

LAVORO ORIGINALE

Prevenzione delle ulcere digitali nella sclerosi sistemica con antagonisti del recettore dell'endotelina (bosentan)*

Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis with endothelin-1 receptor antagonist (bosentan)

M.T. Riccardi, A. Chialà, F. Iannone, V. Grattagliano, M. Covelli, G. Lapadula

DIMIMP, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Bari

SUMMARY

In systemic sclerosis (SSc) occurrence of recurrent digital ulcers (DU) is cause of pain and functional disability of hands. Treatment with vasodilator agents, such as calcium channel blockers, ACE inhibitors, prostanoids, has not shown to be an effective therapy. There is evidence that endothelin-1 (ET-1) is a key mediator in regulation of vascular tone and its enhanced production in SSc is believed to lead to vasoconstriction, vessel remodelling, local ischemia and ulcers of fingertips. Recently, an oral endothelin receptor antagonist, bosentan, has been proved to be effective in the treatment of SSc associated pulmonar arterial hypertension (PAH) and to decrease the development of new DU in patients with SSc. In this study, we assessed the occurrence of new DU in eight patients with SSc associated PAH and one SSc patient with recurrent DU refractory to standard vasodilatation therapy. All patients received bosentan at dosage of 62.5 mg bid for 4 weeks and 125 mg bid thereafter for one year. All patients had 3-4 DU of hands at baseline and one patients had also ulcers at lower limbs. In seven out of nine patients we did not record the occurrence of new DU and we also observed a 50% reduction of existing DU, whereas new DU occurred only in two patients. These data suggest that ET-1 plays a key role in DU induction in SSc patients and that ET-1 inhibition by bosentan can be an effective therapeutic strategy.

Reumatismo, 2007; 59(2):135-139

INTRODUZIONE

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia cronica, multisistemica ad eziologia ignota caratterizzata da progressiva fibrosi della cute e dal coinvolgimento degli organi interni, le cui cause vanno ricercate nelle alterazioni funzionali del microcircolo ed nella disregolazione del sistema immunitario che esitano in una alterata produzione di collagene da parte dei fibroblasti (1). Le alterazioni vascolari rappresentano un aspetto caratteristico della SSc. Nel 90% dei casi il fenomeno di Raynaud è, infatti, la più frequente espressione del coinvolgimento vascolare e può precedere anche di anni la

comparsa delle manifestazioni cutanee e sistemiche (2, 3). Nella SSc non sono presenti esclusivamente anomalie funzionali della vasodilatazione, ma anche alterazioni strutturali dei vasi conseguenti ad un alterato rimodellamento della parete vasale e alla formazione di trombi in situ, che determinano un progressivo restringimento del lume vasale. Tali alterazioni sono responsabili della comparsa di microinfarti e di ulcere di tipo ischemico nei 2/3 di questi pazienti. Il meccanismo fisiopatologico alla base delle anomalie vascolari nella SSc non è del tutto noto. Il danno endoteliale rappresenterebbe l'evento critico iniziale che condurrebbe ad una serie di alterazioni quali:

1. incremento dell'espressione delle molecole di adesione sull'endotelio (integrine, ICAM-1), che eserciterebbero un effetto chemiotattico sui fibroblasti;
2. riduzione della produzione di ossido nitrico (NO) e di prostaciclina fattori cruciali nell'induzione della vasodilatazione;
3. aumento della produzione di endotelina, poten-

*Lavoro premiato al XLII Congresso SIR, Verona 2005.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Giovanni Lapadula
DiMIMP, Sezione di Reumatologia, Padiglione V. Chini
P.zza G. Cesare, 11
70124 Bari
E-mail: g.lapadula@reumbari.uniba.it

te vasocostrittore endogeno. Lo squilibrio di tali fattori indurrebbe delle alterazioni dapprima funzionali e poi strutturali del lume vasale (4).

Un ruolo chiave nella patogenesi del danno vascolare è svolto dall'endotelina-1 (ET-1), i cui livelli serici risultano notevolmente aumentati nei pazienti sclerodermici (5, 6). L'ET-1 lega due tipi di recettori, ET_A ed ET_B, che sono espressi sulle cellule endoteliali, sui fibroblasti, sulle cellule muscolari lisce e su altri tessuti dell'organismo (7). Oltre alla vasocostrizione, l'ET-1 stimola la proliferazione dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce e la biosintesi di collagene (8, 9). L'ET-1, pertanto, appare implicata nella genesi sia delle alterazioni funzionali che delle lesioni strutturali vascolari alla base della formazione delle ulcere digitali (UD) nei pazienti sclerodermici. Le UD sono causa di notevole sofferenza e di limitazione funzionale in quanto, nei pazienti sclerodermici, le alterazioni fibrotiche della cute e la progressiva riduzione della vascolarizzazione dermo ipodermica rendono problematica la guarigione delle stesse. I disturbi trofici della SSc interessano prevalentemente le falangi ungueali e le zone cutanee sede di calcinosi (gomiti, ginocchia). Meno frequente è l'evenienza di ulcere croniche agli arti inferiori che riconoscono una genesi multifattoriale: microtraumi, eventi micro e macro trombotici, insufficienza venosa. Attualmente non esistono linee guida sulla terapia delle UD in corso di SSc. L'impiego a lungo termine di prostacicline endovena in pazienti con SSc ha dimostrato, in studi osservazionali, di migliorare l'ischemia ed il fenomeno di Raynaud, ma il beneficio sulle UD è solo parziale (10, 11). Inoltre i prostanoidi, data la breve emivita, necessitano di infusione continua. Anche l'uso di bloccanti dei canali del calcio

