

LAVORO ORIGINALE

Sopravvivenza e cause di morte in 251 pazienti affetti da sclerosi sistemica arruolati in un singolo centro italiano*

Survival and death causes in 251 systemic sclerosis patients from a single Italian center

S. Vettori, G. Cuomo, G. Abignano, M. Iudici, G. Valentini

Sezione Scientifica di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale "F. Magrassi- A. Lanzara", Seconda Università degli Studi di Napoli

SUMMARY

Objective: To investigate survival in Italian systemic sclerosis (SSc) patients from a tertiary center, reporting death causes. **Materials and methods:** We analyzed the charts of 251 SSc patients prospectively enrolled in our Rheumatology Unit from 2000 to 2008. Baseline characteristics were recorded. In 2008 the vital status and the causes of death were assessed. Overall and subgroup survival were analyzed by the Kaplan-Meier method and the log-rank test.

Results: In 2008, 82% of patients were alive, 8% were known to have died and 10% were lost to follow-up. Overall 5- and 8-year survival were 94.8% and 77.1%, respectively. Patients with an age greater than the median value of the cohort ($\chi^2=4.4$; $p=0.036$), diffuse cutaneous SSc ($\chi^2=3.9$; $p=0.048$), digital ulcers ($\chi^2=6$; $p=0.015$), articular ($\chi^2=5.3$; $p=0.021$), lung ($\chi^2=5.6$; $p=0.018$) and heart involvement ($\chi^2=9.3$; $p=0.002$) had a poorer survival than patients without these features. The majority of SSc-related deaths (60%) were secondary to interstitial lung disease and heart involvement (both 33.3%); 50% of non-SSc-related deaths were due to cancer.

Conclusions: Our study reports an improvement in survival of Italian SSc patients during the last decade with respect to the previous ones. Moreover, a reduction in deaths from renal involvement and an increase in deaths from interstitial lung disease were recorded in Italian SSc patients. Our data are consistent with those from recent survival studies carried out on SSc patients from other geographic areas.

Reumatismo, 2010; 62(3):202-209

INTRODUZIONE

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia acquisita del tessuto connettivo caratterizzata da una tipica vasculopatia del microcircolo, attivazione del sistema immunitario e fibrosi della cute e degli organi interni (cuore, polmoni, reni, apparato ga-

strointestinale, muscoli, articolazioni, tendini) (1). L'eziologia della SSc è sconosciuta e, nonostante i recenti progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici che ne sono alla base (2), la prevenzione ed il trattamento delle complicanze d'organo rappresentano ancora oggi una sfida per il clinico reumatologo, con conseguente impatto sulla qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti (3). Gli studi epidemiologici relativi agli ultimi decenni hanno registrato, in realtà, un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti di SSc, sia a breve che a lungo termine, ed un cambiamento nelle principali cause di morte, sebbene con differenze legate all'area geografica di provenienza dei pazienti (4-12). Tra questi, uno studio italiano multicentrico, pubblicato nel 2002, ha riportato la sopravvivenza a breve, medio e lungo termine (5, 10 e 20 anni), e

*Lavoro premiato al XLVI Congresso SIR, Rimini 2009.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Serena Vettori
Sezione scientifica di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
"F. Magrassi-A. Lanzara"
Seconda Università degli Studi di Napoli
Via Pansini 5 - 80131 Napoli
E-mail: serenavettori@libero.it

le cause di morte, di 1012 pazienti di SSc arruolati tra il 1955 ed il 1999 (4). Non sono attualmente disponibili dati di sopravvivenza prospettici relativi a pazienti italiani affetti da SSc arruolati in epoca successiva. Obiettivo del nostro studio è stato, quindi, quello di analizzare la sopravvivenza a breve e medio termine, e le cause di morte, in una coorte prospettica di pazienti di SSc arruolati presso un singolo centro reumatologico italiano dopo il 1999, confrontando i risultati ottenuti con quelli relativi al precedente studio italiano e ai più recenti studi internazionali.

