

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA

Codice di esenzione RM0120

Definizione

La Sclerosi Sistemica (Systemic Sclerosis, SSc) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata dalla presenza di vasculopatia, attivazione del sistema immunitario e fibrosi tissutale. Tutte queste anomalie sono presenti fin dalle primissime fasi della malattia, ma possono essere variabilmente evidenti nei diversi pazienti. Le manifestazioni cliniche della patologia sono espressione della sofferenza del microcircolo e dalla sostituzione dei tessuti fisiologici con tessuto fibrotico.

La SSc è una malattia rara, la cui prevalenza nei primi anni del 2000 è stata stimata da studi condotti in Lombardia tra i 27 e 34 casi su 100.000 abitanti di età superiore a 14 anni. Tuttavia, la prevalenza della malattia sembra in progressivo aumento, in relazione alla maggiore consapevolezza delle sue caratteristiche e alla diffusione degli strumenti diagnostici. Uno studio recente ha stimato una prevalenza nel 2016 pari a 59 casi su 100.000 abitanti di età superiore a 14 anni (intervallo di confidenza al 95%: 45-77). L'incidenza della malattia, anch'essa in aumento, è stata stimata in 4.5 nuovi casi/100.000 abitanti di età superiore a 14 anni per anno nel periodo 2011-2016.

Tali risultati sono superiori alle stime di prevalenza ed incidenza in altre nazioni (rispettivamente: 3-45 casi/100.000/abitanti e: 0.4-2 nuovi casi per 100.000/abitanti/anno).

La malattia colpisce prevalentemente il sesso femminile con un rapporto femmine/maschi in Lombardia tra 5,5/1 e 9/1.

La SSc è una patologia caratterizzata da un rilevante, seppur variabile, impatto in termini di riduzione della qualità della vita e sopravvivenza, con un rischio di mortalità compreso tra 1,5 e 7,2 rispetto alla popolazione generale.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

Nella maggior parte dei casi (90-95% delle persone colpite) il primo sintomo della malattia è rappresentato dal fenomeno di Raynaud, che può anticipare anche di diversi anni la comparsa di ulteriori manifestazioni legate alla SSc. Il fenomeno di Raynaud è definito come una discolorazione di- o tri-fasica (pallore, cianosi, eritema) delle estremità dopo esposizione al freddo, in risposta al decremento della temperatura ambientale o allo stress emotivo.

Più raramente la malattia si presenta in assenza di fenomeno di Raynaud con la comparsa di uno o più manifestazioni cliniche quali: edema digitale rapidamente evolutivo in fibrosi cutanea a livello delle dita delle mani o estesa prossimalmente ad esse (in particolare alle articolazioni metacarpofalangee), dispnea da interessamento fibrotico interstiziale polmonare o da ipertensione polmonare, ipertensione arteriosa con deterioramento rapido della creatinina da interessamento renale, rallentamento della peristalsi esofagea e

intestinale con quadri di dismotilità, atonia viscerale e malassorbimento, calcinosi sottocutanee, teleangectasie.

L'elevata prevalenza del fenomeno di Raynaud nella SSc e la sua collocazione temporale nella storia della malattia consente di individuare una popolazione di soggetti a rischio in cui è effettuabile una adeguata procedura di screening per individuare la malattia nelle fasi precoci (dosaggio autoanticorpi ed esecuzione di videocapillaroscopia periungueale, vedi "Criteri diagnostici").

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

La circolare del Ministero della Salute del 26 Novembre 2018 (<http://malattiarare.marionegri.it/images/downloads/normativa/circolare%2026.11.2018.pdf>) precisa i criteri diagnostici per l'attribuzione del codice di esenzione RM0120, criteri condivisi con i rappresentanti del Tavolo interregionale sulle malattie rare (vedi Appendice 3).

La certificazione ai fini dell'esenzione con il codice RM0120 può essere rilasciata a pazienti in cui sia documentata la presenza di tutti i criteri indicati nell'elenco A, in aggiunta ad almeno uno dei criteri indicati nell'elenco B.

Elenco A:

- a) Sclerodattilia e/o scleredema delle mani con fenomeno di Raynaud
- b) Positività ANA e/o anti ENA
- c) Scleroderma pattern alla capillaroscopia

Elenco B:

- Presenza di ulcere digitali
- Prove di funzionalità respiratoria con DLCO alterata
- Presenza di alterazioni tipiche all'HRCT polmonare
- PAPs aumentata
- Presenza di alterazioni all'esofagogastroduodenoscopia -EGDS- (o alla manometria esofagea)
- Artrite/miosite
- Miocardiopatia sclerodermica
- Coinvolgimento renale
- Calcinosi cutanea
- Necrosi digitale

La storia naturale della malattia sclerodermica è un continuum in cui la malattia progredisce più o meno velocemente a partire da una fase paucisintomatica a forme avanzate di malattia complicate da manifestazioni cliniche a carico di più organi e apparati.

La diagnosi di SSc può essere posta nelle diverse fasi di malattia ed è possibile così riconoscere una forma precoce o paucisintomatica di SSc (secondo la definizione anglosassone e i criteri utilizzati di early systemic sclerosis [EaSSc], ovvero una forma definita di SSc ove non siano ancora evidenti le manifestazioni fibrotiche della malattia) ed una forma definita e più avanzata dove sono evidenti le manifestazioni cutanee di malattia (SSc definitiva con interessamento cutaneo di tipo limitato e diffuso, rispettivamente limited cutaneous SSc [lcSSs] e diffuse cutaneous SSc [dcSSc]).

Il fenomeno di Raynaud è riconosciuto quale sintomo cardine della malattia, al quale si associa la presenza di alterazioni capillaroscopiche e di autoanticorpi specifici per porre la diagnosi di malattia in fase precoce.

Tuttavia, come precedentemente riportato, una piccola percentuale di pazienti esordisce in assenza di fenomeno di Raynaud. In questi pazienti, la presenza di edema digitale ("puffy fingers") associato alla positività per anticorpi anti-nucleo (ANA) costituisce un segnale di allarme ("red flag") per la presenza di malattia autoimmune, compresa la SSc e tale quadro è meritevole di ulteriori indagini specialistiche. Come evidenziato nell'analisi della coorte EUSTAR (the European League Against Rheumatism [EULAR] Scleroderma Trial and Research Group) i pazienti con fenomeno di Raynaud e positività per ANA o anche i pazienti con manifestazioni circolatorie tipiche, edema digitale e assenza di ANA sono meritevoli di follow-up specialistico. In relazione alle evidenze attualmente disponibili appare indicato il riferimento a Presidi della Rete regionale e/o l'esecuzione di esami mirati (capillaroscopia periungueale, dosaggio di autoanticorpi specifici) in tutti i pazienti con fenomeno di Raynaud.

Per quanto sia stato evidenziato che i soggetti con diagnosi di EaSSc secondo i criteri di LeRoy e Medsger (Appendice 1) siano a rischio di evoluzione verso una malattia conclamata, è dibattuto quale sia il rischio effettivo di coloro che presentano solo due criteri su tre e nello specifico con sole alterazioni capillaroscopiche in assenza di ANA. Cautela andrebbe esercitata nei pazienti con fenomeno di Raynaud, positività per anticorpi anti-centromero e assenza di alterazioni capillaroscopiche o altre manifestazioni tipiche di malattia avanzata. In questi pazienti, andrebbe sospettata e posta in diagnosi differenziale con la cirrosi biliare primitiva, anche in assenza di anticorpi anti-mitocondrio.

I criteri ACR/EULAR 2013 sono ad oggi i criteri più diffusi e adottati per classificare i pazienti come affetti da SSc e sono frequentemente utilizzati nella pratica clinica per porre una diagnosi definitiva (Appendice 2). Essi fanno riferimento a un indice composito nel quale ad ogni singolo elemento diagnostico/classificativo è attribuito un punteggio. In presenza di un punteggio complessivo uguale o superiore a nove (≥ 9) è possibile classificare la malattia come definitiva. Questi criteri hanno una sensibilità del 91% ed una specificità del 92% nel classificare come affetti da malattia i pazienti con SSc. Non sono utilizzabili in pazienti con interessamento fibrotico cutaneo che risparmia le dita o che abbiano una patologia dello "scleroderma spectrum disorders" che meglio spieghi le loro manifestazioni cliniche (ad es. fibrosi nefrogenica, morfea generalizzata, fascite eosinofila, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, graft versus host disease, porfiria, eritromialgia).

Dai criteri è esclusa la presenza di nefropatia sclerodermica che costituisce di per sé un criterio sufficiente per porre diagnosi di SSc definitiva. Sono esclusi dai criteri classificativi manifestazioni accessorie della malattia quali: calcinosi sottocutanee, interessamento esofageo con ipotonia dello sfintere esofageo inferiore e ipotonia/atonìa del terzo inferiore dell'esofago.

I pazienti sono, quindi, classificabili nella forma cutanea limitata (lcSSc) o diffusa (dcSSc) di malattia in presenza di interessamento fibrotico cutaneo distale ai gomiti/ginocchia o prossimale ad essi, rispettivamente.

ELEMENTI CLINICI

Le forme progressive di SSc sono individuate in presenza di:

- Sclerodattilia e/o scleredema delle mani con fenomeno di Raynaud (criterio necessario);
- Presenza di ulcere digitali;
- Necrosi digitale;
- Artrite/miosite;
- Miocardiopatia sclerodermica;
- Coinvolgimento renale;

- Calcinosi cutanea;
e nel rispetto dei criteri riportati in Appendice 3.

DATI LABORATORISTICI

Le forme progressive di SSc sono individuate in presenza di:

- Positività ANA e/o anti ENA (criterio necessario);

e nel rispetto dei criteri riportati in Appendice 3.

ELEMENTI STRUMENTALI

Le forme progressive di SSc sono individuate in presenza di:

- Scleroderma pattern alla capillaroscopia (criterio necessario);

- Prove di funzionalità respiratoria con DLCO alterata

- Presenza di alterazioni tipiche all'HRCT polmonare

- PAPS aumentata

- Presenza di alterazioni all'esofagogastroduodenoscopia (o alla manometria esofagea)

e nel rispetto dei criteri riportati in Appendice 3.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Non applicabile.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Dopo la diagnosi si programmeranno le procedure utili per definire il danno d'organo.

In caso di sospetto interessamento digestivo:

- se sintomi da reflusso gastroesofageo o disfagia o rallentato svuotamento gastrico: manometria dell'esofago, radiografia dell'esofago con doppio contrasto (pasta baritata), esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con eventuali biopsie;

- se diarrea, stipsi, incontinenza rettale: colonscopia con endoscopio ed eventuali biopsie, manometria ano-rettale, videocapsula;

- se marcato dimagrimento e ridotto introito alimentare: valutazione dello stato nutrizionale ed eventuale indicazione a nutrizione parenterale.

In caso di sospetto interessamento polmonare:

- spirometria semplice o globale con diffusione alveolo-capillare del CO (DLCO);

- tomografia computerizzata (TC) del torace ad alta risoluzione in caso di riduzione della capacità vitale forzata (FVC) <80% e del DLCO (Diffusion Lung CO <80%), o se antiScl70 (anti-topoisomerasi) o se malattia cutanea diffusa;

- broncoscopia per broncolavaggio alveolare con eventuale esame microscopico e/o colturale per escludere colonizzazioni/infezioni batteriche o esame citologico;

- biopsia polmonare per esame istologico in caso discrepanza di valutazione tra dati clinici e radiologici.

In caso di interessamento cardiaco:

- elettrocardiogramma (ECG) ed ecocolorDopplergrafia cardiaca a riposo, ECG dinamico (Holter), test cardiovascolare da sforzo, ecocolorDopplergrafia cardiaca dopo prova fisica/dopo stimolo farmacologico e coronarografia in caso di sospetto di malattia ischemica;

- test cardiopolmonare (test da sforzo cardiorespiratorio) e cateterismo cardiaco destro in caso di sospetta ipertensione polmonare;

- cine-RM (risonanza magnetica) del cuore ed RM del cuore con mezzo di contrasto (mdc) in caso di discinesie del miocardio o aritmie nel sospetto di miocardiopatia;
- biopsia miocardica in caso discrepanza di valutazione tra dati clinici e di risonanza magnetica nucleare (RMN).

In caso di interessamento muscoloscheletrico:

- radiografie dei segmenti muscolo-scheletrici, ecografia osteoarticolare, RM muscolo-scheletrica;
- se segni di miosite: dosaggio della creatininfosfokinasi (CPK), aldolasi, mioglobina sierica e urinaria, elettromiografia del muscolo, biopsia muscolare, dosaggio anticorpi miosite-specifici.

In caso di interessamento neurologico:

- elettromiografia, potenziali evocati, RM encefalo e midollo senza e con mdc, elettroencefalogramma.

Autoanticorpi rari non compresi nei criteri classificativi:

- anticorpi rari associati a sclerodermia e miositi infiammatorie mediante immunoblot o immunoprecipitazione;
- anticorpi associati ad altre malattie autoimmuni in overlap: reuma test (fattore reumatoide), anticorpi anti-citrullina (CCP), antimitocondrio, antifosfolipidi (anti cardiolipina IgM/IgG, anti beta2 glicoproteina IgM/IgG, LAC), anti-DNA nativo, p-ANCA e c-ANCA con specificità anti-mieloperossidasi (MPO) e anti-proteinasi 3 (PR3).

