

Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale per la gestione della sclerosi sistemica

Ed. 00 Rev. 01		
Data		
Coordinatori	Dott. Maurizio Caminiti UOSD Reumatologia	<i>M. Caminiti</i>
	Dott. Giuseppa Pagano Mariano UOSD Reumatologia	<i>Giuseppa Pagano Mariano</i>
Membri del gruppo di lavoro	Dott. F. A. Benedetto UOC Cardiologia	<i>F. Benedetto</i>
	Dott. A. Ventra UOC Gastroenterologia	<i>A. Ventra</i>
	Dott. F. Condemi UOC Medicina Interna	<i>F. Condemi</i>
	Dott. F. Marino UOC Nefrologia	<i>F. Marino</i>
	Dott. D. Dieni UOC Pneumologia	<i>D. Dieni</i>
	Dott. D. Quattrone UOSD Terapia del dolore	<i>D. Quattrone</i>
	Dott. A. Sergi UOC Radiologia	<i>A. Sergi</i>
	Dott. P. Volpe UOC Chirurgia Vascolare	<i>P. Volpe</i>
Verifica	Responsabile UOSD Governo Clinico e Risk Management	<i>[Signature]</i>
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	<i>[Signature]</i>
	Direzione Medica di Presidio	<i>[Signature]</i>
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale Dott. Salvatore M. Costarella	<i>[Signature]</i>

Prot.
20362

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la gestione della Sclerosi Sistemica

COORDINATORI

Dott Maurizio Caminiti UOSD Reumatologia

Dott.ssa Giuseppa Pagano Mariano UOSD Reumatologia

Membri

Dott. F. Benedetto	UOC Cardiologia
Dott. A. Ventra	UOC Gastroenterologia
Dott. F. Condemi	UOC Medicina Interna
Dott. F. Marino	UOC Nefrologia
Dott. D. Dieni	UOC Pneumologia
Dott. D. Quattrone	UOSD Terapia del Dolore
Dott. A. Sergi	UOC Radiologia
Dott. P. Volpe	UOC Ch Vascolare(Terapia ulcere cutanee/vulnologia)

Case Manager

Rosace Antonietta UOSD Reumatologia

20362

Oggetto e scopo

Il presente documento ha come obiettivo la definizione di un modello organizzativo e clinico-assistenziale –PDTA–, in grado di offrire ai pazienti i più appropriati percorsi finalizzati alle migliori decisioni diagnostiche e terapeutiche, sia da un punto di vista dell'efficacia che della qualità delle cure, per una patologia estremamente complessa dal punto di vista clinico-patogenetico quale la Sclerosi Sistemica (SSc) o Sclerodermia. L'organizzazione delle varie fasi del percorso diagnostico-terapeutico dedicato alla SSc deve necessariamente basarsi su un approccio di **tipo multidisciplinare** al fine di far convergere le competenze di differenti specialisti utili alla diagnosi, alle scelte terapeutiche e alla gestione globale del malato sclerodermico in tutte le fasi di malattia.

Le azioni che il presente documento si propone di prevedere e realizzare relativamente alla gestione del malato con SSc sono qui di seguito riassunti:

- ◆ La multidisciplinarietà dell'intervento diagnostico-terapeutico
- ◆ La standardizzazione delle attività, con particolare riferimento a quelle ad alto rischio
- ◆ L'equità e trasparenza relativamente all'accesso alle prestazioni sanitarie
- ◆ La continuità della cura con presa in carico del paziente da parte dei presidi sanitari idonei
- ◆ La formazione e l'addestramento continuo degli operatori

Gli obiettivi specifici del Percorso sono in sintesi:

- La concentrazione della casistica e l'utilizzo ottimizzato delle risorse;
- Il trasferimento nella pratica clinica delle più aggiornate esperienze e competenze da parte di professionisti che attivamente partecipano a corsi di formazione e a congressi, generando la figura di "opinion leader" nel settore;
- La possibilità di formazione continua e maggior esperienza clinica per il team di specialisti coinvolti;
- L'identificazione di riferimenti per le associazioni di pazienti;
- La possibilità di favorire la ricerca clinica attraverso la possibilità di sviluppare **studi** scientifici di rilievo comprendenti un numero adeguato di pazienti da valutare e/o trattare disponibili caratterizzati da caratteristiche cliniche omogenee e confrontabili con il modello reale di malattia.

