

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Respiratoria Sperimentale
XXII ciclo

Coordinatore Prof. Dario Olivieri

Valutazione dell'attività fisica e del metabolismo energetico nei pazienti sclerodermici

Coordinatore del Dottorato:
Ch.mo Prof. Dario Olivieri

Tutor:
Ch.mo Prof. Vincenzo Bellia

Dottorando:
Dott.ssa Maria Messina

ANNO ACCADEMICO 2008-2009

INDICE

INDICE	1
INTRODUZIONE	2
LA SCLERODERMIA	5
Definizione e classificazione	5
Epidemiologia.....	8
Eziopatogenesi.....	8
Anatomia patologica.....	10
Clinica.....	11
Esami bioumorali e strumentali.....	21
Diagnosi e diagnosi differenziale	26
Evoluzione e prognosi.....	27
Terapia	28
Prevenzione e consigli comportamentali.....	30
CONTRIBUTO SPERIMENTALE	31
Obiettivi.....	31
MATERIALI E METODI	32
Pazienti.....	32
Disegno dello studio.....	37
Analisi statistica	38
Valutazione della funzionalità respiratoria	38
Valutazione radiologica: studio HRCT.....	39
Valutazione della composizione corporea e dello stato nutrizionale	42
Valutazione della performance fisica	44
Valutazione della flogosi bronchiale: metodica dell'espettorato indotto.....	46
RISULTATI	48
DISCUSSIONE	58
BIBLIOGRAFIA	68

INTRODUZIONE

La valutazione del dispendio energetico è importante sia dal punto di vista della pratica clinica che della ricerca medica; infatti lo squilibrio tra l'introito energetico ed il dispendio energetico può avere significative implicazioni sulla salute (1).

Negli individui sani il dispendio energetico totale (TEE) è costituito principalmente da tre componenti: il dispendio energetico a riposo (REE) o metabolismo basale (BMR) (che costituisce circa il 70%), l'effetto termogenico correlato alla dieta (DIT) (che costituisce circa il 15%), ed infine, il dispendio energetico dipendente dall'attività fisica (AEE) (che costituisce circa il 15%) [2]. Il contributo al TEE di ciascun componente può modificarsi in maniera significativa in presenza di patologie croniche (3). Il REE può alterarsi se è presente l'abitudine tabagica (4), un processo infettivo o una malattia infiammatoria cronica (5-7), quale ad esempio la Sclerosi Sistemica (ScS).

La ScS è una malattia infiammatoria autoimmunitaria con una prevalenza variabile tra il 10 e 20% in Europa e nel Nord America (8-9). Essa nella maggior parte dei casi coinvolge il tessuto cutaneo (ispessimento cutaneo), ma può anche determinare alterazioni dell'apparato muscolo-scheletrico (atrofia muscolare, artriti) tali da comportare riduzione delle capacità

funzionali e soprattutto una restrizione dei movimenti. Inoltre, il coinvolgimento gastro-enterico, se presente, può causare una riduzione dell'apporto calorico e quindi un'alterazione dello stato nutrizionale (8-9). Il coinvolgimento polmonare nella ScS (ipertensione polmonare e/o fibrosi polmonare) rappresenta un fattore prognostico negativo (10), infatti i soggetti con interessamento polmonare mostrano una riduzione della loro performance fisica (11).

Nell'insieme questi fattori alterano la qualità di vita dei pazienti sclerodermici in maniera significativa.

Questo studio è stato fatto su soggetti affetti da ScS con coinvolgimento polmonare, valutati sia funzionalmente che con la TC torace ad alta risoluzione (HRCT). La valutazione dello stato nutrizionale è stata fatta con l'uso dell'indice di massa corporea (BMI), del questionario Mini Nutritional Assessment (MNA) e con la bioimpedenziometria.

Per la valutazione della performance fisica abbiamo utilizzato, per primi nella ScS, l'Armband, un multisensore portatile e non invasivo per la registrazione dei parametri metabolici, che permette la misurazione della spesa energetica e la quantificazione della durata dell'attività fisica durante le normali attività quotidiane. Fino ad oggi sono stati utilizzati principalmente due metodi per la misurazione della spesa energetica: la camera respiratoria e l'acqua marcata (12). Per una valutazione ottimale

della spesa energetica, questa dovrebbe essere misurata durante le attività quotidiane, cosa non possibile con la camera respiratoria, mentre il metodo dell'acqua, seppur valido, risulta dispendioso e poco agevole.

Nella letteratura più recente, esistono pochi dati sullo stato nutrizionale, sull'attività fisica ed il metabolismo energetico dei pazienti sclerodermici.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare le relazioni intercorrenti tra i dati della spesa energetica ottenuti attraverso l'Armband e quelli relativi alla funzionalità respiratoria, alle caratteristiche TC ed allo stato nutrizionale in pazienti con ScS. Inoltre, è stata ipotizzata la possibilità che metodiche non invasive possano evidenziare precocemente la presenza e l'entità del danno a livello dell'apparato respiratorio, al fine di inserire i soggetti a rischio in programmi di riabilitazione fisica prima dell'instaurarsi di danni irreversibili.

LA SCLERODERMIA

Definizione e classificazione

La ScS è una malattia generalizzata del tessuto connettivo ad eziologia sconosciuta ed a patogenesi immunologica, caratterizzata da alterazioni microvascolari ed interessamento della cute e di altri organi ed apparati con tendenza all'evoluzione fibrotica (8-9).

Dal punto di vista classificativo (Tabella 1) si distinguono la sclerodermia generalizzata o sclerosi sistemica, la sclerodermia localizzata, le forme associate (*overlap*) ad altre connettiviti ed i quadri sclerodermici indotti da sostanze tossiche (13).

A sua volta la **sclerosi sistemica** viene distinta classicamente, in base all'estensione delle lesioni cutanee, in due forme, diffusa e limitata, ma molti preferiscono una classificazione tripartita comprendente anche la cosiddetta forma intermedia (Figura 1).

Nella **forma diffusa** il decorso è rapido e la sclerosi cutanea, preceduta di solito di pochi mesi dal fenomeno di Raynaud, si estende rapidamente a tutta la superficie corporea, interessando anche la parte prossimale degli arti ed il tronco. In questa forma si trovano con elevata frequenza impegni viscerali, spesso precoci ed ingravescenti, per cui la prognosi risulta grave.

Nella **forma limitata**, che corrisponde sostanzialmente alla sindrome

denominata CREST (calcinosi, Raynaud, esofagopatia, sclerodattilia, teleangectasie), le lesioni cutanee fanno seguito a una lunga storia, anche di anni, di fenomeno di Raynaud e rimangono di solito limitate al volto e alla parte distale degli arti. Questa forma è caratterizzata da impegni viscerali meno frequenti e spesso tardivi, per cui la prognosi è migliore della forma diffusa. Nella **forma intermedia** la sclerosi cutanea colpisce anche la parte prossimale degli arti, ma risparmia il tronco.

La **sclerodermia localizzata** comprende la forma lineare e quella a chiazze (morfea). La **forma lineare** insorge usualmente in età infantile ed è costituita da strie di sclerosi cutanea che si accompagnano spesso a lesioni trofiche della muscolatura e dei segmenti scheletrici sottostanti. La **morfea** è caratterizzata da chiazze di sclerosi cutanea singole o plurime, talora confluenti (morfea generalizzata). Le forme di sclerodermia localizzata hanno in generale una prognosi buona in quanto sono poco evolutive e solitamente esenti da impegni viscerali. Possono comunque presentare alterazioni immunologiche, quali la positività degli anticorpi antinucleo.

La **sclerodermia** può anche essere **associata ad altre connettiviti**, in particolare alla sindrome di Sjögren, alla polimiosite e al lupus eritematoso sistemico, come pure all'artrite reumatoide e ad altre malattie a patogenesi autoimmune quali la cirrosi biliare primitiva e la tiroidite di Hashimoto.

Sclerosi cutanea, fenomeno di Raynaud e fibrosi polmonare possono essere indotte **da sostanze chimiche** quali il cloruro di vinile prodotto nella lavorazione della plastica ed alcuni solventi organici (benzene, toluene), dal silicone delle protesi applicate in chirurgia estetica (mammarie, nasali ecc.) e da alcuni farmaci (bleomicina, pentazocina).

Sclerodermia sistemica	Sclerodermia associata ad altre connettiviti (sindromi <i>overlap</i>)
Cutanea diffusa	
Cutanea limitata	
Cutanea intermedia	
Sclerodermia localizzata	Sclerodermia indotta da sostanze tossiche
Lineare	Cloruro di vinile
Morfea	Solventi organici (benzene, toluene)
	Silicone
	Farmaci (bleomicina, pentazocina)

Tabella 1. Classificazione clinica della sclerodermia

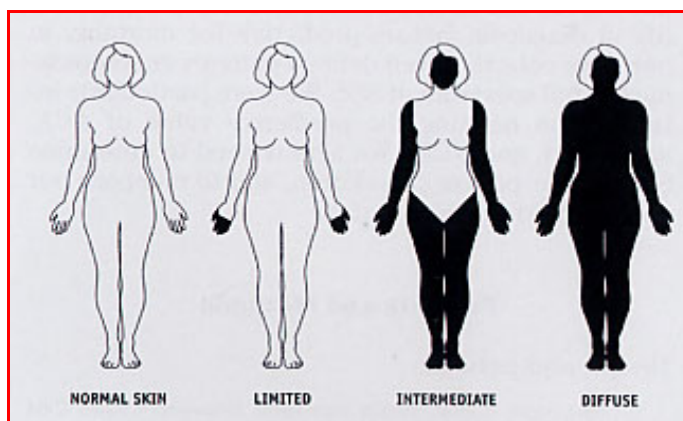


Figura 1. Rappresentazione topografica delle aree cutanee interessate nelle diverse forme di ScS.

Epidemiologia

La ScS ha una prevalenza compresa fra 10 e 20 casi per 100000 persone, un'incidenza di 1-2 casi per 100000 abitanti, colpisce per lo più il sesso femminile (F:M=10:1 nell'età compresa fra i 15 ed i 44 anni) con variazioni relative all'età ed alla razza (8-9).

Eziopatogenesi

L'agente eziologico della sclerodermia rimane ad oggi sconosciuto, mentre sono ben delineate le tappe della patogenesi (8-9). È possibile prospettare che in soggetti geneticamente predisposti uno stimolo antigenico non ancora identificato provochi un'lesione a carico delle cellule endoteliali con innesco delle successive tappe patogenetiche. Il danno endoteliale comporta anche l'espressione delle molecole di adesione (E-selectina e P-selectina, ICAM-1) che legano cellule immuni, soprattutto T linfociti, favorendone il passaggio nei tessuti. Lo stesso danno può, inoltre, determinare aggregazione piastrinica, con formazione di microtrombi e conseguenti lesioni ischemiche. Le piastrine attivate liberano citochine che richiamano e attivano i fibroblasti, con conseguente eccessiva produzione di collagene e anche mediatori quali l'endotelina che scatenano localmente fenomeni di vasospasmo. I linfociti T CD4+ attivati si differenziano in linfociti Th2 capaci di produrre IL-4, citochina dotata fra l'altro di una

potente attività fibrogenica, che unitamente ad altre citochine quali TGF- β e PDGF, prodotte da piastrine, cellule endoteliali e macrofagi contribuiscono in maniera determinante alla comparsa della fibrosi, che è la lesione caratteristica della scleroderma. Alcuni studi suggeriscono che lo stimolo immunogenico possa essere rappresentato da cellule allogeniche trasferite in corso di gravidanza (microchimerismo) (8-9, 13).

In definitiva lo schema eziopatogenetico più accettato per la scleroderma prevede che all'origine delle lesioni vi sia un danno endoteliale e che l'entità ed il tipo di danno dipenda dal diverso contributo degli elementi cellulari coinvolti (Figura 2).

