFU > 10<sup>3</sup>, ma altrettanto utilizzato in ambito clinico è il breath test all’idrogeno, positivo se c’è un aumento dei livelli di metano di 20 parti per milione.

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

L’interessamento colico è presente nel 20-50% dei pazienti ed è tipicamente secondario ad una riduzione della motilità colica e prolungato transito. Tipicamente si manifesta con una severa costipazione e possibile fecaloma, megacolon, volvoli, teleangectasie, diverticoli, stenosi, ulcere, pseudo-ostruzioni. I diverticoli sono ad

ampia base, decorrono asintomatici e non determinano solitamente episodi di diverticolite. Clinicamente il paziente riferisce distensione addominale, stipsi o diarrea cronica. La diagnosi si basa prevalentemente sull'esplorazione rettale digitale, la radiografia dell'addome, la TC addome e la colonscopia.

L'interessamento anorettale è, invece, presente nel 50 - 70% dei pazienti e si manifesta prevalentemente con incontinenza fecale (40%), data dalla neuropatia e dalla miopatia a carico dello sfintere anale interno. Clinicamente si manifesta con difficoltà alla defecazione, dolore, tenesmo. La diagnosi si fa prevalentemente con la valutazione clinica, la manometria anorettale e la colpocistodefecografia. Oltre all'incontinenza è possibile osservare più raramente fecalomi e prolapsi rettali.

Infine, a livello epatico la sclerosi sistemica nella maggior parte dei casi si associa alla cirrosi biliare primitiva (PBC), che, esattamente come la SSc, è caratterizzata dalla positività agli autoanticorpi anti-mitocondrio. La prognosi di questa forma è fortunatamente migliore rispetto alla forma di PBC isolata. Più raramente, è stata osservata un'associazione con altre patologie epatobiliari, quali epatite autoimmune, colangite sclerosante primitiva, ipertensione portale idiopatica. [3, 33, 34]

### **1.6.5 Manifestazioni renali**

L'interessamento renale in corso di sclerosi sistemica è un'evenienza comune che riguarda circa il 60 - 80% dei soggetti e la crisi renale sclerodermica è la più seria complicanza. Altre manifestazioni, più rare, sono la vasculite ANCA-associata, la riduzione isolata della velocità di filtrazione glomerulare (VFG), la nefropatia da anticorpi antifosfolipidi, l'elevata rigidità arteriolare intra-renale e la proteinuria. [35]

L'interessamento renale è più frequentemente osservato nella forma diffusa della malattia e si manifesta solitamente nei primi due anni dall'esordio della patologia, contestualmente al peggioramento dell'interessamento cutaneo.

I pazienti possono essere inizialmente asintomatici, con una funzione renale nella norma, o mostrare solamente una lieve ipertensione con proteinuria, microematuria, occasionalmente accompagnata dal riscontro di cilindri nel sedimento urinario. Altrettanto comune può essere un esordio con una lieve disfunzione renale, con GFR < 90 ml/min e un quadro bioptico di fibrosi tissutale e vasculopatia.

Queste alterazioni non sono di solito progressive e la funzione renale tende a ridursi di pari passo con la popolazione generale. Tuttavia, la progressione verso una malattia renale cronica allo stadio terminale può essere accelerata se sono presenti ipertensione arteriosa e proteinuria di entità moderata.

Nonostante questa lenta progressione, esiste una forte associazione tra l'interessamento renale e la mortalità, che risulta tre volte maggiore in questi pazienti. Ai fini diagnostici è utile la positività agli anticorpi anti-dsDNA e agli ANCA, che indicano un alto rischio di evoluzione maligna anche in assenza di sintomi. [36]

La crisi renale sclerodermica (CRS) si manifesta in circa il 10% di tutti i pazienti affetti da sclerodermia. Sono stati identificati dei fattori di rischio per lo sviluppo di questa specifica complicanza: l'interessamento cutaneo diffuso (il fattore di rischio principale), l'etnia afroamericana, la presenza di alcuni autoanticorpi (anti-Ro, anti RNA-polimerasi III), l'utilizzo di alcuni farmaci (corticosteroidi e ciclosporina), malattie compresenti (ipotiroidismo). Si sviluppa solitamente nei primi 3 – 5 anni dopo l'esordio della malattia. [36, 37]

Dal punto di vista fisiopatologico, il danno alle cellule endoteliali causa proliferazione e ispessimento dell'intima delle arterie interlobulari e arcuate. In aggiunta a questo, l'adesione e l'aggregazione piastrinica fanno sì che ci sia una stenosi o una totale obliterazione del lume vascolare, che determina a sua volta una riduzione della perfusione renale, soprattutto a livello della corticale. Questo, infine, comporta l'iperplasia dell'apparato iuxta-glomerulare e l'aumento della produzione e della secrezione di renina. L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone porta alla formazione di angiotensina II e quindi all'innalzamento della pressione arteriosa. [37]

Dunque, la CRS esordisce tipicamente con la comparsa improvvisa di ipertensione di entità moderata o grave e insufficienza renale acuta senza segni di glomerulonefrite. L'ipertensione spesso si accompagna a cefalea, visione offuscata, convulsioni, edema polmonare acuto, scompenso cardiaco acuto, anemia emolitica e trombocitopenia.

L'insorgenza dell'insufficienza renale è acuta e di solito non è preceduta da un significativo coinvolgimento renale. Il sedimento è normale, la proteinuria può essere presente, ma di solito è inferiore a 1 g/die, i cilindri sono reperti eccezionali. Dal punto di vista laboratoristico, si riscontra aumento della creatininemia, anemia emolitica

microangiopatica, trombocitopenia e incremento marcato dell'attività reninica plasmatica. Con il progredire del danno renale, il paziente va incontro a oliguria e anuria. [37] Talvolta, però, la malattia esordisce in maniera drammatica, rappresentando una vera e propria emergenza medica poiché può esitare in insufficienza renale cronica o nella morte del soggetto. In particolare, la positività agli anticorpi anti-topoisomerasi I è associata ad un rischio aumentato di progressione della malattia ed esito infausto.

In circa il 15% dei casi la CRS può presentarsi con una pressione sanguigna normale e viene definita CRS normotensiva. [36]

Prima dell'introduzione degli ACE-Inibitori la crisi renale sclerodermica era una condizione spesso fatale; attualmente, invece, la mortalità è scesa dal 76% a meno del 10%, anche se non si associa ad un significativo miglioramento della prognosi di questi pazienti. [3, 38]

#### **1.6.6 Manifestazioni polmonari**

L'interessamento polmonare si manifesta con due quadri distinti e indipendenti, ma in alcuni casi coesistenti: l'interstiziopatia polmonare (ILD – Interstitial Lung Disease) e l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH – Pulmonary Arterial Hypertension).

La fibrosi polmonare si riscontra in circa l'80% delle HR-TC (TC ad alta risoluzione) e in circa il 90% degli esami autoptici effettuati su pazienti affetti da SSc. Di questi, circa il 25- 30% presenta l'evoluzione della fibrosi nell'interstiziopatia polmonare, con decorso molto variabile: in alcuni pazienti il danno polmonare rimane stabile anche dopo numerosi anni, mentre in altri il quadro clinico progredisce inesorabilmente fino all'exitus con la mortalità a 10 anni dalla diagnosi che sfiora il 40%. Essendo, dunque, un'importante causa di morte in questo tipo di pazienti, è raccomandato iniziare ad effettuare test diagnostici e di monitoraggio il più precocemente possibile, al fine di impostare il giusto trattamento quando ancora la malattia è ben gestibile.

Questa condizione si verifica più frequentemente nei pazienti di etnia afroamericana, di sesso maschile e nella forma diffusa della malattia. Normalmente si associa alla

positività laboratoristica agli autoanticorpi anti-DNA topoisomerasi I, mentre è rara l'associazione con gli autoanticorpi anti-centromero.

Il primo passo del processo patologico è costituito da lesioni ripetute a carico delle cellule epiteliali ed endoteliali polmonari; questo porta all'attivazione del sistema immunitario innato e adattivo, al reclutamento e all'attivazione dei fibroblasti a miofibroblasti, con aumento della sintesi e accumulo di collagene e conseguentemente fibrosi. Il TGF -  $\beta$  è ritenuto uno dei fattori chiave del processo fibrotico: esso, infatti, stimola da una parte il reclutamento delle cellule immunitarie, compresi i macrofagi, che a loro volta rilasciano TGF -  $\beta$ , mentre dall'altra stimola direttamente la deposizione di collagene. Inoltre, in questi pazienti si è osservato un aumento dei livelli di trombina polmonare, probabilmente come conseguenza delle lesioni cellulari. La trombina, oltre al chiaro ruolo nella cascata della coagulazione, può contribuire alla genesi della fibrosi stimolando la proliferazione e la differenziazione dei fibroblasti in risposta al fibrinogeno. Oltre a ciò, altri elementi coinvolti risultano essere le citochine infiammatorie (IL-6) e i macrofagi M2-like, che, congiuntamente all'aumento della PCR, accelerano la progressione del danno polmonare. Il processo in sé è molto variabile: l'entità dell'alterazione architettónica determina l'evoluzione del quadro verso la risoluzione o l'aggravamento.

La malattia si può presentare in forma asintomatica, specialmente all'esordio e soprattutto in quei pazienti che non effettuano attività fisica in maniera assidua per cause extrapolmonari. Se sintomatica, le manifestazioni principali sono dispnea, che compare inizialmente in seguito a sforzi, via via sempre meno intensi, poi a riposo, tosse secca e affaticamento. L'esame obiettivo solitamente prevede la comparsa di crepitii basali bilaterali all'auscultazione. Le prove di funzionalità respiratoria, invece, evidenziano un quadro restrittivo con riduzione della capacità polmonare totale (TLC), della capacità vitale forzata (FVC), del flusso espiratorio forzato al primo secondo (FEV1), del volume residui (RV) e della diffusione alveolo-capillare di monossido di carbonio (DLCO). Infine, la HRCT mostra in ben oltre la metà dei casi un pattern di tipo NSIP (Non Specific Interstitial Pneumonia), caratterizzato da opacità a vetro smerigliato alla periferia con gradiente apico-basale e risparmio subpleurico. Questo pattern tipico è suggerito anche dalla presenza di fibrosi reticolare, bronchiectasie da trazione e bronchiolectasie con distribuzione speculare.

Tuttavia, nel 10% dei pazienti si riscontra un quadro di UIP (Usual Interstitial Pneumonia) con fibrosi a nido d'ape al posto delle opacità a vetro smerigliato. Il lavaggio bronco alveolare (BAL) risulta frequentemente alterato, con ipercellularità spiccata da aumento di macrofagi alveolari, dei neutrofili e degli eosinofili. Il gold standard diagnostico è la biopsia polmonare a cielo aperto, che tuttavia non viene effettuata di routine in quanto più invasiva ma non più sensibile e specifica rispetto all'imaging, per cui non risulta fondamentale per la diagnosi e nemmeno per il trattamento. [3, 39, 40, 41]

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è una severa complicanza della sclerosi sistemica che colpisce circa il 10% dei pazienti ed è gravata da una sopravvivenza media di 3 anni; in aggiunta, questa forma secondaria alla SSc risponde ancora meno al trattamento rispetto alla PAH idiopatica. Questa complicanza può avere diverse patogenesi sottostanti, non ancora del tutto chiarite, che possono anche coesistere; questo motiva la prognosi così infausta.

La PAH viene definita come una condizione patologica ed emodinamica caratterizzata dalla presenza di una pressione media a livello dell'arteria polmonare (mPAP)  $\geq 25$  mmHg, valutata tramite il cateterismo cardiaco destro (gold standard). Questo esame viene effettuato con il catetere di Swan- Ganz, attraverso cui vengono calcolate le pressioni vigenti in atrio e ventricolo destro, le pressioni polmonari (sistolica, diastolica, media), la pressione di incuneamento (PAWP) e la portata cardiaca (mediante la termodiluizione o il metodo di Fick).

L'ipertensione arteriosa polmonare può essere classificata in pre- e post-capillare. La forma pre-capillare è caratterizzata da una pressione di incuneamento (PAWP)  $\leq 15$  mmHg e resistenza vascolare polmonare (PVR)  $\geq 3$  WU, mentre la forma post-capillare è caratterizzata da una PAWP  $> 15$  mmHg e PVR nella norma.

La PAH può essere classificata, invece, secondo la fisiopatologia, in 5 gruppi: gruppo 1 (forma idiopatica), gruppo 2 (secondaria ad una problematica cardiaca), gruppo 3 (secondaria ad ipossia o ad una problematica polmonare), gruppo 4 (secondaria a tromboembolismo polmonare), gruppo 5 (a eziologia sconosciuta o multifattoriale). Ritornando alla classificazione precedente, le forme dei gruppi 1, 3, 4 sono pre-capillari, quelle del gruppo 2 sono post-capillari.

Per quanto riguarda la PAH associata alla sclerosi sistemica, essendo dovuta a meccanismi fisiopatologici vari e associati, possono essere presenti fenotipi diversi. I più frequenti sono: l'ipertensione arteriosa polmonare da malattia del connettivo (gruppo 1), che si verifica a causa della vasculopatia polmonare, l'ipertensione arteriosa polmonare secondaria a disfunzione cardiaca sinistra da fibrosi cardiaca (gruppo 2) e l'ipertensione arteriosa polmonare secondaria ad interstiziopatia polmonare (gruppo 3). [figura 5]

La PAH si riscontra più facilmente nei pazienti di età superiore a 60 anni, di sesso femminile, con la variante diffusa di SSc e con DLCO < 50%.