P. 20362

Epidemiologia

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia a patogenesi multifattoriale caratterizzata dalla concomitanza di: vasculopatia, attivazione del sistema immunitario e fibrosi tissutale. Tutte queste alterazioni patogenetiche sono dimostrabili fin dalle primissime fasi della malattia, ma possono essere variabilmente evidenti nei diversi pazienti e nello stesso paziente durante il naturale decorso della malattia. Le manifestazioni cliniche della SSc sono espressione della sofferenza del microcircolo con più o meno diffuso danno ischemico e dall'abnorme produzione ed infiltrazione tissutale da parte di alterato collagene: dalla sclerosi cutanea all'interstiziopatia polmonare, molti organi ed apparati possono presentare un variabile danno secondario alle suddette alterazioni ischemiche e/o fibrotiche.

Per quanto non esista ad oggi una terapia univoca e definitiva per la cura della SSc, un significativo miglioramento nella qualità della vita dei malati e del loro stato di salute può essere ottenuto tramite l'accesso precoce dei pazienti a strutture dedicate con alta specializzazione e sufficiente esperienza clinica nella diagnosi e cura della malattia, con un approccio necessariamente multidisciplinare (1-2).

In conseguenza della sua natura complessa, spesso progressiva, con andamento clinico difficilmente prevedibile e coinvolgimento multiorgano la gestione dei pazienti con SSc richiede un approccio multidisciplinare e sufficientemente standardizzato, che coinvolga in prima istanza il medico di medicina generale, lo specialista reumatologo e i diversi specialisti dedicati alle frequenti complicanze d'organo.

La SSc è tipicamente preceduta nella sua storia naturale da manifestazioni acroasfittiche, il cosiddetto fenomeno di Raynaud (FR); l'intervallo fra la comparsa di FR ed esordio della SSc varia notevolmente da paziente a paziente, in alcuni casi rappresenta il sintomo di esordio della malattia (1, 2).

Considerata la sua collocazione temporale nella storia naturale della SSc, è essenziale una attenta valutazione dei pazienti che lamentano questa particolare manifestazione clinica, spesso giovani donne che si rivolgono in prima istanza al MMG, al fine di individuare la popolazione di soggetti a rischio di sviluppare una SSc clinicamente definita. I pazienti con FR che svilupperanno una SSc rappresentano fortunatamente un'esigua minoranza, se si considera l'elevata diffusione del FR cosiddetto 'idiopatico' o 'benigno' (stimato >5% della popolazione generale), ma la corretta individuazione di questi soggetti in una fase definibile come 'pre-sclerodermica' o 'molto precoce' di malattia può essere estremamente importante dal punto di vista clinico-prognostico e del potenziale trattamento precoce della SSc. Un'adeguata strategia di screening per individuare i pazienti con FR 'sospetto secondario' o come sintomo di esordio della SSc, quindi di malattia in fase molto precoce, è un aspetto decisivo e relativamente agevole da realizzare nel PDTA del singolo paziente; nella maggior parte dei soggetti è sufficiente :

- un'attenta valutazione clinico-anamnestica da parte del reumatologo
- supporto del laboratorio (dosaggio autoanticorpi specifici)
- esame videocapillaroscopico a livello periungueale capace di evidenziare le tipiche alterazioni microvascolari in fase precoce di malattia. (3,6)

104
10362

Campo d'applicazione

Strutture coinvolte

Il PDTA si applica presso le seguenti Strutture:

- Reumatologia (responsabile del percorso)
- Pneumologia
- Cardiologia
- Gastroenterologia
- Med. Interna
- Terapia del dolore
- Ch Vascolare (Vulnologia)
- Radiologia
- Nefrologia

Destinatari del percorso

Il PDTA per il trattamento della Sclerosi Sistemica riguarda tutti i pazienti affetti da:

- 1 gruppo: fenomeno di Raynaud con anticorpi e/o capillaroscopia positivi, *puffy fingers*
- 2 gruppo: pazienti in fase precoce di SSc
- 3 gruppo: pazienti con diagnosi definitiva di SSc edema digitale, teleangectasie e disfagia
- 4 gruppo: pazienti con SSc in fase avanzata (ulcere cutanee, fibrosi cutanea, dispnea, occlusione intestinale, malassorbimento, artrite) (1-4).

Responsabilità

Responsabile del percorso

Il **Medico Reumatologo** è responsabile dell'applicazione a livello aziendale/dipartimentale del PDTA e del suo monitoraggio.

Verifica dei risultati

L'attività di verifica dei risultati è sistematica e prevede momenti di confronto all'interno dell'equipe e con i professionisti di altre discipline coinvolti.

In particolare almeno 1 volta l'anno (frequenza almeno annuale) il responsabile generale del percorso organizza incontri di verifica dei risultati (Riesame della Direzione e/o Audit Clinico) la cui partecipazione è rivolta a tutti coloro che ricoprono ruoli di responsabilità e/o di interfaccia all'interno del percorso.

