

La sclerosi sistemica e l'interessamento polmonare

**Claudia Iannone, Antonina Minniti,
Giuseppe Armentaro, Nicoletta Del Papa**

Introduzione

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune del tessuto connettivo, caratterizzata da una disregolazione del sistema immunitario associata a una tipica vasculopatia e attivazione dei processi di fibrosi tissutale. La fibrosi coinvolge tipicamente la cute e può interessare in modo variabile gli organi interni, quali tratto gastrointestinale, polmone, reni e cuore¹.

Si tratta di una condizione relativamente rara (colpisce circa 5 su 10.000 individui) che interessa prevalentemente il sesso femminile (rapporto F/M = 10:1) in età compresa tra i 25 e i 65 anni e nell'ambito delle malattie reumatiche è la patologia associata alla più elevata morbilità e mortalità².

In base all'estensione del coinvolgimento cutaneo, si distinguono due varianti di SSc: quella limitata, solitamente associata ad anticorpi anti-centromero (ACA), e quella diffusa, associata in genere ad anticorpi anti-topoisomerasi I (anti-Scl70). Ambedue le forme possono essere complicate dall'impegno polmonare che si espri-

me o come malattia polmonare interstiziale (ILD) o come ipertensione polmonare (PH). La ILD è attualmente considerata la prima causa di morte tra i pazienti con SSc, responsabile di circa il 30% dei decessi².

Malattia polmonare interstiziale

Fino all'80% dei pazienti affetti da SSc presenta evidenza di ILD alla TC del torace. Tuttavia, la ILD clinicamente significativa si sviluppa solo nel 30-40% dei casi. Lo sviluppo dell'impegno polmonare in corso di SSc si verifica in genere entro i primi 5-7 anni dall'insorgenza della malattia. Il declino rapido della funzionalità polmonare (in termini di FVC e/o DL_{CO}) nei primi 2 anni di malattia è attualmente considerato un indice prognostico negativo e legato a una elevata mortalità³.

La SSc-ILD è più frequente tra i pazienti che hanno positività per anticorpi anti-topoisomerasi mentre è relativamente più rara tra le persone con anticorpi anti-centromero. Altri fattori di rischio associati alla presenza e alla progressione della ILD includono la malattia cutanea diffusa (di solito associata agli anticorpi anti-topoisomerasi I), il sesso maschile, l'età giovanile.

I sintomi più comuni sono dispnea (inizialmente da sforzo e con il passar del tempo eventualmente a riposo), tosse secca non produttiva e affaticamento eccessivo. Da notare che la debolezza muscolare nei pazienti con SSc può essere un sintomo aspecifico potendo essere espressione della ridotta funzionalità renale, della artropatia, di una miopatia, dell'eventuale impegno cardiaco. Prova ne sia che il test del cammino dei 6-minuti, una stima della abilità all'esercizio fisico e della saturazione dell'ossigeno sotto sforzo, nei pazienti con SSc può essere non attendibile per le molteplici cause di debolezza muscolare. L'esame fisico rivela tipicamente crepitii all'auscultazione, oltre ai reperti cutanei associati alla SSc. La diagnosi si effettua principalmente tramite i test di funzionalità polmonare e la TC ad alta risoluzione del torace (HRTC).

I test di funzionalità polmonare (spirometria) rivelano un *pattern* restrittivo, anche se la restrizione può essere presente nei pazienti in relazione al grave coinvolgimento cutaneo nei pazienti con *deficit* dei muscoli respiratori a causa di una miopatia

concomitante. Anche gli scambi gassosi sono ridotti, di solito in maniera proporzionale alla capacità vitale forzata (FVC); dunque, il rapporto tra la FVC e la capacità di diffusione del monossido di carbonio (DL_{CO}) si aggira intorno all'unità. Una riduzione sproporzionata della DL_{CO} con rapporto $FVC/DL_{CO} \geq 2$ suggerisce invece la presenza di una malattia vascolare polmonare.