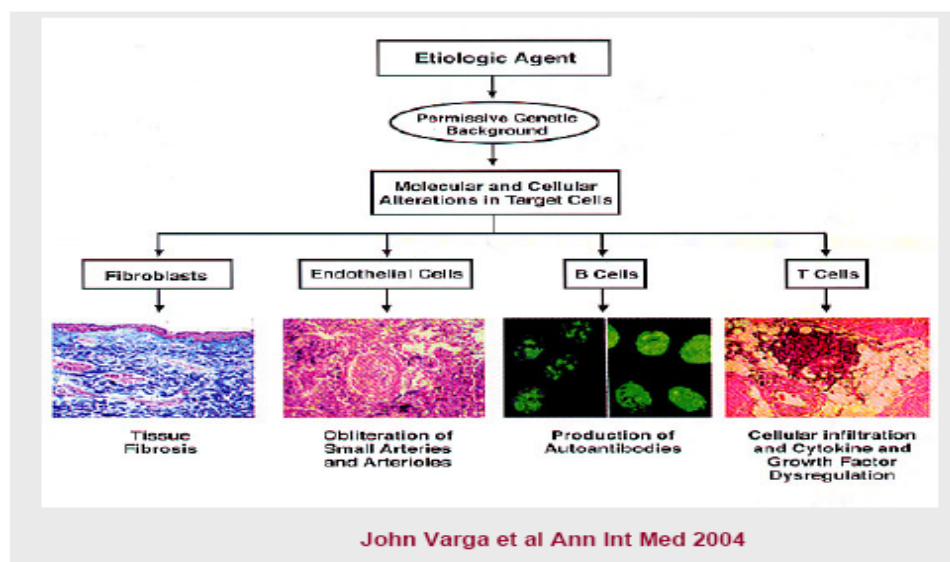


Figura 2. Eziopatogenesi della ScS: vengono rappresentati i principali elementi cellulari coinvolti in seguito allo stimolo dell'agente eziologico.

Anatomia patologica

Le lesioni caratteristiche della ScS sono la fibrosi, gli infiltrati di cellule immuni e le alterazioni del microcircolo (8-10). Il processo fibrotico colpisce tipicamente la cute dove determina l'ispessimento del derma per l'eccessivo deposito di collagene e di componenti della matrice interstiziale (proteoglicani e fibronectina). Può, però, manifestarsi anche in altri organi o apparati: nell'interstizio polmonare, nel miocardio, nella parete esofagea e intestinale. In particolare, a livello polmonare il quadro anatomopatologico prevalentemente descritto è rappresentato dalla polmonite interstiziale non specifica (NSIP) e nei casi avanzati dalla polmonite interstiziale usuale (UIP) (10, 14-16). L'aspetto anatomopatologico della NSIP è rappresentato dall'uniformità temporale di lesioni infiammatorie e fibrosanti associate con diversa prevalenza dell'uno o dell'altro aspetto e omogeneamente distribuite; mancano i foci fibroblastici tipici della UIP; in alcuni casi la distribuzione è "patchy" mentre in altri casi la distribuzione della fibrosi è più omogenea; le alterazioni cistiche (*honeycombing lung*) sono diverse da quelle osservabili nella UIP, infatti, le cisti sono più piccole e di dimensioni omogenee, bordate da tessuto con ricca infiltrazione di cellule infiammatorie mononucleate (14-16). Nella UIP, invece, le lesioni sono eterogeneamente distribuite nel lobulo polmonare secondario con prevalenza nelle aree periacinari, alternandosi aree di honeycomb lung, aree

di fibrosi e aree di polmone normale; il passaggio fra polmone normale e parenchima alterato è brusco; la fibrosi è acellulata (ricca in collagene) in gran parte del parenchima; solo in alcuni punti la fibrosi è composta da cuscinetti composti da miofibroblasti immersi in sostanza extracellulare e rivestiti da epitelio cubico fenotipicamente bronchiolare (14-16). La diagnosi differenziale fra i due quadri anatomopatologici descritti (NSIP versus UIP) è fondamentale ai fini prognostici, infatti come dimostrato dalla più recente letteratura la NSIP, sia primitiva che secondaria a connettivopatia, ha una prognosi migliore rispetto alla UIP (10, 16). La vasculopatia interessa essenzialmente le arteriole ed i capillari (9).

Clinica

Come altre malattie autoimmuni sistemiche anche la ScS è caratterizzata da un complesso sintomatologico costituito da sintomi costituzionali quali astenia, malessere ed artralgie (8-9). Nella ScS sono caratteristici il **fenomeno di Raynaud** (Figura 3) (spesso presente all'esordio della malattia), l'ispessimento cutaneo, le dita a "salsicciotto", l'assottigliamento della rima buccale e la disfagia (8-9).



Figura 3. Fenomeno di Raynaud: nella fotografia viene dimostrato l'intenso pallore e le aree cianotiche di colorito bluastro più evidenti a livello delle dita delle mani.

Il **fenomeno di Raynaud** è presente in oltre il 90% dei casi ed è dovuto ad un vasospasmo delle arterie digitali che determina intenso pallore delle dita delle mani, seguito da dilatazione venulare con conseguente cianosi (8-9). Nel caso di sospetta ScS l'anamnesi deve essere dunque mirata ad evidenziare i segni ed i sintomi sopra menzionati, alcuni dei quali spesso non enunciati dal paziente perché di modesta entità.

Le lesioni cutanee sono caratteristiche della malattia e sono assenti solo in una minima percentuale di pazienti. Comprendono la sclerosi, le discromie, la calcinosi. La sclerosi cutanea evolve attraverso tre fasi: nella prima la cute appare ispessita perché edematosa, nella seconda francamente

sclerotica, cioè di consistenza aumentata, poco elastica e non sollevabile in pliche, nella terza diventa assottigliata e atrofica (8-9). La sclerosi cutanea interessa elettivamente le mani, che vanno incontro a una progressiva retrazione, con deformità irreversibili in flessione (“mani ad artiglio”) (Figura 4).



Figura 4. Mani ad artiglio.

Le lesioni sclerodermiche interessano poi frequentemente la cute del volto, dando la **tipica facies sclerodermica** (Figura 5), amimica, che fa assomigliare molto fra loro i pazienti colpiti dalla malattia. Elementi caratteristici di questa facies sono le labbra sottili (microcheilia), la rima orale che si apre poco (microstomia) e che non si chiude completamente lasciando in parte scoperti i denti incisivi, il naso affilato, le rughe della fronte spianate (8-9).



Figura 5. Facies sclerodermica: nella fotografia vengono dimostrate le rughe della fronte spianate, il naso affilato, le labbra sottili (microcheilia) e la rima orale poco aperta e che non si chiude completamente (microstomia).

Altre lesioni cutanee molto comuni nella sclerodermia sono le **discromie** e la **calcinosi**. Le prime consistono in chiazze iperpigmentate talora molto estese (melanodermia) o più spesso ipopigmentate (falsa vitiligo). La seconda è costituita da depositi grossolani di fosfato e carbonato di calcio, che spesso affiorano alla superficie cutanea e possono anche ulcerarsi (Figure 6 e 7). Le alterazioni vascolari della sclerodermia comprendono le **teleangectasie** e il fenomeno vasospastico di Raynaud. Le prime sono dilatazioni di arteriole, capillari e venule, che formano chiazze rosso purpuree di varia dimensione e morfologia. Le zone cutanee nelle quali si manifestano più di frequente sono il volto, il collo, la parte alta del torace e le mani.



Figura 6. Calcinosi cutanea che affiora in superficie a livello delle dita delle mani.



Figura 7. Ulcere a livello dell'estremità delle dita delle mani (ulcere acrali). Si evidenziano gli esiti dell'osteolisi per la scomparsa delle falangi distali.

Nella sclerodermia sono spesso coinvolte le articolazioni. Artralgie ricorrenti sono comuni specialmente nella forma diffusa di malattia, mentre l'artrite è descritta nel 20-30% dei casi. Si tratta solitamente di una mono o di un oligo-artrite, che colpisce preferibilmente mani, polsi, ginocchia, caviglie e che solitamente si autolimita senza provocare particolari lesioni articolari. Le **lesioni ossee** sono pure molto comuni nella sclerodermia, i fenomeni ischemici infatti possono provocare osteolisi con riassorbimento delle falangi distali (Figura 7) e alterazioni analoghe sono state raramente osservate anche all'estremità distale di radio e ulna, alla testa femorale, all'acromion, all'angolo della mandibola. Quando la sclerosi cutanea è estesa, comporta anche osteoporosi e atrofia muscolare da disuso.

Nel decorso della sclerodermia sono descritti anche episodi di **miosite**, con rialzo degli enzimi muscolari in circolo e alterazioni di tipo infiammatorio all'elettromiogramma (8-9).

Le alterazioni viscerali sono molto frequenti nella sclerodermia e colpiscono soprattutto i polmoni, l'esofago, il cuore, i reni e l'intestino.

Nella forma diffusa di malattia sono in genere molto più precoci e gravi rispetto alla forma limitata.

I polmoni (8-11) sono colpiti nel 70-80% dei pazienti sclerodermici.

Clinicamente il paziente accusa dispnea per sforzi sempre più modesti e/o tosse secca o scarsamente produttiva e presenta all'auscultazione del torace

caratteristici rantoli crepitanti prevalentemente ai campi medio-inferiori. La funzionalità respiratoria può rientrare nella norma, ma può mettere in evidenza un deficit restrittivo; un deficit ostruttivo è raro ed è presente solo se c'è una concomitante patologia brocoostruttiva (8-10, 17). La radiografia del torace dimostra nella maggior parte dei casi un ispessimento della trama broncovascolare e la TC torace ad alta risoluzione (HRCT) può mettere in evidenza un ispessimento dell'interstizio peri- ed intra-lobulare, aree a *vetrosmerigliato* (Figura 8) ed aree di *honeycombing* (Figura 9) (18-19). In generale, il quadro clinico-radiologico viene definito come **fibrosi polmonare**, la cui caratterizzazione anatomopatologica (NSIP vs UIP) richiederebbe una biopsia polmonare (16). Altre alterazioni polmonari che possono comparire nel decorso cronico della sclerodermia sono la pleurite e la polmonite ab ingestis nei pazienti con ipotonia esofagea di grado avanzato (8-9). La pneumopatia sclerodermica presenta un'associazione significativa con la silicosi ("sindrome di erasmus") e con il carcinoma polmonare (istotipo bronchiolo-alveolare o adenocarcinoma) (20-22). Il circolo polmonare può andare incontro, più spesso nella forma limitata, ad una vasculopatia obliterante a carico delle arteriole, che provoca ipertensione polmonare (23-27). Un aumento dei valori pressori in arteria polmonare può anche essere secondario alla fibrosi interstiziale, configurando un quadro di cuore polmonare cronico che può portare allo

scompenso cardiaco congestizio. L'ipertensione polmonare è una delle complicanze più gravi delle sclerodermia in quanto la vasculopatia che la provoca risponde poco ai farmaci vasodilatatori ed è spesso progressiva ed irreversibile, potendo essere anche causa di morte improvvisa (27).



Figura 8. Aree di iperdensità polmonare con aspetto a “vetro smerigliato”, con distribuzione prevalente in sede lobare inferiore; coesiste a destra in sede mantellare posteriore una linea subpleurica. Il punteggio di severità per questa scansione è pari rispettivamente a 1 e 3.



Figura 9. Scansione HRCT a livello dei segmenti basali che evidenzia diffuso aspetto di polmone ad alveare con associate cisti subpleuriche a parete sottile. Il punteggio di severità per questa scansione è pari rispettivamente a 4 e 5.

L'**esofago** è il secondo viscere in ordine di frequenza ad essere colpito nella sclerodermia (60-75% dei casi). La sostituzione fibrosa della muscolatura liscia parietale provoca una ipotonia ingravescente, con marcata alterazione e riduzione della peristalsi. Il paziente accusa disfagia dapprima per i cibi solidi, poi anche per i liquidi. La lesione è più accentuata nei 2/3 inferiori del viscere e comporta spesso un'incontinenza dello sfintere cardiaco, con conseguente reflusso gastro-esofageo ed esofagite (8-9).

Lesioni analoghe a quelle esofagee, con riduzione della peristalsi e dilatazione delle anse, sono abbastanza comuni nell'**intestino tenue** e nel **colon**. Il paziente accusa distensione e dolori addominali con stipsi ostinata fino a quadri sub occlusivi (8-9).

Il **cuore** è coinvolto in circa la metà dei pazienti, soprattutto in quelli con la forma diffusa di sclerodermia. Si instaura una fibrosi che può compromettere sia il miocardio di lavoro che quello di conduzione. Ne derivano rispettivamente un quadro di miocardiopatia di tipo restrittivo che può portare allo scompenso cardiaco, e blocchi della conduzione intraventricolare (soprattutto della branca destra e del fascicolo anteriore della branca sinistra). La conseguente instabilità elettrica del miocardio può provocare aritmie ventricolari spesso a prognosi sfavorevole (extrasistoli polifocali, tachicardia ventricolare) (8-9).

La **nefropatia sclerodermica** interessa quasi la metà dei pazienti, ma nella maggior parte dei casi provoca solo anomalie del sedimento urinario (microematuria e proteinuria di lieve entità) senza compromissione della funzione renale, o un'insufficienza renale di grado lieve-moderato, stabile nel tempo, talora associata a ipertensione arteriosa di modesta entità (8-9).