20362

Fasi del PDTA

Accesso

Specialista reumatologo UOSD Reumatologia

Compito dello specialista reumatologo della UOSD di Reumatologia è quello di confermare/escludere il sospetto diagnostico ed effettuare una diagnosi differenziale del fenomeno di Raynaud in relazione agli elementi clinici aggiuntivi, possibilmente integrando con ulteriori esami ematochimici o strumentali.

In presenza di una diagnosi di SSc si attiva il PDTA per il malato :

- 1.1. Programma terapeutico e monitoraggio periodico, esami di staging necessari per una corretta valutazione della malattia e del suo andamento
- 1.2. Interventi specialistici in base ai bisogni del singolo malato

Documentazione sanitaria: La cartella clinica sarà corredata di scale per la valutazione della dispnea, del dolore, del fenomeno di Raynaud, la presenza di ulcere cutanee, disfagia, malassorbimento, presenza di artrite/artralgie/mialgie, le cartelle verranno aggiornate sistematicamente ad ogni accesso del paziente.

Data manager

Compito del data manager sarà quello di raccogliere e gestire le informazioni rilevanti del PDTA. In particolare oltre a partecipare alla pianificazione, organizzazione delle fasi del PDTA, partecipa alla conduzione con monitoraggio e raccolta dei dati, data entry e cleaning, richieste, queries e reporting. Esegue inoltre analisi statistica e report integrato.(6,7).

Specialista competente per le complicanze d'organo (Cardiologo, Pneumologo, Gastroenterologo, Nefrologo, Ch. Vascolare/Vulnologo, terapeuta del dolore)

Compito dello specialista è quello di adiuvare il reumatologo nella gestione delle complicanze di propria pertinenza valutando assieme al referente eventuali modifiche terapeutiche che andranno vagliate in relazione allo stato generale della malattia e al suo complesso sintomatologico. (9-11)

In caso di complicanze d'organo il pz sclerodermico potrà essere ricoverato presso l'UOC di Medicina Interna per un monitoraggio clinico/terapeutico, avvalendosi della supervisione e collaborazione dei coordinatori del PDTA, specialisti reumatologi della UOSD Reumatologia.

Vol.
20162

Centro Scleroderma Unit– Fase di screening e diagnosi

Viene effettuato iter diagnostico e di accesso codificato per **Centro Scleroderma Unit** ubicato presso l'UOSD di Reumatologia (Referenti Dott. Maurizio Caminiti – Dott.ssa Giuseppa Pagano Mariano – Case Manager Rosace Antonietta coordinatrice infermieristica)

Popolazione di riferimento

Al **Centro Scleroderma Unit**, accedono tutti i pazienti con fenomeno di Raynaud, tipo I e II, (2) inviati dal

- medico di medicina generale
- dagli specialisti del territorio
- dagli specialisti interni del GOM

Il compito del medico di medicina generale e degli specialisti del territorio ed interni, è inizialmente quello di inviare alla UOSD di Reumatologia del GOM, ogni caso di **fenomeno di Raynaud** isolato e/o con manifestazioni sospette per una forma iniziale di SSc:

- edema digitale (*puffy fingers*)
- ispessimento cutaneo
- teleangectasie
- artralgie e/o artriti
- disfagia
- ulcere digitali
- dispnea

Gli assistiti con tali caratteristiche devono essere inviati allo **Centro SCLERODERMA UNIT** dove verrà effettuato l'esame di "primo livello" **videocapillaroscopia**, indagine effettuata dalla **dott.ssa G. Pagano Mariano**, ed eventuali successivi esami immunologici (ANA, ENA, ecc.) (2-5).

I pazienti inviati dal medico di medicina generale, posso accedere al **Centro SCLERODERMA UNIT**, muniti di impegnativa per "**capillaroscopia**" telefonando al n **0965.1870549**

Idoneità all'accesso – Criteri diagnostici

Tutti i pazienti affetti da sclerosi sistemica, anche quelli in fase early accedono al PDTA dopo la valutazione presso l'ambulatorio **Scleroderma Unit** della **UOSD di Reumatologia**, al quale è possibile accedere con impegnativa del medico curante con richiesta di "**visita reumatologica per sospetta sclerodermia**" telefonando al n. **0965.397354**

Criteri per l'accesso al PDTA:

- Popolazione I: pazienti con fenomeno di Raynaud con positività ANA e/o capillaroscopia positiva
- Popolazione II: pazienti con diagnosi in fase precoce di malattia (criteri VEDOSS)
- Popolazione III: pazienti con diagnosi definitiva di SSc
- Popolazione IV: pazienti con forma avanzata di SSc(1-5)

127.
20362

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti.