Il *pattern* di *imaging* più comune alla TC è la polmonite interstiziale non specifica (NSIP), che si osserva in oltre l'80% dei pazienti con SSc-ILD. Questo *pattern* è caratterizzato da opacità periferiche a vetro smerigliato (*ground-glass*) con un gradiente da apicale a basale, spesso accompagnato da un risparmio sub-pleurico. Ulteriori caratteristiche sono la presenza di reticolazione e meno frequentemente di bronchiectasie da trazione. Il *pattern* di polmonite interstiziale tipica (UIP) è presente in meno del 10% dei pazienti con SSc-ILD ed è caratterizzato dalla struttura a nido d'ape del parenchima polmonare senza opacità a vetro smerigliato.



Non esistono delle linee guida definite per il *follow-up* dei pazienti con SSc e impegno polmonare. La grande variabilità di evoluzione, la mancanza di un biomarcatore definito e l'eterogeneità fenotipica dei pazienti con SSc, rende molto difficile il monitoraggio e la gestione terapeutica. Si raccomanda l'esecuzione di test di funzionalità polmonare al basale in tutti i pazienti con nuova diagnosi di SSc, e la ripetizione dei test ogni 3-6 mesi per i successivi 3-5 anni. La spirometria e la diffusione possono essere effettuate annualmente dopo i primi 3-5 anni dalla diagnosi, con esami più frequenti nei pazienti con ILD conclamata. La HRCT deve essere eseguita al basale e ripetuta quando si osservi un declino clinicamente significativo della funzione polmonare o compaiano nuovi sintomi che potrebbero essere attribuiti alla SSc-ILD.

Dal momento che la ILD associata alla SSc è l'espressione dei momenti patogenetici della malattia, cioè interazione tra infiammazione/fibrosi, autoimmunità impegno vascolare, il trattamento della ILD-SSc si basa sull'utilizzo di:

- ▶ farmaci immunosoppressivi convenzionali quali micofenolato mofetile, ciclofosfamide, azatioprina;
- ▶ farmaci biologici come il rituximab, un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina di membrana CD20, espressa dai linfociti B, e il tocilizumab, diretto contro l'interleuchina 6 che sembra essere uno dei principali fattori di infiammazione e fibrosi nei pazienti con SSc.

In aggiunta alla terapia immunosoppressiva standard, con il recente completamento dello studio SENSISCIS, è in atto un cambiamento del paradigma nella gestione della ILD in SSc, che prevede l'utilizzo di farmaci anti-fibrotici (nintedanib) in associazione alla terapia convenzionale. Il nin-

tedanib è un inibitore della tirosinchinasi che ha dimostrato di agire su diversi mediatori cruciali nel processo della fibrosi, tra cui il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF-R), il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti FGF-R, il recettore del fattore di crescita dell'endotelio (VEGF-R). Lo studio SENSISCIS⁴ ha evidenziato l'efficacia del nintedanib nel ridurre la progressione della patologia polmonare in pazienti con ILD-SSc. Dati promettenti sull'impegno polmonare in corso di SSc derivano dagli studi relativi al trapianto autologo di cellule staminali⁵. Infine, il trapianto di polmone dovrebbe essere preso in considerazione come *step* terapeutico in pazienti accuratamente selezionati.

Ipertensione arteriosa polmonare

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) costituisce una più rara, ma grave manifestazione del coinvolgimento polmonare in corso di SSc, descritta nell'8-12% dei casi⁶. Nonostante i recenti progressi della terapia della PAH, la prognosi della SSc-PAH è peggiore rispetto alle altre forme di PAH, con una mortalità a 1 anno che raggiunge il 30%.