Il quadro più grave di impegno renale, che colpisce dal 5 al 10% dei pazienti sclerodermici, è la cosiddetta **crisi renale**, caratterizzata da insufficienza renale rapidamente progressiva, spesso accompagnata da ipertensione arteriosa di grado marcato (maligna) che in poche settimane porta il paziente al trattamento dialitico.

Anche l'**apparato oculare** è spesso colpito nella sclerodermia. A parte la sclerosi palpebrale, la lesione principale è la cheratocongiuntivite secca conseguente alla ridotta secrezione lacrimale dovuta alla fibrosi delle ghiandole. La contemporanea xerostomia da ridotta secrezione salivare fa diagnosticare la sindrome di Sjögren secondaria. Abbastanza frequenti sono i disturbi psichici, in particolare una sindrome depressiva reattiva a una malattia a decorso cronico, spesso assai invalidante (8-9).

Esami biumorali e strumentali

Nella sclerodermia gli esami biumorali servono ad evidenziare le molteplici alterazioni immunologiche che caratterizzano la malattia e a coglierne alcune complicanze (28). L'**ipergammaglobulinemia** è abbastanza comune ma solitamente di modesta entità. Il fattore reumatoide è positivo nel 20-30% dei casi. **Anticorpi anti-nucleo** (titolo significativo • 1:160) sono positivi in oltre il 95% dei pazienti, spesso anche in fase preclinica. Vi sono anche anticorpi specifici della sclerodermia, l'**anticentromero** e l'**anti-Sc170**. Il primo è caratteristico della forma limitata, nella quale ha una prevalenza del 60-70%, mentre il secondo è il marker della forma diffusa di malattia, nella quale è positivo in circa il 40% dei casi essendo anche correlato con alcuni impegni viscerali (cardiaco, polmonare). Gli **indici di flogosi** possono essere alterati solo nella fase

edemigena della malattia oppure in presenza di necrosi cutanee estese, di sierositi, di miosite, di artrite o di infezioni sovrapposte. L'**anemia** è abbastanza comune nella sclerodermia e può essere di tipo microcitico da malattia cronica, oppure macrocitico da alterato assorbimento intestinale di vitamina B12 e di folati.

Di recente, è stato valutato il ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi della sclerodermia, ed i primi risultati dimostrano che i livelli ematici di **8-isoprostano** (un derivato dall'ossidazione dei fosfolipidi della membrana cellulare = marker di stress ossidativo) sono più alti nei malati rispetto ai controlli (29). Gli stessi autori hanno dimostrato che i livelli di 8-isoprostano sono correlati con le alterazioni immunologiche e aumentano nei soggetti con maggiore compromissione renale o con fibrosi polmonare di grado avanzato, suggerendo che lo stress ossidativo possa essere coinvolto nello sviluppo della ScS (29).

Per completezza diagnostica, oltre agli esami siero-immunologici, sono da effettuarsi indagini strumentali atte ad evidenziare e/o confermare un'eventuale compromissione d'organo.

Per quanto concerne gli esami strumentali la **capillaroscopia** (Figura 10) evidenzia le profonde alterazioni del microcircolo: dilatazione delle anse

con formazione di megacapillari tortuosi e, nella forma diffusa di malattia, distruzione dei capillari con zone completamente avascolarizzate.

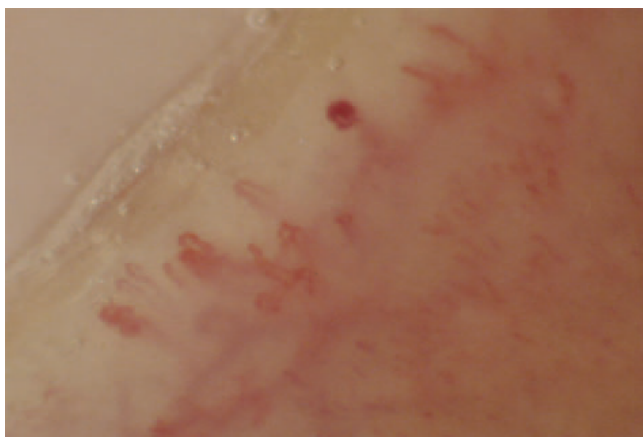


Figura 10. Capillaroscopia periungueale: nella fotografia viene evidenziato un letto capillare costituito da capillari dilatati (megacapillari) e tortuosi.

Le **radiografie** dimostrano che l'artrite in generale non determina erosione dei capi ossei. La radiografia delle mani con tecnica a bassa tensione consente di cogliere alterazioni molto fini quali l'ispessimento della linea cutanea da fibrosi del derma e le micro calcificazioni sottocutanee. Nei casi avanzati la radiografia mostra anche l'osteoporosi da disuso e l'osteolisi delle falangi distali da necrosi ischemica (8-9).

In caso di impegno polmonare, la radiografia del torace mette in evidenza l'ispessimento della trama bronco-vascolare con aspetto reticolare, più marcato alle basi, caratteristico delle interstiziopatie polmonari (14) (Figura 11).



Figura 11. Radiografia del torace in proiezione antero-posteriore: trama bronco-vascolare ispessita con pattern reticolare, più evidenziabile alle basi polmonari.

L'interessamento dell'interstizio polmonare in generale comporta una progressiva insufficienza ventilatoria di tipo restrittivo, che può essere quantificata mediante la spirometria e la diffusione del monossido di carbonio (17). All'insufficienza ventilatoria possono contribuire una concomitante miosite dei muscoli respiratori e la ridotta estensibilità della gabbia toracica in caso di sclerosi cutanea diffusa anche al tronco.

La **HRCT del torace** è in grado di evidenziare anche lesioni polmonari precoci quali aree a vetro smerigliato (Figura 8) che corrispondono dal punto di vista anatomo-patologico ad aree di alveolite (18-19, 30-31). Nelle fasi avanzate, invece, la HRCT torace può mettere in evidenza aree

polmone ad alveare (Figura 9) che corrispondono a zone di fibrosi (18-19, 30-31). Di rado nella sclerodermia si ha il coinvolgimento della pleura con il conseguente corrispettivo radiologico di versamento pleurico e/o ispessimento pleurico.

La radiografia del torace può anche mostrare un ingrandimento dell'ombra cardiaca in caso di pericardite con versamento. Le indagini più utili, però, per diagnosticare le alterazioni cardiache sono peraltro

l'elettrocardiogramma standard e dinamico (Holter), che evidenziano i disturbi della conduzione e le aritmie, e l'**ecocardiogramma** (32) che indaga la morfologia e la cinetica delle camere cardiache, il pericardio e le valvole, consentendo anche la valutazione incruenta dei valori pressori in arteria polmonare.

Per indagare le alterazioni dell'apparato digerente la radiologia tradizionale (Rx prime vie con pasto baritato, clisma opaco) è stata negli ultimi anni integrata da metodiche più sensibili quali la manometria e la **scintigrafia esofagea** e la colonscopia che consentono di documentare meglio la compromissione della peristalsi a livello esofageo e intestinale e le loro complicanze (8-9).

Diagnosi e diagnosi differenziale

Per fare diagnosi di sclerodermia può essere sufficiente l'osservazione del paziente, essendo la facies e le lesioni cutanee molto evocative. Vi sono tuttavia molte manifestazioni cliniche comuni ad altre connettiviti, per cui è stato necessario stabilire alcuni criteri per differenziare la malattia da queste forme morbose e dal morbo di Raynaud idiopatico. Sono ampiamente accettati criteri rivisti nel 1987 dall'American College of Rheumatology (Tabella 2) in base ai quali la presenza di sclerodermia prossimale alle dita (criterio maggiore) è già sufficiente, oppure devono essere soddisfatti almeno due dei tre criteri minori: sclerodattilia, fibrosi bilaterale alle basi polmonari, ulcere necrotiche alle dita o perdita di sostanza alle falangi distali. Questi criteri hanno una sensibilità del 97% e una specificità del 98% (33). In base a essi il fenomeno di Raynaud, anche se di entità tale da dare sclerodattilia, non è sufficiente a porre diagnosi di ScS. Lo stesso dicasi per la fibrosi polmonare per cui la diagnosi di sclerodermia *sine scleroderma* da alcuni proposta non sarebbe possibile.

Un'anamnesi positiva per trombosi arteriosa o venosa, poliabortività, nonché positività degli anticorpi anti-cardiolipina possono essere indicativi per una sindrome da anticorpi antifosfolipidi secondaria.

La presenza di xerostomia e xeroftalmia obiettivabile con test oftalmologici

specifici, nonché il rilievo di ipergammaglobulinemia e positività del fattore reumatoide devono orientare verso una sindrome di Sjogren secondaria.

Criterio maggiore	Criteri minori
Sclerodattilia prossimale alle dita	Sclerodattilia
Irregolarità dei margini pleurici	Ulcere necrotiche o perdita di sostanza alle dita
Linee settali/subpleuriche	Fibrosi bilaterale alle basi polmonari alla Rx del torace
Devono essere soddisfatti il criterio maggiore o almeno due criteri minori	

Tabella 2. Criteri classificativi della sclerosi sistemica

Evoluzione e prognosi

La sclerodermia ha un'evoluitività molto variabile: si va da forme nelle quali la sclerosi cutanea rimane per anni solo acrolocalizzata e non compaiono impegni viscerali, a forme nelle quali le lesioni si estendono rapidamente a tutte le zone cutanee compreso il tronco, e che si complicano con alterazioni a carico di vari organi. La prognosi della sclerodermia dipende dalle lesioni viscerali, essendo condizionata negativamente dalla fibrosi polmonare, dalle multiple alterazioni della conduzione intracardiaca, dalle aritmie ventricolari pericolose, dall'ipotonia intestinale marcata, dalla crisi renale. La sopravvivenza si aggira intorno al 90% a 5 anni dalla comparsa della malattia e intorno al 65% a 10 anni. Tra le cause di morte

figurano al primo posto quelle cardiache, seguite da quelle renali, polmonari ed intestinali. L'elevata mortalità della sclerodermia è anche legata alla notevole prevalenza di neoplasie, conseguente all'immunodepressione dovuta alla malattia ed anche ai farmaci impiegati nel suo trattamento (8-9)

Terapia

La terapia della sclerodermia costituisce tuttora un compito arduo ed i risultati sono ancora insoddisfacenti (34). I farmaci più comunemente impiegati, anche sulla base dei meccanismi patogenetici, sono i vasodilatatori, i farmaci interferenti con il metabolismo del collagene e gli immunosoppressori. I **farmaci vasodilatatori** contrastano le alterazioni vascolari caratteristiche della sclerodermia, in particolare i fenomeni di vasospasmo. I più usati sono i **calcio-antagonisti** (soprattutto la nifedipina), gli **ACE-inibitori** e le **prostacicline**. Tra i farmaci interferenti con il metabolismo del collagene il più largamente impiegato è la **D-penicillamina** che possiede anch'essa un'attività immunomodulante. Numerosi **farmaci immunosoppressori** sono stati sperimentati nella sclerodermia, viste le molteplici alterazioni immunologiche che la caratterizzano. Effetti positivi in pazienti con malattia molto grave sono stati descritti con l'impiego della ciclofosfamida e dell'azatioprina.

I farmaci immunosoppressori sono stati impiegati anche in associazione con le tecniche aferetiche, in particolare con la **plasmaferesi**. Il razionale di questa metodica terapeutica è dato dall'asportazione dal circolo di autoanticorpi, immunocomplessi, citochine e altri mediatori implicati nella patogenesi delle lesioni sclerodermiche. Alcuni quadri clinici richiedono l'impiego di terapie particolari: farmaci procinetici e antiacidi nell'impegno esofageo, antiaritmici in quello cardiaco, cortisonici a dosi medio-basse in quello polmonare. A tale proposito va precisato che nella sclerodermia il cortisone ha un impiego molto limitato, essendo indicato solo in caso di artrite, di tendinite, di miosite e di sierosite. Solo nella fase precoce, edemigena, della malattia e soprattutto in pazienti con segni di alveolite polmonare sono giustificate posologie elevate di corticosteroidi, per brevi periodi. Gli ACE-inibitori costituiscono la terapia di elezione della crisi renale sclerodermica. Le ulcere cutanee ischemiche refrattarie alle più comuni terapie vengono anche trattate con beneficio mediante l'impianto di **stimolatori midollari epidurali**, in grado di determinare analgesia e vasodilatazione.

