

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

Sclerosi sistemica e vaccinazioni: Studio di coorte sulla percentuale di pazienti vaccinati verso l'influenza e lo streptococco pneumoniae. Registro regionale dell'area centrale ligure

RELATORE

Chiar.mo Prof. *Giuseppe Murdaca*

CANDIDATO

Giacomo Sambuceti

CORRELATORE

Chiar.mo Prof. *Andrea Orsi*

Anno accademico 2019-2020

Sommario

1	Abstract	2
2	Introduzione	4
2.1	Sulla malattia.....	4
2.2	Classificazione	5
2.3	Epidemiologia	8
2.4	Eziologia e patogenesi.....	12
2.5	Clinica.....	20
2.6	Esami di laboratorio	29
2.7	Indagini strumentali	31
2.8	Diagnostica	33
2.9	Terapia	35
2.10	Vaccinazioni	39
3	Lo studio	40
3.1	Materiali e metodi	42
3.2	Risultati.....	44
3.3	Discussione	52
4	Bibliografia.....	56
5	Ringraziamenti	68

1 Abstract

Introduzione e scopo dello studio: la Sclerosi Sistemica (SSc) è la malattia autoimmune con prognosi peggiore e comporta un rischio infettivo aumentato. La vaccinazione risulta un metodo sicuro ed efficace di prevenzione, specialmente per quanto riguarda le infezioni delle vie respiratorie. Lo studio ha l'obiettivo di dimostrare come una campagna vaccinale attiva possa significativamente aumentare il tasso di immunizzazione verso l'influenza e lo *S. Pneumoniae* in soggetti SSc, andando ad analizzare le percentuali di copertura vaccinale nel tempo in una coorte ligure, per poi confrontarla con le linee guida italiane e con un'altra popolazione di sclerodermici di Ancona.

Materiali e Metodi: lo studio si focalizza su una coorte di 91 soggetti SSc e una di controllo da 52 pazienti SSc afferenti ad un altro centro. La raccolta dei dati è durata tre anni nel corso delle periodiche visite di follow-up presso le relative cliniche. Sono stati raccolti dati demografici, clinici, terapeutici e relativi alle vaccinazioni. Abbiamo esaminato tutte le variabili demografiche per cercare correlazioni alla somministrazione dei vaccini con le varie caratteristiche demografiche note.

Risultati: con il passare degli anni, il tasso di copertura vaccinale è cresciuto significativamente ed ha raggiunto i livelli richiesti dal PNPV 2017-2019 (> 75%). Il fattore che statisticamente correla di più con entrambe le vaccinazioni, risulta il possedere un'età superiore ai 65 anni (OR di 7 e 43, rispettivamente per la vaccinazione pneumococcica e influenzale). Dal confronto con la coorte marchigiana, è emersa una superiorità in tutte le voci statistiche ma che ha ritenuto pochi riscontri significativi, specialmente sulla vaccinazione antinfluenzale.

Conclusioni: sebbene all'inizio dello studio, le percentuali di immunizzati non fossero in linea con gli obiettivi del PNPV, si è dimostrato come una campagna attiva possa fare la differenza e portare i tassi di copertura vaccinale ai livelli richiesti dalle linee guida italiane. Inoltre, il fatto di non riuscire a trovare molte correlazioni significative con le vaccinazioni, è la prova per dimostrare come la popolazione sia stata protetta in modo maggiormente efficace e ampio, senza concentrarsi su categorie specifiche.

2 Introduzione

2.1 Sulla malattia

La Sclerosi Sistemica (d'ora in poi SSc), o anche chiamata sclerodermia, è una malattia autoimmune che rientra nel gruppo delle connettiviti, come il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) oppure l'Artrite Reumatoide (AR). Sono tutte considerate patologie sistemiche, poiché colpiscono più organi e apparati, ma la SSc si differenzia dalle altre per la sua componente predominante di vasculopatia. Essa, infatti, porta alla comparsa del Fenomeno di Raynaud (RP) e degenera i tessuti rendendoli sempre più fibrotici, o sclerotici attraverso l'aumentata deposizione di fibre collagene. Inoltre, essendo questa patologia complessa e multiforme, è da considerarsi un terreno scivoloso per molti medici non specialisti. La sua eterogeneità non ha permesso, tra l'altro, di formulare in modo semplice e univoco una prognosi, né in termini di mortalità, né di disabilità. Fattori, questi ultimi, purtroppo ancora molto elevati, nonostante i progressi ottenuti nel campo delle connettiviti. Negli ultimi anni, la ricerca ha cercato di classificare la SSc in sottocategorie sempre più specifiche, in modo tale da poter attuare anche un piano terapeutico più adatto ad ogni singolo paziente; ma bisogna ammettere che, in merito, non è ancora stata ancora raggiunta un'inequivocabile chiarezza.

2.2 Classificazione

Ad aver preso sempre più autorevolezza è la divisione fatta da [LeRoy et al nel 1988](#) in tre differenti pattern di malattia che riguardano l'interessamento della fibrosi in ordine crescente: la morfea, la Sclerosi Sistemica limitata alla cute (LcSSc) e quella Diffusa (DcSSc). ([Hachulla E, 2011](#)) ([Nicole Fett, 2013](#))

La morfea è sicuramente la tipologia a carattere maggiormente benigno, poiché implica il mero coinvolgimento cutaneo. Ragion per cui, esso genera problematiche limitate alla sfera dermatologica dovute alla deposizione di collagene che rende la cute più lignea, tesa, meno elastica e più incavata. La morfea inoltre, può causare alopecia localizzata e a riduzione della libertà motoria ([Florez-Pollack S, 2018](#)) A confermare il mancato coinvolgimento globale dell'organismo è la non frequente positività degli autoanticorpi, intesi sia come ANA (sensibili ma poco specifici), sia come ENA (specifici ma poco sensibili). Infatti, in uno studio più recente, [Dharamsi JW e colleghi nel 2013](#) hanno dimostrato che la presenza di ANA nella loro coorte di pazienti, affetti da morfea fosse del 34%. Essendo la percentuale in questione poco significativa, si riduce l'utilità del test, sia sotto un profilo diagnostico che di follow up, non correlando neanche con l'attività della malattia. La diagnosi è pertanto clinica e nei casi dubbi si può procedere alla biopsia della regione interessata, senza dover contemplare ulteriori indagini. ([Franco Rongioletti, 2018](#))

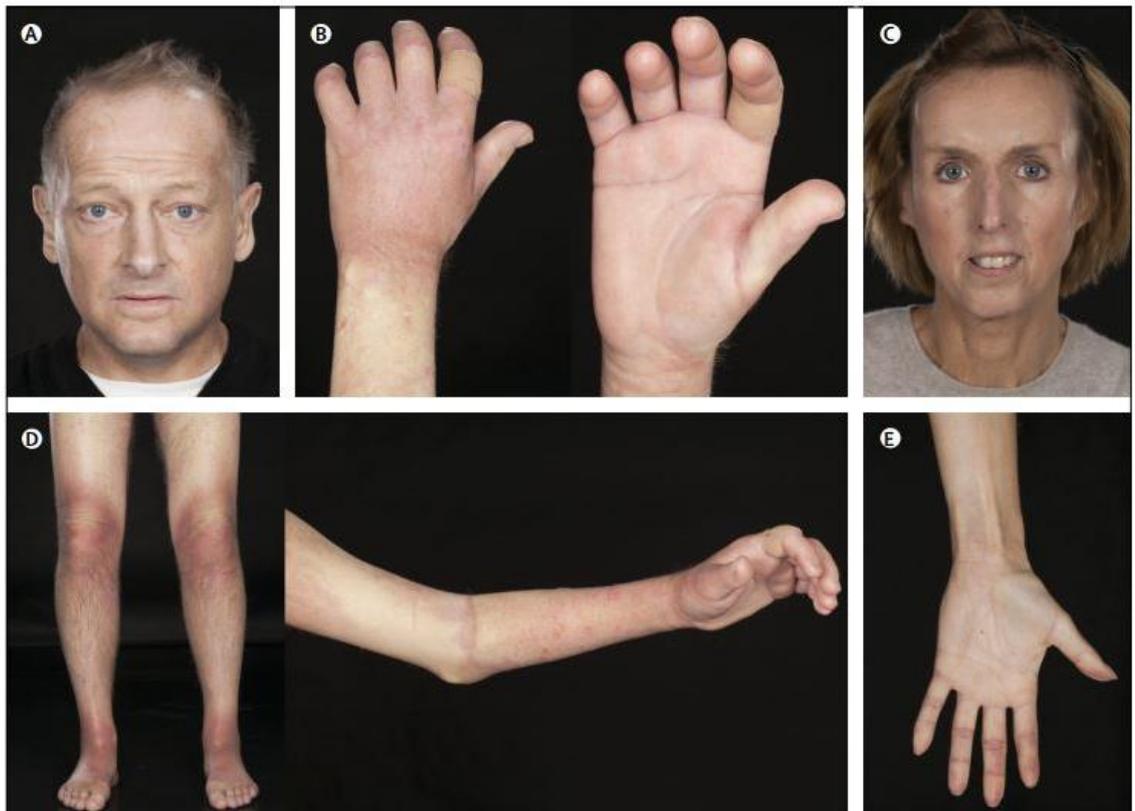
La lcSSC è una variante di malattia più aggressiva che non si limita solo a causare disabilità di movimento o un problema estetico. La sua componente

cutanea può essere localizzata fino ad arrivare a dita, mani o avambraccia. Questa patologia impatta molto di più sulla qualità di vita dei pazienti portandoli ad affrontare difficoltà maggiori (Ana Arana-Guajardo, 2017). La lcSSc, fino a non molto tempo fa, veniva denominata un tempo come **Sindrome CREST** (Hirobumi Kondo, 2000), essendo questa sigla un acronimo molto efficace per riassumerne il quadro clinico: caratterizzato da **Calcinosi**, **Fenomeno di Raynaud**, **dismotilità Esofagea**, **Sclerodattilia** (fibrosi limitata alle estremità degli arti o solo le dita delle mani) e **Talengectasie** (malformazione vascolari superficiali visibili sulla cute o palato dei pazienti). Non necessariamente tutte queste caratteristiche devono essere presenti, anche se la correlazione con il FR è nettamente la più riscontrata, con un lungo intervallo di tempo prima dell'esordio della malattia. A rendere maggiormente definita la differenza della forma limitata rispetto alla diffusa, è la diversa positività riscontrata per autoanticorpi specifici chiamati anti-centromero (vedi dopo) (Adigun R, 2020).

La dcSSc è il sottotipo di malattia con prognosi più infausta. Essa, infatti, non ha confini di espansione cutaneo, ma soprattutto, può arrivare a coinvolgere vari visceri ed apparati determinando un più alto il tasso di letalità e di decadimento delle condizioni generali. La dcSSc discosta dalla forma limitata, appunto, per l'ampio ventaglio di organi interni che può intaccare: polmoni (soprattutto per l'alto impatto sulla mortalità), cuore, esofago, rene, una componente muscoloscheletrica e in generale una vasculopatia che si esprime maggiormente nelle estremità (FR che si presenta in stretta vicinanza all'esordio di malattia) e che, oltre alla sclerodattilia, può arrivare alla formazione di ulcere e necrosi (Ostojić P, 2006). Com'era già stato accennato, gli autoanticorpi maggiormente riscontrati in questi pazienti sono quelli diretti contro la topoisomerasi I.

Inoltre, questa positività, se associata alla progressiva sclerosi cutanea, permette di indirizzare la prognosi (Perera A, 2007).

Figura 1: manifestaioni cliniche della forma diffusa (Christopher P Denton, 2017)



A) alopecia; **B)** Sclerosi delle dita, detta sclerodattilia; **C)** assottigliamento della rima buccale e labiale (microstomia e microcheilia) **D-E)** sclerosi della cute e delle articolazioni

2.3 Epidemiologia

La sclerosi sistemica è una malattia rara, ragion per cui non è semplice avere una stima precisa della sua *prevalenza*, la cui stima ha un intervallo ancora ampio: aggirandosi a 50-300 casi/milione di persone (Mayes, 2012) (Ingegnoli F, 2018). Va menzionata un'eccezione che riguarda l'Oklahoma, dove, in base ad uno studio riportato da Arnett FC e colleghi nel 1996, se ne riscontrava quasi il doppio, probabilmente per la forte presenza di nativi americani.

L'incidenza varia da 0.77 in Olanda, fino a 5.6 nuovi casi per 100 000 persone all'anno negli USA (Zhong L, 2019). La patologia ha una netta predilezione per il sesso femminile, con un rapporto rispetto alla popolazione maschile di 3:1-14:1, con le dovute differenze in base al paese analizzato (Michael Hughes, 2020). Gli uomini, invece, tendono a manifestare, anche nelle fasi precoci di malattia, un quadro clinico più grave, che rende la diagnosi di lcSSc più complicata (Carreira PE, 2018). Nel 70-80% dei casi, la sclerosi sistemica si manifesta nell'età compresa tra i 20 e 40 anni. Molto spesso, essa è preceduta dal FR che può comparire anche 10 anni prima dell'esordio della malattia ed è specialmente in quest'intervallo di tempo che si riscontra la lcSSc (nel caso della dcSSc, questa finestra temporale si riduce a circa un anno) (UNIREUMA-REUMATOLOGIA, 2016).

La mortalità della sclerosi sistemica non è stata ancora chiarita del tutto. Ovviamente, il sottotipo che più impatta sulla sopravvivenza dei pazienti che ne sono affetti è quello diffuso. La dcSSc può, come sottolineato in precedenza, colpire molti organi interni fondamentali, ma è anche associata ad un rilevante sviluppo di neoplasie maligne (Zeineddine N, 2016). Senza applicare una specifica stratificazione del rischio, il SMR (standart mortality ratio, ossia il rischio di morire correlato alla popolazione normale)

riscontrato in uno dei più grandi studi con 3,218 soggetti, effettuato da Yanjie Hao e molti altri nel 2017, risulta essere del 3.39. È indubbiamente un numero considerevole, ma prendendo in considerazione la coorte con la comparsa del FR entro 4 anni, è stato stimato che questi pazienti (1,070 di numero) abbiano circa 22,4 e 26,0 anni di vita in meno, rispettivamente per femmine e maschi. Queste cifre possono dare un'idea della gravosità della malattia, la quale infatti, può portare al decesso per motivi diversi: intesi come eventi cardiaci/vascolari e polmonari (che sono i più frequenti), ma anche per problematiche renali, gastrointestinali, neoplastiche oppure di origine infettiva (Derk, 2018). Per tale ragione, diviene di fondamentale importanza una valutazione completa del singolo malato, rendendo fondamentale una strategia il più possibile preventiva, come l'impiego delle vaccinazioni. In tal modo si potrà stadiare in maniera maggiormente specifica e formulare una prognosi più individuale che prenda in considerazione vari apparati coinvolti. Si è cercato così di trovare uno score che possa dare una **prognosi** più o meno affidabile; nel 2017, a tal proposito, è nato lo SCOpE (SCleroderma mOrtality p Eustar, **table 1**) con la funzione di predire la sopravvivenza dei pazienti a 3 anni, in base alla formazione di 4 gruppi all'interno dei quali inserire il paziente in esame. Il punteggio, che va da 0 a 32, comprende oltre alle generalità di base del paziente, come sesso ed età, anche segni e sintomi di vari organi o apparati. Si formano così 4

Table 1. SCLeroderma mOrtality p Eustar score to predict survival in systemic sclerosis

Variable	Simplified score
Age (year)	
50–65	3
>65	6
Male sex	1
Diffuse cutaneous disease	1
More than 5 years disease duration	–
Progressive digital vasculopathy ^a	–
Oesophageal or gastric disease manifestations	–
Intestinal involvement	–
Systemic hypertension	–
Scleroderma renal crisis	2
Palpitations	–
Prominent dyspnoea	3
Digital ulcers	1
Joint synovitis	–
Contracture	1
Tendon friction rub	–
Muscle weakness	1
Elevated C reactive protein	4
Elevated creatine kinase	–
Proteinuria	3
Left ventricular ejection fraction less than 50%	2
Pulmonary arterial hypertension ^{a,b}	–
Interstitial lung disease	1
Carbon monoxide diffusion capacity less than 60% predicted	4
Forced vital capacity less than 70% predicted	2
Disease activity score = 3	–
Antinuclear antibodies	–
Anti-Scl70 antibodies	–

Three-year survival rates are 98, 93, 80 and 53%, respectively, for score groups of 0–4, 5–9, 10–14 and ≥ 15 .

^aIn the last month, dyspnoea was classified as prominent in presence of New York Heart Association functional class III or IV.

^bDiagnosed at time of right heart catheterization; interstitial lung disease was considered present if visible on chest radiograph or on high-resolution computed tomography scan; disease was active if the disease activity score was at least 3.

quartili (0–4, 5–9, 10–14, ≥ 15) a cui corrispondono rispettivamente e 98, 93, 80 and 53% di sopravvivenza a 3 anni (Elhai M, 2017). Un altro score utile riguarda la componente respiratoria, poiché essa è la seconda causa di morte. Julie Morisset, et al., sempre nel 2017 crearono uno score molto semplice, chiamato SADL (table 2) basato su tre variabili: storia passata di fumatore, età e DLCO (capacità di diffusione del monossido di carbonio tracciato nei polmoni per misurare il volume respiratorio inutilizzato che aumenta nella fibrosi). Il risultato varia da 0 a 7 e permette la divisione in tre categorie di rischio definite come basso (0-3), medio (4-5) e alto (6-7) a cui corrispondono rispettivamente questi valori di 3.2, 22.2 e 56.9% di mortalità a 3 anni. È da ricordare, inoltre, che la componente di fibrosi cutanea correla in maniera significativa con il declino polmonare. Per tale ragione, oltre al SADL score, si avrà un'altra fonte di informazioni meno diretta, ma pur sempre efficace per quanto riguarda l'ingravescente disfunzione respiratoria dovuta all'interstiziopatia (Wu W, et al., 2019).