Criteri terapeutici

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: **Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici.***

TERAPIE MEDICHE

Nelle Appendici da 4 a 12, in relazione alla tipologia di interessamento clinico della malattia, sono elencate le terapie mediche, ove appropriate e, nella fattispecie, i trattamenti per il fenomeno di Raynaud (Appendice 4), ulcere cutanee (Appendice 5), fibrosi cutanea (Appendice 6), interessamento gastrointestinale (escluso orofaringe) (Appendice 8), interessamento articolare e muscolare (Appendice 9), interstiziopatia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare e interessamento cardiaco (Appendice 10), interessamento renale (Appendice 11).

Nelle Appendici sopracitate, le terapie mediche farmacologiche contrassegnate da (*) non hanno l'indicazione terapeutica riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) con riferimento alla malattia SSc e/o alla tipologia di interessamento clinico specificato. Pertanto, tali terapie sono sottoposte alla regolamentazione delle prescrizioni terapeutiche off-label come da indicazioni del documento "Malattie rare: definizione di un percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici" (<http://malattierare.marionegri.it/content/view/144/111/>) aggiornamento ai sensi della L.R. n. 23/2015, delle regole di sistema regionali del 2017 (DGR X/5954 del 5/12/2016) e del D.P.C.M. 12/01/2017 e aggiornamento con DGR n. XI/1538 Seduta del 15/04/2019.

Dolore

La rilevazione, la valutazione clinica e il trattamento del dolore hanno un ruolo centrale nella strategia terapeutica del paziente con SSc. Il trattamento del dolore deve essere adeguatamente considerato

attraverso un programma di cura individuale per il malato e per la sua famiglia, nel rispetto dei principi fondamentali della tutela della dignità e dell'autonomia del malato, eventualmente tramite il coinvolgimento di specialisti della Terapia del Dolore secondo le specificità del caso (Legge 15 marzo 2010, n. 38 concernente "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore"; Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2010).

Salute mentale

L'assistenza psicologica al paziente deve essere presa in considerazione quale parte integrante del percorso di cura del paziente affetto da SSc quale malattia cronica rara.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare o prodotti da banco) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA, o se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.

Nelle Appendici da 4 a 12, in relazione alla tipologia di interessamento clinico della malattia, sono elencati i trattamenti non farmacologici ove appropriati e, nella fattispecie, i trattamenti per il fenomeno di Raynaud (Appendice 4), ulcere cutanee (Appendice 5), fibrosi cutanea (Appendice 6), interessamento della mano (Appendice 7), interessamento gastrointestinale (escluso orofaringe) (Appendice 8), interstiziopatia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare e interessamento cardiaco (Appendice 10), interessamento renale (Appendice 11), interessamento del distretto testa-collo (Appendice 12).

INTERVENTI CHIRURGICI

Nelle Appendici da 4 a 12, in relazione alla tipologia di interessamento clinico della malattia, sono elencati gli interventi chirurgici ove appropriati e, nella fattispecie, i trattamenti per l'interessamento gastrointestinale (escluso orofaringe) (Appendice 8), interessamento articolare e muscolare (Appendice 9), interstiziopatia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare e interessamento cardiaco (Appendice 10), interessamento del distretto testa-collo (Appendice 12).

PIANO RIABILITATIVO

Nelle Appendici da 4 a 12, in relazione alla tipologia di interessamento clinico della malattia, indicato il piano riabilitativo ove appropriato e, nella fattispecie, i trattamenti per la fibrosi cutanea (Appendice 6), interessamento della mano (Appendice 7), interessamento articolare e muscolare (Appendice 9), interstiziopatia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare e interessamento cardiaco (Appendice 10), interessamento renale (Appendice 11), interessamento del distretto testa-collo (Appendice 12).

Aspetti assistenziali

Aspetti socio-sanitari come prerequisiti alla costituzione del PDTA

La strategia per garantire un'assistenza globale e integrata per una persona affetta da malattia rara deve essere costituita tenendo presenti tre raccomandazioni:

- Servizi sociali e politiche adeguate e di qualità;
- Assistenza integrata: colmare il divario tra l'assistenza sanitaria e quella sociale;
- Pari diritti e pari opportunità.

I prestatori di servizi di assistenza in tutti i settori devono essere dotati di conoscenze, buone pratiche e strategie di coordinamento dell'assistenza che consentano loro di affrontare le specificità della malattia rara.

È fondamentale eliminare gli ostacoli nell'accesso all'assistenza, ai trattamenti, anche riabilitativi, all'istruzione, all'occupazione, al supporto psicologico e a tutti gli aspetti di inclusione sociale, per consentire ai pazienti di godere appieno dei diritti umani fondamentali, in condizione di parità con gli altri cittadini. Le cure e il sostegno del paziente affetto da malattia rara devono essere organizzati secondo un approccio globale, multidisciplinare, continuo e partecipativo, centrato sul malato, e tenendo in debito conto le esigenze e il tempo coerenti con la complessità del quadro clinico e necessari per il paziente e per il medico. L'assistenza integrata, quindi, deve essere erogata in modo efficace e tempestivo, fornendo cure di alta qualità in esenzione e in coordinamento tra i medici, i servizi sanitari e sociali, coinvolgendo le associazioni dei pazienti.

Le fonti di tali informazioni per guidare e orientare i malati all'interno della rete dei servizi sanitari, socio-sanitari e assistenziali possono essere individuate nei seguenti attori:

- Presidio della rete e medico di medicina generale che hanno in cura il paziente,
- Centri Territoriali Malattie Rare,
- Associazioni di malati,
- Presidi delle Agenzie di Tutela della Salute (ATS),
- Servizi sociali del comune,
- Uffici dell'Istituto Nazionale Previdenza Sociale (INPS),
- Patronati.

È auspicabile la creazione di una rete territoriale a sostegno delle persone affette da una patologia grave e potenzialmente invalidante come la Sclerosi Sistemica, facendo riferimento a quanto scritto nella Gazzetta Ufficiale Europea (GU/UE) 2014/286 per identificare anche i centri "Provider" e "User" e da quanto dovesse emergere dall'esperienza degli ERN (European Reference Networks for Rare and Low Prevalence Complex Diseases).

Aspetti assistenziali

- presenza di un medico specialista in immunologia o reumatologia con comprovata esperienza nella diagnosi e nella cura della SSc nella Commissione Medica della ATS territorialmente competente per l'accertamento dell'invalidità civile quando si valutano persone affette da questa patologia;
- esenzione dal pagamento ticket sui farmaci contenuti nel Piano Terapeutico, ivi compresi eventuali farmaci in fascia C o farmaci off-label (per i quali non è previsto il rimborso da parte del SSN), che lo specialista ritenga utili per la cura del paziente;
- il riconoscimento dello stato di invalidità e di handicap, cui possono concorrere, oltre alle limitazioni funzionali legate alla SSc, eventuali altre comorbidità e l'età stessa del paziente.

Il lavoro deve essere adeguato alla gravità e alle limitazioni funzionali legate alla patologia, garantendo un adeguato sostegno economico e il mantenimento di un ruolo attivo nella società.

A questo proposito, per quanto concerne gli aspetti di natura occupazionale della persona con diagnosi di SSc è opportuno tenere presenti i seguenti key-point:

- formulazione dei giudizi di idoneità alla mansione lavorativa, da parte del medico competente ai sensi del D.Lgs. 81/2008 e s.m.i., sulla base delle caratteristiche cliniche della SSc e dagli elementi clinici obiettivamente riscontrabili e/o riportati nella documentazione fornita dal paziente ("sartorializzazione" delle mansioni lavorative in rapporto alla gravità e al coinvolgimento della patologia);
- promozione dell'inserimento e del reinserimento sia nei casi standard (sorveglianza sanitaria ai sensi del D.Lgs. 81/2008 e s.m.i.) sia in quelli speciali (cosiddette "categorie protette" ai sensi della Legge 68/1999 e s.m.i.);
- valorizzazione della professionalità di ciascun soggetto ai fini della tutela del posto di lavoro e del mantenimento di un ruolo attivo nella società.

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità di frequenza (età pediatrica)

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta il documento:

"Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara"

"Guida ai diritti esigibili e alle agevolazioni in ambito lavorativo per la persona con malattia rara"

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Si elencano a seguire gli esami e/o le visite specialistiche da considerare per il paziente durante il follow-up clinico in relazione alla tipologia di interessamento della malattia.

Esame/Procedura

Ogni 6-12 mesi esami ematici: VES, PCR, emocromo, AST, ALT, creatinina, C3, C4 e esame urine.
Ogni 12 mesi: profilo lipidico, glicemia, CPK, ac urico, BNP, TSH, elettroforesi sierica delle proteine, gammaGT, fosfatasi alcalina.
Spirometria con DLCO ogni 12 mesi
Ecocardiogramma ed ECG ogni 12 mesi
Rx esofago, manometria esofagea, EGDS, colonoscopia, manometria rettale, videocapsula se sintomi enterici o per anemizzazione da perdita

Come indicazione A1), cui aggiungere:
- medicazioni avanzate presso centri vulnologici dedicati
- valutazione anestesiológica per palliazione del dolore
- eventuale capillaroscopia di controllo per documentare l'insorgenza di aree avascolari o di aumentato numero di aree avascolari o microemorragie, variazione densità capillare
- valutazione chirurgia della mano per lipofilling, biopsie per esami colturali, regolarizzazione sede ulcera/amputazione.

Indicazioni

A1)
SCLEROSI SISTEMICA SENZA ULCERE DIGITALI

A2)
SCLEROSI SISTEMICA CON ULCERE DIGITALI (fattore prognostico negativo, possibile intensificazione monitoraggio organi vitali)

Esame/Procedura

Almeno ogni 6 mesi (in base alle terapie) esami ematici:
VES, PCR, emocromo, AST, ALT, creatinina, C3, C4, CPK, ac urico, BNP, elettroforesi sierica delle proteine, gammaGT, fosfatasi alcalina e esami urine.

Ogni 12 mesi: profilo lipidico, glicemia, TSH. Se necessari immunosoppressori: antiHCV, antiHBsAg antiHBc IgG, HBsAg, antiHIV, quantiferon test.
Se terapia con anti-cellule B: sottopopolazioni linfocitarie, dosaggio immunoglobuline.

Spirometria con DLCO ogni 12 mesi eccetto peggioramento clinico o funzionale (ogni 3-6 mesi).

Se FVC in riduzione (>10%), TC del torace ad alta risoluzione.

Ecocardiogramma ed ECG ogni 12 mesi eccetto peggioramento clinico o funzionale.

Se dispnea o cardiopalmo non spiegati da interstiziopatia polmonare o ipertensione polmonare: ECG Holter, cineRM cuore ed RM cuore con mdc, CK-MB, troponina.

Rx esofago, manometria esofagea, EGDS, colonoscopia, manometria rettale, videocapsula se compaiono sintomi enterici o per anemizzazione da perdita.

Come indicazione A1), cui aggiungere:
- valutazione di ferro, ferritina, transferrina, vitamina B12, folati, albumina, prealbumina, antitransglutaminasi IgA reflex nei pazienti con possibile malassorbimento o con altri sintomi gastrointestinali (diarrea, costipazione, incontinenza, perdita di peso).

Come indicazione A3), cui aggiungere:
- emogasanalisi arteriosa: pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻, lattati, gap anionico
- TC torace ad alta risoluzione ogni anno per i primi 3 anni, poi se peggioramento clinico o funzionale
- broncolavaggio alveolare con esame citologico e colturali (standard, per funghi filamentosi, ricerca di antigene aspergillare, pneumocystis carinii, PCR per virus pneumotropi, PCR per micobatteri e colturali per micobatteri tipici ed atipici), PET TC con FDG se sospettata sovra-infezione o insorgenza di tumore su fibrosi, biopsia polmonare.

Come indicazione A3), cui aggiungere:
- ecocardio color doppler annuale con misurazione di frazione di eiezione (FE), stima della pressione arteriosa polmonare sistolica, TAPSE (tri-cuspid annular plane systolic excursion), velocità rigurgito tricuspidalico e area atrio destro se DLCO > 80%, ogni 6 mesi se DLCO <80%; ma se DLCO < 60% e punteggio DETECT suggestivi per presenza di ipertensione arteriosa polmonare, eseguire test cardiopolmonare presso centro di riferimento e cateterismo cardiaco dx
- test del cammino ogni sei mesi.

Come indicazione A1), cui aggiungere:
- radiografie, ecografie o RMN delle sedi interessate da dolore, tumefazione e/o calcinosi
- in caso di miosite: dosaggio della creatininfosfokinasi (CPK), aldolasi, mioglobina, elettromiografia del muscolo, biopsia muscolare, dosaggio anticorpi miosite specifici
- MOC lombare e femorale ogni 18 mesi, dosaggio ogni sei mesi di calcio, calciuria 24h, PTH, vitamina D 25 OH.

Indicazioni

A3)
SCLEROSI SISTEMICA CON INTERESSAMENTO CUTANEO DIFFUSO PROGRESSIVO (con possibile malattia polmonare interstiziale o cardiaca, insufficienza renale, malattia gastrointestinale)

B)
SCLEROSI SISTEMICA CON INTERESSAMENTO GASTROINTESTINALE

C)
SCLEROSI SISTEMICA CON INTERESSAMENTO POLMONARE INTERSTIZIALE

D)
SCLEROSI SISTEMICA CON INTERESSAMENTO CARDIACO (ipertensione polmonare, miocardiopatia)

E)
SCLEROSI SISTEMICA CON INTERESSAMENTO MUSCOLOSCELETRICO

Esame/Procedura

Come indicazione A3), cui aggiungere:
- azotemia, sodio, potassio, cloro, fosforo, PTH, clearance della creatinina, proteinuria nelle 24 ore
- ecografia addominale per reni con valutazione morfologica e flussi delle arterie renali
- biopsia renale (se sospettata possibile sovrapposizione con vasculiti ANCA associate o lupus eritematoso sistemico).