MATERIALI E METODI

Dal 1 novembre 2000 tutti i pazienti affetti da SSc consecutivamente afferenti all'Unità Operativa di Reumatologia della Seconda Università degli Studi di Napoli sono stati inclusi in uno studio osservazionale prospettico che prevede la raccolta di dati epidemiologici, clinici, strumentali e laboratoristici alla prima osservazione e ad ogni successiva visita di follow-up. Al 31 ottobre 2008 risultavano arruolati 260 pazienti soddisfacenti i criteri classificativi dell'American College of Rheumatology (ACR) per la SSc (13). Di questi, 9 erano affetti da SSc in overlap con altra malattia reumatica sistemica e sono stati esclusi dallo studio.

Le caratteristiche considerate nell'analisi di sopravvivenza sono state le seguenti: sesso, età, durata di malattia, subset clinico, subset sierologico, impegno di organi e apparati bersaglio.

La durata di malattia è stata calcolata dall'esordio del fenomeno di Raynaud (RP) o di altro segno/sintomo suggestivo di SSc se precedente al RP; il subset clinico è stato definito come SSc a sclerosi cutanea limitata (lcSSc) o diffusa (dcSSc) secondo LeRoy et al. (14); il subset sierologico è stato definito in base alla presenza nel siero di anticorpi anticentromero (ACA), ricercati mediante immunofluorescenza indiretta (IFI) (Astra srl, Italy), anticorpi anti-Scl70, ricercati con metodica immunoenzimatica (ELISA) (DRG Diagnostics, USA), o alla negatività per entrambi e positività per anticorpi antinucleo (ANA) con pattern di fluorescenza diverso dagli ACA. Il coinvolgimento cutaneo è stato misurato con il modified Rodnan Skin Score (mRSS) (15). L'impegno di organi ed apparati è stato studiato secondo criteri predefiniti (16).

Per documentare il coinvolgimento vascolare periferico, è stata considerata la presenza di RP, cicatrici a morso di ratto, ulcere o gangrena digita-

le; per il coinvolgimento articolare, gli sfregamenti tendinei e/o la presenza di sinovite in almeno due sedi articolari; per il coinvolgimento muscolare, la debolezza della muscolatura prossimale, isolata o associata ad incremento dei livelli sierici di creatin-chinasi (CK); per il coinvolgimento gastrointestinale, il reperto di ipoperistalsi esofagea dimostrata alla cine-radiografia o alla manometria esofagea nei pazienti con cine-radiografia negativa, e/o segni/sintomi di ipoperistalsi gastrica o intestinale; per il coinvolgimento polmonare interstiziale, la presenza di fibrosi bibasale alla radiografia standard del torace o alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) nei pazienti con radiogrammi standard negativi, e/o riduzione della capacità vitale forzata (FVC) e/o della capacità di diffusione alveolo-capillare del CO (DLCO) alle prove di funzionalità respiratoria, in assenza di elevazione della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) all'esame ecocardiografico con Doppler-flussimetria transvalvolare; per l'ipertensione polmonare, la presenza di una PAPs >45 mmHg all'esame ecocardiografico con Doppler-flussimetria transvalvolare (17); per il coinvolgimento cardiaco, la presenza di difetti di conduzione o aritmie all'esame elettrocardiografico (ECG) standard e/o alterato rilasciamento diastolico ventricolare ($E/A < 1$) e/o ridotta frazione di eiezione ($EF < 50\%$) all'esame ecocardiografico con Doppler-flussimetria transvalvolare; per il coinvolgimento renale, la presenza di ipertensione arteriosa di nuova insorgenza e/o recente incremento della creatininemia e/o pregressa crisi renale sclerodermica.