La diagnosi di SSc può essere posta nelle diverse fasi di malattia ed è possibile così riconoscere:

- Una forma precoce e paucisintomatica di sclerodermia (tipo precoce, o, secondo la definizione anglosassone ed i criteri utilizzati, early systemic sclerosis [EaSSc] o very early diagnosis of systemic sclerosis [VEDOSS]). (4,5)
- Una forma definitiva di sclerodermia ove non siano ancora evidenti le manifestazioni fibrotiche della malattia (SSc definitiva).
- Una forma più avanzata ove sono evidenti le manifestazioni cutanee di malattia (SSc definitiva con interessamento cutaneo di tipo limitato e diffuso, lcSSc e dcSSc). (1-5)

Criteri diagnostici per diagnosi di sclerosi sistemica in fase precoce

LeRoy e Medsger

Criteri VEDOSS

	MMG
	<p>"Red Flags" *</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenomeno di Raynaud • Edema digitale • Positività ANA
<p>Fenomeno di Raynaud in associazione a: Alterazioni capillaroscopiche tipiche e/o Presenza di autoanticorpi specifici *</p>	<p>Criteri aggluntivi dopo referral specialistico (uno di):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterazioni capillaroscopiche tipiche • Presenza di autoanticorpi specifici** <p>Scleredema (edema digitale che tende alla sclerodattilia)</p>
<p>* Anti-Centromero Anti-Topoisomerasi I (Scl70) Anti-RNA polimerasi I e III Anti-fibrillarina. Esclusi dalla diagnosi pazienti con manifestazioni cliniche di "scleroderma spectrum disorders": fascite eosinofila, morfea, fibrosi nefrogenica, scleredema diabeticorum.</p>	<p>* Due criteri su tre ** Anti-Centromero o Anti-Topoisomerasi I (Scl70)</p>

24
20362

Qualunque sia il criterio adottato per la diagnosi in fase precoce di malattia, è riconosciuta l'importanza del fenomeno di Raynaud quale sintomo cardine, a cui si associa la presenza di ALTERAZIONI CAPILLAROSCOPICHE e di AUTOANTICORPI SPECIFICI per porre la diagnosi di malattia. (4-6)

Come evidenziato nell'analisi della coorte EUSTAR (the European League Against Rheumatism [EULAR] Scleroderma Trial and Research Group) dei pazienti con fenomeno di Raynaud, positivi o meno per anticorpi anti-nucleo (ANA), anche i pazienti con manifestazioni circolatorie tipiche, edema digitali ed ANA negativi sono meritevoli di follow-up specialistico, potendo presentare altre caratteristiche della malattia sclerodermica.

Criteri ACR/EULAR 2013 per la classificazione definitiva della SSC

Questi criteri fanno riferimento a un indice composito ove ogni singolo elemento diagnostico e classificativo ha un punteggio.

In presenza di un punteggio complessivo **uguale o maggiore di nove (≤ 9)** è possibile classificare la malattia come certa.

20762

Questi criteri hanno una sensibilità del 91% ed una specificità del 92% nel classificare come affetti da malattia i pazienti affetti da SSc.

Criteria

Table 1 The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of systemic sclerosis⁴

Item	Sub-Item(s)	Weight score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (sufficient criterion)	-	9
Skin thickening of the fingers (only count the higher score)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions (only count the higher score)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	-	2
Abnormal nailfold capillaries	-	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (maximum score is 2)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	-	3
SSc-related autoantibodies (antickenomere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase II) (maximum score is 3)	Antickenomere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

⁴These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a systemic sclerosis study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (eg, nephrogenic sclerosing fibrosis, generalised morphea, eosinophilic fasciitis, scleroderma diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheirarthropathy).

†The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of ≥ 9 are classified as having definite systemic sclerosis. SSc, systemic sclerosis.

Tabella IACR/EULAR stated in the 2013 guidelines for classification criteria of systemic sclerosis (SSc):

Questi criteri non sono utilizzabili in pazienti con interessamento fibrotico cutaneo che risparmia le dita o che abbiano una patologia dello "scleroderma spectrum disorders" che meglio spieghi le loro manifestazioni cliniche (ad esempio fibrosi nefrogenica, morfea generalizzata, fascite eosinofila, scleroderma diabeticorum, sclero-myxedema, graft versus host disease, porfiria, eritromelalgia).

Sono esclusi dai criteri classificativi altre manifestazioni accessorie della malattia quali: -calcinosi sottocutanee; -interessamento esofageo con ipotonia dello sfintere esofageo inferiore ed ipotonia/atonia del terzo inferiore dell'esofago.