Table 2. SADL model and staging system to predict mortality with interstitial lung disease in systemic sclerosis

Predictor	Points		
S	Ever smoking history		
	No	0	
	Yes	1	
A	Age (years)		
	<55	0	
	55–70	1	
	>70	2	
DL	DLCO (% predicted)		
	>60%	0	
	40–60%	3	
	<40%	4	
Total possible points		7	
		Risk category	
	Low	Moderate	High
Points	0–3	4–5	6–7
3-year mortality	3.2%	22.2%	56.9%

Infine, è anche ragionevole spendere due parole su un altro grande peso che la sclerosi sistemica pone sulle spalle dei suoi affetti: **la disabilità**. Con disabilità si deve intendere sia segni oggettivabili e misurati dal medico, ma soprattutto anche sintomi riferiti dal paziente che non sono facilmente obiettivabili come la dispnea, il dolore e il discomfort gastrointestinali. Questi ultimi, infatti correlano meglio con la gravità della malattia e da qui anche con la previsione del suo andamento (Jaeger VK, 2018). In generale, vengono definite due classi di soggetti definite: “low group” quella categoria di persone con scarso grado di problematica e “high group” per

quei pazienti con una scarsa qualità di vita e grosso senso di fatigue. Il secondo gruppo è composto maggiormente da donne e con problematiche polmonari peggiori (Willems LM, 2017). Inoltre, è possibile notare come vi sia una certa stabilità nel tempo dei sintomi della malattia, principalmente per quanto riguarda la lcSSc. Infatti, la forma diffusa ha un forte aggravamento della disabilità nelle fasi iniziali, stabilizzandosi solo in un secondo momento, ragion per cui emerge sempre più l'importanza di una diagnosi precoce, e quindi di un trattamento tempestivo, nella fase che si definisce “early” di malattia (Sébastien Peytrignet, 2019).

2.4 Eziologia e patogenesi

Siccome l'eziopatogenesi della sclerosi sistemica è molto complessa, il seguente capitolo verrà a propria volta, suddiviso in tre macrocategorie che comprenderanno i grossi campi sotto indagine da parte della ricerca scientifica: la genetica, la componente ambientale e le cellule o molecole principalmente coinvolte nello sviluppo fisiopatologico della malattia.

➤ Genetica

Ogni patologia autoimmune ha una sua predisposizione genetica necessaria, o sufficiente affinché si manifesti la malattia e la SSc non fa eccezione. È molto probabile, infatti, che ci siano altri casi di patologie autoimmuni tra i parenti di un paziente che ne è affetto. Il riferimento ai legami di parentela non si deve limitare ai genitori, né stessa malattia, come hanno dimostrato [Hudson, et al. nel 2008](#). In questo studio è emerso come addirittura il 36% dei parenti di primo grado sia affetto da una patologia autoimmune e che ciò risulti, per i malati di SSc, essere un grosso fattore di rischio per sviluppare un'altra connettivite o un'artite o tiroidite su base immunitaria (il 38% dei pazienti, affetti da forma diffusa o limitata, hanno infatti altre patologie). Sono stati effettuati, sempre su parenti di primo grado, anche controlli relativi alla presenza di autoanticorpi non specifici (ANA). I dati ottenuti, però, non risultano significativamente rilevanti sotto il profilo statistico, poiché la positività degli ANA nella popolazione generale è abbastanza diffusa ([Arora-Singh RK, 2010](#)). Sempre nell'ambito dell'eziologia genetica, si può procedere osservando gli studi compiuti su coppie di gemelli. Sebbene la concordanza per gli ANA risulti del 90% nei gemelli monozigotici (MZ),

questa si abbassa addirittura fino al 40% quando si tratta di eterozigotici o dizigotici (DZ). Sempre [Feghali-Bostwick, et al., nel 2003](#), hanno evidenziato inoltre quanto sia bassa la correlazione tra soggetti affetti da SSc sempre tra gemelli: questa si attesta attorno al 4,2% nei MZ ed è risultata persino più alta nei DZ (5,6%). Pertanto, si evince in maniera piuttosto chiara che nella generazione della SSc debbano intervenire altre cause come l'ambiente e l'epigenetica. La semplice genetica, infatti, non basta, pur dimostrandosi un forte fattore predisponente che permette di dare il via alla concatenazione di eventi successivi. La presenza di questo terreno fertile per lo sviluppo di malattia è infatti la spiegazione principale del perché la prevalenza della sclerodermia abbia un forte legame con l'etnia. È già stato citato, ad esempio, lo studio di [Arnett FC e colleghi nel 1996](#), il quale ha riscontrato una prevalenza quasi doppia nell'Oklahoma di SSc e ciò è dovuto alla grossa influenza data dalla popolazione di nativi americani ancora ben presenti in quello stato. Un altro studio americano invece, sottolinea come sia la popolazione afro-americana ad esserne più facilmente soggetta oppure quella caucasica rispetto ai relativi controlli ([Arnett FC, 2011](#)). Il motivo di tale suscettibilità (o fattore protettivo in base al sistema di riferimento) è principalmente dovuto al **complesso maggiore di istocompatibilità**, definito con la sigla *MHC* in generale e **HLA di classe II** nello specifico per quanto riguarda l'essere umano. Gli MHC sono molecole altamente polimorfiche che stanno alla base del processo di iterazione dell'antigene (Ag) tra le cellule del sistema immunitario. Essi non presentano Ag soltanto esogeni, ma sono fondamentali anche nell'approccio della tolleranza verso ciò che è definito "self", ragion per cui un loro malfunzionamento o un loro fenotipo troppo specifico è un forte fattore di rischio per lo sviluppo le malattie autoimmuni ([Kelly A, 2019](#)). Esistono due classi di MHC: la classe I è espressa da tutte le cellule

nucleate e dalle piastrine, con la funzione di presentare i peptidi nel proprio citoplasma ai controlli dei linfociti T CD8+ (citotossici), che si attivano in caso di degenerazione neoplastica o virale; la classe II invece è specializzata nella presentazione di peptidi extracellulari, processo di fondamentale importanza per la presentazione di antigeni patogeni da parte di cellule dendritiche (DC), linfociti B o macrofagi (M) ai linfociti CD4+ (helper) per la corretta attivazione del sistema immunitario (SI), motivo per cui è questa la classe coinvolta nelle patologie. Bisogna ricordare inoltre che le regioni delle HLA di classe seconda vengono codificate dalla regione D nella quale sono presenti tre loci differenti: HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR, dove ognuno di essi è formato da due catene altamente polimorfiche che sono diversamente rappresentate tra le varie etnie (ROBBINS E COTRAN-Kumar V, 2015). Molti ricercatori, infatti, si sono impegnati per assegnare loro una forte correlazione causale per quanto possa riguardare la presenza di anticorpi specifici, SSc o addirittura le due varianti della stessa. I loci più studiati sono appunto HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-DQB1 e HLA-DPB1 (quest'ultimo più che altro per gli anticorpi anti-centromero). Da essi è emerso che degli alleli particolari possano predisporre la malattia con una sostituzione di un aminoacido con un altro in una data posizione o semplicemente con un polimorfismo di singolo nucleotide; questo è il motivo per cui certe popolazioni come i nativi americani, i caucasici e gli afroamericani risultino più colpiti (Ramazan Rezaei, 2018) (Mayes MD, 2014). Le differenze geniche che favoriscono (o proteggono da) la malattia sono svariate e possono riguardare alcune funzionalità di cellule specifiche, interleuchine, recettori ubiquitari o altro (Martín, 2015). Infine, per non dilungarsi troppo in questioni così specifiche e tecniche, si tratterà ancora di un fattore di rischio stabilito dal genoma dei malati: la presenza di un doppio cromosoma X. L'essere donna, infatti, è un grosso

fattore di rischio per le patologie autoimmuni e anche la SSc segue questa tendenza, bisogna però chiarire che anche il fenotipo di malattia sembra avere due atteggiamenti differenti in base al sesso (Freire M, 2017). Infatti, anche se gli uomini si ammalano numericamente di meno, questi tendono ad avere una diagnosi ritardata e una patologia più severa che può condurre ad una mortalità precoce e per interstiziopatia polmonare; di controparte le donne sono maggiormente inclini a sviluppare sintomi più lievi e che portano al decesso principalmente per ipertensione polmonare (Michael Hughes, 2019). Queste differenze fanno ipotizzare due patogenesi differenti dovute a componenti probabilmente di carattere ormonale oppure cromosomica, ma che ancora non sono state identificate. Ragion per cui non si può escludere che l'espressione diversa di geni posti sul cromosoma X sia un altro fattore coinvolto. In questo periodo, l'attenzione sta ricadendo infatti su IRAK1 (IL-1 receptor-associated kinase 1): un gene coinvolto nella produzione di IL-1, uno dei maggiori regolatori di NF-κB nell'attivazione dell'immunità innata (Dieudé, et al., 2011).

➤ **Fattori ambientali**

Per agente ambientale si intende tutto ciò che interagisce con l'organismo e non proviene da esso. I fattori coinvolti, dunque, possono essere innumerevoli: dal momento che comprendono sia componenti di origine biologica (ad esempio infezioni o microbioma intestinale), sia fisiche (le radiazioni), sia le sostanze chimiche o le polveri sottili. Per quanto riguarda quest'ultime, a fare da padrone della scena secondo i ricercatori, è *la silice*. Già nel 1957, Erasmus notò che l'incidenza della SSc nei minatori fosse 2/1000 rispetto al suo controllo di 0,35/1000; inoltre la ricerca ha dimostrato come la silice sia anche in grado di attivare i

linfociti Th17 negli alveoli polmonari, provocando un'inflammazione che porta a fibrosi (Liu T, 2015). Per questi motivi, l'esposizione occupazionale rende i pazienti affetti da una malattia più severa, specialmente dal punto di vista polmonare (Marie I, 2014) (McCormic ZD, 2010). Anche le sostanze chimiche sono state ampiamente messe sott'accusa dalla ricerca, stilando così una lista dei solventi principalmente incriminati. Prima su tutti si trova *l'acqua ragia* ("white spirit" in inglese), seguita da *sostanze utilizzate nella tintura, nella pulizia o nei lavaggi* vari (Bottomley WW, 1993) (. Magnant J, 2005). Un altro fattore di rischio occupazionale, statisticamente rilevante, è *l'esposizione a metalli pesanti* come antimonio, cadmio, zinco, piombo e mercurio (Marie I, 2017). *Il fumo*, invece, non risulta essere un fattore causale, ma più che altro è un aggravante dei sintomi e delle complicanze, soprattutto dal punto di vista del quadro vascolare e polmonare (Hudson M, 2011). *La dieta* è ancora una questione controversa, ragion per cui ci sono studi discordanti o che non raggiungono una sufficiente rilevanza (Irena Walecka, 2018). Un'altra ipotesi eziologica collegata alla dieta è stata proposta nel 2018 da Bellocchi & Volkmann riguardante *il microbioma intestinale* come causa di un mancato sviluppo di tolleranza e regolazione del sistema immunitario. Nella loro review sono stati rilevati alcuni dismicrobismi associati all'inflammazione di base, la fibrosi e degli outcomes clinici ma, in ogni caso, sono necessari altri studi di supporto. Rimanendo sempre nel tema di una causa dettata da microrganismi, l'associazione tra infezioni virali (più spesso herpes virus) e malattie autoimmuni è sempre stata oggetto di ricerche con dei riscontri statistici abbastanza solidi (Ascherio, et al., 2015). Nel caso specifico della SSc, l'attenzione è stata concentrata principalmente su due virus: *il Citomegalovirus* (CMV), per la sua tendenza ad intaccare le cellule endoteliali creando un deficit di vasculogenesi (Moroncini G,

2013); e sul *human herpesvirus-6* (HHV-6), poiché è stata riscontrata una carica elevata del virus sulla cute dei pazienti con una quadro clinico più severo, aggravata da una ridotta risposta da parte dei linfociti NK. Pertanto, si pensa che quest'ultima sia in parte dovuta anche ad un fenotipo specifico (KIR2) che in vitro ha dimostrato un'induzione dell'attività profibrotica delle cellule endoteliali (Caselli E, 2019).

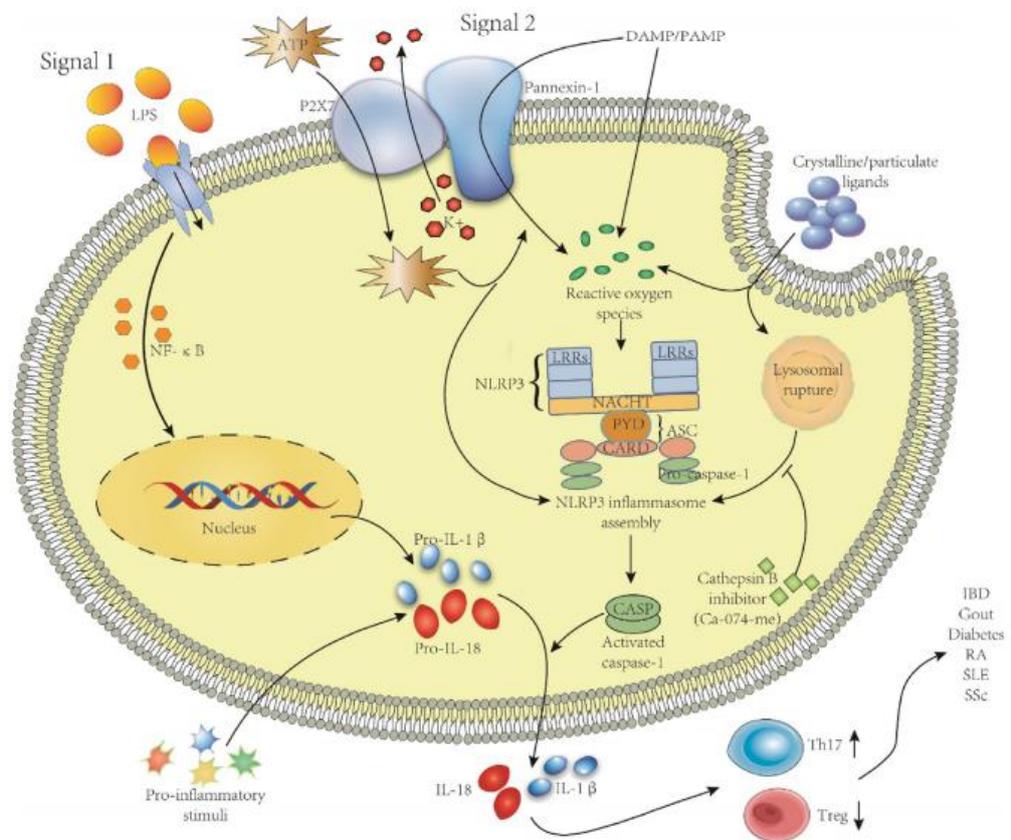
➤ Patogenesi

Purtroppo, la fisiopatologia iniziale della SSc non è stata ancora indentificata. Con certezza si riconoscono le due caratteristiche tardive della patogenesi della malattia, ossia il danno microvascolare e la successiva fibrosi (UNIREUMA-REUMATOLOGIA, 2016). Per quanto riguarda, invece, i trigger a monte di tutta la cascata, la ricerca ha trovato molti agenti sospetti ma con pochi risultati significativi. Molte indagini sono state svolte, portando come riscontri finali soprattutto delle tendenze alla predisposizione (principalmente genetica o epigenetica) allo sviluppo della malattia. Svitati fattori sono stati messi alla berlina: sia cellule come linfociti B, cellule dendritiche, macrofagi e fibroblasti, ma anche citochine o suoi regolatori epigenetici, intesi come ad esempio IL-4, IL-12, BMP o PLCL2. Tutti questi lavori hanno messo in luce una suscettibilità o un coinvolgimento collaterale da parte di queste cellule o molecole (Minghua Wu, 2015) (Rezaei R, 2018) (Martín, 2015) (Maria Arismendi, 2015). Un meccanismo che sta prendendo sempre più campo nella patogenesi della malattia riguarda *l'inflammasoma*. Esso è formato da un complesso poliproteico suscettibile a molti stimoli ed è in grado di dare il via ad una cascata infiammatoria molto intensa, poiché può giungere a formare un feedback positivo sul rilascio di *IL-1* (la componente della infiammazione sistemica per eccellenza) e *IL-18*

(effettrice della polarizzazione Th1 della risposta immunitaria) (Moritz Haneklaus Luke, 2013). Per far sì che si inneschi la risposta infiammatoria, l'inflammasoma deve venire attivato dai recettori dell'immunità innata detti hPRRs (host pattern recognition receptors). Essi sono deputati al riconoscimento di antigeni esogeni di origine microbiologica ma, soprattutto, anche *nanoparticelle endogene*, DNA ossidato o altri DAMPs (damage-associated molecular patterns). Il mancato sistema di controllo su questa accensione da parte di stimoli self, potrebbe essere, dunque, il primo tassello nell'effetto domino alla base di alcune patologie autoimmuni. In questo caso specifico, la subunità dell'inflammasoma più studiata è chiamata *NLRP3* (NOD like receptor with repeat pyrin 3 domain) (Shen HH, 2018). Per quanto riguarda la SSc sono stati riscontrati, infatti, valori overespressi di NLRP3 e dei suoi mediatori, come Caspasi 1, sulla cute dei pazienti affetti (Martínez-Godínez MA, 2015). Inoltre, è stato dimostrato in vivo, su cavie murine, come sia l'attivazione della Caspasi 1 a provocare fibrosi e la differenziazione in miofibroblasti da parte delle cellule presenti nella cute e anche nei polmoni dei topi a cui è stata indotta la malattia, rispetto al controllo knockout per il gene NLRP3 (Artlett CM, 2011). Ad aggravare lo stato pro-fibrotico di questi pazienti intervengono sia IL-18 (Zhang LM, 2019) ma anche un altro fattore chiamato *ET-1* (endotelina 1) prodotto, appunto, dalle cellule endoteliali e provocando, in aggiunta, vasocostrizione (Jing J, 2015). Per questo motivo i valori di ET-1 nei pazienti affetti da SSc sono stati riscontrati elevati (Danese C, 1997) e potrebbe forse spiegare la causa della vasculopatia diffusa ed associata al FR. Essa, forse è provocata, per l'appunto, da auto anticorpi diretti contro l'ET-1a (detti ETAR) (Kill A, 2014). La presenza di auto anticorpi è il pilastro fondamentale per affermare l'inappropriata attivazione del sistema immunitario contro Ag self, ma non sono state ancora riscontrate

prove inconfutabili di un loro ruolo eziopatogenetico, ragion per cui l'utilità della presenza di ANA ed ENA deve limitarsi ad un valore diagnostico e prognostico (ROBBINS E COTRAN-Kumar V, 2015).

