

### La sclerodermia (seconda parte)

**GIORGIO BARTOLOZZI**

*Membro della Commissione Nazionale Vaccini*

Indirizzo per corrispondenza: [bartolozzi@unifi.it](mailto:bartolozzi@unifi.it)

La sclerodermia fa parte delle malattie reumatologiche, insieme all'artrite reumatoide, al lupus eritematoso sistemico, alla dermatomiosite e a tante altre. È relativamente rara in età pediatrica, nella quale predomina la forma limitata alla cute. La malattia presenta spesso notevoli difficoltà diagnostiche, anche perché è poco conosciuta nei suoi aspetti fondamentali. Di recente sul *NEJM* ne è comparsa una revisione completa, eseguita da due Autori italiani (dell'Università di Ancona il primo e dell'Università di Napoli il secondo), e da un tedesco dell'Università di Colonia, (Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Sclerodermia. *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003): un clinico medico, un ricercatore e un dermatologo, a testimonianza dei diversi aspetti della malattia e della sua multidisciplinarietà. Vengono affrontati i meccanismi che sono alla base della sclerodermia.

Vai alla [prima parte](#).

#### OSSIGENO REATTIVO

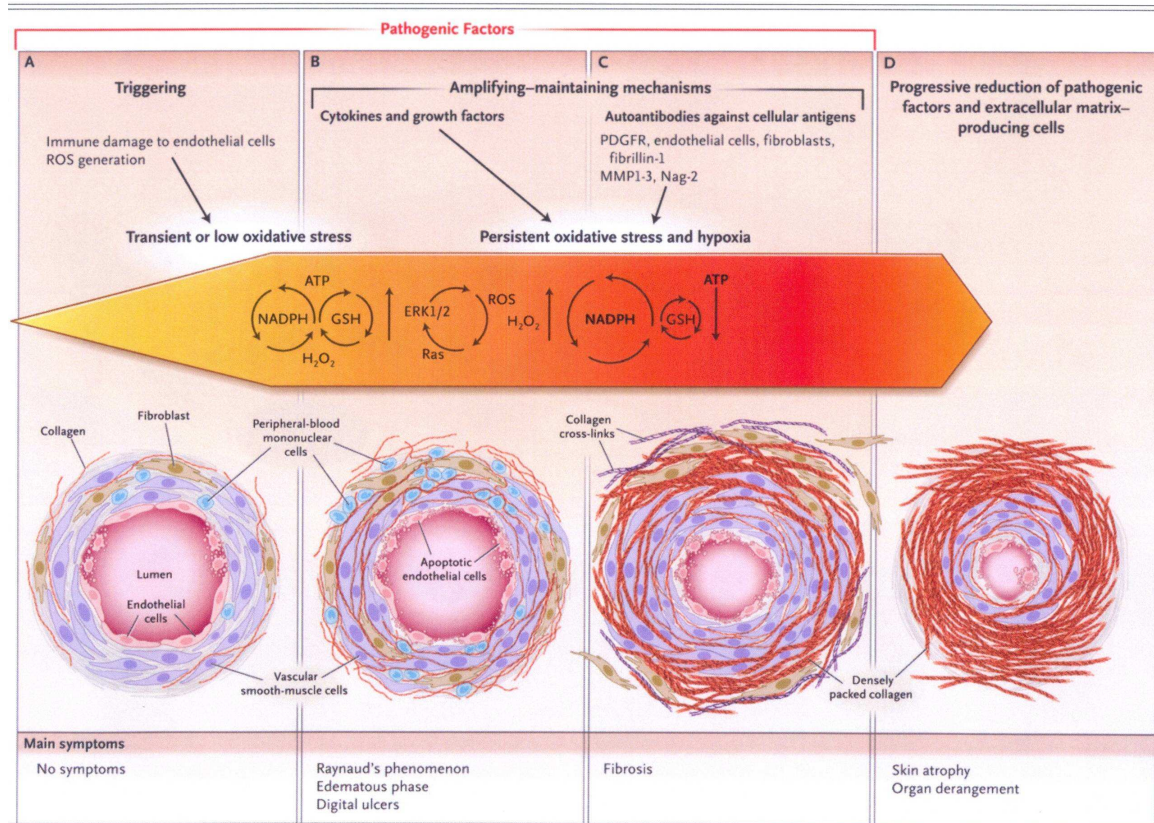
Alti livelli di ossigeno reattivo e di stress ossidativo sono stati direttamente o indirettamente implicati nella sclerodermia. In quasi tutte le malattie infiammatorie l'aumento dei livelli di ossigeno reattivo cellulare è una diretta conseguenza dell'attivazione delle cellule ematiche mononucleate. Nella sclerodermia gli alti livelli di ossigeno reattivo nelle cellule mesenchimali sono relativamente indipendenti dallo stato infiammatorio; essi persistono in vitro in assenza di fattori di crescita e di citochine, rendono le cellule sensibili allo stress e inducono il danno del DNA. La sorgente dell'ossigeno reattivo è il sistema NADPH ossidasi della membrana, che è stimolato in tutti i tipi cellulari entro o intorno alla parete dei vasi, in risposta al danno. D'altra parte i radicali liberi hanno un diretto effetto fibrogenetico sui fibroblasti e contribuiscono alla liberazione dei mediatori, implicati nella fibrosi.