I pazienti sono classificabili nella forma cutanea limitata (lcSSc) o diffusa (dcSSc) di malattia in presenza di interessamento fibrotico cutaneo distale ai gomiti/ginocchia o prossimali ad essi, rispettivamente. (1-5)

2x
29362

I pazienti con diagnosi di sclerosi sistemica in fase precoce o definitiva (con o senza interessamento cutaneo , ovvero lcSSc, o dcSSc), necessitano di ulteriori esami di staging e monitoraggio per determinare la presenza di complicanze d'organo o per evidenziare la comparsa delle stesse in fase preclinica

Tutte le fasi del PDTA sono coordinate dal reumatologo della UOSD Reumatologia, che svolge l'attività con un approccio multidisciplinare e multiprofessionale.

Le figure dedicate al malato sclerodermico sono:

- Pneumologo
- Cardiologo
- Gastroenterologo
- Radiologo
- Nefrologo
- Internista
- Terapista del dolore
- Ch Vascolare/vulnologo.

In particolare si riporta la principale mission: (8,9)

- **Cardiologo**, ECG-Holter, Ecocuore, Eco tronchi sovraortici(annuale) – Cateterismo cardiaco
- **Pneumologo**: spirometria + DLCO– Test del cammino (6/12 mesi) – Lavaggio bronco-alveolare (BAL)
- **Radiologo**: Rx torace, ecoaddome, HRCT
- **Gastroenterologo**: valutazione dell'impegno del tratto enterico, studio della disfagia, fibroscan, esami del transito intestinale ed eventuale EGDS
- **Internista**: In caso di complicanze d'organo il pz sclerodermico potrà essere ricoverato presso l'UOC di Medicina Interna per un monitoraggio clinico/terapeutico, avvalendosi della supervisione e collaborazione dei coordinatori del PDTA, specialisti reumatologi della UOSD Reumatologia.
- **Terapista del dolore**: valutazione del dolore e terapia in caso di dolore severo (NRS>6/10), non responsivo alle terapia convenzionale.
- **Ch Vascolare/Vulnologo**: complicanze cutanee/ulcere
- **Nefrologo**: valuta la funzione renale ed eventuale biopsia renale, usa gli Ace inibitori nel caso di crisi renale sclerodermica, controlla la ipertensione arteriosa con antipertensivi, eventuale terapia di supporto con emodialisi temporanea.

Rev.
20362

Presso il **Centro Scleroderma Unit della UOSD Reumatologia GOM** i pazienti effettueranno:

- Esame obiettivo completo con valutazione dei segni di impegno sistemico e cutaneo (con particolare attenzione alla fibrosi cutanea e alla presenza di ulcere cutanee)
- Videocapillaroscopia periungueale (impegnativa medico curante per gli esterni), ad eventuale conferma diagnostica di esami precedenti.

Richieste esami di laboratorio e/o strumentali:

- Dosaggio degli autoanticorpi: ed eventuale conferma diagnostica di esami precedenti.
- Esami bioumorali completi, comprendenti: emocromo, indici di flogosi (VES, PCR), funzionalità epatica e renale, proteine totali, elettroforesi siero-proteica, immunoglobuline sieriche, indici di miolisi (CPK, LDH), calcemia, fosforemia, PTH, 25(OH)Vitamina-D. Esecuzione di eventuali esami matochimici di secondo livello se indicato (ad es pz con SSc a rapida progressione) : BNP, sottopopolazioni linfocitarie, troponina I(10)

Valutazione multidisciplinare del malato sulla base dei risultati clinici e strumentali:

Esami strumentali:

- ECG: qualora si evidenzino aritmie (atriali e ventricolari), blocchi di branca e A-V si procede con ECG Holter/24 ore.
- Spirometria globale con determinazione della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio, test del cammino in 6 minuti (PFR, DLCO, 6mWT).
- Ecocolordoppler cardiaco con misurazione della pressione polmonare.
- Cateterismo cardiaco se: riduzione isolata della DLCO (elevato rapporto DLCO/FVC) e dispnea non altrimenti spiegabile ed in particolare in pazienti con durata di malattia > 3 anni; in presenza di riduzione isolata della DLCO e incremento livelli NT-pro-BNP anche in assenza di dispnea; incremento moderato del gradiente atrio-ventricolare destro all'ecocardio (velocità di rigurgito trans-tricuspidalico > 2,8 m/s) e dispnea; incremento significativo del gradiente atrio-ventricolare destro con dilatazione delle camere cardiache destre anche in assenza di dispnea (se velocità rigurgito >3 m/s).
- Prova da sforzo: evidenziano un'eventuale ischemia inducibile.
- Tac Torace ad alta risoluzione per valutare la interstiziopatia polmonare (*ground glass, honey combing*) e relativa valutazione di segni di attività e progressione della fibrosi polmonare) anche in fase precoce,
- RX pasto baritato in presenza di sintomatologia da RGE o sintomi da dismotilità esofagea non noti o ingravescenti.
- EGDS per lo studio dell'esofagite da reflusso e l'ernia iatale.
- RX articolari /ossea: in presenza di artrite o calcinosi sottocutanee (anche se sospette), ulcere cutanee con necrosi sospette per osteomielite
- Ecografia renale con valutazione doppler se sospetti per impegno renale sclerodermico. (2,10,11)
- Mineralometria Ossea Computerizzata DXA (MOC): valutazione rischio di frattura/osteoporosi
- Capillaroscopia: valutazione microcircolo