Figura 2: formazione e attivazione dell'inflammasoma, con reazione a cascata da parte di Caspasi 1 e rilascio di altri mediatori extracellulari proinfiammatori (Shen HH, 2018)



2.5 Clinica

Le manifestazioni cliniche della SSc sono numerose e proteiformi, poiché questa patologia è in grado di intaccare in maniera assai variabile ogni apparato dell'organismo. Ragion per cui, ne conviene una descrizione schematica, suddivisa per ogni organo che possa esserne colpito. Inoltre, si necessita una piccola digressione per introdurre il FR: esso sebbene non sia un sintomo patognomonico di malattia, possiede un rapporto con la SSc così determinante da dover essere trattato per primo in un sottocapitolo specifico.

➤ Il fenomeno di Raynaud

Il FR è un sintomo per niente raro da riscontrare nella pratica clinica, infatti la sua prevalenza nella popolazione generale risulta del 3-21% (con differenze legate principalmente al clima) (Maricq HR, 1997). Esso si manifesta con una vasocostrizione arteriolare eccessiva e persistente a livello delle dita delle mani e dei piedi, in seguito a stimoli che determinano una riduzione del flusso come il freddo o forti emozioni. Successivamente alla fase ischemica, dove, appunto, le dita risultano pallide, sopraggiunge una fase detta cianotica con o senza il passaggio attraverso un'iperemia reattiva (UNIREUMA-REUMATOLOGIA, 2016). Il FR viene definito *primario o idiopatico*, quando non vi è nessuna causa sottostante conosciuta che possa causarlo. Di solito si tratta, dunque, di un disturbo benigno e funzionale (con negatività per rilevanti lesioni capillari e autoanticorpi), infatti non si dovrebbero manifestare danni a lungo termine (Temprano KK, 2016). Invece, il FR viene denominato *secondario*, quando vi è un riscontro di danno endoteliale, scoperto tramite la vidocapillaroscopia, essendo quest'esame

strumentale fondamentale ed altamente specifico. L'aggettivo secondario, appunto, si riferisce al fatto che questa manifestazione possa essere scatenata da varie patologie, le quali portano ad un risultato finale comune. Difatti, malattie di origine endocrina, ematologica, immunologica e reumatica sono in grado di alterare la normale funzionalità vascolare distale creando vasospasmi, perdita capillare e, in casi estremi, anche gangrena (Pauling JD, 2019). Per quanto riguarda i pazienti affetti da SSc, il FR è un sintomo precoce di malattia in oltre il 95% casi, ragion per cui è sempre raccomandato indagare tutti gli individui che dichiarano almeno due manifestazioni di FR, con una videocapillaroscopia di controllo (Meier FM, et al., 2012). Inoltre, ci sono caratteristiche che possono meglio indirizzare la diagnosi differenziale tra FR idiopatico e secondario causato da una sottostante SSc. I casi benigni, infatti, tendono ad avere un esordio non successivo ai 25 anni, con una frequenza degli episodi minore e con un rapporto femmine e maschi maggiore (20:1 rispetto alla SSc 4:1) (RUGARLI, MEDICINA INTERNA SISTEMATICA-Rugarli C, 2015). Infine, l'intervallo temporale, compreso tra la comparsa del FR e la manifestazione degli altri sintomi, dipende dalle due varianti: la dcSSc tende a dare segno di sé in maniera più rapida ed ingravescente, con una finestra temporale di circa un anno; mentre la lcSSc si manifesta in maniera più graduale e dilazionata, anche dopo 5 anni (Ostojić P, 2004).

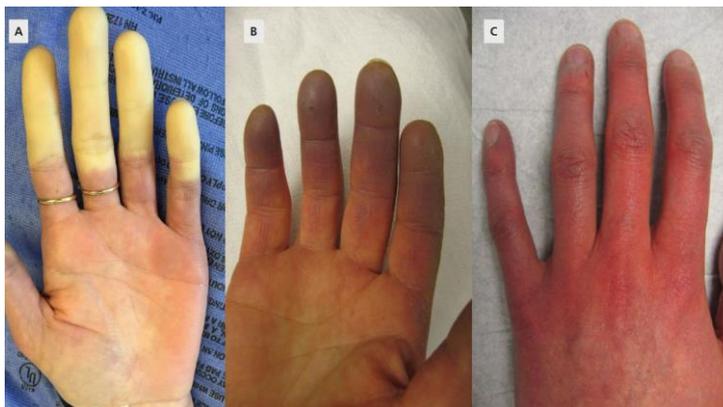


Figura 3: fase ischemica (A), cianotica (B) ed iperemica reattiva (C);

Tratta da: Shapiro S. C. et al., Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2017

➤ La cute

Si può affermare con sicurezza, che quasi tutti i pazienti malati di SSc abbiano un coinvolgimento cutaneo. Esso, generalmente, inizia colpendo le mani e via via tende ad allargarsi attraverso gli arti superiori. In caso di dcSSc, l'interessamento della cute può sconfinare raggiungendo il tronco e anche il viso (Volkman, 2015). I soggetti, nella maggior parte dei casi, lamentano come primo sintomo una sensazione, senza necessariamente un riscontro obiettivo, di gonfiore ed impaccio alle mani (denominate come "puffy"). In un secondo momento, a questa fase di edema, ne seguirà una di fibrosi ed infine un passaggio intessuti atrofici (Hughes, et al., 2019). Nella fase sclerotica il reperto è tipico: la cute è tesa, aumentata di consistenza ma assottigliata e adesa ai piani sottostanti, i peli diminuiscono fino ad essere assenti, il volto è amimico, la rima buccale si riduce (microstomia) consensualmente all'assottigliamento delle labbra (microcheilia) (Bajraktari IH, 2015) (Christopher P Denton, 2017). Per quanto riguarda gli arti, l'aderenza della cute sulle articolazioni è causa di limitazione di movimento e genera una contrattura delle dita in flessione, detta "ad artiglio", alla quale può aggiungersi un riassorbimento osseo delle falangi distali (acroseteolisi) (RUGARLI, MEDICINA INTERNA SISTEMATICA-Rugarli C, 2015). L'eccessiva riduzione dello spessore cutaneo, la vasculopatia periferica e la poca elasticità creano i presupposti adatti alla formazione di soluzioni di continuo. Quest'ultime, infatti, non regrediscono spontaneamente, ma al contrario tendono ad ulcerarsi e creare lesioni tipiche come le "pitting scars" sulla punta delle dita, onicopatie o discromie (Ferrel, 2017). Bisogna, inoltre, sottolineare che non tutti i malati abbiano manifestazioni cutanee. Esiste, infatti, circa un 8% di soggetti affetti da SSc in una variante definita *sclerosi sistemica sine sclerodermia*, la quale ha una

prognosi pressoché sovrapponibile con le altre forme di SSc, a patto che la diagnosi non venga ritardata per la mancanza di sintomi ben visibili (Eugeniusz J. Kucharz, 2017).

➤ **Apparato respiratorio**

L'impegno polmonare, da parte della SSc, è un evento purtroppo facilmente riscontrabile e frequentemente è causa di gran parte della mortalità della malattia (Wu W, et al., 2019). Le problematiche, che gravano sulla salute dei pazienti, sono fondamentalmente due: *l'interstiziopatia infiammatoria polmonare* (l'acronimo anglosassone sarebbe ILD) e *l'ipertensione polmonare* (IP). Esse colpiscono rispettivamente il 40% e il 20% dei soggetti affetti da SSc, ma possono anche coesistere (Perelas A, 2019). In linea generale, l'ILD ha uno sviluppo graduale (esistono le dovute eccezioni), con comparsa di dispnea ingravescente, riduzione progressiva della capacità vitale forzata (FCV) e con negatività di fibrosi diffusa a radiografie ad un anno dalla comparsa del FR (Cottin V1, 2019). Col passare del tempo, l'infiammazione continua provoca una degenerazione alveolare generalizzata con deposizione di tessuto fibrotico, il quale causa una sindrome respiratoria restrittiva irreversibile (diminuzione consensuale di tutti i volumi misurabili e DLCO). La TC permettere di avere una visione completa dello stato polmonare, descrivendo l'eventuale quadro "a vetro smerigliato" tipico dell'alveolite attiva o della sua evoluzione in fibrosi, anche chiamata "a nido d'ape" (UNIREUMA-REUMATOLOGIA, 2016). A differenza della l'ILD, l'IP non porta all'exitus dei pazienti per insufficienza respiratoria, ma bensì per un quadro clinico di scompenso cardiaco congestizio destro. Questo fenomeno viene a formarsi in seguito alla fibrotizzazione delle arterie polmonari, le quali, riducendo il loro

lume, non fanno altro che innalzare la pressione a monte, creando un lavoro di postcarico per il ventricolo destro eccessivo e sfiancante (Launay D, 2017). La dispnea sarà sempre presente, ma in caso di IP, la DLCO e le indagini spirometriche non determineranno un quadro di sindrome restrittiva. Dunque la diagnosi, in questo caso, può essere formulata indirettamente da un'ecocardiografia, oppure direttamente da una registrazione di una pressione elvetata (>25mmHg) con cateterismo cardiaco destro (Hooper MM) (Saygin D, 2019).

➤ **Apparato digerente**

Il sistema gastrointestinale è coinvolto all'incirca nel 90% dei casi. L'atrofia e la sclerosi progressiva della tonaca muscolare, sostituita via via da tessuto fibrotico, possono colpire qualsiasi tratto della via digerente: dalla bocca all'ano, con predilezione per l'esofago (ROBBINS E COTRAN-Kumar V, 2015). Infatti, il sintomo che ricorre più spesso è la piroisi da reflusso gastroesofageo (64%), con o senza disfagia da dismotilità (McMahan, 2019). Ciò è dovuto al fatto che la porzione distale dell'esofago sviluppa una rigidità che ne altera la motilità e la funzionalità dello sfintere inferiore, permettendo così il reflusso del materiale gastrico e anche la formazione di metaplasia (esofago di Barrett) (McFarlane IM, 2018). Per quanto riguarda il cavo orale, invece, oltre alla microstomia, i pazienti lamentano la mancanza di salivazione (xerostomia), riduzione del frenulo della lingua e perdita dentaria dovuta alla parodontopatia (aggravata dal reflusso) e alla modificazione degli alveoli dentali per riassorbimento osseo (Bajraktari IH, 2015). Il malfunzionamento dell'intestino, invece, si presenta con i soliti sintomi aspecifici quali distensione, diarrea e costipazione, ragion per cui non è facile comprendere se siano secondari alla patologia o abbiano altra causa (Yang H, 2019). Fino all'8% dei malati sviluppa sintomi severi da

impattare anche sulla sopravvivenza; mentre d'altra parte la stragrande maggioranza dei pazienti con problematiche gastrointestinali ha più che altro un peggioramento della qualità della vita, rispetto che ad aumento della mortalità (Kumar S, 2017). L'incontinenza fecale è una problematica abbastanza frequente, arrivando a raggiungere quasi il 40% dei pazienti, causata principalmente dalla miopatia di fondo (Richard N, 2017). Infine, è stata riscontrata una correlazione della SSc con la conlangite biliare primitiva (detta anche cirrosi biliare primitiva): infatti, entrambe le patologie possono risultare positive per gli autoAb anti centromero, ma in questo caso la prognosi dell'associazione è migliore della malattia epatica isolata (Frech TM, 2018).

➤ **Il cuore**

La cardiopatia sclerodermica può essere suddivisa in primaria e secondaria. Quest'ultima è già stata trattata (vedi sopra), in quanto, nella maggioranza dei casi, è conseguenza di un'ipertensione polmonare. L'interessamento primitivo del cuore, in corso di SSc, si riscontra in circa il 15-35% dei casi ed è dovuto ad una progressiva ischemia microvascolare con successiva fibrosi (Kahan A, 2009). La prognosi è spesso infausta: si attesta una mortalità del 27% a 7 anni, sottolineando, come in più di un quarto dei casi, avvenga l'exitus per cause cardiache (Muriel Elhai, 2012). Le complicanze possono riguardare oltre al miocardio, anche il sistema di conduzione e il pericardio, mostrando un ampio ventaglio di manifestazioni cliniche, quali aritmie, blocchi di branca, miocardiopatia dilatativa e tamponamento cardiaco (Parks JL, 2014). Sebbene quest'ultima complicanza sia rara, può essere la prima manifestazione della malattia, oltre alla sclerosi cutanea. Infatti, fino al 63% dei soggetti risulta avere un versamento pericardico (principalmente cronico e lievemente sintomatico), se opportunamente investigato tramite

esami strumentali come la RM o un'ecografia (Fernández Morales A1, 2017). Un altro esame da proporre ai pazienti, di cui si sospetta una problematica cardiaca, è la scintigrafia. Infatti, essa è in grado di scovare, tramite un basso livello di mismatch score, quali individui siano a rischio di una miocardiopatia grave, nonostante si trovino in mancanza di sintomatologia per quel che concerne il cuore (Iida H, 2019).

➤ Il rene

Non infrequentemente il rene viene coinvolto con il progredire della SSc (specialmente la forma diffusa). La vasculopatia, aggravata dall'infiammazione e dal deposito di collagene, crea una continua diminuzione della perfusione renale e una ridotta clearance (Steen, 2014). Queste problematiche non severe si manifestano abbastanza spesso e infatti, è facile riscontrare la diminuzione del volume di filtrato glomerulare (GFR in inglese), oppure l'aumento degli indici di resistenza renale in questi soggetti. Al contrario, le nefropatie gravi, in grado di mettere maggiormente a rischio la sopravvivenza dei malati, sono un'eventualità abbastanza rara; le complicanze più pericolose sono la vasculite associata ad auto-anticorpi e la *crisi renale sclerodermica* (CRS), anche detta *ipertensione maligna sclerodermica* (Rosato E, 2018). La CRS è una sindrome caratterizzata da un vertiginoso, improvviso e persistente rialzo della pressione arteriosa, la quale può portare ad una encefalopatia o addirittura ad ictus; inoltre, vi è la presenza di insufficienza renale acuta, accompagnata appunto, da oligo/anuria con rialzo della creatinina e presenza di una microangiopatia (Mouthon L, 2011). Questa complicanza, potenzialmente, colpisce il 2-15% dei soggetti e prima dell'avvento degli ACE-inibitori la mortalità si aggirava al 76% ad un anno; oggi grazie anche all'utilizzo della dialisi, la

sopravvivenza a 5 anni, si attesta al 50-60% (Woodworth TG, 2016) (Bose N, 2015).