I fattori di rischio per lo sviluppo di PAH in corso di SSc sono: età > 60 anni, sesso femminile, forma cutanea limitata e capacità di diffusione (DL_{CO}) < 50%, e la presenza di un fenotipo "vascolare" con fenomeno di Raynaud severo, ulcere digitali, teleangectasie⁶. I pazienti affetti da SSc-PAH tendono a essere asintomatici nelle fasi iniziali della malattia. Quando presenti, i sintomi sono aspecifici, come la dispnea da sforzo e l'affaticamento, spesso però attribuiti al coinvolgimento globale di malattia. L'emottisi è un sintomo tardivo e raro di ipertensione arteriosa polmonare.

Sempre tardivi sono i segni di scompenso cardiaco destro con epatomegalia ed edema degli arti inferiori.

Il *gold standard* per la diagnosi di PAH è rappresentato dal cateterismo cardiaco destro (RHC), il quale consente di misurare la pressione arteriosa polmonare media (mPAP) oltre alle resistenze vascolari polmonari e l'indice cardiaco. Dal momento che il cateterismo cardiaco costituisce una procedura invasiva, nella pratica clinica vi sono altri esami che vengono utilizzati come metodiche di *screening*. Prima fra tutti l'ecocardiografia transtoracica, che tramite la stima di parametri emodinamici, porta alla misurazione indiretta della PAP sistolica. Un ruolo importante è giocato anche dalla misurazione della capacità di diffusione dell'anidride carbonica (DL_{CO}), che in questi pazienti, a differenza di quelli affetti da ILD-SSc, risulta diminuita senza un parallelo declino dei volumi polmonari. Infine, elevati livelli di BNP (*brain natriuretic peptide*), un marcatore sierico indice del sovraccarico del cuore destro, e della uricemia, espressione della ridotta funzionalità renale su base vasculopatica, possono essere di ausilio nell'identificare quei pazienti con SSc-PAH nelle fasi iniziali. Lo sforzo di identificare precocemente i pazienti a rischio di sviluppare PAH ha portato allo sviluppo di algoritmi diagnostici⁷ che utilizzando parametri composti, clinici e sierologici, possano essere d'aiuto al clinico per decidere di avviare il paziente con sospetta ipertensione polmonare al cateterismo cardiaco. La terapia della PAH si basa sulla somministrazione in modalità singola o combinata di inibitori del recettore dell'endotelina-1, agonisti delle prostaglandine, vasodilatatori.

In conclusione, l'identificazione precoce del coinvolgimento polmonare tramite

metodiche di *screening* e la disponibilità di nuove terapie hanno consentito di migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti. Tuttavia, la malattia polmonare in corso di sclerosi sistemica rappresenta ancora un evento serio per i pazienti che impatta notevolmente sulla loro prognosi. L'identificazione di nuovi biomarcatori, così come la migliore comprensione delle potenzialità di nuove opzioni terapeutiche (da sole o in combinazione), costituisce la sfida per il medico coinvolto nella gestione e nel trattamento di questa patologia. Sicuramente un arricchimento ulteriore rimane anche la possibilità di una gestione multidisciplinare che veda coinvolti diversi protagonisti (reumatologo, pneumologo, cardiologo, radiologo).

Bibliografia

- 1) GABRIELLI A, AVVEDIMENTO EV, KRIEG T. *Scleroderma*. N Eng J Med 2009;360:1989-2003.
- 2) DENTON CP, KHANNA D. *Systemic sclerosis*. Lancet 2017;390:1685-99.
- 3) DISTLER O, ASSASSI S, COTTIN V, ET AL. *Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease*. Eur Respir J 2020;55:1902026.
- 4) DISTLER O, HIGHLAND KB, GAHLEMANN M, ET AL. *Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. N Engl J Med 2019;380:2518-28.
- 5) DEL PAPA N, PIGNATARO F, ZACCARA E, ET AL. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis*. Front Immunol 2018;9:2390.
- 6) LAUNAY D, HUMBERT M, HACHULLA E. *Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis*. Presse Med 2006;35:1929-37.
- 7) COGHLAN JG, DENTON CP, GRÜNIG E, ET AL.; DETECT study group. *Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study*. Ann Rheum Dis 2014;73:1340-9.