2
10362

Visite successive

In relazione alla tipologia di paziente si programma esecuzione periodica delle visite secondo il seguente schema:

- Pazienti con sclerosi sistemica in fase precoce o SSc definitiva senza fibrosi cutanea o interessamento polmonare: - PFR + DLCO + 6Mwt e visita con esami ematochimici ogni sei mesi - ecocardiocolordoppler ogni 12 mesi se DLCO >80% , altrimenti ogni 6 mesi- capillaroscopia ogni 12 mesi
- Pazienti con SSc e ipertensione polmonare: ecocardiocolordoppler ogni tre mesi
- Pazienti con ulcere cutanee:- visita vulnologia, ogni settimana fino alla risoluzione
- Pazienti con SSc definitiva e rapida progressione cutanea (dcSSc) o interstiziopatia polmonare:
 - visita ogni 3-6 mesi con esecuzione contestuale di PFR + DLCO + 6mWT
 - ecocardiDoppler ogni 12 mesi se DLCO >80% del predetto, altrimenti ogni 6 mesi
 - HRCT, da programmare sulla base della valutazione clinica, funzionale e radiologica (rischio esposizione a radiazioni)- capillaroscopia ogni 12 mesi
- Pazienti con SSc in fase precoce, senza impegno cutaneo e senza impegno d'organo- visite di controllo con autoanticorpi (ANA, ecc) e capillaroscopia ogni 12 mesi

Nell'ambulatorio dedicato al trattamento delle ulcere sclerodermiche vengono valutate le caratteristiche delle ulcere (estensione, profondità, presenza di tessuto necrotico, presenza ed entità dell'essudato, odore e altri segni di infezione e/o gangrena, presenza di calcinosi, stato della cute perilesionale) viene applicato lo schema di trattamento (vedi flow chart terapia delle ulcere cutanee) e che prevede l'applicazione necessariamente combinata della terapia sistemica (per la vasculopatia sclerodermica), locale e della terapia del dolore.

- Terapia sistemica: vedi flow chart terapia SSc(2,15-17)
- Terapia locale: segue l'approccio sistematico della "*wound bed preparation*" con applicazione TIME (ref) su tutte le lesioni cutanee. Il TIME prevede l'utilizzo del debridement chirurgico (pulizia chirurgica del fondo del letto dell'ulcera con utilizzo di lame, courette) come strumento fondamentale per l'healing della lesione cutanea. Nei casi resistenti ai comuni trattamenti si applicano le metodiche più innovative di medicina rigenerativa skingrafting, fattori di crescita, cellule mesenchimali da tessuto adiposo dopo valutazione multidisciplinare(16,18)
- DOLORE: le ulcere digitali sclerodermiche possono essere estremamente dolorose e necessitano di una terapia analgesica per il controllo a lungo termine del dolore cronico e per il dolore procedurale legato al trattamento locale delle lesioni.
 - Il dolore procedurale (durante le medicazioni) viene trattato seguendo uno schema che prevede l'utilizzo di prilocaina/lidocaina, morfina locale o morfina sistemica a secondo della severità del dolore (vedi schema sottostante). (19,20)