➤ **Apparato muscoloscheletrico**

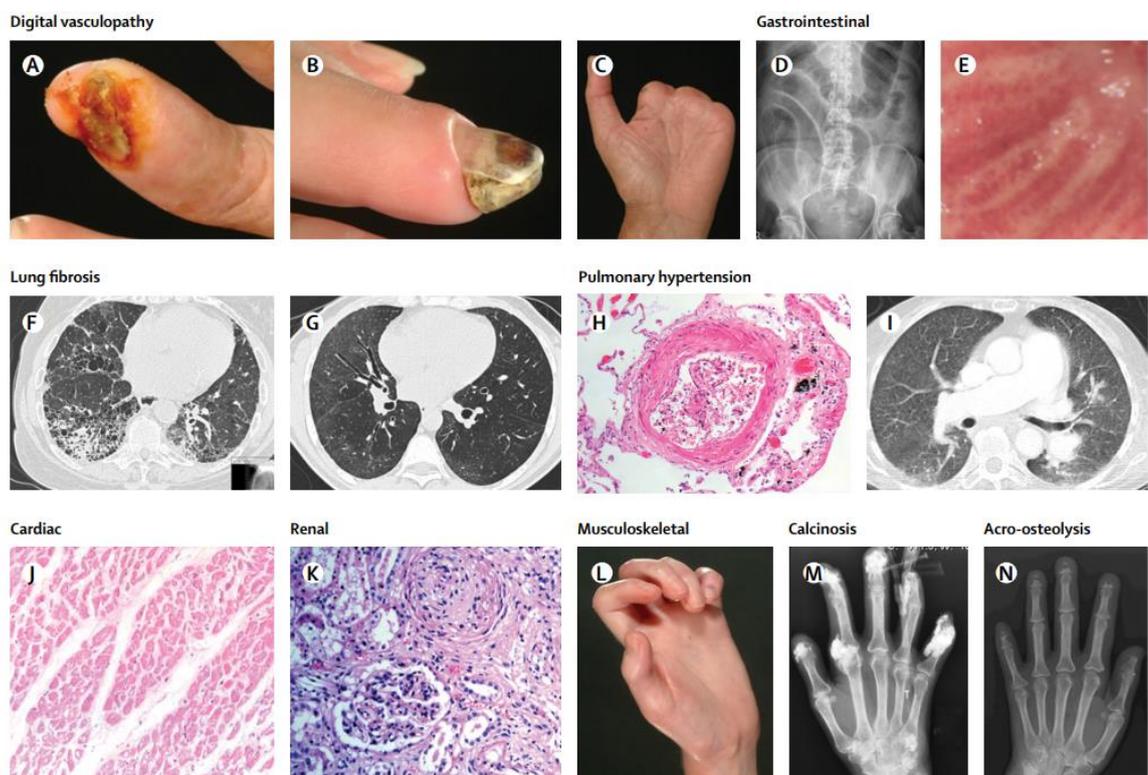
L'atropatia risulta essere una delle manifestazioni di SSc più diffusa in assoluto (80-90%) e può rappresentare in alcuni casi l'esordio sintomatologico della malattia. Si presenta come un'atralgia simmetrica simil-reumatoide, che ha un ampio range di bersagli, con o senza rigidità oppure è solo presente la rigidità articolare (Morrisroe KB, 2015)(UNIREUMA-REUMATOLOGIA, 2016). Relativamente al quadro osseo, spesso è stata descritta un'aumentata incidenza di deficit di vitamina D (Thietart S, 2018); ma il reperto più caratteristico riguarda l'acroosteolisi delle falangi distali su base ischemica da vasculopatia (Siao-Pin S, 2016). Inoltre, sono frequenti gli episodi di tensosinovite, entesite e borsite, dimostrando un quadro infiammatorio di fondo, al quale si aggiungono miositi ricorrenti (non per forza sintomo di polimiosite overlap), riscontrabili tramite biopsia o aumento delle CPK plasmatiche (Lóránd V, 2014).

➤ **Manifestazioni generali e associazioni morbose**

Un sintomo largamente diffuso ma altamente aspecifico è la *fatigue*: una spossatezza cronica, che può risultare invalidante, nei casi in cui riesca ad intaccare lo stato di sonno, il tono dell'umore dei pazienti oppure la loro performance lavorativa (Basta F, 2018). Inoltre, a peggiorare il quadro clinico è la maggiore suscettibilità alle infezioni (vale in generale per le malattie reumatologiche), dovuta in parte alla disregolazione del

sistema immunitario, ma soprattutto alla terapia immunosoppressiva, che questi soggetti devono assumere di continuo (Murdaca G, 2015) (Cipriani P, 2017). Inoltre, in questi malati, non è insolito trovare disordini tiroidei, principalmente si tratta di stati di ipotiroidismo indotti da infiammazione autoimmunitaria (Fallahi P, 2017). Come è già stato accennato, bisogna ricordare che in questi soggetti, è stata riscontrata un'incidenza aumentata per le neoplasie (principalmente del polmone) (Sargin G, 2018). Possono occorrere, infine, patologie come la nevralgia del trigemino oppure, nel sesso maschile, l'impotenza che non abbassano la sopravvivenza, ma che pesantemente gravano sulla qualità della vita dell'individuo (Bajraktari IH, 2015) (Jaeger VK, 2016).

Figura 4: manifestazioni cliniche su vari apparati (Christopher P Denton, 2017)



A-B) ulcere e necrosi digitali, che portano a gangrena e amputazione (**C**); **D)** pseudo-ostruzione intestinale; **E)** ectasie vascolari gastriche; **F-G)** fibrosi e interstiziopatia polmonare; **H-I)** ipertensione polmonare all'istologia e su TC ad alta risoluzione; **J)** istologico di fibrosi cardiaca; **K)** glomerulosclerosi renale; **L)** tipica posizione forzata a "dita ad artiglio"; **M)** calcinosi delle articolazioni interfalangee; **N)** Acrosteolisi delle falangi distali

2.6 Esami di laboratorio

Prima di tutto, bisogna premettere che non esiste un quadro laboratoristico unico e patognomonico per la SSc. Dall'emocromo di routine, di solito emerge un quadro di anemia, che può essere microcitica normocromica (tipica delle connettiviti), la quale, però, può sfociare in un'ipocromica da eccessivo turnover cellulare. Infatti, nei pazienti affetti da ipertensione polmonare, l'eccessivo ricambio eritrocitario porta ad un deficit di ferro nel 46% dei casi (Ruiter G, 2014). Un'altra carenza riguarda la vitamina B12, che può determinare un'anemia megaloblastica, e si ritrova nel 71% dei pazienti (Tas Kilic D, 2018). Gli indici infiammatori aspecifici, intesi come VES e PCR, sono significativamente aumentati in quasi il 95% dei casi, segno appunto, di una flogosi cronica e sistemica (Becker M, et al., 2019). L'indagine più importante riguarda lo studio degli auto anticorpi: che comprende sia la ricerca degli ANA, per motivi di sospetto di malattia autoimmune, sia per gli autoanticorpi specifici soprattutto. Gli ANA sono presenti nel 97,7% dei soggetti affetti da SSc, ragion per cui rimane un'indagine poco determinante (nonostante la definizione dei suoi pattern) per classificare la malattia o farne una prognosi; ragion per cui si tende a ricercare la positività per autoanticorpi specifici, visto che comunque risulta essere attorno al 90% (Liaskos C, 2017). Il pattern più diffuso è quello diretto contro la topoisomerasi-I, anche detti Scl-70, (fino al 40%), maggiormente è associato alla dcSSc (ma non esclusivo) e il loro livello correla con l'attività di malattia, specialmente a livello renale e polmonare (Perera A, 2007). Gli anticorpi anti-centromero sono i secondi per prevalenza (20-30%), prediligono la lcSSc, ma se presenti nella forma diffusa hanno una prognosi negativa, poiché correlano con l'ipertensione polmonare (Caetano J, 2018).

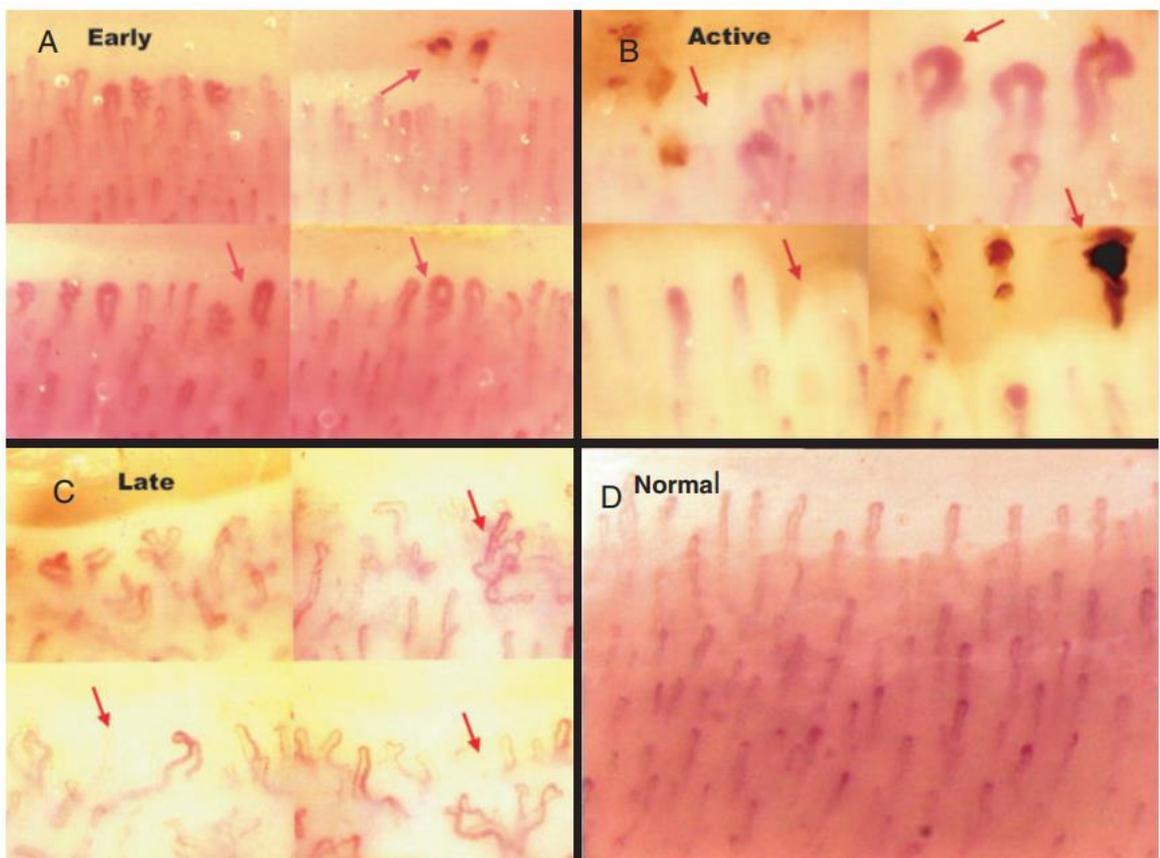
Gli ultimi anticorpi specifici di malattia sono diretti contro la fibrillarina e colpiscono circa il 7% degli sclerodermici. Vanno inoltre segnalate positività definite da autoanticorpi associati, quindi che si presentano insieme a quelli descritti precedentemente. Questi riguardano principalmente la lcSSc e corrispondono ai nomi di Ro52 (15-20%), Th/To (2-5%) e U1RNP (6%) (RUGARLI, MEDICINA INTERNA SISTEMATICA-Rugarli C, 2015). Infine, bisogna ricordare la possibilità di riscontrare gli anticorpi anti-PM/Scl (3 %), che colpiscono indistintamente pazienti affetti sia dalla forma diffusa, sia dalla limitata, ma soprattutto anche da dermatopolimiosite, come sindrome da overlap (in questo caso la prevalenza raggiunge il 25%) (Wielosz E, 2014).

2.7 Indagini strumentali

Se da un punto di vista diagnostico, gli esami strumentali non possiedono molta voce in capitolo, questi risultano cruciali nel follow-up e nella stadiazione della malattia, cercando di comprendere il più possibile lo stato degli organi colpiti in modo complementare alla clinica (Asano Y, 2018). L'unica eccezione riguarda la videocapillaroscopia. Essa è fondamentale e specifica per analizzare il FR e classificarlo come primario o secondario; in questo modo si potrà approfondire il sospetto diagnostico di malattia in fase "very early" e agire con un monitoraggio più importante, con o senza un'impostazione di una terapia precoce (M. Cutolo, 2006). Per quanto riguarda il coinvolgimento polmonare, la radiografia è un esame utile ma, tutto sommato, ormai soppiantato dalla TC ad alta risoluzione; quest'ultima riesce, infatti, a mostrare in maniera così dettagliata la morfologia polmonare, da aver reso non necessaria la biopsia (Strollo D, 2010). Oltre all'imaging, è di complementare importanza uno studio spirometrico (per definire FEV1 e FVC) e di diffusione del monossido di carbonio marcato (DLCO). Grazie a questi test, infatti, si riesce a comprendere se si sta riscontrando un caso di ILD, e quindi interstiziopatia con fibrosi, oppure uno stato di IP, da confermare con cateterismo destro (Caron M, 2018). Per il quadro cardiologico, l'esame di primo livello è un'ecocardiografia, in grado di identificare, ed eventualmente monitorare, un deficit di pompa. Nel caso in cui, il coinvolgimento cardiaco sia lieve o in fase iniziale, il gold standard è rappresentato dalla risonanza magnetica cardiovascolare (RMC): metodica non sempre disponibile ma anch'essa non invasiva (Mavrogeni SI, 2017). Lo stato coronarico, invece, oltre al semplice ECG, può essere indagato maggiormente tramite la scintigrafia cardiaca (Iida H, 2019). L'apparato

gastrointestinale viene raramente indagato tramite la diagnostica strumentale, che si limita di solito ad una colonscopia o clisma del tenue, con l'eccezione per l'esofago. Esso è frequentemente colpito dalla SSc, ragion per cui, per definirne la gravità, i pazienti vengono sottoposti a tonometria esofagea, pH-metria delle 24h, Rx con pasto baritato e, se necessario, anche una esofago-gastrosopia (Kröner PT, 2019). La componente renale viene principalmente valutata grazie ad una ecografia, con il supporto dell'utilizzo del doppler (Rosato E, 2018). Per quanto concerne all'apparato muscoloscheletrico, invece, questo può essere facilmente analizzato con la radiologia tradizionale: ecografia con doppler e radiografia semplice (Thietart S, 2018). Nei casi dubbi, l'esame di secondo livello è la RM, capace di indagare finemente eventuali entesiti o osteopatie. Infine, nello specifico per il sistema muscolare, può risultare utile un'indagine elettromiografica (Lóránd V, 2014).

Figura 5: pattern capillaroscopici della SSc



2.8 Diagnostica

La diagnosi della malattia è fondamentalmente clinica. Non è complesso formularla, poiché con il coinvolgimento cutaneo, il quadro clinico diventa lampante. Tuttavia, esistono dei criteri, forniti dalle maggiori associazioni di immunologi e reumatologi europee e americane, definiti puramente *classificativi*. Questo significa che non sono dirimenti per fare diagnosi, ma bensì fungono da sostegno; più che altro vengono utilizzati nel mondo della ricerca, per la produzione di studi il più possibile standardizzati. L'ultimo aggiornamento dei criteri, forniti dall'American Rheumatology Association (*ARA*) e dall'European League Against Rheumatism (*EULAR*), risale al 2013 e corrisponde allo score-test riportato in seguito:

- ❖ **Ispessimento cutaneo delle dita di entrambe le mani prossimalmente alle MCF (Score 9)**. È sufficiente da solo per porre diagnosi
- ❖ **Ispessimento cutaneo delle dita** (si considera solo il più elevato)
 - *Puffy fingers* (Score 2)
 - *Sclerodattilia delle dita delle mani distalmente a MCF e prossimalmente ad IFP* (Score 4)
- ❖ **Lesioni digitali** (si considera solo il più elevato)
 - *Ulcere ischemiche* (score 2)
 - *Cicatrici o "pitting scars"* (score 3)
- ❖ **Talangiectasie** (score 2)
- ❖ **Pattern capillaroscopico sclerodermico** (score 2)
- ❖ **Ipertensione arteriosa polmonare o interstiziopatia polmonare** (score 2)
- ❖ **Fenomeno di Raynaud** (score 3)
- ❖ **Positività per anticorpi specifici** (si considera solo una sola volta)
 - *Anti-centromero* (score 2)
 - *Anti-Scl70* (score 2)
 - *Anti-RNA polimerasi* (score 2)

La condizione esaminata risulta classificabile come Sclerosi Sistemica se la somma è uguale o superiore a 9 ([van den Hoogen F, 2013](#)). Bisogna ricordare, però, che una diagnosi precoce risulta dirimente per ottenere un

outcome nettamente migliore. Per questo motivo, si sta consolidando sempre più l'importanza di un'identificazione della malattia quando questa si trova ancora negli stadi più precoci, definiti come *early* oppure *very early* (i quali, un prossimo futuro, faranno parte di una nuova categoria per la classificazione della malattia). Questi pazienti si trovano in un breve (circa 2 anni e mezzo) intervallo temporale, dove spesso non è ancora presente la componente cutanea ma si manifestano sintomi come FR ripetuti, “puffy finger” e fatigue (Bellando-Randone S, 2017). A confermare il sospetto di una SSc in stadio precoce, intervengono i test di laboratorio, con il rilevamento di anticorpi specifici, oppure la videocapillaroscopia, che è un esame molto sensibile nel ritrovare alterazioni microvascolari compatibili con la sclerodermia in soggetti con FR (Bellando-Randone S, 2019). Per quanto riguarda i vari altri score, questi hanno lo scopo di meglio definire una prognosi e cercare di inquadrare la situazione per associarvi la terapia migliore, seguendo un metodo più standard possibile.

2.9 Terapia

Risulta necessario sottolineare come questa patologia non sia guaribile: ragion per cui, l'obiettivo della terapia è quello di rallentare il più possibile la sua progressione e di limitare al minimo le complicanze. Non esiste una strategia di prevenzione primaria, ma solo di diagnosi precoce e di protezione da eventuali complicazioni.

