



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO IN MEDICINA E CHIRURGIA

Anno Accademico 2019/2020

**VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE E
ANTIPNEUMOCOCCICA: STUDIO DI COORTE
TRIENNALE SU PAZIENTI SCLERODERMICI**



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO IN MEDICINA E CHIRURGIA

Sessione di laurea di marzo 2021

**VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE E
ANTIPNEUMOCOCCICA: STUDIO DI COORTE
TRIENNALE SU PAZIENTI SCLERODERMICI**

Candidato: Riccardo Balzano

Relatore: Chiarissimo Prof. Giuseppe Murdaca

Correlatore: Dott. Dario Olobardi

Indice

1. Introduzione	3
2. Sclerosi sistemica	3
2.1. Classificazione	3
2.2. Epidemiologia	4
2.3. Eziologia	4
2.3.1. Genetica	4
2.3.2. Rischio ambientale	5
2.3.3. Infezioni	5
2.4. Patogenesi	6
2.5. Anticorpi	8
2.6. Clinica	8
2.6.1. Fenomeno di Raynaud	8
2.6.2. Cute	9
2.6.3. Polmoni e apparato respiratorio	11
2.6.4. Apparato gastro-enterico	12
2.6.5. Cuore	16
2.6.6. Rene	18
2.6.7. Articolazioni	19
2.6.8. Muscoli e ossa	19
2.7. Diagnosi	20
2.8. Terapia	21
2.8.1. Terapia patologie polmonari	22
2.8.2. Trattamento fenomeno di Raynaud	23
2.8.3. Trattamento lesioni cutanee	23
2.8.4. Trattamento manifestazioni articolari	24
2.8.5. Terapia manifestazioni gastro-enteriche	24
2.8.6. Terapia complicanze renali	25
2.9. Prognosi	26
3. Vaccino antinfluenzale	26
3.1. Influenza	26
3.1.1. Classificazione	26
3.1.2. Sintomatologia	27
3.1.3. Terapia	27
3.2. Vaccino	28
3.2.1. Vaccinazione in soggetti immunodepressi	28
3.2.2. Vaccinazione in pazienti con patologie autoimmuni	29
4. Vaccino anti-pneumococco	31
4.1. Streptococcus Pneumoniae	31
4.1.1. Terapia e prevenzione	31

4.2. Vaccino	32
4.2.1. Vaccinazione in pazienti con AIIRDs	33
5. Obiettivi	35
6. Materiale e metodi	35
7. Risultati	36
7.1. Caratteristiche cliniche e demografiche	36
7.2. Tasso di vaccinazione	37
7.3. Uptake vaccinale	38
8. Discussione	40
9. Conclusioni	40
Bibliografia	41

1. Introduzione

La sclerosi sistemica è una connettivopatia caratterizzata da infiammazione cronica e frequente coinvolgimento viscerale, si associa ad elevata mortalità e come molte malattie immunomediate presenta un elevato rischio di infezione a causa delle alterazioni immunitarie della malattia e della terapia immunosoppressiva. La vaccinazione è un metodo efficace ed economico per ridurre il rischio infettivo, tuttavia la sua efficacia può diminuire, soprattutto in presenza di immunosoppressione [1].

I pazienti con malattie reumatiche autoimmuni (AIIRDs), soprattutto se sotto terapia immunosoppressiva, presentano elevato rischio di infezione da *S. pneumoniae* e virus influenzale [2,3]. In questi pazienti l'influenza ha generalmente un decorso più grave, con maggior coinvolgimento delle vie aeree inferiori e rischio di sovrainfezione batterica. Vi è inoltre un più elevato rischio di complicanze come polmonite o sepsi [4]. *S. pneumoniae* è un'importante causa di polmonite acquisita in comunità (CAP) e i pazienti con AIIRDs presentano non solo un aumentato rischio di infezione ma anche maggior frequenza di complicanze e mortalità più elevata [2].

Le attuali linee guida EULAR per la vaccinazione in pazienti con malattia reumatiche raccomanda sia la vaccinazione antinfluenzale che quella antipneumococcica. Lo studio effettuato ha analizzato i dati di pazienti affetti da SSc seguiti nella Clinica Immunologica del reparto di Medicina Interna del policlinico IRCCS San Martino di Genova nell'arco di tre anni (2017-18, 2018-19, 2019-20) con lo scopo di valutare la copertura vaccinale contro influenza e *S. Pneumoniae* nelle diverse popolazioni presenti, ricavando informazioni su quali caratteristiche cliniche e demografiche incidano significativamente sull'uptake vaccinale.

2. Sclerosi Sistemica

La sclerosi sistemica (SSc) è una rara connettivopatia multisistemica cronica a eziologia ignota, caratterizzata da angiopatia, alterazioni del letto vascolare, infiltrati infiammatori, flogosi cronica e fibrosi interstiziale.

Oltre al coinvolgimento cutaneo, caratteristica che dà origine al termine sclerodermia con cui la patologia è più comunemente nota, può esserci interessamento polmonare, cardiaco, renale, muscolo-scheletrico e gastrointestinale. L'entità del coinvolgimento di queste sedi incide negativamente sulla prognosi. Interstiziopatia e ipertensione polmonare, insufficienza renale, scompenso cardiaco sono complicanze frequenti e si associano a prognosi infausta [5].

2.1. Classificazione

La patologia viene classificata in due forme principali: sclerosi sistemica diffusa (dSSc) e sclerosi sistemica limitata (lSSc). Più rara è la forma sine scleroderma (ssSSc), in cui non sono presenti le lesioni cutanee ma sono coinvolti frequentemente gli organi interni. La dSSc e la lSSc si differenziano non solo sul piano clinico ma anche in termini di sopravvivenza e qualità della vita. La forma diffusa ha un interessamento cutaneo generalizzato, un coinvolgimento viscerale precoce e una prognosi peggiore. Quella limitata vede invece un ridotto coinvolgimento della cute, colpendo solo dita, mani, avambracci e volto, e un interessamento viscerale meno frequente e più tardivo. Le principali differenze sono riassunte nella Tab. 2.1.

Forma	Limitata	Diffusa
Interessamento cutaneo	Limitato (dita, mani, avambracci, volto)	Generalizzato (arti, volto, tronco)
Interessamento viscerale	Tardivo, più frequentemente polmonare ed esofageo, più raro cardiaco e renale	Precoce, più frequente il coinvolgimento polmonare, cardiaco, gastroenterico e renale
Comparsa fenomeno di Raynaud e insorgenza clinica	Interessamento cutaneo a distanza di anni	Intervallo inferiore a 1 anno
Capillaroscopia	Megacapillari	Megacapillari e aree avascolari
Anticorpi più frequenti	Anti-centromero	Anti-topoisomerasi I

Tabella 2.1 -principali differenze tra forma limitata e diffusa.

2.2. Epidemiologia

Incidenza e prevalenza presentano rilevanti variazioni in aree geografiche diverse [6]. La prevalenza è stimata tra i 7 e i 700 casi per milione, l'incidenza tra 0,5 e 122 per milione, con numeri maggiori in USA e Australia rispetto a Europa e Giappone [7]. Sembra inoltre esserci correlazione con la longitudine, con prevalenze inferiori in paesi più settentrionali. In alcune regioni, come Ontario, Oklahoma, Londra e alcune regioni del nord Italia è stato riscontrato un numero di casi sensibilmente maggiore alla media. L'incidenza è massima tra i 40 e i 60 anni. La malattia colpisce entrambi i sessi ma più frequentemente quello femminile [8], in rapporto variabile (da 3:1 a 15:1) a seconda di regione e fascia d'età. Negli USA alcuni studi riscontrano una prevalenza maggiore tra gli afroamericani, in cui è anche segnalato un esordio più precoce [9].

Sono state individuate inoltre popolazioni più colpite a causa di fattori di rischio ambientali. Un'incidenza maggiore è stata infatti riscontrata in soggetti esposti a silice cristallina, solventi organici (idrocarburi policiclici aromatici, percloroetilene, tricloroetilene, chetoni), silicone, fumi di saldatura [10].

2.3. Eziologia

L'eziologia della sclerosi sistemica non è del tutto nota ma vi sono evidenze della presenza di predisposizioni genetiche e di fattori di rischio ambientali.

2.3.1. Genetica

Alcuni studi mettono in luce l'esistenza di fattori genetici che predispongono allo sviluppo della SSc, come corredo HLA e polimorfismi di geni correlati all'immunità e alla regolazione dell'infiammazione. Vi sono evidenze di una frequenza maggiore, nei soggetti con sclerodermia rispetto alla popolazione generale, di mutazioni e di determinate varianti di geni implicati nella regolazione dell'immunità adattativa, dell'infiammazione, nella produzione di citochine e relativi recettori. Questi dati concordano con l'importanza di INF, IGFβ, TNFα, IL6, IL13 e di linfociti T e B nella patogenesi della malattia.

In particolare [11] si è riscontrata associazione a:

- geni della regione MHC HLA (HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB1)
- geni della regione MHC non HLA (NOTCH4, PSORS1C1)
- geni correlati alla regolazione di INF (IRF5, IRF7, IRF8)
- geni correlati a regolazione dell'infiammazione (NLPR1)
- geni correlati all'immunità adattativa (BANK1, BLK, STAT4, CD247, TBX21)
- geni associati a citochine e vie di trasduzione del segnale (TNFAIP3, TNIP1, CD226, NOTCH4, IL1B, IL6, IL10, IL13, IL23R)
- geni del cromosoma X (IRAK1, FOXP3, MECP2)
- mutazioni di introni
- mutazioni siti di splicing

2.3.2. Rischio ambientale

Tra i fattori di rischio ambientali vi sono esposizione cronica a polvere di silicio e solventi organici. Si è riscontrata infatti una maggior prevalenza della malattia in pazienti soggetti a esposizione lavorativa a queste sostanze. La silice cristallina sembrerebbe stimolare l'attivazione macrofagica, la produzione di IL1, PDGF e fibronectina, promuovendo la sintesi di collagene e la risposta di cellule T e B. Tra i meccanismi d'azione che si ritiene legano i solventi organici alla patogenesi di SSc troviamo invece il loro legame con acidi nucleici e proteine, la denaturazione di queste e la produzione di TGF β , IL1 e PDGF in risposta al danno [12].

2.3.3. Infezioni

Altri studi ipotizzano un ruolo di alcuni agenti infettivi (CMV, EBV, HHV6, ParvovirusB19) nell'insorgenza e nella progressione della patologia attraverso meccanismi di mimetismo molecolare, danno delle cellule endoteliali, produzione di superantigeni e fenomeni di microchimerismo [13].

In particolare:

- CMV: anticorpi anti HCMV UL94 sarebbero implicati reagendo contro recettori di membrana di fibroblasti con conseguente espressione di geni correlati alla SSc. Cellule T CD8+ HCMV specifiche sembrerebbero essere coinvolte nella fibrosi e nel danno vascolare.
- HHV6: si ipotizza che il legame del virus con le cellule endoteliali induca la produzione di citochine pro-infiammatorie e comprometta l'attività pro-angiogenetica delle stesse.

In entrambe le infezioni è stato riscontrato un aumento dell'espressione di fattori pro-fibrotici (CCL2, CCL3, CCL11, CXCR4, IL-1 β , IL13, TNF α) [14].

2.4. Patogenesi

La patogenesi della SSc non è del tutto nota, vi sono tuttavia evidenze dell'implicazione di disfunzioni della regolazione dell'immunità, angiopatia, danno endoteliale e fibrosi. Alterazioni della regolazione di cellule B e T e l'alterata produzione di citochine hanno un ruolo fondamentale nel danno endoteliale e nell'attivazione e proliferazione dei fibroblasti. In risposta al danno l'endotelio vascolare aumenta la produzione di citochine, fattori della coagulazione e fattori chemiotattici per i fibroblasti e favorisce i processi fibrotici. L'attivazione dei fibroblasti e il loro differenziamento in miofibroblasti comporta un'aumentata produzione e deposizione di collagene I e III e matrice extracellulare. La produzione di citochine da parte di endotelio e fibroblasti attivati inoltre concorre a mantenere l'infiammazione e la risposta immune, alimentando ulteriormente il meccanismo patogenetico. L'infiammazione cronica, l'aggregazione piastrinica, fenomeni trombotici e la proliferazione di cellule muscolari lisce a livello dei piccoli vasi porta alla loro obliterazione e a microangiopatia. L'ischemia tissutale indotta da quest'ultima insieme alla fibrosi tissutale e all'alterazione del connettivo è responsabile dei fenomeni sclerotici e dell'atrofia [15]. I meccanismi patogenetici sono illustrati in Fig. 2.1.

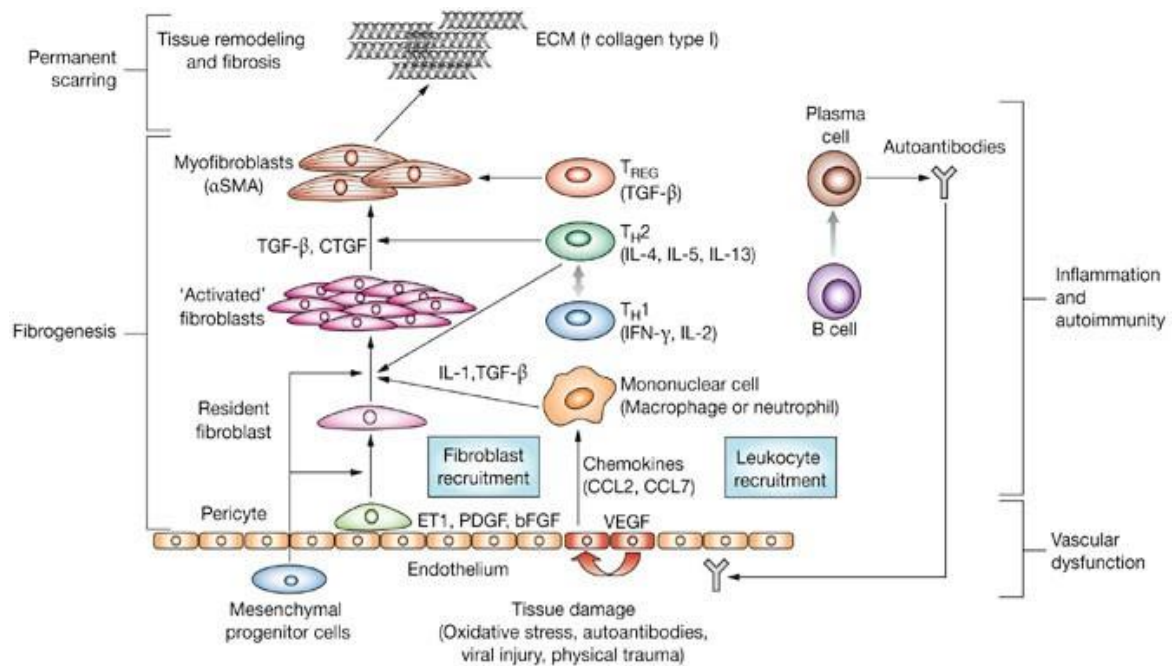


Fig. 2.1 - Patogenesi della SSc [15].

Nello specifico:

- IL4: citochina immunoregolatoria, induce i fibroblasti a promuovere la fibrosi, attiva fibroblasti e macrofagi e stimola la produzione di TNF α . Induce inoltre la produzione di IL5, IL6, IL13 e IL17 nei Th2, nonché quella della stessa IL4, creando un loop di auto-alimentazione. Nei pazienti con SSc sono stati rilevati aumento di linfociti Th2 e elevata produzione di citochine [16].

- **IL6:** citochina pro-infiammatoria implicata nella produzione di collagene e nell'attivazione endoteliale. Vi sono evidenze di valori elevati in pazienti con SSc, in modelli murini sono stati identificati lesioni cutanee e fibrosi polmonare mediati da IL6 e comparabili alle alterazioni tipiche della SSc [16].
Sono stati inoltre riscontrati livelli inferiori di Linfociti B regolatori e elevati livelli di B cell activating factor (BAF) con conseguente maggior attività delle cellule B e produzione di IL6 [17].
- **IL13:** citochina con attività profibrotica, agisce inibendo la produzione di metalloproteasi (MMP1 e MMP3) e inducendo la produzione di inibitore tissutale di metalloproteasi 1 (TIMP-1) e collagene nei fibroblasti [18].
Alcuni studi hanno riscontrato un aumento di produzione di IL13 e IL4 da parte di linfociti CD8+ e CD4+CD8+ in pazienti con SSc [19].
TGFβ sembra inoltre in grado di stimolarne la produzione attraverso l'up-regolazione dell'espressione di GATA binding protein 3 nei linfociti T [20].
- **TGFβ:** legandosi a TGFβ-R attiva ERK, proteine SMAD e MAPK promuovendo la produzione di collagene. Stimola inoltre la produzione di IL4, IL6 e IL13 nei linfociti T [20].
- **Cellule B:** sono state riscontrate anomalie nella omeostasi delle cellule B nella SSc, con un maggior numero di B naïve, ridotto di B memoria e aumento della produzione di IL6 e dei livelli di BAFF [21].
Altri studi evidenziano aumento significativo dell'espressione di CD19 nei linfociti B di pazienti con SSc rispetto alla popolazione generale. In modelli murini la soppressione di CD19 provoca una riduzione dei livelli di autoanticorpi nelle patologie immunomediate [22].
In particolare anticorpi anti-PDGFR sembrano favorire il differenziamento di fibroblasti in miofibroblasti e la produzione di collagene I [23].
- **Cellule dendritiche:** Una loro alterata funzione sembra avere un ruolo importante nel promuovere infiammazione e fibrosi. Si possono osservare infiltrati di pDC nelle lesioni cutanee della SSc nonché elevati livelli di IFNα e CXCL4 (attività pro-infiammatoria e antiangiogenetica). In particolare, sembra che variazione di CXCL4 possano essere predittive dell'andamento del quadro di fibrosi polmonare [24].
In topi con deplezione di pDC si è riscontrato un miglioramento del quadro clinico, con riduzione dello spessore delle lesioni cutanee e della quantità di collagene e di linfociti T e B in quelle polmonari, nonché una riduzione dell'espressione di geni coinvolti nella chemiotassi, nell'infiammazione e nella fibrosi polmonare [25].
- **Linfociti T:** Hanno un ruolo importante nella patogenesi. Vi sono evidenze che l'immunoregolazione, in particolare dei CD8+, sia alterata in malattie infiammatorie croniche immuno-mediate quali la SSc. È stata trovata inoltre un'elevata polarizzazione delle cellule T Helper in Th2, aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie e di macrofagi M2 nelle lesioni sia cutanee che polmonari di pazienti con SSc [16].
Nella SSc vi è un maggior reclutamento di linfociti T a livello cutaneo rispetto alla popolazione generale, dovuto a un aumento dell'espressione di ICAM-1, ligando di LFA1, espresso sulla membrana delle cellule T. In biopsie cutanee si è riscontrata inoltre un'augmentata espressione di CD69, marker precoce di attivazione T, e infiltrazione linfocitaria perivascolare. L'augmentato differenziamento in Th2 e la conseguente produzione di citochine favorisce i processi fibrotici e infiammatori [26].
Altri dati suggeriscono inoltre un'alterata funzione dei linfociti Treg e un conseguente deficitario controllo della risposta TCD4+ come fattore favorente fenomeni autoimmuni [27].
- **Endotelio:** Un'alterata risposta dell'endotelio all'infiammazione cronica induce un aumento dell'espressione di molecole di adesione e della produzione di citochine pro-infiammatorie e fattori della coagulazione. Tra le alterazioni comuni nella SSc troviamo

proliferazione di cellule muscolari lisce, distruzione della lamina elastica interna e alterati fenomeni coagulativi e fibrotici [28].

