

La pelle "dura": un caso di sclerosi sistemica

Giovanni Di Giacinto

Medico di medicina generale
Mercatello sul Metauro (PU)

L.M. è un uomo di 49 anni, mio nuovo assistito da circa un anno. Ha goduto sempre di buona salute; negli ultimi anni ha praticato jogging quotidianamente. Svolge da oltre due decenni l'attività di muratore. Nell'ottobre del 2009 il paziente si è presentato in ambulatorio lamentando la comparsa, con l'esposizione alle basse temperature, di episodi di pallore delle dita delle mani, oltre a gonfiore e dolore.

All'esame obiettivo le dita si presentavano fredde, tumefatte e dolorabili.

Ho prescritto un trattamento con 6 metil-prednisolone 8 mg/die per dieci giorni e poi 4 mg/die per altri dieci giorni, con parziale attenuazione della sintomatologia dolorosa.

■ Peggioramento sintomatologico

Nel mese di novembre, con l'ulteriore abbassamento della temperatura ambientale, il paziente ritorna in ambulatorio, riferendo un peggioramento del dolore e del gonfiore delle dita delle mani, oltre all'aumento della frequenza e della durata degli episodi di sbiancamento, con difficoltà sempre maggiori nello svolgere l'attività lavorativa. Nel sospetto di un fenomeno di Raynaud "secondario", prescrivo alcuni esami di laboratorio.

• **Esami di laboratorio:** emocromo, VES, PCR, fibrinogeno, glicemia, transaminasi, gamma-GT, creatininemia, elettroforesi sieroproteica, fattore reumatoide, anticorpi anti-nucleo (ANA), esame urine completo: nei limiti della norma.

Tuttavia, nelle ultime settimane il pa-

ziente ha notato la comparsa di un indurimento della cute degli avambracci, braccia, addome, piedi, gambe e cosce (riferiva "la mia pelle è più dura"), che ho verificato e confermato obiettivamente durante la visita (*figure 1 e 2*).

Nel sospetto di una "sclerosi sistemica" ho indirizzato il paziente presso la Clinica reumatologica universitaria della Regione, dove è stato ricoverato per due settimane.

■ Degenza ospedaliera e diagnosi

Nel corso della degenza il paziente è stato sottoposto a diverse indagini.

• **Esami di laboratorio:** nei limiti della norma, con l'esclusione della positività degli ANA con titolo 1/160, con pattern omogeneo all'immunofluorescenza indiretta. Gli anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA) sono risultati negativi.

• **Capillaroscopia periungueale:** alterazioni strutturali dei capillari, con aspetti di "pattern sclerodermico", per il rilievo di iniziale disorganizzazione architettónica, microemorragie, capillari ectasici e alcuni megacapillari.

La radiografia del torace, le prove di funzionalità respiratoria con valuta-

zione della capacità di diffusione del CO, la TAC del torace ad alta risoluzione, la scintigrafia esofagea, l'ecocardiogramma hanno escluso un coinvolgimento degli organi interni.

La diagnosi che viene posta è di sclerosi sistemica all'esordio. Tendinopatia cronica ad impronta calcifica della cuffia dei rotatori.

Alla dimissione è stato indicato un trattamento farmacologico con methotrexate (MTX) 10 mg/settimana, folina 10 mg/settimana (il giorno successivo alla somministrazione del MTX), esomeprazolo 20 mg/die, pentossifillina 600 mg 2/die, tramadolo gocce al bisogno, oltre all'indicazione di evitare l'esposizione alle basse temperature, il fumo e l'assunzione di bevande contenenti teina o caffeina.

■ Nuova terapia

In gennaio, sotto il controllo dei colleghi reumatologi, il paziente ha iniziato un ciclo di infusione endovenosa di iloprost (una fiala in 250 cc di soluzione fisiologica al giorno per tre giorni consecutivi), per la programmazione del quale si è reso necessario il posizionamento di un port-a-cath, in corrispondenza della vena giugulare interna destra, essendo pressoché impossibile l'accesso venoso attraverso la cute sclerotica dell'avambraccio.

■ Secondo ricovero

Dopo un mese il paziente è tornato nel mio ambulatorio per la comparsa di dolore e tumefazione a livello della regione latero-cervicale destra omolateralmente alla sede di inserzione del port-a-cath.