2x
20362

Trattamento del dolore durante le medicazioni

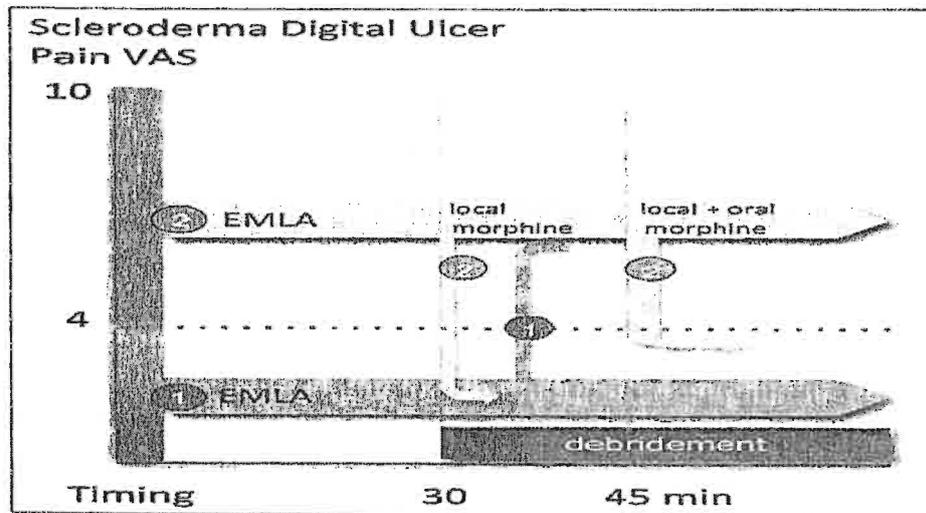


Figura 1 Giuggioli D et al. 2015

Rapporti con il volontariato

Associazioni di Malati Reumatici

Associazioni di pazienti: La struttura funzionale per la cura dei pazienti affetti da SSc promuove la partecipazione alle proprie attività delle Associazioni di pazienti al fine di offrire un servizio che accompagni la persona in collegialità con l'equipe medico-infermieristica. Le attività di integrazione della struttura funzionale con il volontariato potranno riguardare:

- Ascolto, informazione e aiuto per la persona e i familiari,
- Raccolta di suggerimenti e consigli;
- Promozione di una cultura interdisciplinare del "prendersi cura";
- Sostegno della ricerca clinica;
- Promozione della formazione del volontariato;
- Promozione di percorsi capaci di stimolare nelle persone che si ammalano momenti di trasformazione e di autonomia decisionale.
- Svolgimento di attività di FORMAZIONE del malato con SSc.

2023/62

Terapie

- Terapia per la vasculopatia sclerodermica: calcio antagonisti diidropiridinici (amlodipina, nifedipina) e antiaggreganti (ASA a basso dosaggio) per os; prostanoidi sistemici per via endovenosa. L'utilizzo di vasodilatatori, dovrebbe essere proseguito anche nel periodo estivo (persistenza della vasculopatia sclerodermica), in assenza di controindicazioni ed effetti collaterali. (15,16)
- Ulcere cutanee: terapia vasoattiva con medicazioni locali avanzate, (eventuale terapia antibiotica sistemica in caso di ulcere infette), bosentan (antagonista recettoriale dell'ET-1) eventualmente anche come trattamento preventivo in pazienti con almeno un episodio di ulcera digitale. In presenza di una franca ulcera cutanea e/o in caso di ulcere recidivanti o complesse necessaria valutazione e terapia nell'ambulatorio per la gestione delle ulcere sclerodermiche (terapia locale, sistemica e terapia del dolore). Per il trattamento delle ulcere a genesi "mista" attivazione del percorso con branche specialistiche di riferimento e terapia. (14, 16, 18, 20)
- Terapia per la fibrosi uso di immunosoppressori di diverse classi (micofenolato mofetile, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamide); eventuale uso di farmaci biologici. (15,16)
- Terapia per la interstiziopatia polmonare: immunosoppressori (fase di induzione della remissione: rituximab, ciclofosfamide, micofenolato mofetile; fase di mantenimento della remissione: micofenolato mofetile, azatioprina); steroidi nei pazienti con risposta insoddisfacente agli immunosoppressori (cautela nel dosaggio e monitoraggio per le eventuali complicanze renali); ossigenoterapia domiciliare e valutazione pneumologica/chirurgica per eventuale trapianto nei pazienti con interstiziopatia terminale. Inoltre, utile effettuare valutazione fisioterapica e riabilitativa respiratoria per ginnastica dedicata al recupero funzionale e al miglior uso della capacità funzionale residua in caso di sindrome restrittiva. (15,16)
- Terapia per la Iperensione arteriosa polmonare: antagonisti recettoriali dell' ET-1 (bosentan, ambrisentan, macitentan), in monoterapia o in combinazione con farmaci di altre classi qualora indicato e in relazione alla risposta clinica: prostanoidi (selexipag: agonista prostanoidi) , inibitori delle 5-fosfodiesterasi (sildenafil, tadalafil). La scelta della terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare nel contesto della SSc e del quadro di microangiopatia generalizzata deve considerare altri danni vascolari, quali, ad esempio, le attuali o pregresse ulcere digitali. Inoltre, eventuale aggiunta di terapie adiuvanti, quali ossigeno ed anticoagulanti. (15,16)
- Terapia interessamento renale: uso di ACE-inibitori ad alte dosi per il trattamento della crisi renale sclerodermica, eventualmente in associazione con altri anti-ipertensivi e prostanoidi in caso di ipertensione refrattaria; eventuale terapia di supporto con emodialisi temporanea e definitiva, indicazione al trapianto di rene dopo i primi due anni di dialisi in caso di mancata ripresa della funzionalità renale. (15,16)
- Terapia per interessamento articolare: steroidi, idrossiclorochina, metotressato, leflunomide, biologici.

