



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



RASSEGNA

Algoritmo diagnostico della sclerodermia. Early Systemic Sclerosis: criteri di definizione e valutazione diagnostica

Algorithm for the Diagnosis of Scleroderma. Early Systemic Sclerosis: Definitions and diagnostic criteria

Domenico Galasso ^{a,*}, Salvatore Mazzuca ^b, Norma Marigliano ^c

^a *Direttore Emerito di Medicina Interna, AO "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro*

^b *Responsabile Medicina Interna, AO "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro*

^c *Facoltà di Farmacologia, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro*

Ricevuto il 17 gennaio 2010; accettato il 25 gennaio 2010
disponibile online il 2 luglio 2010

KEYWORDS

Acquired systemic inflammatory disease of connective tissue;
Scleroderma;
Early systemic sclerosis;
Capillaroscopy;
Early diagnosis.

Summary

Introduction: The term *scleroderma* derives from the Greek words *skleros*, which means hard, and *derma*, which means *skin*. It refers to an acquired systemic inflammatory disease of the connective tissue -also known as systemic sclerosis (SSc)- characterized by excessive collagen deposition in the skin and the internal organs that results in fibrosis. The typical vascular lesion in SSc leads to narrowing of the vessel lumen, intimal thickening, medial hypotrophy, and adventitial fibrosis of small muscular vessels, collagen deposition in the other matrix components of interstice, and the Raynaud phenomenon secondary to these widespread microvascular abnormalities. All these characteristics lead to a connective tissue re-modeling.

Discussion: Several clinical studies utilize the American Rheumatology Association's 1980 classification. However, these diagnostic criteria are unsatisfactory because they fail to take into consideration part of the disease spectrum. Early-phase SSc is characterized by the Raynaud phenomenon (in 90% of all patients), sclerodactyly, and positivity for SSc-specific autoantibodies (antinuclear antibodies, anti-topoisomerase I antibodies, anti-RNA polymerase I and III antibodies, anti-centromere antibodies, anti-fibrillarin antibodies, anti-PM-SCL antibodies).. It is necessary to reduce delays in the diagnosis of SSc.

Conclusions: Patients with red-flag positivity (Raynaud phenomenon and digital edema) require Phase I SSc screening, which consists in capillaroscopic assessment of possible microvascular abnormalities. The work-up will then focus on inflammatory indices, renal function tests, and

* Corrispondenza: v.le Brutium 46/A - 88100 Catanzaro.
E-mail: domenico.galasso@libero.it (D. Galasso).

internal organ involvement (echocardiography, high-resolution computed tomography of the chest, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide).

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

Aspetti eziopatogenetici, clinici e laboratoristici della malattia

Il termine sclerodermia, o sclerosi sistemica (*Systemic Sclerosis*, SSc), deriva dal greco *skleros*, duro, e *derma*, pelle. È una malattia infiammatoria sistemica acquisita del tessuto connettivo, caratterizzata da: eccessivo deposito di collagene nella cute e a livello di organi interni, con conseguente fibrosi; vasculopatia oblitterante dei vasi del microcircolo; iperplasia dell'intima; ipotrofia della media; fibrosi dell'avventizia delle arterie muscolari di piccolo calibro; deposizione di collagene e di altre componenti della matrice nell'interstizio, con fenomeno di Raynaud secondario a microangiopatia, per alterazioni diffuse del microcircolo. L'insieme di questi caratteri comporta un rimodellamento del tessuto connettivo.

La prevalenza della malattia è di 12,6-25 casi/100.000. L'incidenza è di 0,06-1,9/100.000. L'età di insorgenza è compresa fra 35 e 65 anni. Il sesso femminile ha un rapporto medio di 4:1 (in età giovanile 7:1; sopra i 50 anni 2:1) rispetto ai maschi. Colpisce 65-265 persone per milione; nei nativi americani Choctaw la prevalenza è di 469 per milione [1-3].

Non è una malattia ereditaria. La familiarità per sclerodermia nei familiari di primo grado è dell'1-7%; la familiarità per altra malattia autoimmune sistemica è del 4-15%. La concordanza nei monozigoti rispetto ai dizigoti è di 4,7 [4].

L'eziopatogenesi è multifattoriale, essendo chiamati in causa:

- fattori genetici, come lo HLA DR 5;
- fattori ambientali, come i virus (*Cytomegalovirus*, Parvo B19) [5];
- fattori tossici, come la silice, le protesi al silicone, il polivinile, il benzene, i solventi organici, alcuni farmaci, l'olio di semi di colza adulterato.