Il rilascio di PDGF, TGF β , CDL40 e altri fattori pro-fibrotici e pro-infiammatori correlato al danno endoteliale e all'aggregazione piastrinica sembra favorire la proliferazione dei fibroblasti e alterare le reazioni di risposta al danno dell'endotelio, favorendo fibrosi e angiopatia [29].

L'ipossia indotta dall'angiopatia e dall'obliterazione del microcircolo favorisce anch'essa al progredire delle lesioni.

2.5. Anticorpi

Non sono presenti autoanticorpi patognomonici di SSc, tuttavia l'identificazione di alcuni di essi è utile ai fini diagnostici e nel follow-up. Determinati anticorpi sembrano infatti correlati all'interessamento di distretti specifici e la loro titolazione può dare informazioni prognostiche sul coinvolgimento di particolari sedi [30].

In particolare:

- Anticorpi anti-centromero: sono associati alla forma limitata e allo sviluppo di ipertensione polmonare.
- Anticorpi anti-topoisomerasi I: sono associati alla forma diffusa, ad ampio coinvolgimento cutaneo, sviluppo di fibrosi polmonare e a mortalità più elevata [31].
- Anticorpi anti-RNA polimerasi III: si associano a coinvolgimento cutaneo diffuso, interessamento renale e a una maggior incidenza di crisi renale sclerodermica [32].
- ANCA: sono associati a interstiziopatia e elevata mortalità [30].
- Anticorpi anti-citrullina: insieme al fattore reumatoide si associano a coinvolgimento articolare (artralgia e artrite) [33].
- Anticorpi anti-Th/To e anti-U3RNP: sono associati a una maggior incidenza di fibrosi polmonare, ipertensione polmonare e crisi renale [31].
- Anticorpi anti-NOR90: sono associati a interstiziopatia [34].
- Anticorpi anti-Scl70 e anti-U3-RNP: si associano a miosite [35].

2.6. Clinica

La sclerosi sistemica presenta una clinica ampia e variabile e dipende dagli organi colpiti e dall'entità del danno nelle diverse sedi. La cute è frequentemente coinvolta e sono comuni manifestazioni respiratorie, gastro-enteriche, renali, cardiache e osteo-articolari.

2.6.1. Fenomeno di Raynaud

Il fenomeno di Raynaud è quasi sempre presente ed è spesso il primo sintomo a presentarsi, le lesioni cutanee compaiono in genere entro un anno di distanza nella forma diffusa mentre sono più tardive in quella localizzata. È causato da episodi di ischemia transitoria dovuta a vasospasmo con caratteristiche alterazioni cromatiche. Può essere scatenato da freddo e stress e colpisce le estremità (dita di mani e piedi, più raramente punta del naso e orecchie). Come nella variante idiopatica anche nella SSc il fenomeno di Raynaud è solitamente trifasico:

- Fase ischemica: pallore e perdita di sensibilità dovuti al vasospasmo.

- Fase di stasi venosa: vasodilatazione arteriolare e cianosi.
- Fase di iperemia reattiva (può mancare): innalzamento termico dovuto alla rivascolarizzazione, spesso accompagnato da dolore.

Nella SSc è dovuto a microangiopatia e, al contrario di quello episodico in cui le complicanze sono rare, in cronico comporta la formazione di ulcere, necrosi, cicatrici “a morso di topo” fino a gangrena e fenomeni autoamputativi [36]. Anche in assenza di altri sintomi è possibile distinguere la forma sclerodermica mediante capillaroscopia, valutando il danno microangiopatico [37].

2.6.2. Cute

Localizzazione caratteristica della SSc, le lesioni si presentano come sclerosi e atrofia, ispessimento del derma con deposito di collagene, assottigliamento dell’epidermide e perdita degli annessi cutanei. Insorge generalmente alle estremità degli arti superiori per poi progredire prossimalmente fino a interessare braccia, spalle, collo, viso e tronco. In fase tardiva si manifestano deformità in flessione delle dita con limitazione della mobilità articolare, perdita di espressività del volto, riduzione della rima buccale, lesioni e ulcere, possibile autoamputazione delle falangi. Possono manifestarsi calcificazioni, teleangectasie, melanodermia e pseudovitiligo.

Possiamo distinguere tre fasi progressive:

- Fase edematosa (può mancare): impaccio motorio e tumefazione delle mani (puffy hands)
- Fase sclerotica: la cute appare tesa, ispessita, lucida, adesa ai piani profondi, difficilmente plicabile. Vi è riduzione degli annessi, scomparsa delle rughe con perdita dell’espressività facciale, compaiono microstomia, microcheilia, sclerodattilia e contrattura in flessione delle dita. Possono comparire soluzioni di continuo in corrispondenza delle prominenze ossee.
- Fase atrofica: compaiono lassità, fragilità e assottigliamento della cute. Vi è progressione della contrattura e della perdita degli annessi, compaiono frequentemente ulcerazioni, spesso con sovrainfezioni, cicatrici e possono verificarsi fenomeni di acroosteolisi. Sono frequenti, soprattutto nella forma limitata, calcinosi e teleangectasie, più tipiche della forma generalizzata sono invece le alterazioni cromatiche.

A livello istologico si riscontra aumento e degenerazione delle fibre collagene, fibrosi del derma, microangiopatia con danno endoteliale, infiltrati linfocitari, ialinizzazione, ispessimento della lamina densa e riduzione del calibro per obliterazione.

L’entità e l’estensione della sclerosi cutanea vengono valutate mediante modified Rodnan skin score (mRSS) (Tab. 2.2), per stadiare la malattia e per definire conseguentemente la terapia.

	Destra				Sinistra			
	0 □	1 □	2 □	3 □	0 □	1 □	2 □	3 □
Dita	0 □	1 □	2 □	3 □	0 □	1 □	2 □	3 □
Mani	0 □	1 □	2 □	3 □	0 □	1 □	2 □	3 □
Avambracci	0 □	1 □	2 □	3 □	0 □	1 □	2 □	3 □
Braccia	0 □	1 □	2 □	3 □	0 □	1 □	2 □	3 □
Volto	0 □		1 □		2 □		3 □	
Torace	0 □		1 □		2 □		3 □	
Addome	0 □		1 □		2 □		3 □	
Cosce	0 □	1 □	2 □	3 □	0 □	1 □	2 □	3 □
Gambe	0 □	1 □	2 □	3 □	0 □	1 □	2 □	3 □
Piedi	0 □	1 □	2 □	3 □	0 □	1 □	2 □	3 □

Tab. 2.2 - Griglia per modified Rodnan skin score [38]

Volto, torace e addome non hanno distinzione tra destra e sinistra. Per assegnare il punteggio si valuta ispessimento, possibilità di sollevare pliche e formare pieghe cutanee avvicinando i due pollici poggiati sulla superficie cutanea. La valutazione deve tener in considerazione impressioni sia visive che tattili, alterazioni cromatiche non corrispondono necessariamente a uno stadio più avanzato. Devono essere tenute presenti le normali differenze tra le aree anatomiche e la distribuzione del tessuto adiposo.

- 0 = Normale, no ispessimento, normale facilità nel sollevare pliche e formare pieghe cutanee.
- 1 = Lieve ispessimento cutaneo ma relativa facilità nella plicazione, si formano pieghe cutanee.
- 2 = Moderato ispessimento, difficoltà nella plicazione, pieghe non apprezzabili.
- 3 = Grave ispessimento, impossibile formare pliche.

Nel caso in regioni diverse della stessa zona (es. avambraccio) vi siano punteggi diversi è consigliabile valutare almeno tre aree e fare la media o scegliere il valore più rappresentativo. Ciò dà in genere una valutazione più accurata rispetto a scegliere il punteggio più alto, che tende spesso a dare sovrastima e compromettere la valutazione della progressione delle lesioni.

La fase edematosa si associa spesso a edema non improntabile ed è in genere impossibile sollevare le pliche, compromettendo la corretta stima mediante mRSS. Alla cute in questa fase andrebbe assegnato punteggio 0. In pazienti pediatriche il test tende a sovrastimare per via dello spessore fisiologicamente maggiore della cute. È consigliata valutazione tramite mRSS ogni tre mesi [38].

2.6.3. Polmoni e apparato respiratorio

Uno degli interessamenti viscerali più frequenti è quello polmonare. Il coinvolgimento di questo distretto può manifestare due quadri principali: ipertensione polmonare e interstiziopatia.

2.6.3.1. Ipertensione polmonare (PH)

È dovuta a angiopatia dei vasi di medio e piccolo calibro, concorre nel causare dispnea progressiva ed esita frequentemente in scompenso cardiaco destro, eventualmente favorito dalla presenza di miocardiosclerosi (50-80% dei casi) [39].

La PH si presenta in circa il 10% dei pazienti con dSSc mentre è più rara nella forma limitata. Il sintomo prevalente è la dispnea progressiva, possono presentarsi affaticamento, angina, sincope e tardivamente edemi e congestione viscerale. All'esame obiettivo possiamo riscontrare accentuazione di S2, soffio pan-sistolico da insufficienza tricuspide, in fase avanzata turgore delle giugulari, edemi e ascite. L'evoluzione in scompenso destro rende l'ipertensione polmonare un'importante causa di exitus, la sopravvivenza media è infatti di circa 3 anni ed è sensibilmente inferiore in caso di concomitante interstiziopatia polmonare (sopravvivenza a 3 anni circa 35%) che concorre nella patogenesi dell'ipertensione [40].

2.6.3.2. Interstiziopatia

È una manifestazione frequente nella SSc, può presentarsi come NSIP (lesioni nella stessa fase evolutiva, principalmente infiammatorie o fibrotiche, infiltrati prevalentemente linfocitari) o UIP (disomogeneità spaziale e temporale, lesioni infiammatorie, foci fibroblastici, depositi di collagene a ridotta cellularità). La fibrosi polmonare colpisce più frequentemente i lobi inferiori e può favorire l'insorgenza di carcinomi broncogeno e delle cellule alveolari [41]. In fase iniziale può essere asintomatica, con l'evoluzione porta a dispnea da sforzo ingravescente, fatigue, tosse secca non produttiva (se non in caso di polmonite infettiva). All'esame obiettivo si possono apprezzare fini crepitii inspiratori. La presenza di anticorpi anti-topoisomerasi I sembra associata ad un aumentato rischio di interstiziopatia [42]. Ai test di funzionalità respiratoria si evidenzia riduzione di capacità vitale forzata (FVC) e capacità polmonare totale (TLC) mentre FEV₁ è meno compromessa. Il rapporto FEV₁/FVC può essere normale o aumentato. La diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DL_{CO}), spesso anche in fase precoce con FVC conservato, in concomitanza con un ridotto volume alveolare (V_A) e un rapporto DL_{CO}/V_A ridotto o normale [43]. La presenza di disordini restrittivi, miosite e debolezza muscoli respiratori o enfisema devono essere tenuti in considerazione nel valutare i risultati dei test di funzionalità. La TC permette di evidenziare lesioni a vetro smerigliato e foci fibrotici reticolari con alterazioni architetturali ed è utile nel distinguere la forma legata a SSc da altre interstiziopatie e consente di escludere altre cause di dispnea [41]. Il lavaggio bronco-alveolare (BAV) ha dimostrato valore prognostico di progressione di malattia e risposta alle terapie (in particolare ciclofosfamide). Un riscontro di neutrofilia all'analisi del liquido di lavaggio, ad esempio, si associa a mortalità precoce.

La patogenesi sembra avere inizio dal danno di epitelio e endotelio alveolare e la loro alterata risposta al danno, con migrazione di linfociti Th2 e la produzione di citochine pro-fibrotiche. Si è riscontrata anche una maggior resistenza dei fibroblasti a citochine inibitorie [44].

2.6.4. Apparato gastro-enterico

Il tratto gastroenterico è frequentemente interessato, un suo coinvolgimento si riscontra nel 50-90% dei pazienti, è un'importante causa di morbilità e peggioramento della qualità della vita e sembra essere responsabile per il 6-12% della mortalità [45].

L'esofago è il tratto più colpito ma si riscontrano frequentemente alterazioni anche in stomaco, piccolo intestino, colon e retto, seppur con una notevole variabilità in estensione, gravità e progressione. Le manifestazioni più comuni comprendono disfagia, malassorbimento, nausea, vomito, diarrea, costipazione, reflusso gastroesofageo. La principale causa dei sintomi è la dismotilità correlata a fibrosi e atrofia di parete [46].

Tra i fattori di rischio per la SSc GI vengono segnalati il tabagismo, i fumatori sembrano avere un più frequente coinvolgimento di queste sedi [47], e l'infezione da H. Pylori, che sembra collegato anche all'entità e alla gravità del danno [48].

La patogenesi del coinvolgimento del tratto GI, anche se non del tutto chiara, è legata ad angiopatia, disfunzione immunitaria e fibrosi.

- **Angiopatia:** vi sono evidenze di un minor flusso a livello mucosale, aumentata apoptosi endoteliale, infiltrati perivascolari e ispessimento della membrana basale, riscontrate in esofago duodeno e antro gastrico. L'infiammazione e il danno endoteliale e il conseguente rilascio di specie reattive dell'ossigeno (ROS), citochine infiammatorie e fattori di crescita causano il richiamo di linfociti T e B, riscontrati negli infiltrati perivascolari e macrofagi M2 a livello interstiziale. L'attivazione di queste cellule mantiene e amplifica l'infiammazione e il danno mediante l'ulteriore rilascio di ROS e citochine. IL4 promuove il differenziamento dei CD4+ in Th2, che mantengono la produzione di IL4, IL6 e IL13, che stimolano il differenziamento dei fibroblasti in miofibroblasti, cui segue la deposizione di collagene e fibrosi, provocando la dismotilità [46].
- **Immunità umorale:** le cellule B differenziate in plasmacellule producono anticorpi anti M₃-R, che si legano al recettore M₃ extracellulare delle cellule muscolari lisce dell'intestino. Ciò impedisce il legame con l'acetilcolina dopo il suo rilascio a livello della giunzione neuromuscolare, compromettendo la motilità intestinale [49]. IgG isolate nel sangue di pazienti con SSc sembrano interferire con l'innervazione colinergica delle cellule muscolari lisce intestinali, legandosi sia ai neuroni mioenterici sia alle cellule muscolari stesse nell'ambito della giunzione. Il blocco della trasmissione colinergica e dell'azione dell'acetilcolina è causa, oltre che della ridotta motilità, di miopatia e alterata risposta contrattile al danno [50]. La presenza di questi anticorpi anche in fase precoce è concorde al riscontro di alterazioni della motilità, in particolare esofagea, anche in caso di assenza di lesioni fibrotiche e di atrofia all'analisi istologica.
- **Immunità cellulo-mediata:** Reperti biotipici della mucosa gastrica riscontrano infiltrati linfocitari prevalentemente CD4+ con elevati livelli di espressione di markers di attivazione come VCAM-1 e ICAM-1. Ciò avvalorava l'ipotesi del loro ruolo fondamentale, in particolare dei Th2, nel sostenere l'infiammazione, promuovere l'attività umorale e stimolare i processi fibrotici mediante il rilascio di citochine [51].
- **Fibrosi:** La produzione di TGFβ da parte di fibroblasti e linfociti stimola la fibrosi attraverso vie SMAD dipendenti e SMAD indipendenti. Insieme all'endotelina prodotta dalle cellule endoteliali favorisce la conversione in miofibroblasti e l'induzione della produzione di collagene di tipo I e III. L'analisi di biopsie gastriche rileva infatti aumentati livelli di citochine pro-fibrotiche come TGFβ e CTGF e markers

fibroblastici come α SMA, oltre a un'elevata quantità di collagene I e III in muscolaris mucosae, sottomucosa e muscolare propria. Le qualità elastiche del collagene compromettono le capacità contrattili della parete intestinale e ne aumentano la rigidità [52].