20/3/62

- Terapia interessamento gastrointestinale: utilizzo di inibitori di pompa protonica a lungo termine, anche a dosi massimali, antiistaminici H2, per la prevenzione e il trattamento del reflusso gastro-esofageo e per la prevenzione di ulcere e stenosi esofagee; considerare l'associazione con sodio alginato o magaldrato. Impiego di procinetici dopaminergici per il trattamento sintomatico della dismotilità gastrointestinale (disfagia, reflusso gastro-esofageo, dispepsia, stipsi, pseudo ostruzione intestinale). Terapia ciclica con antibiotici in caso di sovracrescita batterica da malassorbimento e/o dismotilità intestinale. Supporto nutrizionale nei casi più avanzati con deperimento organico. Uso di probiotici. (15,16)

Per eseguire la terapia endovenosa con prostanoidi (Iloprost) il paziente viene ricoverato in regime di DH, dove viene eseguita infusione per 3-5 giorni al mese, secondo criteri definiti con monitoraggio del paziente per gli eventuali effetti collaterali correlati alla infusione del farmaco

Le altre terapia vengono erogate in regime ambulatoriale.

Sigle e Definizioni

6mWT	test del cammino in 6 minuti
ACE	Angiotensinconvertingenzyme
ANA	anticorpi anti-nucleo
ASA	acido acetilsalicilico
BAL	lavaggio bronco-alveolare
CPK	creatina fosfo-chinasi
DLCO	diffusione del monossido di carbonio
EaSSc	Early Systemic Sclerosis
ET-1	endotelina-1
ECG	elettrocardiogramma
EGDS	esofago gastro duodeno scopia
ENA	antigeni nucleari estraibili
ERA	recettore dell'endotelina di tipo A
ERB	recettore dell'endotelina di tipo B
FVC	capacità vitale forzata
HAQ	HealthAssessmentQuestionnaire
HRCT	tomografia computerizzata ad alta risoluzione
LDH	lattico deidrogenasi
mRssmodifiedRodnanskin score	
NT-pro-BNP	peptide Natriuretico Cerebrale, frammento amminotermiale del pro peptide

20962

NRS	Numerical Ratical Scale
PCR	Proteina C Reattiva
PFR	prove di funzionalità respiratoria
PTH	paratormone intatto
RER	Regione Emilia Romagna
RGE	reflusso gastro-esofageo
Skin Grafting	innestocutaneo
SSc	Sclerosi Sistemica
lcSSc	Sclerosi Sistemica variante cutanea limitata
dcSSc	Sclerosi Sistemica variante cutanea diffusa
VEDOSS	Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis
VES	Velocità di eritrosedimentazione
MMG:	Medici Medicina Generale

wound bed preparation :preparazione del letto della ferita

Bibliografia

1. LeRoyEc, Medsger TA jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *JRheumatol* 2001 28:1573-6
2. Ferri C et Al. Systemic Sclerosis - Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in 1,012 Italian Patients. *Medicine*. 2002
3. Avouac J Fransen J et al.Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis:results of a Delphi consensus study from EULAR scleroderma Trial and research group. *Ann rheum dis* 2011 70:476-81
4. Minier T et al Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis.*AnnRheumDis*. 2014 73(12):2087-93
5. Cutolo M, Grassi W, MatucciCeric M (2003) Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 48:3023-3030
6. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48 (Suppl 3):iii3_7.
7. Murphay P. Data Management and Good Clinical Practice.IOCc 2011
8. Thomas G.Brott.ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranilacarpitid and vertebral artery diasese. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 57, Issue 23, 7 June 2011
9. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437_44.

20302

10. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin Med (Lond)*. 2015;15Suppl 6:s58–63.
11. Elhai M, EUSTAR group. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1897-1905
12. Ferri C, et al. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014 Oct;13(10):1026-34
13. Bissell L-A, Yusof Y, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma _ a comprehensive review of the literature to inform the UKSSSG (UK Systemic Sclerosis Study Group) cardiac working group. *Rheumatology* 2017;56:882_95.
14. Matucci-Cerinic M, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32_8.
15. Denton CP, Hughes M, Gak N et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2016;55:1906_10.
16. Kowal-Bielecka O, Fransen J, and EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327-1339
17. Bissell LA et Al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017
18. Hughes M, et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Nov;54(11):2015-24.
19. Giuggioli D, et al. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* S1568-9972(17)30293-8.. 2017
20. Giuggioli D, Procedural pain management in the treatment of scleroderma digital ulcers. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jan-Feb;33(1):5-10.