

# La Terapia della Sclerosi Sistemica

## S. Antonelli

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia cronica autoimmune caratterizzata prevalentemente da tre aspetti: fibrosi cutanea e di alcuni organi interni, alterazione del microcircolo, attivazione immunitaria con presenza di specifici autoanticorpi. La gestione del paziente affetto da SSc rappresenta ancora oggi una sfida perché l'armamentario terapeutico disponibile è limitato e nessuna terapia ha di fatto dimostrato essere capace di modificare radicalmente il decorso della malattia. Infatti, nonostante le recenti acquisizioni terapeutiche, le complicanze cardiopolmonari rappresentano una causa di elevata mortalità<sup>1</sup>. In considerazione della mancanza di una "terapia di fondo" e della variabilità clinica della malattia la strategia terapeutica si fonda sulla cosiddetta "organ-targeted therapy" che si traduce nell'uso di specifici farmaci correlati all'impegno dell'apparato colpito.

### Trattamento dei disordini vascolari

La vasculopatia rappresenta un costante impegno in corso di SSc e coinvolge il microcircolo sia dei vasi periferici che viscerali e l'Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) conseguente all'angiopatia obliterante del circolo polmonare ne è un chiaro esempio<sup>2</sup>. Nell'ultimo decennio si è rivolta particolare attenzione allo screening diagnostico di questa patologia al fine di identificarla già nelle prime fasi di malattia. L'introduzione degli antagonisti recettoriali dell'endotelina, degli inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDI-5), e dei nuovi analoghi della prostaciclina, soprattutto se utilizzati in combinazione e nelle prime fasi di malattia, ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti da IAP. Inoltre, sia l'antagonista recettoriale dell'endotelina "Bosentan" che l'inibitore della PDI-5 "Sildenafil" hanno dimostrato in Trials Controllati Randomizzati (RCT) efficacia sia nel fenomeno di Raynaud che nella prevenzione di nuove ulcere digitali<sup>3,4</sup>.

### Terapia immunosoppressiva

Nonostante ancora oggi manchino delle chiare evidenze sulla loro utilità, alcuni immunosoppressori rappresentano un efficace ausilio terapeutico contro l'impegno di organi interni, primo tra tutti il polmone. Lo Scleroderma Lung Study-1, il primo RCT che includeva pazienti con impegno interstiziale polmonare trattati con ciclofosfamide (CFX) per via orale al dosaggio di 1-2 mg/kg/die, ha evidenziato un miglioramento, anche se modesto, della Capacità Vitale Forzata (FVC), in assenza di incremento della Capacità di Diffusione al Monossido di Carbonio (DLCO)<sup>5</sup>. Recenti pubblicazioni "open-label", supportate da analisi retrospettive, hanno indicato come il Micofenolato Mofetile (MMF), al dosaggio variabile da 1000 a 3000 mg/die, sia efficace nell'interessamento cutaneo e polmonare in corso di SSc<sup>6,7</sup>.

## **Trapianto autologo di midollo**

Il trapianto autologo ematopoietico di midollo (HSCT), introdotto negli ultimi decenni, ha trovato una collocazione nel trattamento di pazienti con grave impegno cutaneo e/o viscerale, non responsivo ad altre terapie<sup>8</sup>. Sebbene i risultati degli studi clinici abbiano evidenziato che la marcata immunosoppressione seguita da trapianto di cellule staminali autologhe sia risultata vantaggiosa rispetto alla immunosoppressione tradizionale, il limitato numero di pazienti e la mancanza di altri RCT non consente di trarre conclusioni attendibili. Si attendono i risultati di trials tuttora in corso.

## **Terapia biologica**

Gli ultimi venti anni sono stati caratterizzati dall'impiego di farmaci "biotecnologici" in corso di malattie autoimmuni come l'Artrite Reumatoide (AR) o il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) ma solo alcuni studi open-label hanno preso in considerazione il loro utilizzo, sia in termini di efficacia che di sicurezza, nella SSc<sup>9</sup>. Partendo dal presupposto che il "transforming growth factor  $\beta$ " (TGF- $\beta$ ) ha un ruolo chiave nei disordini a carattere fibrotico, l'impiego dell'inibitore del TGF- $\beta$  è sembrato essere una strategia terapeutica efficace. Al momento però l'unico RCT che ha visto l'impiego di CAT-192, anticorpo diretto contro il TGF- $\beta$ , somministrato fino al dosaggio massimo di 10 mg/kg, non ha prodotto il risultato sperato<sup>10</sup>. Pochi i dati a disposizione sull'efficacia e sicurezza degli inibitori del TNF. Infliximab somministrato per via e.v. alla dose di 5 mg/kg alle settimane 0, 2, 6, 8, 14, 28, ha dimostrato efficacia solo sulla stabilizzazione delle manifestazioni cutanee, mentre Etanercept, anticorpo diretto contro il recettore del TNF, utilizzato in 18 pazienti affetti da SSc, ha prodotto miglioramento dell'impegno articolare ma non della fibrosi. Promettenti risultati sono stati ottenuti dall'utilizzo di un anticorpo monoclonale anti CD20, il Rituximab, che ha dimostrato efficacia nelle manifestazioni fibrotiche cutanee e polmonari<sup>11-13</sup>. Al momento sono disponibili dati provenienti solo da studi "open-label" di piccole dimensioni, ma è ipotizzabile a breve l'introduzione del farmaco in RCT. Ulteriori speranze giungono da un inibitore specifico della c-Abl kinasi, Imatinib mesilato, utilizzato in ematologia per la cura della Leucemia Mieloide Cronica (LMC) che ha dimostrato efficacia in modelli animali e recentemente anche nell'uomo nell'inibire la fibrosi cutanea e polmonare<sup>14</sup>.

## **ACE-inibitori**

La crisi renale sclerodermica (CRS) rappresenta una delle più rilevanti complicanze in corso di SSc. È stato più volte sottolineato che l'uso di prednisolone a dosaggio superiore di 20 mg/die può predisporre allo sviluppo della CRS. Per tale motivo si raccomanda di non superare, ove possibile, tale dosaggio e di monitorare la Pressione Arteriosa e la funzionalità renale. In caso di insorgenza della CRS è raccomandato l'uso di ACE-inibitori anche se il loro impiego non è in grado di migliorare consistentemente la prognosi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 5: 1027-36.
2. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522-35.
3. Hachulla E, Denton CP. Early intervention in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: an essential component of disease management. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 314-20.
4. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1475-8.
5. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al.; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66.
6. Le EN, Wigley FM, Shah AA, et al. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1104-7.
7. Tzouveleakis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med* 2012; 2012: 1436-7.
8. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 498-506.
9. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol* 2011; 38: 289-96.
10. Denton CP, Merkel PA, Furst DE, et al. Cat-192 Study Group; Scleroderma Clinical Trials Consortium. Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 323-33.
11. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1433-9.
12. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 1636-7.
13. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 271-80.

14. Iwamoto N, Distler JH, Distler O. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic sclerosis: from animal models to clinical trials. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 21-7.

Dott. Salvatore Antonelli, U.O.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [santonelli@vilcor.it](mailto:santonelli@vilcor.it)