In altri studi si evidenzia la perdita progressiva di telociti, cellule stromali necessarie per mantenere l'organizzazione architettonica della matrice extracellulare, a livello gastrico, intestinale, miocardico e polmonare in pazienti con SSc. La loro riduzione in numero è evidente soprattutto a livello delle zone fibrotiche e sembra inoltre correlata alla disfunzione di plessi mio-enterici e all'alterata propagazione della peristalsi [53].

Fibrosi, rigidità e perdita dell'attività contrattile favoriscono lo sviluppo di reflusso gastroesofageo con conseguente rischio di esofago di Barrett, alterata compliance gastrica e gastroparesi, malassorbimento, distensione del colon, alterata funzione degli sfinteri e proliferazione batterica. Dismotilità, accumulo di collagene e ridotta espressione di metalloproteasi-1 favoriscono inoltre lo sviluppo di diverticoli, rilevati in esofago, intestino e colon [54].

2.6.4.1. Cavità orale

La SSc comporta spesso alterazioni a livello oro-faringeo. Molto frequenti sono assottigliamento delle labbra (microcheilia) e riduzione della rima buccale (microstomia) dovuti alle lesioni cutanee del volto. Riscontro frequente sono anche xerostomia, inspessimento del frenulo sublinguale, allentamento del legamento periodontale con possibile perdita del dente e altre alterazioni faringee che ostacolano masticazione e deglutizione [55]. A livello mandibolare possono insorgere pseudoanchilosi, malocclusione dentale e riassorbimento osseo. Quest'ultimo in particolare, pur presentandosi solo in circa il 10% dei pazienti, può essere causa di complicanze quali frattura, osteomielite e nevralgia trigeminale ed è importante una diagnosi precoce [56].

2.6.4.2. Esofago

L'esofago è il tratto più colpito, essendo coinvolto in circa il 90% dei pazienti. I sintomi del suo interessamento comprendono pirosi, disfagia, odinofagia, reflusso e sintomi correlati a quest'ultimo come tosse cronica, asma, faringite, laringospasmo. Circa il 30% dei pazienti si presenta tuttavia asintomatico. La dismotilità interessa soprattutto i due terzi inferiori e coinvolge frequentemente lo sfintere esofageo inferiore (LES) che presenta tono ridotto. Ciò predispone all'insorgenza di malattia da reflusso, favorito anche dall'eventuale gastroparesi concomitante, e può favorire lo sviluppo di polmonite ab ingestis. Seppure i sintomi esofagei siano frequenti in entrambe le forme di SSc (limitata e diffusa) troviamo un'incidenza maggiore e spesso un quadro più avanzato nella dSSc. Alcuni studi dimostrano inoltre che la gravità della dismotilità e dei sintomi correlati è spesso associata alla durata della malattia dalla comparsa dei sintomi e all'entità dell'interstiziopatia [54]. Con la progressione di malattia da reflusso si instaurano frequentemente quadri di esofagite e esofago di Barrett con predisposizione allo sviluppo di adenocarcinoma [57]. La prevalenza di esofago di Barrett è circa del 12%, paragonabile a quella di tutti i soggetti con GERD, alcuni dati tuttavia indicano un maggior rischio di sviluppo di adenocarcinoma esofageo e cardiaco nei pazienti con SSc [54].

2.6.4.3. Stomaco

È colpito meno frequentemente, i sintomi principali causati dal suo interessamento sono sazietà precoce, pirosi, nausea, vomito, dolore epigastrico, episodi di emottisi e melena e spesso comporta un peggioramento del quadro di malattia da reflusso. Nelle fasi tardive possono comparire gastroparesi, emorragie e ectasia vascolare antrale. La sazietà precoce favorisce la malnutrizione mentre gli episodi di sanguinamento possono causare anemia.

L'ectasia vascolare antrale è caratterizzata dalla presenza di colonne di vasi dilatati a decorso lineare lungo la parete gastrica che conferiscono allo stomaco un aspetto ad anguria. La sua prevalenza nella SSc è tra il 5 e il 20% ed è principalmente un risultato dell'angiopatia, mostrando fisiopatologia immuno-mediata simile a quella di teleangectasie e fenomeno di Raynaud. Si manifesta solitamente con sanguinamenti lievi ed è spesso causa di anemia e sideropenia. Non è tuttavia raro che provochi sanguinamenti acuti più importanti e la necessità di correggere la volemia. Può essere trattata endoscopicamente con fotocoagulazione o legatura. In casi refrattari può essere considerata l'antrectomia.

La gastroparesi si presenta in circa il 50% dei pazienti ed è causa dell'angiopatia e della neuropatia. Si manifesta con sazietà precoce, gonfiore, nausea e vomito. Spesso è aggravata dalla presenza di GERD e favorisce la malnutrizione. Può esserci beneficio con l'uso di procinetici e di macrolidi, soprattutto in fase iniziale. Sono inoltre consigliate modificazioni nella dieta: frequenti piccoli pasti, riduzione di cibi grassi e un maggior introito di fibre. In fasi avanzate può essere necessaria la gastrostomia o la nutrizione parenterale [46].

2.6.4.4. Piccolo intestino

È il tratto più colpito dopo l'esofago, in questo caso i sintomi comprendono nausea e vomito, distensione e dolore addominale, diarrea, steatorrea e sintomi correlati a malassorbimento e carenze nutrizionali. Rigidità di parete, ridotta motilità e fibrosi spesso provocano quadri pseudo-occlusivi che possono essere aggravati dall'uso di oppiacei. Nel 45% dei pazienti circa si manifesta un'alterata proliferazione di batteri intestinali (SIBO), che in genere comporta un'accentuazione dei sintomi, in particolare diarrea e dolore addominale. Una terapia specifica sembra utile a ridurre la sintomatologia [58].

Una complicanza più rara è invece la pneumatosi cistica intestinale, caratterizzata dalla formazione di cisti multiple a contenuto gassoso a livello della sottomucosa o della sottosierosa. Si ritiene siano causate da un'alterata permeabilità della mucosa intestinale che permette il passaggio dei gas prodotti nel lume, il tutto favorito da un'aumentata pressione a seguito di quadri pseudo-occlusivi. La proliferazione batterica frequentemente associata a SS è inoltre coinvolta nella patogenesi attraverso una maggior produzione di gas a seguito di aumentati processi di fermentazione. Il tenue è il tratto più colpito ma può essere riscontrata anche in colon, duodeno e stomaco. È frequentemente asintomatica (reperto spesso incidentale) o associata a sintomi aspecifici come diarrea e dolore addominale, tuttavia la rottura di una cisti può causare pneumoperitoneo o più raramente un quadro di perforazione intestinale. Il gold standard per la diagnosi è la TC, permettendo l'individuazione di eventuale necrosi o perforazione. Tra i trattamenti previsti troviamo integrazione di liquidi ed elettroliti, nutrizione parenterale, ossigenoterapia, infusione di octreotide e antibiotici (tetracicline, ampicillina o metronidazolo). La chirurgia può essere necessaria in caso di peritonite o perforazione [59].

2.6.4.5. Colon e retto

Il colon è interessato nel 20-50% dei casi, i riscontri più frequenti sono ridotta motilità, aumentato tempo di transito e alterato riflesso gastro-colico [60]. Le manifestazioni tipiche sono diarrea, stipsi cronica, distensione addominale e pseudo-ostruzione. Sono possibili anche diverticolosi, teleangectasie, volvoli e stenosi. In quadri avanzati di dismotilità possono insorgere megacolon e perforazione che spesso rendono necessaria la chirurgia. Il coinvolgimento ano-rettale è invece presente in circa il 50-70% dei pazienti e si manifesta generalmente come costipazione, tenesmo e incontinenza. Quest'ultima si presenta in circa il 40% dei soggetti affetti da SSc ed è dovuta alla fibrosi, alla neuropatia e al danno delle cellule muscolari lisce dello sfintere interno, che presenta frequentemente un tono basale ridotto, un alterato riflesso inibitorio retto-ale, una minor compliance e un aumentato contenuto di collagene [54].

2.6.4.6. Fegato

Sembra esserci un'associazione tra SSc e colangite biliare primitiva (PBC), la prevalenza in soggetti sclerodermici è infatti del 2-22% mentre quella della popolazione generale è dello 0.04%. La CBP è una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata caratterizzata da flogosi e distruzione dei dotti biliari intraepatici. È frequentemente asintomatica agli esordi ma anche in fase precoce fosfatasi alcalina e γ GT risultano elevate. L'infiammazione e la fibrosi dei dotti non è uniforme e può presentare differenti livelli di gravità in aree diverse. La degenerazione delle vie biliari intraepatiche e la conseguente colestasi provocano danno progressivo del parenchima a monte fino all'instaurarsi di un quadro di colestasi generalizzata in cui il fegato appare della caratteristica colorazione verdastra. Il decorso clinico porta all'instaurarsi di un quadro cirrotico e di ipertensione portale, con le manifestazioni cliniche correlate quali ittero, steatorrea, xantelasmi, osteoporosi, sviluppo dei circoli collaterali, nevi aracnoidei, ascite, encefalopatia. In fase avanzata è in genere necessario ricorrere al trapianto di fegato. Incidono sulla mortalità in particolar modo insufficienza epatica e emorragia acuta da rottura di varici. La forma limitata della SSc e i casi con positività per anticorpi anti-centromero risultano più frequentemente associati mentre si rileva una minor prevalenza se sono presenti teleangectasia e calcinosi [54]. Alcuni studi hanno messo in luce una progressione più lenta della malattia e valori degli indici di colestasi meno elevati nei pazienti con SSc, un minor tasso di trapianti e di mortalità [61].

Frequente è anche l'insorgenza di epatite autoimmune, ipertensione portale idiopatica, cirrosi biliare primitiva, iperplasia nodulare rigenerativa.

2.6.4.7. Malnutrizione

Molti dei fenomeni patologici in sede gastro-enterica della SSc concorrono a creare un quadro di malnutrizione, in particolar modo fibrosi e atrofia della mucosa del tenue, malassorbimento e alterata motilità ma anche proliferazione batterica, alterazioni orali, diarrea, infiammazione cronica. Il rischio di svilupparla risulta correlato alla durata della malattia, alla sua diffusione soprattutto a livello gastro-intestinale, all'entità di reflusso gastro-esofageo e della gastroparesi, ai valori di emoglobina, alla microstomia e all'intensità di sintomi come distensione e dolore addominale [62].

La malnutrizione si riscontra in circa il 56% dei casi ed è frequentemente causa di un deterioramento delle condizioni generali e dello stato funzionale del paziente, favorendo la comparsa di depressione e disturbi dell'umore e incide negativamente su prognosi e qualità

della vita. Per monitorare lo stato nutrizionale è consigliato valutare periodicamente peso, BMI e valori di emoglobina, vitamina A, B9, B12, ferro e ferritina. Sono presenti, inoltre, score specifici per valutare il rischio di malnutrizione in pazienti sclerodermici come il SSc-GIT2.0, che valuta reflusso, distensione addominale, diarrea, incontinenza, costipazione, dolore, benessere psico-emotivo (emotional wellness) e funzionalità sociale. In quadri avanzati può rendersi necessaria la nutrizione parenterale o tramite sondino naso-gastrico [46].

2.6.5. Cuore

È uno degli organi colpiti più precocemente e, anche se in fase iniziale vi è spesso assenza di segni e sintomi, la cardiopatia sclerodermica si associa a cattiva prognosi e difficoltà nella gestione del paziente. Il cuore può essere coinvolto primariamente (fibrosi cardiaca, miocardite, coronaropatia, pericardite, alterazioni del sistema di conduzione, aritmie, scompenso) o secondariamente alla patologia polmonare o renale. Il primo riscontro di danno cardiaco derivato da SSc risale a un'autopsia del 1926 in cui si videro alterazioni a livello coronarico, miocardico e pericardico. La prevalenza di cardiopatia è tra il 15 e il 35% e si stima sia causa del 27% delle morti [63]. Il danno insorge a seguito dell'angiopatia coronarica e conseguenti riduzione del flusso e ischemia [64]. A questi si aggiungono successivamente processi fibrotici a carico del miocardio che favoriscono l'insorgere di scompenso diastolico e sistolico. Entrambi i ventricoli possono essere coinvolti, spesso con una distribuzione a chiazze delle lesioni, e presentare ridotto riempimento diastolico, aumento dello spessore di parete e alterata motilità ventricolare sistolica [65].

Le principali alterazioni cardiache sono riassunte nella Tab. 2.3.

	Patologia	Prevalenza in SSc (%)	Sintomatologia
Aritmie	Sopraventricolare	66	Palpitazioni, faticabilità, sincope, extrasistoli, tachicardia.
	Battiti ventricolari prematuri multiformi	40	
	Ventricolare	90	
	Blocco di branca sinistro	16	
	Blocco AV 1° grado	8	
Pericardio	Versamenti	78	Angina, dispnea, febbre, ipotensione, comparsa polso paradossale, congestione polmonare, shock, edemi.
	Pericardite	77,5	
	Tamponamento cardiaco	raro	
	Pericardite costrittiva	rara	
Insufficienza	Ventricolo destro	69	Dispnea, ortopnea, dispnea parossistica notturna, edemi declivi, turgore giugulari.
	Ventricolo sinistro	46	
	Scompenso cardiaco	20	
Patologie valvolari	Prolasso mitrale	20	Segni e sintomi classici della disfunzione specifica
	Prolasso tricuspide	Raro	
	Prolasso aortica	5	
	Stenosi aortica	raro	

Tab, 2.3 - principali patologie cardiache nella SSc [63].

2.6.5.1. Aritmia

Complicanza cardiaca più frequente e responsabile di circa il 6% della mortalità. È risultato della combinazione degli effetti di danno microangiopatico, fibrosi miocardica, edema del miocardio e disfunzione autonoma. Anche alcuni farmaci usati nella SSc possono favorirne l'insorgenza, in particolare il metotrexate [63].

Le forme più frequenti risultano essere aritmia sopraventricolare, battiti ventricolari prematuri multiformi e aritmie ventricolari. Possono insorgere anche disturbi della conduzione quali BBD, BBS e BAV. I sintomi più comuni sono faticabilità, palpitazioni, episodi di sincope, tachicardia. Aritmie e disturbi della conduzione possono inoltre essere causa di fibrillazione ventricolare e morte cardiaca improvvisa. Per rilevare aritmie vengono comunemente usati ECG e ECG Holter 24h, una diagnosi precoce e la corretta terapia permettono di ritardare la progressione e migliorare la prognosi [63].

La terapia nei pazienti con SSc è sostanzialmente analoga a quella della popolazione generale [65], tuttavia possono essere necessari accorgimenti a seconda del coinvolgimento di altre sedi. Ad esempio, l'amiodarone può peggiorare il quadro di fibrosi polmonare e i beta-bloccanti possono aggravare l'entità del fenomeno di Raynaud. A seconda del caso possono essere considerati: terapia ablativa, impianto di pacemaker e cardiovertore-defibrillatore impiantabile [63].

2.6.5.2. Pericardio

Il coinvolgimento del pericardio è frequente (circa 40% all'ecocardio) tuttavia i sintomi sono spesso lievi o assenti.

Le manifestazioni più comuni sono versamento pericardico, pericardite acuta, pericardite costrittiva e tamponamento cardiaco. Alterazione a carico del pericardio e la presenza di versamenti sono fattori prognostici negativi, in particolar modo per pazienti con ipertensione polmonare in fase avanzata ed è importante fare diagnosi del coinvolgimento di questa sede anche in fase precoce. Versamenti pericardici possono inoltre favorire ischemia della corticale renale e portare a IRA. L'ecocardiografia può essere usata per individuare i versamenti, l'ECG può mostrare anomalie indicative di patologia pericardica [63].

2.6.5.3. Miocardio

Il coinvolgimento miocardico è un importante predittore di mortalità [63], portando spesso a insufficienza ventricolare sistolica e diastolica, riduzione della FE e scompenso. Anche in questo caso le alterazioni sono causate dalla fibrosi, derivante da accumulo di collagene nell'interstizio e angiopatia delle arterie intramiocardiche. La microangiopatia e fenomeni di vasospasmo inoltre sono spesso causa di eventi ischemici e danno da ischemia-riperfusione. Il pattern a mosaico della fibrosi è patognomonico. I depositi di emosiderina sono solitamente assenti e possono essere rilevate bande necrotiche anche a livello dell'area subendocardica, generalmente risparmiata in ischemie da processi aterosclerotici [66].

Oltre a favorire lo scompenso cardiaco la fibrosi può essere anche causa di aritmie e disturbi della conduzione. Circa il 20-25% dei pazienti sviluppa un quadro di scompenso cardiaco congestizio, presentando le manifestazioni tipiche quali dispnea, ortopnea, edemi declivi, turgore delle giugulari. La presenza di aree fibrotiche può essere rilevata all'ECG, l'ecodoppler è invece indicato per valutare alterazioni della motilità e del riempimento e stimare la riduzione della FE [63]. Calcio-antagonisti e ACE-inibitori si sono rivelati efficaci nel migliorare la

perfusione e limitare la progressione della degenerazione [67]. I Ca-antagonisti e in particolare i diidropiridinici sembrano prevenire il danno da microangiopatia, tuttavia possono essere controindicati in caso di ipertensione polmonare [66].

2.6.5.4. Disfunzioni valvolari

Contrariamente a quanto accade in altre patologie immuno-mediate il coinvolgimento valvolare non è frequente nella SSc, ne sono tuttavia stati riportati casi, in particolare di prollasso della mitrale e stenosi e prollasso dell'aortica [68].