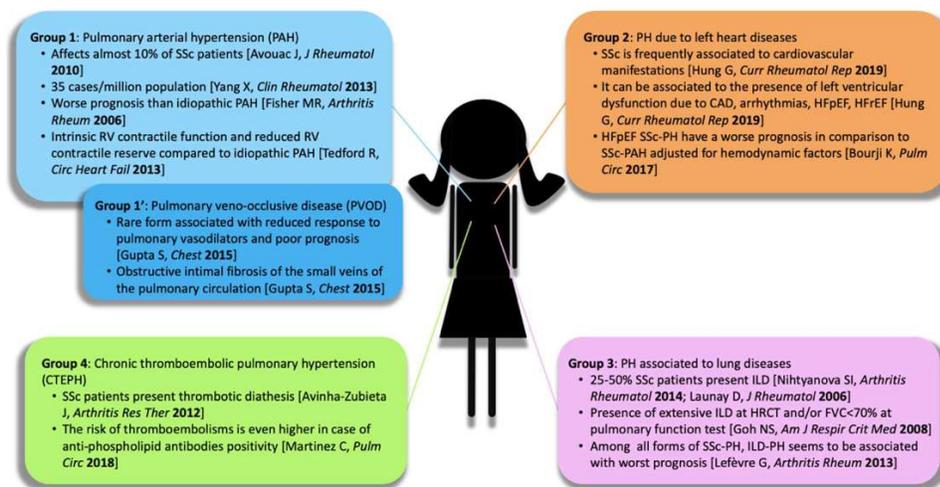


Figura 5. Differenti fenotipi di PAH nei pazienti affetti da SSc [42]

Inizialmente, la patologia può essere completamente asintomatica e successivamente manifestarsi con sintomi aspecifici, quali dispnea progressiva e affaticamento. Tuttavia, se non adeguatamente trattata, la malattia evolve rapidamente verso lo scompenso cardiaco congestizio destro che comporta l'exitus del paziente a circa due anni dalla diagnosi.

La PAH va sospettata in caso di sintomi e/o segni clinici (rinforzo del secondo tono all'auscultazione sul focolaio polmonare), anomalie laboratoristiche (aumento del BNP e del NT-pro-BNP), reperti elettrocardiografici (deviazione assiale destra, onde P polmonari), alterazioni funzionali (DLCO<55%, TLC o FVC normali).

A questo punto, si rende mandatorio eseguire accertamenti sulla possibile natura cardiaca o sulla possibile evoluzione in scompenso cardiaco e in particolare l'ecocardiografia risulta la metodica di valutazione più affidabile. Infatti, essa consente la misurazione dei volumi delle camere cardiache di sinistra e di destra, la valutazione delle valvole, del pericardio e la stima della pressione polmonare sistolica (sPAP). Quest'ultima si ottiene mediante la misura della velocità massima del flusso di rigurgito tricuspidalico (TR Vmax), attraverso l'equazione semplificata di Bernoulli, che mette in relazione la velocità di rigurgito tricuspidalico e il gradiente pressorio di picco del rigurgito stesso, a cui viene aggiunta una stima della pressione in atrio destro (misurata mediante la base del diametro e dell'escursione respiratoria della vena cava inferiore). L'ecocardiografia ci permette anche di calcolare la mPAP, che si attesta > 25 mmHg a riposo o > 30 mmHg sotto sforzo, la sPAP > 40 mmHg, TR Vmax > 2.8 m/s, la dilatazione dell'atrio o del ventricolo di destra. Vista l'elevata prevalenza di PAH nei pazienti affetti da sclerosi sistemica è raccomandato di effettuare l'ecocardiografia di controllo una volta all'anno. [42, 43, 44]

### **1.6.7 Manifestazioni sessuali**

Studi recenti hanno evidenziato che i pazienti affetti da sclerodermia, di ambo i sessi, possono sviluppare disfunzione sessuale, con una prevalenza che arriva anche all'80% dei casi, il che lo rende certamente un aspetto da studiare e trattare con particolare attenzione, viste anche le importanti conseguenze fisiche e anche psicologiche sulla vita dei pazienti.

In particolare, la disfunzione erettile è la manifestazione più frequente nel sesso maschile ed è presumibilmente collegata alla diffusa vasculopatia che caratterizza la sclerosi sistemica. Fortunatamente, risponde al trattamento prolungato a base di farmaci inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

Invece, per quanto riguarda le pazienti di sesso femminile le complicanze sessuali sono perlopiù collegate alle alterazioni trofiche, alla fibrosi della zona vulvo-vaginale e perineale e alle disfunzioni vascolari dei vasi che irrorano gli organi genitali femminili. Le manifestazioni principali sono: secchezza vaginale, ulcere o fissurazioni vaginali e perianali, dispareunia, utero di dimensioni ridotte, alterazioni

del ciclo mestruale, aborti spontanei (anche in assenza di positività agli anticorpi antifosfolipidi). [3, 22, 45]

### **1.7 Trattamento e management**

La sclerosi sistemica è una patologia che coinvolge quasi tutti gli organi interni sin dalle prime fasi di sviluppo. Questo fattore, unito all'effettiva assenza di un trattamento che sia in grado di modificare l'andamento della patologia, rende necessario uno screening precoce per valutare le funzionalità dei vari apparati e un'adeguata presa in carico del paziente per ridurre la mortalità.

La manifestazione più comune della sclerodermia è il fenomeno di Raynaud. Questa complicanza è, in realtà, difficile da trattare e non esistono trattamenti approvati. I principali farmaci utilizzati sono i calcio-antagonisti (amlodipina, diltiazem e nifedipina) e gli immunosoppressori (metotrexate, micofenolato mofetile, ciclofosfamide); tuttavia, evidenze più recenti suggeriscono l'utilizzo di ACE-inibitori, sartani, antiaggreganti,  $\alpha$ -bloccanti, insieme a terapie comportamentali sempre molto efficaci, quali interrompere l'abitudine tabagica e non esporre al freddo mani e piedi.

Per quanto riguarda il trattamento delle complicanze della vasculopatia periferica, in primis le ulcere digitali, queste vengono trattate sia con una gestione topica, mediante debridement, antibiotici ad uso topico o amputazione nei casi irreversibili, sia con una terapia farmacologica, mediante analoghi delle prostaglandine e inibitori della fosfodiesterasi 5.

Il dolore muscoloscheletrico viene generalmente trattato con fisioterapia ed esercizio fisico regolare. Per quanto riguarda la gestione farmacologica, si utilizzano generalmente FANS o prednisolone.

L'interstiziopatia polmonare si presenta entro i primi 4-6 anni dall'insorgenza della patologia. Per la diagnosi si utilizza generalmente la TC ad alta risoluzione (HR - TC), che presenta la più alta sensibilità e specificità; tuttavia, questa non viene eseguita ad ogni controllo annuale, ma solo se si verificano alterazioni dei parametri spirometrici, in particolare della DLCO. Infatti, la spirometria, nonostante non sia un test molto affidabile per la diagnosi, costituisce comunque un'utile spia d'allarme e viene quindi eseguita alla diagnosi e ripetuta ogni 4- 6 mesi per i primi 3 anni. La terapia si basa sull'utilizzo di

immunosoppressori, soprattutto ciclofosfamide e micofenolato mofetile, anticorpi monoclonali, soprattutto il rituximab e terapia di supporto, come l'ossigenoterapia.

L'ipertensione arteriosa polmonare è un'altra complicanza molto severa la cui diagnosi precoce permette di ridurre notevolmente il rischio di exitus del paziente. Per questo motivo, alla prima diagnosi vengono indagate a fondo la funzione polmonare e cardiaca e qualora compaia un fondato sospetto di PAH viene effettuato subito il cateterismo cardiaco destro, che rappresenta il gold standard diagnostico. Nell'iter non bisogna dimenticare dei fattori che aumentano il rischio di sviluppare la PAH, quali gli anticorpi anti-centromero, gli ANA e una malattia di lunga durata, che dunque vanno sempre indagati. Il trattamento si basa sull'utilizzo di antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA), come il Bosentan, l'Ambrisentan e il Macitentan, gli inibitori della 5-fosfodiesterasi, come il Sildenafil e il Tadalafil, gli analoghi delle prostaglandine, come l'Iloprost, gli antagonisti del recettore delle prostaglandine, come il Selexipag, e gli agonisti selettivi della guanilatociclasasi, come il Riociguat. [24, 46]

Per quanto riguarda le complicanze gastrointestinali, queste richiedono un approccio multidisciplinare, per cui i pazienti dopo la diagnosi di SSc vengono indirizzati ad un gastroenterologo anche in assenza di effettiva sintomatologia. Gli esami radiologici, sierologici, manometrici ed endoscopici vengono presentati annualmente ai pazienti per indagare la presenza di complicanze e stimare il rischio di malnutrizione. Attualmente, non esistono farmaci che impattino sull'andamento della patologia, bensì la terapia è unicamente sintomatica e prevede principalmente farmaci che inibiscano l'acidità gastrica, in primis gli inibitori di pompa protonica, in associazione a cicli ripetuti di antibiotici e procinetici. [47]

La crisi renale sclerodermica deve essere prevenuta, specialmente nei pazienti a rischio aumentato. Quindi, in questa tipologia di pazienti vengono utilizzati i corticosteroidi solo limitatamente, dato che aumentano il rischio di sviluppare proprio la crisi renale; inoltre, vengono monitorizzati regolarmente la funzione renale, mediante creatinina, VFG ed esame delle urine, e la pressione arteriosa, che viene misurata a domicilio dal paziente circa tre volte a settimana. Il trattamento si basa sull'utilizzo di ACE-inibitori, che devono essere somministrati solo all'inizio della crisi e non a scopo profilattico. [22, 24]

## **1.8 Prognosi e qualità di vita**

La sclerosi sistemica è la patologia del connettivo con più alta mortalità. Infatti, i pazienti possono sviluppare numerose complicanze agli organi interni che conducono all'exitus; in particolare, tra queste annoveriamo l'interstiziopatia polmonare, l'ipertensione arteriosa polmonare, l'insufficienza cardiaca, il coinvolgimento gastrointestinale, la crisi renale sclerodermica. [48]

In una metanalisi condotta nel 2014 si evince che il tasso di mortalità standardizzato (SMR), ovvero il rapporto tra il numero dei decessi osservati e quelli attesi relativi ad una popolazione di uguale sesso ed età è di 2.72 (95% CI: 1,93-3.93); dunque, c'è un notevole aumento della mortalità in questi pazienti rispetto alla popolazione generale. In aggiunta a ciò, la sopravvivenza globale dal momento della diagnosi risulta del 74.9% a 5 anni e del 62.5% a 10 anni. [49]

Questa mortalità così elevata può essere attribuita sicuramente alla complessità della malattia, ma non va dimenticato che il trattamento è al momento attuale inefficace per modificare in maniera significativa l'andamento della patologia stessa.

Quindi, nonostante le recenti terapie farmacologiche abbiano impattato tanto sulle cause di morte di questi pazienti (basti pensare all'effetto degli ACE inibitori sulla crisi renale sclerodermica), non si è comunque riusciti ad eliminare del tutto i fattori causali e nemmeno i fattori prognostici negativi principali (tra cui anemia, proteinuria, aumento della VES, diminuzione della DLCO). [3]

La sclerosi sistemica non è gravata esclusivamente da una riduzione dell'aspettativa di vita dei pazienti, ma anche da un marcato abbassamento della qualità della vita. Questo parametro viene sia riportato direttamente dal paziente, attraverso valutazione fisiche, psichiche e sociali, sia misurato mediante strumenti oggettivi specifici, come lo Short From 36 (SF36). I principali fattori che riducono la qualità della vita sono: l'estensione dell'interessamento cutaneo, il coinvolgimento del tratto gastrointestinale (e in particolar modo l'incontinenza fecale e la MRGE), il fenomeno di Raynaud, il prurito, l'affaticamento, a difficoltà a dormire e la disfunzione sessuale. Per questi motivi, infatti, i pazienti con sclerosi sistemica presentano frequentemente disturbi psicologici e psichiatrici quali ansia, depressione e paura nei confronti della possibile evoluzione futura. [50, 51, 52]

## *CAPITOLO 2*

### **DANNO CARDIACO**

Il cuore è uno dei distretti più frequentemente interessati dalla sclerosi sistemica con una prevalenza stimata tra il 15% e il 35% nella pratica clinica e tra il 21% e il 100% nel riscontro autoptico. In particolare, la fibrosi del miocardio è stata riscontrata nel 50-80% dei pazienti.

Il coinvolgimento cardiaco in corso di SSc può essere descritto come primario o secondario.

Nella forma primaria si suppone che il cuore sia direttamente coinvolto nel danno da ischemia e riperfusione (fenomeno di Raynaud cardiaco), con successiva infiammazione e fibrosi focale progressiva e irreversibile, che prosegue fino all'insufficienza cardiaca e alle aritmie. Possono essere interessati l'endocardio, il miocardio o il pericardio in maniera variabile, così come variabile è la presentazione clinica. Infatti, può manifestarsi con miocardite, fibrosi miocardica, disfunzione ventricolare sistolica e/o diastolica, ischemia miocardica, alterazioni coronariche, pericardite, difetti di conduzione, aritmie ventricolari e sopraventricolari, valvulopatie e morte cardiaca improvvisa. Il danno primario può presentarsi in 3 tipologie di forme: SSc diffusa, SSc limitata, SSc sine scleroderma; tuttavia, è più frequente e severo nella forma diffusa.

Invece, la forma secondaria è principalmente dovuta al danno renale e polmonare e, nei pazienti più anziani, alla compresenza di generici fattori di rischio cardiovascolari, quali diabete, ipertensione e dislipidemia.

Data la frequente sovrapposizione tra il quadro primario e quello secondario, l'interessamento cardiaco nei pazienti con sclerodermia dovrebbe essere considerato una condizione multifattoriale indipendente che richiede un approccio diagnostico e terapeutico mirato e altamente specialistico. Infatti, nella maggior parte dei casi il danno cardiaco non è evidenziabile dal punto di vista clinico, soprattutto nelle prime fase di malattia, mentre risulta più evidente in seguito, quando ormai il rischio di danno irreversibile ed exitus è molto più alto.