#### IL SISTEMA IMMUNE, LO STRESS OSSIDATIVO E LA FIBROSI

Non sono chiare la gerarchia e la rilevanza delle cellule e dei mediatori solubili nella patogenesi della sclerodermia.

Non conosciamo l'evento primitivo scatenante. È probabilmente un processo autoimmune diretto verso le cellule mesenchimali. Qualunque sia lo scatenamento primario, a livello cellulare, un leggero aumento dello stress ossidativo determina nella malattia un precoce stress ossidativo che coincide con le alterazioni delle cellule endoteliali e con un'iniziale infiammazione perivascolare. Queste alterazioni sono di lieve entità e sono responsabili di una fine disfunzione vascolare che non è clinicamente manifesta (vedi [Figura 4A](#)). Livelli bassi e persistenti di superossido, convertito in acqua ossigenata, possono superare le membrane lipidiche. Alti livelli di perossido in una singola cellula sono inoltre sufficienti per attivare le vicine cellule normali e per generare un focolaio infiammatorio che libera un gran numero di mediatori ([Figura 4](#)). Bassi livelli di ossigeno reattivo sono responsabili dell'abbassamento dell'attività dei proteosomi nelle cellule primitive, simulando il lento declino dell'attività dei

proteosomi nelle cellule senescenti.



**Figura 4.** Lesioni in differenti stadi della sclerodermia

Come si vede nella parte A (a sinistra nella figura) la lesione microvascolare è un evento precoce nella patogenesi della sclerodermia ed è caratterizzata dal danno della cellula endoteliale, dalla proliferazione degli strati della lamina basale, dall'intrappolamento delle cellule mononucleate del sangue periferico nella parete dei vasi e dagli infiltrati iniziali perivascolari da parte di cellule mononucleate. Le cellule endoteliali mostrano i segni dell'aumento della morte programmata. Uno o più agenti generanti ossigeno reattivo possono essere responsabili di questo stadio.

Come si vede nella parte B, la produzione non controllata di ROS (Reactive Oxygen Species) attiva le cellule mesenchimali locali, inducendo la chemiotassi, la proliferazione, la produzione di matrice extracellulare e la liberazione di citochine e fattori di crescita, che amplificano il focolaio infiammatorio. Un circuito autocrino mantiene i ROS a livelli alti per il ridotto turnover dei recettori delle citochine. Insorgono infine alterazioni strutturali e funzionali dei vasi sanguigni e intravascolari, che si accompagnano a evidenti sintomi clinici.

Come si vede nella parte C della figura, lo stadio successivo è dominato dalla fibrosi, alterazioni della struttura dei visceri, rarefazione dei vasi sanguigni con conseguente ipossia, che contribuisce al mantenimento della fibrosi. Come si vede nella parte D, i meccanismi singoli o multipli, responsabili dell'attivazione delle cellule mesenchimali, si attenuano o scompaiono o le cellule mesenchimali stesse sottostanno alla senescenza o all'apoptosi: a questo punto la malattia si attenua. Il quadro clinico è dominato dall'insufficienza degli organi interni. La stimolazione, l'amplificazione e i fattori di mantenimento non necessariamente sono confinati a un singolo stadio. L'ambiente e i fattori genetici possono influenzare la progressione della malattia.

Molte proteine vengono stabilizzate dall'alterata funzione dei proteosomi e dall'aumento dei livelli di Ras ERK 1 e ERK 2 (proteinchinasi importanti nella proliferazione cellulare) nello stato attivo. Anche l'ossidasi NADPH stimola la produzione di ossigeno reattivo. Questi eventi determinano un'autoamplificazione delle citochine e dei fattori di crescita: essi sono stati dimostrati nei fibroblasti della sclerodermia. In condizioni normali l'iperstimolazione dei recettori è prevenuta dalla regolazione verso il basso dei recettori e dalla desensibilizzazione. Nella sclerodermia il segnale iniziale è persistente e non è soggetto a regolazione verso il basso perché è meno intenso di quello presente in condizioni normali e perché è continuo.