2.6.5.5. Endocardite

Rara ma possibile soprattutto in fase avanzata di danno miocardico. Nei casi di endocardite segnalati è frequente il riscontro di vegetazioni a livello valvolare, soprattutto mitrale e aortica, con possibile coinvolgimento delle corde tendinee, insufficienza e prollasso [66].

2.6.6. Rene

Un coinvolgimento renale è presente nel 60-80% dei casi, tuttavia generalmente non si apprezzano sintomi clinici. In circa il 50% degli asintomatici si riscontrano segni di danno renale quali proteinuria, elevazione della creatinina e ipertensione [69].

Tra le cause del danno in questa sede troviamo angiopatia, cause iatrogene (es. ciclosporina), e glomerulonefrite. Le manifestazioni segnalate comprendono: crisi renale sclerodermica, glomerulonefrite MPO-ANCA associata, nefropatia da anticorpi anti-fosfolipidi, riduzione della VEGF isolata, microalbuminuria e proteinuria. La presenza di interessamento renale è un fattore prognostico negativo e si associa ad un aumento della mortalità per ipertensione polmonare [70].

2.6.6.1. Crisi renale sclerodermica (SRC)

Una delle complicanze più note della SSc, si manifesta come insorgenza acuta di ipertensione, aumento della reninemia, microangiopatia trombotica e insufficienza renale. Sono fattori di rischio la forma diffusa, la positività a Ab anti-polimerasi III, rapida progressione delle lesioni cutanee, l'uso di corticosteroidi [70], proteinuria, ipertensione cronica, VES elevata e presenza di concomitanti patologie renali croniche. Alcuni studi hanno proposto ACE inibitori e calcio antagonisti come possibile terapia preventiva nei pazienti ad alto rischio per via della loro efficacia nella terapia della SRC, ma senza ottenere risultati significativi [71].

Circa il 10-20% dei casi di dSSc sviluppa SRC, mentre nella forma limitata è più rara (1% circa). Nei reperti biotipici si riscontrano iperplasia mucosale e necrosi fibrosa di arterie intralobulari e arcuate, nelle fasi avanzate si osserva danno ischemico a livello glomerulare. Tuttavia, le lesioni vascolari, pur correlandosi frequentemente ad aumento della renina ematica, non sono necessariamente associate a SRC [70].

L'uso di ACE inibitori ha migliorato notevolmente la prognosi riducendo il rischio di IR e ha aumentato la sopravvivenza a 5 anni dal 10 al 65% [72].

2.6.6.2. Glomerulonefrite MPO-ANCA associata

Si differenzia dalla precedente per la presentazione subacuta e la più forte associazione alla forma limitata. Si manifesta come ipertensione e proteinuria e progredisce a IR. Si ritiene sia causata da angiopatia e danno endoteliale mediato da ANCA. Non risponde agli ACE inibitori ma agli steroidi. La biopsia è utile per escludere la SRC nei casi dubbi [72].

2.6.7. Articolazioni

L'artropatia è molto frequente nei pazienti con SSc e spesso incide negativamente sulla qualità della vita. Le manifestazioni includono artralgie, rigidità, poliartrite, contratture e interessamento tendineo [73]. Possono essere colpite tutte le articolazioni ma più frequentemente sono coinvolte dita, polsi e caviglie. A livello radiografico possono essere riscontrate lesioni simili a quelle dell'artrite reumatoide (erosioni, riduzioni spazio articolare) e alterazioni più tipiche (deformità in flessione, segni di frizione tendinea). Frequente è la presenza di calcinosi [74].

Infiammazione e fibrosi delle guaine peritendinee possono simulare un'artropatia, sono inoltre responsabili degli sfregamenti tendinei, più frequenti nella forma limitata. Oltre all'RX anche ecografia e MRI si rivelano utili nell'individuare e nel valutare l'entità di artropatia, erosioni, sinovite e altre alterazioni articolari [75].

2.6.8. Muscoli e ossa

La miopatia è frequente nella sclerodermia e si associa a disabilità e peggioramento della qualità della vita. La prevalenza è di circa il 25%, tuttavia il riscontro di debolezza muscolare è molto variabile [35]. La miopatia nella SSc può essere secondaria a eziologia non immuno-mediata come disuso, malnutrizione e neuropatia, o derivare da danno infiammatorio fino a quadri di sindromi in overlap con polimiosite e dermatomiosite, rientrando nei criteri diagnostici di queste patologie [76]. Sono di frequente riscontro riduzione del tono muscolare, aumento enzimi muscolari (CK, LDH) e alterazioni elettromiografiche come potenziali polifasici e segni di denervazione (quest'ultimi associati a sindromi overlap). Sembra inoltre esserci associazione a anticorpi anti-Scl70 e anti-U3-RNP. A livello istologico si riscontrano fibrosi (prevalentemente in sede perimisiale ma estesa anche all'endomisio), edema, necrosi e possibili processi infiammatori con infiltrati [35]. In particolare, si possono riconoscere quattro diversi patterns istologici, adottati dalla European Neuro Muscular Centre: polimiosite, dermatomiosite, miopatia necrotizzante, miosite non specifica. Tuttavia, non tutti i casi rientrano in questa classificazione, è in fatti possibile riscontrare quadri esclusivamente fibrotici e quadri da denervazione. Per classificare istologicamente le lesioni si usa lo schema riportato in Tab. 2.4.

A	Infiltrati endomisiali di cellule T CD8+ che invadono le fibre muscolari non necrotiche	<input type="checkbox"/>
B	Infiltrati endomisiali di cellule T CD8+ che non invadono le fibre muscolari non necrotiche	<input type="checkbox"/>
C	Atrofia perifascicolare	<input type="checkbox"/>
D	Infiltrati infiammatori perivascolari e perimisiali	<input type="checkbox"/>
E	Infiltrati endomisiali di cellule T CD8+ che non circondano né invadono le fibre muscolari	<input type="checkbox"/>
F	Fibre necrotiche predominanti, scarsi infiltrati perivascolari, assenti infiltrati perimisiali	<input type="checkbox"/>
G	Incremento del tessuto connettivo	<input type="checkbox"/>
H	Fibre atrofiche angolari esterasi-positivo	<input type="checkbox"/>
Polimiosite se A o B ma non C		Miopatia necrotizzante se F
Dermatomiosite se A o B e C		Fibrosi se solo G
Miosite non specifica se D o E		Denervazione se solo H

Tab, 2.4 – criteri per la classificazione delle lesioni muscolari [76].

Alcuni studi rilevano una ridotta densità ossea e un aumentato rischio di osteoporosi nei pazienti con SSc, probabilmente correlato a deficit di vitamina D e favorito dall'eventuale terapia steroidea. È quindi consigliato monitorare la densità ossea e i livelli di vitamina D [77].

2.7. Diagnosi

La SSc presenta frequentemente un quadro clinico caratteristico, in particolar modo se presenti le lesioni cutanee, e spesso non insorgono rilevanti problemi diagnostici. Tuttavia, la variabilità sintomatologica può causare ritardo nella diagnosi, soprattutto in fase precoce. La prima manifestazione è generalmente il fenomeno di Raynaud, manifestazione che può essere isolata o correlata ad altre patologie. Risultano quindi utili ai fini diagnostici anticorpi e capillaroscopia, che possono far porre il sospetto di SSc.

Nel 2013 l'American College of Rheumatology (ACR) e l'European League Against Rheumatism (EULAR) hanno sviluppato in collaborazione dei nuovi criteri classificativi (Tab. 2.5), nell'ottica di ottenere un criterio standardizzato e più sensibile in fase precoce rispetto ai criteri del 1980. Con questi ultimi, infatti, circa il 20% dei pazienti in fase precoce con lesioni cutanee limitate non era incluso. Oltre a ciò, rispetto al 1980 sono progredite le conoscenze sugli autoanticorpi, sulle alterazioni alla capillaroscopia e sulle differenze delle due principali forme della SSc. L'intento delle due associazioni nello sviluppare questi criteri era quindi poter includere un maggior numero di pazienti in fase sia precoce che avanzata, includere nei criteri manifestazioni vascolari, fibrotiche e immunologiche e una maggior praticità nella pratica clinica [78].

Reperto		Punteggio
Sclerosi cutanea delle dita di entrambe le mani esteso prossimalmente fino alle articolazioni metacarpo-falangee (MCF)		□ 9
Sclerosi cutanea dita (solo punteggio più alto)	“Puffy fingers”	□ 2
	Sclerodattilia (fino a MCF)	□ 4
Lesioni digitali (solo punteggio più alto)	Ulcere	□ 2
	Cicatrici	□ 3
Teleangectasia		□ 2
Anomalie alla capillaroscopia		□ 2
Polmoni (punteggio massimo 2)	Ipertensione polmonare	□ 2
	Interstiziopatia	
Fenomeno di Raynaud		□ 3
Autoanticorpi (punteggio massimo 3)	Anti-centromero	□ 3
	Anti-topoisomerasi I	
	Anti-RNA polimerasi III	

Tab. 2.4 – criteri ACR/EULAR del 2013 [78].

Con un punteggio di 9 o superiore un paziente rientra nei criteri.

La sclerosi cutanea non deve essere cicatriziale da trauma pregresso o dovuta ad altre cause (morfea, scleromixedema, GVHD, lichen, diabete). Anomalie tipiche alla capillaroscopia sono megacapillari e aree avascolari, con o senza emorragie perivascolari. L’ipertensione polmonare va diagnosticata con cateterismo cardiaco destro, l’interstiziopatia va riscontrata alla TC o alla RX con localizzazione prevalentemente basale o all’esame obiettivo con rumori tipici all’auscultazione non dovuti ad altre cause, come scompenso cardiaco congestizio [78].

2.8. Terapia

Per via della variabilità e complessità clinica il trattamento della SSc è spesso complicato, nonostante il progresso delle terapie delle complicazioni organo-specifiche. La strategia terapeutica deve tener in considerazione sia le manifestazioni più comuni come quelle cutanee, polmonari e gastroenteriche, ma anche complicanze più rare che possono impattare sulla sopravvivenza, ad esempio quelle cardiache o renali [79]. La terapia sarà quindi volta sia al controllo dei sintomi sistemici sia al trattamento delle complicanze dovute all’interessamento di organi specifici. In particolare trovano uso: ciclofosfamide, micofenolato, azatioprina, biologici (anti-CD20 in particolare), calcio antagonisti (in particolare per ipertensione polmonare e ulcere digitali), ACE inibitori (efficaci nella crisi renale sclerodermica) [80].

2.8.1. Terapia patologie polmonari

2.8.1.1. Interstiziopatia

La terapia dell'interstiziopatia si basa principalmente su micofenolato, ciclofosfamide, azatioprina e rituximab.

Micofenolato (MPM): usato comunemente per l'interstiziopatia, Alcuni studi ne hanno evidenziato l'efficacia nello stabilizzare e in alcuni casi migliorare la FVC [81]. Vi sono inoltre evidenze non solo del miglioramento dei test spirometrici (FVC e DL_{CO}) ma anche dei sintomi dispnoici e dell'estensione delle aree fibrotiche alla TC con terapia di 24 mesi, con risultati migliori nel primo anno ma con efficacia rilevante anche nel secondo e con riduzione della mortalità a 5 anni. Risulta efficace anche nel trattare le lesioni cutanee, favorendo la riduzione della loro estensione e spessore [82].

Ciclofosfamide (CYC): ha efficacia dimostrata nel limitare la progressione di ILD nella SSc. Studi riportano infatti ridotta insorgenza di dispnea, risultati migliori ai test spirometrici e riscontro di livelli inferiori di fibrosi alle immagini TC dopo 12 mesi di terapia orale in confronto al placebo. Non sono state riscontrate tuttavia differenze significative tra i due gruppi (CYC orale e placebo) nel riscontro di lesioni a vetro smerigliato e aree di polmone a favo d'alveare. Sembrano inoltre rilevanti gli effetti avversi, in particolare leucopenia e neutropenia [83].

Altri studi mettono invece in dubbio l'efficacia a lungo termine della terapia orale non evidenziando ai test di funzionalità respiratoria un vantaggio rilevante della terapia a un anno dalla fine dei 12 mesi di trattamento, con valori di FVC e TLV analoghi a quelli del gruppo placebo dopo 24 mesi [84]. Presenta tuttavia effetti avversi rilevanti quali leucopenia, anemia, trombocitopenia, ematuria, polmoniti [81].

Rituximab (RTX): Ha dimostrato anch'esso efficacia nel migliorare la funzionalità polmonare, risulta tuttavia più efficace nel trattamento delle lesioni cutanee e dei sintomi artralgici. Tra gli effetti avversi sono segnalati: reazioni all'infusione, prurito, febbre, nausea, vomito, cefalea, vertigini, sepsi, tossicità polmonare e cardiaca. Le reazioni all'infusione sono tuttavia generalmente più lievi e rare nel trattamento di patologie immunomediate rispetto all'uso in malattie ematologiche. Gli effetti avversi sono comunque reversibili con la sospensione della terapia [85].

Trapianto di cellule staminali emopoietiche: ha dimostrato efficacia nello stabilizzare la funzionalità polmonare e deve essere considerato in pazienti selezionati con patologia rapidamente progressiva [80].

2.8.1.2. Ipertensione polmonare

L'ipertensione polmonare è invece trattata principalmente con inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5i) in combinazione con gli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA). In fase avanzata può essere necessario ricorrere al trapianto di polmoni, eventualmente in associazione con quello cardiaco [86]. Sia PDE5i che ERA hanno dimostrato efficacia nel migliorare la sintomatologia e nel ridurre il peggioramento clinico. L'epatotossicità degli ERA può tuttavia indurre la sospensione ed è consigliato monitorare i valori degli indici di funzionalità epatica. Possono inoltre provocare edemi, anemia, cefalea e palpitazioni. Tra gli effetti avversi degli PDE5i troviamo invece dispepsia, diarrea, cefalea e mialgia [80].

2.8.2. Trattamento fenomeno di Raynaud

I farmaci più frequentemente usati sono i calcio antagonisti diidropiridinici. Molti studi hanno infatti dimostrato l'efficacia di Nifedipina e Nicardipina nel ridurre il numero e l'intensità dei fenomeni ischemici ed è consigliato il loro uso in prima linea. Gli effetti avversi più comuni sono ipotensione, vertigini, cefalea, edemi.

Gli PDE5i hanno dimostrato un'efficacia moderata nel ridurre frequenza, intensità e durata degli episodi e sono consigliati nei pazienti che non rispondono ai farmaci di prima linea.

Altri studi hanno evidenziato l'efficacia di Iloprost nel controllare e prevenire gli episodi ischemici, risultando più efficace in forma endovenosa ed è consigliato in terza linea [80].

2.8.3. Trattamento delle lesioni cutanee

I farmaci più usati sono metotrexate, ciclofosfamide, micofenolato e rituximab. La terapia per le ulcere cutanee invece prevede principalmente l'uso di Iloprost e PDA5i, gli antibiotici sono invece usati in caso di sovrainfezione. Risultano inoltre utili bendaggi e pulizia meccanica.

2.8.3.1. Sclerosi cutanea

Metotrexate (MTX): ha dimostrato efficacia nel controllare la sclerosi cutanea, con miglioramento significativo al mRSS. È consigliato il suo utilizzo soprattutto in fase precoce, dove si dimostra più efficace. Pur essendo usato solitamente a dosi inferiori di quelle per il trattamento di altre patologie autoimmuni, il Metotrexate presenta effetti avversi rilevanti quali pancitopenia, tossicità epatica, teratogenicità, tossicità polmonare [80].

CYC: ha dimostrato efficacia nel ridurre l'entità delle lesioni cutanee, soprattutto se in fase avanzata, portando in media a una riduzione di 5 punti al mRSS, con efficacia sia orale che endovena. Alcuni studi rilevano una maggior efficacia e miglior tollerabilità della terapia in bolo. È consigliato in seconda linea dopo il MTX o nei casi in cui questo è controindicato [87].

Rituximab: considerato il ruolo dei linfociti B nella patogenesi delle lesioni cutanee è frequente l'uso di anticorpi monoclonali anti-CD20. RTX in particolare si dimostra efficace nel ridurre l'ispessimento cutaneo, sempre valutato tramite mRSS, e il numero di miofibroblasti riscontrabili nelle biopsie cutanee [88].

Altri biologici: Tocilizumab ha dimostrato efficacia nel ridurre le lesioni cutanee, gli indici di flogosi (VES e PCR), la fibrosi e l'espressione di geni associati al differenziamento dei macrofagi M2. Alcuni studi hanno invece rilevato un effetto positivo di Fresolimumab sulla sclerosi cutanea, riscontrando riduzione del numero di miofibroblasti e dell'espressione di geni e biomarker correlati alla fibrosi [89].

Micofenolato: oltre all'efficacia nel trattamento della fibrosi polmonare si dimostra utile nel controllare o ridurre la sclerosi cutanea. Studi dimostrano infatti riduzione significativa del punteggio al Rodnan skin score in pazienti in terapia con dosi di mantenimento di 2g/die. Nelle biopsie cutanee si riscontra una riduzione dell'espressione di geni correlati alla fibrosi dopo trattamento con micofenolato [90].

Steroidi: diversi studi hanno dimostrato un aumento dell'efficacia della terapia con CYC se in combinazione con CS a basse dosi (10mg/die prednisone equivalente), con miglioramento significativo al mRSS dopo un anno di terapia. Altri studi evidenziano una maggior efficacia se alla terapia combinata si aggiunge la plasmaferesi, ottenendo punteggi migliori rispetto ai

controlli con solo terapia farmacologica. È tuttavia gravata da rischio di infezione o di reazioni allergiche. L'uso di steroidi deve essere valutato considerando il rischio di insorgenza di crisi renale sclerodermica [91].