Questo risulta evidente anche alla luce di un importante studio multinazionale, dove sono stati analizzati 1072 pazienti affetti da sclerosi sistemica e 2719 certificati di morte

selezionati e valutati ed è stato dimostrato che le complicanze cardiache sono a tutti gli effetti la principale causa di morte, rispettivamente nel 27% e 31% di casi.

Pertanto, la diagnosi precoce e l'attento monitoraggio cardiovascolare, mediante appositi ausili diagnostici, rappresentano un'arma fondamentale di gestione del paziente. [53, 54]

## **2.1 Danno cardiaco primario**

Il danno cardiaco primario riconosce gli stessi meccanismi patogenetici della sclerosi sistemica, ovvero difetti del microcircolo, fibrosi da eccesso di collagene e alterazioni immunologiche. Questi meccanismi agiscono su più livelli, causando lesioni a miocardio, pericardio, endocardio e difetti di conduzione. [44]

### **2.1.1 Lesioni miocardiche**

I principali determinanti del danno miocardico sono l'ischemia focale secondaria alle alterazioni microvascolari, il danno ricorrente da ischemia-riperfusione, la fibrosi e le miocarditi.

Le alterazioni del microcircolo sono dapprima funzionali; infatti, si tratta di vasospasmi a carico delle arterie di piccolo calibro e arteriole coronariche che prendono il nome di fenomeno di Raynaud cardiaco. Essendo un fenomeno ad andamento cronico intermittente, soprattutto nelle fasi iniziali causa episodi di ischemia focale e successiva riperfusione, che sono alla base della comparsa delle lesioni morfologiche successive. Quest'ultime sono prevalentemente l'iperplasia concentrica dell'intima e la necrosi fibrinoide delle piccole arterie coronariche intramiocardiche, che sono responsabili della fibrosi interstiziale e della riduzione della riserva coronarica. Questo fenomeno del microcircolo coronarico è stato ben evidenziato da uno studio sulla perfusione miocardica condotto mediante risonanza magnetica cardiaca e adenosina, nel quale è emerso che il 79% dei pazienti con SSc presenta difetti di perfusione subendocardici. È importante anche sottolineare che l'infarto miocardico acuto, a cui spesso vanno incontro questi pazienti, solitamente non è ascrivibile alla presenza di placche aterosclerotiche occludenti nelle coronarie, come invece normalmente accade, ma proprio alle suddette alterazioni del microcircolo.

La fibrosi miocardica, altrettanto presente in questo interessamento cardiaco, è sostenuta sia dall'accumulo di collagene nell'interstizio sia dalla vasculopatia delle piccole arterie coronariche intramiocardiche, come appare evidente dal reperto morfologico di necrosi della banda di contrazione, espressione del danno da ischemia-riperfusion. Sottolineiamo anche il fatto che la fibrosi miocardica interessa anche l'area subendocardica, che normalmente è risparmiata dal danno aterosclerotico. Dunque, si osservano delle differenze tra le due cause di fibrosi: nel caso della sclerosi sistemica oltre all'interessamento subendocardico osserviamo anche che il processo fibrotico non si distribuisce lungo il decorso di un'arteria coronarica e non si osservano depositi di emosiderina; al contrario, questi tre aspetti sono tutti presenti nella fibrosi da danno aterosclerotico.

La fibrosi miocardica ha un forte impatto, chiaramente negativo, sulla funzione diastolica ventricolare, in quanto rende il ventricolo estremamente rigido e incapace di adempiere alle normali funzioni di riempimento. Questo si evince in maniera accurata e non invasiva dallo studio ecocardiografico standard.

La disfunzione diastolica ha poi anche altre conseguenze a monte: in particolare, può determinare un ingrandimento atriale e la comparsa di aritmie (tra cui spicca la fibrillazione atriale), la congestione venosa del circolo polmonare e l'edema polmonare e, infine, può esitare in una disfunzione ventricolare sistolica, che però solitamente riguarda solo una minoranza dei pazienti. La disfunzione diastolica interessa tipicamente il ventricolo di sinistra, ma diversi studi hanno osservato che nei pazienti affetti da sclerodermia anche la disfunzione ventricolare destra mostra un aumento di prevalenza. Come facilmente prevedibile la disfunzione diastolica è risultata più frequente e pronunciata nei pazienti con condizioni morbose predisponenti, quali ipertensione arteriosa. [44, 53, 55]

La miocardite rappresenta un'altra possibile manifestazione del danno cardiaco primario e riflette la patogenesi autoimmune e infiammatoria della malattia di partenza. Frequentemente si associa alla presenza di miosite a carico dei muscoli scheletrici e spesso si riscontra nei pazienti con coinvolgimento cardiaco di recente insorgenza. Questo è stato evidenziato da uno studio condotto su 181 pazienti affetti da sclerodermia, di cui 7 avevano recentemente riportato dolore toracico, palpitazioni, insufficienza cardiaca e rialzo moderato persistente degli enzimi cardiaci. A questi

pazienti sono stati effettuati esami di approfondimento invasivi e non invasivi, quali la risonanza magnetica cardiaca e la biopsia endomiocardica, ed è stato evidenziato un quadro compatibile con la miocardite.

La miocardite frequentemente si presenta alla valutazione clinica con la comparsa di insufficienza cardiaca, dispnea, dolore toracico, aritmie e ritardi di conduzione, versamento pericardico. È un'opzione che va sempre sospettata nei pazienti con SSc che presentano improvvisi e gravi sintomi riferibili alla funzione cardiaca, così come pazienti che presentano concomitante miosite dei muscoli scheletrici, battiti ectopici ventricolari, anomalie della cinetica parietale, positività agli ANCA, malattia di recente insorgenza, versamento pericardico. In presenza di sospetto, il quadro deve essere indagato con esami laboratoristici e strumentali: normalmente si effettuano ecocardiografia e RMN cardiaca, seppur rimanendo la biopsia endomiocardica il gold standard diagnostico; invece, dal punto di vista laboratoristico, il reperto principale risulta essere l'incremento lieve ma persistente dei livelli di CK-MB, Troponina T e/o creatinichinasi.

La terapia prevede la somministrazione di immunosoppressori, quali corticosteroidi, ciclofosfamide, azatioprina, da iniziare il prima possibile. Questi solitamente permettono il miglioramento clinico della sintomatologia, la normalizzazione degli enzimi cardiaci e la regressione delle alterazioni evidenziate dalla risonanza magnetica. [44, 56, 57]

### **2.1.2 Lesioni pericardiche**

L'interessamento pericardico in corso di sclerodermia può manifestarsi sotto forma di pericardite acuta e cronica, versamento pericardico, pericardite costrittiva e raramente tamponamento cardiaco. La prevalenza è variabile tra il 33 e il 72% e risulta maggiore nella forma limitata rispetto alla diffusa; invece, dal punto di vista clinico la malattia si manifesta in non più del 20% di casi.

La pericardite acuta sintomatica è un reperto raro. Il paziente si presenta con dolore toracico che varia al variare della postura, dispnea, sfregamento pericardico, febbre, dolore riferito alla scapola. Si può associare a versamento pericardico, la cui entità è variabile, esattamente come la presentazione clinica: se il versamento è di piccola entità solitamente non determina la comparsa di sintomatologia e non si associa ad un

aggravarsi della prognosi; mentre se il versamento è di notevole entità e si accumula velocemente può associarsi alla comparsa di insufficienza cardiaca acuta a prognosi infausta e insufficienza renale. Quest'ultimo aspetto è dovuto, in realtà, a molteplici aspetti: da una parte il versamento cospicuo può causare una riduzione della gittata cardiaca e conseguentemente della perfusione renale; dall'altra la terapia con diuretici, che solitamente questo tipo di pazienti fa, può contribuire a ridurre ulteriormente la perfusione renale e la filtrazione. Questo non è sempre vero: il rene e il cuore possono essere entrambi interessati dalla malattia in maniera indipendente l'una dall'altra.

Il tamponamento cardiaco è, invece, una complicanza fortunatamente rara a prognosi estremamente negativa. Occorre sottolineare che la comparsa di tamponamento cardiaco non è secondaria necessariamente ad una importante quantità di fluido che si accumula nel sacco pericardico; dunque, anche versamenti di modesta entità possono causare velocemente la comparsa di tamponamento, in virtù del fatto che il pericardio è fisiologicamente poco propenso a distendersi. Per tale motivo, si raccomanda un attento monitoraggio di tutti i pazienti affetti da pericardite acuta fino alla risoluzione del quadro, specialmente di chi presenta un concomitante coinvolgimento miocardico, onde evitare la possibile evoluzione del quadro.

È stato ipotizzato che la genesi del tamponamento cardiaco nei pazienti affetti da sclerosi sistemica sia differente rispetto all'artrite reumatoide e al lupus eritematoso sistemico, altre due condizioni in cui è possibile il coinvolgimento pericardico. Questa ipotesi è supportata dal fatto che analizzando il fluido raccolto a livello pericardico, nei pazienti sclerodermici non si evidenziano i tipici caratteri di infiltrato infiammatorio (assenza di anticorpi, immunocomplessi e fattori del complemento), mentre all'esame istologico si riscontrano frequentemente ispessimenti fibrotici aspecifici, adesioni e infiltrato infiammatorio perivascolare.

Nel sospetto clinico di pericardite acuta occorre eseguire un ECG, che mostra un sovraslivellamento diffuso del segmento ST e un possibile sottoslivellamento del tratto PR, mentre in corso di versamento pericardico solitamente l'ECG mostra bassi voltaggi, soprattutto del QR. Possiamo effettuare anche una radiografia del torace, che solitamente evidenzia cardiomegalia; tuttavia, l'ecocardiogramma rimane

l'esame più utile e accurato per la diagnosi e la valutazione della pericardite e del versamento pericardico.

La terapia di prima linea si basa sull'utilizzo di FANS, a cui possiamo associare colchicina. In alternativa, possiamo utilizzare la colchicina in monoterapia oppure i corticosteroidi, che presentano però un più alto tasso di recidiva. La terapia va portata avanti per 1-3 mesi a seconda dell'entità.

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

La pericardite costrittiva si manifesta con segni e sintomi di scompenso cardiaco destro, quali dispnea, affaticamento, anoressia, deperimento. Poiché questi sintomi possono presentarsi anche nella cardiomiopatia restrittiva secondaria al processo fibrotico, occorre effettuare per la diagnosi differenziale tra le due un ecocardiogramma, una RMN cardiaca, una TC torace, la misurazione invasiva dei parametri emodinamici ventricolari, il dosaggio di BNP e NT-pro-BNP, che risultano normali in caso di pericardite. Il trattamento prevede l'utilizzo di diuretici, la restrizione idrica e sodica e, in casi selezionati, lo stripping pericardico. [44, 55, 58]

### **2.1.3 Difetti di conduzione e aritmie**

I pazienti con sclerosi sistemica presentano alterazioni elettrocardiografiche nel 25-75% dei casi. I quadri aritmici si associano ad un peggioramento della prognosi; infatti, rappresentano il 6% di tutte le cause di morte in questi pazienti, secondo i dati raccolti da EUSTAR ed EULAR. [59]

Dal punto di vista patogenetico, alla base delle tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari abbiamo la fibrosi miocardica, mentre alla base dei difetti di conduzione e delle bradiaritmie la fibrosi del sistema di conduzione.

I pazienti solitamente dal punto di vista clinico riferiscono dispnea, palpitazioni e sincopi. [44] I pazienti con sclerosi sistemica tipicamente presentano valori di frequenza cardiaca media più elevati, circa  $88 \pm 11$  bpm.

In un 20-30% dei casi si riscontrano aritmie sopraventricolari, come flutter atriale, fibrillazione atriale e tachicardia parossistica sopraventricolare. Nei pazienti con disfunzione diastolica ventricolare sinistra questi quadri aritmici sono secondari proprio a questo meccanismo patologico: si assiste all'aumento della pressione atriale e alla sua progressiva dilatazione, con ipertrofia dei miocardiociti atriali e comparsa di aree fibrotiche. Queste modifiche rappresentano il substrato ideale per la comparsa di fibrillazione atriale, che infatti è un reperto molto tipico in questi pazienti, e si associano ad un marcato peggioramento della prognosi.

Le aritmie ventricolari sono altrettanto comuni nei pazienti con sclerosi sistemica e sono associate anch'esse a prognosi infausta. La fibrosi miocardica rappresenta un ottimo substrato per la genesi di circuiti di rientro che portano allo sviluppo delle suddette aritmie. Oltre a ciò, le aritmie ventricolari si possono formare anche a causa della disfunzione autonoma secondaria all'eccessiva produzione di anticorpi contro i recettori  $\beta_1$  adrenergici. Le aritmie ventricolari più comuni sono i battiti prematuri ventricolari (BEV), che compaiono fino al 67% dei pazienti e appaiono solitamente in coppia e polimorfi. In uno studio è emerso che i pazienti con BEV molto frequenti presentano una mortalità maggiorata del 50% in 33 mesi di follow up, rispetto alla mortalità dell'8% riscontrata nei pazienti senza BEV frequenti, perché questi si associano ad un più alto rischio di morte cardiaca improvvisa. Altre aritmie ventricolari frequenti in questi pazienti sono quelle definite "maligne", ovvero tachicardia ventricolare senza polso e fibrillazione ventricolare, che rappresentano circa il 5% delle cause di morte.

In realtà, nonostante l'elevato numero di complicanze aritmie nei pazienti con SSc, la morte cardiaca improvvisa rimane un evento raro. In un ampio studio osservazionale è stato dimostrato che solo il 5% delle 391 morti nella coorte di 1258 pazienti analizzata è effettivamente dovuta a morte cardiaca improvvisa.