Al 31 ottobre 2008 sono stati accertati lo stato vitale e le cause di morte dei pazienti. Per i pazienti ancora in follow-up presso la nostra Unità Operativa, lo stato vitale e le cause di decesso sono stati accertati in maniera diretta; per i pazienti non più afferenti al nostro centro, lo stato vitale è stato accertato mediante contatto telefonico diretto e le cause di morte mediante contatto telefonico con un parente del paziente, chiedendo di inviare la relativa documentazione clinica, ove disponibile. La causa di morte è stata definita SSc-correlata quando secondaria ad insufficienza d'organo attribuibile soltanto o prevalentemente alla SSc; possibilmente SSc-correlata, quando determinata da una comorbidità aggravata dalla SSc; non SSc-correlata. Infine, sono stati definiti persi al follow-up i pazienti non più seguiti presso la nostra Unità Operativa per i quali lo stato vitale non è stato determinabile.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard (SD) e mediana; per il confronto tra gruppi è stato utilizzato il test di Mann-Whitney. Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze osservate; per il confronto tra gruppi è stato utilizzato il test esatto di Fischer. La sopravvivenza cumulativa e dei singoli sottogruppi di pazienti è stata calcolata mediante il metodo di Kaplan-Meier. Per il confronto tra le curve di sopravvivenza dei sottogruppi è stato utilizzato il log-rank test. Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI

Caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti di SSc alla prima osservazione

La tabella I riporta le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei 251 pazienti di SSc alla prima osservazione. Di essi, 220 (87,6%) erano di sesso femminile e 31 (12,4%) di sesso maschile, con un'età media di $49,3 \pm 14$ anni (mediana 50, range 12-79) ed una durata di malattia media di $11,5 \pm 9,6$ anni (mediana 9, range 0,5-61). Duecento pazien-

ti (79,7%) erano affetti da lcSSc e 51 (20,3%) da dcSSc. Duecentoquarantasei pazienti (98%) erano positivi per ANA; di questi, 95 (38,6%) erano ACA positivi, 90 (36,6%) erano anti-Scl70 positivi e 61 (24,8%) erano negativi sia per la ricerca di ACA che di anti-Scl70. Il valore mediano del mRSS era 3 (range 0-36).

Il coinvolgimento vascolare periferico espresso dal RP è risultato presente nella quasi totalità dei pazienti (244- 97,2%). Per tale motivo, ai fini dell'analisi di sopravvivenza, è stata riportata anche la sola prevalenza di ulcere e/o gangrena digitale, presenti in 38 (15,1%) pazienti. Le più alte frequenze di impegno di organi e apparati sono state riportate per il coinvolgimento gastrointestinale, polmonare interstiziale e muscolare, presenti rispettivamente in 188 (74,9%), 168 (66,9%) e 116 (46,2%) pazienti. Il coinvolgimento renale è stato diagnosticato in 42 (16,7%) pazienti, quello articolare in 39 (15,5%) e quello cardiaco in 36 (14,3%). Una ipertensione polmonare è stata diagnosticata in 7 di 185 (3,8%) pazienti nei quali è stato possibile misurare la velocità di rigurgito tricuspidalico all'ecocardiografia con flussimetria Doppler; soltanto in 3 di essi (1,62%), l'ipertensione polmonare è stata attribuibile a coinvolgi-

Tabella I - Caratteristiche epidemiologiche e cliniche alla prima osservazione dei 251 pazienti di SSc arruolati nello studio. Eccetto dove diversamente specificato, i dati sono espressi in valore assoluto e percentuale di frequenze osservate.

	Totale pazienti N = 251	Subset lcSSc (79,7%) N = 200	Subset dcSSc N = 51 (20,3%)
Sesso femminile	220 (87,6%)	176 (88%)	44 (86,3%)
Età alla diagnosi in anni (media \pm SD, mediana, range)	49,3 \pm 14 50 (12-79)	49,9 \pm 13,9 51 (12-79)	46,9 \pm 14,7 47 (21-74)
Durata di malattia in anni (media \pm SD, mediana, range)	11,5 \pm 9,6 9 (0,5-61)	12,2 \pm 9,9* 10 (0,5-61)	8,7 \pm 8* 7 (1-44)
mRSS (media \pm SD, mediana, range)	5,6 \pm 6,7 3 (0-36)	3,2 \pm 3,9 [†] 2 (0-18)	15,3 \pm 6,9 [†] 14 (4-36)
ACA +	95/246 (38,6%)	93/196 (47,4%) [†]	2/50 (4%) [†]
Anti-SCL70 +	90/246 (36,6%)	61/196 (31,1%) [‡]	29/50 (58%) [‡]
ANA+ (non ACA/non anti-Scl70)	61/246 (24,8%)	42/196 (21,4%) [§]	19/50 (38%) [§]
<i>Coinvolgimento d'organo/apparato</i>			
Ulcere e/o gangrena digitale	38 (15,1%)	25 (12,5%) [§]	13 (25,5%) [§]
Articolare/tendineo	39 (15,5%)	21 (10,5%) [†]	18 (35,3%) [†]
Muscolare	116 (46,2%)	87 (43,5%)	29 (56,7%)
Gastrointestinale	188 (74,9%)	150 (75%)	38 (74,5%)
Polmonare interstiziale	168 (66,9%)	127 (63,5%) [§]	41 (80,4%) [§]
Ipertensione polmonare	7/185 (3,8%)	7/185 (3,8%)	-
Ipertensione polmonare arteriosa	3/185 (1,62%)	3/185 (1,62%)	-
Cardiaco	36 (14,3%)	28 (14%)	8 (15,7%)
Renale	42 (16,7%)	30 (15%)	12 (23,5%)