2.8.3.2. Ulcere

Iloprost: la terapia eV ha dimostrato efficacia nel trattare e prevenire la formazione di ulcere, con riduzione significativa del numero rispetto al placebo. La terapia orale risulta meno efficace, è quindi consigliata la terapia eV nei casi di pazienti con ulcere che non rispondono alle terapie orali.

PDE5i: efficaci nella guarigione delle ulcere e nella loro prevenzione. Alcuni studi ne hanno dimostrato un effetto significativo rispetto al placebo e devono essere considerati sia come terapia preventiva che come trattamento di ulcere presenti [80].

2.8.4. Trattamento manifestazioni articolari

Le opzioni più efficaci nel trattare l'artrite infiammatoria risultano essere FANS, MTX e idrossiclorochina. È frequente anche l'uso di steroidi a basse dosi (<7,5g/die di prednisone o equivalente), tuttavia il loro utilizzo può essere controindicato nella SSc, possono infatti favorire l'insorgenza di SRC. Risultano inoltre efficaci Rituximab e Tocilizumab, e il loro uso è consigliato in particolare nei casi refrattari o nei quadri di overlap con artrite reumatoide [86].

2.8.5. Terapia delle manifestazioni gastro-enteriche

La terapia dell'interessamento di questa sede comprende principalmente il trattamento della GERD, l'uso di procinetici, il trattamento della SIBO e la terapia delle patologie epatiche. Oltre a ciò risultano importanti le modificazioni di dieta e dello stile di vita, adottando comportamenti atti a ridurre o controllare la sintomatologia. È importante prestare attenzione all'idratazione e all'igiene orale e vi sono trattamenti riabilitativi per gestire la microstomia. Nel caso di GERD è importante mantenere l'ortostatismo nelle tre ore successive ai pasti ed evitare alcool, tabacco e cibi che possano peggiorare l'entità dei sintomi. In caso di gastroparesi risulta utile ridurre l'entità dei pasti ed evitare cibi ad alto residuo. Se presente costipazione può essere utile aumentare l'apporto di fibre ma può essere controindicato in presenza di SIBO. Alcuni esercizi fisioterapici del pavimento pelvico possono essere utili per trattare l'incontinenza. È inoltre importante monitorare i valori di elettroliti e vitamine, compensando eventuali carenze. La nutrizione enterale è sempre preferibile, tuttavia, in casi avanzati può essere necessaria quella parenterale [60].

PPI: efficaci per il trattamento della GERD nella popolazione generale, seppur in mancanza di forti rilevanze sulla loro efficacia nella SSc, i risultati di alcuni studi portano a consigliare il loro uso per trattare i sintomi e le lesioni esofagee correlate al reflusso. Il trattamento a lungo termine può tuttavia favorire il malassorbimento e aumentare il rischio infettivo [80].

Procinetici: ogni tratto del tubo digerente può andare incontro a dismotilità. È bene ricordare che alcuni farmaci (anticolinergici, Ca-antagonisti, oppiacei) possono favorirne l'insorgenza e può essere necessario, se possibile, sospenderli. In caso sia necessario l'uso di oppiacei nella terapia antalgica il Tramadolo è consigliabile in quanto meno legato ad alterazioni della motilità gastro-intestinale.

Tra i procinetici più usati troviamo:

- Metoclopramide: antagonista del recettore D2 per la dopamina, favorisce la peristalsi a livello duodeno-digiunale, aumenta il tono del LES, l'ampiezza e l'intensità delle contrazioni gastriche e favorisce il rilassamento pilorico. Può dare effetti avversi neurologici, in particolare discinesie.
- Domperidone: altro D2-antagonista efficace nella gastroparesi diabetica, ha meno effetti avversi del precedente a causa della sua ridotta possibilità di passare la barriera emato-encefalica. Può essere considerato il suo uso nella SSc come alternativa alla metoclopramide. Può causare iperprolattinemia.
- Cisapride: 5HT-4 agonista, favorisce il rilascio di acetilcolina a livello del plesso mioenterico. È efficace nell'aumentare la motilità esofagea, il tono del LES, l'intensità e l'ampiezza delle contrazioni gastriche e favorisce lo svuotamento gastrico [60]. Questo farmaco sembra tuttavia associato ad allungamento del tratto QT e favorisce l'insorgenza di aritmie, motivo per cui in molti paesi è stato ritirato [80].
- H2 antagonisti: riducono la produzione di HCl a livello gastrico, alcuni studi rilevano anche una loro efficacia nell'aumentare la motilità gastrica (in particolare Ranitidina) e il tono del LES (Famotidina).

In caso di mancata risposta all'uso dei precedenti, Omeprazolo e antibiotici sembrano essere utili nell'aumentare la motilità e il loro uso può essere considerato [60].

Terapia della SIBO: Il trattamento della dismotilità e una dieta adeguata possono essere sufficienti. In caso contrario gli antibiotici si dimostrano efficaci nel ridurre i sintomi, in particolare fluorochinoloni, metronidazolo, amoxicillina-clavulanato e tetracicline. Per evitare una terapia sistemica ed eventuali effetti collaterali è consigliato usare antibiotici non assorbibili (Rifaximib) per via enterale [60].

Trattamento PBC: il gold standard per i pazienti con alterazione degli indici di colestasi è l'acido ursodesossicolico (UDCA), che risulta efficace proteggendo i colangiociti dall'effetto tossico degli acidi biliari e riducendo l'apoptosi di epatociti e colangiociti. Alcuni studi dimostrano una riduzione dei livelli di bilirubina, ALP, γ -GT e colesterolo nel siero a seguito della terapia con UDCA, nonché una ridotta progressione del danno a livello istologico rispetto al placebo [92].

2.8.6. Terapia complicanze renali

La terapia della crisi renale sclerodermica prevede principalmente l'uso di ACE inibitori. Alcuni studi hanno riscontrato un aumento significativo della sopravvivenza a 1 e a 5 anni (dal 15 e 10% al 75 e 65%). Altri studi hanno ottenuto risultati analoghi e l'uso di questi farmaci ha portato a un notevole aumento della sopravvivenza in una complicanza che prima era gravata da prognosi infausta. La terapia deve essere continuata fintanto che è presente una possibilità di miglioramento della funzionalità renale. Non vi è invece evidenza che l'uso preventivo di ACE inibitori possa ridurre il rischio di sviluppare SRC o migliorarne la prognosi qualora insorga. L'uso di steroidi sembra favorirne l'insorgenza, studi retrospettivi mostrano che un'elevata percentuale di pazienti con SRC erano stati trattati precedentemente con questi farmaci. Il loro uso per l'interstiziopatia o la sclerosi cutanea deve quindi essere limitato [80].

2.9. Prognosi

La prognosi nella SSc è strettamente legata al coinvolgimento viscerale. Complicanze a seguito dell'interessamento polmonare, renale e cardiaco sono le principali cause di mortalità, in particolar modo nella forma diffusa. Nella forma limitata l'ipertensione polmonare incide maggiormente nel peggiorare la prognosi. La sopravvivenza a 5 anni, stimata in diversi studi di coorte, è circa dell'85%, quella a 10 anni circa del 70%. Si riscontra una mortalità superiore nel sesso maschile e nei pazienti con positività per anticorpi anti-scl70. Altri fattori prognostici negativi noti sono la forma diffusa, rapidità e entità dell'interessamento polmonare, cardiaco e renale, età di esordio, presenza di teleangectasie, punteggio al test 6MWD, patologie valvolari, presenza di proteinuria, malignità, positività per determinati anticorpi [93].

Le principali cause di morte risultano essere legate a fibrosi e ipertensione polmonare, scompenso cardiaco, aritmie, insufficienza renale, infezioni (polmoniti, sepsi), emorragie gastro-intestinali [94].

3. Vaccino antinfluenzale

3.1. Influenza

Il virus influenzale è un virus stagionale a RNA che può causare da lievi sintomi delle vie respiratorie superiori fino a gravi infezioni polmonari, con una mortalità non indifferente nei pazienti a rischio. Si stima provochi circa 3-5 milioni di casi gravi e 250.000-500.000 morti l'anno a livello mondiale [95].

3.1.1. Classificazione

Sono conosciute quattro categorie di virus influenzale:

- Influenza virus A: gli unici a causare pandemie, sono suddivisi ulteriormente in base alla combinazione di emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) che presentano sulla superficie. Ad esempio, il virus implicato nella pandemia del 2009 è l'H1N1.
- Influenza virus B: non è diviso in sottotipi ma si riconoscono due ceppi principali: B/Yamagata e B/Victoria.
- Influenza virus C: più raro, generalmente causa solo sintomi lievi, non è di importanza rilevante a livello epidemiologico.
- Influenza virus D: non sono noti casi di infezione umana [96].

Il virus, in particolare il tipo A, è caratterizzato da notevole variabilità genetica. Il materiale genetico (RNA) presenta infatti ridotti meccanismi di correzione degli errori e le mutazioni si accumulano progressivamente. In uccelli marini e pipistrelli, che ne sono reservoir naturale, il virus A va in contro generalmente a scarsa evoluzione, provocando malattia inapparente. Tuttavia quando infetta altri uccelli e mammiferi, uomo compreso, può evolvere rapidamente, provocando fenomeni epidemici e pandemici. Studi sieroarcheologici dimostrano infatti che le principali pandemie influenzali dell'ultimo secolo sono avvenute a seguito di mutazioni che hanno indotto sulla superficie virale l'espressione di HA e NA verso le quali la popolazione

aveva scarsa o nulla immunità. È quindi importante monitorare i virus circolanti per individuare i ceppi prevalenti e valutare la suscettibilità della popolazione mediante i livelli antigenici, per permettere la produzione di vaccini più efficaci [97].

3.1.2. Sintomatologia

I sintomi più comuni sono febbre, malessere, tosse solitamente secca, cefalea, mialgia e artralgia. La tosse può permanere per due settimane o più, nella maggioranza dei casi c'è guarigione nell'arco di una settimana senza che sia necessaria l'attenzione del medico, tuttavia, soprattutto nei pazienti a rischio, il virus influenzale può causare sintomi gravi e rendere necessaria l'ospedalizzazione. Sono considerati a rischio soggetti di età superiore a 65 anni, donne in gravidanza, bambini al di sotto dei 59 mesi, soggetti con patologie croniche (malattie cardiache, polmonari ed epatiche, malattie infiammatorie croniche, neoplasie, patologie ematologiche) e soggetti immunodepressi (HIV, terapie immunosoppressive, condizioni genetiche) [96]. Nei soggetti a rischio la patologia ha frequentemente decorso più grave, interessando in maniera importante le basse vie respiratorie e con rischio di sovrainfezione batterica [95]. Possono presentarsi inoltre, soprattutto in pazienti a rischio, varie manifestazioni extrapolmonari, come rabdomiolisi, miocardite, eventi cardio e cerebro-vascolari, encefalite, TTP, HUS, danno epatico, glomerulonefrite e sindrome di Guillain-Barré [4].

3.1.3. Terapia

Pazienti con sintomi gravi (polmonite, sepsi) con sospetto o certezza di infezione da virus influenzale devono essere sottoposti a terapia antivirale. Gli inibitori della neuraminidasi risultano essere i più efficaci e dovrebbero idealmente essere prescritti entro le 48 ore dall'insorgenza dei sintomi per massimizzarne l'efficacia. Il trattamento deve durare almeno 5 giorni e può essere continuato fino al miglioramento clinico. È sconsigliato l'uso di corticosteroidi, a meno che non sia necessario per altra causa, in quanto favoriscono eventuali sovrainfezioni. Per tutti i virus circolanti sono segnalate resistenze ad Amantadina e Rimantadina, ne è quindi sconsigliato l'uso in monoterapia. La vaccinazione è consigliata per tutti i soggetti a rischio e si dimostra efficace per ridurre sensibilmente la probabilità di contagio, talvolta anche quando il virus non corrisponde esattamente a quello del vaccino. I vaccini antinfluenzali sono prevalentemente a virus inattivato e sono solitamente tetravalenti (in genere i due virus A e i due B più rappresentati). L'efficacia è tanto maggiore quanto più il virus corrisponde ai ceppi contenuti nel vaccino, motivo per cui il WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) monitora i virus circolanti e aggiorna la composizione dei vaccini due volte l'anno [96].

3.2. Vaccino

Il vaccino antinfluenzale annuale a virus inattivato contiene solitamente 15µg di due ceppi del virus A (H1N1 e H3N2) e di un virus del ceppo B. Dal 2012 inoltre viene aggiunto un secondo ceppo di virus B per far fronte all'aumento di co-circolazione di questi virus, ottenendo quindi vaccini tetravalenti [4]. La vaccinazione è raccomandata per soggetti con più di 65 anni, bambini tra i 6 mesi e i due anni di età, donne incinte, immunodepressi a causa di patologie o terapie, pazienti con malattie infiammatorie croniche e con patologie croniche cardiache, polmonari, epatiche, neurologiche o renali. È consigliata inoltre per operatori sanitari e soggetti con contatti frequenti con pazienti a rischio. In Unione Europea il target per la copertura vaccinale in queste categorie è del 75% [3].

L'efficacia del vaccino è variabile, per ottimizzarla si ricorre allo sviluppo di nuove formulazioni adiuvate. Ad esempio è comune l'uso di MF59, un adiuvante costituito da un'emulsione di squalene (prodotto intermedio del metabolismo del colesterolo) e agenti surfattanti in acqua. Ciò favorisce la chemiotassi di cellule presentanti l'antigene nel sito di iniezione, aumentando la risposta immune con dosi basse di antigene. Vi sono evidenze di una maggior efficacia del vaccino adiuvato nelle popolazioni a rischio. Un'altra formulazione disponibile è quella ad alta dose, con una quantità di antigene quattro volte superiore, uno studio ne dimostra un'efficacia superiore del 24% nei soggetti con età superiore ai 65 anni [4].

Le tempistiche della vaccinazione seguono le indicazioni del piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) [98], riportato in Tab. 3.1.

Età > 64 anni	Pazienti a rischio
1 dose all'anno	Dose secondo scheda tecnica

Tab. 3.1 – Calendario vaccinale per influenza secondo PNPV [98]

3.2.1. Vaccinazione in soggetti immunodepressi

Le vaccinazioni nei soggetti immunocompromessi sono generalmente consigliate, tuttavia considerando la varietà di patologie e terapie che possono comportare tale condizione è necessario che sicurezza ed efficacia siano considerate caso per caso e sviluppare le tempistiche e gli schemi ottimali. I pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche hanno elevato rischio di infezione delle vie aeree inferiori (7-35%) con una mortalità correlata del 5-28% [95]. Il vaccino antiinfluenzale gioca un ruolo importante in questa popolazione di pazienti ed è consigliato annualmente a partire da sei mesi dopo il trapianto [99]. Fattori di rischio per una scarsa risposta anticorpale sono l'uso di inibitori della calcineurina e GVHD cronica [95]. Risulta inoltre utile la vaccinazione pre-trapianto, con cui si riscontra un livello più elevato di anticorpi anti H1N1 e H3N2 rispetto ai non pre-vaccinati [100]. Nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido l'influenza presenta un aumentato rischio di morbilità e mortalità. Il vaccino è raccomandato e vi sono evidenze di una ridotta incidenza di polmonite nei vaccinati rispetto ai non vaccinati. Tuttavia i livelli di sierconversione possono essere inferiori a quelli della popolazione generale, in maniera variabile a seconda del tipo di trapianto e di terapia immunosoppressiva. Ad esempio sono segnalate basse risposte nei trapianti di polmone e nei pazienti in terapia con MMF. Al contrario Tacrolimus, Ciclosporina e Azatioprina non sembrano associati a bassa immunogenicità. Alcuni studi dimostrano inoltre che il vaccino non si associa ad un aumentato rischio di rigetto. La vaccinazione è generalmente consigliata tre mesi dopo il trapianto. La formulazione con adiuvante non risulta essere più efficace, al contrario di quella ad alta dose. In pazienti con neoplasie solide o ematologiche la vaccinazione

è consigliata, vi sono infatti numerose evidenze sulla sua sicurezza. Tuttavia la sua efficacia è variabile, l'immunogenicità dipende dal tipo di tumore e dai chemioterapici, che si associano a diversa risposta a seconda del farmaco. Per massimizzare l'efficacia è consigliato quindi effettuare la vaccinazione due settimane prima dell'inizio della chemio. Il vaccino ad alta dose ha un più elevato tasso di sieroconversione, con risultati migliori per i virus B [95].

In tab. 3.2 sono riassunti i risultati di alcuni studi sui vari vaccini antiinfluenzali in categorie diverse di pazienti immunodepressi.

Vaccino	Trapianto di organo solido	Trapianto di cellule staminali emopoietiche	Neoplasie	Malattie autoimmuni
TIV	Raccomandato	Raccomandato	Raccomandato	Raccomandato
Adiuvato	Immunogenicità analoga al TIV	Immunogenicità analoga al TIV		
Ad alta dose	Maggior immunogenicità Maggior incidenza di reazioni locali e sistemiche	Maggior immunogenicità per H3N2 Maggior incidenza di reazioni locali	Maggior immunogenicità per i virus B nelle leucemie, per H1 nei tumori solidi	
Vivo attenuato	Controindicato	Controindicato	Controindicato durante chemioterapia	Controindicato durante terapia con biologici

Tabella 3.2 –efficacia vaccini antiinfluenzali in pazienti immunodepressi [95].

3.2.2. Vaccinazione in pazienti con patologie autoimmuni

I pazienti con malattie reumatiche infiammatorie autoimmuni (AIIRD) presentano un aumentato rischio di infezione a causa delle alterazioni immunologiche presenti in queste patologie, di eventuali comorbidità e delle terapie immunosoppressive (steroidi, DMARDs sintetici e biologici). Le vaccinazioni risultano essere molto importanti nei pazienti con AIIRDs per ridurre il rischio infettivo e il tasso di ospedalizzazione [101].

