

Gli esami di autoimmunologia nella diagnosi e nel monitoraggio della sclerosi sistemica - Il quesito del clinico

E. Bartoloni Bocci, A. Giordano, O. Bistoni, R. Gerli

Struttura di Diagnosi e Cura delle Malattie Reumatiche, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Perugia

Riassunto

La sclerosi sistemica (SSc) o sclerodermia è una malattia multisistemica che può interessare sia la cute che organi interni. E' una connettivite molto complessa sia da un punto di vista patogenetico che clinico, poiché il suo spettro può allargarsi dal semplice fenomeno di Raynaud, a forme localizzate di fibrosi cutanea sino a forme clinicamente più rilevanti di SSc sostenute da processi patologici flogistici, vascolari e fibrotici. E' attualmente abbastanza chiara una stretta relazione tra tali condizioni così differenti, e la sclerosi cutanea non è più oggi considerata come essenziale per la diagnosi di SSc.

Vi sono state sostanziali modifiche di classificazione della malattia e di valutazione della sua storia naturale associate all'introduzione negli ultimi tempi di specifiche indagini diagnostiche e nuovi trattamenti delle complicanze d'organo della malattia. Sebbene la SSc abbia ancora una elevata mortalità legata alla malattia e siano carenti efficaci terapie sistemiche specifiche per la malattia, vi sono state, infatti, importanti evoluzioni nel trattamento di alcuni interessamenti d'organo come quelli renale e polmonare. Tali progressi sono esemplificati dall'introduzione nella terapia della SSc degli inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE) per la crisi renale sclerodermica e dei trattamenti avanzati per l'ipertensione arteriosa polmonare di classe III e IV.

Le indagini di laboratorio, ed in particolare la rilevazione di autoanticorpi specifici di malattia, giocano un ruolo chiave per la classificazione e l'inquadramento prognostico del paziente sclerodermico all'esordio della malattia con fondamentali riflessi per un corretto approccio clinico e terapeutico della malattia.

Summary

Autoimmunity laboratory investigations in systemic sclerosis diagnosis and monitoring – The question of the clinician

Systemic sclerosis (SSc) or scleroderma is a multisystem disease that affects the skin and internal organs. It is a very complex connective tissue disease from both a pathogenic and clinical point of view, since its spectrum spans simple Raynaud's phenomenon, localized forms of skin fibrosis and the clinically most important forms of SSc sustained by inflammatory, vascular and fibrotic pathological events. A closer relationship between these disparate conditions is now appreciated, and skin sclerosis is no longer regarded as mandatory for the diagnosis of SSc.

There have been substantial changes in disease classification and appreciation of its natural history associated with the recent introduction of novel investigations and treatments of organ-based complications. Although SSc still has a high disease-related mortality and effective disease-specific systemic treatments are lacking, there have been major improvements, indeed, in the management of some organ-based complications, including renal and pulmonary involvement. Angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitors for scleroderma renal crisis and advanced therapies for classes III and IV pulmonary arterial hypertension exemplify progress in the treatment of SSc.

Laboratory investigations and, in particular, disease-specific autoantibody detection play a key role in the classification and in the prognostic assignment of scleroderma patient at disease onset with fundamental effects for a correct clinical and therapeutic approach of the disease.

La sclerosi sistemica (SSc), tra tutte le malattie del tessuto connettivo, è sicuramente la patologia più complessa ed invalidante, non solo in termini patogenetico, ma anche per l'estrema varietà delle manifestazioni cliniche. Peraltro, l'attuale mancanza di terapie farmacologiche in grado di modificare in maniera significativa il decorso naturale della malattia la rendono una patologia a prognosi spesso sfavorevole.

L'elemento caratterizzante tale patologia è il progressivo ispessimento ed indurimento della cute e del tessuto sottocutaneo, la cui estensione consente di distinguere classicamente una forma limitata (lcSSc), caratterizzata da interessamento delle regioni distali degli arti superiori ed inferiori ed eventualmente del volto, ed una forma diffusa (dcSSc) che interessa anche le regioni prossimali degli arti ed il tronco. La gravità e l'estensione dell'interessamento cutaneo, valutati mediante il *Rodnan skin score*, correla peraltro con una prognosi più grave di malattia e con una maggiore mortalità; infatti, una riduzione dello score nei primi due anni successivi all'esordio di malattia si associa ad una migliore sopravvivenza a 5 anni. Non sembra invece che vi sia una correlazione tra estensione dell'interessamento cutaneo e frequenza di interessamento degli organi interni¹.