Invio il paziente al Pronto soccorso dell'ospedale di zona, e i colleghi de-

Figura 1

Ispezzimento della cute delle dita e del dorso delle mani



Figura 2

Incapacità alla chiusura delle mani per l'ispessimento cutaneo



cidono per il ricovero.

È stato eseguito un ecocolor-Doppler dei tronchi sovra-aortici, che ha documentato la trombosi pressoché completa del tratto caudale della vena giugulare interna destra, con diffuso edema dei tessuti limitrofi e alcune linfadenopatie di aspetto reattivo in sede latero-cervicale omolaterale.

Il paziente è stato sottoposto a terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare e anticoagulanti orali, terapia antibiotica con teicoplanina e cefepime ev per il riscontro di un'emocoltura positiva per *Staphylococcus haemolyticus*.

È stato rimosso il port-a-cath e applicato un accesso venoso periferico in femorale sinistra, necessario per consentire temporaneamente la terapia endovenosa e per effettuare i prelievi ematici per il calcolo dell'INR.

Decorso clinico

In aprile viene effettuata un'angiografia (flebografica) dei vasi del collo, con evidenza di trombosi venosa parziale caratterizzata da difetti trombotici eccentrici-concentrici in sede periferica al terzo medio e distale della vena giugulare interna di destra.

Nello stesso mese è stato nuovamente posizionato un port-a-cath, attraverso il quale il paziente ha eseguito, in regime di ricovero, l'infusione endovenosa di iloprost, ad intervalli di 6-8 settimane, per tre giorni consecutivi e i prelievi ematici per la determinazione dell'INR.

Attualmente, il paziente ha sospeso il proprio lavoro e sono in corso le pratiche per il riconoscimento dell'invalidità civile.

Approfondimento

La sclerosi sistemica (ScS) è una malattia del tessuto connettivo, caratterizzata da una microangiopatia generalizzata e da un'aumentata deposizione di collagene a livello della cute e degli organi interni (apparato digerente, polmoni, cuore, reni). Il termine "scleroderma" è solitamente usato come sinonimo, a causa del

pressoché costante interessamento cutaneo.

> Caratteristiche cliniche

La sclerosi sistemica è una connettivite (come il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica, la sindrome di Sjögren, la polimiosite/dermatomiosite, la connettivite mista e le connettiviti indifferenziate), che generalmente si osserva in pazienti di età compresa tra 30 e 60 anni, con predilezione per il sesso femminile (4:1). Esordisce nella maggioranza dei pazienti con il fenomeno di Raynaud (FR).

L'interessamento cutaneo evolve in genere in tre fasi: edematosa, indurativa e atrofica. Alla palpazione la cute sclerodermica si presenta indurita e non sollevabile in pliche, tesa, liscia. Il volto diviene amimico, le labbra si assottigliano, si riduce l'ampiezza di apertura della rima orale.

Altre manifestazioni cutanee/sottocutanee che si possono osservare sono rappresentate dalle ulcere digitali, dalle alterazioni distrofiche delle unghie, dalle teleangiectasie e dai depositi di calcio sottocutanei (calcinosi).

L'impegno d'organo è rilevabile soprattutto a carico dell'apparato respiratorio (interstiziopatia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare), del cuore (pericardite, aritmie), del rene (crisi renale sclerodermica), dell'apparato gastroenterico (esofagite da reflusso, alterazioni della motilità esofagea, alterata motilità dell'intestino tenue, sindrome da malassorbimento secondario a crescita batterica), dell'apparato muscolo-scheletrico (artralgie, artrite).

In rapporto all'estensione della sclerosi cutanea la ScS viene distinta in due forme: la forma con sclerosi cutanea diffusa e la forma con sclerosi cutanea limitata, in passato denominata sindrome CREST (calcinosi, fenomeno di Raynaud, esofagopatia, sclerodattilia, teleangiectasie).

> Diagnosi

La diagnosi è alquanto facile nella fase di stato della malattia, nella quale l'impegno sclerotico simmetrico della cute coesiste con il fenomeno di Raynaud associato a lesioni ischemiche digitali e a manifestazioni o reperti

laboratoristici e/o strumentali di impegno degli organi interni.

Nella maggioranza dei pazienti con sclerosi sistemica il FR precede, da poche settimane a molti anni, la comparsa dei segni e sintomi della malattia. Tra il 5% e il 10% dei soggetti con fenomeno di Raynaud svilupperanno una connettivite, e in particolare una ScS. Infatti, il FR si osserva in circa l'85-95% dei pazienti con sclerosi sistemica e con connettivite mista e in circa un terzo di quelli con lupus eritematoso sistemico.