Il trattamento vascolare consiste nell'utilizzo di vasodilatatori per contrastare il FR e il vasospasmo obliterante, con l'obiettivo di risoluzione delle ulcere cutanee. Per tale scopo, vengono impiegati i seguenti farmaci:

- ❖ I calcio antagonisti il cui utilizzo è però limitato dagli effetti collaterali in particolare la cefalea, l'eccessiva ipotensione e l'edema agli arti inferiori
- ❖ Le prostacicline (utilizzate principalmente nelle stagioni fredde) hanno un effetto protettivo verso il microcircolo e aumenta la deformabilità degli eritrociti, rilasciando la muscolatura liscia e evitando l'aggregazione piastrinica. L'Iloprost è la molecola più utilizzata, somministrato in infusione lenta (6-8h) per 3-5 giorni al mese in day hospital. Può produrre ipotensione, cefalea e rush. Epoprostenolo è un farmaco più potente ma viene riservato ai casi più gravi e ricoverati in terapia intensiva ([Pellar RE, 2017](#)) ([Kowal-Bielecka O, 2017](#))
- ❖ Nitroglicerina topica
- ❖ Inibitori delle fosfodiesterasi (come il Sildenafil)
- ❖ Acido Acetilsalicidico per effetto antiaggregante
- ❖ Antagonisti della serotonina (ad esempio Ketanserina)

Come *terapia immunosoppressiva* vengono utilizzati:

- ❖ Gli antimalarici (nello specifico l'Idrossiclorochina), per ridurre l'attività immunitaria e favorire l'endotelio grazie ad effetti protettivi e antiaggreganti. Di solito vengono ben tollerati, ma vi è un rischio di tossicità retinica, per cui è raccomandato un controllo annuale del campo visivo ([Fernández-Codina A, et al., 2018](#))

- ❖ Il Metotrexate (MTX), somministrato per os o sottocute una volta a settimana con una dose di 7,5-15 mg, soprattutto per i pazienti con dolori articolari e ispessimento cutaneo in rapida progressione. Interferendo con il metabolismo dell'acido folico, si consiglia l'assunzione di quest'ultimo il giorno successivo al MTX; inoltre si necessita una valutazione periodica con emocromo e transaminasi
- ❖ Micofenolato Mofetile, utilizzato alla dose standard di 2g al giorno per os, soprattutto per il trattamento delle fasi iniziali e per un controllo migliore della fibrosi polmonare. Può sviluppare una pancreatite come effetto collaterale
- ❖ Ciclofosfamide è l'alternativa per limitare la fibrosi polmonare nei soggetti giovani e che non abbiano tollerato il micofenolato (Pellar RE, 2017)

Ultimamente è stata vagliata la possibilità di un approccio con la target therapy, con l'utilizzo degli anticorpi monoclonali e nello specifico, si sta utilizzando il Rituximab (anti-CD20) (Thiebaut M, 2018).

Un nuovo provvedimento terapeutico, ancora in fase di sperimentazione, riguarda il trapianto autologo del midollo osseo. Si sta cercando di eliminare, in questo modo, i linfociti autoreattivi e si sta riscontrando un miglioramento significativo della fibrosi cutanea e una stabilizzazione delle lesioni polmonari. Il problema, però, risulta essere la alta mortalità che questa procedura comporta (17%), ragion per cui dovrebbe essere riservato a pazienti selezionati (Farge D, 2017).

Trattamento delle complicanze d'organo

La terapia per quanto riguarda *l'apparato gastroenterico*, è incentrata soprattutto verso il reflusso gastroesofageo, dovuto a problematiche esofagee. Vengono impiegati inibitori di pompa protonica, inibitori H₂ e procinetici (quest'ultimi sono utili anche nel ridurre il gonfiore addominale). Per contrastare l'interessamento esofageo, viene utilizzata la Ciclosporina A. Invece, per favorire la motilità del piccolo intestino, è consigliato utilizzare Octreotide (Pellar RE, 2017).

Per trattamento specifico della *fibrosi polmonare* viene impiegato il Micofenolato Mofetile di prima linea; se non tollerato, nei pazienti giovani, si può passare alla Ciclofosfamide.

L'*ipertensione polmonare* giova dall'uso dei vasodilatatori. In questo specifico caso vi è una scelta abbastanza ampia di farmaci (già impiegati per il FR): i calcio-antagonisti (Nifedipina); antagonisti dell'Endotelina, intesi come Bosentan per la dispnea, oppure Macitentan per un effetto tissutale più profondo; inibitori delle fosfodiesterasi (Sildenafil). Infine, quando ogni terapia risulti inefficace, si può considerare di candidare il paziente ad un trapianto di polmone (Kowal-Bielecka O, 2017).

Per il trattamento della *crisi renale sclerodermica*, bisogna instaurare una terapia antiipertensiva intensa, che preveda su tutti l'utilizzo di ACE-inibitori e solo in secondo piano i calcio antagonisti e i diuretici. Le ultime evidenze mostrano un supporto efficace, nelle situazioni più refrattarie, fornito dall'uso degli antagonisti dell'Endotelina; nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori, un'opzione rimasta risulta essere la plasmaferesi. Nel momento in cui l'insufficienza renale risulti terminale, questi soggetti devono essere sottoposti a dialisi, fino a che non si sia ottenuta la possibilità di un trapianto (Zanatta E, 2018).

Il ***trattamento preventivo di eventuali complicanze infettive*** si concentra fondamentalmente nell'adottare tutte le precauzioni igienico-sanitarie possibili. Spesso, si ha a che fare con pazienti immunodepressi e con avanzate problematiche polmonari, ragion per cui è necessaria una alta soglia di controllo su questi individui. Il rischio infettivo (infezioni urinarie, polmonari anche ab ingestis, gastrointestinali) di questa classe di soggetti è maggiore rispetto alla popolazione normale (Focharoen C, 2012). Inoltre, le infezioni sono la prima causa di morte non direttamente conseguente alla patogenesi sclerosi sistemica: un terzo di questi decessi è, infatti, imputabile

ad esse, con la polmonite che la fa da padrona, risultando superiore ai casi di sepsi ([Anthony J Tyndall 1, 2010](#)). Oltre alle condizioni di morbilità dei pazienti, entra in gioco anche l'ampio utilizzo di terapie mirate all'abbassamento dell'attività del sistema immunitario (farmaci DMARDs, biologici e cortisonici), rendendo di fatto questi soggetti maggiormente suscettibili ad attacchi da parte di microrganismi patogeni ([Friedman M.A, 2016](#)). Per questo motivo l'EULAR si è espressa raccomandando fortemente l'utilizzo delle vaccinazioni in individui affetti da patologie reumatiche/autoimmunitarie ([S van Assen 1, 2010](#)). Nello specifico si andrà a trattare principalmente quelle riguardanti il virus dell'influenza e lo Streptococco Pneumoniae, poiché essi sono la principale causa prevenibile di polmonite in questi pazienti ([Catia Cilloniz, 2016](#)). L'obiettivo dei capitoli seguenti, appunto, riguarda l'utilizzo dei vaccini contro l'influenza e lo S. Pneumoniae su soggetti SSc, per comprendere quanto, e come, questa pratica sia diffusa in questo momento nella Regione Liguria, in modo da poterne valutare l'efficacia e confrontare i risultati con il piano di prevenzione vaccinale nazionale e con una coorte di un'altra regione.

2.10 Vaccinazioni

➤ Vaccino antipneumococcico

Con il termine comune di pneumococco si intende il batterio capsulato *S. Pneumoniae*, il maggior responsabile della polmonite acquisita in ambito comunitario (CAP), a cui possono seguire sepsi e meningiti (Catia Cilloniz, 2016). Esistono addirittura 92 sierotipi differenti dello stesso batterio, ai quali è associato un livello di patogenicità assai differente (Daniel M Weinberger, 2010), per questo motivo la somministrazione di un vaccino risulta formulata in maniera polivalente: in modo da poter coprire la maggior parte possibile dei ceppi più pericolosi. Attualmente, sono disponibili due tipologie di vaccino anti-pneumococco: il *vaccino pneumococcico coniugato* (o PCV 13-valente) e il *vaccino pneumococcico polisaccaridico* (o PPSV 23-valente). La differenza principale consiste nel fatto che il primo è coniugato, da cui il nome appunto, con una proteina tossoide difterica rendendolo più immunogenico (efficacia più duratura), anche se copre un numero minore di ceppi batterici (Lisa A Jackson 1, 2013). Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 raccomanda l'effettuazione della vaccinazione per proteggersi dallo pneumococco a tutti i soggetti che abbiano superato la soglia dei 65 anni di età oppure che presentino un elevato rischio di complicanze. In quest'ultima categoria, non compare direttamente l'indicazione specifica per i malati di SSc, ma questi pazienti vi rientrano in modo trasversale: ossia, perché possono risultare come *portatori di patologie cardiopolmonari croniche* oppure perché *sottoposti a trattamento immunosoppressivo a lungo termine*. Nonostante le problematiche immunologiche, l'efficacia si è dimostrata sufficientemente adeguata. Si impiega, preferibilmente, prima il PCV-13

e successivamente 8 settimane dopo il PPSV-23; inoltre nei pazienti oltre i 65 anni è fortemente raccomandata una dose di richiamo di PPSV-23 ([Andrew C Berical, 2016](#)).

➤ **Vaccino antinfluenzale**

I microrganismi responsabili dell'influenza sono virus appartenenti alla famiglia degli *Ortomixoviridae*, che comprende tre generi: l'influenza di tipo A, più comune e variabile, quella di tipo B, tendente a mutare meno, e la poco diffusa C ([Angelena M Labella, 2013](#)). Questo virus, specialmente se giunge a contatto con persone fragili (come gli individui sopra i 65 anni di età o chi è sottoposto terapia immunosoppressiva cronica), è in grado di innescare importanti lesioni a livello delle basse vie respiratorie, che a propria volta vengono complicate da un'ulteriore sovrainfezione batterica ([Mohammad Bosaeed, 2018](#)). Per questo motivo, il PNPV prevede l'utilizzo di un vaccino antinfluenzale da inoculare alle categorie più a rischio. La popolazione da proteggere riguarda vari soggetti, ma i soggetti affetti di SSc non vi rientrano a pieno diritto. Infatti, l'indicazione diretta all'immunizzazione rimane riservata solo a coloro i quali hanno sviluppato problematiche polmonari croniche, cardiopatie oppure stanno ricevendo un trattamento immunomodulatorio. Le dosi di inoculazione variano in base all'età secondo la scheda tecnica. È importante ribadire il concetto che questo virus è assai mutevole, ragion per cui *il vaccino andrebbe fatto ogni anno*. Infatti, solo seguendo le indagini epidemiologiche più recenti, si potrà produrre un vaccino il più possibile aggiornato ed in grado di coprire il ceppo più prevalente nella stagione fredda in avvenire ([Hyunsuh Kim, 2018](#)).

3 Lo studio

L'obiettivo di questo lavoro riguarda l'efficacia della campagna vaccinale, principalmente in termini di percentuale di popolazione immunizzata, contro il virus dell'influenza e lo *S. Pneumoniae* nella Regione Liguria per quanto concerne ai pazienti sclerodermici. Si andrà dunque a calcolare la copertura vaccinale in questa coorte di soggetti durante gli ultimi 3 anni, soffermandoci a indagare le caratteristiche della popolazione in questione e di come siano arrivate loro le raccomandazioni al trattamento preventivo tramite vaccino. Infine, una volta ottenuti tutti i dati, si terrà un confronto il con il PNPV e con una coorte di individui fuori regione, in modo tale da tirare le somme sul lavoro svolto tramite varie comparazioni.

3.1 Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su pazienti seguiti dalla clinica immunologia, nel Dipartimento di Medicina Interna (DiMI) dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova. Si tratta del centro di riferimento regionale per quanto riguarda la diagnosi e il trattamento della sclerodermia. Nel settembre del 2018 si ha iniziato a proporre a tutti i pazienti di maggiore età un documento per il consenso informato per l'acquisizione delle loro informazioni cliniche, affinché si potessero ottenere tutte le informazioni necessarie per lo sviluppo dello studio. I dati da loro raccolti hanno esaminato il sesso, l'età, l'aver effettuato o meno le vaccinazioni pneumococcica e influenzale, l'essere sotto trattamento immunosoppressivo (e in caso affermativo, specificare che farmaco si sta utilizzando), la presenza di comorbidità (polmonari da intendersi "ILD", cardiovascolari, diabete mellito "DM", insufficienza renale cronica "IRC", malignità di tipo ematologico o solida), l'abitudine al fumo e la provenienza della raccomandazione alla vaccinazione. Tutti coloro che hanno partecipato allo studio, sono stati affidati al Dipartimento di Igiene (DISSAL) per una valutazione generale e per proporre a chi non era mai stato vaccinato prima, la possibilità di usufruire, con il loro consenso ovviamente, dell'esecuzione dei vaccini sia per l'influenza stagionale, che per lo pneumococco attraverso la somministrazione prima il PCV-13 e secondo la scheda tecnica, in seguito con il PPV-23. Questa metodica è stata ripetuta anche i due anni successivi, concentrandosi sulla rivalutazione clinica dello stato di condizioni dei pazienti, con eventuali modificazioni delle terapie, e calcolando la copertura vaccinale in questa coorte nel tempo. In questo modo, grazie all'aggiornamento continuo dei dati, è stato possibile valutare la percentuale di accettazione vaccinale non solo generale, ma anche delle varie sottocategorie dei pazienti come chi ha determinate comorbidità, età superiore ai 65 anni o terapia immunosoppressiva. È stato rilevato, infatti,

un miglioramento progressivo durante i tre anni di studio della copertura vaccinale. Tutte le indagini quantitative permettono di descrivere l'età media e mediana; mentre le variabili qualitative sono state descritte con proporzioni e percentuali. La correlazione tra la somministrazione del vaccino e gli altri fattori è stata esaminata con il test esatto di Fisher (il risultato si considera significativo se $p < 0.05$) e il test chi quadrato, applicando quando necessario la correzione di Yates. Per calcolare la regressione logistica binomiale tra le vaccinazioni e le caratteristiche demografiche dei pazienti è stata impiegata la Statistics version 25 del IBM SPSS (prodotta da IBM di Armonk, New York), in modo tale da valutare l'odds ratio (OR) corretto e senza eventuali fattori confondenti per ogni fattore riguardante la vaccinazione. Infine, la coorte di confronto consta di 52 membri ed è stata formulata dal Prof. Gabrielli Armando, nel Reparto di Clinica Medica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona.

3.2 Risultati

➤ **Caratteristiche cliniche e demografiche**

Il primo anno sono stati reclutati 72 pazienti, mentre nei due anni successivi la cifra si è stabilizzata sul 91 (con un decesso di un soggetto a causa di un infarto del miocardio e conseguente scompenso cardiaco fatale, la cui mancanza però è stata riequilibrata da un'aggiunta di un nuovo individuo tra il 2019 e il 2020). L'età media è abbastanza elevata, attestandosi a 63.5 anni, con una mediana a 64. In linea con l'epidemiologia della malattia, il rapporto maschio femmina risulta praticamente essere sul 1:4, infatti la popolazione femminile supera di poco l'80%. Per quanto riguarda le varie classi della malattia, la forma limitata (lcSSc) ricompre la metà dei soggetti (46/91 ossia il 50.5%), dall'altra parte la forma diffusa (dcSSc) risulta affliggere il 29.7% della coorte, lasciando un 19.8% di forme overlap o non ben specificate. In generale, la netta maggioranza (85.71%) è affetta da comorbidità, dove ad occupare le fette maggiori della coorte sono l'interstiziopatia polmonare (ILD), con una prevalenza del 61.54%, seguita da patologie cardiovascolari (53.85%), seguite successivamente dall'insufficienza renale cronica (IRC) di grado II o superiore nel 18.68% dei casi ed infine un 4.4% di soggetti affetti o sotto stretto controllo per neoplasie. Di questi 91 individui, circa un terzo (34.07%) hanno una storia positiva per tabagismo, mentre il 40.66% dei pazienti è sottoposto ad un trattamento immunosoppressore principalmente con l'utilizzo di due farmaci: il più comune è il mofetil-micofenolato (detto MMF, 27.47%) e metotrexate (MTX, 8.79%). Il riassunto dei dati clinici e demografici è riassunto nella tabella seguente.

Tabella 3: caratteristiche cliniche e demografiche della coorte studiata

	Totali	Pazienti vaccinati contro influenza	Pazienti non vaccinati contro influenza	Pazienti vaccinati contro S. Pneumoniae	Pazienti non vaccinati contro S. Pneumoniae
Numero	91	69	22	70	21
Età media	63.51	66.39	54.45	65.6	56.5
Età mediana	64	66	55	66	57
Sopra i 65 anni di età	49.5%	60.6%	18.2%	55.7%	28.6%
Donne	82.4%	70.8%	95.2%	80.0%	90.5%
Comorbidità	85.7%	86.9%	81.8%	88.6%	76,2%
ILD ¹	61.5%	62.3%	59.1%	64.3%	52.4%
Patologia CV ²	53.8%	55.1%	50.0%	55.7%	47.6%
Neoplasie	4.4%	4.3%	4.5%	4.3%	4.8%
IRC ³	18.7%	17.4%	22.7%	18.6%	19.0%
Diabete	4.4%	5.8%	0.0%	5.7%	0.0%
Fumatori	34.1 %	33.3%	36.3%	28.6%	52.4%
Sotto terapia immunosoppressiva	40.7%	44.9%	27.3%	47.1%	19.0%
MTX ⁴	8.8%	10.2%	4.6%	10.0%	4.8%
MMF ⁵	27.5%	29.0%	18.2%	30.0%	14.3%
LcSSc	50.5%	55.1%	36.4%	54.3%	38.1%
DcSSc	29.7%	26.1%	40.9%	28.6%	33.3%

¹ILD: interstiziopatia polmonare; ² CV: cardiovascolare; ³ IRC: insufficienza renale cronica; ⁴MTX: metotrexate; ⁵ MMF: mofetil-micofenolato

La coorte di Ancona di confronto, è formata da una popolazione pressochè sovrapponibile per caratteristiche cliniche e demografiche (unica differenza la prevalenza delle patologie cardiovascolari). La presenza di gruppi simili permette di avere un paragone tra coorti italiane riguardo alle vaccinazioni, rendendo i risultati più concreti per quanto concerne alla realtà pratica sul territorio, senza dover ricercare confronti con studi di altri paesi con differenti linee guida, raccomandazioni e pratiche cliniche.

