

LAVORO ORIGINALE

L'ipocomplementemia nella sclerosi sistemica*

Hypocomplementemia in systemic sclerosis

G. Cuomo, G. Abignano, L. Ruocco, S. Vettori, G. Valentini

Cattedra di Reumatologia, Seconda Università degli Studi di Napoli

SUMMARY

Background: Hypocomplementemia has been detected in about 15% of unselected series of SSc patients. It constitutes one of the 10 parameters needed to evaluate the European Scleroderma Study Group (EScSG) activity index. A few studies have been so far devoted to investigate the clinical manifestations correlated with this finding.

Objective: To investigate SSc patients for hypocomplementemia and point out clinical manifestations associated with it.

Methods: 302 patients with SSc consecutively admitted to the Rheumatology Unit of the Second University of Naples were enrolled in the study. SSc patients were all investigated for sex, age, disease duration, clinical and serological subset, disease activity, organ/system severity and functional status. Patients were divided into 2 groups: normo-complementemic and hypocomplementemic (low C3 and/or C4) as measured by nephelometry.

Results: 252 of the 302 patients had normal complementemia; 50 (16,5%) had hypocomplementemia. Significant associations were found between hypocomplementemia and EScSG activity index ($p<0.0003$); functional disability (i.e. HAQ-DI >0.5) ($p=0.04$); and the severity of general manifestations ($p<0.006$); skin ($p<0.0001$); vascular ($p<0.0001$); heart ($p<0.0001$) and lung ($p<0.0001$) involvement.

Conclusions: Our study confirms that hypocomplementemia occurs in patients with SSc. It resulted to be associated with disease activity, functional status and the severity of distinct disease manifestations.

Reumatismo, 2008; 60(4):268-273

Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

INTRODUZIONE

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia infiammatoria acquisita del tessuto connettivo (connettivite) caratterizzata da precipue alterazioni della risposta immune cellulare e umorale, da una caratteristica vasculopatia degli elementi del microcircolo e delle arterie muscolari di piccolo calibro e da accumulo di collagene e di altri componenti della matrice connettivale (fibrosi) a carico della cute e di vari organi interni: apparato gastroenterico, cuore, polmone, rene, articola-

zioni, tendini e muscoli (1, 2). La patogenesi della SSc non è definita (3). Cionondimeno, alcune evidenze supportano un ruolo di autoanticorpi e di immunoreazioni di tipo II o III (4-6), la cui implicazione è, seppur grossolanamente, riflessa in clinica dalla registrazione di fattori del complemento comunemente valutati nella pratica clinica quali il C3 e il C4.

La presenza di ipocomplementemia (ipoC) in pazienti di SSc fu segnalata per la prima volta da Townes (7).

Su queste basi, un ipo-C3 fu considerato fra i parametri candidati nella elaborazione dei criteri classificativi per la SSc da parte della Commissione preposta dall'ACR (8).

Infine, la presenza di ipoC è risultata correlata all'attività di malattia valutata in cieco da esperti e costituisce uno dei 10 criteri dell'European Scleroderma Study Group (EScSG) activity index (9). Più recentemente, Hudson et al. (10) hanno analizzato 321 pazienti arruolati nel registro canadese

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Giovanna Cuomo

Unità Operativa di Reumatologia

Seconda Università di Napoli

Via Pansini, 5 - 80130 Napoli

E-mail: giovanna.cuomo@unina2.it

registrando associazioni significative con la presenza di vasculite cutanea e di miosite clinicamente diagnosticata in assenza di rapporti con l'attività di malattia.

Alla luce di questi risultati, gli stessi AA hanno messo in discussione la specificità del reperto di ipocomplementemia per la SSc (11). Obiettivo del presente contributo è l'analisi del significato clinico del reperto di ipocomplementemia in un'ampia serie di pazienti arruolati consecutivamente presso un centro terziario.

MATERIALI E METODI

Sono state analizzate le cartelle di ricerca di 302 pazienti di SSc ricoverati consecutivamente presso la Clinica di Reumatologia della Seconda Università degli Studi di Napoli dal 1 gennaio 2001 al 31 dicembre 2006 e soddisfacenti i criteri per la classificazione della SSc (8).

Sono stati esclusi i pazienti che presentavano una qualsivoglia altra connettivite in overlap. Sono state prese in considerazione le "core set variables" proposte da un gruppo di esperti (Tab. I) (12) per la definizione delle caratteristiche di casistiche arruolate in studi clinici.

Sono stati, inoltre, registrati i valori dell'Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI) nella versione italiana per la sclerosi sistemica (15). Infine, sono stati valutati i livelli di C3 e C4 (metodo nefelometrico) su siero ottenuto

da campioni di sangue prelevati alla prima ammissione alla Clinica. Su questa base i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: ipocomplementemici (ipoC3 e/o ipoC4), normocomplementemici.