SSc = sclerosi sistemica; lcSSc = sclerosi sistemica limitata; dcSSc = sclerosi sistemica diffusa; N = numero di pazienti per gruppo; SD = deviazione standard; mRSS = modified Rodnan Skin Score; ACA = anticorpi anticentromero; anti-Scl70 = anticorpi anti-Scl70. * $p < 0,01$; [†] $p < 0,0001$; [‡] $p < 0,001$; [§] $p < 0,05$.

mento polmonare vascolare primitivo. La tabella I riporta, inoltre, le frequenze delle caratteristiche registrate nei due subset clinici, lcSSc e dcSSc. Alla diagnosi, i due subset sono risultati sovrapponibili per sesso ed età media, ma significativamente differenti per durata di malattia e mRSS medi, rispettivamente più breve ($p < 0,01$) e più elevato ($p < 0,0001$) nei pazienti con dcSSc. Nei pazienti con lcSSc è risultata significativamente più frequente la presenza di ACA ($p < 0,0001$) e l'assenza di anti-Scl70 ($p < 0,001$); nei pazienti con dcSSc è risultato più frequente il riscontro di ANA non ACA/non anti-Scl70 ($p < 0,05$). Per quel che riguarda il coinvolgimento di organi e apparati, infine, le frequenze di necrosi digitale ischemica ($p < 0,05$), coinvolgimento articolare ($p < 0,0001$) e polmonare ($p < 0,05$) sono risultate più elevate nei pazienti con dcSSc.

Analisi di sopravvivenza

Al termine del follow-up, 206 pazienti (82%) erano vivi, 20 (8%) erano deceduti e 25 (10%) risultavano persi al follow-up. La sopravvivenza dell'intera coorte è stata del 94,8% a 5 anni e del 77,1% al termine del periodo di osservazione (Fig. 1). I pazienti con un'età alla diagnosi superiore alla mediana hanno mostrato una sopravvivenza ridotta rispetto ai pazienti con età inferiore ($\chi^2=4,4$; $p=0,036$); i pazienti con dcSSc hanno mostrato una sopravvivenza ridotta rispetto ai pazienti con lcSSc ($\chi^2=3,9$; $p=0,048$); infine, una durata di malattia alla diagnosi superiore alla mediana del gruppo ed il subset sierologico (ACA o anti-Scl70 positività) non hanno mostrato influenza sulla sopravvivenza (Fig. 2). Per quel che riguarda il coinvolgimento di organi e apparati alla presentazione, hanno mostrato influenza sulla sopravvivenza la presenza di: ulcere digitali ($\chi^2=6$; $p=0,015$), coinvolgimento articula-

re ($\chi^2=5,3$; $p=0,021$), coinvolgimento polmonare ($\chi^2=5,6$; $p=0,018$) e coinvolgimento cardiaco ($\chi^2=9,3$; $p=0,002$) (Fig. 3).

La contemporanea presenza di impegno polmonare e cardiaco ha identificato il sottogruppo di pazienti con sopravvivenza minore ($\chi^2=12$; $p=0,0005$) rispetto a tutti gli altri.

La presenza di impegno muscolare, gastrointestinale o renale non è risultata influente sulla sopravvivenza della nostra coorte. Infine, non è stato registrato nessun decesso nei tre pazienti con ipertensione polmonare arteriosa.