Prevenzione e consigli comportamentali

È importante conservare l'integrità della cute per prevenire l'indurimento e la formazione di ulcere. Tutto ciò può essere ottenuto mediante regolari massaggi e, soprattutto, la protezione dal freddo delle aree più colpite, quali mani, piedi e capo. Cappelli, vestiti caldi, guanti e calze (esistono guanti e calze termoelettriche) possono aiutare a mantenere una temperatura corporea accettabile nei mesi invernali. Obbligatoria è inoltre l'astensione dal fumo di sigaretta. Nel caso di calcinosi cutanea grave: calcio antagonisti e cicli di antibiotici in presenza di ulcerazioni.

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

OBIETTIVI

Il presente studio è stato condotto allo scopo di realizzare i seguenti obiettivi:

1. Valutare l'estensione del coinvolgimento polmonare attraverso le prove di funzionalità respiratoria e la HRCT torace e le eventuali correlazioni tra i dati relativi alla funzionalità respiratoria e quelli forniti dalla HRCT.
2. Valutare l'eventuale presenza di alterazioni dello stato nutrizionale e della composizione corporea correlabili alla gravità della malattia e all'estensione del danno polmonare.
3. Valutare la performance fisica con metodi non invasivi, quali l'Armband e le eventuali correlazioni con la composizione corporea e la funzionalità respiratoria.
4. Valutare la possibilità di evidenziare la presenza di flogosi delle vie aeree attraverso metodiche non invasive quali l'espettorato indotto nei soggetti con lieve sintomatologia respiratoria e buona funzionalità polmonare.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Sono stati reclutati 27 soggetti (4 uomini e 23 donne) affetti da sclerodermia consecutivamente arruolati in un arco di tempo di tre anni (novembre 2006-novembre 2009), afferenti al Dipartimento di Malattie Reumatologiche dell'Azienda Ospedaliera "Policlinico" di Palermo, che sono stati inviati per approfondimento diagnostico della funzione polmonare presso la Divisione di Pneumologia III dell'Ospedale "Vincenzo Cervello" di Palermo ed il laboratorio di Immunopatologia Polmonare del Dipartimento di Medicina, Pneumologia, Fisiologia e Nutrizione Umana (DIMPEFINU) dell'Università degli Studi di Palermo presso l'Azienda Ospedaliera "Vincenzo Cervello".

Undici soggetti sani (8 uomini e 3 donne) comparabili per l'età con i malati, costituivano il gruppo di controllo.

Tutti i soggetti erano di razza caucasica e avevano dato il consenso scritto per la partecipazione allo studio.

I criteri d'inclusione dei soggetti reclutati erano i seguenti:

Criteri di inclusione: casi

- Sesso: maschile o femminile
- Età: >18 anni
- Diagnosi di Sclerodermia sistemica con coinvolgimento polmonare attuale, senza storia clinico-strumentale di patologia polmonare pregressa
- Soggetti non in trattamento o in terapia stabile da almeno 4 settimane
- Consenso informato scritto a partecipare allo studio

Criteri di inclusione: controlli

- Sesso: maschile o femminile
- Età: >18 anni
- Assenza di evidenza clinico-anamnestica di malattia polmonare attuale o pregressa

Criteria di esclusione: casi e controlli

- Diagnosi di patologie polmonari significative diverse da quelle oggetto di studio
- Presenza di malattie in fase acuta
- Neoplasia maligna in atto, di qualsiasi localizzazione
- Insufficienza epatica, renale o cardiaca
- Angina pectoris o recente infarto del miocardio (<12 mesi)
- Frequenza cardiaca a riposo >120 bpm
- Pressione arteriosa sistemica sistolica >180 mmHg e/o diastolica >100 mmHg a riposo
- Arteriopatia periferica o claudicatio intermittens
- Infezione nota da HIV, HBV, HCV
- Portatori di pace-maker o stimolatori cardiaci
- Impossibilità/incapacità (fisica o cognitiva) ad eseguire i test di funzionalità respiratoria ed il test del cammino dei 6 minuti

Criteri per il “dropping out” dei partecipanti

- Revoca del consenso a partecipare allo studio
- Riacutizzazioni e/o modificazioni terapeutiche tra la visita 1 e le successive

Le procedure di reclutamento prevedevano la verifica della presenza di tutti i criteri di inclusione così come l'assenza di tutti i criteri di esclusione.

I dati antropometrici, la storia di fumo, i farmaci attualmente usati sono stati registrati usando un apposito questionario.

I 27 soggetti arruolati, affetti da ScS, la cui diagnosi era stata posta sulla base dei criteri stabiliti nel 1980 dall'American College of Rheumatology (35), erano di età pari a 45.2 ± 12.2 anni (media \pm DS). In base all'estensione cutanea della malattia, 20 pazienti risultavano affetti da sclerodermia diffusa (dScS) ed i restanti 7 dalla forma limitata (lScS). Tutti i soggetti risultavano positivi per gli ANA, con specificità anti-Scl70 nei 20 affetti da dScS e anti-centromero nei rimanenti 7 affetti da lScS.

L'ipertensione arteriosa polmonare, diagnosticata ecocardiograficamente, era presente solo nei 20 soggetti affetti da dScS, che all'atto

dell'arruolamento erano in trattamento farmacologico con calcio-antagonisti (12/20) ed iloprost (8/20).

Il gruppo di controllo era costituito da 11 soggetti volontari (8 uomini e 3 donne) di età pari a 41.5 ± 5.3 anni (media \pm DS).

L'abitudine tabagica era presente solo in 4 soggetti nel gruppo dei malati e in 2 soggetti nel gruppo controllo.

Tutti i soggetti sclerodermici presentavano, all'atto dell'arruolamento, sintomi respiratori, rappresentati da dispnea (18/27; 65%) e tosse scarsamente produttiva (9/27; 35%) ed erano in trattamento corticosteroideo (8/27; 30%) o immunosoppressore (ciclofosfamide) (12/27; 45%) o corticosteroideo associato ad immunosoppressore (7/27; 25%).

Le caratteristiche demografiche della popolazione studiata sono riportate nella tabella 3 (Tabella 3).

SOGGETTI RECLUTATI	Numero	Sesso (M/F)	Età (anni)	Abitudine tabagica (F/NF)
PAZIENTI	27	4/23	45.2 ± 12.2	4/23
CONTROLLI	11	8/3	41.5 ± 5.3	2/9

Tabella 3. Caratteristiche demografiche della popolazione: l'età dei soggetti viene espressa come valore medio \pm deviazione standard. Sesso: M= maschio, F= femmina. Abitudine tabagica: F= fumatore, NF= non fumatore.

I soggetti di controllo si caratterizzavano per l'assenza di patologia a livello polmonare ed erano comparabili per le caratteristiche demografiche con i malati (Tabella 3).

Disegno dello studio

Studio osservazionale trasversale. Lo studio è stato condotto in due visite. Alla prima visita sono stati eseguiti: raccolta del consenso, visita generale, compilazione dei questionari per la valutazione dello stato nutrizionale, test di funzionalità respiratoria (spirometria globale con tecnica di diluizione dell'elio, test di diffusione alveolo-capillare del CO), bioimpedenziometria, test del cammino dei 6 minuti (6MWT) e raccolta dell'espettorato indotto. Inoltre, al termine della visita è stato consegnato il multisensore Armband per monitorare la durata e l'intensità dell'attività fisica quotidiana svolta dal soggetto a domicilio.

Alla visita 2, dopo 8 giorni dalla prima visita, i soggetti sono tornati per consentire la lettura della registrazione dell'Armband.

I soggetti affetti da sclerodermia dopo circa una settimana dalla visita 2 venivano sottoposti all'esecuzione della HRCT torace.

Analisi statistica

I dati sono presentati come media \pm SD o mediana ed estremi, come appropriato. Il t-test per dati non appaiati o il test di Mann–Whitney sono

stati usati per valutare le differenze tra i due gruppi (“MALATI” versus “SANI”) per le variabili antropometriche, cliniche, funzionali e radiologiche. In tutte le analisi, valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Valutazione della funzionalità respiratoria

Ciascun soggetto è stato sottoposto ad una valutazione funzionale respiratoria comprendente la spirometria, la misura del volume residuo mediante tecnica di diluizione dell’elio e test di diffusione del monossido di carbonio (CO) a respiro singolo. I volumi polmonari misurati: capacità polmonare totale (TLC), volume residuo (RV), volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV_1), capacità vitale (CV), capacità vitale forzata (FVC), indice di Tiffeneau (FEV_1/FVC) e la capacità di diffusione del CO (DL_{CO}) sono state misurate ed espresse in percentuale del valore teorico di riferimento, in accordo con le linee guida della European Respiratory Society per la standardizzazione dei test di funzionalità respiratoria (36).

Per lo studio è stato utilizzato uno spirometro a campana dotato di moduli per la diluizione dell’elio e la misura del transfer gassoso per il CO (Baires System; Biomedin, Padova, Italia).

Valutazione radiologica: studio HRCT

L'esame HRCT è stato eseguito con apparecchio TC multistrato a 4 detettori Philips MX 8000 QUAD (Eindhoven, Olanda) e l'acquisizione è stata realizzata con tecnica assiale, con scansioni dagli apici alle basi con paziente in posizione supina, in apnea inspiratoria, senza somministrazione di mezzo di contrasto. Per la realizzazione dell'indagine radiologica è stato utilizzato un protocollo che prevede i seguenti parametri di scansione: 120 kV, 170 mAs, spessore di strato 1 mm, intervallo di scansione 10 mm, tempo di scansione 0,8 s, campo di vista più piccolo possibile (FOV) che comprendesse entrambi i polmoni, filtro di convoluzione per tessuti duri. In presenza di opacità con aspetto a vetro smerigliato di lieve entità in sede mantellare basale posteriore, è stato aggiunto un numero limitato di scansioni in decubito prono, allo scopo di escludere che l'aumentata densità parenchimale osservata non fosse dovuta a fenomeni di natura gravitazionale. Le scansioni sono state documentate con livello di finestra pari a -600 unità Hounsfield (HU) ed ampiezza di 1600 HU. La lettura e la valutazione semiquantitativa mediante punteggio visivo di Warrick (30) sono state eseguite da parte di due radiologi. Eventuali differenze di valutazione sono state risolte successivamente, per consenso.

Le lesioni elementari considerate ai fini del calcolo del punteggio, cui viene attribuito uno valore crescente da 1 a 5 in relazione alla gravità del danno, sono le seguenti:

1. Opacità a vetro smerigliato (espressione di alveolite attiva o fibrosi microscopica), costituita da tenue e sfumato aumento della densità polmonare di fondo, nella quale i bronchi e i vasi rimangono evidenti (Figura 8).
2. Irregolarità dell'interfaccia tra pleura periferica e parenchima polmonare.
3. Linee settali da ispessimento dei setti interlobulari e linee sub-pleuriche (ispessimenti lineari entro 1 cm dalla pleura).
4. Aspetto "ad alveare" ovvero "honeycombing" (spazi cistici di 6–10 mm di diametro con ispessimento delle pareti su più strati concentrici) (Figura 9).
5. Cisti subpleuriche a pareti sottili.

Lo score proposto da Warrick et al. (30) attribuisce inoltre un punteggio da 1 a 3 in relazione all'aumentare del numero dei segmenti in cui è diviso topograficamente il polmone, interessati da ciascun tipo di alterazione

parenchimale, ovvero punteggio 1 se la lesione in esame è presente in un numero di segmenti compreso tra 1 e 3, punteggio 2 se il numero di segmenti interessati è compreso tra 4 e 9 e punteggio 3 se il numero di

segmenti è maggiore di 9. Dalla somma degli score di severità ed estensione del danno viene ricavato un punteggio HRCT totale con intervallo compreso tra 0 e 30 (Tabella 4). Tale metodo di valutazione semiquantitativa della malattia polmonare all'HRCT è stato applicato anche nella valutazione delle alveoliti fibrosanti ed in altre malattie interstiziali del polmone, dimostrando una bassa variabilità inter-osservatori (31).

Alterazioni parenchimali	Score di severità del danno
Opacità a vetro smerigliato (ground glass)	1
Irregolarità dei margini pleurici	2
Linee settali/subpleuriche	3
Polmone a favo d'api	4
Cisti subpleuriche	5
N° di segmenti polmonari	Score di estensione del danno
1-3	1
4-9	2
>9	3

Tabella 4. Criteri utilizzati per la valutazione del punteggio radiologico di Warrick

Valutazione della composizione corporea e dello stato nutrizionale

Lo stato nutrizionale e la composizione corporea sono stati stimati utilizzando alcuni indici antropometrici, questionari e tramite la bioimpedenziometria (Akern, Italy).