Indicazioni

F)
SCLEROSI SISTEMICA CON INTERESSAMENTO RENALE

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Nella diagnosi di malattia:

- Medico di Medicina Generale, per il sospetto precoce ed invio agli specialisti di riferimento in particolare nel caso di fenomeno di Raynaud per corretta diagnosi differenziale;
- Medico specialista in reumatologia, allergologia e immunologia clinica, medicina interna, per la conferma del sospetto clinico e/o per corretta diagnosi differenziale;
- Medici specialisti in medicina diagnostica e di laboratorio, nel ruolo di figure professionali specializzate per test immunologici dedicati.

A seguire sono elencate le figure mediche specialistiche aggiuntive coinvolte nel follow-up clinico e nella gestione delle complicanze del paziente sclerodermico.

Visita specialistica

Visita specialistica	Indicazioni
Cardiologia	Interessamento cardiaco di malattia
Pneumologia	Interessamento polmonare (interstiziale, circolo) di malattia
Gastroenterologia	Interessamento gastrointestinale di malattia
Radiologia	Consulto TC del torace, radiologia dell'apparato muscolo-scheletrico
Terapia del dolore	Gestione della terapia del dolore (ad es. da ulcere digitali)
Medicina fisica e riabilitazione	Redazione dei piani/progetti riabilitativi individuali
Ortopedico	Interessamento muscoloscheletrico di malattia
Chirurgo plastico	Interessamento cutaneo di malattia
Chirurgo vascolare	Gestione delle ulcere cutanee complesse
Dietologo clinico	Interessamento gastrointestinale di malattia condizionante malassorbimento
Psicologo	Sostegno psicologico al paziente con malattia rara e cronica
Dermatologo	Gestione delle ulcere cutanee complesse
Nefrologo	Interessamento renale
Ginecologo (Team gestione gravidanze)	Donne in età fertile

Altre figure professionali non mediche coinvolte nella gestione del paziente:

- Fisioterapisti;
- Infermieri specializzati per la gestione delle macroattività ambulatoriali complesse e delle medicazioni avanzate delle ulcere cutanee;
- Associazione malati per il supporto alla gestione degli aspetti assistenziali.

Note sulla transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta

Definire i criteri e le modalità per strutturare e migliorare progressivamente il processo di transizione dal Presidio di Cura pediatrico al Presidio di Cura per adulti.

La transizione va intesa come il passaggio pianificato e motivato di un adolescente o di un giovane adulto con malattia cronica da un sistema di cura incentrato sul bambino ad uno incentrato sull'adulto. L'adolescenza e l'inizio dell'età adulta rappresentano un periodo dello sviluppo fondamentale ed unico; questo processo di maturazione risulta di fondamentale importanza nei pazienti cronici ed in particolare nei pazienti con malattie reumatiche come la SSc.

In questo periodo devono infatti essere compiuti cambiamenti concreti nella gestione della patologia:

- consapevolezza di ciò che la patologia comporta al momento, ma anche dei potenziali rischi futuri per evoluzione della stessa;
- autonomia nel follow up clinico (il paziente non sarà più accompagnato da un adulto);
- autogestione della patologia che deve rendersi compatibile con le attività lavorative;
- conciliazione anche con la vita privata e la costituzione di un nuovo nucleo familiare.

Gli studi epidemiologici sulla SSc rivelano un'incidenza di 0,27 per milione di bambini ai quali è necessario fornire tutte le competenze e conoscenze necessarie per diventare adulti indipendenti, capaci e responsabili. La Società Europea di Reumatologia (EULAR) unitamente alla Società Europea di Reumatologia Pediatrica (PReS) nel 2017 hanno pubblicato le linee guida in cui vengono descritti gli aspetti fondamentali che devono essere messi in atto al fine di effettuare la transizione in modo adeguato, che sono state utilizzate come traccia per il presente documento.

Quando effettuare la transizione

Il periodo di attuazione della transizione generalmente coincide con i primi segni di cambiamento fisico fino al raggiungimento del pieno sviluppo somatico dell'adulto. Si tratta di un processo dinamico, che dovrebbe auspicabilmente svolgersi attraverso diverse fasi:

- **INFORMAZIONE:** tra i 12-14 anni è consigliabile che il pediatra inizi ad informare il paziente e la sua famiglia riguardo il processo di transizione;
- **ASSUNZIONE di AUTONOMIA:** tra i 14 ed i 18 anni è indispensabile favorire lo spostamento graduale della responsabilità della gestione della patologia dai genitori verso il paziente. È utile prevedere alcuni momenti durante le visite svolti in assenza dei genitori.
- **VALUTAZIONE delle SKILLS:** tra i 14 i 18 anni, è opportuno verificare le capacità individuali ed il grado di consapevolezza ed autonomia raggiunte dal paziente

La transizione dall'ambulatorio pediatrico al quello dell'adulto dovrebbe poi attuarsi in genere tra i 16 e i 18 anni, valutando il periodo migliore, in base alle caratteristiche del paziente (condizione psicologica, attività di malattia).

Come effettuare la transizione

- sarebbe opportuno avere un ambulatorio dedicato, con agenda gestita da operatore, che coordini le visite e gestisca l'eventuale erogazione delle terapie;
- almeno una visita deve prevedere la presenza contemporanea del pediatra e del reumatologo o altro medico specialista dell'adulto che si prende carico del giovane paziente (ambulatorio multidisciplinare);
- deve essere disponibile una esaustiva storia clinica del paziente, con documentazione dettagliata sui principali accertamenti laboratoristici e strumentali, sulle terapie effettuate ed in corso e sugli eventuali cambi terapeutici;
- è necessario un inquadramento psicologico del paziente con questionari ad hoc; è largamente auspicabile la disponibilità di un supporto psicologico qualora risultasse utile;
- l'accesso facilitato del paziente che effettua la transizione a tutte le figure specialistiche dell'adulto di cui ha bisogno garantendo (cardiologo, pneumologo, fisioterapista, etc.) deve essere garantito.

Come indicato dalle linee guida sarebbe opportuno che ogni centro in cui si effettui la transizione produca un documento in cui le procedure con cui questa avviene siano descritte.

Profilo assistenziale in corso di gravidanza

Nello studio multicentrico Italiano "IMPRESS: Italian Multicentric study on PREgnancy in Systemic Sclerosis" sono stati analizzati retrospettivamente i dati relativi agli esiti della gravidanza e al decorso clinico di 99 pazienti con SSc seguite prospetticamente in 25 diversi centri.

Le conclusioni dello studio possono essere così riassunte:

- 1) le pazienti con SSc possono condurre con successo delle gravidanze, ma presentano un rischio aumentato di prematurità, ritardo di crescita intrauterino e neonati di peso molto basso;
- 2) la progressione clinica della SSc durante la gravidanza o dopo il parto è un evento raro ma possibile;
- 3) la gravidanza dovrebbe essere sconsigliata in donne con danno d'organo severo e rimandata in donne con SSc di recente insorgenza, soprattutto se portatrici di anticorpi anti-topoisomerasi I.

Una meta-analisi di studi pubblicati tra il 1950 e il 2018 ha rielaborato i dati provenienti da 16 studi con le seguenti conclusioni:

- 1) le gravidanze in pazienti con SSc presentano con maggior frequenza rispetto alla popolazione ostetrica generale complicanze quali aborto spontaneo, ritardo di crescita intrauterino, parto pretermine e neonati di basso peso alla nascita;
- 2) le pazienti con SSc sono maggiormente a rischio di ipertensione gestazionale e parto mediante taglio cesareo;
- 3) le manifestazioni cliniche sembrano rimanere stabili durante la gravidanza (o migliorare per quanto riguarda il fenomeno di Raynaud) nella maggior parte delle pazienti.

La gravidanza appare dunque un obiettivo perseguibile per una paziente con SSc. Ogni caso deve essere valutato singolarmente, preferibilmente in ambiente multispecialistico, con l'obiettivo di elaborare un profilo di rischio individuale e offrire alla paziente strategie terapeutiche per minimizzare il rischio di complicanze materno-fetali.

Colloquio pre-concezionale

La fase di pianificazione della gravidanza include la stratificazione del rischio individuale (fattori generici e malattia-specifici), l'influenza della gravidanza sulla malattia materna, l'influenza della malattia sull'andamento della gravidanza, l'adeguamento della terapia ai fini della gravidanza (sospensione di farmaci, aggiunta di farmaci). La paziente riceverà un piano di cura individualizzato e condiviso dagli specialisti di riferimento (reumatologo, immunologo, internista, cardiologo, pneumologo, etc.) e dal ginecologo-ostetrico.

- Fattori generali: età materna, BMI, fumo di sigaretta, iper/ipotiroidismo, familiarità per ipertensione arteriosa/diabete mellito.

- Fattori malattia-specifici: durata di malattia e attività di malattia, interessamento d'organo (cardio-polmonare, renale), subset autoanticorpale (anti-topoisomerasi I, anti-centromero, anti-RNA polimerasi III, etc.), ricerca di autoanticorpi con potenziale impatto negativo sul feto e sull'esito gestazionale (ricerca anti-Ro/SSA e anti-La/SSB; ricerca di anticorpi antifosfolipidi mediante i 3 test criterio: Lupus Anticoagulant, anti-cardiolipina, anti-beta2glicoproteina I).

- Terapia farmacologica: sospensione e wash-out dei farmaci teratogeni; impostazione di trattamento con farmaci compatibili con l'utilizzo in gravidanza; avvio di supplementazione con acido folico prima della ricerca del concepimento; terapia profilattica con acido acetilsalicilico a basso dosaggio (100 mg/die) da avviarsi nel periodo preconcezionale o al più tardi al test di gravidanza positivo; in singoli casi, eparina a dosaggio profilattico o sub-terapeutico in base al profilo di rischio individuale.

Follow-up in gravidanza

Gestione multidisciplinare (ginecologo-ostetrico, reumatologo e/o altri specialisti di riferimento a seconda della situazione clinica, es. neonatologo, anestesista, etc.)

Controlli clinico-laboratoristici ogni 4-6 settimane o almeno una volta per trimestre per valutazione dell'attività di malattia.

Ecografie fetali di routine (una per trimestre) + ecografie di secondo livello con doppler velocimetria materno-fetale a partire da 24 settimane e successivi controlli seriati nel terzo trimestre, mirati a individuazione precoce di eventuale ritardo di crescita fetale.

Periodo post-partum

Controllo clinico-laboratoristico a 40-50 giorni dopo il parto; successivi controlli nell'arco dei 12 mesi dopo il parto per monitoraggio dell'andamento di malattia ed eventuale prescrizione di accertamenti per valutare l'interessamento d'organo (peggioramento di interessamento preesistente o insorgenza di nuove manifestazioni).

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base

DATI GENERALI:

numero unico progressivo identificativo (numero)

nome (stringa)

cognome (stringa)

data di nascita (data)

esordio fenomeno di Raynaud (data)

esordio della prima altra manifestazione clinica (data)

autoanticorpi (stringa)

data della diagnosi (data)

Dati legati al singolo controllo clinico

ESAMI EMATICI: emoglobina (valore), neutrofili (valore), creatinina (valore), GOT (valore), GPT (valore), fosfatasi alcalina (valore), gammaGT (valore), PCR (valore)

COINVOLGIMENTO CUTE: forma diffusa (2), forma limitata (1), forma sine scleroderma (0); modified Rodnan Skin Score (valore); microstomia (0/1); calcinosi (0/1)

COINVOLGIMENTO VASCOLARE: ulcere (0=no/1=si/2=pregresse); teleangiectasie (0/1); dati per algoritmo DETECT step 1: DLCO (valore%), FVC (valore%), NT-proBNP e/o acido urico (valore), deviazione assiale dx all'ECG (0/1); PAPs da ecocardiogramma (valore), PAPm al cateterismo dx (valore)

COINVOLGIMENTO POLMONARE INTERSTIZIALE: FVC (valore%), FEV1 (valore%); ground glass (0/1), fibrosi reticolo-nodulare (0/1), honeycombing (0/1) alla TC torace ad alta risoluzione

COINVOLGIMENTO CARDIACO: aritmie (0/1 e stringa: blocchi atrio-ventricolari, blocchi di branca, battiti ectopici sopraventricolari o ventricolari, bradicardia, tachiaritmie) ad ECG o ECG Holter; CK (valore), CK-MB (valore), troponina (valore); fibrosi o edema a cine RMN cuore + RMN cuore con mdc e/o T1/T2 mapping (0/1)

COINVOLGIMENTO DIGERENTE: peso (valore); altezza (valore); discinesie esofagee (0/1); acalasia (0/1); stenosi esofagea (0/1); reflusso gastroesofageo (0/1); ritardo svuotamento gastrico (0/1); erosioni o ulcere mucose (0/1); diverticolosi (0/1); alvo alterno (0/1); stitichezza (0/1); diarrea (0/1); incontinenza rettale (0/1)

COINVOLGIMENTO MUSCOLO-SCHELETRICO: sfregamenti tendinei (0=no/1=si/2=pregressi); mani ad artiglio (0/1); artrite (0/1)

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

INDICI GENERALI:

- EUSTAR activity index (0-10: 2.5 malattia attiva): peggioramento del coinvolgimento cutaneo rispetto al mese precedente valutato dal paziente =1.5; modified Rodnan skin score > 18 =1.5 oppure se score <18 modified Rodnan skin score x 0.084; ulcere digitali =1.5; sfregamenti tendinei =2.25; PCR > 1 mg/dL =2.25; DLCO<70% =1
- Scleroderma Health Assessment Questionnaire (sHAQ)
- Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI)

INDICE DI COINVOLGIMENTO CUTANEO:

- modified Rodnan Skin Score (mRSS)

INDICE DI COINVOLGIMENTO INTERSTIZIALE POLMONARE:

- FVC

INDICE DI COINVOLGIMENTO VASCOLARE:

- pro-BNP o NT-pro-BNP
- DLCO
- Scala analogica visiva (VAS) fenomeno di Raynaud

INDICE DI COINVOLGIMENTO SISTEMA DIGERENTE:

- body mass index (BMI)

CRITERI PER LA SCLEROSI SISTEMICA PRECOCE

Criteria di LeRoy e Medsger
<p>Fenomeno di Raynaud</p> <p>In associazione a:</p> <p>Alterazioni capillaroscopiche tipiche e/o Presenza di autoanticorpi specifici*</p>
<p>*Anti-centromero o anti-topoisomerasi I (Sci70), anti-RNA polimerasi I e III, anti-fibrillarina</p>
<p><i>Sono esclusi dalla diagnosi pazienti con manifestazioni cliniche dello "scleroderma spectrum disorders": fascite eosinofila, morfea, fibrosi nefrogenica, scleredema diabeticorum.</i></p>

Appendice 2

CRITERI PER LA SCLEROSI SISTEMICA DEFINITIVA (In presenza di un punteggio complessivo ≥ 9 è possibile classificare la malattia come definitiva)

American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism 2013		
Caratteristica	Sotto-caratteristica	Punteggio
Fibrosi cutanea estesa prossimalmente alle articolazioni metacarpo-falangee <i>(criterio sufficiente)</i>	-	9
Ispessimento cutaneo delle dita <i>(contare solo il punteggio più alto delle sotto-caratteristiche)</i>	Puffy fingers (scleredema)	2
	Sclerodattilia distale alle articolazioni metacarpofalangee ma con coinvolgimento della I falange	4
Lesioni ai polpastrelli <i>(contare solo il punteggio più alto delle sotto-caratteristiche)</i>	Ulcere digitali puntali	2
	Digital Pitting scars	3
Telangectasie	-	2
Alterazioni capillaroscopiche	-	2
Interessamento polmonare <i>(massimo punteggio pari a 2)</i>	Ipertensione polmonare arteriosa e/o interstiziopatia polmonare	2
Fenomeno di Raynaud	-	3
Anticorpi SSc-Specifici <i>(anti-centromero, anti Topoisomerasi I [Scl70] o anti-RNA polimerasi III)</i> <i>(massimo punteggio pari a 3)</i>	-	3

Appendice 3

INDICAZIONE PER LE FORME PROGRESSIVE DI SCLEROSI SISTEMICA AI FINI DEL RILASCIO DEL CODICE DI ESENZIONE

SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA (RM0120)	
Elenco A	Elenco B
a) <u>sclerodattilia e/o scleredema delle mani con fenomeno di Raynaud</u> b) Positività ANA e/o anti ENA c) <u>Scleroderma pattern alla capillaroscopia</u>	<ul style="list-style-type: none">- Presenza di ulcere digitali- Prove di funzionalità respiratoria con diffusione alveolo-capillare del CO alterata- Presenza di alterazioni tipiche alla TC polmonare ad alta risoluzione- Pressione arteriosa polmonare sistolica aumentata- Presenza di alterazioni all'<u>esofagogastroduodenoscopia</u> (o alla <u>manometria esofagea</u>)- Artrite/miosite- Miocardiopatia <u>sclerodermica</u>- Coinvolgimento renale- Calcinosi cutanea- Necrosi digitale
<i>Presenza di tutti i criteri indicati nell'elenco A + almeno 1 dei criteri dell'elenco B</i>	

Appendice 4 - Fenomeno di Raynaud

FENOMENO DI RAYNAUD: TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Calcio-antagonisti diidropiridinici (ad es. nifedipina* amlodipina*)	- nifedipina*: fino al dosaggio massimo tollerato in somministrazione unica o frazionata - amlodipina*: 5 o 10 mg in unica somministrazione (al dosaggio massimo tollerato)	Fenomeno di Raynaud	Intolleranza, inefficacia, controindicazione, controllo del fenomeno di Raynaud
Iloprost	Fino a 2 ng/kg/min ev (tempo di infusione: 6-8 ore) Schema di trattamento: ad es. induzione 5 giorni consecutivi, poi almeno 1 giorno/mese	Fenomeno di Raynaud non responsivo a o in caso di controindicazione a calcio-antagonisti	Intolleranza, inefficacia, controindicazione, controllo del fenomeno di Raynaud
Inibitori della fosfodiesterasi 5 (ad es. sildenafil*)	- sildenafil*: 20 mg/die fino a 20 mg 3 volte/die	In associazione a calcio antagonista in caso di inefficacia	Intolleranza, inefficacia, controindicazione, controllo del fenomeno di Raynaud
Acido acetilsalico*	100 mg/die	Fenomeno di Raynaud	Intolleranza, inefficacia, controindicazione, controllo del fenomeno di Raynaud
Pentossifillina*	400 mg 3 volte/die oppure 600 mg 2 volte/die	In caso di intolleranza, inefficacia e/o controindicazione a precedente terapia	Intolleranza, inefficacia, controindicazione, controllo del fenomeno di Raynaud
Cilostazolo*	100 mg 2 volte/die	In caso di intolleranza, inefficacia e/o controindicazione a precedente terapia	Intolleranza, inefficacia, controindicazione, controllo del fenomeno di Raynaud
Nitrati transdermici (ad es. nitroglicerina*)	- nitroglicerina cerotto*: 10 mg per 12-24 ore/die	In caso di intolleranza, inefficacia e/o controindicazione a precedente terapia	Intolleranza, inefficacia, controindicazione, controllo del fenomeno di Raynaud
Fluoxetina*	20 mg/die secondo RCP con altra indicazione terapeutica	In caso di intolleranza, inefficacia e/o controindicazione a precedente terapia	Intolleranza, inefficacia, controindicazione, controllo del fenomeno di Raynaud

L'utilizzo di acido acetilsalicilico, pentossifillina, cilostazolo, nitrati topici transdermici e/o fluoxetina è segnalato in letteratura e utilizzato nella pratica clinica. L'associazione nitrati transdermici e inibitori della fosfodiesterasi 5 non è raccomandata.

FENOMENO DI RAYNAUD: TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

Devono essere raccomandati:

- la cessazione del fumo di sigaretta;

- l'adozione di adeguate abitudini e di mezzi di protezione dalle basse temperature ambientali.

FENOMENO DI RAYNAUD E ULCERE CUTANEE IN ETA' PEDIATRICA

Per il trattamento del fenomeno di Raynaud e la prevenzione delle sue complicanze quali le ulcere cutanee non esistono indicazioni specifiche per l'età pediatrica e, pertanto, il trattamento è estrapolato dalle linee guida per l'adulto. I farmaci di prima scelta sono i calcio antagonisti (ad es. nifedipina per via orale). In alternativa sono utilizzati gli inibitori della fosfodiesterasi tipo 5. I prostanoidi (iloprost) per via endovenosa sono utilizzati per le forme severe associate a ulcere cutanee. Nei casi refrattari alla terapia e di ulcere cutanee ricorrenti è possibile utilizzare l'antagonista del recettore dell'endotelina (bosentan).

Appendice 5 - Ulcere cutanee

ULCERE CUTANEE: TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Calcio-antagonisti diidropiridinici (ad es. nifedipina*, amlodipina*)	- nifedipina*: fino al dosaggio massimo tollerato in somministrazione unica o frazionata - amlodipina*: 5 o 10 mg in unica somministrazione (al dosaggio massimo tollerato)	Ulcera cutanea attiva o prevenzione nuove ulcere cutanee	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Iloprost	Fino a 2 ng/kg/min ev (tempo di infusione: 6-8 ore) Schema di trattamento: ad es. induzione 5 giorni consecutivi, poi almeno 1 giorno/mese	Ulcera cutanea attiva o prevenzione di nuove ulcere cutanee	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Bosentan	62.5 mg 2 volte/die per 1 mese, poi 125 mg 2 volte/die	Prevenzione di nuove ulcere cutanee	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Inibitori della fosfodiesterasi 5 (ad es. sildenafil*)	- sildenafil*: 20 mg/die fino a 20 mg 3 volte/die	Ulcera cutanea attiva o prevenzione di nuove ulcere cutanee in associazione a calcio antagonista	Intolleranza, inefficacia, controindicazione

ULCERE CUTANEE: TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Medicazioni avanzate	Non applicabile	Ulcera cutanea attiva	Risoluzione dell'ulcera cutanea

Per il trattamento delle ulcere digitali in SSc è necessario rispettare quelle che sono le comuni regole dettate dalla letteratura e fondate sulla preparazione del letto di ferita: wound bed preparation.

La preparazione del letto di ferita offre nuove opportunità per il trattamento delle ferite croniche.

Queste opportunità interessano gli aspetti di base del trattamento delle lesioni croniche come il controllo delle infezioni, l'eliminazione del tessuto necrotico, la gestione dell'essudato e altri aspetti più complessi come ad esempio le alterazioni fenotipiche cellulari lesionali.

Queste alterazioni sono responsabili della senescenza delle cellule all'interno e attorno alla ferita e della loro mancata risposta a determinati trattamenti. Per ricostruire la struttura dermica è necessario, "re-ingegnerizzare" ferite croniche mediante l'impiego di opportuni interventi (per es. terapia cellulare). Esistono quattro importanti aree cliniche da considerare nella preparazione del letto delle ferite, relative alle corrispondenti anomalie patofisiologiche sottostanti. Sulla base dei lavori dell'International Wound Bed Preparation Advisory Board, è stato coniato un acronimo TIME (vedi tabella pagina 23), utilizzando i nomi inglesi dei componenti da considerare. L'acronimo TIME permette di realizzare un'ottima wound bed preparation, riducendo edema ed essudato, controllando la carica batterica e cosa importante, correggendo le anomalie che concorrono a una guarigione non corretta. Il tutto per facilitare il fisiologico processo di guarigione.

La struttura TIME non è "lineare"; durante il processo di guarigione dovranno essere considerati diversi elementi della struttura. Inoltre, gli operatori possono utilizzare la struttura TIME per la valutazione dell'efficacia degli interventi terapeutici. Uno solo di essi può interessare più di un elemento della struttura, ad. es. lo sbrigliamento non rimuoverà solo il tessuto necrotico, ma ridurrà anche la carica batterica.

Trattamento del tessuto necrotico/non vitale

La presenza di tessuto necrotico o devitalizzato è comune nelle ferite croniche e la sua rimozione determina molti effetti benefici. Il tessuto non vascolarizzato, i batteri e le cellule fenotipicamente alterate (carica cellulare) che impediscono la guarigione vengono rimossi, creando un ambiente che stimola la crescita di tessuto sano.

In modo dissimile di quanto avviene nelle ferite acute, che in genere richiedono un solo intervento di sbrigliamento, le ferite croniche possono richiedere uno sbrigliamento ripetuto (debridement di mantenimento).

Controllo dell'infezione e dell'infiammazione

Le ferite croniche sono frequentemente colonizzate da batteri o funghi. Ciò, in parte, è dovuto al fatto che queste ferite rimangono aperte per lunghi periodi di tempo, ma anche a causa di altri fattori, come cattiva circolazione, ipossia e processi patologici sottostanti. Esistono incertezze sul fatto che un'infezione conclamata debba essere trattata immediatamente e in modo aggressivo. L'evidenza dimostra che una carica batterica >10⁶ organismi per grammo di tessuto, limita seriamente la guarigione, anche se il motivo è

poco chiaro.

Bilancio dei fluidi

Una delle più interessanti scoperte degli ultimi 50 anni è stata l'importanza dell'ambiente umido nella stimolazione dei processi di riepitelizzazione delle lesioni; ciò ha permesso il successivo sviluppo di una vasta gamma di medicazioni che creano un microclima umido e favoriscono pertanto la "guarigione attraverso il controllo dell'idratazione".

Margini epiteliali in attiva proliferazione

Una guarigione efficace comporta il ripristino dell'integrità e della funzionalità della cute. Tuttavia, il processo di riepitelizzazione può essere ostacolato in modo indiretto, grazie ad alterazioni della matrice cellulare o ischemia che inibiscono la migrazione dei cheratinociti, o in modo diretto, a causa di difetti della regolazione, o di una alterata mobilità o adesione dei cheratinociti.

FASI T.I.M.E.