non appare risolutivo in quanto il dosaggio ottimale è incerto e dosi relativamente alte determinano effetti avversi quali ipotensione, edema polmonare, disturbi gastrointestinali. Recentemente un antagonista recettoriale di sintesi (bosentan), che inibisce l'interazione dell'ET-1 con entrambi i recettori ET_A ed ET_B, è stato registrato nella terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica e associata alla SSc. Nel nostro studio abbiamo valutato l'efficacia del bosentan nel prevenire la formazione di nuove UD in pazienti sclerodermici affetti da ipertensione arteriosa polmonare (IAP).

PAZIENTI E METODI

Come mostra la tabella I relativa ai dati demografici, inizialmente sono stati reclutati 8 pazienti con IAP di età media di 58,1 anni (range di età 51-69 anni). Tutti i pazienti iniziavano terapia con bosentan secondo protocollo: 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane seguiti da 125 mg due volte al giorno e sono stati osservati per un periodo di almeno 12 mesi incluso la stagione invernale.

Successivamente è stata arruolata un'altra paziente affetta da SSc senza IAP con UD multiple refrattarie alla terapia con prostanoidi e farmaci convenzionali. Durante la terapia con bosentan non sono stati somministrati prostacicline o bloccanti dei canali del calcio. L'ulcera è definibile come una perdita di sostanza epiteliale e non sono considerate tali le fissurazioni cutanee o le aree di lesione associate a calcinosi. È stata effettuata la conta delle ulcere e, nei pazienti consenzienti, le UD sono state fotografate. I pazienti presentavano da anni in media 3-4 UD ed un paziente presentava anche un'ul-

Tabella I - Tabella riassuntiva dei dati anagrafici dei pazienti: sesso, età, durata di malattia e diagnosi: in questo caso tutti i pazienti hanno una diagnosi di sclerosi sistemica limitata (lim SSc) e la maggior parte presenta ipertensione arteriosa polmonare (IAP).

Paziente	Sesso	Età	Diagnosi	IAP	Durata malattia (Anni)
1	F	54	lim SSc	si	6
2	F	51	lim SSc	si	4
3	F	69	lim SSc	si	9
4	F	62	lim SSc	si	25
5	F	54	lim SSc	si	24
6	F	65	lim SSc	si	6
7	M	52	lim SSc	si	6
8	F	58	lim SSc	si	4
9	F	37	lim SSc	no	19

Tabella II - Valutazione del numero delle ulcere digitali (UD) e della velocità di eritrosedimentazione (VES) al tempo basale dopo 6 e 12 mesi. Nei pazienti 3, 5, 6 e 8 nei quali si è verificato un netto miglioramento del quadro vascolare, non si è riscontrata una riduzione della VES.

Pazienti	UD (numero)			VES (mm/h)		
	Tempo Basale	6 mesi	12 mesi	Tempo Basale	6 mesi	12 mesi
1	3	3	4	29	2	18
2	3	3	4	15	23	16
3	2	1	0	26	50	53
4	3	3	1	32	22	22
5	5	2	2	19	13	35
6	2	0	1	29	33	26
7	3	2	1	49	25	30
8	2	0	0	39	16	42
9	5	3	0	17	22	33

cera a carico dell'arto inferiore in sede malleolare. Il numero delle UD è stato registrato mediante una "mappa" delle mani corredata dall'annotazione dei sintomi soggettivi relativi al miglioramento del fenomeno di Raynaud e della tensione cutanea. Durante il trattamento, oltre alla valutazione della funzionalità cardio-polmonare (elettrocardiogramma, ecocardiogramma, spirometria con diffusione del CO, TAC torace) sono stati periodicamente monitorati i parametri bio-umorali (emocromo, esame urine, indici di flogosi, di funzionalità epatica e renale) ed è stata effettuata una valutazione capillaroscopica del microcircolo periungueale.