Analisi statistica: le variabili continue (età e durata di malattia) sono state espresse come mediana-range o come media \pm deviazione standard; la significatività statistica è stata valutata con il test di Mann Whitney.

Le prevalenze delle variabili qualitative sono state confrontate con il test esatto di Fisher. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il programma GraphPad InStat.

RISULTATI

Duecentocinquantadue dei 302 (83,4%) pazienti arruolati avevano livelli di complemento normali (normoC), 50 (16,5 %) risultavano ipocomplementemici (ipoC).

La Tabella II mostra le caratteristiche epidemiologiche, la durata di malattia, il subset clinico, il profilo autoanticorpale dei due gruppi di pazienti (ipo e normocomplementemici). Non è stata registrata alcuna differenza statisticamente significativa, ma la prevalenza di ACA positività nei pazienti normocomplementemici (normoC) è risultata superiore a quella degli ipoC con un valore di p ai limiti della significatività.

Tabella I - Core set variables per la valutazione e la definizione del coinvolgimento d'organo nei pazienti con SSc (12).

Cute	Score cute sec Rodnan modificato (17)
Vascolare periferico	Raynaud; ulcere digitali
Articolazioni	Distanza dito medio-palmo mano DAS28 se presente sinovite
Tendini	Numero di sfregamenti alle mani, polsi, gomiti, ginocchia, caviglie
Muscoli	Debolezza muscolare, elevazione del CK
Tratto Gastro-intestinale	Disfagia, bruciore, sazietà precoce, gonfiore addominale, vomito, diarrea, costipazione, malassorbimento, rx esofago-stomaco-duodeno
Polmone	Dispnea, fibrosi polmonare (rx torace), difetto restrittivo (FVC), ipertensione polmonare (ecocardiogramma con doppler, DLCO)
Cuore	Dispnea, palpitazioni, dolore toracico, vertigini, pre-sincope/sincope, frequenza cardiaca, difetti di conduzione, aritmia, congestione venosa, effusione pericardica, frazione di eiezione, E/A
Rene	Pressione arteriosa, creatinina, es. urine

Tabella II - Principali caratteristiche clinico-epidemiologiche dei 302 pazienti con SSc suddivisi in due gruppi (Normo-complementemici, Ipo-complementemici).

	Normo-C (n=252)	Ipo-C (n=50)	P
Sesso (F/M)	227/25	47/3	Ns
Età (anni) Mediana (range)	53 (19-77)	42 (21-63)	Ns
Durata di malattia (anni) Mediana(range)	11 (1-55)	11 (2-27)	Ns
Subset clinico (Diffusa/Limitata)	58/194	13/36	Ns
Profilo autoanticorpale			
ANA n (%)	252 (100)	50 (100)	Ns
ACA n (%)	120 (47.6)	31 (62)	0.08
Anti-Scl70 n (%)	95 (37.7)	16 (32)	Ns
Alterazione indici di infiammazione n (%)	88 (34.9)	15 (30)	Ns

Tabella III - Attività e severità di malattia nei 302 pazienti di SSc suddivisi in 2 gruppi (normocomplementemici-normoC- e ipocomplementemici-ipoC).

	Normo-C (n=252)	Ipo-C (n=50)	p
Attività (EScSG-AI) ≥ 3	51	23	0.0003
Severità 0-1 vs 2-3-4			
Generale	224/28	50/0	0.006
Vascolare	137/115	42/8	<0.0001
Cute	225/27	24/26	<0.0001
Articolazioni	210/42	45/5	0.2
Muscoli	148/4	44/6	0.019
Gastrointestinale	228/24	39/11	0.08
Polmone	135/117	42/8	<0.0001
Cuore	226/26	19/31	<0.0001
Rene	249/3	50/0	1

La Tabella III mostra i rapporti fra ipoC/normoC, indice di attività dell'EScSG, e severità degli organi/sistemi valutati in accordo alla scala di Medsger. L'ipoC è risultata significativamente correlata allo EScSG activity index, alla severità delle manifestazioni generali, di quelle vascolari, cutanee, polmonari, cardiache e muscolari.

Inoltre, la percentuale di pazienti ipoC con un HAQ-DI >0.5 (i.e. indice di disabilità significativa) risultò significativamente superiore a quella registrata nei pazienti normoC (27/50 vs 96/156) (p=0,04).

DISCUSSIONE

La presenza di ipocomplementemia in pazienti di SSc, segnalata per la prima volta da Townes nel 1967 (7), è stata successivamente confermata da altri AA.

L'EScSG pianificò uno studio multicentrico teso alla definizione di criteri di attività di malattia. Furono arruolati 290 pazienti provenienti da 19 centri europei.