È stato anche osservato che non sussistono particolari differenze di incidenza tra la forma diffusa e quella limitata, anche se le aritmie più severe a prognosi infausta sono

significativamente più comuni nei pazienti con coinvolgimento muscolare, scheletrico e cardiaco. [59, 60, 61, 62]

I difetti di conduzione riguardano circa un 25% dei pazienti sottoposti ad elettrocardiogramma a riposo. I più frequenti sono l'emiblocco anteriore sinistro (7-16%), il blocco atrioventricolare di primo grado (6-10%), il blocco di branca destra (3-6%), il blocco di branca sinistra (3-6%), i difetti di conduzione intraventricolari non specifici (2-3%). Più rari, invece, i blocchi atrioventricolari di secondo e terzo grado (<2%). [60]

Nell'identificazione dei difetti di conduzione spesso non è sufficiente effettuare un ECG a riposo, per cui è fortemente consigliato, soprattutto in chi presenta dispnea o riferisce episodi sincopali, effettuare un monitoraggio elettrocardiografico Holter delle 24 ore, che permette di individuare con più facilità e precisione i difetti di conduzione. Nei pazienti con ridotta frequenza di sintomi è possibile utilizzare dispositivi più recenti che registrano il tracciato elettrocardiografico fino a 14 giorni. L'ECG da sforzo viene invece consigliato qualora non siano obiettabili aritmie a riposo. [44]

#### **2.1.4 Valvulopatie**

Il coinvolgimento valvolare in corso di sclerosi sistemica è sempre stato considerato un evento raro ed eccezionale, tranne per l'insufficienza della valvola tricuspide da ipertensione polmonare. Tuttavia, studi più recenti hanno riscontrato che nei pazienti affetti da SSc vi è un rischio aumentato di sviluppare una valvulopatia; in particolare, il rischio è aumentato di 3 volte per la stenosi aortica, 4 volte per l'insufficienza aortica e 5 volte per l'insufficienza mitralica. Un altro studio ha riportato che i pazienti affetti da SSc presentano uno rischio aumentato di valvulopatia mitralica e aortica di grado moderato o severo almeno 5 volte superiore rispetto al resto della popolazione. La valvulopatia più frequente in assoluto è l'insufficienza mitralica, seguita dalla stenosi aortica e dall'insufficienza aortica.

La patogenesi della valvulopatia non è al momento chiaro, potrebbe esserci un ruolo chiave da attribuirsi alla fibrosi, ma è ancora effettivamente da dimostrare.

L'esame istologico della valvola aortica in corso di stenosi aortica severa ha dimostrato un ispessimento fibroso delle cuspidi, caratterizzato da depositi diffusi di

collagene acellulare e noduli calcifici all'interno dell'area. Questi riscontri sono abbastanza diversi da quelli obiettivati nella stenosi aortica di matrice degenerativa, dove invece troviamo calcificazioni diffuse, metaplasia ossea, neoangiogenesi e/o infiltrati infiammatori a livello delle cuspidi.

Da questi dati emerge ovviamente la necessità di considerare anche le valvulopatie tra le possibili complicanze specifiche della malattia e di indagare maggiormente su questi aspetti. [63, 64]

## **2.2 Danno cardiaco secondario**

Il danno cardiaco secondario è dovuto all'ipertensione polmonare, all'interstiziopatia polmonare e alla patologia renale.

### **2.2.1 Ipertensione e fibrosi polmonare**

L'ipertensione arteriosa polmonare è una condizione caratterizzata da un aumento delle resistenze vascolari nel circolo polmonare, che secondariamente possono complicarsi con uno scompenso cardiaco destro. L'ipertensione arteriosa polmonare in corso di SSc può essere isolata o può essere associata all'interstiziopatia polmonare. Normalmente le forme isolate sono secondarie ad una stenosi o un'occlusione delle piccole arterie del circolo polmonare; istologicamente si evidenzia ipertrofia muscolare liscia, iperplasia endoteliale, infiammazione vascolare e trombosi in situ. Invece, le forme associate alla fibrosi si sviluppano per l'aumento progressivo della pressione nel circolo polmonare, sono solitamente di grado lieve e a lenta progressione.

I pazienti solitamente riferiscono dispnea da sforzo, dolore toracico, affaticamento, palpitazione, vertigini, edema degli arti inferiori; all'auscultazione si riscontrano frequentemente un aumento di intensità della componente polmonare del secondo tono, un soffio olosistolico da rigurgito tricuspidalico, un soffio diastolico da insufficienza polmonare, il terzo tono. L'elettrocardiogramma ci permette di evidenziare segni di sovraccarico ventricolare destro e dilatazione delle camere cardiache destre, alti voltaggi, deviazione assiale destra e segni di dilatazione atriale destra, con onde P polmonari  $\geq 2.5$  mm nelle derivazioni inferiori. Anche L'RX torace può essere impiegata a fini diagnostici e solitamente mostra dilatazione delle arterie

polmonari centrali e ridotta vascolarizzazione dei campi polmonari periferici, per via della riduzione del calibro delle arteriole polmonari, con un aspetto tipico definito “ad albero potato”. Nel sospetto di PAH, è bene eseguire una EcoColorDopplergrafia cardiaca transtoracica. Questa evidenzia una mPAP > 25 mmHg a riposo o 30 mmHg sotto sforzo e una sPAP > 40 mmHg. Altri reperti suggestivi sono la TR Vmax > 2.8 m/s e la dilazione delle camere cardiache destre. In questi pazienti, occorre infine eseguire un cateterismo cardiaco destro, gold standard diagnostico, che ci permette di confermare una mPAP  $\geq$  25 mmHg e, nel caso delle forme precapillari, una pressione di incuneamento  $\leq$  15 mmHg. [43 ,44]

### **2.2.2 Crisi renale sclerodermica**

Il danno cardiaco secondario può essere dovuto anche all'ipertensione arteriosa severa che si sviluppa in corso di crisi renale sclerodermica. Questa, infatti, può causare una disfunzione sistolica ed uno scompenso cardiaco congestizio. Clinicamente la crisi renale sclerodermica si presenta più frequentemente con cefalea, vertigini, dispnea e sincope. I pazienti che manifestano questi sintomi devono essere incoraggiati al monitoraggio pressorio domiciliare almeno 2-3 volte a settimana, così come i pazienti asintomatici che hanno però fattori di rischio per lo sviluppo della crisi renale, tra cui ricordiamo la variante diffusa, la presenza di autoanticorpi anti-RNA polimerasi III, anemia ed eventi cardiovascolari recenti, la terapia con steroidi. Gli ACE inibitori sono i farmaci di elezione per il trattamento di questa complicanza. [44]

## **2.3 Diagnosi e monitoraggio del danno cardiaco**

La diagnosi di interessamento cardiaco nei pazienti con sclerosi sistemica si basa principalmente su indagini di prima linea, tra cui ritroviamo esami di laboratorio, ECG, RX torace, ecocardiografia.

Tra gli esami di laboratorio obbligatori rientrano il BNP e l'NT-pro-BNP, ovvero il peptide natriuretico prodotto dai miocardiociti ventricolari e il suo precursore. Entrambi sono indice di stress di parete, con la differenza che l'NT-pro-BNP ha una maggiore emivita e una maggiore stabilità, è resistente alla degradazione da parte della neprilisina e non viene eliminato per via renale (quindi non risulta alterato nei pazienti con ridotta funzione renale). Le concentrazioni di questi due peptidi correlano con il rischio di morte

e di eventi cardiovascolari. Livelli elevati si riscontrano in caso di cardiomiopatia sclerodermica, ipertensione arteriosa sistemica e polmonare e in caso di patologie cardiache concomitanti, quali cardiopatie coronariche, disfunzione ventricolare sistolica e diastolica, valvulopatie, aritmie sopraventricolari e scompenso cardiaco. Oltre a ciò, ci sono numerose cause non cardiache di innalzamento dei peptidi natriuretici, quali l'età avanzata, l'anemia, l'embolia polmonare e l'insufficienza renale. [44]

È stato dimostrato che sia i peptidi natriuretici sia la troponina T sono markers utili, oltre che per la diagnosi, anche per stratificare il rischio dei pazienti con SSc di sviluppare complicanze cardiache. Invece, nel sospetto di miocardite è utile dosare in primis la CK-MB che aiuta nella diagnosi e nel monitoraggio del paziente.

L'elettrocardiogramma mostra molto frequentemente alterazioni di vario genere nei pazienti con sclerosi sistemica, ma allo stesso tempo spesso non permette di cogliere quadri aritmici sottostanti, a causa della breve registrazione del tracciato. Per cui, frequentemente si rende necessario effettuare un monitoraggio Holter delle 24 ore o l'impianto di un loop recorder che registra fino a 14 giorni. Se nemmeno con questi dispositivi vengono rintracciate anomalie ma rimane un forte sospetto clinico, si può ricorrere al test da sforzo, in cui viene monitorato il tracciato elettrocardiografico durante uno sforzo fisico, di solito effettuato con l'ausilio di un cicloergometro o di un tapis roulant.

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

Tuttavia, rimane certamente l'ecocardiografia la metodica più sensibile e specifica per la valutazione a tutto tondo del distretto cardiaco, grazie anche alla sua semplicità d'esecuzione e riproducibilità. I pazienti con SSc all'ecocardiografia standard tipicamente mostrano versamento pericardico, disfunzione diastolica e a volte anche sistolica, ridotta funzionalità ventricolare destra, alterazioni dei volumi cardiaci e la presenza di ipertensione arteriosa polmonare. Il doppler tissutale, che permette di calcolare la velocità di movimento del miocardio e i parametri di deformazione come lo strain e lo strain rate, rappresenta una metodica estremamente sensibile per valutare la contrattilità miocardica. Infatti, lo strain, ovvero la variazione della lunghezza di un segmento miocardico rispetto alla lunghezza originale, è un parametro aggiuntivo per valutare la deformazione cardiaca

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

Per quanto riguarda, invece, gli esami di seconda linea, tra questi rientrano la RMN cardiaca, la SPECT, la PET, la TC torace, il cateterismo cardiaco destro e la biopsia endomiocardica.

L'importanza della risonanza magnetica cardiaca risiede nell'alta sensibilità di questo test rispetto all'ecocardiografia tradizionale in 2D. Tramite le sequenze di Late Gadolinium Enhancement (LGE) è possibile visualizzare le aree di fibrosi miocardica in cui il mezzo di contrasto persiste a distanza di tempo (10-20 minuti). In queste sequenze il segnale del miocardio ventricolare sano è annullato, quindi appare di colore scuro, mentre nelle aree patologiche di accumulo del mdc le immagini appaiono iperintense, ovvero chiare. Invece, le immagini T2 pesate permettono di identificare le lesioni infiammatorie tipiche della miocardite, di misurare la frazione di eiezione (FE) e il volume delle camere. La RMN cardiaca è diventata ad oggi il gold standard per la valutazione quantitativa della funzionalità ventricolare destra e delle sue modifiche strutturali. Inoltre, tramite le tecniche di perfusione è possibile evidenziare eventuali deficit perfusionali.

La SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) con Tallio-201 può essere utilizzata per la valutazione perfusionale e conseguentemente l'identificazione di aree di ischemia miocardica. È stato effettuato uno studio che ha evidenziato che il 60% dei pazienti sottoposti a SPECT presentava segni di deficit perfusionali, presumibilmente non da patologia coronarica. L'uso di apparecchi ibridi costituiti da PET e RMN può aiutare a distinguere le cicatrici fibrose dalle lesioni infiammatorie attive.

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

Infine, la biopsia endomiocardica consente di valutare la presenza di fibrosi e l'iperplasia intinale delle piccole arterie coronariche intramiocardiche. Permette inoltre di distinguere tra interessamento fibrotico e interessamento infiammatorio in corso di lesione miocardica. Uno studio recente sostiene che questa metodica è anche in grado di individuare l'interessamento cardiaco in una fase precoce di malattia, quando ancora non risultano alterazioni patologiche all'ECG o all'ecocardiografia. [44, 65]

### *CAPITOLO 3*

## **SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY**

La speckle tracking echocardiography (TSE) è una tecnica ecocardiografica avanzata e non invasiva che permette una più rapida e accurata valutazione, rispetto alle tecniche standard, della funzione atriale e ventricolare, in maniera indipendente dall'angolo di insonazione e dai movimenti di traslazione "in plane".

Questa metodica si basa sull'interazione tra il fascio di ultrasuoni e il tessuto miocardico, che produce markers acustici detti "speckles". Gli speckles possono essere tracciati nel loro spostamento durante tutte le fasi del ciclo cardiaco grazie ad appositi software.

Prima dell'introduzione della TSE solamente la tecnica del tagging alla RMN cardiaca riusciva ad evidenziare la deformazione cardiaca in maniera angolo indipendente; tuttavia, l'utilizzo rimaneva comunque limitato per via dei costi e della ridotta disponibilità dei macchinari. Dunque, sono numerosi i vantaggi che sono stati ottenuti con l'introduzione della TSE: primo tra tutti la possibilità di studiare in 2D gli spostamenti di punti della muscolatura cardiaca durante ogni fase del ciclo cardiaco e calcolare in maniera angolo indipendente la deformazione cardiaca attraverso la misurazione della distanza tra gli speckles del segmento preso in esame. In più, per la prima volta è stato possibile ottenere la ricostruzione della deformazione spaziale del miocardio ventricolare sinistro nei diversi piani dello spazio (longitudinale, radiale, circonferenziale e rotazionale). Inoltre, la TSE, essendo una metodica semiautomatica, garantisce un'analisi con una minore variabilità inter- e intra-operatore. [66]

Tra i limiti della metodica rientrano: la dipendenza dalla qualità dell'immagine bidimensionale, la risoluzione ridotta della parete laterale nella funzione longitudinale del ventricolo sinistro e la dipendenza dal frame rate, dato che frame rate bassi determinano instabilità dei pattern speckle, mentre frame rate troppo alti riducono la risoluzione dell'immagine.