La classificazione tra forma diffusa e limitata ben distingue due *subsets* di malattia caratterizzate non solo da una diversa prognosi e da diverse manifestazioni cliniche, ma anche da un *pattern* anticorpale differenziato. La sopravvivenza a 10 anni risulta infatti del 72.2% nei soggetti con positività degli anticorpi anti-topoisomerasi I, dell'85.9% nei soggetti anti-centromero positivi e del 72.6% nei soggetti con positività anti-nucleolare (U3 RNP, PmScl). In base a ciò, e considerando che raramente la forma limitata evolve nella forma diffusa, è stato ipotizzato anche un diverso meccanismo patogenetico alla base delle due forme. I soggetti con la forma diffusa di malattia presentano tipicamente non solo un più rapido interessamento cutaneo ma anche un decorso di malattia più aggressivo già in fase iniziale, con comparsa di manifestazioni cliniche correlate ad interessamento d'organo entro i primi tre anni dall'esordio.

Allo stato attuale, l'interessamento polmonare rappresenta la causa più frequente di mortalità nei soggetti affetti da SSc, anche alla luce della ridotta mortalità per crisi renale sclerodermica da quando, negli ultimi anni, è stato introdotto in terapia l'impiego degli ACE-inibitori. L'interessamento polmonare si caratterizza in genere per la comparsa di una interstiziopatia parenchimale associata o meno ad ipertensione arteriosa polmonare, complicanza di cui è stata riportata una prevalenza compresa tra il 5% ed il 40%, variabilità legata al tipo di studio, alla definizione di ipertensione polmonare impiegata ed alla popolazione reclutata².

Un recente studio prospettico su una coorte di pazienti affetti da SSc ha evidenziato che alcuni fattori, tra cui l'etnia, lo *skin score*, la creatinina sierica ed il coinvolgimento cardiaco, si associano ad un maggior rischio di sviluppare interessamento polmonare in fase precoce. La presenza degli anticorpi anti-centromero risultava invece fattore protettivo indipendente per la comparsa di interstiziopatia polmonare, complicanza che invece si riscontra usualmen-

te nei soggetti con positività sierica per gli anti-topoisomerasi I³. Tale dato sembra sostenere l'ipotesi, comunque ancora controversa in letteratura, di un possibile ruolo patogenetico svolto da alcuni autoanticorpi nella comparsa delle specifiche manifestazioni cliniche, anche in considerazione del fatto che tali classi anticorpali sono in genere presenti fin dall'esordio della malattia, persistono a titolo più o meno costante nel corso della stessa e che meno dell'1% dei pazienti presenta più di un tipo di anticorpo specifico della malattia. In particolare, gli anticorpi anti-centromero sono tipicamente riscontrati nella forma limitata, compresa la sindrome CREST, e si associano alla comparsa di ulcere ischemiche digitali e di ipertensione polmonare isolata, mentre gli anti-topoisomerasi I e gli anti-RNA polimerasi III si riscontrano quasi esclusivamente nei soggetti con la forma diffusa. Gli anticorpi anti-RNA polimerasi III, riscontrabili nel 4%-25% dei soggetti affetti da SSc, sono altamente specifici per la diagnosi e sembrano possedere anche un valore prognostico in quanto spesso descritti in associazione ad un maggior grado di interessamento cutaneo e ad un aumentato rischio di interessamento renale da malattia (crisi renale sclerodermica)⁴.

Analogamente, un'alterata motilità esofagea, seppure dimostrabile con diversi gradi di interessamento nella maggior parte dei pazienti con SSc (75%-90%), si osserva più frequentemente ed è più rilevante nei soggetti con positività sierica degli anticorpi anti-centromero. Nella forma diffusa è invece frequente anche l'interessamento sia della parete gastrica, con conseguente ridotta motilità del viscere ed alterato svuotamento dello stesso, che dell'intestino tenue nel 40%-70% dei casi, del colon nel 20%-50% e del tratto ano-rettale nel 50%-70% dei casi. Le manifestazioni cliniche legate all'interessamento gastrointestinale da malattia possono essere pertanto estremamente varie in base al tratto coinvolto⁵.