FASI TIME	INTERVENTO	MEDICAZIONE
T. Tessuto di necrosi	Debridement	Collagenasi+acido ialuronico Idrogel con poliesanide Idrogel
I. Infezione	Abbattimento della carica batterica	Medicazione all'argento in nanocristalli Idrofibra con argento Medicazione a captazione batterica con/senza gel Alginato con argento Schiuma di poliuretano con argento Medicazione non aderente lipidocolloidale con argento Medicazione al miele (garza non aderente) Garza non aderente allo iodopovidone
M. Bilancio dei fluidi	Mantenimento dell'ambiente umido	Alginato Schiuma di poliuretano Idrofibra Medicazione non aderente lipidocolloidale Idrocolloide
E. Margini epiteliali	Gestione dell'avanzamento dei margini per la costruzione del tessuto cicatriziale	Acido ialuronico in piastra Acido ialuronico spray Collagene in polvere Collagene in tavoletta Collagene in piastra Le medicazioni bioattive sopracitate possono essere associate anche ad antisettici come argento, miele

ULCERE CUTANEE: INTERVENTI CHIRURGICI

<i>Tipo di Intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Asportazione chirurgica di calcinosi cutanea	Calcinosi cutanea
Trapianto autologo di cellule mesenchimali	Ulcere cutanee attive refrattarie alle terapie farmacologiche
Trapianto autologo di adipociti	Ulcere cutanee attive refrattarie alle terapie farmacologiche

FENOMENO DI RAYNAUD E ULCERE CUTANEE IN ETA' PEDIATRICA

Per il trattamento del fenomeno di Raynaud e la prevenzione delle sue complicanze quali le ulcere cutanee non esistono indicazioni specifiche per l'età pediatrica e, pertanto, il trattamento è estrapolato dalle linee guida per l'adulto. I farmaci di prima scelta sono i calcio antagonisti (ad es. nifedipina per via orale). In alternativa sono utilizzati gli inibitori della fosfodiesterasi tipo 5. I prostanoidei (iloprost) per via endovenosa sono utilizzati per le forme severe associate a ulcere cutanee. Nei casi refrattari alla terapia e di ulcere cutanee ricorrenti è possibile utilizzare l'antagonista del recettore dell'endotelina (bosentan).

Appendice 6 - Fibrosi cutanea

FIBROSI CUTANEA: TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Methotrexate*	Fino a 25 mg in unica somministrazione settimanale per os o sc	mRSS \geq 10	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Micofenolato mofetile*	Fino a 3000 mg/die	mRSS \geq 10	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Ciclofosfamide*	Per os, 1-2 mg/kg frazionato in due somministrazioni/die; ev (bolo), 600-750 mg/m ² al mese (dosaggio cumulativo <6000 mg)	mRSS \geq 10	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Rituximab*	Due infusioni ev da 1000 mg ciascuna a distanza di 14 gg (ciclo ripetibile dopo 6 mesi)	mRSS \geq 10	Intolleranza, inefficacia, controindicazione

Per la quantificazione dell'interessamento cutaneo in termini di fibrosi cutanea si utilizza il Rodnan Skin Score modificato (mRSS).

NOTE SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ DURANTE IL TRATTAMENTO CON CICLOFOSFAMIDE

Considerato il possibile utilizzo di farmaci in grado di determinare infertilità femminile e maschile, quali la ciclofosfamide, è importante favorire ai pazienti con SSc l'accesso a un percorso in grado di proteggere il desiderio di genitorialità. I pazienti saranno, quindi, indirizzati a centri specialistici di medicina della riproduzione per le valutazioni del caso.

Nelle donne, previa valutazione specialistica ginecologica per l'identificazione della migliore strategia individualizzata al paziente (ad es. metodi di crioconservazione), a scopo di protezione gonadica è possibile considerare anche l'uso di analoghi dell'ormone LH-RH (ad es.: triptorelina* im 3,75 mg/4 settimane oppure 11,25 mg/3 mesi) durante il periodo di trattamento con ciclofosfamide.

Nell'uomo, possono essere presi in considerazione metodi di criopreservazione del seme.

FIBROSI CUTANEA: TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Trapianto di cellule staminali ematopoietiche	Non applicabile	Età < 65 anni, dcSS, mRSS >15. Esordio di malattia < 4 anni, DLCO 70-50%, FEVS (frazione di eiezione ventricolare sinistra) >50%, coinvolgimento organi interni. Criteri di esclusione: PAPm (pressione arteriosa polmonare media) > 25 mmhg, PAPs (pressione arteriosa polmonare sistolica) >40 mm hg FEVS < 40%-50%, creatinina sierica >1.7 mg/dL, creatinina clearance < 40 ml/min, dosaggio cumulativo di ciclofosfamide > 6000 mev. Ec-tasia vascolare antrale gastrica (GAVE)	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Trapianto adipociti autologhi	Non applicabile	Trattamento di estese lesioni fibrotiche Microstomia (apertura orale <3.7 cm)	Intolleranza, inefficacia, controindicazione

FIBROSI CUTANEA: PIANO RIABILITATIVO

Tipo Intervento

Programmi riabilitativi per microstomia

Indicazioni

Trattamento e prevenzione aggravamento del sintomo

Appendice 7 - Interessamento della mano

INTERESSAMENTO DELLA MANO: TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

<i>Tipo Intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Drenaggio linfatico manuale	Prevenzione della fase indurativa
Scollamento e massaggio connettivale	Riduzione dell'edema e prevenzione della fase indurativa
Bendaggio elastico	Riduzione dell'edema
Taping	Mantenimento della postura corretta e riduzione dell'edema
Bagni di paraffina	Riduzione dolore
Ortesi e splint	Mantenimento della postura corretta

INTERESSAMENTO DELLA MANO: PIANO RIABILITATIVO

Tipo Intervento

Programmi riabilitativi per la mano (fisiocinesiterapia attiva e passiva)

Indicazioni

Trattamento e prevenzione aggravamento del sintomo, mantenimento della funzionalità della mano

Appendice 8 - Interessamento gastrointestinale (escluso orofaringe)

INTERESSAMENTO GASTROINTESTINALE (ESCLUSO OROFARINGE): TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Inibitori di pompa protonica (ad es. omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo, rabeprazolo)	Per os: omeprazolo 20-40 mg 1-2 volte /die, lansoprazolo 15-30 mg 1-2 volte/die, pantoprazolo 40 mg 1-2 volte/die, esomeprazolo 20-40 mg 1-2 volte/die, rabeprazolo 10-20 mg 1-2 volte/die	Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica o documentata per via endoscopica	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Anti-H2 (ad es. nizatidina, famotidina, cimetidina)	Per os: nizatidine 150-300 mg 1-2 volte/die, famotidina 40 mg 1-2 volte/die, cimetidine 200-400 mg 1-2 volte/die	MRGE sintomatica nonostante gli inibitori di pompa protonica, in particolare in caso di documentata soppressione della secrezione acida notturna	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Procinetici (ad es. metoclopramide, domperidone, eritromicina*, buspirone*, octreotide*, prucalopride)	Per os: metoclopramide 10 mg 3-4 volte/die, domperidone 10-20 mg 3-4 volte/die, eritromicina* 250 mg 3-4 volte/die, buspirone* 10-20 mg 1 volta/die, prucalopride 2 mg 1 volta/die. Sc: octreotide* 50-200 mcg 1-2 volte/die	Sintomi di rallentato transito esofagogastro e/o gastroparesi (nausea, vomito), pseudo-obstruzione intestinale cronica (CIPO)	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Antiemetici (ad es. ondasetron*, granisetron*, mirtazapina*, dronabinolo*)	Dosaggi e posologia variabili secondo necessità	Nausea e vomito non responsive a o se controindicate altre terapie	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Antibiotici a rotazione (ad es. amoxicillina, amoxicillina/ clavulanato, metronidazolo, doxiciclina, trimethoprim-sulfametossazolo, rifaximina, neomicina)	Per os: amoxicillina 500 mg 3 volte/die, amoxicillina/clavulanato 500/125 o 875/125 mg 2 volte/die, metronidazolo 500 mg 3 volte/die, doxiciclina 100 mg 2 volte/die, trimethoprim-sulfametossazolo 160/800 1-2 volte/die, rifaximina fino a 400 mg/die, neomicina 500 mg 2-4 volte/die	Sindrome da sovraccrescita batterica intestinale (SIBO)	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Immunoglobuline	ev o sc	MRGE, SIBO, CIPO	Intolleranza, inefficacia, controindicazione

Pur in assenza di studi randomizzati controllati, deve essere sottolineata la frequente resistenza della sintomatologia, in particolare associata a malattia da reflusso gastroesofageo, alle dosi terapeutiche abituali, con necessità di utilizzo di dosaggi superiori a quelli abitualmente utilizzati e/o approvati.

INTERESSAMENTO GASTROINTESTINALE (ESCLUSO OROFARINGE): TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

<i>Terapia</i>	<i>Dosaggio da utilizzare</i>	<i>Criteria per iniziare la terapia</i>	<i>Criteria per terminare la terapia</i>
Norme igienico-dietetiche	Non applicabile	MRGE	-
Probiotici	Non applicabile	SIBO	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Integratori dietetici	Non applicabile	Disfagia, stato di malnutrizione	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Nutrizione enterale	Non applicabile	Gastroparesi	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Nutrizione parenterale (parziale o totale)	Non applicabile	Malnutrizione grave	Intolleranza, inefficacia, controindicazione

In casi selezionati, è possibile prendere in considerazione l'utilizzo della gastrostomia endoscopica percutanea (PEG).

INTERESSAMENTO GASTROINTESTINALE (ESCLUSO OROFARINGE): INTERVENTI CHIRURGICI

<i>Tipo di Intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Roux-en-y bypass gastrico	MRGE severa refrattaria alla terapia farmacologica
Dilatazione endoscopica	Stenosi cicatriziali
Trattamento endoscopico dell'esofago Barrett	Secondo indicazioni specialistiche gastroenterologiche
Stimolazione nervo sacrale	Incontinenza fecale

Appendice 9 - Interessamento articolare e muscolare

INTERESSAMENTO ARTICOLARE E MUSCOLARE: TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Corticosteroidi (ad es. prednisone o equivalente)	Prednisone <=10 mg/die o equivalente	Artrite e/o tenosinovite attiva	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Methotrexate*	Fino a 25 mg in unica somministrazione settimanale per os o sc	Artrite e/o tenosinovite attiva	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Idrossiclorochina*	200 mg 1-2 volte/die	Artrite e/o tenosinovite attiva	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Inibitori del tumor necrosis factor (TNF) (ad es. infliximab*, adalimumab*, etanercept*, golimumab*, certolizumab*)	Secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide	Artrite e/o tenosinovite attiva non responsiva/con intolleranza/controindicazione a terapie precedenti	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Abatacept*	10 mg/kg/mese ev oppure 125 mg /settimana sc secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide	Artrite e/o tenosinovite attiva non responsiva/con intolleranza/controindicazione a terapie precedenti	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Tocilizumab*	8 mg/kg/mese ev oppure 162 mg/settimana sc secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide	Artrite e/o tenosinovite attiva non responsiva/con intolleranza/controindicazione a terapie precedenti	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Rituximab*	Due infusioni ev da 1000 mg ciascuna a distanza di 14 gg (ciclo ripetibile dopo 6 mesi) secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide	Artrite e/o tenosinovite attiva non responsiva/con intolleranza/controindicazione a terapie precedenti	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Inibitori Jak (ad es. tofacitinib*, baricitinib*)	Secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide	Artrite e/o tenosinovite attiva non responsiva/con intolleranza/controindicazione a terapie precedenti	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Immunoglobuline*	ev o sc	Miosite non responsiva/con intolleranza/controindicazione a terapie precedenti	Intolleranza, inefficacia, controindicazione

INTERESSAMENTO ARTICOLARE E MUSCOLARE: INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di Intervento

Correzione chirurgica delle contratture articolari

Indicazioni

Gravi alterazioni articolari con impedimento funzionale

INTERESSAMENTO ARTICOLARE E MUSCOLARE: PIANO RIABILITATIVO

Tipo Intervento

Programmi riabilitativi per mani

Indicazioni

Trattamento e prevenzione aggravamento del sintomo

Appendice 10 - Interstiziopatia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare e interessamento cardiaco

L'interstiziopatia polmonare, l'ipertensione arteriosa polmonare e il coinvolgimento miocardico rappresentano ancora oggi i principali fattori prognostici nella SSc. La precocità della diagnosi di queste manifestazioni e la rapida impostazione del trattamento adeguato, risultano fondamentali per migliorare la prognosi dei pazienti affetti. Nel complesso per la gestione di queste complicanze appare importante comunque avere il supporto di Presidi con capacità riconosciuta nella gestione di tutte queste complicanze e con il supporto di un team multidisciplinare che possa permettere la gestione condivisa delle diverse problematiche che si possano presentare.

La gestione di queste complicanze è da intendersi non solo in termini di capacità di eseguire gli esami di screening al tempo corretto, ma anche gestire le problematiche intercorrenti. Esempi ne sono l'esecuzione di un broncolavaggio alveolare per escludere eventuali processi infettivi, di biopsie transbronchiali, o biopsie polmonari quando ritenuto necessario (ad es. tipizzazione dell'interstiziopatia), la conferma della diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare tramite cateterismo cardiaco destro, la biopsia endomiocardica e la possibilità di offrire supporto rianimatorio, aferetico, dialitico e trapiantologico, ottimizzando i trattamenti impostati e gli effetti collaterali ad essi correlati.

Tali caratteristiche permettono una presa in carico diretta e completa del paziente, in modo che possa iniziare e proseguire il percorso in un unico centro, con un unico team, qualunque sia la sua storia evolutiva.

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

Nell'induzione alla remissione i due trattamenti principali sono rappresentati dal micofenolato mofetile e dalla ciclofosfamide. Il primo è somministrato per via orale, il secondo preferibilmente per via endovenosa, ma possibilmente anche per via orale. L'utilizzo di cortisone, in genere a basse dosi, deve essere attentamente valutato di caso in caso, considerando i potenziali effetti collaterali del farmaco (aumentato rischio di crisi renale sclerodermica), in particolare nei pazienti con SSc di recente insorgenza.