L'indice antropometrico da noi utilizzato è stato il BMI (body mass index). Questo parametro è semplice da calcolare (peso in Kg/altezza in m²) ed è più affidabile del solo peso corporeo. Non esistono dei valori soglia unici, ma comunemente sono accettati quattro gruppi: sottopeso BMI <18,5 Kg/m²; normopeso BMI compreso tra 18,5-24,99 Kg/m²; sovrappeso BMI compreso tra 25-29,99 Kg/m² e obesità BMI >30 Kg/m².

Il questionario, da noi usato per valutare lo stato nutrizionale è stato il mini nutritional assessment (MNA) molto utilizzato soprattutto in ambito geriatrico (37). Si tratta di un questionario semplice, costituito da 18 domande comprendenti misure antropometriche (BMI, altezza del ginocchio, circonferenza brachiale e del polpaccio), domande riguardanti la dieta (numero di pasti completi fatti durante la giornata, assunzione di alimenti ricchi in proteine, consumo regolare di frutta e verdura, introito di liquidi); altre indagano l'eventuale perdita di peso e di appetito nei tre mesi precedenti, le capacità motorie del soggetto e di nutrirsi autonomamente, lo stile di vita, la presenza di stress acuti, di depressione o demenza ed infine

sono presenti domande volte a valutare la percezione della malattia e del proprio stato nutrizionale. Il questionario MNA è suddiviso in due parti, di cui la prima, costituita da 6 domande, serve come screening e permette, in base al punteggio ottenuto, la distinzione tra i pazienti da ritenere

“normali” sotto il punto di vista nutrizionale (e che quindi non hanno bisogno di continuare la valutazione), da quelli che invece sono a “rischio di malnutrizione” (con un punteggio <12). Questi ultimi devono continuare la valutazione compilando anche la seconda parte del questionario.

Il punteggio massimo è di 30: pazienti che totalizzano un punteggio da 17 a 23,5 sono classificati come a “rischio di malnutrizione”, mentre coloro i quali non arrivano ai 17 punti sono da considerare in un “cattivo stato nutrizionale” (37).

Per valutare la composizione corporea abbiamo utilizzato la bioimpedenziometria (Akern, Italy) (38). Questa metodica è di facile esecuzione e non invasiva, indicata soprattutto per la misurazione dell’acqua corporea totale. Si basa sul principio della diversa conduzione dei tessuti al passaggio di una debolissima ed inavvertita corrente elettrica alternata (800 microA a 50KHz), in relazione al loro contenuto d’acqua ed elettroliti. Per eseguire tale rilevazione vengono applicati 4 elettrodi adesivi sulla pelle della mano e del piede. L’impedenziometria fornisce una misura

della resistività corporea, che a sua volta può essere tradotta in termini percentuali di massa grassa (FM), massa libera da grasso (FFM), massa muscolare (MM) ed i rispettivi indici (FMI, FFMI e MMI) dove le misure sono rapportate all’altezza ed espresse in kg/m^2 . Unica controindicazione è

l'utilizzo del bioimpedenziometro in presenza di defibrillatori, pace-maker (stimolatori cardiaci) o altri dispositivi attivi impiantati.

Valutazione della performance fisica

1. Il test del cammino dei 6 minuti (6MWT)

Il 6MWT è stato eseguito in accordo con le linee guida dell'American Thoracic Society (39). Il test è stato eseguito in un corridoio lungo 30 metri ed il parametro principale preso in considerazione è stato la distanza percorsa alla fine del test espressa in metri. Inoltre per tutta la durata del test ai pazienti è stata misurata la saturazione del sangue e la frequenza cardiaca attraverso un saturimetro portatile. All'inizio ed alla fine del test oltre alla saturazione e alla frequenza cardiaca è stata registrata la pressione arteriosa. Pertanto sono state identificate le seguenti variabili: il valore della saturazione alla fine del sesto minuto del test (SaO_2 _post) e il tempo, in secondi, trascorso al di sotto del 90% di saturazione durante il test ($SaO_2 < 90\%$).

2. La valutazione dell'attività fisica quotidiana: uso dell'Armband

L'attività fisica quotidiana (durata ed intensità) è stata misurata con un multisensore non invasivo (Armband, Sensewear; BodyMedia, Inc. Pittsburgh, PA; U.S.A.) in grado di stimare anche la spesa energetica totale e quella durante l'attività fisica. Il sensore Armband è stato indossato dai soggetti sul tricipite del braccio destro per sette giorni consecutivi per 24 ore al giorno e ha permesso di monitorare le variabili di interesse durante lo svolgimento delle normali attività della vita quotidiana. L'Armband, registra segnali fisiologici del corpo (temperatura cutanea, temperatura prossimale al corpo/dissipazione termica dal corpo, resistenza galvanica della pelle) che sono usati, in combinazione con formule di identificazione delle attività, per stimare il consumo energetico, la durata e l'intensità dell'attività fisica in base a specifici algoritmi.

La durata dell'attività fisica giornaliera o PAD (physical activity duration) è stata calcolata in minuti, mentre l'intensità dell'attività fisica è stata misurata in METs che corrispondono all'attività motoria svolta durante una intera giornata (METs [Kcal/Kg/ora]= metabolic equivalent task: sedentarietà < 3 METs; attività fisica > 2,5 METs, attività fisica moderata = 3-6 METs, attività fisica intensa = 6-9 METs, attività fisica molto intensa > 9 METs).

Il sensore Armband è stato validato per la misura della spesa energetica a riposo e durante attività fisiche quotidiane contro acqua deuterata, analizzatori metabolici e calorimetria indiretta (40-41).

Valutazione della flogosi bronchiale: uso della metodica dell'espettorato indotto

Induzione dell'espettorato: tutti i soggetti sono stati pre-medicati con 400 mcg di salbutamolo somministrato con aerosol pre-dosato e camera di inalazione. Successivamente hanno inalato una soluzione salina sterile ipertonica al 3% per 12 minuti attraverso un boccaglio e con il naso chiuso da una pinza. La soluzione è stata nebulizzata con un apparecchio ad ultrasuoni. Durante la procedura la funzione respiratoria è stata monitorata con la spirometria.

Raccolta dell'espettorato: i soggetti sono stati istruiti a sputare la saliva in un contenitore etichettato "saliva" prima di tossire in un altro contenitore etichettato "espettorato". L'inalazione è stata interrotta ogni 2 minuti ed al paziente è stato chiesto di tossire l'espettorato in modo forzato.

Processamento dell'espettorato: il processamento dell'espettorato è stato eseguito secondo le procedure precedentemente pubblicate (42-43). In breve, dopo che le tre ampolle sterili da 50 ml sono state codificate, al volume dell'espettorato indotto in ciascuna ampolla si è aggiunto un pari

volume di ditiotreitolo diluito con soluzione salina per ottenere una concentrazione dello 0,1%. Dopo l'omogenizzazione l'espettorato è stato centrifugato ad 800 x g per 10 minuti per separare il supernatante dalla parte cellulare. La conta delle cellule totali, la vitalità e la conta cellulare differenziale sono state verificate utilizzando metodi standard. Due ricercatori indipendenti hanno letto in cieco i vetrini. Il numero di cellule squamose è stato sottratto dal calcolo totale delle cellule e la conta differenziale delle cellule è stata espressa come percentuale corretta. Per contro, il surnatante è stato opportunamente conservato a -80°C per valutazioni biochimiche.

RISULTATI

Test di funzionalità respiratoria

La valutazione funzionale del campione complessivo ha mostrato un pattern respiratorio che rientrava nei limiti della norma sia nei soggetti sclerodermici che nei controlli: $FEV_1 = 97.5 \pm 14\%$ vs $98 \pm 6.64\%$ del predetto, $FVC = 100 \pm 12.8\%$ vs $98 \pm 5.4\%$ del predetto, rispettivamente per i casi ed i controlli (ns). Dal punto di vista spirometrico l'unica differenza significativa, fra i due gruppi esaminati, era rappresentata dalla diffusione del CO: $DL_{co} = 61 \pm 17\%$ nei malati contro $88 \pm 4.7\%$ del predetto nei controlli ($p=0.002$) (Tabella 5). In particolare, vi erano differenze significative del valore della DL_{co} fra i pazienti con forma diffusa e quelli con forma limitata di malattia (dScS vs lScS: 54 ± 12 vs 80 ± 14 , $p < 0.001$). Inoltre, in tutti i soggetti è stato calcolato il rapporto $FVC\%/DL_{co}\%$, come indicatore della presenza di ipertensione polmonare che è risultato pari a $1.7 \pm 0.56\%$ contro $1.1 \pm 0.06\%$ dei controlli ($p=0.005$); con significativa differenza tra i soggetti con la già nota diagnosi di ipertensione polmonare (20/27) rispetto ai rimanenti non ipertesi (7/27) (ScS con ipertensione vs ScS senza ipertensione: 1.9 ± 0.3 vs 1.2 ± 0.1 , $p=0.005$) (Tabella 5; Figura 12).

SOGGETTI RECLUTATI	PAZIENTI (27)	CONTROLLI (11)	p
FVC_per	100±12.8	98±5.4	ns
FEV ₁ _per	97.5±14	98±6.64	ns
FEV ₁ /FVC	82.6±6.2	81.47±4.49	ns
RV	79.4±17	88±3.6	ns
TLC	96.6±18	92.2±8	ns
DLCO_per	61±17	88±4.7	0.002
FVC/DLCO per	1.7±0.56	1.1±0.06	0.005

Tabella 5. Caratteristiche funzionali della popolazione: i valori sono espressi come media ± deviazione standard. FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusing lung capacity for carbon monoxide; RV: residual volume; FRC: functional residual capacity; TLC: total lung capacity; 6MWT: six minute walking test; PAD: physical activity duration; METs [Kcal/Kg/ora]= metabolic equivalent task.

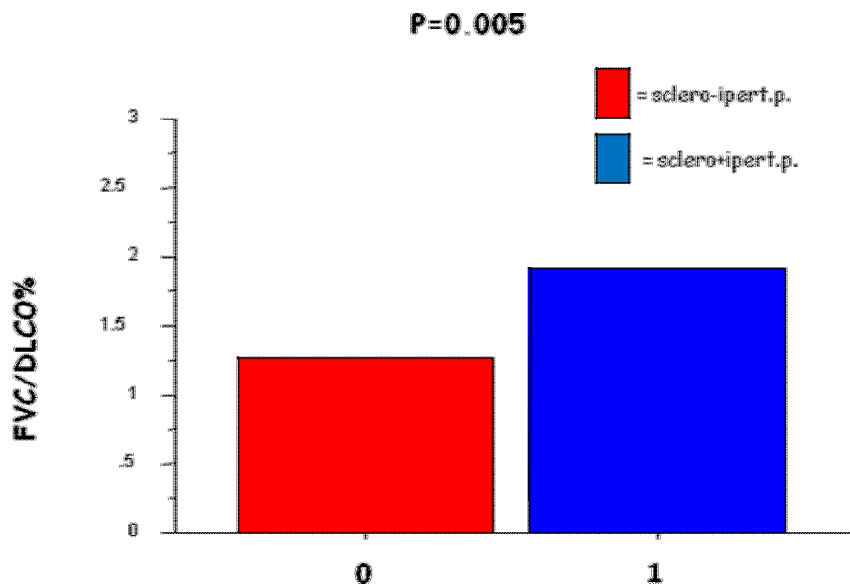


Figura 12. Grafico che mostra la differenza del rapporto FVC/DLCO% tra soggetti sclerodermici con ipertensione polmonare (■) e quelli senza ipertensione polmonare (■).

HRCT

Le caratteristiche tomografiche rilevate tramite la HRCT torace sono disponibili solo per 22 soggetti sclerodermici. Lo score totale HRCT secondo Warrick è risultato pari a 13 ± 6 nel campione complessivo, con differenze significative tra il gruppo di pazienti con forma diffusa e limitata di malattia (dScS vs lScS: 15 ± 6 vs 8 ± 1.7 , $p = 0.001$). Gli ispessimenti settali e subpleurici erano l'unica alterazione presente in tutti i pazienti (22/22), mentre l'opacità a vetro smerigliato era la seconda più frequente alterazione riscontrata (12/22). La tabella 6 mostra in dettaglio la distribuzione delle singole alterazioni HRCT per ciascun paziente (Tabella 6).