RISULTATI

La comparsa di nuove UD si è verificata in 2/9 pazienti (22,2%) mentre in 7/9 pazienti (77,7%) non sono comparse nuove UD ed è stata rilevata anche la riduzione del 50% delle ulcere preesistenti. La guarigione dell'ulcera era considerata completa se veniva rilevata la totale riepitelizzazione dell'area osservata. Guarigione parziale è stata considerata una riduzione maggiore del 50% della superficie dell'ulcera che, nel caso di quella malleolare, di maggiori dimensioni rispetto a quelle digitali si è verificata in tempi più lunghi. Nella paziente 9, non affetta da IAP, e che presentava ulcere cutanee croniche, la somministrazione di bosentan ha indotto la completa guarigione delle UD nell'arco di 6-7 mesi. Non è stata riscontrata una significativa variazione del quadro capillaroscopico. I livelli di transaminasi, monitorati mensilmente, non hanno subito incrementi tali da richiedere la sospensione del bosentan in nessun paziente. Un solo paziente ha temporaneamente

sospeso la terapia per la comparsa di gastrite erosiva non correlabile all'assunzione del farmaco e successivamente ha assunto la terapia ad un dosaggio di 125 mg die non presentando nuove UD e con completa guarigione di quelle preesistenti. Il grado di disabilità determinato dalle UD nell'esecuzione delle comuni attività quotidiane è migliorato con la guarigione delle stesse. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra il miglioramento del quadro vascolare e i parametri bio-umorali (Tab. II).

DISCUSSIONE

I risultati del nostro studio appaiono in accordo con i dati della letteratura (12) e sottolineano ulteriormente la rilevanza clinica dei disturbi trofici conseguenti alle turbe del microcircolo nei pazienti sclerodermici. Le UD si rivelano essere la complicanza più frequente in corso di SSc; infatti sono presenti in circa il 30-50% dei pazienti (13). L'eziologia è multifattoriale: l'ischemia legata al disordine vascolare, la sclerodattilia, la calcinosi e i microtraumi locali contribuiscono alla genesi dell'ulcera. La scarsa capacità di cicatrizzazione, la riduzione del flusso capillare e la ridotta ossigenazione tissutale possono ulteriormente essere complicati da altri fattori quali infezioni, riduzione dello spessore e dell'idratazione cutanea in pazienti con lunga durata di malattia. La comparsa delle UD nei pazienti sclerodermici comporta una significativa compromissione della funzionalità delle mani nello svolgimento delle comuni attività quotidiane e tale limitazione associata al dolore risulta maggiormente avvertita nel periodo invernale. Le infezioni che, nella maggior parte dei casi, si verificano a carico del-

le UD contribuiscono a ritardare la guarigione delle stesse ed ad aumentare l'area di disepitelizzazione. Proprio per tale motivo risulta fondamentale non solo la tempestiva guarigione delle lesioni, ma anche la prevenzione di nuove UD. La terapia delle UD è mirata al miglioramento del flusso arterioso mediante l'uso di farmaci vasodilatatori. Il trattamento con analoghi della prostaciclina, antagonisti dei canali del calcio, pentossifillina non appare soddisfacente, mentre recentemente il bosentan, un antagonista recettoriale dell'ET-1, sembra essere una valida alternativa terapeutica. L'ET-1, infatti, stimolando la vasocostrizione, la proliferazione dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce e la biosintesi del collagene è implicata nella genesi delle alterazioni funzionali e strutturali della parete vasale alla base della formazione delle UD nei pazienti sclerodermici. L'antagonismo dei recettori dell'ETA esplicato dal bosentan nei confronti dell'ETA blocca tali effetti, seppure alcune alterazioni strutturali possono essere irreversibili. Nel nostro studio, la maggior parte dei pazienti ha iniziato l'assunzione del bosentan nel periodo autunnale e già dopo poche settimane era stato riferito da alcuni il miglioramento della comparsa del fenomeno di Raynaud. Valutare l'effettivo miglioramento del fenomeno di Raynaud risulta difficoltoso e soltanto il paziente può esprimere un giudizio globale su un'eventuale riduzione dello stesso. La riduzione della formazione di nuove UD e la guarigione di quelle preesistenti si è mostrata significativa con l'utilizzo del bosentan. Il miglioramento si riflette, in larga misura, sulla ripresa