Vi sono infatti studi che rilevano un minor tasso di ospedalizzazione per sepsi, batteriemia e viremia in pazienti con LES o artrite reumatoide se vaccinati [95].

EULAR nelle raccomandazioni del 2019 ha sviluppato sei principi per le vaccinazioni nei pazienti con AIIRD:

- Lo stato di vaccinazione e le indicazioni per ulteriori vaccinazioni devono essere accertate annualmente dal team reumatologico.
- Il programma vaccinale individuale deve essere spiegato al paziente dal team reumatologico e implementato congiuntamente dal medico di base, team reumatologico e paziente.
- La vaccinazione deve essere preferibilmente effettuata durante una fase di quiescenza della malattia.
- I vaccini devono preferibilmente essere somministrati precedentemente la terapia immunosoppressiva, in particolar modo di terapie di deplezione di cellule B.

- I vaccini non vivi possono essere somministrati in pazienti con AIIRDs anche se trattati con GC e DMARDs
- I vaccini vivi attenuati possono essere considerati con cautela [101].

I pazienti con AIIRD generalmente presentano un elevato rischio di influenza rispetto alla popolazione generale, con maggior rischio di complicanze e ospedalizzazione. Il vaccino dimostra efficacia nel ridurre l'incidenza di morbidità, ospedalizzazione e mortalità. L'efficacia risulta tuttavia inferiore rispetto alla popolazione generale, alcuni studi evidenziano un minor tasso di sierconversione in pazienti in terapia con CS, MTX e Azatioprina. I farmaci biologici, in particolare Rituximab, Infliximab, Etanercept e Adalimumab, sono frequentemente utilizzati nel trattamento di queste patologie e si associano anch'essi a una risposta inferiore al vaccino. Diversi studi riscontano infatti livelli di sierconversione inferiori nei pazienti trattati con biologici rispetto ai controlli, anche se alcuni studi indicano un livello di anticorpi sensibilmente inferiore per H1N1 ma non per H3N2 e virus B [95].

Nonostante tutto molti studi dimostrano l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale, riscontrando un'immunogenicità rilevante in pazienti affetti da LES, AR, SSc, vasculiti ANCA-associate e artrite psoriasica in trattamento con ogni classe di DMARD a eccezione del Rituximab. Altri studi hanno analizzato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino monovalente pandemico trovando risposta inferiore in pazienti con AIIRD in terapia immunosoppressiva. Ciononostante si riscontra la risposta anticorpale sufficiente nella maggior parte dei pazienti, eccezion fatta per quelli trattati con Rituximab e Abatacept.

Secondo le linee guida EULAR aggiornate nel 2019, considerando i dati sull'aumentato rischio correlato all'infezione da virus influenzale nei pazienti con AIIRD, gli studi che dimostrano la ridotta incidenza di infezione a seguito della vaccinazione e l'evidenza di un buon livello di immunogenicità e sicurezza del vaccino, il TIV deve essere preso fortemente in considerazione per la maggior parte dei pazienti [101]. I livelli di evidenza della sua efficacia sono riassunti in Tab. 3.3.

Raccomandazione	Incidenza/prevalenza	Efficacia	Immunogenicità	Sicurezza	Forza di raccomandazione
Deve essere considerato per la maggior parte dei pazienti con AIIRD	2b	2b	2a	2b	B

Tabella 3.3 –livelli di evidenza per vaccinazione antinfluenzale secondo EULAR [101].

4. Vaccino anti-Pneumococco

4.1. Streptococcus pneumoniae

Detto anche pneumococco, è uno streptococco α -emolitico (forma colonie α -emolitiche su agar sangue in aerobiosi), gram-positivo, aerobio anaerobio facoltativo, non sporigeno, immobile disposto a catenelle. Sono identificabili dalla sensibilità all'optochina e dalla solubilità nei sali biliari. Presenta un'elevata differenza genetica tra ceppi diversi e una conseguente elevata variabilità della virulenza. La capsula costituisce un importante fattore di virulenza ed esercita un'azione anti-fagocitaria. È tuttavia anche il principale target anticorpale della risposta immune.

Lo pneumococco è solito colonizzare le vie respiratorie superiori e può essere responsabile di otite, polmonite, meningite e batteriemia. I principali fattori di virulenza e che favoriscono la colonizzazione sono la capsula polisaccaridica, proteine di superficie e la tossina pneumolisina (PLY). La capsula ha capacità antifagocitaria, impedendo il legame con la porzione Fc delle immunoglobuline, favorisce la colonizzazione proteggendo dall'azione del muco ed è responsabile della resistenza ad alcuni antibiotici. La tossina PLY ha invece azione pro-infiammatoria, favorendo la risposta di neutrofili e cellule B e T, si ritiene a causa della sua interazione con TLR4, e stimolando la produzione di IL17 [102].

Lo pneumococco è un'importante causa di polmonite acquisita in comunità (CAP), in forma sia invasiva che non invasiva. Il rischio di malattia invasiva da pneumococco dipende da area geografica, età, comorbidità e terapia immunosoppressiva. L'incidenza di CAP nella popolazione con età superiore ai 65 anni è circa dieci volte superiore a quella della popolazione generale, sono inoltre ad elevato rischio pazienti immunocompromessi, in particolare soggetti HIV positivi e pazienti con AIIRDs trattati con TNF α -inibitori. In pazienti con AR, ad esempio, la mortalità dovuta a infezione delle basse vie respiratorie è dalle due alle cinque volte maggiore di quella della popolazione generale e il tasso di ricovero in ospedale è circa doppio [2]. Il rischio di polmonite è molto elevato in pazienti ospedalizzati e in questa popolazione sono spesso presenti fattori di rischio quali tabagismo, BPCO, diabete, neoplasie polmonari, scompenso cardiaco e insufficienza renale. In questi pazienti sono inoltre frequenti complicanze quali sepsi e formazione di ascessi [103].

4.1.1. Terapia e prevenzione

Il trattamento si basa principalmente su antibiotici e terapia di supporto. Il problema dell'antibiotico-resistenza è tuttavia rilevante. Circa il 15-30% dei ceppi di pneumococco è classificato come multi-drug resistant (MDR). Gli antibiotici più utilizzati sono β -lattamici, macrolidi e fluorochinoloni (FQ) preferibilmente in combinazione, che dimostra più efficacia e rischio ridotto di sviluppare resistenze. In particolare:

- Cefalosporine: β -lattamici, inibiscono la sintesi di parete legandosi alle penicillin-binding proteins (PBP). Cefotaxime in particolare è frequentemente utilizzato per superare le resistenze. L'allergia alle penicilline è presente in circa il 15% dei pazienti ospedalizzati e in questi casi può essere valutato l'uso delle cefalosporine.
- Azitromicina: macrolide, inibisce la replicazione batterica bloccando la sintesi di proteine. Viene spesso utilizzata in combinazione con le cefalosporine. Alcuni studi dimostrano infatti una riduzione della mortalità per polmonite da pneumococco in pazienti ospedalizzati.

- Moxifloxacin: FQ, legandosi a topoisomerasi II inibisce replicazione e trascrizione del DNA batterico. *S. pneumoniae* risulta più sensibile a questo farmaco rispetto ad altri FQ [104].

La vaccinazione ha dimostrato efficacia nel ridurre l'incidenza di infezione da Pneumococco. *S. pneumoniae* presenta più di novanta sierotipi, tuttavia circa 25-30 sono responsabili da soli del 90% delle infezioni invasive umane. L'efficacia del vaccino dipende grandemente dalla copertura dei sierotipi più comuni. La prevalenza di ogni sierotipo dipende da regione, età, comorbidità, vaccinazioni pregresse e uso di antibiotici. Ad esempio i sierotipi 1, 3, 7F, 8, 14, 12F, 19A, 19F e 22F sono comuni negli stati dell'Unione Europea [2].

4.2. Vaccino

Sono disponibili due vaccini anti-pneumococco, il 23-valente polisaccaridico (PPSV23) e il 13-valente coniugato (PCV13).

- PPSV23 (Pneumovax®NP Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA): sviluppato nel 1983, contiene polisaccaridi capsulari di 23 sierotipi diversi di pneumococco (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F). Nonostante i livelli elevati nei primi tempi successivi alla vaccinazione il titolo anticorpale pneumococco-specifico tende a ridursi sensibilmente nel tempo, determinando di fatto un'immunogenicità non molto elevata. Una seconda dose a distanza di almeno 5 anni si dimostra associata ad un aumento dell'efficacia.
- PCV13 (Prevenar13® Pfizer Inc., New York, USA): sviluppato nel 2010, contiene polisaccaridi capsulari di 13 sierotipi di *S. pneumoniae* legati covalentemente a tossina difterica detossificata [105]. Rispetto ai sette sierotipi (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, e 23F) contenuti nel precedente PCV7 presenta sei sierotipi addizionali (1, 3, 5, 6A, 7F e 19). Risulta più immunogeno rispetto a PPSV23 e i due sono usati in combinazione in molti paesi per ottimizzarne l'efficacia [106].

In Tab 4.1 sono riassunte le principali differenze tra i due.

	Vantaggi	Svantaggi
PPSV23	Copre 23 sierotipi diversi Efficace contro malattia invasiva (IPD) Riduce gravità della polmonite da <i>S. pneumoniae</i>	Bassa immunogenicità Scarsa efficacia nel prevenire la polmonite
PCV13	Maggior immunogenicità Efficace nel prevenire polmonite e IPD	Copre solo 13 sierotipi Costo elevato

Tab.4.1. –Principali differenze tra PPSV23 e PCV13 [103]

Vi sono inoltre altre formulazioni usate meno comunemente, ad esempio vaccino a virus vivo attenuato o a virus inattivato.

Le tempistiche della vaccinazione seguono le indicazioni del piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV), riportato in Tab. 4.2. Bambini che inizino la vaccinazione nel corso del secondo anno di vita devono eseguire due dosi; qualora iniziassero nel corso del terzo anno è sufficiente una dose singola. L'offerta di una dose di PCV13 è fortemente raccomandata a bambini mai vaccinati o che abbiano in precedenza completato il ciclo di vaccinazione con PCV7. Nel caso si tratti di bambini in condizioni di rischio sono raccomandate due dosi [98].

3° mese	5° mese	11° mese	Età > 65 anni	Pazienti a rischio
PCV13	PCV13	PCV13	PCV13 + PPSV23	PCV fino ai 5 anni, poi PCV13 + PPSV23

Tab. 3.1 –Calendario vaccinale per pneumococco secondo PNPV [98]

4.2.1. Vaccinazione in pazienti con AIIRDs

L'immunogenicità e la sicurezza di PPSV23 sono state accertate in pazienti con AR, LES e spondilite anchilosante. La sua immunogenicità a lungo termine è stata valutata in pazienti con AR in terapia con MTX e biologici riscontrando un livello protettivo di anticorpi fino a sette anni dalla vaccinazione. L'efficacia e la sicurezza di PCV13 sono state valutate in pazienti con AR riscontrando livelli adeguati di risposta umorale indotta. Risulta invece inferiore in pazienti trattati con MTX, nel LES e nelle vasculiti sistemiche [101].

I livelli di evidenza dell'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica sono riassunte in Tab. 4.2.

Raccomandazione	Incidenza/prevalenza	Efficacia	Immunogenicità	Sicurezza	Forza di raccomandazione
Deve essere considerato per la maggior parte dei pazienti con AIIRD	2b	4	2a	4	C

Tabella 4.2 –livelli di evidenza per vaccinazione antinfluenzale secondo EULAR [101]

EULAR, CDC e WHO raccomandano la vaccinazione con PCV13 e PPSV23 come booster con intervallo di almeno 8 settimane tra i due per bambini, adulti con età superiore ai 65 anni e pazienti a rischio. Studi effettuati sulla popolazione generale e su pazienti HIV positivi

dimostrano un'augmentata risposta immunogena della vaccinazione combinata. Vi sono inoltre evidenze di un'adequata risposta a questa strategia vaccinale in pazienti con AR trattati con DMARDs biologici e sintetici convenzionali, con l'eccezione del RTX che si associa a risposta sensibilmente inferiore [101].

In pazienti in terapia con RTX è quindi consigliato effettuare la vaccinazione almeno 2-3 settimane prima dell'inizio della terapia. La vaccinazione è consigliata e deve essere considerata in tutti i pazienti sotto terapia immunosoppressiva e le tempistiche di vaccinazione devono essere valutate conseguentemente allo stato immunosoppressivo, in condizioni di stabilità e di bassa attività di malattia. La vaccinazione è consigliata anche nei casi in cui la risposta può essere inferiore, come nelle terapie ad alto livello di immunosoppressione. Non è richiesto un intervallo tra la vaccinazione e l'inizio di terapia con anti-TNF α , Abatacept o Tocilizumab mentre è necessario, se possibile, effettuare la vaccinazione almeno 2-3 settimane prima dell'inizio della terapia o 5-7 mesi dopo la fine in pazienti sotto RTX. Il programma di vaccinazione deve essere stabilito con approccio multidisciplinare, comprendendo la presenza di reumatologi e infettivologi. Non vi sono evidenze di problematiche relative alla sicurezza della vaccinazione in pazienti con AIIRDs, tuttavia sono stati riportati casi di effetti avversi rilevanti in pazienti con sindrome periodica criopirina-associata (CAPS), con lo sviluppo di reazioni locali e sistemiche quali infiammazione locale, meningite, cellulite progressiva e riattivazione della patologia. In questi pazienti è quindi opportuno valutare con cautela la vaccinazione [2].

Lo schema di vaccinazione deve basarsi sullo stato vaccinale del paziente, tenendo in considerazione eventuali vaccini somministrati precedentemente. Tab. 4.3. rappresenta lo schema formulato da EULAR nel 2019 e basato sulle raccomandazioni del CDC.

Vaccinazioni precedenti	Schedule per PCV13 E PPSV23
Nessuna o non nota	PCV13 seguito da PPSV23#1 dopo 8 settimane. PPSV23#2 dopo almeno 5 anni
Una dose di PPSV23, nessuna o non nota PCV13	PCV13 a distanza di almeno un anno da PPSV23#1. PPSV23#2 a distanza di almeno 5 anni da PPSV23#1 e di 8 settimane da PCV13
Nessuna o non nota PPSV23, una dose di PCV13	PPSV23#1 a distanza di almeno 8 settimane da PCV13. PPSV23#2 a distanza di almeno 5 anni da PPSV23#1
Una dose di PPSV23 e una di PCV13	PPSV23#2 a distanza di almeno 5 anni da PPSV23#1 e di 8 settimane da PCV13
Due dosi di PPSV23, nessuna o non nota PCV13	PCV13 a distanza di almeno un anno da PPSV23#2

Tab. 4.3 –Schedule per la vaccinazione anti-pneumococco in pazienti con AIIRDs in terapia immunosoppressiva [101].

Per riassumere, secondo le raccomandazioni EULAR 2019, la vaccinazione anti-pneumococcica, considerando l'augmentato rischio di malattia invasiva e non invasiva, le evidenze su efficacia, immunogenicità e sicurezza e in linea con le raccomandazioni di CDC e ESCMID, deve essere tenuto in considerazione per la maggior parte dei pazienti con AIIRDs. Deve tuttavia essere considerato con dovute cautele in pazienti con CAPS.

5. Obiettivi

Considerando l'importanza della vaccinazione nei pazienti immunocompromessi per ridurre il rischio infettivo e in linea con le raccomandazioni dell'EULAR riguardo le vaccinazioni influenzali e pneumococciche in pazienti con AIIRDs, lo studio eseguito ha l'obiettivo primario di analizzare le coperture vaccinali in una coorte di pazienti con SSc e valutare fattori clinici e demografici correlati significativamente con l'accettazione e la somministrazione del vaccino. Lo studio ha analizzato i dati di pazienti affetti da SSc seguiti nella Clinica Immunologica del reparto di Medicina Interna del policlinico IRCCS San Martino di Genova nell'arco di tre anni (2017-18, 2018-19, 2019-20) con lo scopo di valutare la copertura vaccinale contro influenza e *S. Pneumoniae* nelle diverse popolazioni presenti. Sono stati valutati il tasso di vaccinazione nei vari sottogruppi, la fonte di raccomandazione per la vaccinazione e le variazioni rilevate tra i tre anni considerati. È stata inoltre calcolata la regressione logistica binaria tra il tasso di vaccinazione e le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti al fine di valutare l'adjusted odds ratio di ogni fattore sulla vaccinazione. In particolare sono stati considerati età, sesso, interstiziopatia e ipertensione polmonare, patologie cardiache, neoplasie, IRC, fumo, diabete e terapia immunosoppressiva. Lo studio ha inoltre l'obiettivo di verificare l'efficacia sul campo delle vaccinazioni valutando la prevalenza di infezioni influenzali e pneumococciche confermando laboristicamente la diagnosi.

6. Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto sui pazienti seguiti dalla clinica immunologica del reparto di Medicina Interna del policlinico IRCCS San Martino di Genova, centro di riferimento regionale per diagnosi e trattamento della SSc. A partire da settembre 2018 a tutti i pazienti di età superiore ai 18 anni è stato proposto un modulo di consenso informato per la partecipazione a questo studio (conservato in cartella clinica). A consenso ottenuto sono stati raccolti i dati riguardo età, sesso, stato di vaccinazione per influenza e *S. Pneumoniae*, fumo, terapia immunosoppressiva e farmaci utilizzati, ILD e PH, malattie cardiovascolari, neoplasie solide e ematologiche e fonti di raccomandazione delle vaccinazioni. Tutti i pazienti sono stati valutati dall'istituto di igiene e a tutti i pazienti che non erano precedentemente vaccinati e hanno dato il loro consenso sono stati somministrati il vaccino antinfluenzale e quello anti-pneumococcico 13-valente, seguito dal 23-valente. Questi dati sono stati integrati con quelli riguardanti lo stato di malattia, il coinvolgimento viscerale, comorbidità significative e le terapie in corso, in particolar modo quelle immunosoppressive. Questa valutazione è stata effettuata nei tre anni consecutivi presi in considerazione, nell'ottica di stimare il tasso di vaccinazione e l'influenza delle singole variabili su di esso. Le variabili quantitative sono presentate come medie, mediane e scarti interquartile (IQRs), quelle qualitative come proporzioni e percentuali. La correlazione tra vaccinazione e gli altri fattori è stata calcolata tramite test esatto di Fisher e test del chi quadrato di Yates. Per calcolare la regressione logistica binaria tra vaccinazione e caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti, e valutare quindi l'adjusted odds ratio di ogni fattore su di essa, è stato usato il software IBM SPSS Statistics version 25.

7. Risultati

7.1. Caratteristiche cliniche e demografiche

Il primo anno sono stati reclutati 72 pazienti, 91 il secondo e 91 il terzo. Un paziente è stato escluso dallo studio in seguito al decesso per cause non correlate allo studio (infarto del miocardio con conseguente scompenso, senza evidenze di complicanze infettive). Il numero di pazienti che presentano le caratteristiche prese in considerazione è mostrato in Tab. 7.1. La maggior parte dei pazienti (85,71%) presenta comorbidità significative, in particolare il 58,24% dei pazienti risulta affetto da interstiziopatia polmonare (ILD), il 53,85% da patologia cardiaca, il 18,64% da malattia renale cronica con insufficienza di grado II o superiore e il 4,4% risulta in terapia o in stretto follow-up per neoplasia. Circa un terzo (34,07) dei pazienti risulta essere un fumatore mentre il 40,66% risulta sotto terapia immunosoppressiva, in particolare MMF (27,47%) e MTX (8,79%). Le caratteristiche cliniche e demografiche sono riassunte in Tab. 7.2.

Caratteristica	Primo anno		Secondo anno		Terzo anno	
	N°	Percentuale	N°	Percentuale	N°	Percentuale
Età > 65	34	47,22%	43	47,25%	45	49,45%
Malattia polmonare	46	63,89%	56	61,54%	56	61,54%
IRC	10	13,89%	17	18,68%	17	18,68%
Malattia CV	12	16,67%	49	53,85%	49	53,85%
Malattia emato-oncologica	4	5,56%	4	4,40%	4	4,40%
Diabete	3	4,17%	4	4,40%	4	4,40%
Terapia immunosoppressiva	25	34,72%	37	40,66%	37	40,66%
Vaccino influenza	43	59,72%	63	69,23%	69	75,82%
Vaccino pneumococco	17	23,61%	68	74,73%	70	76,92%
Totale	72	100%	91	100%	91	100%

Tab. 7.1 –prevalenza delle caratteristiche considerate nella popolazione studiata

	Totale	Pazienti vaccinati per influenza	Pazienti non vaccinati per influenza	Pazienti vaccinati per pneumococco	Pazienti non vaccinati per pneumococco
Numero	91	63	28	68	23
Età (media)	63,5	67,4	54,7	65,9	56,4
Età (mediana)	64	70	51,5	69	51
IQR	54–74,5	60–77,5	47,75–60,25	57,75–76	47,5–64,5
Età > 65 anni	48,4%	61,9%	17,9%	55,9%	26,0%
Sesso femminile	82,4%	81,0%	85,7%	82,4%	82,6%
Comorbidità	85,7%	93,7%	67,9%	91,2%	69,6%
ILD	58,2%	65,1%	42,9%	63,2%	43,5%
Patologia CV	53,9%	58,7%	42,9%	57,4%	43,5%
Neoplasie	4,4%	4,8%	3,6%	4,4%	4,4%
CKD	18,7%	19,0%	17,9%	19,1%	17,4%
Diabete	4,4%	6,4%	0,0%	5,9%	0,0%
Fumo	34,1%	31,8%	39,3%	32,4%	39,1%
Terapia IS	40,7%	49,2%	21,4%	48,5%	17,4%
MTX	8,8%	11,1%	3,6%	10,3%	4,4%
MMF	27,5%	33,3%	14,3%	32,4%	13,0%

Tab. 7.2 - Caratteristiche cliniche e demografiche

7.2. Tasso di vaccinazione

Si possono osservare differenze significative del tasso di vaccinazione tra i diversi anni considerati nello studio, Tab. 7.3. mostra i dati per il vaccino antinfluenzale, Tab. 7.4. quelli del vaccino anti-pneumococcico.

	2017-2018	2018-2019	2019-2020	p
Totale	58.3% (43)	69.2% (63)	75.8% (69)	0.206
Età > 65 anni	75.7%	88.6%	90.5%	0.003
Sesso maschile	54.6%	75.0%	93.8%	0.268
S. femminile	59.0%	81.0%	72.0%	0.004
Comorbidità	60.4%	75.0%	79.0%	0.117
ILD	58.7%	77.4%	78.8%	0.277
Malattia CV	76.9%	75.5%	77.6%	0.671
Terapia IS	34.9%	83.8%	83.8%	0.133
MTX	60.0%	87.5%	87.5%	0.252
MMF	73.3%	84.0%	84.0%	0.478

Tab. 7.3 –Differenze tra il tasso di vaccinazione per influenza nei tre anni considerati

	2017-2018	2018-2019	2019-2020	p
Totale	23.6% (17)	74.7% (68)	76.9% (70)	<0.001
Età > 65 anni	24.3%	86.3%	88.1%	<0.001
Sesso maschile	18.2%	75.0%	87.5%	0.004
Sesso femminile	24.6%	82.4%	74.7%	0.198
Comorbidità	27.8%	78.8%	79.2%	<0.001
ILD	30.4%	89.3%	80.4%	0.301
Malattia CV	38.5%	85.7%	79.6%	0.686
Terapia IS	35.3%	89.2%	89.2%	<0.001
MTX	40.0%	87.5%	87.5%	0.070
MMF	26.7%	88.0%	88.0%	<0.001

Tab. 7.4 –Differenze tra il tasso di vaccinazione per *S. pneumoniae* nei tre anni considerati

7.3. Uptake vaccinale

Secondo le linee guida del piano nazionale di prevenzione vaccinale sull'immunizzazione [107] solo 7 dei 91 pazienti (7,7%) non presentavano alcuna indicazione alla vaccinazione, nonostante la sclerosi sistemica non sia esplicitamente menzionata tra le indicazioni. 43 dei 91 pazienti avevano un'età superiore ai 65 anni, considerata tra le indicazioni per entrambe le vaccinazioni. Dei restanti 48 pazienti 39 presentavano almeno una comorbidità che rientra nelle indicazioni delle linee guida. Dei 9 pazienti che non presentavano alcuna comorbidità due erano in terapia immunosoppressiva con Metotrexate. Nel gruppo di pazienti con indicazione a entrambi i vaccini si è riscontrata una copertura del 76,9% e 75,8% rispettivamente per pneumococco e influenza. La vaccinazione anti-pneumococcica era stata precedentemente raccomandata a 67 pazienti (73,6%) dall'immunologo nell'85,1% dei casi e dal medico di base nell'11,9% e da altri specialisti nel 3% dei casi. Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso per questa vaccinazione. La vaccinazione antinfluenzale era invece stata raccomandata a 60 pazienti, dall'immunologo nell'88,3% dei casi e dal medico di base nell'11,7% dei casi. Tutti i pazienti hanno dato il consenso per la vaccinazione antinfluenzale. Si è riscontrata una correlazione significativa tra la vaccinazione e la raccomandazione da parte del medico di base ($p < 0,0001$ per entrambe i vaccini). Risulta inoltre significativa la correlazione tra entrambe le vaccinazioni e la terapia immunosoppressiva ($p = 0,008$ per *S. pneumoniae* e $p = 0,01$ per influenza), riscontrata tramite test esatto di Fisher e test del chi quadrato di Yates. Si dimostrano significative anche la correlazione tra le due vaccinazioni e la presenza di ILD, con $p = 0,01$ per *S. pneumoniae* e $p = 0,004$ per influenza (test di Yates) e quella con un'età superiore ai 65 anni, con $p = 0,019$ per *S. pneumoniae* (test di Yates) e $p = 0,0002$ per influenza (test di Yates). Utilizzando il software IBM SPSS Statistics version 25 è stata calcolata la regressione logistica binaria tra le due vaccinazioni e le caratteristiche dei pazienti che potrebbero essere correlate alla vaccinazione, ovvero sesso, età (maggiore/minore di 65 anni), tabagismo, terapia immunosoppressiva in atto, ILD, ipertensione polmonare (PAH), BPCO, patologie cardiovascolari, diabete (DM), malattia renale cronica (CKD), presenza di malattie emato-oncologiche e il numero di comorbidità (0–1 vs. 2 o più). Odds ratio e adjusted odds ratio dell'influenza di ogni fattore sulla vaccinazione pneumococcica e influenzale sono riportati rispettivamente in Tab. 7.5 e Tab 7.6. Un'età superiore a 65 anni e terapia immunosoppressiva in atto si confermano essere fortemente correlati a entrambe le vaccinazioni (rispettivamente $OR = 31,681$ e $OR = 31,979$ per influenza, $OR = 6,098$ e $OR = 11,236$ per pneumococco). La

presenza di malattia cardiovascolare si dimostra significativamente correlata alla vaccinazione per *S. pneumoniae* (OR = 8,184) ma non a quella influenzale. L'adjusted OR risulta non misurabile tra entrambe le vaccinazioni e BPCO e DM.

	OR	Adjusted OR	Intervallo di confidenza al 95%	p
Sesso femminile	0.708	0.179	0.017–1.848	0.149
Età > 65 anni	8	31.681	4.889–205.287	<0.001
Terapia IS	3.552	31.979	4.327–236.355	0.001
ILD	2.485	2.524	0.429–14.871	0.306
PAH	1.121	2.27	0.110–46.767	0.595
BPCO	2.417	-	-	0.999
Malattia CV	0.459	6.662	0.722–61.474	0.094
DM	2.417	-	-	0.999
CKD	1.082	1.313	0.174–9.929	0.792
Neoplasia	1.35	8.754	0.193–396.689	0.265
Fumo	0.719	0.648	0.166–2.528	0.533
2+ comorbidità	1.7	0.157	0.011–2.219	0.170

Tab. 7.5 – OR e adjusted OR per ogni caratteristica considerata per la vaccinazione antinfluenzale.

	OR	Adjusted OR	Intervallo di confidenza al 95%	p
Sesso femminile	0.982	0.562	0.094–3.372	0.562
Età > 65 anni	3.81	6.098	1.431–25.985	0.014
Terapia IS	4.479	11.236	42.384–52.965	0.002
ILD	2.236	2.955	0.552–15.817	0.205
PAH	0.833	1.271	0.117–13.806	0.844
BPCO	1.846	-	-	0.999
Malattia CV	1.857	8.184	1.101–60.859	0.040
DM	1.846	-	-	0.999
CKD	1.123	2.056	0.295–14.353	0.467
Neoplasia	1.015	4.983	0.243–102.211	0.297
Fumo	0.744	0.766	0.208–2.819	0.699
2+ comorbidità	1.3	0.096	0.008–1.178	0.067

Tab. 7.6 – OR e adjusted OR per ogni caratteristica considerata per la vaccinazione antipneumococcica.

8. Discussione

Virus influenzale e pneumococco rappresentano un'importante causa di infezione a livello respiratorio in termini di incidenza, morbilità e mortalità e si dimostrano ancor più rilevanti nell'ambito di malattie autoimmuni quali la SSc. Le vaccinazioni considerate hanno dimostrato alti livelli di sicurezza ed efficacia e dovrebbero essere raccomandate dal medico di base e da medici specialisti. Lo scopo dello studio trattato era valutare la copertura vaccinale in una coorte di pazienti con sclerosi sistemica. Lo studio ha riscontrato una copertura del 76,9% e 75,8%, rispettivamente per pneumococco e influenza, tra la popolazione con raccomandazione secondo il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale. Per l'influenza l'obiettivo minimo per PNPV è una copertura del 75% per pazienti con più di 65 anni di età (90,5% riscontrato nello studio), per pazienti a rischio per comorbidità (79% nello studio) e in terapia immunosoppressiva (83,8% nello studio). La copertura è risultata inferiore al 95% ottimale, tuttavia si presenta significativamente superiore alla media nella popolazione generale (15% circa) e nei soggetti con età superiore ai 75 anni (53% circa). Per pneumococco si è riscontrata una copertura superiore all'obiettivo del 75% del PNPV, con copertura sensibilmente maggiore (88,1%) nei pazienti con età superiore ai 65 anni, con comorbidità (79,2%) e in terapia immunosoppressiva (89,2%). Anche se la sclerosi sistemica non risulta essere tra le raccomandazioni per la vaccinazione pneumococcica e influenzale il 92,3% dei pazienti valutati presentava un effettivo fattore di raccomandazione. Età superiore ai 65 anni, interstiziopatia polmonare e terapia immunosoppressiva in corso si dimostrano significativamente correlati alla vaccinazione, tuttavia la regressione logistica trova valori significativi solo per età e immunosoppressione. La raccomandazione del medico di base si dimostra correlata significativamente alla vaccinazione e ciò suggerisce la necessità di linee guida che includano il ruolo del medico di base e indicazione esplicite per la sclerosi sistemica che considerino il grado di malattia, la terapia in atto e le condizioni ad essa associate.

9. Conclusioni

La copertura vaccinale riscontrata nello studio raggiunge o si avvicina agli obiettivi per i pazienti con fattori di rischio ulteriori, tuttavia appare consigliabile effettuare interventi per migliorare questi risultati e aumentare la copertura, come indicazioni specifiche per la SSc e maggior attenzione sul ruolo del medico di base.

Bibliografia

1. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, Ladefoged de Thurah A, Landewé R, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, van Assen S, Elkayam O. 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. *RMD Open*. 2019 Sep 9;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035. PMID: 31565247; PMCID: PMC6744079.
2. Rákóczi É, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open*. 2017 Sep 14;3(2):e000484. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000484. PMID: 28955497; PMCID: PMC5604716
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe. Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons: 2007–2008 to 2014–2015. Stockholm: ECDC; 2017.
4. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017 Sep;11(5):372-393. doi: 10.1111/irv.12470. PMID: 28745014; PMCID: PMC5596521.
5. Li X, Qian Y, Liu N, R Mu, Zuo Y, Wang G, Jia Y, Survival rate, causes of death, and risk factors in systemic sclerosis: a large cohort study. *Clinical rheumatology*, 2018 Nov;37(11):3051-3056. doi: 10.1007/s10067-018-4291-z. Epub 2018 Sep 18
6. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review 2008 – Elsevier
7. Ranque B, Mouthon L. sclerosis Geoepidemiology of systemic. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5): A311-8.
8. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):163-9.
9. Mayes M. D, Lacey J.Jr., Beebe-Dimmer J, Gillespie B, Cooper B, Laing T, Schottenfeld D. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population, *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2246-55. doi: 10.1002/art.11073.
10. I Marie, J-F Gehanno, M Bubenheim, A-B Duval-Modeste, P Joly, S Dominique, P Bravard, D Noël, A-F Cailleux, J Weber, P Lagoutte, J Benichou, H Levesque, Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature, *Autoimmun Rev*. 2014 Feb;13(2):151-6. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.002. Epub 2013 Oct 12.
11. Salazar G, Mayes M, Genetics, Epigenetics, and Genomics of Systemic Sclerosis, *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Aug;41(3):345-66. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.001. Epub 2015 May 20.
12. E Diot, V Lesire, J L Guilmot, M D Metzger, R Pilore, S Rogier, M Stadler, P Diot, E Lemarie, G Lasfargues, Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study, 2002 Aug;59(8):545-9. doi: 10.1136/oem.59.8.545
13. Bellando Randone S, Guiducci S, Matucci Cerinic M, Systemic sclerosis and infections, *Autoimmun Rev*. 2008 Oct;8(1):36-40. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.022. Epub 2008 Aug 13
14. Arcangeletti M, D'Accolti M, Maccari C, Soffritti I, De Conto F, Chezzi C, Calderaro A, Ferri C, Caselli E, Impact of Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6 Infection on the Expression of Factors Associated with Cell Fibrosis and Apoptosis: Clues for Implication in Systemic Sclerosis Development, *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 3;21(17):6397. doi: 10.3390/ijms21176397
15. Denton, C., Black, C. & Abraham, D. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2, 134–144 (2006). <https://doi.org/10.1038/ncprheum0115>

16. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2019 Mar;195(3):310-321. doi: 10.1111/cei.13238. Epub 2018 Dec 10
17. Matsushita T, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M. Decreased levels of regulatory B cells in patients with systemic sclerosis: association with autoantibody production and disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:263–7.
18. Oriente A et al Interleukin-13 modulates collagen homeostasis in human skin and keloid fibroblasts. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292:988–94
19. Parel Y, Aurrand-Lions M, Scheja A, Dayer J-M, Roosnek E, Chizzolini C. Presence of CD4+CD8+ double-positive T cells with very high interleukin-4 production potential in lesional skin of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3459–67
20. Baraut J et al Transforming growth factor-beta increases interleukin-13 synthesis via GATA-3 transcription factor in T-lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:196.
21. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1918–27.
22. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol* 2000; 165:6635–43
23. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F et al Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:2667–76.
24. Volkmann ER, Tashkin DP, Roth MD et al Changes in plasma CXCL4 levels are associated with improvements in lung function in patients receiving immunosuppressive therapy for systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:305
25. Kafaja S, Valera I, Divekar AA et al pDCs in lung and skin fibrosis in a bleomycin-induced model and patients with systemic sclerosis. *JCI Insight* 2018
26. O'Reilly S, Hugle T, van Laar JM. T cells in systemic sclerosis: a reappraisal. *Rheumatology (Oxf)* 2012; 51:1540–9
27. Radstake TR, van Bon L, Broen J, Wenink M, Santegoets K, Deng Y, Hussaini A, Simms R, Cruikshank WW, Lafyatis R. Increased frequency and compromised function of T regulatory cells in systemic sclerosis (SSc) is related to a diminished CD69 and TGFbeta expression. *PLoS One*. 2009 Jun 22;4(6):e5981. doi: 10.1371/journal.pone.0005981. PMID: 19543397; PMCID: PMC2695559.
28. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012 Oct;224(2):309-17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.013. Epub 2012 May 18. PMID: 22673743.
29. Hirigoyen D, Burgos PI, Mezzano V, Duran J, Barrientos M, Saez CG, Panes O, Mezzano D, Iruretagoyena M. Inhibition of angiogenesis by platelets in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015 Nov 19; 17:332. doi: 10.1186/s13075-015-0848-2. PMID: 26584613; PMCID: PMC4653832.
30. Skaug B, Assassi S. Biomarkers in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Nov;31(6):595-602. doi: 10.1097/BOR.0000000000000656. PMID: 31436584; PMCID: PMC7185900.
31. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010 Jan;37(1):42-53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x. PMID: 20175839.
32. Żebryk P, Puszczewicz M. Autooprzeciwiała w twardzinie układowej [Autoantibodies in systemic sclerosis]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015 May 22; 69:654-60. Polish. doi: 10.5604/17322693.1154085. PMID: 26035026.
33. Wielosz E, Majdan M, Dryglewska M, Zwolak R. Anti-CCP antibodies and rheumatoid factor in systemic sclerosis: Prevalence and relationships with joint manifestations. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Sep;27(9):1253-1257. doi: 10.17219/acem/69921. PMID: 30024658.

