

La sclerosi sistemica in fase precoce Criteri di definizione e approccio diagnostico

Early systemic sclerosis: diagnostic criteria and work-up

G. Valentini

Cattedra di Reumatologia, Seconda Università degli Studi di Napoli

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia generalizzata del tessuto connettivo caratterizzata da vasculopatia obliterante dei vasi del microcircolo, iperplasia dell'intima, ipotrofia della media e fibrosi dell'avventizia delle arterie muscolari di piccolo calibro e da deposizione di collagene e di altri componenti della matrice nell'interstizio. Questi tre ordini di alterazioni colpiscono, sia pure con una espressività variabile, la cute e gli organi interni bersaglio: apparato digerente, polmoni, cuore, reni (1).

La diagnosi di SSc è alquanto facile nelle fasi di stato della malattia, in cui l'impegno sclerotico simmetrico della cute coesiste con il fenomeno di Raynaud necrotizzante e con manifestazioni o reperti laboratoristico-strumentali di impegno degli organi interni. Negli studi clinici sono comunemente utilizzati i criteri classificativi elaborati dall'ACR nel 1980 (2). L'uso di questi criteri è corretto se l'obiettivo è quello di assicurare la comparabilità fra risultati ottenuti in casistiche diverse, ma erroneo se applicato al singolo paziente per la diagnosi. Già nel 1985, infatti, Medsger (3) comunicò che 67 dei 639 pazienti (10.5% della casistica in toto e 20% dei pazienti con sclerosi cutanea limitata) di SSc visitati a Pittsburgh dal 1972 al 1983 non soddisfacevano i criteri dell'ACR. Più recentemente (4), è stato segnalato che il 66% dei 152 pazienti di lcSSc della casistica di Montreal non soddisfacevano i criteri dell'ACR per la classificazione della SSc.

Queste evidenze pongono in discussione la validità dei criteri classificativi dell'ACR (assicurare la

comparabilità dei dati in stadi clinici diversi comporta l'esclusione di una parte dello spettro della malattia) e ne dimostrano la assoluta inadeguatezza se erroneamente utilizzati a fini diagnostici.

LA DIAGNOSI PRECOCE DI SSC

Negli ultimi anni sono stati fatti alcuni tentativi tesi soprattutto a permettere una diagnosi precoce di SSc, ma anche a tentare di includere in studi clinici pazienti che non soddisfano i criteri classificativi.

Nel 1996, Fine et al. (5) proposero di definire presclerodermia condizioni caratterizzate da fenomeno di Raynaud, alterazioni digitali ischemiche, reperti capillaroscopici tipici (megacapillari e/o aree avascolari), anticorpi antinucleari marcatori di malattia (anti-DNA topoisomerasi I, anticorpi antinucleari con pattern centromerico o con pattern nucleolare). Del tutto recentemente, Le Roy e Medsger (6) hanno formalizzato la proposta di definire SSc in fase precoce una condizione caratterizzata da fenomeno di Raynaud obiettivato da un medico in presenza di anticorpi antinucleari marcatori (anticentromero, anti-DNA topoisomerasi I, anti-RNA polimerasi III) o di tipiche alterazioni capillaroscopiche o, alternativamente, di fenomeno di Raynaud anamnestico, associato ad entrambi i suddetti reperti. Questi AA. hanno sottolineato la necessità di validare i criteri proposti in uno studio longitudinale.

Wigley (7), in un editoriale di accompagnamento a quello di Le Roy e Medsger (6), avanza l'ipotesi che l'impostazione di questi AA. possa indurre a trattare in modo più aggressivo di quanto sia necessario un paziente con diagnosi di SSc in fase precoce, ingenerando, peraltro, nello stesso e nei suoi familiari la paura, potenzialmente ingiustifi-

Corrispondenza a:

Prof. Gabriele Valentini, Cattedra e Unità Operativa di Reumatologia, Università degli Studi di Napoli, Via Pansini 5, 80131 Napoli, E-mail: gabriele.valentini@unina2.it

cata, di malattia ad evoluzione irreversibile. Questo Autore, pertanto, propone di utilizzare per i pazienti che soddisfano i criteri delineati da Le Roy e Medsger (6) l'etichetta diagnostica di connettivite indifferenziata con aspetti di sclerodermia.

Al di là del fatto che una terapia che blocchi la fibrosi non è ancora disponibile, la posizione di Wigley (7) ci appare meramente semantica. L'inclusione di pazienti con le caratteristiche sopracitate, qualunque ne sia l'etichetta diagnostica, in studi clinico-fisiopatologici-patogenetici, permetterà, infatti, non solo di migliorare le nostre conoscenze sul decorso naturale della malattia, ma, soprattutto, fornirà acquisizioni, con ogni probabilità importantissime, sulla patogenesi della SSc: infatti, quanto oggi sappiamo in questo ambito, ancorché frammentario ed incompleto, si fonda essenzialmente su ciò che è emerso da studi su pazienti di SSc con sclerosi cutanea diffusa in fase di stato; a tutt'oggi quale dei tre momenti verosimilmente implicati nella patogenesi (risposta autoimmune, vasculopatia, iperattività fibroblastica) sia il *primum movens* e quali siano le interrelazioni fra essi (in serie, in parallelo, altro) non è noto.