E' descritta inoltre una altra forma di sclerodermia, nota come forma localizzata o morfea di cui si riconoscono diversi tipi (lineare, a placche, generalizzata, bollosa). Essa è caratterizzata da ispessimento fibroso della cute e delle strutture adiacenti, ma da assenza di interessamento d'organo o manifestazioni cliniche, come la sclerodattilia o il fenomeno di Raynaud, che, al contrario, ben caratterizzano la classica SSc. Tuttavia, la dimostrazione della frequente presenza nel siero di tali soggetti di anticorpi antinucleo con specificità anti-istonica e di anti-topoisomerasi II (distinti dagli anti-topoisomerasi I tipici della dcSSc) rende altamente suggestiva l'ipotesi che la sclerodermia localizzata sia una vera e propria malattia autoimmune organo-specifica.

Incerta è infine la collocazione classificativa della sindrome CREST, una entità nosologica caratterizzata da calcinosi, fenomeno di Raynaud, interessamento esofageo, sclerodattilia, teleangectasie e dalla positività sierica degli anticorpi anti-centromero. La maggiore incidenza di ipertensione arteriosa polmonare non associata ad interstiziopatia dimostrata nei pazienti affetti da sindrome CREST permette di considerare tale patologia una entità a sé stante ma che condivide molte caratteristiche comuni con la SSc, particolarmente con la forma limitata.

L'eziopatogenesi della malattia è multifattoriale ed al momento non è stata identificata una ipotesi patogenetica

unitaria in grado di spiegarne tutti gli aspetti. Una complessa interazione tra il danno endoteliale, con espressione di molecole di adesione, la disregolazione del sistema immune, con attivazione di linfociti T e B e conseguente produzione di chemochine profibrotiche (es: transforming growth factor- β) e l'anomala proliferazione di fibroblasti attivati è al momento l'ipotesi patogenetica più accreditata in grado di spiegare, in soggetti geneticamente predisposti, le tre caratteristiche cardinali caratterizzanti la malattia: l'eccessiva produzione e deposizione di collagene, il danno vascolare e l'autoimmunità. Il danno endoteliale, indotto dal rilascio di citochine da parte dei linfociti T attivati o da altri meccanismi, sembra essere il *primum movens* dell'innescamento del meccanismo patogenetico che, attraverso un'augmentata produzione di fattori favorenti la vasocostrizione e la proliferazione incontrollata di fibroblasti, conduce all'aumento della matrice extra-cellulare e quindi alla fibrosi⁶.

Come le manifestazioni cliniche, anche il decorso della malattia varia ampiamente. A differenza delle altre connettiviti, caratterizzate da episodi di riacutizzazione e remissione, la SSc ha un andamento monofasico, spesso relativamente benigno nel tempo, come si osserva particolarmente nella forma limitata caratterizzata da una prognosi migliore, o rapidamente progressivo con elevato rischio di mortalità, tipico della forma diffusa. Recenti studi riportano un aumentato rischio di mortalità nei soggetti affetti da SSc, oscillante tra 1.5 e 7.2, rispetto alla popolazione di controllo. Negli ultimi anni si è comunque assistito ad una chiara riduzione della mortalità, con una sopravvivenza a 10 anni dell'80%-90% nei pazienti con la forma limitata e del 62%-76% nella forma diffusa, soprattutto dopo l'introduzione della terapia con ACE-inibitori per il trattamento della crisi renale sclerodermica. Un recente studio prospettico condotto a Pittsburgh su pazienti affetti da SSc seguiti per 20 anni ha evidenziato un aumento della sopravvivenza a 10 anni dal 54% al 66%, con un significativo incremento osservato tra il 1982 ed il 1991 rispetto al periodo 1972-81, incremento che si è mantenuto significativo anche escludendo i pazienti con crisi renale sclerodermica. Dall'analisi dei dati è stata inoltre confermata la precedente osservazione di una significativa riduzione della mortalità per crisi renale sclerodermica durante i 30 anni di follow-up e di un significativo aumento della mortalità legata all'interessamento polmonare ed alla comparsa di ipertensione arteriosa polmonare isolata, evidenziando quindi che sebbene la mortalità globale non abbia subito un significativo cambiamento, si è assistito ad un'evidente riduzione della mortalità legata direttamente alla malattia⁷.