In caso di intolleranza al micofenolato mofetile è possibile considerare il passaggio all'acido micofenolico. La terapia di mantenimento si basa sull'uso di micofenolato mofetil (alternativa acido micofenolico) o azatioprina. L'utilizzo del methotrexate per altre indicazioni di interessamento clinico (ad es. cutaneo diffuso e/o artrite) in questi pazienti è possibile dopo attenta valutazione medica del rapporto rischio beneficio, alla luce del sempre minor associazione tra suo utilizzo e rischio di comparsa di interstiziopatia polmonare nei pazienti con artrite reumatoide, dato che ne aveva limitato l'uso anche nella SSc.

Altri farmaci utilizzabili nei casi refrattari alle terapie convenzionali sono il rituximab e il tocilizumab. Un'ottima prospettiva terapeutica è data dall'utilizzo del farmaco anti-fibrotico nintedanib, associato preferibilmente a micofenolato mofetil. Possibile anche l'impiego nei casi refrattari di tacrolimus.

Il fallimento di tutti i protocolli terapeutici applicabili nel caso specifico secondo decisione clinica, impone di considerare ulteriori opzioni non farmacologiche, come ad es. il trapianto di polmone.

Altre misure di supporto sono l'utilizzo di ossigeno-terapia domiciliare nei pazienti con insufficienza respiratoria (prescrizione specialistica pneumologica), il supporto ECMO (Extra-corporeal Membrane Oxigenation) in caso di interstiziopatia rapidamente progressiva/grave insufficienza respiratoria, a cui associare i trattamenti immunosoppressivi opportuni.

Si possono, infine, considerare, la terapia con macrolidi (claritromicina, azitromicina) in casi selezionati e associazione del cotrimoxazolo nei pazienti trattati con ciclofosfamide e rituximab, da utilizzare come profilassi per polmonite da Pneumocisti Jirovecii; l'uso di farmaci con effetto mucolitico come l'acetilcisteina; l'ottimizzazione della terapia anti-reflusso gastro-esofageo.

Infine, è raccomandata la vaccinazione anti-pneumococcica (ogni 5 anni) e la vaccinazione anti-influenzale stagionale.

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE: TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Micofenolato mofetile*	Fino a 3000 mg/die	Interstiziopatia polmonare, induzione e mantenimento	Tossicità epatica, pancreatica, gastrointestinale o midollare, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'interstiziopatia polmonare (inefficacia)
Acido micofenolico*	360 mg 2 volte/die	Interstiziopatia polmonare, induzione e mantenimento; intolleranza gastro-intestinale a micofenolato mofetil	Tossicità epatica, pancreatica, gastrointestinale o midollare, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'interstiziopatia polmonare (inefficacia)
Ciclofosfamide*	Per os: 1-2 mg/kg frazionato in due somministrazioni/die, ev (bolo): 600-750 mg/m ² al mese (dosaggio cumulativo <12000 mg)	Interstiziopatia polmonare, induzione	Tossicità epatica, midollare e cardiaca, intolleranza, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'interstiziopatia polmonare (inefficacia)
Azatioprina*	2 mg/kg/die	Interstiziopatia polmonare, mantenimento. Prima linea in caso di intolleranza a tutti gli altri farmaci	Tossicità epatica, pancreatica, gastrointestinale o midollare, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'interstiziopatia polmonare (inefficacia)
Rituximab*	Due infusioni ev da 1000 mg ciascuna a distanza di 14 gg (ciclo ripetibile dopo 6 mesi) secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide	Interstiziopatia polmonare, inefficacia o intolleranza alle terapie convenzionali	Tossicità midollare, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'interstiziopatia polmonare (inefficacia)
Tocilizumab*	8 mg/kg/mese ev oppure 162 mg/settimana sc secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide	Interstiziopatia polmonare, inefficacia o intolleranza alle terapie convenzionali	Tossicità epatica o midollare, ipercolesterolemia, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'interstiziopatia polmonare (inefficacia)

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Tacrolimus*	0.10-0.30 mg/kg/die in 2 somministrazioni	Interstiziopatia polmonare, inefficacia o intolleranza alle terapie convenzionali	Tossicità epatica e midollare, alterazioni idroelettrolitiche, tossicità renale, alterazioni sistema nervoso centrale (ad es. insonnia, confusione), disturbi oculari, asma, tinnito, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'interstiziopatia polmonare (inefficacia)
Corticosteroidi (ad es. prednisone o equivalente)	Prednisone <=12.5 mg/die o equivalente	Interstiziopatia polmonare, in associazione ad altri farmaci immunosoppressori e sotto stretto controllo medico. Da valutare in relazione alle manifestazioni di accompagnamento	Aumentato rischio infettivo, aumentato rischio di osteoporosi e di malattie dismetaboliche (ad es. diabete mellito), cataratta, glaucoma. Crisi renale sclerodermica
Nintedanib*	150 mg 2 volte/die	Interstiziopatia polmonare	Tossicità gastrointestinale (diarrea), epatica o midollare, intolleranza o reazioni avverse

In presenza di interstiziopatia polmonare, non sussiste controindicazione assoluta all'inizio di terapia medica con methotrexate per altre indicazioni cliniche.

NOTE SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ DURANTE IL TRATTAMENTO CON CICLOFOSFAMIDE

Considerato il possibile utilizzo di farmaci in grado di determinare infertilità femminile e maschile, quali la ciclofosfamide, è importante favorire ai pazienti con SSc l'accesso a un percorso in grado di proteggere il desiderio di genitorialità. I pazienti saranno, quindi, indirizzati a centri specialistici di medicina della riproduzione per le valutazioni del caso.

Nelle donne, previa valutazione specialistica ginecologica per l'identificazione della migliore strategia individualizzata al paziente (ad es. metodi di crioconservazione), a scopo di protezione gonadica è possibile considerare anche l'uso di analoghi dell'ormone LH-RH (ad es.: triptorelina* per via intramuscolare 3,75 mg/4 settimane oppure 11,25 mg/3 mesi) durante il periodo di trattamento con ciclofosfamide.

Nell'uomo, possono essere presi in considerazione metodi di criopreservazione del seme.

IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare si basa sull'utilizzo di molecole appartenenti a classi farmacologiche quali gli inibitori delle fosfodiesterasi 5 (sildenafil, tadalafil), gli stimolatori della guanilato ciclastasi (riociguat), gli antagonisti-recettoriali dell'endotelina (bosentan, ambrisentan) e i prostanoidi (iloprost per via inalatoria, treprostinil sc, epoprostenolo ev).

Si sottolinea l'esistenza di un farmaco agonista dei recettori della prostaciclina, selexipag, che presenta un meccanismo di azione simile a quello dei prostanoidi, la cui somministrazione è orale, pertanto molto più semplice di quella dei prostanoidi, ma la cui efficacia non è paragonabile e la cui indicazione è da valutare con attenzione nei pazienti a rischio medio-alto.

Il regime di trattamento ottimale può prevedere l'uso di uno o più farmaci specifici. L'uso di tali terapie è sostanzialmente in linea con quanto già indicato nelle linee guida internazionale sulla terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica.

La complessità della malattia e della terapia impongono una stretta collaborazione tra ambulatori reumatologici e cardiologici esperti rispettivamente nella gestione della SSc e dell'ipertensione polmonare, per il monitoraggio complessivo del paziente, con conseguente centralizzazione del modello di cura sulla multidisciplinarietà. Così come per l'interstiziopatia polmonare, anche per l'ipertensione arteriosa polmonare è necessario garantire non solo l'accesso a tutte le terapie, comprese quelle di gestione più complicata come ad esempio i prostanoidi nelle loro diverse formulazioni farmacologiche, ma anche assicurare la gestione complessiva del paziente in emergenza, quali l'accesso in unità coronarica, le cure in regime di terapia intensiva, e l'inserimento in lista di trapianto di polmone. Si sottolinea come la presenza di un'interstiziopatia polmonare non sia da ritenersi un fattore di per sé sufficiente a discriminare tra ipertensione arteriosa polmonare e ipertensione polmonare, con conseguente possibilità di utilizzare i farmaci per l'ipertensione arteriosa polmonare anche in quei pazienti con concomitante interstiziopatia polmonare. In questi pazienti l'utilizzo di ossigeno-terapia domiciliare (prescrizione specialistica pneumologica) è una misura di supporto cruciale per migliorare la qualità di vita dei pazienti. Anche in questo caso è raccomandata la vaccinazione anti-pneumococcica e vaccinazione anti-influenzale stagionale.

IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE: TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Bosentan	62.5 mg 2 volte/die per un mese, poi 125 mg 2 volte/die	Ipertensione arteriosa polmonare (precapillare) confermata da cateeterismo cardiaco destro	Tossicità epatica e ematica (anemia)
Macitentan	10 mg/die	Ipertensione arteriosa polmonare (precapillare) confermata da cateeterismo cardiaco destro	Tossicità ematica e epatica, edemi periferici (se gravi)
Ambrisentan	5 mg/die 10 mg/die	Ipertensione arteriosa polmonare (precapillare) confermata da cateeterismo cardiaco destro	Tossicità ematica e epatica, edemi periferici (se gravi)
Sildenafil	20 mg 3 volte/die	Ipertensione arteriosa polmonare (precapillare) confermata da cateeterismo cardiaco destro	Tossicità cardiaca

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Tadalafil	40 mg/die	Ipertensione arteriosa polmonare (precapillare) confermata da cateeterismo cardiaco destro	Tossicità cardiaca
Riociguat	0.5 mg 3 volte/die 1.0 mg 3 volte/die 1.5 mg 3 volte/die 2.0 mg 3 volte/die 2.5 mg 3 volte/die	Ipertensione arteriosa polmonare (precapillare) confermata da cateeterismo cardiaco destro	Ipotensione
Iloprost*	Per via inalatoria (aerosol) 10 micro grammi 7-9 volte/die	Ipertensione arteriosa polmonare (precapillare) confermata da cateeterismo cardiaco destro	Ipotensione arteriosa
Treprostiniil*	sc, 1.0-2.5-5.0-10.0 mg/ml (titolazione della dose)	Ipertensione arteriosa polmonare (precapillare) confermata da cateeterismo cardiaco destro	Ipotensione arteriosa, dolore in sito infusione
Epoprostenolo	ev, 0.5-1.5 mg (titolazione della dose)	Ipertensione arteriosa polmonare (precapillare) confermata da cateeterismo cardiaco destro	Ipotensione arteriosa, anomalie device di somministrazione
Selexipag	200-1600 micro grammi/die (titolazione della dose fino alla massima tollerata)	Ipertensione arteriosa polmonare (precapillare) confermata da cateeterismo cardiaco destro	Ipotensione arteriosa

INTERESSAMENTO CARDIACO

Prioritario per la scelta terapeutica è il riconoscimento dei meccanismi patogenetici alla base del danno cardiaco (infiammazione, fibrosi miocardica, danno microvascolare).

Il trattamento della miocardite prevede utilizzo di immunosoppressori quali azatioprina e micofenolato mofetil, indicati in caso di miocardite; in caso di intolleranza al micofenolato mofetile è possibile utilizzare acido micofenolico.

Il methotrexate può essere utilizzato in casi selezionati come terapia di seconda scelta per il trattamento della miocardite.

L'utilizzo di steroidi è limitato ai casi con severo impegno cardiaco, soprattutto se associato a concomitante miosite, e in assenza di controindicazioni, considerando i potenziali effetti collaterali del farmaco (aumentato rischio di crisi renale sclerodermica), in particolare nei pazienti con dcSSc di recente insorgenza.

L'utilizzo di ciclofosfamide è da valutare attentamente nel singolo caso, data la potenziale riportata cardiotossicità del farmaco.

In casi di miocardite refrattaria è ipotizzabile trattamento con tocilizumab, rituximab e immunoglobuline endovena.

Utilizzo di basse dosi di acido acetilsalicilico (ad es. 75-100 mg/die) e calcio-antagonisti (es. amlodipina, nifedipina, barnidipina, felodipina) sono associate ad un miglioramento dell'outcome cardiovascolare e sono pertanto da considerare in tutti i pazienti con interessamento cardiaco che non presentano controindicazioni a tali farmaci.

Consigliato utilizzo di sartanico (losartan) o ACE-inibitore (ramipril) per trattamento di disfunzione diastolica o scompenso cardiaco. Utilizzo di antiaritmici qualora indicato. Preferire i beta-bloccanti b1-selettivi (ad es. bisoprololo 5-10 mg/die, metoprololo 50-100 mg/die, atenololo 25-100 mg/die) o i calcio-antagonisti (ad es. verapamil 40-120 mg 3 volte/die, diltiazem 60 mg 3 volte/die, ivabradina 5-7.5 mg 2 volte/die). Tali prescrizioni devono essere sempre valutate in stretta collaborazione specialistica cardiologica e ritmologica. Il trattamento della fibrosi miocardica si fonda su terapia dello scompenso cardiaco e delle eventuali aritmie associate.

Il trattamento della pericardite, possibile in corso di SSc, prevede l'utilizzo di farmaci anti-infiammatori non steroidei (ad es. ibuprofene 600-800 mg 3 volte/die, indometacina 25-50 mg 3 volte/die, acido acetilsalicilico 750-1000 mg 3 volte/die) e colchicina a basso dosaggio (1 mg/die). La terapia steroidea rappresenta una terapia di seconda linea, mentre gli immunosoppressori quali azatioprina o immunoglobuline possono essere utilizzati come terapia di terza linea nei casi refrattari.