In vivo, l'ossigeno reattivo può essere indotto e mantenuto nelle cellule muscolari lisce dei vasi e nei fibroblasti dalla diffusione del perossido d'idrogeno dai fibroblasti, dalla migrazione dei monociti attraverso gli spazi fra le cellule endoteliali e dall'esposizione degli anticorpi legati alla membrana dei linfociti dagli specifici antigeni cellulari (vedi [Figura 4 A](#)). In questo contesto

le cellule endoteliali possono soccombere allo stress, indotto dall'ossigeno reattivo prodotto dall'interazione dei linfociti e delle cellule mesenchimali, mentre nella stessa area periciti, fibroblasti e cellule muscolari lisce proliferano in maniera Ras dipendente portando a ispessimento della parete dei vasi. Questo evento fondamentale determina ipossia in condizioni di stress (per esempio il freddo) e di povertà di ATP. In queste condizioni l'ossigeno reattivo non può essere tamponato e può causare ulteriore danno alle cellule endoteliali e ad attivazione delle cellule della muscolatura liscia dei vasi, dei periciti e dei fibroblasti. Il processo è ulteriormente amplificato dalla stabilizzazione non specifica di molti recettori delle citochine da parte dell'ossigeno reattivo.

Questo passo probabilmente corrisponde al primo sintomo della sclerodermia. Il fenomeno di Reynaud ricorrente può essere la diretta conseguenza delle modificazioni strutturali dei vasi e dell'alterato controllo del tono vascolare, dovuto dallo sbilanciamento fra mediatori della vasodilatazione e della vasocostrizione. A questo stadio il paziente può avere i primi segni di fibrosi cutanea e viscerale ([Figura 2 B](#)).

Le cellule mesenchimali divengono progressivamente ipersensibili alle citochine, indotte dall'ossigeno reattivo locale. Le citochine attivano i precursori delle cellule mesenchimali e portano alla trasformazione dei fibroblasti in miofibroblasti.

La continua sintesi del collagene e di altri componenti della matrice extracellulare causa fibrosi della cute e dei visceri. Le profonde alterazioni dell'architettura degli organi interni e le importanti alterazioni microvascolari sono responsabili dell'ipossia tissutale, che diviene il meccanismo principale del mantenimento della produzione di ossigeno reattivo e dei processi fibrotici, che avvengano attraverso alcuni meccanismi, indipendenti l'uno dall'altro e indipendenti dal fattore isoforme 1 $\alpha$ , indotto dall'ipossia ([Figura 4C](#)).

Quando la reazione infiammatoria si attenua, la malattia scompare. A questo punto l'atrofia rimane l'aspetto dermatologico principale, mentre l'estensione della sofferenza degli organi interni determina la prognosi finale ([Figura 4D](#)). Il rimodellamento di lungo periodo, che modifica i profili delle metalloproteinasi della matrice e stimola i linfociti T, può risolvere la fibrosi tissutale.

## CONCLUSIONI

Molti aspetti della patogenesi della sclerodermia devono essere ancora chiariti. I profili di trascrizione hanno messo in evidenza aspetti tipici della malattia, che sono gli stessi sia delle aree colpite che delle aree non colpite. La maggioranza dei geni può essere indotta dalla TGF- $\beta$ , dai Ras, dall'ossigeno reattivo; è stata trovata un'ansa che lega i recettori della tirosin-chinasi (Ras, ossigeno reattivo ed ERK1/2) con i recettori del TGF- $\beta$  e del CTGF. Questi circuiti attivano i fibroblasti.

L'inibizione specifica delle vie di segnalazione da parte degli inibitori della tirosin chinasi, come il PDGFR, gli inibitori della treonin chinasi, come i recettori del TGF- $\beta$ , e gli inibitori della farnesil transferasi, come il Ras, possono interferire con la malattia. Se gli autoanticorpi cessano di essere di rilevanza funzionale in alcuni pazienti, può essere possibile intraprendere prove con anticorpi contro le cellule B. L'identificazione di indicatori della gravità della malattia, come gli aspetti di trascrizione, l'ossigeno reattivo cellulare, le indicazioni del danno del DNA e i livelli di collagene e l'actina del muscolo liscio nei monociti periferici o nei fibroblasti, saranno basilari per lo sviluppo di terapie specifiche, a seconda degli aspetti della malattia e del loro stadio e per l'identificazione degli obiettivi finali ben definiti per intraprendere delle prove cliniche.

Il lavoro è corredato di 103 voci bibliografiche.

Vuoi citare questo contributo?

G. Bartolozzi. LA SCLERODERMIA (SECONDA PARTE). *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2009; 12(8)  
[http://www.medicoebambino.com/?id=OS0908\\_10.html](http://www.medicoebambino.com/?id=OS0908_10.html)