PZ	"ground glass"	Irregolarità margini pleurici	Ispessimenti settali e/o subpleurici	"honeycombing"	Cisti subpleuriche
1	+	/	+	+	+
2	+	/	+	+	+
3	/	/	+	+	+
4	/	+	+	/	/
5	+	/	+	+	+
6	+	+	+	/	/
7	+	+	+	+	+
8	/	+	+	+	+
9	+	/	+	+	+
10	/	/	+	+	+
11	/	+	+	/	/
12	+	/	+	+	+
13	/	+	+	/	/
14	+	+	+	+	+
15	+	/	+	+	+
16	/	+	+	/	/
17	/	/	+	+	+
18	+	/	+	+	+
19	+	/	+	+	+
20	/	/	+	+	+
21	/	+	+	/	/
22	+	+	+	+	+

Tabella 6. Distribuzione delle alterazioni HRCT per ogni paziente (+=presente; /=assente).

Correlazioni significative inverse sono emerse tra il punteggio di Warrick totale ed il grado di compromissione della diffusione del CO ($p=0.029$) (Figura 13). Il punteggio di Warrick totale era più alto nei soggetti sclerodermici con associata ipertensione polmonare rispetto a quelli senza ipertensione (ScS+ipert vs ScS-ipert: 15 ± 6 vs 8 ± 1.7 , $p= 0.001$).

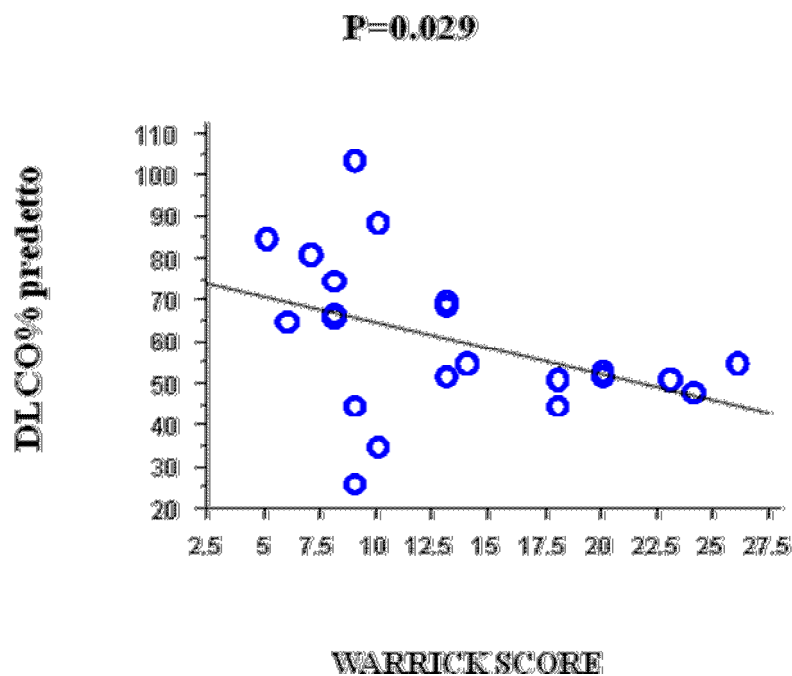


Figura 13. Correlazione tra l'indice totale di Warrick e la DLco% del teorico.

Performance fisica

La distanza percorsa durante il 6MWT era pari a 538 ± 73 metri negli sclerodermici e 640 ± 49 metri nei controlli ($p=0.0002$); in particolare vi era una differenza significativa tra il gruppo di pazienti con forma diffusa e limitata di malattia (dScS vs lScS: 500 ± 49 vs 597 ± 75 , $p= 0.002$) (Tabella 7, Figura 14).

SOGGETTI RECLUTATI	PAZIENTI (27)	CONTROLLI (11)	p
6MWT (metri)	538±73	640±49	0.0002
PAD>2.5METs (min)	243±145	397±142	0.003
TEE (calorie)	2238±460	2886±769	0.006
PAL=TEE/BMR	1.5±0.4	2±0.6	0.016

Tabella 7. Caratteristiche della performance fisica della popolazione: i valori sono espressi come media \pm deviazione standard. 6MWT: six minute walking test; PAD: physical activity duration; METs [Kcal/Kg/ora]= metabolic equivalent task; PAL: physical activity level; TTE= total energy expenditure; BMR= basal metabolic rate.

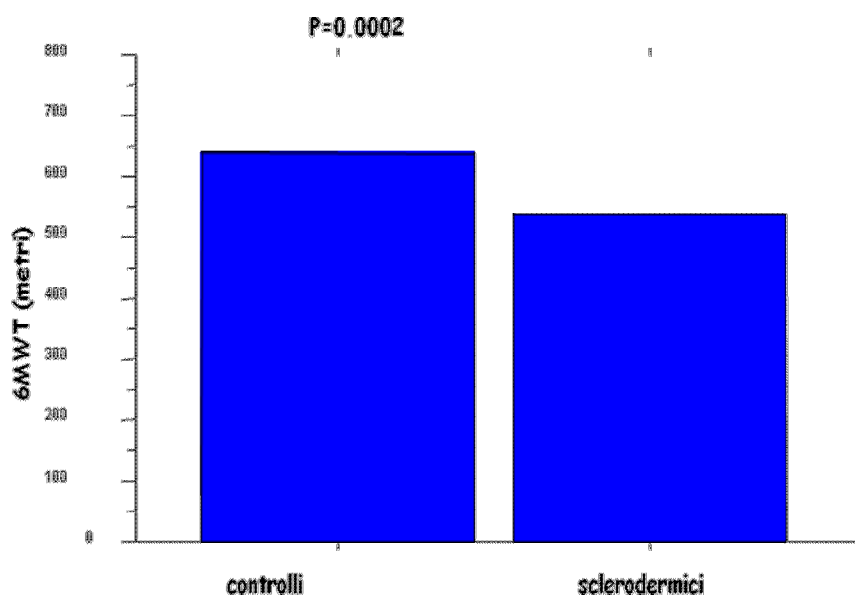


Figura 14. Grafico che mostra la differenza della distanza percorsa durante il 6MWT tra soggetti sclerodermici e gruppo di controllo.

La durata dell'attività fisica quotidiana ($PAD > 2.5METs$) valutata con il multisensore Armband era più bassa negli sclerodermici rispetto ai controlli: $PAD > 2.5METs = 243 \pm 145$ minuti contro 397 ± 142 minuti dei controlli ($p=0.003$) (Tabella 8; Figura 15); in particolare vi era una differenza significativa tra il gruppo di pazienti con forma diffusa e limitata di malattia (dScS vs lScS: 240 ± 147 vs 251 ± 150 , $p=0.004$).

Per quanto riguarda il dispendio energetico, si è evidenziato che il dispendio energetico totale era più basso nei soggetti sclerodermici, rispetto ai controlli (2238 ± 460 vs 2886 ± 769 rispettivamente, $p=0.006$) e non vi erano differenze significative fra le due forme di ScS (ns). Il livello di attività

fisica (PAL) dato dal rapporto fra il dispendio energetico totale ed il dispendio energetico a riposo (TEE/REE) era pari a 1.5 ± 0.4 nei malati contro 2 ± 0.6 dei controlli ($p=0.016$) (Tabella 7).

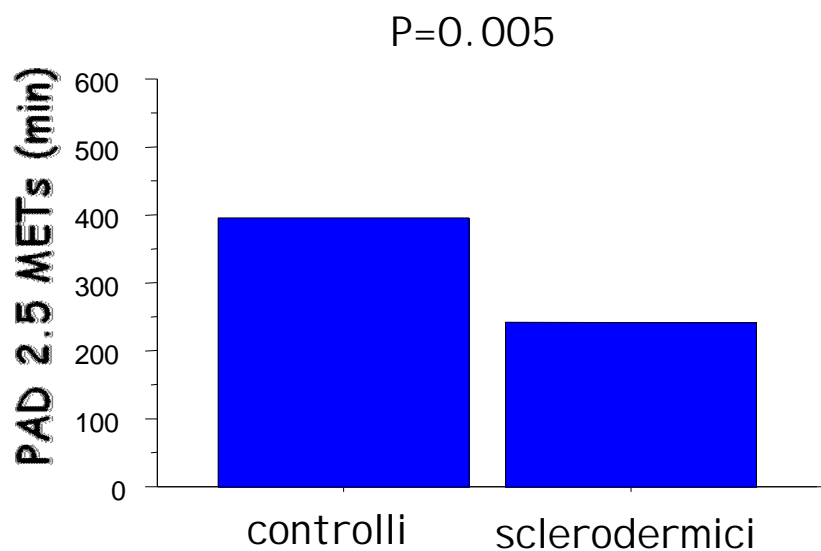


Figura 15. Grafico che mostra la differenza della durata di attività fisica quotidiana (PAD>2.5 METs) tra soggetti sclerodermici e gruppo di controllo.

Stato nutrizionale e composizione corporea

I soggetti analizzati avevano un BMI medio pari a 23.8 ± 3.9 Kg/m² contro 25.4 ± 3.5 Kg/m² dei controlli (ns) e dopo l'applicazione del questionario MNA, il punteggio di screening raggiunto era pari a 13.1 e 13.9, rispettivamente per i pazienti ed i controlli, punteggio indicativo di "normalità" dal punto di vista nutrizionale (ns) (Tabella 8).

SOGGETTI RECLUTATI	PAZIENTI (27)	CONTROLLI (11)	p
BMI (Kg/m²)	23.8±3.9	25.4±3.5	ns
MNA (score)	13.1	13.9	ns
FFM (Kg)	46.8±7.6	53.6±6.3	0.01
BMR (Kcal)	1462±145	1720±169	p=0.001

Tabella 8. Caratteristiche dello stato nutrizionale e della composizione corporea: i valori sono espressi come media ± deviazione standard. PAD: physical activity duration; METs [Kcal/Kg/ora]= metabolic equivalent task; MNA: mini nutritional assessment; FFM: free fat mass; BMI: body mass index; BMR: basal metabolic rate.

La bioimpedenziometria ha evidenziato una FFM ridotta nei pazienti rispetto ai controlli (46.8±7.6 contro 53.6±6.3 rispettivamente; p=0.01) (Tabella 8, Figura 16). Inoltre, con lo stesso strumento è stato rilevato un metabolismo basale più basso nei pazienti rispetto ai controlli: 1462±145 vs 1720±169 calorie, rispettivamente nei casi e nei controlli (p=0.001) (Tabella 8).

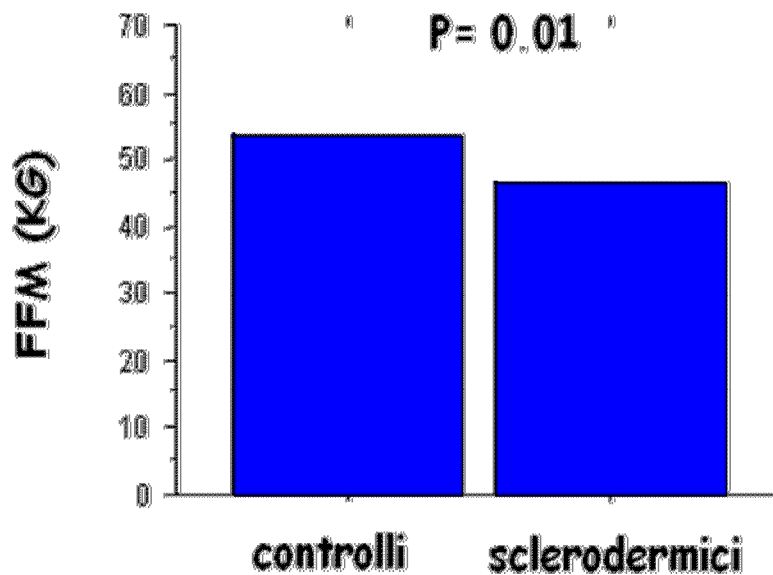


Figura 16. Grafico che mostra la differenza della FFM tra soggetti sclerodermici e gruppo di controllo.

Flogosi delle vie aeree

La raccolta dell'espettorato indotto è stata applicata solo su 8 soggetti sclerodermici selezionati per lieve sintomatologia respiratoria e 8 controlli.

La conta cellulare totale e differenziata dei campioni di espettorato raccolti è rappresentata nella tabella 9 (Tabella 9).

	Cellule totali x 10 ⁶ /g%	Neutrofili (%)	Linfociti %	Eosinofili%
Controlli sani	2.1±7	44±13	3,2±1,4	1,7±2
Sclerodermici	1.2±1.8	74±24	1,1±2,2	0,2±0,4
P	0.5	0,008	0,04	0,06

Tabella 9. Conta cellulare differenziale dell'espettorato indotto

La percentuale di neutrofili era significativamente più alta nei pazienti sclerodermici rispetto ai controlli ($74\pm 24\%$ e $44\pm 13\%$, rispettivamente; $p=0.008$) (Figura 17), mentre la percentuale dei macrofagi era più bassa rispetto ai controlli ($26\pm 22\%$ e $52\pm 16\%$, rispettivamente; $p=0.02$). Non vi erano significative differenze nella conta cellulare totale tra i due gruppi (1.24 ± 1.8 e $0.79\pm 1.2 \times 10^6/g$, rispettivamente; $p=0.59$).