Gli speckles possono essere identificati in un'intera regione e seguiti per tutta la durata del ciclo cardiaco, registrando le immagini 2D con una risoluzione temporale di 40-80 frame per secondo (fps). Infatti, in questo modo due frame consecutivi sono

temporalmente vicini e il software può riconoscere le minime variazioni degli speckles. Tutto ciò può essere contemporaneamente fatto su numerose regioni diverse. Una volta identificate le differenti regioni si possono calcolare diversi parametri, quali la deformazione (o strain) percentuale e la frequenza della deformazione (o strain rate). [67]

### 3.1 Strain e strain rate

In matematica, lo strain esprime la deformazione di un oggetto rispetto alla forma e alle dimensioni originali. Un oggetto unidimensionale, ovvero una linea, può deformarsi solo in una direzione, accorciandosi o allungandosi. Questo fenomeno può essere descritto con l'equazione di Lagrangian, ovvero  $\varepsilon = (L-L_0) / L_0$ . In questa equazione  $\varepsilon$  rappresenta lo strain,  $L$  la lunghezza dell'oggetto dopo la deformazione e  $L_0$  la lunghezza dell'oggetto al tempo zero.

In medicina, lo strain indica la deformazione del miocardio durante la fase di contrazione o di rilasciamento. Lo strain è un indice che misura l'entità della deformazione del segmento in esame e, pertanto, viene espresso come valore percentuale. Nella valutazione della funzione longitudinale valori negativi di strain indicano un accorciamento o una compressione miocardica, mentre valori positivi indicano un allungamento o un'espansione.

Invece, con strain rate si intende la frequenza con cui si verifica la deformazione nell'unità di tempo. È indicato dal simbolo  $\varepsilon'$  e si misura in  $s^{-1}$ .

Lo strain è influenzato dalle variazioni di precarico e postcarico e dalla rigidità di parete; al contrario, lo strain rate risulta indipendente dalle variazioni del postcarico e si avvicina maggiormente agli indici di contrattilità cardiaca, che altrimenti potremmo valutare esclusivamente con metodiche invasive. Tuttavia, bisogna anche sottolineare che lo strain rate risulta in effetti meno riproducibile e pertanto meno utilizzato negli studi. [66, 67]

### 3.2 Deformazione ventricolare

Il miocardio ventricolare presenta un'organizzazione estremamente complessa, con fasci di fibre che formano un'elica destrorsa subendocardica e un'elica sinistrorsa subepicardica, mentre nella parte centrale del miocardio l'andamento delle fibre è circonferenziale.

La contrazione dei fasci di fibre garantisce la deformazione del cuore secondo i piani longitudinale, radiale e circonferenziale. [Figura 6] Inoltre, durante la sistole si manifesta una rotazione che coinvolge l'apice in senso antiorario e la base in senso orario ("twisting"); mentre in diastole questa rotazione viene restituita in senso opposto ("untwisting"). [67, 68]

La deformazione sul piano longitudinale (longitudinal strain, LS) rappresenta la deformazione del miocardio dalla base all'apice del ventricolo lungo il suo asse longitudinale. Durante la sistole le fibre miocardiche ventricolari si accorciano con un movimento di traslazione baso-apicale con conseguente riduzione della distanza degli speckles; avviene il contrario in diastole, con aumento della distanza. Questo fenomeno è rappresentato da curve ad andamento negativo nella fase di sistole e positivo in diastole.

Lo strain può essere valutato nelle sezioni apicali 2, 3 e 4 camere. È possibile calcolare sia il valore dello strain relativo a ciascuno dei 17 segmenti del ventricolo sinistro sia il valore globale, che viene chiamato Global Longitudinal Strain (GLS). Questo parametro è stato recentemente validato come indice qualitativo della funzione globale sistolica del ventricolo sinistro. [figura 6A]

Lo Strain Radiale (RS) rappresenta la deformazione miocardica in senso radiale, verso il centro della cavità ventricolare; dunque, descrive l'ispessimento e l'assottigliamento della parete ventricolare durante il ciclo cardiaco. In sistole si verifica l'ispessimento radiale del miocardio, che provoca un aumento della distanza tra gli speckles, dunque le curve hanno un andamento positivo; al contrario, in diastole si verifica l'assottigliamento radiale del miocardio e la diminuzione della distanza tra gli speckles, con un aspetto negativo delle curve di strain radiale. Anche in questo caso si utilizzano delle sezioni in asse corto, dalla base all'apice. [figura 6B]

Lo strain circonferenziale (CS) rappresenta l'accorciamento delle fibre miocardiche in senso circonferenziale. Di conseguenza, anche in questo caso, durante la sistole si verifica una riduzione della distanza tra gli speckles, con andamento negativo delle curve di strain; mentre, in diastole al contrario si verifica l'opposto, con aspetto positivo delle curve. Anche in questo caso si utilizzano le sezioni in asse corto. Come per lo strain longitudinale è possibile calcolare anche il valore globale dello strain circonferenziale, che prende il nome di Global Circumferential strain (GCS). [69] [figura 6C]

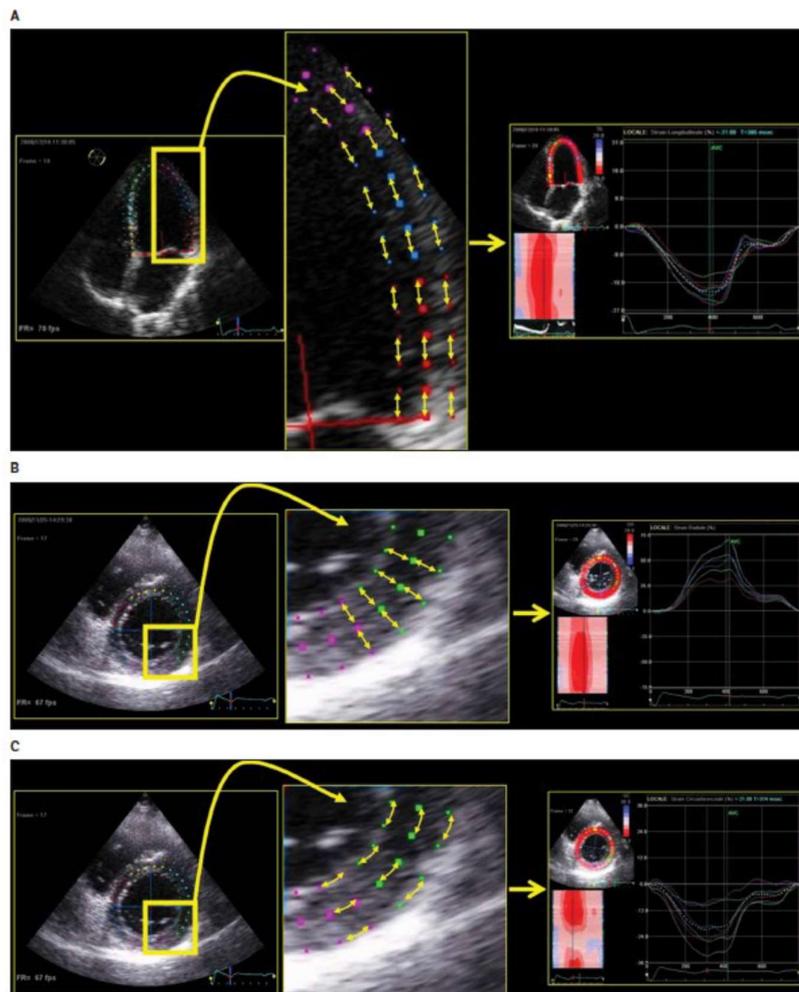


Figura 6. Immagine A: Sezione apicale 4 camere per la misurazione dello strain longitudinale mediante STE. Immagine B: Sezione in asse corto per la misurazione dello strain radiale. Immagine C: Sezione in asse corto per la misurazione dello strain circonferenziale. [69]

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

L'analisi mediante STE può essere effettuata on-line oppure off-line. Le immagini 2D devono essere acquisite con un frame rate di circa 40-80 fps per evitare la perdita degli speckles tra un frame e il successivo e per scongiurare la riduzione della qualità dell'immagine.

Per lo studio del LS è opportuno acquisire innanzitutto una sezione apicale asse lungo (3 camere) che permette di individuare la valvola aortica e la sua chiusura, che viene inclusa nella scansione, corrispondente alla telesistole. Successivamente si acquisiscono le sezioni 4 camere e 2 camere. Il momento telesistolico identificato con la prima sezione viene automaticamente riportato dal software nelle altre due sezioni, in modo da consentire l'interpretazione dei fenomeni meccanici nel ciclo cardiaco. È necessario anche acquisire due sezioni parasternali asse corto, una a livello basale (sul piano valvolare mitralico) e una a livello apicale (distalmente ai muscoli papillari). Queste sezioni sono utili soprattutto per la misurazione del CS e del RS.

I software permettono di effettuare una valutazione completamente automatica del LS, opzione che garantisce una maggiore riproducibilità, oppure si può scegliere una valutazione semi-automatica in cui il bordo miocardico viene definito o corretto manualmente dall'operatore. La valutazione del LS viene effettuata delimitando il bordo endocardico; ciò consente al software di identificare una regione di interesse (ROI). All'interno della ROI il software riconosce in automatico gli speckles, ne segue il movimento e calcola lo strain longitudinale. Se il calcolo viene effettuato su tutte e tre le sezioni apicali, il software in automatico genera una rappresentazione topografica del LS, denominata *bull's eye*, nella quale i segmenti apicali si trovano al centro e quelli basali all'esterno. Si può scegliere tra un *bull's eye* a 18 segmenti (6 a sezione) oppure a 17. Oltre allo strain di ogni singolo elemento è possibile calcolare la media degli strain regionali, ottenendo il GLS, che misura in media -19.7% (IC 95% da -20.4% a -18.9%).

Con l'introduzione di alcuni nuovi software è possibile andare a misurare le curve di strain relativamente ad ogni strato della parete cardiaca, che infatti mostra fisiologicamente una gradualità tra i vari strati: l'endocardio mostra la variazione di spesso maggiore, mentre l'epicardio quella minore. A dimostrazione di ciò, i valori di GLS presentano un gradiente epi-endocardico. L'introduzione di questa possibilità si è

dimostrata particolarmente utile per valutare in maniera più accurata le minime alterazioni endocardiche quando esse, essendo ancora poco estese, non inficiano sul picco globale, come ad esempio nei pazienti diabetici, ipertesi e coronaropatici.

Nonostante la STE sia nata per la valutazione della deformazione miocardica ventricolare sinistra, è possibile utilizzarla anche per la misurazione dello strain del ventricolo destro e delle camere atriali. Per l'analisi dello strain delle suddette camere si utilizza sempre lo stesso software di valutazione del ventricolo sinistro; questo necessita di alcuni accorgimenti.

Lo strain longitudinale ventricolare destro (RVLS – Right Ventricular Longitudinal Strain) viene calcolato in maniera analoga al corrispettivo sinistro, con buoni risultati in termini di fattibilità e riproducibilità. Per questa camera i segmenti di interesse ottenuti nella sezione 4 camere sono 6, con altrettante curve di strain, per cui viene calcolata la media e si ottiene lo strain longitudinale globale del ventricolo destro.

Si può effettuare la medesima procedura anche sull'atrio sinistro. Dopo l'acquisizione delle immagini in apicale 2 e 4 camere si identifica una regione di interesse composta da 6 segmenti ciascuna, per un totale di 12 con altrettante curve; anche in questo caso, quindi, si calcola la media e si ottiene lo strain longitudinale globale dell'atrio sinistro. Si riconoscono due parametri di LS in riferimento all'atrio sinistro: il peak atrial longitudinal strain (PALS), misurato durante la sistole ventricolare, e il peak atrial contraction strain (PACS), misurato subito prima dell'inizio della contrazione atriale. [67]

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

La funzione del ventricolo sinistro può essere valutata in differenti modi dal punto di vista ecografico. Il parametro più utilizzato è certamente la frazione di eiezione (FE), calcolata mediante il metodo di Simpson biplano; consiste nel rapporto tra lo stroke volume (SV) e il volume telediastolico (VTD) del ventricolo sinistro. SV a sua volta deriva dalla differenza tra VTD e VTS (volume telesistolico). Da questo deriva che  $FE = (SV/VTD) \times 100$ . La FE rappresenta un parametro fondamentale in ambito cardiologico, in quanto viene utilizzato nelle linee guida per le scelte terapeutiche dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Il valore della FE come parametro per la valutazione della

funzionalità ventricolare sinistra è stato ampiamente discusso negli ultimi anni per via di alcuni limiti intrinseci: innanzitutto, la FE generalmente si riduce negli stadi avanzati di diverse patologie cardiovascolari, impedendo il riconoscimento precoce di queste condizioni; inoltre, il calcolo della FE dipende da diverse condizioni di carico che possono comportare difetti di sovrastima o sottostima della stessa. Infine, un altro limite è rappresentato dalla scarsa riproducibilità inter- e intra-operatore.

L'ecocardiografia speckle tracking 2D è stata suggerita come strumento utile proprio al superamento dei limiti imposti della FE. Tra i diversi parametri di strain, è stato dimostrato che il GLS è il parametro più utile clinicamente. Il GLS presenta valori negativi direttamente proporzionali alla funzionalità ventricolare. Questo parametro permette di valutare la complessità della funzione ventricolare sinistra in pazienti con cardiopatia non ischemica e si è anche rivelato un valido predittore di mortalità in diversi setting clinici. In una metanalisi è emerso che il GLS ha un valore prognostico superiore rispetto alla FE per valutare il rischio di morte per eventi cardiovascolari, la comparsa di aritmie maligne, il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, gli eventi coronarici acuti e la necessità di interventi per valvulopatie e trapianti di cuore. Inoltre, tramite l'analisi delle alterazioni dello strain longitudinale regionale si è in grado di definire non solo la sede ma anche l'estensione del danno a carico del miocardio. [70, 71]

### **3.5 GLS nella sclerosi sistemica**

Il cuore è uno degli organi maggiormente interessati in corso di sclerosi sistemica. In genere, questo non si manifesta con una patologia cardiaca severa, ma influisce comunque in maniera importante sulla prognosi di questi pazienti, con una mortalità di circa il 25%. L'eccessiva deposizione di matrice extracellulare causa, a livello cardiaco, una fibrosi irreversibile di entrambi i ventricoli, rigidità della parete e ipertrofia. La ridotta elasticità ventricolare determina una riduzione della funzionalità diastolica con aumento della pressione e del volume atriale. Se è presente interessamento del ventricolo destro, solitamente si ritrova anche ipertensione arteriosa polmonare, che impatta significativamente sulla prognosi.