Bersaglio comune dell'infezione da Parvo B19 sono i fibroblasti, con attivazione del processo fibrotico e incrementata produzione di collagene tipo I, e le cellule endoteliali (disfunzione, apoptosi), con diffusa microangiopatia. In biopsie cutanee di pazienti con SSc si è riscontrata positività per il DNA virale di Parvo B19 a livello sia dei fibroblasti sia delle colture di fibroblasti allestite dagli stessi campioni.

I cambiamenti patologici che caratterizzano la SSc derivano dai seguenti cambiamenti funzionali: alterazioni immunologiche, vasculopatia funzionale e strutturale, fibrosi cutanea e viscerale progressiva [5].

Nell'accumulo di collagene può avere un ruolo lo squilibrio del turnover della matrice extracellulare per possibile polimorfismo del gene TIMP-1 sulle MMP [6]. Il polimorfismo della malattia è responsabile di differenti caratteristiche cliniche, differenti gradi di gravità e differente risposta terapeutica. Il polimorfismo interessa, talora, la stessa variante clinica [7].

Le citochine coinvolte per l'attivazione delle cellule endoteliali sono numerose: ET-1, IL-1, IL-6, IL-8, IGF, PAF, TGF-beta; per i fibroblasti TNF, IL-1, IL-6, TGF-beta, DGF, PFGF [4].

I pazienti con sclerodermia presentano una grande variabilità del quadro clinico in rapporto a estensione della sclerosi cutanea, interessamento dei vari organi e prognosi. Questi differenti aspetti hanno indotto a suddividere la SSc in vari subset [7]. La SSc comprende: la SSc sine scleroderma; la cutanea diffusa; la cutanea intermedia; la cutanea limitata; la sindrome CREST (calcinosi, Raynaud, esofagopatia, sclerodattilia, teleangectasie); la sclerodermia associata ad altre connettiviti (sindromi da overlap) come la sindrome di Sjögren, la polimiosite, il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide, la cirrosi biliare primitiva, la tiroidite di Hashimoto.

Il decorso della malattia riconosce tre fasi: edematosa, di sclerosi/discromia (per aumento della melanina nello strato basale) e di atrofia. Criterio rilevante per la diagnosi di SSc diffusa è l'estensione della sclerosi ai polsi.

La SSc è un disturbo multisistemico, a eziologia sconosciuta, che vede il coinvolgimento di reni, apparato respiratorio, apparato gastrointestinale, sistema vascolare cardiopolmonare. In uno studio condotto da Valentini et al. [7] la sopravvivenza a 12 anni era del 69,2%, con significatività statistica rispetto al resto della popolazione ($p < 0,00001$). Pur essendo una malattia più rappresentata nel sesso femminile, sia per incidenza sia per prevalenza, la mortalità è maggiore nel sesso maschile ($p < 0,00001$) [7]. Non esistono differenze in termini di sopravvivenza tra Scl-70 positivi e Scl-70 negativi, e lo stesso vale per l'ANA-positività e l'ANA negatività; la ACA-positività, invece, sembra essere un fattore protettivo rispetto all'ACA negatività-[8].

Nella forma diffusa (SScd) si hanno ispessimento cutaneo delle estremità distali/prossimali, ispessimento cutaneo del volto/tronco, scrosci palpabili sui tendini, artriti con contratture articolari, precoce coinvolgimento degli organi interni. Gli anticorpi anti-topoisomerasi I (Scl-70) sono positivi nel 30% dei casi. La sopravvivenza complessiva a 5 anni è del 75%, significativamente migliorata grazie alla maggiore efficacia dei trattamenti e al precoce riconoscimento della crisi renale.

Nella forma limitata (SScl) si hanno ispessimento cutaneo limitato a dita, mani e volto, impegno viscerale tardivo. Positivi gli anticorpi anti-centromero (ACA) < 50%. Sei sono le proteine centromeriche (CENP): A, B, C, D, E, F. Non vi è rilevanza clinica nella distinzione tra i sottogruppi. Tutti i sierici reattivi reagiscono alle CENP-B. La sopravvivenza complessiva a 5 anni è dell'80-85% (significativamente migliore rispetto alla forma diffusa). La positività degli ANA è presente nel 90% dei casi. Gli anti-RNA polimerasi I, II, III sono presenti nel 25% dei casi negli Stati Uniti, più raramente in Europa. Altre positività riguardano: gli anticorpi anti-nucleolo, gli anticorpi anti-SSA/SSB, il fattore reumatoide (FR). Esistono marker sierologici predittivi di specifico interessamento d'organo, come il KL-6. Vi è correlazione tra aumentata produzione di KL-6, glicoproteina prodotta dalle cellule di tipo II dell'epitelio alveolare, e maggior rischio di sviluppare interstiziopatia polmonare. Elevati livelli di CD40L, rilasciato dai linfociti T attivati, correlano con la