34. 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. *Autoimmunity*. 2017 Nov;50(7):414-421. doi: 10.1080/08916934.2017.1357699. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28749191.
35. Paik JJ, Wigley FM, Shah AA, Corse AM, Casciola-Rosen L, Hummers LK, Mammen AL. Association of Fibrosing Myopathy in Systemic Sclerosis and Higher Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1764-1770. doi: 10.1002/acr.23291. PMID: 28544788; PMCID: PMC5791890
36. Cutolo M, Smith V, Furst DE, Khanna D, Herrick AL. Points to consider-Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(suppl_5):v45-v48. doi: 10.1093/rheumatology/kex199. PMID: 28992170; PMCID: PMC5850109.
37. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, Goulet JR, Rich E, Grodzicky T, Raymond Y, Sénécal JL. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3902-12. doi: 10.1002/art.24038. PMID: 19035499.
38. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, Distler O, Foeldvari I, Kuwana M, Matucci-Cerinic M, Mayes M, Medsger T Jr, Merkel PA, Pope JE, Seibold JR, Steen V, Stevens W, Denton CP. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017 Jan-Apr;2(1):11-18. doi: 10.5301/jsrd.5000231. PMID: 28516167; PMCID: PMC5431585.
39. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orié JE, Bernstein RL, Kiernan JM, Medsger TA Jr. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 1990 May;17(5):656-62. PMID: 2359076.
40. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev*. 2017 Sep 27;26(145):170056. doi: 10.1183/16000617.0056-2017. PMID: 28954767.
41. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, Colby TV, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):560-7. doi: 10.1148/radiol.2322031223. PMID: 15286324.
42. Reveille JD, Solomon DH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun 15;49(3):399-412. doi: 10.1002/art.11113. PMID: 12794797.
43. Wells AU. Pulmonary function tests in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Aug;28(4):379-88. doi: 10.1055/s-2007-985610. PMID: 17764056.
44. Volkmann ER, Tashkin DP. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Nov;13(11):2045-2056. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-426FR. PMID: 27560196; PMCID: PMC5122482.
45. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii36-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken485. PMID: 19487222.
46. 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. *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2018;8(1):235. doi: 10.4172/2161-1149.1000235. Epub 2018 Mar 30. PMID: 30057856; PMCID: PMC6059963.
47. Hudson M, Lo E, Lu Y, Hercz D, Baron M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):230-8. doi: 10.1002/art.30071. PMID: 20936633.
48. Yong WC, Upala S, Sanguaneko A. Helicobacter pylori infection in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36 Suppl 113(4):168-174. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29745891.

49. Goldblatt F, Gordon TP, Waterman SA. Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):1144-50. doi: 10.1053/gast.2002.36057. Erratum in: *Gastroenterology* 2002 Dec;123(6):2164. PMID: 12360477.
50. Kumar S, Singh J, Kedika R, Mendoza F, Jimenez SA, Blomain ES, DiMarino AJ, Cohen S, Rattan S. Role of muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: correlation with disease duration and effects of IVIG. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Jun 1;310(11):G1052-60. doi: 10.1152/ajpgi.00034.2016. Epub 2016 May 12. PMID: 27173508; PMCID: PMC4935481.
51. Manetti M, Neumann E, Müller A, Schmeiser T, Saar P, Milia AF, Endlicher E, Roeb E, Messerini L, Matucci-Cerinic M, Ibba-Manneschi L, Müller-Ladner U. Endothelial/lymphocyte activation leads to prominent CD4+ T cell infiltration in the gastric mucosa of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2866-73. doi: 10.1002/art.23806. PMID: 18759276.
52. Manetti M, Neumann E, Milia AF, Tarner IH, Bechi P, Matucci-Cerinic M, Ibba-Manneschi L, Müller-Ladner U. Severe fibrosis and increased expression of fibrogenic cytokines in the gastric wall of systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct;56(10):3442-7. doi: 10.1002/art.22940. PMID: 17907149.
53. Manetti M, Rosa I, Messerini L, Guiducci S, Matucci-Cerinic M, Ibba-Manneschi L. A loss of telocytes accompanies fibrosis of multiple organs in systemic sclerosis. *J Cell Mol Med*. 2014 Feb;18(2):253-62. doi: 10.1111/jcmm.12228. PMID: 24467430; PMCID: PMC3930412.
54. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(7):883-898. doi: 10.1111/apt.13963. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28185291; PMCID: PMC5576448.
55. Frech TM, Pauling JD, Murtaugh MA, Kendall K, Domsic RT. Sublingual Abnormalities in Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol*. 2016 Jan;22(1):19-21. doi: 10.1097/RHU.0000000000000339. PMID: 26693622; PMCID: PMC5588881.
56. Auluck A, Pai KM, Shetty C, Shenoi SD. Mandibular resorption in progressive systemic sclerosis: a report of three cases. *Dentomaxillofac Radiol*. 2005 Nov;34(6):384-6. doi: 10.1259/dmfr/14556986. PMID: 16227484.
57. Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, Caramaschi P, Derk CT, Hachulla E, Ricciari V, Mouthon L, Krasowska D, Ananyeva LP, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Chaussade S, Allanore Y. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1440-4. doi: 10.1093/rheumatology/ker110. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21415021.
58. Marie I, Ducrotté P, Denis P, Menard JF, Levesque H. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1314-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep226. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19696066.
59. Kaneko M, Sasaki S, Teruya S, Ozaki K, Ishimaru K, Terai E, Nakayama H, Watanabe T. Pneumatosis Cystoides Intestinalis in Patients with Systemic Sclerosis: A Case Report and Review of 39 Japanese Cases. *Case Rep Gastrointest Med*. 2016;2016:2474515. doi: 10.1155/2016/2474515. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27651961; PMCID: PMC5019915.
60. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Feb;44(1):15-28. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.002. PMID: 29149923; PMCID: PMC5728422.
61. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, Burroughs AK. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut*. 2006 Mar;55(3):388-94. doi: 10.1136/gut.2005.075002. Epub 2005 Sep 8. PMID: 16150855; PMCID: PMC1856066.
62. Baron M, Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group. Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol*. 2009 Dec;36(12):2737-43. doi: 10.3899/jrheum.090694. Epub 2009 Oct 15. PMID: 19833750.
63. Nie LY, Wang XD, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Dec 5;132(23):2865-2871. doi: 10.1097/CM9.0000000000000535. PMID: 31856059; PMCID: PMC6940066.

64. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 62):S48-53. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21050545.
65. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii45-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep110. PMID: 19487224.
66. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol*. 2014 Sep 26;6(9):993-1005. doi: 10.4330/wjc.v6.i9.993. PMID: 25276300; PMCID: PMC4176808.
67. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45 Suppl 4:iv14-7. doi: 10.1093/rheumatology/kel312. PMID: 16980717.
68. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun 6;55(6):249. doi: 10.3390/medicina55060249. PMID: 31174287; PMCID: PMC6632037.
69. Galluccio F, Müller-Ladner U, Furst DE, Khanna D, Matucci-Cerinic M. Points to consider in renal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(suppl_5):v49-v52. doi: 10.1093/rheumatology/kex201. PMID: 28992172; PMCID: PMC5850113.
70. Shanmugam VK, Steen VD. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Int J Rheumatol*. 2010;2010:538589. doi: 10.1155/2010/538589. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20827302; PMCID: PMC2933853.
71. Gordon SM, Hughes JB, Nee R, Stitt RS, Bailey WT, Little DJ, Edison JD, Olson SW. Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis. *BMC Nephrol*. 2019 Jul 25;20(1):279. doi: 10.1186/s12882-019-1467-y. PMID: 31345158; PMCID: PMC6659266.
72. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4. doi: 10.1136/ard.2006.066068. Epub 2007 Feb 28. PMID: 17329309; PMCID: PMC1955114.
73. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1347-56. doi: 10.1093/rheumatology/kes041. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22467084.
74. Malesci D, La Montagna G, Valentini G. L'artropatia della sclerosi sistemica [The arthropathy of systemic sclerosis]. *Reumatismo*. 2005 Dec;57(4):232-7. Italian. doi: 10.4081/reumatismo.2005.232. PMID: 16380749.
75. Abdel-Magied RA, Lotfi A, AbdelGawad EA. Magnetic resonance imaging versus musculoskeletal ultrasonography in detecting inflammatory arthropathy in systemic sclerosis patients with hand arthralgia. *Rheumatol Int*. 2013 Aug;33(8):1961-6. doi: 10.1007/s00296-013-2665-8. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23354165; PMCID: PMC3719002.
76. Paik JJ, Wigley FM, Lloyd TE, Corse AM, Casciola-Rosen L, Shah AA, Boin F, Hummers LK, Mammen AL. Spectrum of Muscle Histopathologic Findings in Forty-Two Scleroderma Patients With Weakness. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Oct;67(10):1416-25. doi: 10.1002/acr.22620. PMID: 25989455; PMCID: PMC4580502.
77. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, Cormier C, Allanore Y. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1871-8. doi: 10.1002/acr.21761. PMID: 22730393.
78. 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, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24122180; PMCID: PMC3930146.

79. Nihtyanova SI, Ong VH, Denton CP. Current management strategies for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Mar-Apr;32(2 Suppl 81):156-64. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24742450.
80. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, Czirjak L, Damjanov N, Del Galdo F, Denton CP, Distler JHW, Foeldvari I, Figelstone K, Frerix M, Furst DE, Guiducci S, Hunzelmann N, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Herrick AL, van den Hoogen F, van Laar JM, Riemekasten G, Silver R, Smith V, Sulli A, Tarner I, Tyndall A, Welling J, Wigley F, Valentini G, Walker UA, Zulian F, Müller-Ladner U; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27941129.
81. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019 Jan 18;20(1):13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7. PMID: 30658650; PMCID: PMC6339436.
82. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, Hoffmann-Vold AM, Kim G, Goldin J, Clements PJ, Furst DE, Elashoff RM. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jul;69(7):1451-1460. doi: 10.1002/art.40114. Epub 2017 May 23. PMID: 28376288; PMCID: PMC5560126.
83. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120. PMID: 16790698.
84. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, Goldin J, Arriola E, Strange C, Bolster MB, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel D, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M, Khanna D, Li N, Li G; Scleroderma Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):1026-34. doi: 10.1164/rccm.200702-326OC. Epub 2007 Aug 23. PMID: 17717203; PMCID: PMC2078679.
85. Caldas MMVF, Neto FAB, Azevedo KPM, Pimenta IDSF, Oliveira AKDSG, Piuvezam G. Rituximab in systemic sclerosis: A protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(38):e17110. doi: 10.1097/MD.00000000000017110. PMID: 31567948; PMCID: PMC6756608.
86. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560. Epub 2018 Sep 17. PMID: 29781586.
87. Kersten BE, den Broeder N, van den Hoogen FHJ, Knaapen-Hans HAK, van den Ende CHM, Vonk MC. Treatment with cyclophosphamide i.v. pulse therapy is an option for effective treatment of skin fibrosis in patients with early systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jul 1;59(7):1550-1555. doi: 10.1093/rheumatology/kez487. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jul 1;59(7):1793. PMID: 31628802; PMCID: PMC7310100.
88. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, Karampetsou M, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093. Epub 2009 May 15. PMID: 19447770; PMCID: PMC2806066.
89. Asano Y. Recent advances in the treatment of skin involvement in systemic sclerosis. *Inflamm Regen*. 2017 Jun 12;37:12. doi: 10.1186/s41232-017-0047-4. PMID: 29259711; PMCID: PMC5725888.
90. Frech TM, Shanmugam VK, Shah AA, Assassi S, Gordon JK, Hant FN, Hinchcliff ME, Steen V, Khanna D, Kayser C, Domsic RT. Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2 Suppl 76):166-71. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23910619; PMCID: PMC3889109.
91. Suga K, Yamashita H, Takahashi Y, Katagiri D, Hinoshita F, Kaneko H. Therapeutic efficacy of combined glucocorticoid, intravenous cyclophosphamide, and double-filtration plasmapheresis for skin

- sclerosis in diffuse systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(10):e19301. doi: 10.1097/MD.00000000000019301. PMID: 32150064; PMCID: PMC7478820.
92. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, Smyk DS, Rigopoulou EI, Burroughs AK. Primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis: diagnostic and clinical challenges. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:976427. doi: 10.1155/2011/976427. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22187566; PMCID: PMC3236477.
 93. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, Allanore Y, Jegou P, Bienvenu B, Berthier S, Mekinian A, Hachulla E, Launay D. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 3;21(1):86. doi: 10.1186/s13075-019-1867-1. PMID: 30944015; PMCID: PMC6446383.
 94. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, Allanore Y, Müller-Ladner U, Distler O, Iannone F, Pellerito R, Pileckyte M, Miniati I, Ananieva L, Gurman AB, Damjanov N, Mueller A, Valentini G, Riemekasten G, Tikly M, Hummers L, Henriques MJ, Caramaschi P, Scheja A, Rozman B, Ton E, Kumánovics G, Coleiro B, Feierl E, Szucs G, Von Mühlén CA, Riccieri V, Novak S, Chizzolini C, Kotulska A, Denton C, Coelho PC, Kötter I, Simsek I, de la Pena Lefebvre PG, Hachulla E, Seibold JR, Rednic S, Stork J, Morovic-Vergles J, Walker UA. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20551155.
 95. Bosaeed M, Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Jun 3;14(6):1311-1322. doi: 10.1080/21645515.2018.1445446. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29485353; PMCID: PMC6037456.
 96. WHO Influenza (Seasonal) 2016. [updated November2016]
 97. Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Sep;1323(1):115-39. doi: 10.1111/nyas.12462. Epub 2014 May 30. PMID: 24891213; PMCID: PMC4159436.
 98. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale; (PNPV) 2017–2019. Available online: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (accessed on 19 March 2019).
 99. Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, Boas LS, Dulley FL, Pannuti CS. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Nov;36(10):897-900. doi: 10.1038/sj.bmt.1705159. PMID: 16170332.
 100. Ambati A, Boas LS, Ljungman P, Testa L, de Oliveira JF, Aoun M, Colturato V, Maeurer M, Machado CM. Evaluation of pretransplant influenza vaccination in hematopoietic SCT: a randomized prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jun;50(6):858-64. doi: 10.1038/bmt.2015.47. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25798680.
 101. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulfraat NM, Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31413005.
 102. Mitchell AM, Mitchell TJ. Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect*. 2010 May;16(5):411-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03183.x. Epub 2010 Feb 2. PMID: 20132250.
 103. Kim GL, Seon SH, Rhee DK. Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine. *Arch Pharm Res*. 2017 Aug;40(8):885-893. doi: 10.1007/s12272-017-0933-y. Epub 2017 Jul 22. PMID: 28735461; PMCID: PMC7090487.
 104. Leonard A, Möhls K, Schlüter R, Taylor E, Lalk M, Methling K. Exploring metabolic adaptation of Streptococcus pneumoniae to antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020 Jul;73(7):441-454. doi: 10.1038/s41429-020-0296-3. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32210362; PMCID: PMC7292801.

105. Nakamura A, Kawakami K, Wakana A, Folaranmi TA, Iino T. A Japanese nationwide survey of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine (PPSV23) revaccination coverage rate among elderly adults aged 65 and older and physician's attitude. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Sep 1;16(9):2292-2299. doi: 10.1080/21645515.2020.1717184. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32045317; PMCID: PMC7553671.
106. Marra F, Vadlamudi NK. Efficacy and Safety of the Pneumococcal Conjugate-13 Valent Vaccine in Adults. *Aging Dis.* 2019 Apr 1;10(2):404-418. doi: 10.14336/AD.2018.0512. PMID: 31011485; PMCID: PMC6457056.
107. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale; (PNPV) 2017–2019. Available online: www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf (accessed on 19 March 2019).