Analisi delle cause di morte

Dei 20 (8,6%) deceduti su 226 pazienti di cui è stato possibile accertare lo stato vitale, 12 (60%) erano morti per complicanze della SSc, 4 (20%) per cause non correlate alla SSc, uno (5%) per causa probabilmente correlata alla SSc, 3 (15%) per causa indeterminata.

Tra le morti correlate alla SSc, in accordo con i risultati dell'analisi di sopravvivenza, le più frequenti sono state conseguenti a coinvolgimento cardiaco e a coinvolgimento polmonare interstiziale (4 - 33,3% - per entrambe le cause). Dei 2 (16,7%) decessi conseguenti a coinvolgimento gastrointestinale, uno è stato dovuto ad emorragia gastrica in paziente con "watermelon stomach" ed uno ad ileo paralitico. Un solo paziente è deceduto per ipertensione polmonare ed un solo paziente per crisi renale sclerodermica. Dei 4 decessi per cause non correlate alla SSc, 2 (50%) sono stati conseguenti a cancro, uno (25%) ad infarto acuto del miocardio in corso di malattia aterosclerotica diffusa documentata ed uno (25%) a sindrome post-arresto cardiaco, insorta a seguito di crisi epilettiche generalizzate subentranti. Un decesso conseguente a shock settico in paziente con fibrosi polmonare severa già alla prima

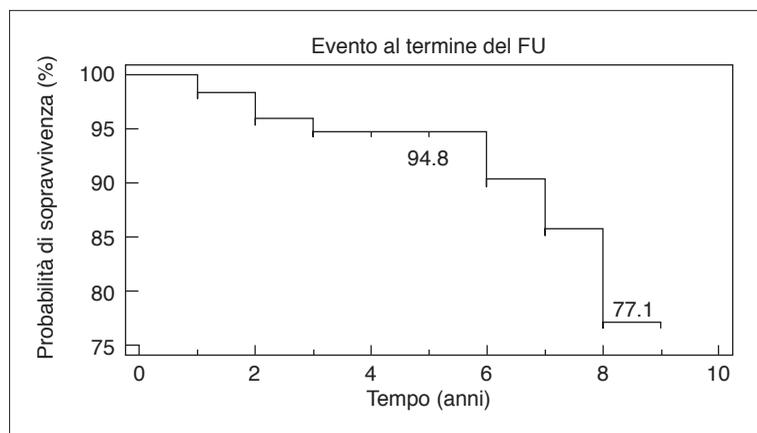


Figura 1 - Sopravvivenza cumulativa di 251 pazienti affetti da sclerosi sistemica osservati dal 1 novembre 2000 al 31 ottobre 2008. FU = follow-up.