comparsa di ipertensione polmonare e ulcere ischemiche digitali. Elevati livelli di NT-Pro-BNP hanno alto valore predittivo (sensibilità 90%; specificità 90,3%) nella comparsa di ipertensione polmonare, tanto da rappresentare un marker che può essere usato nel monitoraggio della terapia [9].

Gli aspetti clinici della malattia presentano caratteri comuni alle due espressioni SScd e SScl e caratteri differenziali.

- La forma limitata è presente nel 95% dei pazienti di sesso femminile, rispetto alla forma diffusa, presente nel 78% (Figg. 1 e 2).
- Le dita a salsiccio sono presenti sia nella SScd (95%) sia SScl (90%).
- Le telangiectasie caratterizzano maggiormente la SScl (90% vs 60% nella SScd).
- La calcinosi sottocutanea è presente nel 40% dei casi di SScl contro il 20% nella SScd.
- Il fenomeno di Raynaud varia dal 90% dei casi nella SScd al 99% nella SScl.
- Le artralgie sono presenti in oltre il 90% dei pazienti.
- L'astenia muscolare si ritrova nell'80% dei casi nella SScd e nel 60% nella SScl.
- Gli scrosci tendinei caratterizzano soprattutto la SScd (70% vs 5% nella SScl).
- La dismotilità esofagea si ritrova nell'80% dei casi nella SScd e nel 90% nella SScl.
- Il coinvolgimento ileale è presente nel 40% dei casi nella SScd e nel 60% nella SScl.
- L'interstiziopatia polmonare è presente soprattutto nella SScd (70%) rispetto alla limitata (35%).
- L'ipertensione polmonare si ritrova nel 5% dei casi nella SScd e nel 25% nella SScl.
- Valori simili si riscontrano per la miocardiopatia (15% nella SScd, 10% nella SScl).
- La crisi renale caratterizza in particolare la SScd (20% vs 1% nella SScl).
- La sindrome secca si riscontra soprattutto nella SScl (35% vs 15% nella SScd) [10].



Figura 1 Facies sclerodermica.



Figura 2 Ulcere acrali (a-c).

Le casistiche presentano aspetti di diversità a seconda gli autori [9,11,12].

Diagnosi precoce

Secondo i criteri stabiliti dall'*American Rheumatism Association* nel 1980 [13], la diagnosi di SSc è possibile in presenza di fibrosi tissutale. Deve esservi il riscontro di sclerosi cutanea prossimale alle articolazioni metacarpo-falangee e metatarso-falangee, oppure di due dei tre criteri secondari: sclerodattilia, ulcere digitali, fibrosi polmonare [13].

Le fasi precoci della malattia sono caratterizzate da: fenomeno di Raynaud, presente nel 90% dei pazienti; sclerodattilia; positività degli autoanticorpi specifici per SSc.

Tali manifestazioni possono essere presenti in altre connettiviti – malattia indifferenziata del tessuto connettivo (*Undifferentiated Connective Tissue Disease*, UCTD), malattia mista del tessuto connettivo (*Mixed Connective Tissue Disease*, MCTD) – o in soggetti che non svilupperanno mai una SSc [14].

Al fine di identificare i criteri per la diagnosi molto precoce della SSc, nel 2009 è stato varato il progetto europeo VEDOSS (*Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis*), promosso dai Centri EUSTAR (*EULAR Scleroderma Trials and Research group*) attraverso uno screening per la diagnosi in popolazioni a rischio, con database per la centralizzazione dei dati clinici di tutti i pazienti. Si tratta di uno studio osservazionale prospettico di coorte su 1.000 pazienti reclutati nei Centri EUSTAR [15]. Lo studio prevede un gruppo di controllo costituito da 200 soggetti con il solo fenomeno di Raynaud, non associato a positività autoanticorpale. La capillaroscopia in questo gruppo individuerrebbe nel tempo i casi che potrebbero evolvere in fenomeno di Raynaud secondario, rimanendo sierologicamente negativi o positivizzandosi anche per gli autoanticorpi [16]. Autoanticorpi specifici sono: ANA, ACA, anti-topoisomerasi I, anti-RNA polimerasi I o III anti-fibrillarina, anti-PM-SCL, anti-fibrillarina o anti-RNA a titolo > 1:100 [17].