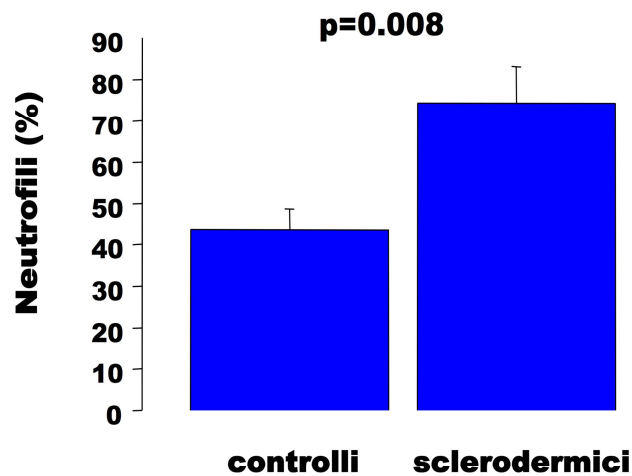


Figura 17. Grafico che mostra la percentuale di neutrofili nei soggetti sclerodermici e nel gruppo di controllo.

DISCUSSIONE

Il presente studio è il primo ad applicare il multisensore Armband per lo studio del metabolismo energetico nei pazienti affetti da sclerodermia in assenza di pregressa patologia polmonare, ed all'esordio della sintomatologia respiratoria. Il coinvolgimento dell'apparato respiratorio è stato valutato attraverso metodiche non invasive quali le prove di funzionalità respiratoria, la HRCT torace e l'espettorato indotto.

Precedenti studi hanno dimostrato che le prove di funzionalità respiratoria nell'ambito delle interstiziopatie polmonari, idiopatiche o associate a connettivopatie (es. la sclerodermia) sono utili nella prima valutazione diagnostica perché danno informazioni in merito al livello di gravità del coinvolgimento polmonare, ma sono utili anche per monitorare la malattia, la progressione della stessa o la risposta al trattamento (17, 44-48).

Nei nostri soggetti, le prove di funzionalità respiratoria dimostravano valori che rientravano nei limiti della norma, fatta eccezione per la riduzione della DLco. Quest'ultimo dato funzionale è stato descritto in letteratura come segno precoce di interessamento polmonare (17, 44-48) ed un valore di

DLco<55% del predetto come fattore di rischio per ipertensione polmonare (44). La riduzione della DLco nei nostri pazienti, caratterizzati da normali volumi polmonari, è più probabile che sia legata alle alterazioni del letto vascolare capillare essendo quest'ultimo danneggiato nella ScS.

Oltre alla riduzione della DLco, altro elemento deducibile dalle prove di funzionalità respiratoria è stato il rapporto FVC/DLCO%, descritto in letteratura come fattore di rischio per ipertensione polmonare (17, 46-48).

Nei nostri soggetti sia la ridotta DLco che il più alto rapporto FVC/DLCO% erano presenti in quelli con la forma diffusa di sclerodermia e con l'ipertensione polmonare e quindi con prognosi sfavorevole. Tali risultati si possono spiegare considerando che i nostri soggetti presentavano un iniziale coinvolgimento polmonare, per cui i volumi polmonari erano ancora ben conservati pur in presenza di un danno vascolare.

Il tipo e l'estensione del danno polmonare sono stati descritti con l'ausilio della HRCT del torace. Come descritto in letteratura, l'HRCT offre vantaggi innegabili per quanto riguarda la definizione della qualità delle lesioni e della loro estensione nel paziente affetto da ScS (18). Numerosi studi hanno affrontato il tema delle correlazioni tra alterazioni morfologiche osservabili all'HRCT e modificazioni funzionali respiratorie nell'intento di definire i rapporti patogenetici ed il valore clinico di tali alterazioni (49-50). Nel nostro studio interessante è stata la correlazione del

danno radiologico con il test di diffusione al CO e non con la FVC. Tale dato è stato precedentemente descritto da Warrick *et al.* (30) che hanno rilevato che il punteggio globale delle lesioni all'HRCT correlava con il valore della DLco, ma non con il valore della FVC. Da Warrick *et al.* (30) questo dato era interpretato come espressione del fatto che le evidenze di fibrosi o di “vetro smerigliato” corrispondono alle lesioni parenchimali responsabili, per motivi diversi, delle alterazioni della diffusione alveolo-capillare, laddove alla base delle alterazioni della FVC si pongono altri fenomeni (per esempio, fatica o debolezza muscolare o le alterazioni della cute del tronco non descritti dall'HRCT) (30).

Sulla base di queste osservazioni, nel nostro studio viene confermata la validità delle prove di funzionalità respiratoria e della HRCT per una migliore caratterizzazione del coinvolgimento polmonare del paziente sclerodermico nella pratica clinica.

Tutto ciò è importante dal punto di vista prognostico in quanto evidenziare la presenza di un danno polmonare in fase precoce è fondamentale, essendo l'interessamento polmonare (fibrosi polmonare e/o ipertensione polmonare) una delle principali cause di mortalità dei pazienti sclerodermici (11).

Il BMI ed il questionario MNA ci mettevano in evidenza che i soggetti analizzati apparentemente non erano “a rischio di malnutrizione”. Di recente Azevedo *et al.*, hanno descritto un gruppo di 20 pazienti

sclerodermici che presentavano un alto rischio di malnutrizione, tuttavia la loro valutazione è limitata dal fatto che è stata fatta su un ristretto numero di soggetti e che quest'ultimi presentavano il coinvolgimento gastro-enterico da parte della malattia (7). Nel nostro gruppo la presenza di un apparente buono stato nutrizionale potrebbe essere correlato al fatto che solo alcuni pazienti (6/27) presentavano un coinvolgimento dell'apparato gastro-intestinale (reflusso gastro-esofageo e/o ernia jatale) da parte della sclerodermia.

Successivamente, l'uso della bioimpedenziometria ci ha rivelato che i nostri pazienti, pur apparentemente ben nutriti, avevano una composizione corporea che si differenziava dai controlli per una minore quota di massa muscolare. Quest'ultimo fenomeno potrebbe essere correlato, in parte al coinvolgimento muscolo-scheletrico dalla sclerodermia che comporta la riduzione dei movimenti e quindi un ridotto uso dei muscoli, in parte alla produzione di sostanze (citochine pro-infiammatorie?) che favorirebbero il catabolismo muscolare ed infine ad uno scarso apporto di nutrienti a causa del coinvolgimento dell'apparato gastro-enterico da parte della sclerodermia. Un fenomeno analogo è stato descritto di recente anche nei pazienti affetti da artrite reumatoide, malattia infiammatoria autoimmune che coinvolge principalmente le articolazioni compromettendo in maniera significativa la capacità di compiere movimenti. A tal proposito studi condotti nei soggetti affetti da artrite reumatoide (il cui coinvolgimento

pleuro-polmonare si ha nel 30-50% dei casi) hanno dimostrato che nei 2/3 dei casi si ha una perdita della componente muscolare (non sempre associata a perdita della massa grassa) definita “cachessia reumatoide”, correlabile all’eccesso di citochine pro-infiammatorie (TNF- α e interleuchina- α), alla resistenza periferica all’azione dell’insulina (TNF- α -mediata) e alla ridotta attività fisica; la cachessia reumatoide, quando presente, riduce l’aspettativa di vita dei soggetti affetti da AR (51).

Per similitudine a quanto detto per l’artrite reumatoide uno degli obiettivi futuri sarà quello di valutare il coinvolgimento delle citochine responsabili della flogosi muscolare e della successiva atrofia muscolare nei pazienti sclerodermici. Anche, nei nostri pazienti la riduzione della massa muscolare non si accompagnava a quella della massa grassa, pertanto forse si potrebbe parlare di “cachessia sclerodermica”.

La riduzione della massa muscolare potrebbe essere legata alla ridotta attività fisica e le informazioni a tale proposito ci vengono fornite dal 6MWT e dall’Armband. In particolare, i soggetti sclerodermici, a parità di funzionalità respiratoria rispetto ai controlli percorrevano una distanza inferiore durante il 6MWT, senza significativa desaturazione alla fine del test. La riduzione della distanza percorsa durante il test era più marcata nei soggetti affetti da ipertensione polmonare secondaria alla sclerodermia, quindi è possibile ipotizzare che alla base del deficit ci sia anche il contributo dell’ipertensione polmonare responsabile in parte della dispnea

da sforzo fisico. La letteratura recente ha dimostrato che anche nei soggetti sclerodermici il 6MWT è in grado di evidenziare precocemente e in maniera non invasiva la gravità del coinvolgimento polmonare e di dare delle indicazioni sulla sopravvivenza (52). Il nostro studio, dunque ha confermato la validità diagnostica del 6MWT e uno degli obiettivi futuri sarà quello di validare anche le indicazioni prognostiche dello stesso.

I dati forniti dal 6MWT, sulla performance fisica, hanno avuto un corrispettivo anche con quelli forniti dal multisensore Armband. Infatti, con l'ausilio di questo strumento abbiamo evidenziato che i soggetti sclerodermici svolgono una ridotta attività fisica, sia come intensità che durata. Quest'ultimo è stato validato come strumento utile per monitorare la spesa energetica e l'attività fisica a domicilio del paziente nei soggetti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (53), da fibrosi cistica (54), con alterazioni cardiache (55), con cachessia paraneoplastica (56), ma a nostra conoscenza non è stato applicato nei pazienti sclerodermici, che a causa del coinvolgimento sistemico della malattia (apparato muscolo-scheletrico, gastro-enterico, polmonare) possono avere difficoltà ad espletare movimenti semplici anche durante le normali attività della vita quotidiana.

Negli individui sani il dispendio energetico totale (TEE) è costituito principalmente da tre componenti: il metabolismo basale (BMR) (che costituisce circa il 70%), l'effetto termogenico correlato alla dieta (DIT)

(che costituisce circa il 15%), ed infine, il dispendio energetico dipendente dall'attività fisica (AEE) (che costituisce circa il 15%) [2]. Il contributo al TEE di ciascun componente può modificarsi in maniera significativa in presenza di patologie croniche (3). Il BMR può alterarsi se è presente l'abitudine tabagica (4), un processo infettivo o una malattia infiammatoria cronica (5-7), quale ad esempio la Sclerosi Sistemica (ScS). Inoltre, il BMR è più basso nel sesso femminile ed è influenzato da alcuni farmaci e si riduce con l'aumentare dell'età (5-7). La componente del TEE più soggetta a variazioni è l'AEE. Qualunque attività fisica comporta un dispendio energetico, che dipende non solo dal tipo di movimento ma soprattutto dalla composizione corporea. I nostri pazienti presentavano un TEE più basso rispetto ai sani, non solo per un ridotto AEE, ma soprattutto per un più basso BMR. La presenza di una patologia infiammatoria dovrebbe aumentare il BMR e quindi il TEE, come dimostrato in altre patologie croniche infiammatorie quali l'artrite reumatoide (57). Gli elementi che possono spiegare il fatto che il BMR era basso nei nostri pazienti possono essere: 1) la prevalenza del sesso femminile, 2) il trattamento farmacologico in corso.

Nel complesso, dunque la biopedenziometria ed il multisensore Armband consentono di evidenziare precocemente le alterazioni dello stato nutrizionale e della performance fisica e possono fornire indicazioni sulla

sceita dei soggetti che potrebbero beneficiare dell'inserimento in programmi di riabilitazione fisica prima dell'instaurarsi di danni irreversibili.

Infine, in 8 soggetti selezionati per lieve sintomatologia respiratoria è stata eseguita la raccolta dell'espettorato indotto e lo studio biologico dei campioni ottenuti allo scopo di valutare il coinvolgimento delle vie aeree in fase iniziale di malattia. Considerando l'espettorato indotto, nei soggetti studiati vi era una significativa prevalenza di neutrofili, rispetto agli altri citotipi, mentre i macrofagi erano significativamente più bassi. Inoltre, non vi erano significative differenze fra i due gruppi sulla conta cellulare totale. Tali risultati sono concordi con quelli ottenuti da Vatrella *et al.* su 19 soggetti affetti da connettivopatie (12 con artrite reumatoide e 7 con sclerodermia) (58). In entrambi i lavori, l'elemento da sottolineare è che la flogosi riscontrata nell'espettorato non correlava con la funzionalità respiratoria, ciò a voler dimostrare che l'espettorato può mettere in evidenza il coinvolgimento delle vie aeree in corso di sclerodermia, prima di altre indagini attualmente usate a scopo diagnostico e di follow-up.