Un'ipoC fu registrata in 43 dei 290 pazienti in cui era stato valutato questo parametro (16). La successiva analisi del rapporto fra i parametri considerati permise di identificare nella ipoC uno dei componenti di un indice pesato di attività (1-10) con un valore di 1 (Tab. IV) (9).

Questa immissione è stata recentemente posta in discussione da Hudson et al. (10), i quali in una review sui criteri di attività della malattia, hanno prospettato la possibilità che i pazienti di SSc con ipoC siano affetti da connettiviti in overlap, sulla base di un loro studio (11), fondato sull'analisi di 321 pazienti di SSc arruolati nel registro canadese. In questo studio gli AA hanno confermato l'occorrenza di ipoC in una significativa percentuale di pazienti (14%), registrando in quelli con ipoC,

Tabella IV - Indice di attività (9).

Score di sclerosi cutanea >14 (mRSS) (17)	1	Valutazione dell'ispessimento cutaneo su una scala da 0 (normale) a 3 (severo) di 17 aree
Scleredema	0,5	Imbibizione del derma con abolizione dei contorni cutanei, soprattutto alle dita (18)
Delta-cute	2	Peggioramento delle manifestazioni cutanee da parte del paziente, nell'ultimo mese (19)
Necrosi digitale	0,5	Dalle ulcere attive digitali alla gangrena (18)
Delta-vascolare	2	Peggioramento delle manifestazioni vascolari, da parte del paziente nell'ultimo mese (19)
Artrite	0,5	Dolore e tumefazione simmetrica delle articolazioni periferiche (18)
↓ DLCO (capacità di diffusione del monossido di carbonio)	0,5	DLCO <80% del valore predetto valutato secondo il metodo del singolo soffio (20)
Delta-cardiopulmonare	2	Peggioramento delle manifestazioni cardiorespiratorie da parte del paziente, nell'ultimo mese (19)
VES >30 mm/1h	1,5	Metodo Westergreen
Ipocomplementemia	1	Riduzione dei livelli di C3 o C4 (metodo nefelometrico, o con immunodiffusione radiale doppia) (21)
La malattia è considerata attiva quando la somma dei singoli items è ≥3 (9)		

una prevalenza significativamente superiore di miosite (registrata dal medico all'esame fisico), di vasculite e di anti-Scl-70 positività, e una tendenza non significativa ad un aumento negli stessi pazienti delle forme in overlap.

Allo scopo di contribuire alla definizione di questo problema, abbiamo analizzato 302 pazienti arruolati consecutivamente presso un centro di riferimento e sottoposti ad un protocollo predefinito, nell'ambito dei quali erano stati esclusi i pazienti con una qualsivoglia condizione di overlap, mettendo in evidenza una ipoC nel 16.5% dei casi. Questa percentuale è sostanzialmente sovrapponibile sia a quella registrata nello studio originale dell'EScSG (16) sia a quella riportata da Hudson et al. (10).

Per motivi di selezione della casistica, non possiamo né confermare né mettere in discussione le associazioni registrate da Hudson et al. (10) con la presenza di miosite diagnosticata clinicamente così come con quella di vasculite.

A differenza di Hudson et al. (10) non abbiamo registrato una correlazione positiva con la anti-Scl-70 positività, mentre abbiamo messo in evidenza una correlazione negativa, ai limiti della significatività, con la ACA positività, nonché, in contrasto con quanto trovato da Hudson et al. (10) con-

fermata l'associazione con l'attività di malattia e registrato correlazioni con la disabilità (HAQ-DI) e la severità di alcune manifestazioni.

Le differenze fra i risultati dei 2 studi appaiono ascrivibili alle sostanziali differenze esistenti fra le 2 casistiche: i criteri ACR erano soddisfatti nell'88% dei pazienti studiati da Hudson et al. (10) e nel 100% dei nostri; un'ANA positività era presente nel 100% dei nostri casi vs il 71% dei pazienti di Hudson et al. (10); un'ACA nel 60% vs il 21% e, infine, un'anti-Scl-70 positività nel 33% vs il 18%.

Il presente studio, quindi, conferma che l'ipoC è un reperto laboratoristico proprio di una percentuale significativa di pazienti di SSc "pura" non selezionati e che essa è correlata all'attività di malattia ed alla severità di alcune manifestazioni di essa.

Questo risultato induce a suggerire che la valutazione dei livelli circolanti di C debba entrare nelle cosiddette "core set variables" da indagare nel paziente sclerodermico nella pratica clinica.

Il nostro studio, comunque, non permette di operare alcuna deduzione sul piano terapeutico: la ipoC, verosimilmente, riflette un'attivazione del C da parte di immunocomplessi, ma ciò non si traduce in scelte farmacologiche differenti.