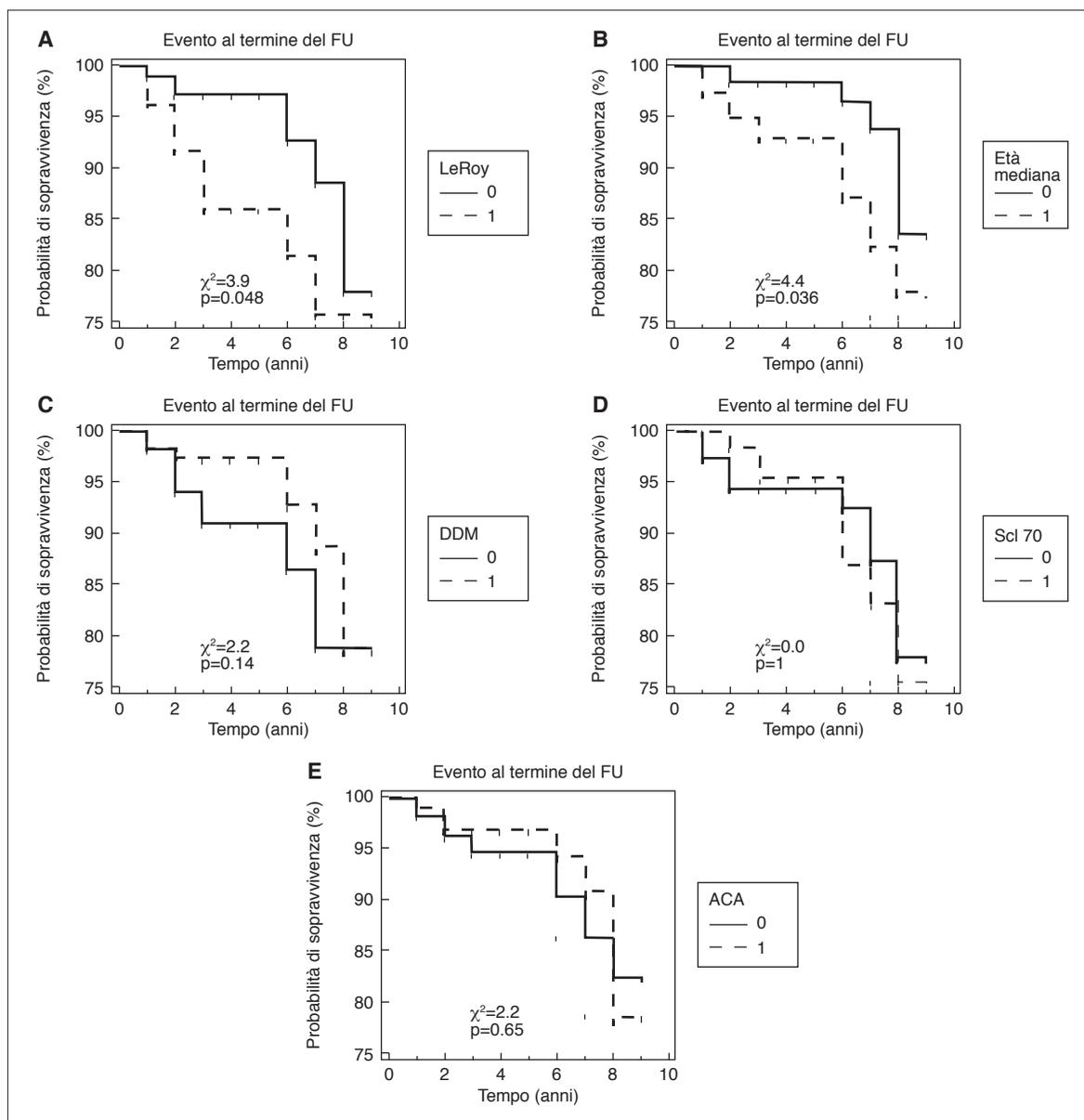


Figura 2 - Sopravvivenza dei 251 pazienti affetti da sclerosi sistemica in base alle principali caratteristiche clinico-serologiche. A) Subset dcSSc secondo LeRoy (12). B) Età alla diagnosi superiore alla mediana (50 anni). C) DDM alla diagnosi superiore alla mediana (9 anni). D) Anticorpi anti-Scl70. E) ACA. Zero e 1 indicano, rispettivamente, l'assenza e la presenza del carattere. SSc = sclerosi sistemica; lcSSc = sclerosi sistemica limitata; dcSSc = sclerosi sistemica diffusa; DDM = durata di malattia; ACA = anticorpi anticentromero; FU = follow-up.

osservazione è stato considerato come possibilmente SSc-correlato. In 3 casi la causa della morte non è stata determinabile (Tab. II).

DISCUSSIONE

Il presente studio riporta la sopravvivenza e le cause di morte di 251 pazienti di SSc arruolati pro-

spettivamente in un singolo centro reumatologico terziario italiano dal 1 novembre 2000 al 31 ottobre 2008. Non sono attualmente disponibili, per quanto ci è noto, studi simili condotti in pazienti italiani di SSc arruolati prospetticamente nello stesso periodo di tempo.