Occorre ridurre il ritardo con cui viene posta la diagnosi. Il problema è stato ampiamente dibattuto [14,18,19] senza riuscire a definire criteri condivisi e delineati. Di recente Hudson et al. [20] hanno descritto un registro canadese, comprendente 359 pazienti, che ha dimostrato come il ritardo nella formulazione della diagnosi sia di 6,1 anni dalla comparsa del fenomeno di Raynaud e di 2,7 anni dall'esordio di altri sintomi.

Quali sono le caratteristiche della capillaroscopia? E quali le condizioni patologiche del microcircolo alla base della SSc? In condizioni di normalità, la capillaroscopia (Fig. 3) presenta:

- disposizione regolare a pettine, anse a forcina rettilinee;
- densità dei capillari di 10-15 anse/mm;
- lunghezza dell'ansa 200-500 μ ;
- branca afferente 8-10 μ di diametro;
- branca efferente 10-14 μ di diametro;
- flusso ematico continuo;
- fondo trasparente.

Caratterizzano l'early scleroderma pattern (Fig. 4) pochi capillari ectasici, rari megacapillari, poche emorragie capillari, architettura capillare relativamente ben conservata, non evidente perdita di capillari [21,22].

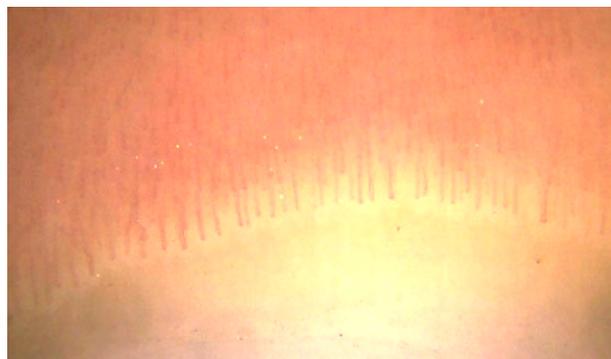


Figura 3 Capillaroscopia normale.



Figura 4 Early SSc pattern.



Figura 5 Active pattern.

L'active pattern (Fig. 5) presenta: irregolare dilatazione dei capillari, assenti o rari i megacapillari, rare o assenti microemorragie, severa perdita di capillari con estese aree avascolari, sovvertimento della normale architettura capillare, frequenti capillari ramificati.

Il late pattern (Fig. 6) presenta: irregolare dilatazione dei capillari, assenti o rari i megacapillari, rare o assenti

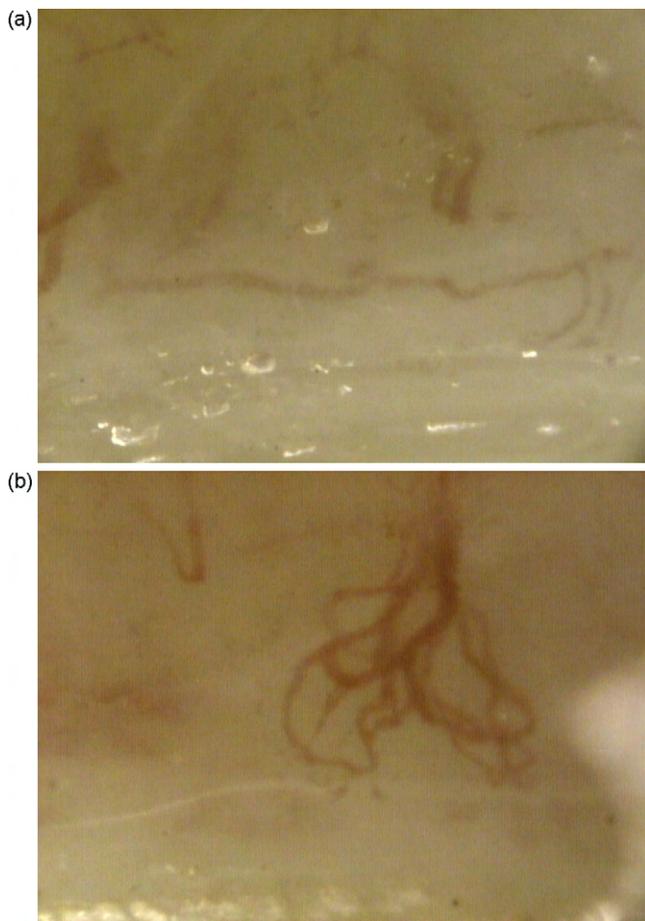


Figura 6 Late pattern.

microemorragie, severa perdita di capillari con estese aree avascolari, sovertimento della normale architettura capillare, frequenti capillari ramificati [23,24].