INTERESSAMENTO CARDIACO: TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Azatioprina*	2 mg/kg/die	Miocardite, pericardite	Tossicità epatica, gastrointestinale, pancreatica o midollare, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'impegno cardiaco (inefficacia)

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Micofenolato mofetile*	Fino a 3000 mg/die	Miocardite, pericardite	Tossicità epatica, gastrointestinale, pancreatica o midollare, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'impegno cardiaco (inefficacia)
Acido micofenolico*	360 mg 2 volte/die	Miocardite, pericardite, intolleranza gastrointestinale a micofenolato mofetil	Tossicità epatica, pancreatica o midollare, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'impegno cardiaco (inefficacia)
Methotrexate*	Fino a 20 mg in unica somministrazione settimanale per os o sc	Miocardite non responsiva o intollerante a azatioprina o micofenolato	Tossicità epatica, gastrointestinale o midollare, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'impegno cardiaco (inefficacia)
Anakinra	100 mg/die sc secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide	Pericardite ricorrente	Intolleranza, inefficacia, controindicazione
Tocilizumab*	8 mg/kg/mese ev oppure 162 mg/settimana sc secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide	Impegno cardiaco (miocardite) con intolleranza o refrattarietà alle terapie convenzionali	Tossicità epatica o midollare, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'impegno cardiaco (inefficacia)
Rituximab*	Due infusioni ev da 1000 mg ciascuna a distanza di 14 gg (ciclo ripetibile dopo 6 mesi) secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide	Impegno cardiaco (miocardite, aritmie ventricolari, fibrosi miocardica con scompenso cardiaco) intollerante o refrattario alle terapie convenzionali	Tossicità midollare, intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'impegno cardiaco (inefficacia)
Immunoglobuline*	ev o sc	Severo impegno cardiaco (miocardite, scompenso cardiaco, aritmie ventricolari) refrattario alle terapie convenzionali. Terapia di terza linea della pericardite recidivante/refrattaria	Sindromi da iperviscosità, meningite, ipertensione arteriosa, patologia tromboembolica venosa o arteriosa, deficit di IgA, intolleranza o reazioni avverse, progressione dell'impegno cardiaco (inefficacia)
Corticosteroidi (ad es. prednisone o equivalente)	Prednisone <= 12.5 mg/die o equivalente	Impegno cardiaco (miocardite, pericardite); in associazione ad altri farmaci immunosoppressori e sotto stretto controllo medico. Da valutare nel singolo caso	Aumentato rischio infettivo, aumentato rischio di osteoporosi e/o di malattie dismetaboliche (esempio, diabete mellito), cataratta, glaucoma. Crisi renale sclerodermica
Acido acetil salicilico	75-100 mg/die	Profilassi primaria nei pazienti ad alto rischio di impegno cardiaco, patologia trombotica arteriosa, comorbidità cardiovascolari. A dosaggio anti-infiammatorio per il trattamento della pericardite acuta	Impegno gastro-intestinale, GAVE, sanguinamenti/diatesi emorragica, reazioni avverse o intolleranza

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Colchicina	1 mg/die	Pericardite acuta o recidivante	Tossicità midollare o renale, diarrea, intolleranza o reazioni avverse, inefficacia

INTERESSAMENTO CARDIACO: TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Impianto di defibrillatore (ICD)	Non applicabile	Prevenzione secondaria nei pazienti con gravi aritmie. Prevenzione primaria nei pazienti ad elevato rischio aritmico. Prevenzione primaria nei pazienti con frazione d'ieiezione ventricolare sinistra <35%.	Infezione, dislocazione, frattura e/o perdita di isolamento, trombosi, erosione (esteriorizzazione del dispositivo), dolore, malfunzionamento
Impianto di loop recorder	Non applicabile	Diagnosi e monitoraggio di aritmie potenzialmente fatali (prevenzione primaria).	Infezione, dislocazione, frattura e/o perdita di isolamento, trombosi, erosione (esteriorizzazione del dispositivo), dolore, malfunzionamento
Impianto di pace-maker	Non applicabile	Blocco atrio-ventricolare di III grado o di II grado avanzato. Asistolia.	Infezione, dislocazione, frattura e/o perdita di isolamento, trombosi, erosione (esteriorizzazione del dispositivo), dolore, malfunzionamento

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE, IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE E INTERESSAMENTO CARDIACO: INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di Intervento

Indicazioni

Trapianto di polmone, mono o, preferibilmente, bi-polmonare

Interstiziopatia polmonare con danno avanzato, refrattarietà al trattamento, ipertensione arteriosa polmonare evoluta e refrattaria al trattamento

Trapianto di cuore

Fibrosi secondaria a interessamento miocarditico

In caso di malattia refrattaria, in assenza di altre opzioni terapeutiche percorribili o con scarsissime probabilità di successo e con un impatto negativo sulla prognosi, è indicata la valutazione pneumologica/chirurgica per eventuale trapianto, mono o, preferibilmente, bipolmonare.

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE, IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE E INTERESSAMENTO CARDIACO: PIANO RIABILITATIVO

Tipo Intervento

Ginnastica respiratoria

Indicazioni

Interstiziopatia polmonare e ipertensione arteriosa polmonare

Nei pazienti con interstiziopatia polmonare è consigliabile una valutazione presso centro di fisioterapia respiratoria per ginnastica dedicata al recupero funzionale e all'ottimizzazione dell'uso della capacità funzionale residua.

Appendice 11 - Interessamento renale

INTERESSAMENTO RENALE: TERAPIA MEDICA

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
ACE-I (ad es. captopril, enalapril)	Captopril: 6.25-12.5 mg ogni 8 ore con titolazione sino a dose massima di 50 mg ogni 8 ore	Da iniziare in fase precoce fino a dose massima tollerata con target normalizzazione della pressione arteriosa entro 72 ore. Dopo stabilizzazione della pressione arteriosa passare ad ACE-I con emivita più lunga (ad es enalapril)	Intolleranza, reazioni avverse (rash cutaneo, citopenia, ipotensione, tosse). Mantenimento a lungo termine, anche durante dialisi (maggior probabilità di sospensione dialisi)
Calcio-antagonisti (ad es. amlodipina)	Amlodipina: 2.5 mg /die con incremento graduale a 10 mg/die	In caso di inadeguato controllo pressorio con ACE-I	Intolleranza, reazioni avverse
Alfa-bloccanti ad azione centrale (ad es. clonidina)	Clonidina: per os inizio 0,150 mg/die alla sera con incremento progressivo fino a 0,300 mg 3 volte/die	In caso di inadeguato controllo pressorio con ACE-I associato a calcio-antagonista	Intolleranza, reazioni avverse
ARB	Secondo RCP con indicazione terapeutica al trattamento dell'ipertensione	In caso di intolleranza ad ACE-I, evitandone l'utilizzo in associazione (rischio aumentato di ipotensione, iperpotassiemia, ulteriore riduzione del filtrato glomerulare)	Intolleranza, reazioni avverse
Antagonisti dei recettori di endotelina I (ad es. bosentan*)	Bosentan*: 62.5 mg 2 volte/die per un mese, poi 125 mg 2 volte/die	In associazione ad ACE-I in caso di assenza di risposta terapeutica e possibilmente in fase precoce. Esclusi i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con insufficienza renale cronica severa	Inefficacia, intolleranza, reazioni avverse (epatotossicità, ritenzione di liquidi)
Eculizumab*	900 mg /sett per 4 settimane e poi 1200 mg ogni 2 settimane	Mancata risposta ai precedenti trattamenti (blocco del sistema renina-angiotensina e antipertensivo antagonista in associazione) in presenza di segni di microangiopatia. Esclusi i pazienti con infezione non risolta da Neisseria meningitidis e/o non vaccinati contro Neisseria meningitidis	Inefficacia, Intolleranza, reazioni avverse, infezioni

La disfunzione renale associata con la vasculopatia è una manifestazione comune in corso di SSc. Solitamente ha un decorso benigno, è in genere asintomatica e può manifestarsi con proteinuria isolata e/o ipertensione arteriosa.

La crisi renale sclerodermica (SRC) è una complicanza rara, ma minacciosa per la vita, caratterizzata da

insufficienza renale acuta rapidamente progressiva.

Cause ancora più rare di insufficienza renale acuta in corso di SSc, e che rientrano nella diagnosi differenziale della SRC, sono rappresentate da vasculite ANCA associata con glomerulonefrite rapidamente progressiva e dalla porpora trombotica trombocitopenica.

La SRC si presenta più frequentemente in pazienti affetti da dcSSc, generalmente in una fase precoce della malattia. Talvolta, tuttavia, la SRC può rappresentare la prima manifestazione clinica di SRC.

La SRC dovrebbe essere diagnosticata in un paziente che presenti: una ipertensione arteriosa di grado moderato-severo (> 140/90 mmHg) di nuova insorgenza e/o un incremento acuto della creatinina sierica. Circa il 50% dei pazienti presentano anche una anemia emolitica microangiopatica. Rimangono aperte controversie sulle cosiddette SRC normotensive, che si presentano nel 10% dei pazienti.

Non vi sono evidenze che supportino l'ipotesi che ipertensione o alterazioni della funzione renale preesistenti possano predire lo sviluppo di SRC. La vasculopatia sclerodermica per sé è improbabile che costituisca un trigger sufficiente per lo sviluppo di SRC. Tra i fattori predittivi si riconoscono le caratteristiche cliniche, i fattori immunologici e la terapia, quali: interessamento cutaneo diffuso, in particolare se a rapida progressione (> 80% dei pazienti che sviluppano SRC hanno una malattia cutanea diffusa); artralgie, sinovite, sfregamenti tendinei; anemia di recente insorgenza, pericardite e insufficienza cardiaca congestizia; presenza di autoanticorpi anti RNA polimerasi III (sebbene circa il 60% dei pazienti con SRC sia positiva per autoanticorpi anti topoisomerasi, la presenza di questi anticorpi non è specifica per SRC); i glucocorticoidi (prednisone > o = 15 mg/die).

In una ampia casistica australiana condotta su 461 pazienti gli anti RNA pol III sono stati associati indipendentemente alla SRC (odds ratio 3.8, 95% CI, 2.9-13.8) con un valore predittivo positivo del 25% e un valore predittivo negativo del 98%. Una metanalisi del 2014 ha evidenziato un'ampia variabilità della positività di anti RNA pol III tra i pazienti con SRC (0-41% sui 30 studi inclusi). Il background genetico e i fattori ambientali e geografici contribuiscono probabilmente alla generazione di anti RNA-pol III. I glucocorticoidi sono utilizzati come trattamento a breve termine delle complicanze infiammatorie della SSc e sono un fattore di rischio per SRC. Una review di 44 studi e 93 case reports ha trovato che dosi medio-alte di glucocorticoidi (prednisone > o = 15 mg/die) sono associate ad un aumentato rischio di SRC. Questo rischio è aumentato se lo steroide è utilizzato insieme a farmaci nefrotossici (inibitori calcineurina, ad es. tacrolimus, ciclosporina).

Le terapie farmacologiche per il trattamento della SRC sono le seguenti:

- Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) e farmaci antipertensivi.

Gli ACE-inibitori rappresentano una prima linea terapeutica efficace quando somministrata all'esordio della SRC. Hanno consentito un sostanziale miglioramento dell'outcome della SRC portando la mortalità dall'85% a 6 mesi senza ACE-I al 25-35% con ACE-I. Alcuni studi suggeriscono che l'utilizzo di un ACE-I per qualsiasi ragione, prima dell'esordio della SRC sia associato ad un peggioramento della prognosi. Pertanto è preferibile utilizzare opzioni terapeutiche alternative ad ACE-I per trattare l'ipertensione arteriosa nei pazienti con SSc, soprattutto in quelli con dcSSc all'esordio.

Le finalità del trattamento con ACE-I e antipertensivi sono le seguenti: normalizzazione della pressione arteriosa entro 72 ore utilizzando captopril per la breve emivita, che ne facilita la titolazione, anche se si osserva una temporanea riduzione di creatinina clearance; stabilizzazione con ACE-I ad emivita più lunga, come enalapril. Se non si ottiene normalizzazione della pressione arteriosa con le dosi massime di ACE-I, i farmaci di seconda linea sono: calcio-antagonisti diidropiridinici e da farmaci ad azione centrale, come la clonidina o alfa bloccanti.

L'uso concomitante di bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB) ed ACE-I proposto in uno studio è da considerare con cautela a causa della potenziale riduzione del filtrato glomerulare dovuta al loro uso

combinato. La terza linea di farmaci antipertensivi è rappresentata dai diuretici in presenza di sovraccarico di liquidi.

- Antagonisti dei recettori di endotelina I (ERA): il presupposto all'utilizzo di ERA in SRC è legato alla dimostrazione di sovraespressione dell'endotelina 1 (ET-1) nelle lesioni microangiopatiche a livello glomerulare e delle arterie interlobulari in campioni di biopsie renali di 14 pazienti con SRC rispetto ai controlli e di incrementati livelli di ET-1 a livello sierico nei pazienti con SRC.

Sono stati pubblicati alcune case series/reports che non hanno messo in evidenza problematiche di sicurezza relative ad uso combinato di ACE-I ed ERA. Tuttavia, la terapia con ERA potrebbe migliorare il danno renale e l'infiammazione, oltre che controllare la pressione.

- Eculizumab: il ruolo dell'attivazione della via classica del complemento nella patogenesi della SRC è stato dimostrato in alcuni studi. Vi sono alcune case reports sull'utilizzo di eculizumab, (anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il componente C5 del complemento). In associazione con ACE-I nei casi refrattari i risultati non stati sono univoci.