della funzionalità delle mani nello svolgere le comuni attività quotidiane. Nel 22,2% dei nostri pazienti si è verificata la comparsa di nuove UD e la persistenza di quelle preesistenti; è difficile stabilire se, in questi pazienti, gli effetti del farmaco siano stati mascherati ed inficiati dalle diverse condizioni basali: infezioni, maggiore difficoltà alla cicatrizzazione per riduzione della quota di tessuto di granulazione. Inoltre, l'espressione dei recettori dell'endotelina sui cheratinociti suggerisce che tale peptide potrebbe modulare la funzione degli stessi e il blocco del recettore potrebbe favorire i processi di ripitelizzazione. In tutti i pazienti con IAP il bosentan ha migliorato la dispnea e la capacità d'esercizio fisico valutata attraverso il test di marcia dei sei minuti, mentre la pressione polmonare, stimata mediante ecocardiografia, è rimasta stabile (dati non mostrati). Gli effetti benefici del bosentan nella IAP e nella prevenzione delle UD indicano che il farmaco migliora la funzionalità vascolare a livello sistemico. Non sono chiari, comunque, i motivi per i quali il farmaco non appare efficace in tutti i pazienti con SSc ed è da verificare se, in quei pazienti nei quali è stato riscontrato un miglioramento delle UD preesistenti e assenza di nuove UD, tale effetto risulti duraturo nel tempo. La terapia con bosentan appare una strategia efficace nel trattamento e nella prevenzione delle UD in corso di SSc. Il nostro è uno studio aperto e, pertanto, una casistica più ampia ed un maggiore periodo di osservazione sono indispensabili per confermare questi dati preliminari.

RIASSUNTO

Nella Sclerosi Sistemica (SSc) le ulcere digitali (UD) sono causa di notevole sofferenza e limitazione funzionale. Il trattamento con vasodilatatori (bloccanti dei canali del Ca, ACE-inibitori, prostanoidi) non sempre costituisce una terapia risolutiva delle UD. L'endotelina sembra svolgere un ruolo fondamentale nella fisiopatogenesi della microangiopatia sclerodermica, infatti nella SSc si verifica una eccessiva sintesi di endotelina (ET) e una maggiore espressione del recettore ETB con attivazione di vasocostrizione, flogosi, fibrosi che sono alla base della formazione delle UD. L'antagonista recettoriale dell'ET (bosentan), utilizzato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP), si è mostrato efficace nel prevenire la formazione di nuove UD. In tale studio abbiamo valutato la comparsa di nuove UD in pazienti affetti da SSc in trattamento con bosentan da 12 mesi. Sono stati studiati 8 pazienti affetti da SSc associata a ipertensione arteriosa polmonare che presentavano UD ed un paziente con SSc ed UD subentranti refrattarie ad altre terapie. Tutti i pazienti hanno assunto bosentan alla dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane e successivamente alla dose di 125 mg due volte al giorno. Tutti i pazienti al tempo basale presentavano in media 3-4 ulcere a carico delle mani ed un paziente presentava anche ulcere a carico degli arti inferiori. In sette pazienti non si è rilevata la comparsa di nuove UD e si è verificata anche una riduzione del 50% del numero delle ulcere presenti, mentre solo 2 pazienti hanno presentato nuove ulcere digitali. In pazienti con SSc, il bosentan ha significativamente ridotto la comparsa di nuove UD. Si deduce che l'ET gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo delle UD e che il bosentan risulta attualmente un'utile strategia terapeutica nei disturbi vascolari della SSc.

Parole chiave - Endotelina-1, bosentan, sclerodermia.

Key words - Endothelin-1, bosentan, scleroderma.

BIBLIOGRAFIA

1. Leroy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (Systemic Sclerosis): classification, subset and pathogenesis. *J Rheumatol* 1998; 15: 2025.
2. Wigley FM, Flavahan N. Raynaud's phenomenon. *Reum Dis Clin North Am* 1996; 22: 765-81.
3. Campbell PM, LeRoy EC. Pathogenesis of Systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin Arthritis rheum* 1975; 4: 316-8.
4. Masaki T, Miwa S, Sawamura T, Ninomiya H, Okamoto Y. Subcellular mechanisms of endothelin action in vascular system. *Eur J Pharmacol* 1999; 375: 133-8.
5. Biondi ML, Marasini B, Bassani C, Agostoni A. Increased plasma endothelin levels in patients with Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1991; 324: 1139-40.
6. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, Yuhara T, Akama T, Suzuki H, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with Systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1566-71.
7. Clozel M, Fischli W, Guilly C. specific binding of endothelin on human vascular smooth muscle cells in culture. *J Clin Invest* 1989; 83: 1758-61.
8. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial dependent vasoconstrictor in scleroderma: enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 978-83.
9. Xu S, Denton CP, Holmes A, Dashwood MR, Abraham DJ, Black CM. Endothelins: effect on matrix biosynthesis and proliferation in normal and scleroderma fibroblast. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31 Suppl 1: S360-3.
10. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patient with raynaud Phenomenon secondary to Systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, doubleblind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.
11. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to Systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ* 1989; 298: 5614.
12. Korn JH, Mayer M, Matucci-Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in Systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-93.
13. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelaschi C, la Montagna G et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139-53.