Sono criteri diagnostici maggiori per la diagnosi di SSc:

- il fenomeno di Raynaud;
- le anomalie capillaroscopiche;
- l'edema digitale;
- la positività per autoanticorpi specifici (ANA, ACA, anti-topoisomerasi) [25].

Sono criteri minori:

- la calcinosi;
- le ulcere digitali;
- i sintomi di reflusso gastroesofageo;
- le teleangectasie.

Si pone la diagnosi se sono soddisfatti tre criteri maggiori, oppure due criteri maggiori + un criterio minore [26].

Conclusioni

I pazienti con positività delle "red flags" (fenomeno di Raynaud ed edema digitale) eseguiranno la prima fase di screening con capillaroscopia, per evidenziare le alterazioni del microcircolo. Se positivi, si effettueranno la valutazione di tutti gli indici di flogosi e di funzionalità renale, lo studio dei vari organi con ecocardiografia e TC del torace ad alta

risoluzione, la valutazione della funzionalità respiratoria e le misurazioni del DLCO (diffusione del monossido di carbonio). I Centri EUSTAR attiveranno un programma regionale di corsi rivolti a medici di Medicina Generale, dermatologi, pneumologi, reumatologi per sensibilizzarli ed educarli al sospetto diagnostico [27].

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367(9523):1683–91.
- [2] Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41(5):778–99.
- [3] Medsger Jr TA. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994;12(2):207–16.
- [4] Scorza R, Del Giacco GS, Piludu G, Salsano F, Nalli E, Caronni M, et al. La sclerosi sistemica. 105° Congresso Nazionale SIMI. Palermo; 23–26 ottobre 2004.
- [5] Ferri C, Giuggioli D, Zakrzewska K, Sebastiani M, Panfilo S, Abatangelo G, et al. Atti XLII Congresso Nazionale SIR. Verona; 23-26 novembre 2005:128–9.
- [6] Indelicato M, Chiarenza V, Libra M, Malaponte G, Bevelacqua V, Marchini M, et al. Analysis of TIMP-1 gene polymorphisms in Italian sclerodermic patients. *J Clin Lab Anal* 2006;20(5):173–6.
- [7] Valentini G, Ferri C. Scleroderma subsetting. *Curr Rheumatol Rev* 2006;2(1):83–7.
- [8] Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al., Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(2):139–53.
- [9] Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2006;73(5):490–4.
- [10] Wigley FM. Systemic sclerosis: Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby; 1998. 7.9.1.
- [11] Collier DH. Systemic sclerosis. *Rheumatol Sec* 2002;22.
- [12] Scorza R, Caronni M, Bazzi S, Nador F, Beretta L, Antonioli R, et al. Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:238–46.
- [13] Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23(5):581–90.
- [14] Wigley FM. When is scleroderma really scleroderma? *J Rheumatol* 2001;28(7):1471–3.
- [15] Eustar corse Riemekastern, Reumat. OA, Charité Univers Berlin.
- [16] Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Akesson A, Newman J, Henriksson H, et al., Scleroderma Clinical Trials Consortium. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2410–20.
- [17] Khanna D, Lovell DJ, Giannini E, Clements PJ, Merkel PA, Seibold JR, et al., Scleroderma Clinical Trials Consortium co-authors. Development of a provisional core set of response measures for clinical trials of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(5):703–9.

- [18] Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996;347(9013):1453–8.
- [19] Valentini G. Early systemic sclerosis: diagnostic criteria and work-up. *Reumatismo* 2002;54(1):9–11.
- [20] Hudson M, Thombs B, Baron M, Villela R, Yuen SY, Pope JE, et al. Time to diagnosis in systemic sclerosis: Is gender a factor? *Arthritis Rheum* 2007;56:487–9.
- [21] Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27(1):155–60.
- [22] Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3023–30.
- [23] Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl et al. *Arthritis Rheum* 2007;56(6):2102–3.
- [24] De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis Rheum* 2009;61(3):405–10.
- [25] Avouac J, Franssen J, Walker U, Matucci Cerinic M. Defining preliminary criteria for the diagnosis of very early systemic sclerosis (VEDOSS): results of a Delphi consensus study. Submitted 2009.
- [26] Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L, Villela R, Yuen SY, Pope JE, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1377–80.
- [27] Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(Suppl 3):iii8–13.