Finora l'espettorato indotto è stato utilizzato a scopo diagnostico nelle patologie broncoostruttive (asma, BPCO) consentendo di valutare la presenza di un processo infiammatorio ad eziologia infettiva attraverso il riscontro di un'alta percentuale di neutrofili anche nella fase clinica

asintomatica o pauci-sintomatica (42-43). Di recente, la metodica dell'espettorato indotto è stata applicata nella diagnostica delle malattie polmonari interstiziali come la fibrosi idiopatica polmonare, la sarcoidosi, la polmonite da ipersensibilità e le connettivopatie con coinvolgimento polmonare (59-65), in cui la metodica diagnostica d'elezione è sempre stata lo studio del lavaggio broncoalveolare (BAL), quest'ultimo di grande valore diagnostico, ma gravato dalle caratteristiche di invasività (62-64). In questo ampio spettro di patologie, lo studio dei campioni di espettorato ha dato dei risultati utili, ma non sufficienti ai fini diagnostici; per cui gli autori sono concordi nell'asserire che le due metodiche sono complementari ma non sostitutive l'una dell'altra (42-43, 59-65).

A nostra conoscenza, il nostro e quello di Vatrella (58) sono gli unici studi presenti in letteratura che valutano il quadro cellulare infiammatorio dell'espettorato in soggetti affetti da sclerodermia con coinvolgimento polmonare all'esordio e in assenza di evidente infezione respiratoria. Il nostro studio conferma il valore diagnostico e l'applicabilità della metodica dell'espettorato indotto, ma è limitato dal fatto che è stato eseguito su un numero esiguo di soggetti.

In conclusione questo studio ha dimostrato che anche nei pazienti sclerodermici con buona funzionalità respiratoria è possibile evidenziare alterazioni della composizione corporea e della performance fisica con

l'ausilio di metodiche non invasive quali il 6MWT, l'Armband e la bioimpedenziometria. Il riscontro precoce di tali alterazioni potrebbe essere utile per inserire i soggetti a rischio in programmi di riabilitazione fisica prima dell'instaurarsi di danni irreversibili.

BIBLIOGRAFIA

1. M.J. Muller, A. Bosy-Westphal, D. Kutzner, et al. *Metabolically active components of fat free mass (FFM) and resting energy expenditure (REE) in humans*. Forum Nutr 2003; 56:301-3.
2. E.T. Poehlman. *A review: exercise and its influence on resting energy metabolism in man*. Med Sci Sports Exerc 1989; 21:515-25.
3. L.A. Sheehan, D.C. Macallan. *Determinants of Energy intake and Energy expenditure in HIV and AIDS*. Nutrition 2000; 16:101-6.
4. G.S. Metsios, A. Stavropoulos-Kalinoglou, A.M. Nevill, et al. *Cigarette smoking significantly increases basal metabolic rate in patients with rheumatoid arthritis*. Annual Rheum Dis 2008; 67:70-3.
5. A. Schwenk, E. Hoffer-Belitz, B. Jung et al. *Resting energy expenditure, weight loss, and altered body composition in HIV infection*. Nutrition 1996; 12:595-601.
6. I. Bosaeus, P. Daneryd, K. Lundholm. *Dietary intake, resting Energy expenditure, weight loss and serviva in cancer patients*. J Nutr 2002; 132(11 Suppl):3465S-6S.
7. V.F. Azevedo, Cde S. Muller, L. Rinaldi et al. *Nutritional evaluation and physical functional ability in scleroderma patients*. Acta Reumatol Port. 2009; 34:228-234.
8. S. Romagnani, L. Emmi, F. Almerigogna. *“Malattie del sistema immunitario”* 2° edizione McGraw-Hill Milano 2000.
9. S. Todesco, P. F. Gambari. *Malattie Reumatiche*. 2° edizione McGraw-Hill Milano 1998.
10. N. S. L. Goh, S. R. Desai, S. Veeraraghavan, et al. *Interstitial lung disease in systemic sclerosis*. Am J Respir Crit Care Med 2008 ; 177 :1248-1254.
11. S. Morelli, L. Ferrante, A. Sgreccia, et al. *Pulmonary hypertension is associated with impaired exercise performance in patients with systemic sclerosis*. Scand J Rheumatol 2000; 29:236-242.
12. S. Blanc, A. Geloën, C. Pachiaudi, et al. *Validation of the doubly labeled water method in rats during isolation and simulated weightlessness*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000;279:R1964-79.
13. E.C. LeRoy, C. Black, R. Fleischmajer, et al. *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. J Rheumatol 1988; 15:202-205.
14. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus: Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
15. A.U., N. Wells Hirani. *Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society*. Thorax 2008; 63: v1-v58.
16. H. R. Collard, T. E. King. *The clinical significance of histopathologic subgroups in idiopathic interstitial pneumonia : is surgical lung biopsy essential?* Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2001; 22(4) : 347-356.
17. J. Behr, D.E. Furst. *Pulmonary function tests*. Rheumatology 2008; 47:65-67.

18. J. G. Goldin, D. A. Lynch, D. C. Stollo, et al. *High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease*. Chest 2008 ; 134 :358-367.
19. A. Fischer, R. T. Meehan, C. A. Feghali-Bostwick, et al. *Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease*. Chest 2006 ; 130 :976-981.
20. N. Kanaji, J. Fujita, S. Bandoh, et al. *Small cell lung cancer associated with systemic sclerosis*. Internal Medicine 2005; 44: 315-318.
21. M. Abu-Shakra, D. Buskila, M. Ehrenfeld, et al. *Cancer and autoimmunity : autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies*. Annals of the Rheumatic Diseases 2001 ; 60 :433-440.
22. X. Kyndt, V. Queyrel, E. Hachulla, et al. *Sclerodermie systemique et cancer. Recherche de facteurs predictifs de cancer chez 123 patients sclerodermiques*. Rev Med Interne 1997 ; 18 :528-532.
23. M.M. Hooper. *Pulmonary hypertension in collagen vascular disease*. Eur Respir J 2002 ; 19 : 571-576.
24. P. J. Clements. *Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders : clinical aspects*. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000 ; 14 :1-16.
25. D. Mukerjee, D. St George, B. Coleiro, et al. *Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension : application of a registry approach*. Ann Rheum Dis 2003 ; 62 :1088-1093.
26. E. Hachulla, V. Gressin, L. Guillevin, et al. *Early detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis : a French nationwide prospective multicenter study*. Arthritis Rheum 2005 ; 52 :3792-3800.
27. J. Morse, R. Barst, E. Horn, et al. *Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease : lack of bone morphogenetic protein receptor 2 mutations*. J Rheumatol 2002 ; 29 : 2379-2381.
28. R. Tozzoli, N. Bizzarro. *“La diagnostica di laboratorio nelle malattie autoimmuni sistemiche”* Piccin Padova 1999.
29. F. Ogawa, K. Shimizu, E. Muroi, et al. *Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis*. Rheumatology 2006; 45:815-818.
30. J.H. Warrick, M. Bhalla, S.I. Schabel et al. *High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease*. J Rheumatol 1991; 18:1520-1528.
31. C.D. Collins, A.U. Wells, R.A. Morgan et al. *Observer variation in pattern type and extent of disease in fibrosing alveolitis on thin section computed tomography*. Clin Radiol 1994; 49:236-240.
32. E. Bossone, B. D. Bordini, A. Mazza, et al. *Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography*. Chest 2005; 127:1836-1843.
33. G. Valentini et al. *European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes*. Ann Rheum Dis 2001; 60: 592-8.
34. A. Righi, M. Matucci Cerinic. *New treatments in scleroderma: the rheumatologic perspective*. JEADV 2002; 16:431-2.
35. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23:581-590.

36. M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, et al. "Standardisation of spirometry". *Eur Respir J* 2005; 26:319-338.
37. B. Vellas, Y. Guigoz, P.J. Garry, et al. *The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients*. *Nutrition* 1999; 15:116-122.
38. Pere J. Riu. *Electrical bioimpedance methods: applications to medicine and biotechnology*. New York Academy of Sciences, 1999.
39. American Thoracic Society. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117.
40. G.A. King, N.Torres, C. Potter, et al. *Comparison of activity monitors to estimate energy cost of treadmill exercise*. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:1244-1251.
41. M.L. Fruin, J.W. Rankin. *Validity of a multi-sensor armband in estimating rest and exercise energy expenditure*. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:1063-1069.
42. E. Brightling. *Clinical applications of induced sputum*. *Chest* 2006; 129:1344-1348.
43. N. Ben, D. Ratko. *Induced sputum: a window to lung pathology*. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37:868-872.
44. V.D. Steen, G. Graham, C. Conte et al. *Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum* 1992; 35:765-770.
45. M. Peters-Golden, R.A. Wise, M. C. Hochberg et al. *Carbon monoxide diffusing capacity as predictor of outcome in systemic sclerosis*. *Am J Med.* 1984; 77:1027-1034.
46. V. Steen, M. Chou, V. Shanmugam et al. *Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis*. *Chest* 2008; 134:146-151.
47. U. Kumar, R. Ramteke, R. Yadav et al. *Prevalence and predictors of pulmonary artery hypertension in systemic sclerosis*. *J Assoc Physicians India* 2008; 56:413-47.
48. V. M. Hsu, A. E. Moreyra, A. C. Wilson, et al. *Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization*. *J. Rheumatol* 2008; 35:458-465.
49. Rotondo A., Grassi R., Catalano O. et al. *La patologia interstiziale polmonare nella sclerosi sistemica: caratteristiche semeiologiche con la tomografia computerizzata con alta risoluzione e confronto con altre metodiche*. *Radiol Med* 1993; 86:213-219.
50. Diot E., Boissinot E., Asquier E. et al. *Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis*. *Chest* 1998; 114:1623-1629.
51. J. Walsmith, R. Roubenoff. *Cachexia in rheumatoid arthritis*. *International Journal of Cardiology* 2002; 85: 89-99.
52. W. O. Villalba, P. D. Sampaio-Barros, M. C. Pereira et al. *Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients*. *Chest* 2007; 131:217-222.
53. E.M. Baarends, A.M. Schols, K.R. Westerterp, et al. *Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD*. *Thorax* 1997;52:780-5.
54. V. Spicher, Roulet M, Schutz Y. *Assessment of total energy expenditure in free-living patients with cystic fibrosis*. *J Pediatr* 1991;118:865-72.
55. E.T. Poehlman, J. Scheffers, S.S. Gottlieb, et al. *Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure*. *Ann Intern Med* 1994;121:860-2.

56. M. Fouladiun, U. Korner, L. Gunnebo et al. *Rest activities in relation to nutritional state, metabolism and quality of life in cancer patients with progressive cachexia.* Clin Cancer Res 2007; 13: 6379-85.
57. G. Plasqui. *The role of physical activity in rheumatoid arthritis.* Physiology & Behavior 2008; 94: 270-75.
58. A. Vatrella, M. Bocchino, F. Perna et al. *Induced sputum as a tool for early detection of air way inflammation in connective disease-related lung involvement.* Respir Med 2007; 101:1383-1389.
59. D. Oliveri, R. D'Ippolito, A. Chetta. *Induced sputum: diagnostic value in interstitial lung disease.* Current Opinion in Pulmonary Medicine 2000; 6:411-414.
60. F. Economidou, K. D. Samara, K. M. Antoniou et al. *Induced sputum in interstitial lung diseases: novel insights in the diagnosis, evaluation and research.* Respiration 2009; 77:351-358.
61. E. Fireman, Y. Lerman. *Induced sputum in interstitial lung diseases.* Current Opinion in Pulmonary Medicine 2006; 12:318-322.
62. E. Fireman, I. Topilsky, J. Greif, et al. *induced sputum compared to bronchoalveolar lavage for evaluating patients with sarcoidosis and non-granulomatous interstitial lung disease.* Respir Med 1999; 93:827-834.
63. M. Sobiecka, J. Kus, U. Demkow et al. *induced sputum in patients with interstitial lung disease: a non-invasive surrogate for certain parameters in bronchoalveolar lavage fluid.* J. of Physiology and Pharmacology 2008; 59:645-657.
64. K. M. Antoniou, M. Alexandrakis, N. Tzanakis, et al. *Induced sputum versus bronchoalveolar lavage fluid in the evaluation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Respiration 2005; 72:32-38.
65. D. Oliveri, A. Chetta. *Induced sputum: a new tool to monitor idiopathic pulmonary fibrosis.* Respiration 2005; 72:26-27.