In un paziente con fenomeno di Raynaud due fattori sembrano rappresentare un valore predittivo per il susseguente sviluppo di una ScS: la positività degli ANA e le alterazioni dei capillari ungueali.

Gli ANA sono positivi in circa il 90% dei pazienti con ScS. Specifici ANA hanno mostrato essere predittivi per lo sviluppo dei sottotipi di ScS. In particolare, gli anticorpi anti-centromero sono frequentemente associati con la ScS a sclerosi cutanea limitata, mentre, tra gli anticorpi anti-ENA, gli anti-Scl 70 (o anti-topoisomerasi I) con la ScS a sclerosi cutanea diffusa.

La capillaroscopia periungueale permette lo studio morfofunzionale "in vivo" del microcircolo mediante stereomicroscopio con lampada a fibre ottiche.

Le anomalie capillaroscopiche indicative di una microangiopatia sclerodermica sono rappresentate dal disordine architetonico, dai megacapillari, dalle ectasie irregolari, dalla riduzione del numero dei capillari, dalle espressioni polimorfe di neoangiogenesi.

Alcuni autori hanno proposto di definire la ScS in fase precoce una condizione caratterizzata da FR in presenza di ANA "marcatori" (anti-centromero, anti-topoisomerasi I) o di tipiche alterazioni capillaroscopiche o, alternativamente, da FR anamnestico associato a entrambi i reperti.

Tra le indagini strumentali da eseguire per valutare l'evoluzione fibrotica degli organi interni, sia nei pazienti con "early ScS" sia nel decorso della malattia, vanno annoverate la scintigrafia esofagea, l'esame radiografico del torace, le prove di funzionalità respiratoria, la TAC ad alta risoluzione

Tabella 1

Criteri classificativi della sclerosi sistemica

Criterio maggiore

- Sclerosi cutanea prossimale (simmetrica) alle dita

Criteri minori

- Sclerodattilia
- Ulcere necrotiche alle dita
- Fibrosi bilaterale alle basi polmonari (Rx torace)

Diagnosi di sclerosi sistemica in presenza del criterio maggiore o di almeno due dei criteri minori

ne del torace, l'ecocardiogramma. La scintigrafia esofagea permette di rilevare l'eventuale presenza di turbe della motilità esofagea (ipoperistaltismo). L'esame radiografico del torace può fare osservare una fibrosi delle basi polmonari, che rappresenta uno dei criteri classificativi "minori" proposti dall'American College of Rheumatology nel 1980 per la diagnosi di malattia (tabella 1).

Le prove di funzionalità respiratoria possono rilevare una riduzione della capacità di diffusione polmonare del CO e/o una riduzione del FVC. La TAC ad alta risoluzione del torace permette di definire la presenza di un'alveolite (aspetto a "vetro smerigliato") o di una fibrosi interstiziale del polmone.

L'ecocardiogramma con studio eco-Doppler può rilevare un versamento pericardico, un'ipertensione arteriosa polmonare, in particolare in uno stadio tardivo della ScS a sclerosi cutanea limitata.

► Terapia

Al momento attuale non è disponibile una terapia in grado di influenzare il decorso della malattia, ma è possibile migliorare la qualità di vita dei pazienti sclerodermici attraverso l'utilizzo di farmaci "attivi" sulle singole manifestazioni della malattia.

I calcioantagonisti diidropiridinici, in particolare la nifedipina orale, dovrebbero essere i farmaci di prima scelta nel trattamento del FR in sog-

getti con sclerosi sistemica, avendo dimostrato di ridurre la frequenza e la severità degli episodi di vasospasmo acrale. Una valida alternativa a questi farmaci è rappresentata dall'ilo-prost, un potente analogo clinicamente stabile della prostaciclina I2, capace di ridurre la frequenza e la severità degli episodi di Raynaud ed efficace nel favorire la cicatrizzazione delle ulcere digitali.

Numerosi sono gli effetti farmacologici di questa molecola, che spiegano la sua capacità di migliorare il microcircolo, rappresentati dalla vasodilatazione, dall'inibizione piastrinica, dal blocco della migrazione leucocitaria, dalla riduzione dell'espressione di alcune molecole di adesione, dalla fibrinolisi e dalla protezione del danno endoteliale.