D'altro canto, l'ipocomplementemia è un marcatore poco sensibile di attivazione complementare (6), che occorre con ogni probabilità in una per-

centuale di pazienti superiore a quella registrata da noi con la sola valutazione dei livelli circolanti di C3 e di C4.

RIASSUNTO

L'ipocomplementemia è stata riscontrata in circa il 15% di una serie non selezionata di pazienti di SSc. Esso costituisce uno dei 10 parametri necessari per valutare l'European Scleroderma Activity Index. Pochi studi si sono dedicati alla valutazione di tale manifestazione clinica e alla sua correlazione con altri aspetti della malattia.

Scopo dello studio: Valutare la prevalenza di ipocomplementemia in pazienti con SSc e ricercare eventuali associazioni fra tale reperto e le manifestazioni di malattia.

Metodi: Sono stati arruolati nello studio 302 pazienti di SSc ammessi consecutivamente presso la Clinica di Reumatologia della Seconda Università degli Studi di Napoli. Sono state analizzate le "core set variables" proposte da un gruppo di esperti per la definizione delle caratteristiche di casistiche arruolate in studi clinici: sesso, età, durata di malattia, criteri ACR, subset clinico, subset autoanticorpale, alterazione degli indici di infiammazione, attività, severità. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: ipocomplementemici (ipoC3 e/o ipoC4), normocomplementemici. La complementemia è stata valutata con metodo nefelometrico.

Risultati: 252 dei 302 pazienti presentavano un normale livello di complementemia; 50 (16,5%) presentavano ipocomplementemia. Significative correlazioni sono state ritrovate tra ipocomplementemia ESsSG activity index ($p < 0.0003$); l'indice di disabilità (i.e. HAQ-DI > 0.5) ($p < 0.04$); e la severità a delle manifestazioni generali ($p < 0.006$); cute (< 0.0001); vascolare ($p < 0.0001$); cuore ($p < 0.0001$) e polmone ($p < 0.0001$).

Conclusioni: Il nostro studio conferma che l'ipocomplementemia è presente nei pazienti di SSc. Essa risulta essere associata con l'attività di malattia, con la disabilità, e con diversi items della severità.

Parole chiave - Sclerosi sistemica, ipocomplementemia, indice di attività.

Key words - Systemic sclerosis, hypocomplementemia, activity index.

BIBLIOGRAFIA

- Seibold J. Scleroderma. In: Harris E, Budd RC, Firestein GS, et al, editors. Kelley's textbook of Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.
- Wigley FM, Hummers LK. Clinical features of systemic sclerosis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt MF, Weisman MH eds. Rheumatology, 3rd ed. Elsevier, 2006.
- Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. J Clin Invest 2007; 117:557-67.
- Gerber MA. Immunohistochemical findings in the renal vascular lesions of progressive systemic sclerosis. Hum Pathol 1975; 6: 343-7.
- Evans DJ, Cashman SJ, Walport M. Progressive systemic sclerosis: autoimmune arteriopathy. Lancet 1987; 1: 480-2.
- Senaldi G, Lupoli S, Vergani D, Black CN. Activation of the complement system in systemic sclerosis. Relationship to clinical severity. Arthritis Rheum 1989; 32: 1262-7.
- Townes AS. Topics in clinical medicine. Complement's levels in disease. Johns Hopkins Med J 1967; 120: 337-9.
- Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581-90.
- Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. Ann Rheum Dis 2001; 60: 592-8.
- Hudson M, Walker JG, Fritzler M, Taillefer S, Canadian Scleroderma Research Group, Baron M. Hypocomplementemia in Systemic sclerosis, Clinical and serological correlations. J Rheumatol 2007; 34: 1-6.
- Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group (CSRG), Baron M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2007; 37: 93-8.
- Valentini G, Medsger TA Jr, Silman AJ, Bombardieri S. Conclusion and identification of the core set of variables to be used in clinical investigations. Clin Exp Rheum 2003; 29: S47-49.
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA jr, et al. Scleroderma (Systemic sclerosis): classification, subset and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15: 9202-5.
- Medsger TA Jr, Silman Aj, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing: J Rheumatol 1999; 26: 2159-67.
- La Montagna G, Cuomo G, Chiarolanza I, Ruocco L, Valentini G. HAQ-DI Italian version in systemic sclerosis. Reumatismo 2006; 58: 112-5.

16. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 585-91
17. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993; 20: 1892-6.
18. American Rheumatism Association Glossary Committee. *Dictionary of the rheumatic disease. Vol I*, New York, Contact Associates, 1982.
19. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 585-91
20. Owens GR, Fino CJ, Herbert DL, et al. Pulmonary function in progressive systemic sclerosis. Comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983; 84: 546-50.
21. American Rheumatism Association Glossary Committee. *Dictionary of the rheumatic disease. Vol II*, New York, Contact Associates, 1982.