Tabella 4: caratteristiche cliniche e demografiche della coorte di confronto

	Totali	Pazienti vaccinati contro influenza	Pazienti non vaccinati contro influenza	Pazienti vaccinati contro S. Pneumoniae	Pazienti non vaccinati contro S. Pneumoniae
Numero (%)	52	27 (51.9%)	25 (48.1%)	12 (23.1%)	40 (76.9%)
Età media	57.5	63.0	51.5	60.8	57.9
Superiore i 65 anni di età	38.5%	51.9%	24.0%	41.7%	37.5%
Donne	92.3%	88.9%	96.0%	91.7%	92.5%
Comorbidità	76.9%	85.2%	68.0%	83.3%	75.0%
ILD ¹	55.8%	63.0%	48.0%	66.7%	52.5%
Patologia CV ²	15.3%	22.2%	8.0%	16.7%	15.0%
Neoplasie	11.5%	18.5%	4%	16.7%	10.0%
IRC ³	3.8%	3.8%	0.0%	16.7%	0.0%
Diabete	1.9%	1.9%	4.0%	0.0%	2.5%
Sotto terapia immunosoppressiva	38.5%	55.6%	20.0%	66.7%	27.5%
MTX ⁴	1.9%	0.0%	4.0%	0.0%	2.5%
MMF ⁵	15.4%	22.2%	8.0%	33.3%	10%
Età media	34.6%	37.0%	32.0%	33.3%	35.0%

¹ILD: interstiziopatia polmonare; ²CV: cardiovascolare; ³IRC: insufficienza renale cronica;

⁴MTX: metotrexate; ⁵MMF: mofetil-micofenolato

➤ La copertura vaccinale

Sebbene all'inizio dello studio la copertura della coorte ligure fosse tutt'altro che sufficiente, è fondamentale sottolineare come una campagna vaccinale, rivolta attivamente a questa categoria di soggetti, abbia portato ad un significativo aumento dei soggetti immunizzati nei due anni successivi, come dimostrano le **tabelle 5 e 6** (in questo caso la significatività dei miglioramenti è stata formulata usando il primo e il terzo anno). Per quanto riguarda il gruppo di controllo di Ancona, non ci sono dati che mostrino la copertura in funzione del tempo, ma bensì bisogna limitarsi ad un'istantanea scattata al momento del termine della raccolta dei vari parametri.

Tabella 5: cambiamenti della copertura vaccinale contro lo *S. Pneumoniae* durante gli anni

	2017–2018	2018–2019	2019-2020	p
Totali (<i>n</i>)	23.6% (17)	74.7% (68)	76.9% (70)	<0.001
Sopra i 65 anni di età	24.3%	81.3%	86.7%	<0.001
Uomini	18.2%	75.0%	87.5%	<0.001
Donne	24.6% %	72.0%	74.6%	<0.001
Comorbidità	27.8%	78.8%	79.5%	<0.001
ILD ¹	30.4%	80.4%	80.4%	<0.001
Patologia CV ²	38.5%	79.6%	79.6%	<0.001
Sotto terapia immunosoppressiva	35.3%	89.2%	89.2%	<0.001
MTX ³	40.0%	87.5%	87.5%	0.070*
MMF ⁴	26.7%	87.5%	87.5%	<0.001

¹ILD: interstiziopatia polmonare; ²CV: cardiovascolare; ³MTX: metotrexate; ⁴MMF: mofetil-micofenolato;

*valore non significativo

Tabella 6: cambiamenti della copertura vaccinale contro il virus dell'influenza durante gli anni

	2017–2018	2018–2019	2019-2020	p
Totali (n)	58.3% (43)	69.2% (63)	75.5% (69)	<0.001
Sopra i 65 anni di età	75.7%	88.6%	88.9%	0.079*
Uomini	54.6%	75.0%	93.8%	0.042
Donne	59.0%	68.0%	72.0%	0.122*
Comorbidità	60.4%	75.0%	76.9%	0.038
ILD ¹	58.7%	76.8%	76.8%	0.068*
Patologia CV ²	76.9%	75.5%	77.6%	0.999*
Sotto terapia immunosoppressiva	34.9%	83.8%	83.8%	<0.001
MTX ³	60.0%	87.5%	87.5%	0.458*
MMF ⁴	73.3%	83.3%	83.3%	0.665*

¹ILD: interstiziopatia polmonare; ²CV: cardiovascolare; ³MTX: metotrexate; ⁴MMF: mofetil-micofenolato;

*valori non significativi

**significatività non calcolabile

Table 7: paragone tra la coorte di studio e di confronto sulle coperture vaccinali

	Copertura vaccinale contro l'influenza			Copertura vaccinale contro lo S. Pneumoniae		
	Studio	Confr.	p	Studio	Confr.	p
Totali	75.5%	51.9%	0.006	76.9%	23.1%	<0.001
Sopra i 65 anni di età	88.9%	70.0%	0.140*	86.7%	25.0%	<0.001
Uomini	93.8%	75.0%	0.852*	87.5%	25.0%	0.053*
Donne	72.0%	50.0%	0.023	74.6%	22.9%	<0.001
Comorbidità	76.9%	52.5%	0.013	79.5%	25.0%	<0.001
ILD ¹	76.8%	58.6%	0.136*	80.4%	66.7%	<0.001
Patologia CV ²	77.6%	66.7%	0.781*	79.6%	22.2%	0.002
Sotto terapia immunosoppressiva	83.8%	75.0%	0.652*	89.2%	42.1%	0.001
MMF ³	83.3%	75.0%	0.763*	87.5%	50.0%	0.397*

¹ILD: interstiziopatia polmonare; ²CV: cardiovascolare; ³MMF: mofetil-micofenolato

*valore non significativo

➤ L'immunizzazione

Secondo il [PNPV](#), solo 7 pazienti dei 91 della coorte (7.7%) non rientrano nelle categorie a rischio (considerando l'età, la mancanza di terapia immunosoppressiva e di comorbidità analizzate precedentemente), ragion per cui non vi sarebbe l'indicazione diretta all'utilizzo del vaccino antiinfluenzale o antipneumococcico. Infatti, andando con ordine e partendo dall'indicazione più semplice, ossia l'aver un'età che supera i 65 anni, si riscontrano 45 soggetti su 91 (si può dire praticamente la metà). Dei 46 rimasti, 37 risultano possedere almeno una delle comorbidità necessarie per rientrare nelle linee guida nazionali all'immunizzazione. Così facendo si giunge a 9 soggetti esclusi, ma di questa ristretta cerchia, 2 individui stanno assumendo la terapia con MTX, per cui entrano di diritto all'indicazione vaccinale. Gli ultimi 7 individui rimasti potrebbero ottenere l'immunizzazione solo grazie alla raccomandazione dello specialista che li segue, rimanendo sempre a carico del sistema sanitario nazionale. Purtroppo, come emerge dai dati sulla copertura vaccinale, nonostante praticamente tutti i soggetti avessero diritto alla vaccinazione, solo tre quarti ne hanno usufruito.

Quindi, per riuscire a comprendere meglio chi o che cosa spinga i soggetti a vaccinarsi, si è indagato a ritroso intervistando i pazienti alla ricerca del medico che gli ha espressamente indicato di effettuare tale procedura. Si è riusciti a risalire alla fonte di 70 e 63 raccomandazioni da parte del personale medico, rispettivamente per la vaccinazione contro lo pneumococco e l'influenza. Da quest'indagine è emerso che in più dell'85% dei casi a consigliare la immunizzazione sia stata la figura dello specialista immunologo che ha in carico questi pazienti. Le raccomandazioni fornite dai Medici di Medicina Generale si attestano a poco oltre il 10%. Bisogna, infine, menzionare una coppia di soggetti, ai

quali è giunta l'indicazione alla protezione contro lo pneumococco tramite altri specialisti.

Successivamente abbiamo analizzato diverse variabili individuali come età, sesso, patologie di accompagnamento, terapia in atto immunosoppressiva oppure storia positiva per tabagismo, per cercare una correlazione significativa (quindi con un valore $p < 0.05$) con l'effettuazione delle vaccinazioni da parte dei pazienti. In un primo momento è stato calcolato **Raw Odds Ratio (ROR)**, in seguito è stato corretto e trasformato in **Adjusted Odds Ratio (AOR)** in modo da escludere l'influenza di eventuali fattori confondenti. Questo dato esprime il rischio proporzionale di vaccinarsi che questa sottocategoria ha in più rispetto alla coorte in generale. Di tutte le caratteristiche analizzate, solo l'età superiore ai 65 anni risulta un fattore significativo che correla con l'effettuazione di entrambe le vaccinazioni. Infatti, per l'immunizzazione antipneumococcica l'**AOR** risulta superiore 7, dimostrandosi abbastanza elevato, ma comunque assai minore se paragonato a quello che riguarda l'influenza, poiché questo valore riesce a superare addirittura quota 43. In pratica, la popolazione, che possiede più di 65 anni, ha 7 o 43 volte in più la probabilità di vaccinarsi per i corrispettivi agenti patogeni. Infine, bisogna evidenziare la presenza di una correlazione negativa dotata di significatività: il fatto di essere donna nella coorte studiata, è un fattore sfavorente l'immunizzazione contro l'influenza (**AOR di 0.039**).

Table 8: correlazione variabili individuale e calcolo Odds Ratio per valutare il rischio alla vaccinazione antipneumococcica

	Raw OR	Adjusted OR	Intervallo di confidenza 95%	P
Sopra i 65 anni di età	3.1451	7.112	1.692-29.882	0.007
Donne	0.4211	0.214	0.031-1.480	0.118*
ILD ¹	1.6364	0.792	0.216-2.901	0.725*
Patologia CV ²	1.3839	1.318	0.361-4.817	0.676*
Fumo	0.3636	0.696	0.204-2.374	0.563*
IRC ³	0.9693	0.604	0.146-2.497	0.486*
Sotto terapia immunosoppressiva	3.7905	-	0.760-6.225	0.999**
MTX ⁴	2.2222	-	0.274-16.115	0.999**
MMF ⁵	2.5714	-	0.694-6.354	0.999**

¹ILD: interstiziopatia polmonare; ²CV: cardiovascolare; ³IRC: insufficienza renale cronica; ⁴MTX: metotrexate; ⁵MMF: mofetil-micofenolato

*valore non significativo

**significatività non calcolabile

Table 9: correlazione variabili individuale e calcolo Odds Ratio per valutare il rischio alla vaccinazione antinfluenzale

	Raw OR	Adjusted OR	Intervallo di confidenza 95%	p
Sopra i 65 anni di età	6.5893	43.239	5.933-315.110	>0.001
Donne	0.1714	0.039	0.002-0.626	0.022
ILD ¹	1.1450	0.336	0.069-1.644	0.178*
Patologia CV ²	1.2258	0.704	0.166-2.980	0.633*
Fumo	0.8750	0.776	0.201-3.000	0.713*
IRC ³	0.7158	0.277	0.061-1.244	0.094*
Sotto terapia immunosoppressiva	2.1754	3.736	0.164-85.092	0.409*
MTX ⁴	2.371	6.608	0.159-275.161	0.321*
MMF ⁵	1.8357	5.472	0.210-142.621	0.060*

¹ILD: interstiziopatia polmonare; ²CV: cardiovascolare; ³IRC: insufficienza renale cronica; ⁴MTX: metotrexate; ⁵MMF: mofetil-micofenolato

*valore non significativo

3.3 Discussione

L'influenza stagionale e lo pneumococco risultano avere un ruolo importante nelle infezioni respiratorie per quanto riguarda l'incidenza, la morbilità e anche per la mortalità; vari studi, infatti, dimostrano come questi valori possano aumentare maggiormente se si tratta di soggetti affetti da patologie autoimmuni, come la SSc (Rondaan, et al., 2019) (Rubio-Rivas, et al., 2014). Poiché i vaccini in questione risultano avere un alto livello di sicurezza ed efficacia anche nelle malattie reumatiche o immunologiche (Murdaca, et al., 2014) (Bijl, et al., 2012), la loro raccomandazione dovrebbe essere il più possibile diffusa, non limitandosi agli specialisti, ma comprendendo anche i Medici di Medicina Generale. Harrison, et al., nel 2018 hanno evidenziato come nei pazienti reumatologici austriaci, la maggior parte delle accettazioni alla vaccinazione provenisse proprio in seguito al consiglio del Medico di Medicina Generale. Nella coorte analizzata in questo studio, la situazione è completamente ribaltata, sottolineando come in Liguria (e forse anche in Italia), la gestione della terapia preventiva di questi soggetti sia più a carico degli specialisti del settore. Risalta il fatto che le loro raccomandazioni hanno riscontrato un alto tasso di accettazione, riuscendo a raggiungere un livello molto elevato di copertura vaccinale.

Durante gli anni di questo studio, si è portata avanti un'efficace campagna vaccinale che ha permesso di superare l'obiettivo del PNPV 2017-2019 del 75% di soggetti vaccinati contro lo pneumococco e l'influenza nelle categorie a rischio. Concentrandosi su quest'ultima, dagli ultimi dati pubblicati dal Ministero della Salute (aggiornati al 2019), emerge che solamente il 15,8% della popolazione italiana generale risulta protetto contro l'influenza stagionale, con un livello lievemente superiore al 50% nella fascia di età superiore ai 65 anni (<http://www.salute.gov.it/portale/influenza>, ultimo accesso giugno 2020). Nello studio in questione, invece, il tasso di

soggetti immunizzati è nettamente superiore, specialmente se si considera i pazienti aventi comorbidità, arrivando, nelle varie categorie, ad una percentuale che supera sempre il 75%. Ma i risultati migliori si trovano analizzando i soggetti sotto terapia immunosoppressiva (83.8%) oppure quelli ultrasessantacinquenni (88.9%). Soprattutto per quest'ultimi, bisogna sottolineare la presenza di un **AOR** che raggiunge quota 43.239, rendendo merito alla grossa attenzione data dai medici che seguono questi pazienti. Anche per quanto riguarda lo *S. Pneumoniae*, i risultati ottenuti si mostrano soddisfacenti per la copertura della coorte (almeno 75% in ogni voce statistica), evidenziando anche in questo caso i valori maggiori in corrispondenza delle stesse categorie. È però necessario ricordare che durante gli anni, la popolazione protetta contro lo pneumococco si accumuli, poiché l'immunizzazione perdura nel tempo di anni e non solo di una stagione. Questo sta a significare che i risultati ottenuti per la vaccinazione antiinfluenzale sono da considerare ancora più importanti, perché dimostrano una dedizione focalizzata ogni singolo anno, che non ha mai perso terreno e ha guadagnato, invece, sempre più consensi.

Il fatto che le altre variabili calcolate non permettano di estrarre tante correlazioni significative, esprime come la popolazione protetta sia sempre più eterogenea con il passare degli anni dello studio. Infatti, in questo modo si dimostra come l'immunizzazione non debba rimanere indirizzata ad una categoria specifica di pazienti con SSc, ma che, al contrario, si debba estendere a tutti questi pazienti indipendentemente dalle loro caratteristiche anagrafiche e/o cliniche.

Il confronto con il gruppo di soggetti malati di SSc dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona evidenzia una differenza significativa delle coperture vaccinali se si paragonano le due coorti in generale, ma addentrandosi nello specifico questi divari risultano meno gravi, specialmente se ci si concentra sulla vaccinazione antiinfluenzale.

Infatti, nella copertura contro lo *S. Pneumoniae*, le differenze risultano significative in ogni voce statistica che abbia un elevato numero di soggetti, escludendo, quindi, i maschi e chi fa utilizzo di MMF come farmaco. Bisogna, inoltre, notare come ci siano solamente due categorie nella popolazione marchigiana che abbiano un tasso di vaccinazione superiore al 25% (i pazienti affetti di ILD o chi è sotto terapia immunosoppressiva). Questi valori inferiori alla soglia di almeno il 75% di immunizzazione aiutano a comprendere come non sia semplice proporre e far sì che venga accettata una richiesta di vaccinazione ad una popolazione di soggetti altamente a rischio di complicanze ma comunque esclusi da una diretta raccomandazione al vaccino.

Per quanto riguarda, invece, il vaccino antinfluenzale, le differenze si assottigliano (basti guardare il paragone tra soggetti immunodepressi) e solamente tre valori si rivelano statisticamente significativi: quelli sulla copertura della popolazione generale, della componente femminile (quindi non si tratta di soggetti necessariamente a rischio elevato) e soprattutto della categoria dei comorbidi.