Il principale limite d'impiego di questo farmaco è rappresentato dall'obbligata somministrazione per via endovenosa mediante micropompa peristaltica esclusivamente in ambito ospedaliero, a cicli di durata variabile (3-5 ore), ripetuti ogni 6-8 settimane, essendo stato dimostrato che l'effetto benefico del trattamento persiste per settimane dopo l'infusione.

L'utilizzo della pompa peristaltica garantisce una velocità di infusione ben controllata e serve a prevenire seri effetti collaterali da vasodilatazione improvvisa ed eccessiva.

Alcuni studi clinici hanno riportato un miglioramento delle manifestazioni cutanee in soggetti con ScS nelle fasi iniziali di malattia trattati con methotrexate.

L'impiego degli inibitori della pompa protonica trova il suo razionale per la prevenzione della malattia da reflusso gastroesofageo, delle ulcere e delle stenosi esofagee.

I farmaci "procinetici" dovrebbero essere impiegati nei pazienti con disturbi soggettivi (disfagia, sintomi da reflusso, senso di precoce sazietà, ecc) correlati all'alterata motilità della muscolatura esofagea e alla disfunzione dello sfintere esofageo inferiore.

■ Conclusioni

La sclerosi sistemica è una patologia frequentemente preceduta dalla com-

parsa del fenomeno di Raynaud, come nel caso segnalato.

Nella valutazione clinica di un paziente con FR, il Mmg svolge un ruolo importante nella ricerca, attraverso un'anamnesi approfondita e un esame obiettivo accurato, di segni e/o sintomi di una connettivite all'esordio (edema duro delle dita, sclerodattilia, disfagia, rash malare, artralgie e/o artriti, xerostomia, xeroftalmia, ecc).

Nel caso riportato il coinvolgimento cutaneo si è sviluppato rapidamente, nell'arco di poche settimane, e ha avuto una distribuzione diffusa.

Tra gli esami di laboratorio gli ANA sono risultati positivi, pur in assenza di marcatori "specifici" (anti-centromero, anti-Scl 70).

La capillaroscopia periungueale ha rilevato la presenza di iniziali aspetti di "scleroderma pattern". La radiografia del torace, le prove di funzionalità respiratoria, la TAC ad alta risoluzione del torace, la scintigrafia esofagea e l'ecocardiogramma non hanno evidenziato, al momento, segni di coinvolgimento degli organi interni.

Dal punto di vista terapeutico i colleghi reumatologi hanno proposto un trattamento farmacologico con methotrexate, con l'intento di "migliorare" o, perlomeno, "rallentare" la progressione del danno cutaneo, con ilproprost in infusione endovenosa, ad intervalli di 6-8 settimane, per ridurre la frequenza e la severità degli episodi di vasospasmo e per prevenire la comparsa di ulcere trofiche a livello delle dita delle mani e con inibitori di pompa protonica, allo scopo di prevenire le possibili complicanze correlate alla disfunzione della motilità esofagea.

Recentemente sono state proposte le raccomandazioni dell'EULAR per il trattamento della ScS, alle quali si rimanda per un eventuale approfondimento (Kowal-Bielecka O et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group - EUSTAR - *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-8).

Bibliografia disponibile a pagina seguente

BIBLIOGRAFIA

1. Black CM. Scleroderma - clinical aspects. *J Intern Med* 1993; 234: 115-8.
2. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
3. Valentini G. La sclerosi sistemica in fase precoce. Criteri di definizione e approccio diagnostico. *Reumatismo* 2002; 54: 9-11.
4. Di Giacinto G. Gestione del fenomeno di Raynaud: dalla corretta diagnosi alla terapia. *Medicinae Doctor* 2004; 13: 22-5.
5. Wollersheim H, Thien T, Hoet MH et al. The diagnostic value of several immunological tests for antinuclear antibody in predicting the development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 535-41.
6. Grassi W, Del Medico PD, Izzo F et al. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 397-402.
7. Le Roy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-6.
8. Subcommittee for Scleroderma Criteria of American Rheumatism Association Diagnostic Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
9. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-8.
10. Thompson AE, Shea B, Welch V et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1841-7.
11. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.
12. Scorsa R, Caronni M, Mascagni B et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 503-8.
13. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 364-72.
14. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351-8.