La presentazione clinica della cardiomiopatia sclerodermica è estremamente variabile; dunque, questi paziente necessitano una valutazione specialistica che si avvale di analisi

laboratoristiche (misurazione dei peptidi natriuretici) e strumentali (ECG, ecocardiogramma, RMN cardiaca); tra questi, l'ecocardiografia rimane lo strumento più valido, in quanto economico, non invasivo, riproducibile e accurato. Tuttavia, sfortunatamente, molti parametri sia clinici che strumentali risultano normali finché la malattia non si trova in fase avanzata, rendendo difficile la diagnosi precoce e un trattamento tempestivo. Per questo motivo, risulta quanto più opportuno e impellente individuare parametri alternativi per intercettare il coinvolgimento cardiaco in fase precoce.

In uno studio condotto da Ricercatori dell'Università Politecnica delle Marche è stato analizzato il GLS come possibile strumento valido per individuare la disfunzione cardiaca precoce in questi pazienti. Sono stati esaminati 52 pazienti affetti da sclerosi sistemica (gruppo dei casi) e altrettanti pazienti sani (gruppo dei controlli), escludendo i pazienti con cardiopatia strutturale, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e ipertensione polmonare. Andando a confrontare i parametri ecocardiografici tradizionali (FE, TAPSE e FAC) non sono state evidenziate sostanziali differenze tra i due gruppi; al contrario, analizzando i valori di GLS dei ventricoli sinistro e destro sono emerse importanti differenze tra i due gruppi. In particolare, i valori nel gruppo dei casi erano significativamente ridotti rispetto al gruppo dei controlli (-19.2% vs -21.1% per il ventricolo sinistro e -18.2% vs -22.3% per il ventricolo destro). La riduzione dei valori del ventricolo di sinistra era presente nel 63% dei casi, mentre per il ventricolo destro nel 68% dei casi.

Da questo risultato è emerso che il coinvolgimento cardiaco subclinico è effettivamente molto frequente, soprattutto in riferimento ai segmenti basali (è presente un gradiente baso-apicale) di entrambi i ventricoli. Considerando un cut-off di GLS uguale a -20% si è visto che i pazienti sclerodermici hanno un rischio 2.5 volte superiore rispetto ai pazienti sani di avere una disfunzione sistolica subclinica del ventricolo sinistro e un rischio 3.3 volte superiore per il ventricolo destro. La riduzione del GLS in entrambi i ventricoli conferma l'ipotesi che la riduzione della deformazione miocardica sia secondaria al danno cardiaco primario causato dalla malattia e non un effetto secondario alle complicanze polmonari e renali. [72]

Il GLS può essere utilizzato per valutare la progressione del danno cardiaco nei pazienti con sclerosi sistemica, come riportato in uno studio condotto nel 2020, in cui 72 pazienti

affetti da SSc sono stati sottoposti ad un esame ecocardiografico standard e alla misurazione del GLS al momento della diagnosi e durante il follow up.

Lo studio ha mostrato che i parametri ecocardiografici standard non avevano subito variazioni statisticamente significative e, dunque, rientravano nel range di normalità; mentre i valori di GLS, già ridotti alla prima misurazione, hanno subito un ulteriore decremento in corso di follow up, a testimonianza di una progressione del danno.

Il valore di GLS del ventricolo sinistro è passato da un valore pari a -19.8% a -18.7%, mentre il valore del ventricolo destro si è ridotto da -20.9% a -18.7%. La riduzione è risultata più marcata a livello endocardico in entrambi i ventricoli.

Quest'ultimo dato supporta l'ipotesi che la disfunzione microvascolare sia l'effettiva causa del danno cardiaco primario da SSc. Come ulteriore conferma, nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 i valori di GLS osservati risultano effettivamente peggiori rispetto ai pazienti non diabetici. Questa correlazione non sorprende, in effetti, in quanto sia la sclerodermia sia il diabete causano disfunzioni del microcircolo cardiaco e possono pertanto contribuire in maniera sinergica al peggioramento dello strain ventricolare. [73]

In un altro studio condotto su 234 pazienti affetti da SSc si è registrato un peggioramento significativo del GLS nel corso del follow up (di 2.3 anni in media), mentre i valori della FE sono rimasti sostanzialmente identici. In particolare, nel 19% dei pazienti la riduzione del GLS osservata è stata  $\geq 15\%$  rispetto al baseline, accompagnato anche da un peggioramento del funzionamento di altri distretti coinvolti e delle condizioni generali dei pazienti. [74]

L'individuazione del coinvolgimento cardiaco subclinico, dunque, può contribuire ad una migliore stratificazione del rischio globale dei pazienti affetti da SSc e conseguentemente a migliorare le strategie terapeutiche per questi pazienti. Per ottenere ciò, il GLS valutato con l'ecocardiografia speckle tracking bidimensionale si sta affermando sempre di più come lo strumento più corretto da utilizzare.

Per questo motivo, la valutazione del GLS dovrebbe entrare a pieno titolo nell'algoritmo diagnostico del coinvolgimento cardiaco in corso di sclerosi sistemica, sia in fase diagnostica sia durante il monitoraggio del paziente. [75]

## *CAPITOLO 4*

### **STUDIO CLINICO**

La sclerosi sistemica è un disordine autoimmune cronico di eziologia ignota, caratterizzato da un diffuso danneggiamento microvascolare e altrettanto importante deposizione di matrice extracellulare a livello di cute e organi interni, tra cui il tessuto cardiaco.

Il coinvolgimento cardiaco colpisce tra il 15% e il 35% dei pazienti e costituisce il 26% delle cause di morte di questi pazienti. Il coinvolgimento cardiaco è studiato al meglio mediante l'ecocardiografia, che risulta estremamente utile per la valutazione dei pazienti con danno clinico evidente; tuttavia, i parametri ecocardiografici standard non identificano quei pazienti con danno cardiaco subclinico.

Per questo motivo, l'attenzione si è focalizzata sulla ecocardiografia speckle tracking, tecnica ecocardiografica avanzata in grado di studiare la funzionalità contrattile cardiaca e, mediante le variazioni del global longitudinal strain (GLS), di intercettare quei pazienti a rischio di progressione del danno cardiaco, ma ancora asintomatici. Ad oggi, il GLS è stato validato come marker preciso ed economico della disfunzione biventricolare nei pazienti con SSc senza altre patologie cardiache note, permettendo quindi di individuare precocemente la malattia. Inoltre, un recente studio ha dimostrato che il valore del GLS peggiora nel tempo anche qualora il paziente sia asintomatico, suggerendo una progressione di malattia.

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

## **4.1 Metodi**

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

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

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

Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale ed è stato condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso informato.

## **4.2 Raccolta dei dati**

Ciascun paziente arruolato è stato sottoposto ad una serie di visite cardiologiche presso l'ambulatorio dedicato dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona. Il periodo di osservazione va da Giugno 2016 a Febbraio 2022. È stata utilizzata una piattaforma web dedicata, in conformità alla normativa nazionale sul trattamento dei dati personali.

Per ogni paziente arruolato sono stati raccolti i dati anagrafici (data di nascita, sesso, età al momento dell'arruolamento), le caratteristiche generali (altezza, peso, BMI, BSA) e sono stati condotti anamnesi ed esame obiettivo.

L'anamnesi si è soffermata sui fattori di rischio cardiovascolare di ogni paziente, sia quelli non modificabili (familiarità), sia quelli modificabili (abitudine tabagica, sovrappeso o obesità, diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia). In più, i pazienti sono stati interrogati circa la presenza di sintomi di possibile derivazione cardiologica, quali

dispnea, affaticamento, dolore toracico, cardiopalmo, sincopi. Infine, sono state raccolte informazioni circa l'anamnesi patologica prossima e remota e l'anamnesi farmacologica, il tutto con particolare riguardo alla caratterizzazione della sclerosi sistemica (soprattutto presentazione clinica e profilo anticorpale).

Per ogni visita sono stati richiesti e visionati gli esami di laboratorio, in particolare: emocromo (emoglobina, ematocrito, piastrine), elettroliti (sodio, potassio), markers di funzionalità renale (eGFR, creatinina), profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi), profilo glucidico (glicemia, emoglobina glicata), peptidi natriuretici (BNP, NT-pro-BNP), indici di flogosi (PCR).

Il rischio a 10 anni di malattie cardiovascolari fatali è stato calcolato in base al grafico SCORE per i Paesi a basso rischio. La fibrosi cutanea è stata valutata mediante il Rodnan modified skin score (mRSS), che è stato eseguito da un valutatore esperto. Al fine di definire l'attività della malattia nei pazienti, è stato stabilito un cut-off  $\geq 2,5$  per identificare i pazienti con malattia attiva. L'interessamento esofageo è stato valutato mediante video-fluorografia 21 e TC. Il coinvolgimento polmonare è stato valutato mediante TC e diffusione del monossido di carbonio polmonare (DLCO). I pazienti con alta probabilità di ipertensione polmonare all'ecocardiogramma sono stati indirizzati all'esecuzione del cateterismo cardiaco destro e del test di vasoreattività al fine di diagnosticare e classificare la patologia.

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

#### **4.3 Imaging ecocardiografico**

Due operatori esperti hanno eseguito tutti gli esami ed estratto i dati bidimensionali, Doppler e speckle tracking. L'esame è stato condotto con il paziente in decubito laterale sinistro e supino, utilizzando una sonda ecografica monoplano da 4 MHz di Vivid E 65 (GE Medical System, Milwaukee, USA). I loops digitali sono stati registrati per almeno tre battiti consecutivi. Durante l'esame è stato contemporaneamente registrata la seconda

derivazione elettrocardiografica, al fine di riuscire a sincronizzare le immagini ecocardiografiche con le varie fasi del ciclo cardiaco.

La frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro è stata calcolata con il metodo di Simpson biplano, sulle proiezioni apicali 2 e 4 camere; in particolare, si tratta della media risultante da almeno 3 misurazioni. La funzione sistolica del ventricolo destro è stata valutata mediante l'escursione sistolica del piano anulare tricuspide (TAPSE – Tricuspid antero-posterior systolic excursion) e mediante la frazione di accorciamento (FAC – Fractional Area Change). La funzione diastolica, invece, è stata valutata mediante doppler pulsato sulla valvola mitrale e tricuspide in modo da ottenere la velocità di riempimento ventricolare diastolico precoce (onda E) e tardiva (onda A) e poter calcolare il rapporto E/A. Infine, sono state anche calcolate la velocità E' dell'anello mitralico (media e valore assoluto del setto e della parete laterale), la velocità S' dell'anello tricuspide e il rapporto E/E'.

La fattibilità della tecnica di tracciamento frame-to-frame è stata ottenuta impostando la frequenza dei fotogrammi dei loop digitali per l'analisi speckle tra 60 e 80 fps.

Il GLS biventricolare è stato ricavato mediante l'analisi dei loops digitali grazie ad un software off-line (EchoPAC 13.0; GE Medical Systems, Milwaukee, USA). Solo i segmenti della parete libera sono stati utilizzati per i calcoli del GLS del ventricolo destro; il setto interventricolare è stato escluso.

La fattibilità delle deformazioni è stata del 96,5% per il LV e 92,6% per la RV. La riproducibilità intra-osservatore era del 2,5% e quella inter-osservatore del 3,1%.

#### **4.4 Analisi Statistica**

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

Le variabili qualitative sono state descritte come percentuale assoluta o relativa. Le variabili quantitative sono state descritte come media e deviazione standard o mediana e scarto interquartile (dal primo al terzo quartile), a seconda dei casi.

Sono stati utilizzati modelli di regressione di Cox per testare l'associazione tra GLS biventricolare e gli esiti cardiaci. Le associazioni derivate dall'analisi di regressione univariata sono state poi aggiustate per le principali variabili, come età, sesso, variante della SSc e frazione di eiezione, in modo da condurre l'analisi multivariata. Per i risultati statisticamente significativi venivano poi costruite le rispettive curve ROC al fine di individuare il miglior cut-off per i valori di GLS dei ventricoli correlati agli esiti. I cut-off calcolati sono stati in seguito utilizzati come variabili indipendenti per riprodurre le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per ogni endpoint, con l'obiettivo di fornire soglie accurate per l'uso nella pratica clinica.

Per ogni analisi sono stati considerati statisticamente significativi i risultati con p-value < 0.05, calcolato su entrambe le code.

## **4.5 Risultati**

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

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

Il BMI medio dei pazienti è risultato essere  $23.1 \pm 4.34$ .

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

Sono stati studiati numerosi parametri laboratoristici e i valori più rilevanti sono risultati quello del BNP, che in media era 76 (21 – 273.76) e della creatinina, corrispondente a  $0.76 \pm 0.26$ .