La validità della posizione di Le Roy e Medsger (6) appare, inoltre, sostenuta da studi precedenti, sia pure criticabili per alcuni aspetti metodologici, in cui è dimostrato in pazienti con fenomeno di Raynaud, il valore predittivo di sviluppo di SSc da attribuire al reperto di anticorpi antinucleari marcatori e/o di alterazioni capillaroscopiche (Kallenberg, 8).

Le proposte di Fine et al. (5) e di Le Roy e Medsger (6) sono, in conclusione, da condividere, ma sono caratterizzate da un enorme scotoma, che le rende incomplete. Fine et al. (5) parlano, infatti, di presclerodermia limitando di fatto alla cute la sede dove esplorare la presenza di fibrosi; Le Roy e

Medsger (6) non elencano le indagini da eseguire per chiarire l'impegno degli organi interni nei pazienti con "early SSc". La definizione dell'approccio diagnostico teso ad affrontare questo aspetto appare importante. L'esistenza, infatti, di pazienti di SSc sine sclerodermia (9, 10) e di pazienti in cui l'impegno fibrotico degli organi interni precede quello cutaneo (11-16) impone che tale approccio sia delineato.

La tabella I elenca le indagini da eseguire, a nostro parere, nei pazienti di "early SSc" per cogliere un impegno preclinico degli organi interni. Sul piano speculativo l'esecuzione di tali indagini è necessaria per caratterizzare la fase evolutiva. Sul piano clinico, nel singolo paziente, le indagini sopraelencate possono permettere di stabilire in quali di essi si è già realizzata la fibrosi (espressione di danno irreversibile). In questa luce, nell'elenco della tabella 1 possono trovare posto la TAC ad alta risoluzione del torace (17), la ultrasonografia cutanea (18) e la scintigrafia miocardica perfusionale (19), che permettono di definire rispettivamente la presenza di alveolite (vetro smerigliato) o di fibrosi a livello del polmone, di edema o di accumulo di collagene a livello della cute, infine, di deficit reversibili da ischemia o fissi da fibrosi a livello del miocardio.

Un paziente che presentasse reperti consistenti con la diagnosi di Sclerosi Sistemica in fase precoce secondo Le Roy e Medsger (6) può, nel caso non sia messo in evidenza alcun reperto indicativo di fibrosi, essere etichettato come *sclerosi sistemica in fase presclerotica* (non semplicemente presclerodermia come riportato da Fine et al., (6)). In un tale paziente, quando diventerà disponibile un farmaco in grado di evitare l'attivazione fibroblastica, lo sviluppo di fibrosi potrà essere completamente impedito.

Tabella I - Indagini da eseguire in pazienti di SSc in fase precoce secondo Le Roy e Medsger (6).

	<i>Reperto</i>	<i>Significato</i>
Esofagotometria	Riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore Ipoperistaltismo	Neuropatia autonoma Fibrosi della tonaca muscolare
Prove di funzionalità respiratoria	Riduzione isolata della DLCO Riduzione della FVC	Vasculopatia Alveolite fibrosante
Echocardiografia con studio echo-Doppler	Versamento pericardico Aumento pressione arteriosa polmonare Ipocinesia	Flogosi Vasculopatia polmonare* Fibrosi miocardica
*la cui nosografia (primitiva o secondaria) deve essere precisata con la Tac del torace ad alta risoluzione.		

BIBLIOGRAFIA

1. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1997; 1437-9.
2. Subcommittee for Scleroderma Criteria of American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
3. Medsger TA Jr. Comment on Scleroderma Criteria Cooperative Study. In: Black CM, Myers AR, editors. Current topics in rheumatology: systemic sclerosis. New York: gower Medical Publishing 1985; 16-7
4. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the America College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the intensity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 735-6.
5. Fine GL, Denton CP, Black CM, Korn JH, de Crombrughe B. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347: 1453-8.
6. Le Roy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-6.
7. Wigley FM. When is scleroderma really scleroderma? *J Rheumatol* 2001; 28:1471-3.
8. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis North Am* 1990; 16: 11-30.
9. Giordano M, Valentini G, Vatti M. Systemic sclerosis sine scleroderma and correlated diagnostic problems. *Conn Tiss Dis* 1982; 1: 115-36.
10. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serological features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 2: 444-51.
11. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, Goldstraw P, Black CM, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47: 738-42.
12. Homrswell RR, Hargrove MD, Peete WP. Scleroderma presenting as the malabsorption syndrome. *Gastroenterology* 1960; 40: 580-2.
13. Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SI, Silver RM. Progressive systemic sclerosis presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med* 1989; 87: 525-7
14. De Villiers WJS, Jardann HF, Bates W. Systemic sclerosis sine scleroderma presenting with vitiligo-like depigmentation and interstitial pulmonary fibrosis. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 127-31.
15. Ferri C, Bernini L, Germinagal G. Lung involvement in systemic sclerosis sine scleroderma treated by plasma exchange. *Int J Artif Organs* 1992; 15: 426.
16. Zwettler U, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E. Scleroderma renal crisis as a presenting feature in the absence of skin involvement. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 53-6.
17. Molina JF, Anaya JM, Cabrera GE, Hoffman E, Espinoza LR. Systemic sclerosis sine scleroderma: an usual presentation in scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 1995; 22: 557-60.
18. Akesson A, Scheja A, Wildt M. Ultrasound for classification of disease stage in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (suppl): S187.
19. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, Steen VD, Uretsky BF, Owens GR, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1984; 310: 142-8.