L'obiettivo di questo lavoro è basato sull'importanza di effettuare una campagna di vaccinazione, specialmente nei soggetti più a rischio come i malati di sclerodermia, per dimostrare come un approccio attivo e focalizzato sull'immunizzazione dei pazienti, possa migliorare la diffusione di questa pratica. Sebbene la vaccinazione risulti nella stragrande maggioranza dei casi la cosa più semplice e sicura (considerando i pro e i contro) da fare, purtroppo la tendenza all'immunizzazione è ancora troppo bassa. Infatti, secondo [Harrison & co, 2018](#), il problema non sarebbe dovuto tanto ad una riluttanza da parte dei pazienti alla vaccinazione, ma quanto invece alla mancanza di informazioni chiare e non ambigue fornite dai medici, in modo tale da risolvere eventuali dubbi e indurli ad accettare. Questa poca comunicazione potrebbe essere la causa del tasso di copertura del primo anno che non era

risultato così elevato. La situazione, infatti, cambia radicalmente con il passare del tempo e si è così riusciti ad arrivare al livello adeguato secondo le linee guida italiane. Questo soddisfacente risultato mostra come, grazie ad un lavoro di informazione costante ed adeguato da parte dei Medici di Medicina Generale e soprattutto degli Immunologi, sia possibile raggiungere gli obiettivi del [PNPV](#). Bisogna, inoltre, ricordare che la SSc non è un'indicazione diretta in nessuna delle due vaccinazioni; per questo motivo il peso delle raccomandazioni del personale medico si è dimostrato ancora più importante, poiché con l'attenzione adeguata si possono ottenere popolazioni protette sempre più ampie, ricoprendo non solo i pazienti più a rischio. È fondamentale che i soggetti più fragili abbiano la precedenza, specialmente come focus da parte dei medici a proporre le vaccinazioni. Ma è necessario sottolineare come immunizzare una vasta fetta della popolazione, comprendendo anche gli individui meno a rischio, risulti il modo migliore per una protezione più efficace, poiché, in questo modo, si riesce a riprodurre il fenomeno dell'immunità di gregge che a propria volta amplifica la sicurezza di questi soggetti ([Rashid H., 2012](#)).

Il risultato conseguito con questo lavoro, alla fine dei conti, è positivo. Lo si può infatti, apprendere paragonando la coorte ligure con la popolazione di confronto da Ancona. Questo deve fare riflettere su come questi target non siano impossibili da raggiungere, ma c'è bisogno di concentrazione e collaborazione tra i medici che prendono in carico questo tipo di pazienti. La vaccinazione è un'arma molto efficace ed altrettanto efficiente sul piano economico per il Sistema Sanitario Nazionale, ragion per cui non ci sono motivi per non diffonderne l'utilizzo il più ampiamente possibile, non solo per le categorie ad alto rischio.

4 Bibliografia

Adigun R Goyal A, Bansal P, Hariz A Systemic Sclerosis (CREST syndrome) [Journal]. - [s.l.] : StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; , 2020.

Ana Arana-Guajardo MD and Miguel Villarreal-Alarcón, MD CREST Syndrome Clinical Expression of the Disease [Journal]. - [s.l.] : Journal of Clinical Rheumatology, 2017.

Andrew C Berical Drew Harris , Charles S Dela Cruz , Jennifer D Possick Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective [Journal]. - [s.l.] : Annals of American thoracic Society, 2016.

Angelena M Labella Susan E Merel Influenza [Journal]. - [s.l.] : The Medical Clinics of North America, 2013.

Anthony J Tyndall 1 Bettina Bannert, Madelon Vonk, Paolo Airò, Franco Cozzi, Patricia E Carreira, Dominique Farge Bancel, Yannick Allanore, Ulf Müller-Ladner, Oliver Distler, Florenzo Iannone & others Causes and Risk Factors for Death in Systemic Sclerosis: A Study From the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) Database [Journal]. - [s.l.] : Annals of rheumatic diseases, 2010.

Arnett FC Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, Tan FK, McNearney T, Fischbach M, Fritzler MJ, Mayes MD, Reveille JD Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls [Journal]. - [s.l.] : Annals of the rheumatic diseases, 2011.

Arnett FC Howard RF, Tan F, Moulds JM, Bias WB, Durban E, Cameron HD, Paxton G, Hodge TJ, Weathers PE, Reveille JD. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype [Journal]. - [s.l.] : Arthritis and Rheumatism, 1996.

Arora-Singh RK Assassi S, del Junco DJ, Arnett FC, Perry M, Irfan U, Sharif R, Mattar T, Mayes MD. Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Journal of Autoimmunity, 2010.

Artlett CM Sassi-Gaha S, Rieger JL, Boesteanu AC, Feghali-Bostwick CA, Katsikis PD The inflammasome activating caspase 1 mediates fibrosis and myofibroblast differentiation in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Arthritis and Rheumatism, 2011.

Asano Y Jinnin M, Kawaguchi Y, Kuwana M, Goto D, Sato S, Takehara K, Hatano M, Fujimoto M, Mugii N, Ihn H Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : The Journal of Rheumatology, 2018.

Ascherio and KL Munger EBV and Autoimmunity [Journal]. - [s.l.] : Current Topics in Microbiology and Immunology, 2015.

Bajraktari IH Kryeziu A, Sherifi F, Bajraktari H, Lahu A, Bajraktari G Oral manifestations of Systemic Sclerosis and Correlation with anti-Topoisomerase I Antibodies (SCL-70) [Journal]. - [s.l.] : Medical Archives (Sarajevo), 2015.

Basta F Afeltra A, Margiotta DPE Fatigue in systemic sclerosis: a systematic review [Journal]. - [s.l.] : Clinical and Sperimental Rheumatology, 2018.

Becker M Graf N, Sauter R, Allanore Y, Curram J, Denton CP, Khanna D, Matucci-Cerinic M, de Oliveira Pena J, Pope JE, Distler O, Collaborators EUSTAR and Collaborators EUSTAR Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: a European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis [Journal]. - [s.l.] : Annals of the Rheumatic diseases, 2019.

Bellando-Randone S Matucci-Cerinic M Very early systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2019.

Bellando-Randone S Matucci-Cerinic M Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions [Journal]. - [s.l.] : Current Rheumatology Report, 2017.

Bijl M. [et al.] Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment [Journal]. - [s.l.] : Autoimmunity Reviews, 2012.

Bose N Chiesa-Vottero A, Chatterjee S Scleroderma renal crisis. [Journal]. - [s.l.] : Seminaris in Arthritis and Rheumatism, 2015.

Bottomley WW Sheehan-Dare RA, Hughes P, Cunliffe WJ A sclerodermatous syndrome with unusual features following prolonged occupational exposure to organic solvents [Journal]. - [s.l.] : British Journal of Dermatology, 1993.

C Feghali-Bostwick, Jr Medsger TA and TM Wright Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies [Journal]. - [s.l.] : Arthritis Rheumatism, 2003.

Caetano J Nihtyanova SI, Harvey J, Denton CP, Ong VH Distinctive clinical phenotype of anti-centromere antibody-positive diffuse systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Rheumatology Advances in Practice, 2018.

Caron M Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease [Journal]. - [s.l.] : The European Respiratory Review, 2018.

Carreira PE Carmona L, Joven BE, Loza E, Andreu JL, Riemekasten G, Vettori S, Balbir-Gurman A, Airò P, Walker UA, Damjanov N, Matucci-Cerinic M, Ananieva LP, Rednic S, Czirják L, Distler O, Farge D, Hesselstrand R, Corrado A, Caramaschi P, Tikly M, EUSTAR Gender differences in early systemic sclerosis patients: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR) database [Journal]. - [s.l.] : Clinical and experimental rheumatology, 2018.

Caselli E Soffritti I, D'Accolti M, Bortolotti D, Rizzo R, Sighinolfi G, Giuggioli D, Ferri C HHV-6A Infection and Systemic Sclerosis: Clues of a Possible Association [Journal]. - [s.l.] : Microorganisms, 2019.

Catia Cilloniz Ignacio Martin-Loeches , Carolina Garcia-Vidal , Alicia San Jose , Antoni Torres Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns [Journal]. - [s.l.] : Internal Journal of molecular science, 2016.

Christopher P Denton Dinesh Khanna Systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : The Lancet, 2017.

Cipriani P Berardicurti O, Masedu F, D'Onofrio F, Navarini L, Ruscitti P, Maruotti N, Margiotta DP, Liakouli V, Di Benedetto P, Carubbi F, Valenti M, Cantatore FP, Afeltra A, Giacomelli R Biologic therapies and infections in the daily practice of three Italian rheumatologic units: a prospective, observational study [Journal]. - [s.l.] : Clinical Rheumatology, 2017.

Cottin V1 Brown KK Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD) [Journal]. - [s.l.] : Respiratory research, 2019.

Danese C Parlapiano C, Zavattaro E, Di Prima M, Campana E, Rota C, Tonnarini G, Di Siena G, Borgia MC ET-1 plasma levels during cold stress test in sclerodermic patients [Journal]. - [s.l.] : Angiology, 1997.

Daniel M Weinberger Zitta B Harboe, Elisabeth A M Sanders, Moses Ndiritu, Keith P Klugman, Simon Rückinger, Ron Dagan, Richard Adegbola, Felicity Cutts, Hope L Johnson, Katherine L O'Brien, J Anthony Scott, Marc Lipsitch Association of Serotype With Risk of Death Due to Pneumococcal Pneumonia: A Meta-Analysis [Journal]. - [s.l.] : Clinical Infectious Diseases, 2010.

Derk Dilli R. Poudel and Chris T. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature [Journal]. - [s.l.] : Current Opinion in Rheumatology, 2018.

Dharamsi JW Victor S, Aguwa N, Ahn C, Arnett F, Mayes MD, Jacobe H. Morphea in adults and children cohort III: nested case-control study--the clinical significance of autoantibodies in morphea. [Journal] // JAMA Dermatology. - [s.l.] : JAMA Dermatology, 2013.

Dieudé P., Bouaziz M. and others M. Guedj G. Riemekasten P. Airò M. Müller D. Cusi M. Matucci-Cerinic I. Melchers W. Koenig E. Salvi H. E. Wichmann G. Cuomo E. Hachulla E. Diot N. Hunzelmann P. Caramaschi L. Mouthon V. Ricciari J. Distler and Evidence of the contribution of the X chromosome to systemic sclerosis susceptibility: Association with the functional IRAK1 196Phe/532Ser haplotype [Journal]. - [s.l.] : Arthritis & Rheumatism, 2011.

Elhai M Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, Riemekasten G, Airò P, Joven B, Vettori S, Cozzi F, Ullman S, Czirják L, Tikly M, Müller, Caramaschi P, Distler O, Iannone I, Ananieva LP, Hesselstran, Becvar R, EUSTAR group and others Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Annals of the Rheumatic disease, 2017.

Erasmus LD Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations [Journal]. - [s.l.] : south african journal of laboratory and clinical medicine, 1957.

Eugeniusz J. Kucharz Magdalena Kopeć-Mędrek Systemic sclerosis sine scleroderma [Journal]. - [s.l.] : Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2017.

Fallahi P Ruffilli I, Giuggioli D, Colaci M, Ferrari SM, Antonelli A, Ferri C Associations between Systemic Sclerosis and Thyroid Diseases [Journal]. - [s.l.] : Front Endocrinol (Lausanne), 2017.

Farge D Burt RK, Oliveira MC, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, de Vries-Bouwstra J, Del Papa N, Saccardi R, Shah SJ, Lee DC, Denton C, Alexander T, Kiely DG, Snowden JA Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. [Journal]. - [s.l.] : Bone Marrow Transplant, 2017.

Fernández Morales A1 Iniesta N1, Fernández-Codina A2, Vaz de Cunha J1, Pérez Romero T1, Hurtado García R, Simeón-Aznar CP, Fonollosa V, Cervera R, Espinosa G Cardiac tamponade and severe pericardial effusion in systemic sclerosis: report of nine patients and review of the literature [Journal]. - [s.l.] : International Journal of Rheumatic Diseases, 2017.

Fernández-Codina A Walker KM, Pope JE and Group Scleroderma Algorithm Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts [Journal]. - [s.l.] : Arthritis & Rheumatology, 2018.

Ferrel C., Gasparini, G., Parodi, A., Cozzani, E., Rongioletti, F., & Atzori, L Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review [Journal]. - [s.l.] : Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2017.

Florez-Pollack S Kunzler E, Jacobe HT Morphea: Current concepts [Journal] // Clinics in Dermatology. - 2018.

Foocharoen C Siriphannon Y, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Incidence rate and causes of infection in Thai systemic sclerosis patients [Journal]. - [s.l.] : International Journal of Rheumatic Diseases, 2012.

Franco Rongioletti Caterina Ferrel, Laura Atzori, Ugo Bottoni , Giuseppe Soda Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation [Journal]. - [s.l.] : Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia, 2018.

Frech TM Mar D Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Rheumatic Diseases Clinical North America, 2018.

Freire M Rivera A, Sopeña B, Tolosa Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga Argüelles D, Callejas Rubio JL, Rubio Rivas M, Trapiella Martínez L, Todolí Parra JA, RESCLE investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS) and others. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review [Journal]. - [s.l.] : Clinical and experimental of rheumatology, 2017.

Friedman M.A Kevin L Winthrop Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist [Journal]. - [s.l.] : Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2016.

Gabriele Valentini Giovanna Cuomo, Giovanni La Montagna Cap. 9.6- Sclerosi sistemica - Reumatologia per Studenti e Medici di Medicina Generale [Book]. - [s.l.] : UNIREUMA, 2016. - Vol. II edizione.

Hachulla E Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2011.

Harrison N. [et al.] Predictors for influenza vaccine acceptance among patients with inflammatory rheumatic diseases [Journal]. - [s.l.] : Vaccine, 2018.

Hirobumi Kondo MD CREST Syndrome; A Changing Clinical Significance [Journal]. - [s.l.] : Internal Medicine Vol. 39, No. 6, 2000.

Hoepfer MM Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension [Journal]. - 2013 : Journal of American College of Cardiology .

<http://www.salute.gov.it/portale/influenza> dettaglioOpuscoliInfluenza [Report]. - ultimo accesso giugno 2020.

Hudson M Lo E, Lu Y, Hercz D, Baron M, Steele R Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Arthritis Rheumatism, 2011.

Hudson Marie [et al.] Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Journal of Autoimmunity, 2008.

Hughes Dr Michael and Herrick Professor Ariane L Systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : British Journal of Hospital Medicine, 2019.

Hyunsuh Kim Robert G Webster, Richard J Webby Influenza Virus: Dealing With a Drifting and Shifting Pathogen [Journal]. - [s.l.] : Viral Immunology, 2018.

Iida H Hanaoka H, Okada Y, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Yamada H, Okazaki T, Ozaki S, Yamaguchi K, Nakajima Y, Kawahata K A low perfusion-metabolic mismatch in 99m Tl and 123 I-BMIPP scintigraphy predicts poor prognosis in systemic sclerosis patients with asymptomatic cardiac involvement [Journal]. - [s.l.] : Internal Journal of Rheumatic Diseases, 2019.

Ingegnoli F Ughi N, Mihai C Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis [Journal]. - 2018. - Vol. Best Practice & Research Clinical Rheumatology xxx.

Irena Walecka Marek Roszkiewicz, Aleksandra Malewska Potential occupational and environmental factors in SSc onset [Journal]. - [s.l.] : Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2018.

Jaeger VK Distler BO, Maurer B, Czirják L, Lóránd V, Valentini G, Vettori S, Del Galdo F, Abignano G, Denton C, Nihtyanova S, Allanore Y, Avouac J, Riemekasten G, Siegert E, Huscher D, Matucci-Cerinic M, Guiducci S, Frerix M, Tarner, , Garay Toth et al. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: a study from the DeSScIPHER project within the EUSTAR group [Journal]. - [s.l.] : Rheumatology (Oxford, England), 2018.

Jaeger VK Walker UA Erectile Dysfunction in Systemic Sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Current Rheumatology Reports, 2016.

Jing J Dou TT, Yang JQ, Chen XB, Cao HL, Min M, Cai SQ, Zheng M, Man XY Role of endothelin-1 in the skin fibrosis of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : European Cytochrome Network, 2015.

Julie Morisset MD [et al.] Mortality Risk Prediction in Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease the SADL model [Journal]. - [s.l.] : CHEST, 2017.

Kahan A Coghlan G, McLaughlin V Cardiac complications of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Rheumatology (Oxford), 2009.

Kelly A Trowsdale J Genetics of antigen processing and presentation [Journal]. - [s.l.] : Immunogenetics, 2019.

Kill A Tabeling C, Undeutsch R, Kühl AA, Günther J, Radic M, Becker MO, Heidecke H, Worm M, Witzernath M, Burmester GR, Dragun D, Riemekasten G Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis [Journal]. - [s.l.] : Arthritis research & Therapy, 2014.

Kowal-Bielecka O Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Annals of the Rheumatic Diseases, 2017.

Kröner PT Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases [Journal]. - [s.l.] : The American Journal of Gastroenterology, 2019.

Kumar S Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2017.

Kumar V Abbas AK, Aster JC ROBBINS E COTRAN: le basi patologiche delle malattie-patologia generale (9° edizione) [Book]. - [s.l.] : Masson, 2015. - Vol. 1.

Launay D Sobanski V, Hachulla E, Humbert M Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes [Journal]. - [s.l.] : European Respiratory Review , 2017.

LeRoy EC Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis [Journal]. - [s.l.] : The Journal of Rheumatology, 1988.

Liaskos C Marou E, Simopoulou T, Barmakoudi M, Efthymiou G, Scheper T, Meyer W, Bogdanos DP, Sakkas LI Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Autoimmunity, 2017.

Lisa A Jackson 1 Alejandra Gurtman, Martin van Cleeff, Kathrin U Jansen, Deepthi Jayawardene, Carmel Devlin, Daniel A Scott, Emilio A Emini, William C Gruber, Beate Schmoele-Thoma Immunogenicity and Safety of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared to a 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Pneumococcal Vaccine-Naive Adults [Journal]. - [s.l.] : Vaccine, 2013.

Liu T Dai W, Li C, Liu F, Chen Y, Weng D, Chen J Baicalin Alleviates Silica-Induced Lung Inflammation and Fibrosis by Inhibiting the Th17 Response in C57BL/6 Mice [Journal]. - [s.l.] : Journal of natural products, 2015.

Lóránd V Czirják L, Minier T Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Presse Medicale, 2014.

Lóránd V Czirják L, Minier T Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Presse Medicale, 2014.