<b>Pazienti arruolati (numero)</b>	164
<b>Sesso (F:M)</b>	148:15
<b>Età alla presa in carico (anni)</b>	58.83 ± 14.00
<b>BMI</b>	23.1 ± 4.34
<b>Ipertensione arteriosa</b>	57 (35,2%)
<b>Dislipidemia</b>	35 (21,6%)
<b>Diabete mellito 2</b>	8 (4,9%)
<b>Abitudine tabagica</b>	16 (9,8%)
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.76 ± 0.26
<b>BNP (pg/ml)</b>	76 (21 – 273.76)

#### 4.5.2 Caratteristiche della sclerosi sistemica

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

Per ciascun paziente è stato valutato l'interessamento cutaneo e degli organi interni. In particolare, è emerso che le ulcere digitali erano presenti in 97 pazienti (59,1%), l'interessamento esofageo in 114 pazienti (69,5%) e l'interessamento polmonare in 98 pazienti (59,8%). Viene, dunque, confermata la tendenza generale che vede la cute, il polmone e il tratto digerente come quelli più frequentemente colpiti dalla malattia.

Per ogni paziente è stato anche valutato il profilo anticorpale, che ha evidenziato come gli anticorpi antinucleo (ANA) siano di fatto i più espressi, essendo positivi nell'87,2% dei pazienti (ovvero 143 soggetti). In seguito, troviamo gli anticorpi anti-Sc170, presenti nel 39% della popolazione (64 pazienti) e gli anticorpi anti-centromero (ACA), positivi nel 34,8% della popolazione (57 pazienti).

<b>Diagnosi di sclerodermia</b>	164 (100%)
<b>Tempo trascorso dalla diagnosi (anni)</b>	8.72 (1.68 - 13)
<b>Ulcere digitali</b>	97 (59,1%)
<b>Interessamento esofageo</b>	114 (69,5%)
<b>Interessamento polmonare</b>	98 (59,8%)

<b>ANA+</b>	143 (87,2%)
<b>ACA+</b>	64 (39%)
<b>Anti Scl70</b>	57 (34,8%)

#### 4.5.3 GLS e mortalità

Il GLS del ventricolo sinistro è risultato associato ad un aumento del rischio di morte per tutte le cause (HR 1,19; 95% CI 1,05 - 1,35;  $p = 0.007$ ); l'associazione è rimasta statisticamente significativa anche dopo l'aggiustamento per età, sesso, variante di SSc e frazione di eiezione (HR 1,16; 95% CI 1.01 - 1.34;  $p = 0.04$ ). Un valore di cut-off di -19,5% è stato selezionato come il più accurato nel predire il decesso (sensibilità 72%, specificità 62%; AUC 0,645). I pazienti con un GLS sinistro più alto di -19,5% (indicativo di una riduzione della funzione ventricolare) avevano un rischio di morte 6,3 volte maggiore nel periodo di follow-up (6,4% vs 40,1%;  $p=0.003$ ). [Figura 7]

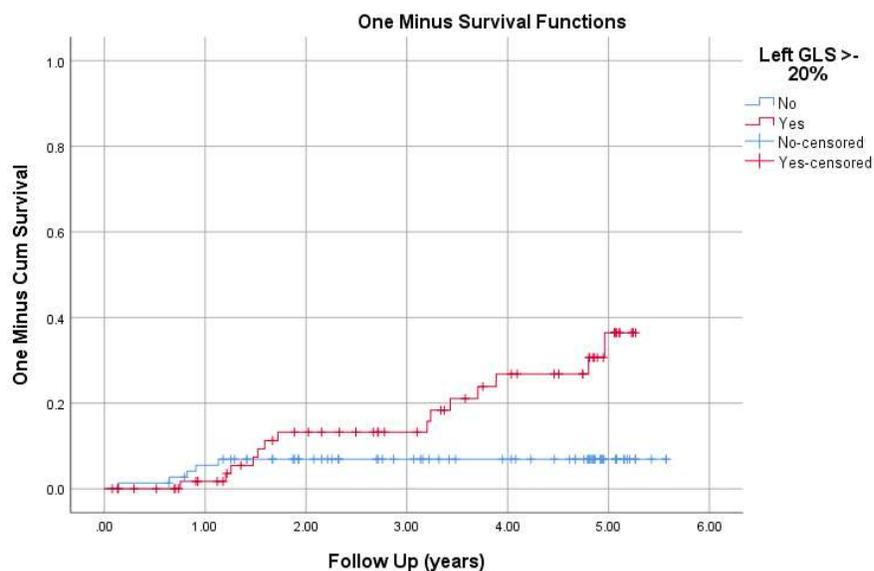


Figura 7. Curva di sopravvivenza Kaplan – Meyer

Anche il GLS del ventricolo destro presentava un'associazione statisticamente significativa con il rischio di morte per tutte le cause (HR 1,08; 95% CI 1,02 - 1,14;  $p = 0.009$ ), associazione che è rimasta presente anche quando l'analisi è stata aggiustata per età, sesso, variante SSc e TAPSE (HR 1,09; 95% CI 1,002 - 1,176;  $p = 0.04$ ). È stato selezionato un valore di -19,1% come il più accurato nel predire il decesso (sensibilità 72%, specificità 70%; AUC 0,695). I pazienti con un GLS destro maggiore di -19,1% avevano un rischio di morte aumentato di 6,1 volte nel periodo di follow-up (9,0% vs. 54,6%;  $p = 0.001$ ). [Figura 8].

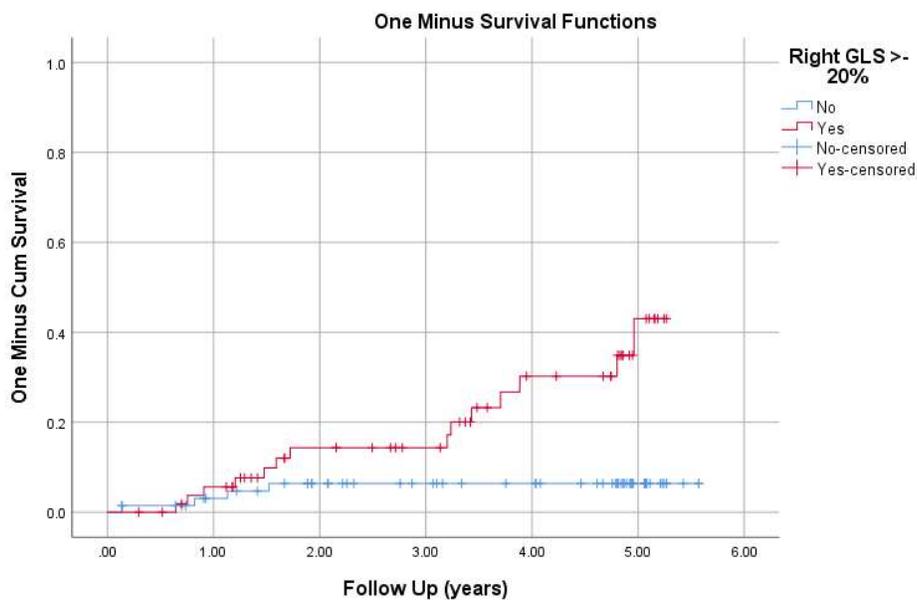


Figura 8. Curva di sopravvivenza Kaplan – Meyer

	ANALISI UNIVARIATA			ANALISI MULTIVARIATA		
	HR	95% Confidence Interval	p-value	HR	95% Confidence Interval	p-value
GLS VS	1.19	1.05-1.35	0.007	1.16	1.01-1.34	0.04
GLS VD	1.08	1.02-1.14	0.009	1.09	1.002-1.176	0.04

#### 4.5.4 GLS e ospedalizzazione per cause cardiovascolari

All'analisi di regressione univariata di Cox, il GLS del ventricolo sinistro era associata a un'incidenza maggiore di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (HR 1,15; 95% CI 1,01 - 1,31;  $p = 0.036$ ). L'associazione non è stata confermata quando aggiustata per variante SSc, sesso, età e frazione di eiezione (HR 1,10; 95% CI 0.952 - 1,25;  $p = 0.21$ ). Un valore di cut-off di -20% è stato selezionato come il più accurato nel predire i ricoveri per cause cardiovascolari (sensibilità 72%, specificità 55%; AUC 0,634). I pazienti con un GLS sinistro maggiore di questo valore avevano un rischio di morte 3,7 volte maggiore nel periodo di follow-up (10% vs 37%;  $p = 0.013$ ). [Figura 9]

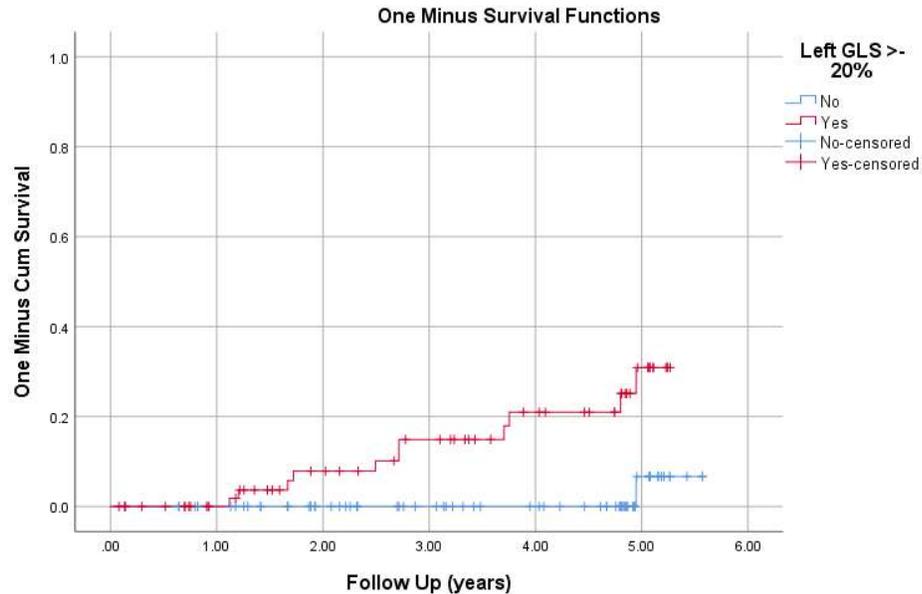


Figura 9. Curva di sopravvivenza Kaplan – Meyer

Il GLS del ventricolo destro ha presentato un'associazione significativa con un aumento del rischio di ospedalizzazione per motivi cardiovascolari (HR 1,07; 95% CI 1,03-1,12;  $p = 0.002$ ), anche quando aggiustato per età, sesso, variante SSc e TAPSE (HR 1,12; 95% CI 1,04 - 1,21;  $p = 0.002$ ). Un valore di cut-off di -19,7% è stato selezionato come il più accurato nel predire il rischio di ospedalizzazione (sensibilità 77%, specificità 62%; AUC 0,752). I pazienti con un GLS destro

maggiore di questo valore avevano un rischio di morte 4,6 volte maggiore nel periodo di follow-up (9,0% vs 41%;  $p = 0.001$ ). [Figura 10, 72 - 85]

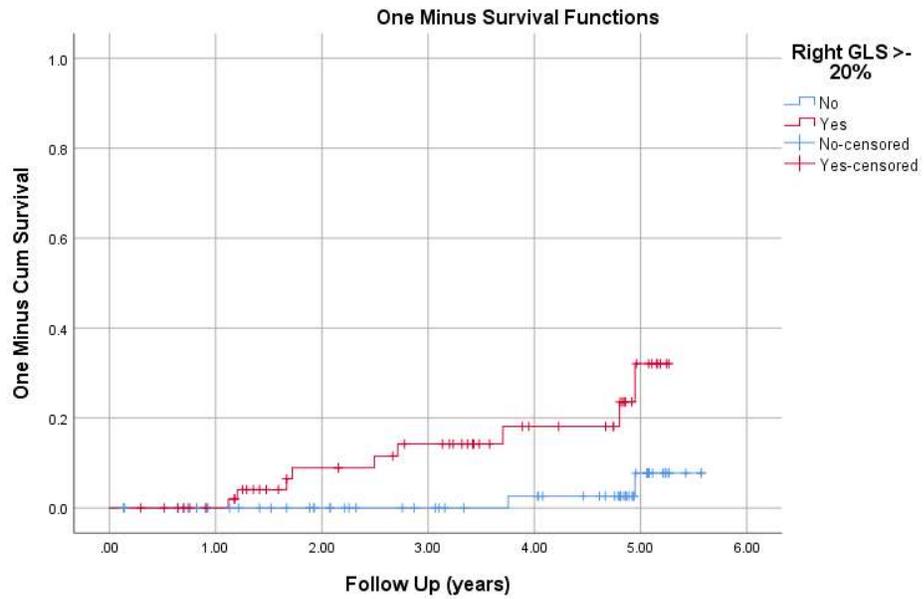


Figura 10. Curva di sopravvivenza Kaplan – Meyer

	ANALISI UNIVARIATA			ANALISI MULTIVARIATA		
	HR	95% Confidence Interval	p-value	HR	95% Confidence Interval	p-value
GLS VS	1.15	1.01-1.31	0.036	1.10	0.952-1.25	0.21
GLS VD	1.07	1.03-1.12	0.002	1.12	1.04-1.21	0.002

## 4.6 Discussione

Lo scopo del presente studio era quello di valutare l'efficacia del global longitudinal strain come predittore di mortalità e ospedalizzazione per cause cardiovascolari nei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

Da questo studio è emerso che il GLS di entrambi i ventricoli è in grado di predire la mortalità per tutte le cause nei pazienti affetti da sclerosi sistemica. Nello specifico, è stato osservato che al peggioramento di un punto percentuale di GLS del ventricolo sinistro corrisponde un aumento del rischio di morte pari all'11%, mentre il peggioramento di un punto percentuale del GLS del ventricolo destro si associa ad un aumento del rischio di morte pari all'8%.