INTERESSAMENTO RENALE: TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Dialisi temporanea o permanente	Non applicabile	Mancata risposta alla terapia medica farmacologica Creatinina clearance compresa tra 5 e 12 ml/min Sindrome uremica (anoressia, nausea, vomito) Acidosi metabolica Grave ritenzione idrosalina Iperkaliemia Pressione arteriosa > 180/100 mmHg	Miglioramento della funzione renale, trapianto renale

L'uso del Plasma-exchange (PLEX) o plasmaferesi è aneddótico e sporadicamente presente in letteratura scientifica.

DIALISI

Circa il 20% dei pazienti non risponde alla terapia medica e richiede dialisi temporanea e circa il 20% dei pazienti con outcome negativo richiede dialisi permanente.

Uno studio su 145 pazienti con SRC trattati con ACE-I ha evidenziato che il 61% ha sperimentato un buon outcome, con il 38% che non ha richiesto dialisi e il 23% dialisi temporanea. Il 38% dei pazienti che ha invece sperimentato un cattivo outcome, per il 19% è sopravvissuto in dialisi e nel 19% deceduto entro 6 mesi. L'outcome dei pazienti in dialisi temporanea si è dimostrato migliore rispetto a quelli in dialisi permanente.

La sopravvivenza in dialisi è inversamente associata con età e durata di malattia e diminuisce dal 70-82% nel primo anno sino a 50-59% dopo 5 anni. I livelli sierici di frammento amminotermiale del pro peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) possono essere un utile predittore di dialisi nei pazienti con SRC e potrebbe rappresentare uno strumento prognostico non invasivo.

INTERESSAMENTO RENALE: INTERVENTI CHIRURGICI

<i>Tipo di Intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Trapianto di rene	Dopo 12-18 mesi dall'inizio della dialisi

TRAPIANTO RENALE

Come per i pazienti affetti da insufficienza renale in stadio terminale (ESRD) secondaria ad altre cause, il trapianto renale conferisce un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla dialisi anche nei pazienti con ESRD secondaria a SRC.

Due numerose case series composte da più di 100 pazienti con SRC in dialisi hanno mostrato che un miglioramento della funzione renale si osserva nel 40-50% dei pazienti dopo un periodo medio di 8 mesi (range 3-18) e mediano di 11 mesi (range 1-34).

Ritardare il trapianto sino a 18-24 mesi dopo l'inizio della dialisi può essere prudente in caso di sufficiente evidenza di miglioramento della funzione renale. Se entro 12 mesi non si evidenziasse alcun miglioramento della funzione renale il paziente dovrebbe essere considerato per il trapianto per un miglioramento della qualità di vita. Dati di registro hanno dimostrato una percentuale pari a 1.9% di perdita del graft renale per ricorrenza di SRC: predittori e fattori di rischio per la ricorrenza di SRC non sono ben definiti.

La terapia anti-rigetto che massimizzi la funzione renale dopo il trapianto è basata sui meccanismi di azione dei farmaci immunosoppressori, ma è aneddotica. In assenza di raccomandazioni basate sull'evidenza l'utilizzo di sirolimus o mTOR-inibitori è preferito all'utilizzo di inibitori della calcineurina nei pazienti con SRC che sono stati trapiantati. I pazienti trapiantati spesso ricevono ACE-I per il loro effetto nefroprotettivo. I calcio-antagonisti non diidropirimidinici devono essere utilizzati in caso di utilizzo di inibitori della calcineurina.

Appendice 12 - Interessamento testa-collo

INTERESSAMENTO TESTA-COLLO: TERAPIA MEDICA

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Pilocarpina*	5 mg 3 volte/die per os (massimo 30 mg/die)	Xerostomia e/o xeroftalmia che non rispondono a terapia locale	Inefficacia (dopo 2-3 mesi), intolleranza, reazioni avverse

La bocca e il cavo orale sono frequentemente coinvolte nella SSc con fibrosi, riduzione dell'apertura della bocca (microstomia), difficoltà di esecuzione di interventi odontoiatrici e sindrome secca (xerostomia).

La perdita di elasticità e l'aumento dello spessore della pelle nell'area periorale e nelle labbra, oltre al danno estetico, possono causare un certo grado di disabilità in quanto rendono più difficile l'ingestione di cibi solidi e liquidi, e la cura personale o odontoiatrica dell'igiene orale. La retrazione delle labbra e la conseguente esposizione dei denti possono predisporre a gengivopatia e a carie cervicali e le mucose possono essere suscettibili a traumi da masticazione. Il processo scleroatrofico coinvolge diffusamente la mucosa orale (compreso il palato molle), la quale assume un caratteristico aspetto pallido e duro, con frequenti ulcerazioni. La lingua può presentarsi di ridotte dimensioni, rigida ed ipomobile.

L'eventuale coinvolgimento dei piani più profondi, muscolari e scheletrici, può essere causa di ampi riassorbimenti ossei con deformazioni della cresta alveolare e spostamenti dentari, dismorfismi ossei e dento-alveolari. Le gengive e le membrane mucose possono apparire dure, pallide, edematose e atrofiche, i tessuti essere maggiormente suscettibili alla malattia parodontale; le ulcere traumatiche guariscono lentamente e la fibrosi della zona vestibolare può dare luogo alla formazione di recessioni gengivali. Si può presentare un allargamento dello spazio in cui è contenuto il legamento periodontale, l'assorbimento della radice esterna, il riassorbimento osseo del ramo mandibolare e del processo coronoide e condilare e l'ispessimento fibroso dello spazio parodontale, apprezzabile radiologicamente, unitamente alla riduzione, fino alla scomparsa, della lamina dura.

Le condizioni di igiene orale nei pazienti sclerodermici possono essere compromesse, sia per la ridotta autodeterzione fisiologica, come conseguenza dell'ipomobilità della lingua, delle guance e delle labbra, sia per una ridotta igiene personale dovuta alle deformazioni delle mani e alla riduzione dell'accesso alla cavità orale per microstomia. Le difficoltà nell'ottenere una buona igiene orale, soprattutto conseguenti alla limitazione all'apertura della bocca, l'alterata vascolarizzazione capillare e la secchezza della mucosa orale possono portare a gengivopatia e parodontopatia. L'ipomobilità della mandibola può ulteriormente compromettere l'abilità del paziente durante le normali manovre di igiene orale. La limitazione dell'apertura del cavo orale e la microstomia, oltre a interferire con le misure di igiene orale, compromettono anche le azioni del nutrirsi e del parlare, contribuendo a peggiorare la qualità di vita di questi pazienti.

La sindrome secca è presente in circa il 70% dei pazienti con SSc. La xerostomia è secondaria alla fibrosi delle ghiandole salivari. Può essere esacerbata dalla presenza di reflusso gastroesofageo severo, frequente nei pazienti affetti da SSc e correlato alla dismotilità esofagea e/o agli effetti avversi conseguenti alla terapia. Più raramente, nel 7-14% dei casi può essere compresente una sindrome di Sjogren.

Sono state riportate numerose manifestazioni oculari nella SSc. La più frequente è la fibrosi cutanea della palpebra.

La fibrosi della ghiandola lacrimale e della congiuntiva può portare a riduzione della produzione lacrimale e occhio secco (xeroftalmia). Le alterazioni corneali in SSc non sono state sufficientemente documentate in

letteratura e sono necessari ulteriori studi per valutare le alterazioni retiniche associate a SSc con evidenze attuali sul significativo assottigliamento della coroide.

Nella sindrome secca, possono essere impostati per il paziente trattamenti basati su principi scialogogici (ad es. pilocarpina).

INTERESSAMENTO TESTA-COLLO: TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Sostituti salivari	Secondo le specialità del prodotto	Xerostomia	Inefficacia, intolleranza, reazioni avverse
Sostituti lacrimali	Secondo le specialità del prodotto	Xeroftalmia	Inefficacia, intolleranza, reazioni avverse

La prevenzione delle infezioni orali e delle carie rende necessaria l'educazione dei pazienti e l'istruzione sull'igiene orale e dentale, con attenzione soprattutto alle tecniche di spazzolamento, all'uso di spazzole interdentali direzionabili, fili di seta dentali e colluttori con agenti antisettici come la clorexidina o gel fluorati. Oltre l'educazione del paziente alle tecniche di spazzolamento e di utilizzo del filo interdentale, associate eventualmente a esercizi di manualità, per evitare l'infiammazione gengivale è consigliata la pianificazione di sedute di rimozione della placca e di pulizia del periodonto. Un follow-up per il mantenimento della pulizia dovrebbe essere impostato almeno 2 volte all'anno, coerentemente alle necessità derivanti dalla valutazione clinica, dalla severità di malattia, dalle capacità manuali e dalla compliance del paziente.

Nei pazienti in cui il controllo della placca non è efficace o la funzionalità manuale dovuta alla SSc è marcata, è consigliabile proporre l'utilizzo di uno spazzolino elettrico. La prevenzione della candidiasi orale richiede una attenta pulizia di tutte le protesi rimovibili.

Inoltre è necessario sottolineare l'importanza che il paziente smetta di fumare, poichè l'uso di tabacco può portare a vasodilatazione e ipercheratosi e avere effetti negativi sull'osso della mandibola e sulla gengiva. Tra i trattamenti non farmacologici è possibile utilizzare colluttori senza alcool (clorexidina 0.12%), ma per brevi periodi (ad es. non oltre 5-6 giorni) per non perturbare il normale ecosistema buccale. Colluttori contenenti bicarbonato possono essere utilizzati per più lunghi periodi.

Nella sindrome secca, possono essere impostati per il paziente trattamenti basati sull'idratazione della bocca con acqua, e può essere indicato l'utilizzo abituale di sostituti salivari e sostituti lacrimali.

INTERESSAMENTO TESTA-COLLO: INTERVENTI CHIRURGICI

<i>Terapia</i>	<i>Dosaggio da utilizzare</i>	<i>Criteri per iniziare la terapia</i>	<i>Criteri per terminare la terapia</i>
Trapianto adipociti autologhi	Non applicabile	Microstomia (apertura orale <3.7 cm)	Intolleranza, inefficacia, controindicazione

Nei pazienti con riduzione della rima orale e diminuzione della funzionalità in ambito quotidiano (nel colloquiare, nel mangiare alcuni cibi, nell'igiene orale) con evidenza visiva di fibrosi periorale e menomazioni funzionali emerse dalla raccolta anamnestica si possono prendere in considerazione soluzioni di tipo chirurgico.

Negli ultimi anni, l'innesto di tessuto adiposo autologo (autologous fat tissue grafting) ha avuto successo nel trattamento di condizioni caratterizzate da atrofia della cute e fibrosi e ha permesso in molti casi un significativo aumento dell'elasticità della cute, con miglioramenti estetici e funzionali delle aree trattate in assenza rilevanti effetti collaterali durante e dopo questo tipo di procedure. Il vantaggio dell'utilizzo di tessuto adiposo o suoi derivati è la biocompatibilità.

INTERESSAMENTO TESTA-COLLO: PIANO RIABILITATIVO

Tipo Intervento

Programmi riabilitativi per microstomia

Indicazioni

Trattamento e prevenzione dell'aggravamento della microstomia

Airò P, Regola F, Lazzaroni M-G, Tincani A, Inverardi F, Fenini M-G, et al.

Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Valcamonica, Italy, during an 18-year period.

J Scleroderma Related Disord. 2019. doi: 10.1177/2397198318819908

Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al.

2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

Ann Rheum Dis. 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.

Guerrini G, Franzetti F, Giacomelli R, Meroni L, Riva A, Scirè CA, et al.

Italian recommendations for influenza and pneumococcal vaccination in adult patients with autoimmune rheumatic diseases.

Clin Exp Rheumatol. 2019.

Smith V, Scirè CA, Talarico R, Airo P, Alexander T, Allanore Y, et al.

Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines.

RMD Open. 2018;4(Suppl 1): e000782. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000782.

Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al.

Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis.

Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.

Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, et al.

EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases.

Ann Rheum Dis. 2017;76(4):639-646. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210112.

Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al.

The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminary revised EUSTAR activity index.

Ann Rheum Dis. 2017;76(1):270-276. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209768.

Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation.

Ann Rheum Dis. 2016;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC).

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.

Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592.

Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al.
BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis.
Rheumatology (Oxford). 2016;55(10):1906-10. doi: 10.1093/rheumatology/kew224.

Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.
2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).
Eur Heart J. 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al.
2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC).
Europace. 2015;17(11):1601-87. doi: 10.1093/europace/euv319.

Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al.
2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
Eur Heart J. 2015;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318.

van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al.
2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative.
Ann Rheum Dis. 2013;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.

Alantar A1, Cabane J, Hachulla E, Princ G, Ginisty D, Hassin M, et al.
Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis.
Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(8):1126-33. doi: 10.1002/acr.20480

Khanna D, Distler O, Avouac J, Behrens F, Clements PJ, Denton C, et al.
Measures of response in clinical trials of systemic sclerosis: the combined response index for systemic sclerosis (CRISS) and outcome measures in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis (EPOSS).
J Rheumatol. 2009;36(10):2356-61. doi: 10.3899/jrheum.090372.

Airò P, Tabaglio E, Frassi M, Scarsi M, Danieli E, Rossi M.
Prevalence of systemic sclerosis in Valtrompia in northern Italy.
Clin Exp Rheumatol. 2007; 25:878–80.

LeRoy EC, Medsger TA Jr.
Criteria for the classification of early systemic sclerosis.
J Rheumatol. 2001;28(7):1573-6.

Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione giugno 2020

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
"Composizione del gruppo di lavoro"

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it
Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

*I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:
Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA - codice esenzione RM0120
A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione giugno 2020
<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>*

Stampato il: 19/06/2020



*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279*