M. Cutolo A. Sulli, M. E. Secchi, S. Paolino and C. Pizzorni Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? [Journal]. - [s.l.] : Rheumatology, 2006.

Magnant J de Monte M, Guilmot JL, et al Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Journal of Rheumatology, 2005.

Maria Arismendi Matthieu Giraud, Nadira Ruzehaji, Philippe Dieudé, Eugenie Koumakis, Barbara Ruiz, Paolo Airo, Daniele Cusi, Marco Matucci-Cerinic, Erika Salvi, Giovanna Cuomo, Eric Hachulla, Elisabeth Diot, Paola Caramaschi, Valeria Ricciari, and others Identification of NF- κ B and PLCL2 as new susceptibility genes and highlights on a potential role of IRF8 through interferon signature modulation in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Arthritis Research & Therapy, 2015.

Maricq HR Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, Vionnet-Fuasset M, Jiguet M, Valter I. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison [Journal]. - [s.l.] : Journal of Rheumatology, 1997.

Marie I Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, Bravard P, Noël D, Cailleux AF, Benichou J, Levesque H, Goullé JP Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: A case control study of 100 patients and 300 controls [Journal]. - [s.l.] : Autoimmunity Reviews, 2017.

Marie I Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, Bravard P, Noël D, Cailleux AF, Weber J, Lagoutte P, Benichou J, Levesque H Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature [Journal]. - [s.l.] : Autoimmunity Reviews, 2014.

Martín Bossini-Castillo & López-Isac & Maureen D. Mayes² & Javier Genetics of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Seminars in Immunopathology, 2015.

Martín Lara Bossini-Castillo & Elena López-Isac & Maureen D. Mayes & Javier Genetics of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Seminars in Immunopathology, 2015.

Martínez-Godínez MA Cruz-Domínguez MP, Jara LJ, Domínguez-López A, Jarillo-Luna RA, Vera-Lastra O, Montes-Cortes DH, Campos-Rodríguez R, López-Sánchez DM, Mejía-Barradas CM, Castelán-Chávez EE, Miliar-García A. Expression of NLRP3 inflammasome, cytokines and vascular mediators in the skin of systemic sclerosis patients [Journal]. - [s.l.] : Israel Medical Association Journal, 2015.

Mavrogeni SI Schwitter J, Gargani L, Pepe A, Monti L, Allanore Y, Matucci-Cerinic M Cardiovascular magnetic resonance in systemic sclerosis: "Pearls and pitfalls" [Journal]. - [s.l.] : Seminars in Arthritis Rheumatism, 2017.

Mayes Jammie Barnes and Maureen D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy and environmental triggers [Journal]. - [s.l.] : Current Opinion in Rheumatology, 2012.

Mayes MD Bossini-Castillo L, Gorlova O, Martin JE, Zhou X, Chen WV, Assassi S, Ying J, Tan FK, Arnett FC, Reveille JD, Guerra S, Teruel M, Carmona FD, Gregersen PK, Lee AT, López-Isac E, Ochoa E, Carreira P, Simeón CP, Castellví I and others Immuchip analysis identifies multiple susceptibility loci for systemic sclerosis. [Journal]. - [s.l.] : American Journal of Human Genetics, 2014.

McCormic ZD Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis [Journal]. - [s.l.] : Int Arch Occup Environ Health, 2010.

McFarlane IM Bhamra MS, Kreps A, Iqbal S, Al-Ani F, Saladini-Aponte C, Grant C, Singh S, Awwal K, Koci K, Saperstein Y, Arroyo-Mercado FM, Laskar DB, Atluri P Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Rheumatology (Sunnyvale), 2018.

McMahan Z. H. N Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: [Journal]. - [s.l.] : Current Opinion in Rheumatology, 2019.

Meier FM Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, Allanore Y, Distler O, Riemekasten G, Valentini G, Müller-Ladner U and Co-authors. EUSTAR Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database [Journal]. - [s.l.] : Annals of the Rheumatic Diseases, 2012.

Michael Hughes John D. Pauling, Laura Armstrong-James, Gender-related differences in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Autoimmunity Reviews, 2020.

Michael Hughes John D. Pauling, Laura Armstrong-James, Christopher P. Denton, Paul Galdas, Caroline Flurey Gender-related differences in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Autoimmunity Reviews, 2019.

Minghua Wu and Chandra Mohan B-cells in systemic sclerosis: emerging evidence from genetics to phenotypes [Journal]. - [s.l.] : Current opinion in Rheumatology, 2015.

Mohammad Bosaeed Deepali Kumar Seasonal Influenza Vaccine in Immunocompromised Persons [Journal]. - [s.l.] : Human Vaccines & immunotherapeutics, 2018.

- Moritz Haneklaus Luke AJ O'Neill, Rebecca C Coll** Modulatory mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome in inflammation: recent developments [Journal]. - [s.l.] : Current Opinion in Immunology, 2013.
- Moroncini G Mori S, Tonini C, Gabrielli** Role of viral infections in the etiopathogenesis of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Clinical and Experimental of Rheumatology, 2013.
- Morrisroe KB Nikpour M, Proudman SM** Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Rheum Dis Clin North Am, 2015.
- Mouthon L Bérezné A, Bussone G, Noël LH, Villiger PM, Guillevin L** Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Clin Rev Allergy Immunol, 2011.
- Murdaca G Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, Puppo F.** Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review [Journal]. - [s.l.] : Expert Opin Drug Saf, 2015.
- Murdaca G. [et al.]** . Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: Current views upon safety and immunogenicity [Journal]. - [s.l.] : Autoimmunity Reviews, 2014.
- Muriel Elhai Christophe Meune, Jérôme Avouac, André Kahan, Yannick Allanore** Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [Journal]. - [s.l.] : Rheumatology, 2012.
- Nicole Fett MD** Scleroderma: Nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: Facts and controversies [Journal] // Clinics in Dermatology. - 2013.
- Ostojić P Damjanov N, Pavlov-Dolijanovic S, Radunović G** Peripheral vasculopathy in patients with systemic sclerosis: difference in limited and diffuse subset of disease [Journal]. - [s.l.] : Clin Hemorheol Microcirc. , 2004.
- Ostojić P Damjanov N.** Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Clinical Rheumatology, 2006.
- Parks JL Taylor MH, Parks LP, Silver RM** Systemic sclerosis and the heart [Journal]. - [s.l.] : Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2014.
- Pauling JD Hughes M, Pope JE** Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management [Journal]. - [s.l.] : clinical Rheumatology, 2019.
- Pellar RE Pope JE** Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines [Journal]. - [s.l.] : Seminars in Arthritis Rheumatism , 2017.
- Perelas A Arrossi AV, Highland KB** Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease [Journal]. - [s.l.] : Clinic in Chest Medicine, 2019.
- Perera A Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reyna TS, Hu P, Steen VD, Medsger TA Jr.** Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody [Journal]. - [s.l.] : ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2007.
- Perera A Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reyna TS, Hu P, Steen VD, Medsger TA Jr.** Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody [Journal]. - [s.l.] : Arthritis & Rheumatism, 2007.
- Ramazan Rezaei Saeed Aslani, Navid Dashti, Ahmadsreza Jamshidi, Farhad Gharibdoost, Mahdi Mahmoudi** Genetic implications in the pathogenesis of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : International Journal of Rheumatic Diseases, 2018.

Rashid H. Khandaker G., Booy R. Vaccination and Herd Immunity: What More Do We Know? [Journal]. - [s.l.] : Current Opinion in Infection Diseases, 2012.

Rezaei R Aslani S, Dashti N, Jamshidi A, Gharibdoost F, Mahmoudi M Genetic implications in the pathogenesis of systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Internal Journal of Rheumatic diseases, 2018.

Richard N Hudson M, Gyger G, Baron M, Sutton E, Khalidi N, Pope JE, Carrier N, Larché M, Albert A, Fortin PR & others Clinical correlates of faecal incontinence in systemic sclerosis: identifying therapeutic avenues [Journal]. - [s.l.] : Rheumatology (Oxford), 2017.

Rondaan C. [et al.] Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations [Journal]. - [s.l.] : RMD Open, 2019.

Rosato E Gigante A, Barbano B, Gasperini ML, Cianci R, Muscaritoli M Prognostic Factors of Renal Involvement in Systemic Sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Kidney & Blood Pressure Research, 2018.

Rubio-Rivas M. [et al.] . Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis [Journal]. - [s.l.] : Semin. Arthritis Rheum, 2014.

Rugarli C Caligaris F, Cappellini MD, Cavallo Perin P. e altri RUGARLI, MEDICINA INTERNA SISTEMATICA [Book]. - [s.l.] : Edra Masson; 7 edizione, 2015.

Ruiter G Lanser IJ, de Man FS, van der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, Howard LS, Vonk-Noordegraaf A, Voskuyl AE Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension [Journal]. - [s.l.] : Rheumatology (Oxford), 2014.

S van Assen 1 N Agmon-Levin, O Elkayam, R Cervera, M F Doran, M Dougados, P Emery, P Geborek, J P A Ioannidis, D R W Jayne, C G M Kallenberg, U Müller-Ladner, Y Shoenfeld, L Stojanovich, G Valesini, N M Wulffraat, M Bijl EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients With Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases [Journal]. - [s.l.] : Annals of Rheumatic Diseases, 2010.

Sargin G Senturk T, Cildag S Systemic sclerosis and malignancy [Journal]. - [s.l.] : Internal Journal of Rheumatic Diseases, 2018.

Saygin D Domsic RT Pulmonary Arterial Hypertension In Systemic Sclerosis: Challenges In Diagnosis, Screening And Treatment [Journal]. - [s.l.] : Open Access Rheumatol, 2019.

Sébastien Peytrignet Joanne Manning, Elizabeth Wragg, Tonia Moore, Muditha Samaranayaka, Graham Dinsdale and Ariane L. Herrick Changes in disability and their relationship with skin thickening, in diffuse and limited cutaneous systemic sclerosis: a retrospective cohort study [Journal]. - [s.l.] : Scandinavian Journal of Rheumatology, 2019.

Shen HH Yang YX, Meng X, Luo XY, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, Pan HF NLRP3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases [Journal]. - [s.l.] : Autoimmunity Reviews, 2018.

Siao-Pin S Damian LO, Muntean LM, Rednic S Acroosteolysis in systemic sclerosis: An insight into hypoxia-related pathogenesis [Journal]. - [s.l.] : Experimental and Therapeutic Medicine, 2016.

Steen V. D Kidney involvement in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : La Presse Médicale, 2014.

Strollo D Goldin J Imaging lung disease in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Current Rheumatology Reports, 2010.

Tas Kilic D Akdogan A, Kilic L, Sari A, Erden A, Armagan B, Kilickaya M, Kalyoncu U, Turhan T, Kiraz S, Karaahmetoglu S. Evaluation of Vitamin B12 Deficiency and Associated Factors in Patients With Systemic Sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Journal of clinical rheumatology, 2018.

Temprano KK A Review of Raynaud's Disease [Journal]. - [s.l.] : Missouri Medicine, 2016.

Thiebaut M Launay D, Rivière S, Mahévas T, Bellakhal S, Hachulla E, Fain O, Mekinian A Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. [Journal]. - [s.l.] : Autoimmunity Reviews, 2018.

Thietart S Louati K, Gafosse M, Sornay-Rendu E, Gaigneux E, Lemeunier L, Delmaire P et al. Overview of osteo-articular involvement in systemic sclerosis: Specific risk factors, clinico-sonographic evaluation, and comparison with healthy women from the French OFELY cohort [Journal]. - [s.l.] : Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018.

Vaccinale 30. Piano Nazionale Prevenzione and www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale; (PNPV) 2017-2019 [Report].

van den Hoogen F Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA Jr, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR & others 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative [Journal]. - [s.l.] : Arthritis and Rheumatism, 2013.

Volkman Chiara Bellocchi & Elizabeth R. Update on the Gastrointestinal Microbiome in Systemic Sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Current Rheumatology Reports, 2018.

Volkman E. R., & Furst, D. E Management of Systemic Sclerosis-Related Skin Disease [Journal]. - [s.l.] : Rheumatic Diseases Clinical of North America, 2015.

Wielosz E Dryglewska M, Majdan M Serological profile of patients with systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Advances in Hygiene and Experimental Medicine, 2014.

Willems LM Kwakkenbos L, Vonk MC, van den Hoogen FHJ, Vliet Vlieland TPM, van den Ende CHM Three-year trajectories of disability and fatigue in systemic sclerosis: a cohort study [Journal]. - [s.l.] : Clinical and Experimental Rheumatology, 2017.

Woodworth TG Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Nature Reviews. Nephrology, 2016.

Wu W Jordan S, Graf N, de Oliveira Pena J, Curram J, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Pope JE, Denton CP, Khanna D, Distler O and Collaborators. EUSTAR Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort [Journal]. - [s.l.] : Annals of the Rheumatic disease, 2019.

Yang H Xu D, Li MT, Yao Y, Jin M, Zeng X, Qian JM Gastrointestinal manifestations on impaired quality of life in systemic sclerosis [Journal]. - [s.l.] : Journal of digestive diseases, 2019.

Yanjie Hao Marie Hudson, Murray Baron, Patricia Carreira, Wendy Stevens, Candice Rabusa, Solene Tatibouet, Loreto Carmona, Beatriz E. Joven, Molla Huq, Susanna Proudman, the Canadian Scleroderma Research Group and the Australian Scleroderma

Interest Group Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort [Journal]. - [s.l.] : ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, 2017.

Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F, Doria A Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art [Journal]. - [s.l.] : Autoimmunity Reviews, 2018.

Zeineddine N, Khoury LE, Mosak J Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of Current Data [Book]. - [s.l.] : Journal of clinical medical research, 2016.

Zhang LM, Zhang J, Zhang Y, Fei C, Wang L, Yi ZW1, Zhang ZQ Interleukin-18 promotes fibroblast senescence in pulmonary fibrosis through down-regulating Klotho expression [Journal]. - [s.l.] : Biomedicine & pharmacotherapy, 2019.

Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis [Journal]. - [s.l.] : International Journal of Rheumatic Diseases, 2019.

5 Ringraziamenti

È stato un percorso lungo e a tratti faticoso, ma ora che è finito mi sento in dovere di ringraziare tutti coloro che mi sono stati vicini e che mi hanno supportato o accompagnato in quest'impresa.

Il primo ad essere ringraziato è il mio Professore Giuseppe Murdaca, il quale ha catturato subito la mia stima per il modo di svolgere le sue lezioni in modo coinvolgente. Mi ha provato a fare entrare ancor di più nel mondo della ricerca sperimentale, in un campo interessante come l'Immunologia, ma purtroppo il COVID-19 si è messo in mezzo, ostacolando tutto e tutti. Noi non ci siamo arresi e abbiamo comunque trovato un lavoro importante su cui buttarci. Ringrazio anche Giovanni Noberasco, che, come tutor, mi ha tranquillizzato e aiutato a gestire questa mole di dati a cui non ero mai stato messo davanti.

Ringrazio la mia famiglia, che mi ha sempre dato la possibilità di poter seguire il mio sogno di diventare medico, spianandomi la strada e aiutandomi ogni volta che ne avevo bisogno. Non mi hanno mai fatto mancare nulla, ho avuto molti mezzi e sostegno da parte loro, ma soprattutto, nonostante la distanza nei mesi in cui stavo a Genova, loro si sono dimostrati sempre vicini e interessati alle mie giornate. Grazie anche alla piccola pestifera Camilla, che ti sa far alleggerire qualunque peso con un suo disarmante sorrisino (spesso malefico).

Ringrazio i miei amici, so che siete tanti e proverò ad includervi tutti. La mia seconda famiglia, detta i Cagliostro sono i primi da menzionare; nonostante l'ultimo periodo a causa delle varie strade lavorative/universitarie che ci stanno impegnando e separando, siamo comunque riusciti a vederci e sentirci vicini, e per un gruppo di 17-18 persone non è facile (dico 18 perché ci butto anche il buon Teddy). Non posso non nominare il gruppo dei Singai, che so che ci vediamo poche volte, ma quelle poche volte sono sicuramente degne di nota.

Ringrazio i miei compagni di viaggio in quest'avventura durata 6 anni. In questo caso mi riferisco ai Giacarandi/fetish: un gruppo strampalato che però è riuscito a farci sopravvivere, aiutandoci nelle situazioni più stressanti che

questa facoltà ci stava buttando davanti, festeggiandone poi la sopravvivenza.

Ringrazio anche nello specifico i miei ancora più stretti compagni di questo percorso, un tempo anche di viaggi in treno alla mattina presto: Matte e Ale. Incredibile ma siamo entrati insieme e ne usciamo insieme, tutti uniti.

Ringrazio poi la mitica Compagnia della Casa di Zena (dove includerò il buon Cleo, *gvazie cavo*): è stata una bellissima esperienza di convivenza, certo, abbiamo avuto degli alti e dei bassi come è normale che sia, ma in casa nostra non è mai mancato il divertimento e ogni serata passata insieme era un modo fondamentale per scaricare la tensione. Mancava solo Giulio e sarebbe stato fantastico (peccato che tu volessi fare il *bauscia*).

Infine vorrei ringraziare Sonia. Ad essere sincero, non pensavo che in così poco tempo, una persona potesse entrare così radicalmente nella vita e di renderla così migliore, più leggera e facilmente godibile. È un grazie molto sentito, perché il tuo sostegno mi dà la carica per affrontare qualunque cosa; in fin dei conti avrò sempre te nel caso qualcosa dovesse andare male e per questo motivo, mai mi potrò considerare sconfitto. Puoi farmi provare una serenità unica, ragion per cui ti sarà impossibile disfarti di me.