Sono stati individuati alcuni fattori prognostici indipendenti associati ad un aumentato rischio di mortalità; tra questi, l'interessamento renale, cardiaco e polmonare e la positività sierica per anti-topoisomerasi I sembrano associati ad una prognosi più sfavorevole, mentre l'interessamento esofageo e la positività sierica per anticorpi anti-centromero ed anti-U3-RNP non avrebbero significato prognostico. In altri studi, l'estensione dell'interessamento cutaneo è stato proposto come importante fattore influenzante la prognosi come pure la documentazione di una riduzione del valore del fattore di transfer per il monossido di carbonio < 70% del valore predetto. Tra i parametri

laboratoristici, l'anemia, l'incremento della VES e della proteina C reattiva, la proteinuria senza crisi renale sclerodermica, oltre alla positività degli anti-topoisomerasi I sono stati riportati come elementi influenzanti negativamente la prognosi, mentre la positività per anti-centromero sembra associata ad una prognosi favorevole⁸.

Sono stati inoltre individuati recentemente alcuni markers sierologici dotati di elevato valore predittivo per la comparsa di specifico interessamento d'organo⁸. Una aumentata produzione di KL-6, una glicoproteina prodotta dalle cellule di tipo II dell'epitelio alveolare, è stata associata ad un maggior rischio di sviluppare interstiziopatia polmonare. Elevati livelli di CD40L, rilasciato dai linfociti T attivati, correlano con la comparsa di ipertensione polmonare e di ulcere ischemiche digitali. Elevati livelli sierici di peptide natriuretico (NT-Pro BNP) in pazienti con SSc sembrano predire, con una sensibilità del 90% ed una specificità del 90.3%, la comparsa di ipertensione polmonare e potrebbero avere un ruolo importante anche nel monitoraggio della risposta alla terapia.

La SSc è pertanto una patologia alquanto eterogenea. La complessità del meccanismo patogenetico si riflette non solo nell'ampio spettro delle manifestazioni cliniche ma anche nella difficoltà di una caratterizzazione prognostica. Peraltro, sebbene siano state proposte delle misure di valutazione della attività di malattia (*activity score*) e del danno da essa indotto (*severity score*), al momento attuale non esiste una metodica considerata *gold standard* per la misura di attività di malattia, metodica che sarebbe importante, non solo per valutare e confrontare i dati derivanti dai vari studi, ma anche come misura della risposta ad una determinata terapia⁹.

La terapia della SSc attualmente si basa sull'utilizzo sia di farmaci volti ad interferire teoricamente sul decorso della malattia sia di presidi terapeutici volti a controllare le singole manifestazioni cliniche legate ad uno specifico interessamento d'organo. Tuttavia, quanto sopra descritto rende ragione della mancanza di una terapia specifica in grado di influenzare in maniera significativa il decorso naturale e la prognosi della malattia, soprattutto per quanto riguarda alcune specifiche manifestazioni come l'interessamento polmonare e cutaneo¹⁰.

Negli ultimi anni si è comunque assistito ad un progresso della ricerca scientifica che ha permesso, grazie ad esempio alla introduzione di nuovi farmaci per il trattamento dell'ipertensione polmonare, di ottenere un prolungamento della sopravvivenza nei soggetti con tale complicanza. Sono inoltre ancora in corso di valutazione i risultati di un protocollo multicentrico internazionale sull'impiego del trapianto autologo di cellule staminali nei pazienti con un decorso rapidamente progressivo di malattia nonostante trattamenti tradizionali.

Bibliografia

1. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, Hoseini M, Silman A, Black C, et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2422-31.
2. Bartoloni Bocci E, Puxeddu E, Fioretti M, Gerli R, Casali L. Pulmonary arterial hypertension in rheumatic diseases. *MRM* 2006;3:45-63.
3. McNearney T, Reveille J, Fischbach M, Friedman A, Lisse J,

- Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic and behavioral factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:318-26.
4. Santiago M, Baron M, Hudson M, Burlingame R, Fritzler M. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol* 2007;34:1528-34.
 5. Ntoumazios SK, Voulgari PV, Potsis K, Koutis E, Tsifetaki N, Assimakopoulos D. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:173-81.
 6. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557-67.
 7. Steen V, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
 8. Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2006;73:490-4.
 9. Hudson M, Steele R, Baron M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2007 Mar 14; [Epub ahead of print].
 10. Allanore Y, Avouac J, Wipff J, Kahan A. New therapeutic strategies in the management of systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:607-15.