Inoltre, sono stati individuati dei cut-off in grado di predire il rischio di mortalità. Il cut-off per il GLS del ventricolo sinistro è pari a -19,5%; questo valore è in grado di predire il rischio di morte con una sensibilità del 72% e una specificità del 62%. Invece, il cut-off individuato per il GLS del ventricolo destro è pari a -19,1% ed è in grado di predire il rischio di morte con una sensibilità del 72% e una specificità del 70%. L'individuazione dei cut-off consente di stratificare i pazienti a seconda del rischio e attuare strategie di follow-up e management adeguate al rischio individuale del paziente. Ne consegue che se un paziente presenta, ad esempio, un GLS del ventricolo sinistro di -15,0% richiede un maggior carico assistenziale rispetto a chi presenta un valore di -17,0%.

Invece, per quanto riguarda l'associazione del GLS con il rischio di ospedalizzazione per cause cardiovascolari, questa è risultata statisticamente significativa alle analisi univariata e multivariata per il ventricolo di destra; invece, per il ventricolo di sinistra è emerso un risultato statisticamente significativo solo dall'analisi univariata. Inoltre, è stato definito un valore di GLS maggiormente accurato da utilizzare come cut-off. In particolare, il valore corrisponde a -20% per il ventricolo sinistro, con una sensibilità del 72% e una specificità del 55%, mentre corrisponde a -19,7% per il ventricolo destro, con una sensibilità del 77% e una specificità del 62%. Il risultato non statisticamente significativo è lecito pensare che sia dovuto alla numerosità relativamente scarsa del campione in esame.

In conclusione, questo studio ha dimostrato il potenziale del global longitudinal strain nel predire la mortalità e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari nei pazienti affetti da sclerosi sistemica. Il basso costo e la rapida esecuzione lo rendono un ottimo parametro da utilizzare nella comune pratica clinica in quanto è in grado di fornire molte informazioni utili nella gestione dei pazienti affetti da SSc, soprattutto nella fase subclinica del danno cardiaco.

## ***BIBLIOGRAFIA***

1. Coi A, Barsotti S, Santoro M, et al. Epidemiology of systemic sclerosis: a multi-database population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Feb 17;16(1):90.
2. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.* 2019 Apr 18; 11:257-273.
3. Valesini G., Valentini G. *Reumatologia per studenti e medici di medicina generale, III edizione.* S.l.: Idelson-Gnocchi, 2018.
4. Cockrill T, del Junco D, Arnett FC, et al. Influence of birth order, gravidity and parity on the development of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:4004.
5. Broen JC, Wolvers-Tettero IL, Geurts-van Bon L, et al. Skewed X chromosomal inactivation impacts T regulatory cell function in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2213-2216.
6. Elhai M, Avouac J, Walker UA, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:163-169.
7. Ramos PS, Silver RM, Feghali-Bostwick CA. Genetics of systemic sclerosis: recent advances. *Rheumatol.* 2015 Nov;27(6):521-9.
8. Salazar G, Mayes MD. Genetics, epigenetics, and Genomics of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 Aug;41(3):345-66.
9. Arnett FC, Gourh P, Shete S, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):822–7.
10. Feghali-Bostwick C, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003 Jul;48(7):1956-63.
11. Liu T, Dai W, Li C, et al. Baicalin Alleviates Silica-Induced Lung Inflammation and Fibrosis by Inhibiting the Th17 Response in C57BL/6 Mice. *J Nat Prod.* 2015 Dec 24; 78(12): 3049–57.

13. Li C, Du S, Lu Y et al. Blocking the 4–1BB Pathway Ameliorates Crystalline Silica-induced Lung Inflammation and Fibrosis in Mice. *Theranostics*. 2016 Sep 9; 6(12): 2052–2067. eCollection 2016.
14. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015 Sep;37(5):463-73.
15. Volkmann ER, Chang YL, Barroso N et al. Association of systemic sclerosis with a unique colonic microbial consortium. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2016;68:1483–92.
16. Andréasson K, Alrawi Z, Persson A, Jönsson G, Marsal J. Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:278.
17. Jimenez SA. Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis. *ISRN Rheumatol*. 2013 Sep 23; 2013:835948.
18. D. Pattanaik, M. Brown, B. C. Postlethwaite, and A. E. Postlethwaite, “Pathogenesis of systemic sclerosis,” *Frontiers in Immunology*, vol. 6, article no. 272, 2015.
19. P. Cipriani, P. Di Benedetto, P. Ruscitti et al., “The endothelialmesenchymal transition in systemic sclerosis is induced by endothelin-1 and transforming growth factor- $\beta$  and may be blocked by Macitentan, a dual endothelin-1 receptor antagonist,” *Journal of Rheumatology*, vol. 42, no. 10, pp. 1808–1816, 2015.
20. P. Cipriani, P. Di Benedetto, P. Ruscitti et al., “Macitentan inhibits the transforming growth factor- $\beta$  profibrotic action, blocking the signaling mediated by the ETR/T $\beta$ RI complex in systemic sclerosis dermal fibroblasts,” *Arthritis Research and Therapy*, vol. 17, p. 247, 2015.
21. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA Jr, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE.

- 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24122180; PMCID: PMC3930146.
22. Sobolewski P, Maślińska M, Wieczorek M, et al. Systemic sclerosis - multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia.* 2019;57(4):221-233.
23. Hochberg M. C. et al, *Rheumatology*
24. Wielosz E, Majdan M, Dryglewska M, et al. Overlap syndromes in systemic sclerosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018 Jun;35(3):246-250.
25. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699.
26. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond).* 2020 Nov;20(6):580-587. doi: 10.7861/clinmed.2020-0754. PMID: 33199324; PMCID: PMC7687329.
27. Herrick AL, Assassi S, Denton CP. Skin involvement in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: an unmet clinical need. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 May;18(5):276-285. doi: 10.1038/s41584-022-00765-9. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35292731; PMCID: PMC8922394.
28. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol.* 2018 Jul-Aug;36(4):459-474.
29. Hughes M, Allanore Y, Chung L, et al. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Apr;16(4):208-221.
30. Walker UA, Clements PJ, Allanore Y, Distler O, Oddis CV, Khanna D, Furst DE. Muscle involvement in systemic sclerosis: points to consider in clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep 1;56(suppl\_5): v38-v44. doi: 10.1093/rheumatology/kex196. PMID: 28992167; PMCID: PMC5850276.
31. Bratoiu, I.; Burlui, A.M.; Cardoneanu, A.; Macovei, L.A.; Richter, P.; Rusu-Zota, G.; Rezus, C.; Badescu, M.C.; Szalontay, A.; Rezus, E. The Involvement of Smooth Muscle, Striated Muscle, and the Myocardium in Scleroderma: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Oct 9; 23 (19):12011. doi: 10.3390/ijms231912011. PMID: 36233313; PMCID: PMC9569846.

32. Lóránd V, Cziráj L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014 Oct;43(10 Pt 2):e315-28.
33. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 Aug;41(3):507-18.
34. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Feb;44(1):15-28. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.002. PMID: 29149923; PMCID: PMC5728422.
35. Nassar M, Ghernautan V, Nso N, Nyabera A, Castillo FC, Tu W, Medina L, Ciobanu C, Alfishawy M, Rizzo V, Eskaros S, Mahdi M, Khalifa M, El-Kassas M. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: An updated review. *Medicine (Baltimore).* 2022 Nov 11;101(45): e31780. doi: 10.1097/MD.00000000000031780. PMID: 36397401; PMCID: PMC9666124.
36. Chrabaszc M, Małyszko J, Sikora M, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(4):532-548.
37. Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C. Kidney Involvement in Systemic Sclerosis. *J Pers Med.* 2022 Jul 10;12(7):1123. doi: 10.3390/jpm12071123. PMID: 35887620; PMCID: PMC9324204.
38. Hudson M, Ghossein C, Steen V. Scleroderma renal crisis. *Presse Med.* 2021 Apr;50(1):104063.
39. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Jun;44(6):687-94.
40. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 2019 Jan 18;20(1):13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7. PMID: 30658650; PMCID: PMC6339436.
41. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar 15;201(6):650-660. doi: 10.1164/rccm.201903-0563CI. PMID: 31841044; PMCID: PMC7068837
42. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):304-320.
43. Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F, Loffredo S, Abete P, Petretta M, Marone G, Bonaduce D, De Paulis A, Rossi FW, Tocchetti CG, Mercurio V. Pulmonary

- Hypertension Phenotypes in Systemic Sclerosis: The Right Diagnosis for the Right Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 22;21(12):4430. doi: 10.3390/ijms21124430. PMID: 32580360; PMCID: PMC7352262.
44. Perrone Filardi P. *Cardiologia per studenti e medici di medicina generale.* S.I.: Idelson-Gnocchi 2020
  45. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol.* 2014 Sep 26;6(9):993-1005.
  46. Gigante A, Navarini L, Margiotta D, Barbano B, Afeltra A, Rosato E. Female sexual dysfunction in systemic sclerosis: The role of endothelial growth factor and endostatin. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019 Feb;4(1):71-76. doi: 10.1177/2397198318776593. Epub 2018 Jun 1. PMID: 35382150; PMCID: PMC8922578.
  47. Perrone Filardi P. *Cardiologia per studenti e medici di medicina generale.* S.I.: Idelson-Gnocchi 2020.
  48. Kumar S, Singh J, Rattan S, et al. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Apr;45(7):883-898.
  49. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Apr;32(2):223-240.
  50. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):208-19.
  51. Allanore Y, Simms R, Distler O, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Apr 23; 1:15002.
  52. Poudel DR, Derk CT. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Nov;30(6):588-593.
  53. Van Leeuwen NM, Ciaffi J, Liem SIE, et al. Health-related quality of life in patients with systemic sclerosis: evolution over time and main determinants. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Aug 2;60(8):3646-3655.

54. Smolenska Z, Barraclough R, Dorniak K, et al. Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis: Diagnostic Tools and Evaluation Methods. *Cardiol Rev.* 2019 Mar/Apr;27(2):73-79.
55. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. EUSTAR group. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1897-1905.
56. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, et al. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014 Feb;40(1):87-102.
57. Cheng CY, Baritussio A, Giordani AS, et al. Myocarditis in systemic immune-mediated diseases: Prevalence, characteristics and prognosis. A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2022 Jan 5;21(4):103037.
58. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Feb;43(4):526-35.
59. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996 Nov;22(4):841-60.
60. Vacca A, Meune C, Gordon J, et al. Scleroderma Clinical Trial Consortium Cardiac Subcommittee. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jul;53(7):1172-7.
61. Plastiras SC, Moutsopoulos HM. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2021 Apr;10(1):17-25.
62. Eisen A, Arnson Y, Dovrish Z, et al. Arrhythmias and conduction defects in rheumatological diseases--a comprehensive review. *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Dec;39(3):145-56.
63. Sebestyén V, Szűcs G, Páll D, et al. Electrocardiographic markers for the prediction of ventricular arrhythmias in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Mar 1;59(3):478-486.
64. Butt SA, Jeppesen JL, Torp-Pedersen C, et al. Cardiovascular Manifestations of Systemic Sclerosis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2019 Sep 3;8(17): e013405.

65. Narváez J, LLuch J, Ruiz-Majoral A, et al. Increased Prevalence of Moderate to Severe Mitral and Aortic Valve Dysfunction in Systemic Sclerosis: A Case-control Study. *J Rheumatol*. 2021 Mar;48(3):394-401.
66. Hung G, Mercurio V, Hsu S, et al. Progress in Understanding, Diagnosing, and Managing Cardiac Complications of Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Dec 7;21(12):68.
67. Cameli M, Mandoli GE, Sciacaluga C, et al. More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? *Echocardiography*. 2019 May;36(5):958-970.
68. Cameli M, Mondillo S, Galderisi M, et al. L'ecocardiografia speckle tracking: roadmap per la misurazione e l'utilizzo clinico [Speckle tracking echocardiography: a practical guide]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017 Apr;18(4):253-269.
69. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two-dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010 May;96(9):716-22.
70. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Echocardiography Study Group Of The Italian Society Of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011 Jan;30(1):71-83.
71. Klaeboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr*. 2019 Mar;17(1):10-16.
72. Lo Gullo A, Rodríguez-Carrio J, Gallizzi R, et al. Speckle tracking echocardiography as a new diagnostic tool for an assessment of cardiovascular disease in rheumatic patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 May-Jun;63(3):327-340.
73. Guerra F, Stronati G, Fischietti C, et al. Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Oct;25(15):1598-1606.
74. Stronati G, Manfredi L, Ferrarini A, et al. Subclinical progression of systemic sclerosis-related cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Nov;27(17):1876-1886.

75. Van Wijngaarden SE, Ben Said-Bouyeri S, Ninaber MK, et al. Progression of Left Ventricular Myocardial Dysfunction in Systemic Sclerosis: A Speckle-tracking Strain Echocardiography Study. *J Rheumatol.* 2019 Apr;46(4):405-415.
76. Calabrò P, Cesaro A. Cardiac involvement in systemic sclerosis: 'early diagnosis-early management' approach. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Nov;27(17):1873-1875.
77. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG. Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1991;34(11):1371-1380. doi:10.1002/ART.1780341105
78. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 62):S48-53.
79. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809-1815. doi:10.1136/ard.2009.114264
80. Gabrielli A, Avvedimento E V., Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009;360(19):1989-2003. doi:10.1056/NEJMra0806188
81. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEP110
82. Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N, Tsiouris S, Fotopoulos A, Drosos AA. Heart involvement in systemic sclerosis: A combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol.* 2014;33(8):1105-1111. doi:10.1007/s10067-014-2666-3
83. Jiang X, Zhang F, Li Y, et al. Clinical assessment of cardiac impairment favored by two-dimensional speckle tracking echocardiology in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* October 2021. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAB724
84. Pussadhamma B, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R, Foocharoen C. Clinical Outcomes of Asymptomatic Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis

- Patients After a 2-Year Follow-Up (Extended Study). *Am J Med Sci.* 2021;362(6):576-583. doi:10.1016/J.AMJMS.2021.05.027
85. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
86. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* 2007;4(10):1623-1627. doi:10.1371/journal.pmed.0040296.