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di malattia nella nostra coorte è stata del 94,8%. Tale dato, dimostra un miglioramento della sopravvivenza a

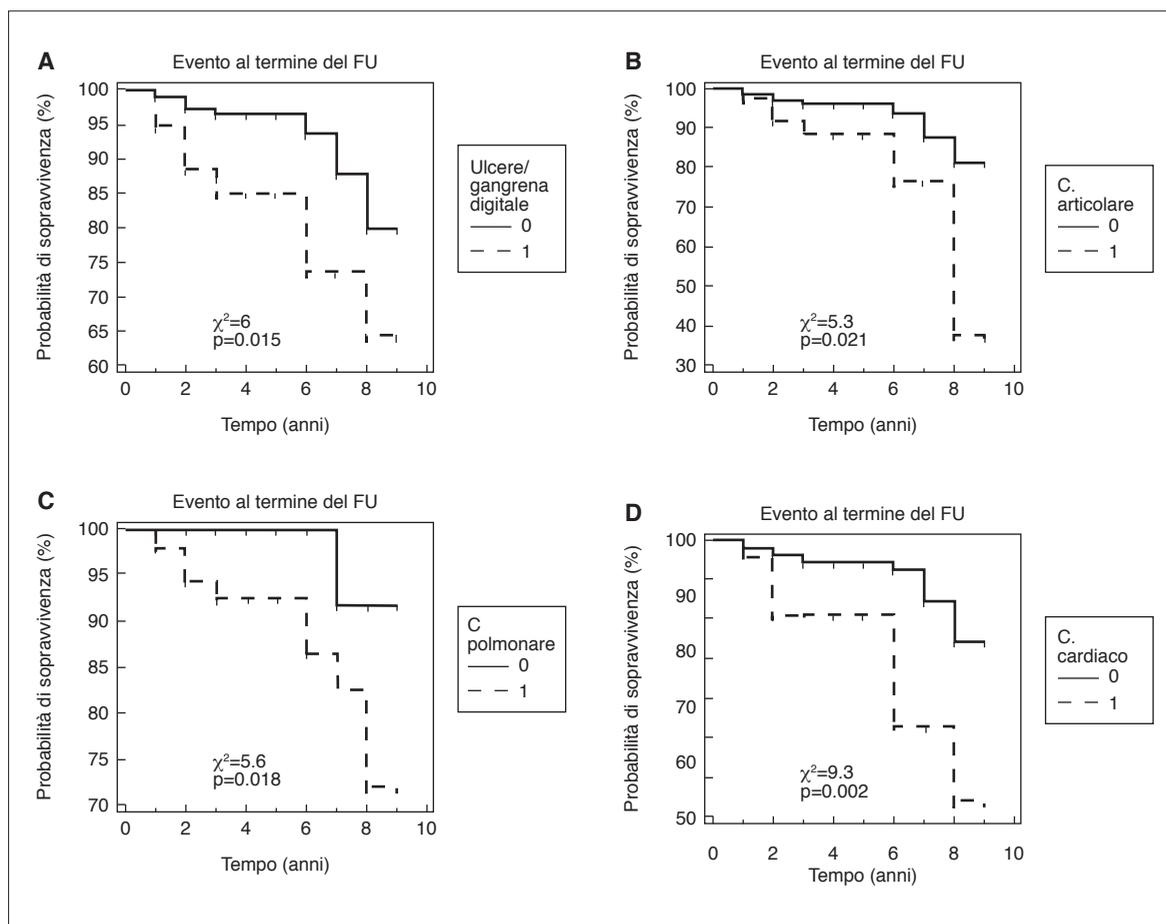


Figura 3 - Sopravvivenza dei 251 pazienti affetti da sclerosi sistemica in base al coinvolgimento di organi e apparati. A) Ulcere /gangrena digitale. B) Coinvolgimento articolare. C) Coinvolgimento polmonare. D) Coinvolgimento cardiaco. Zero e 1 indicano, rispettivamente, l'assenza e la presenza del carattere. Sono stati riportati soltanto i risultati statisticamente significativi. SSc = sclerosi sistemica; FU = follow-up; C. = coinvolgimento.

Tabella II - Cause di morte in 20 dei 226 pazienti affetti da sclerosi sistemica di cui è stato accertato lo stato vitale al termine del periodo di osservazione (1 novembre 2000-31 ottobre 2008). I dati sono espressi in valore assoluto e percentuale di frequenze osservate.

Totale decessi	20/226	8,8%
Cause di morte		
SSc - correlate	12/20	60%
Cardiaca	4/12	33,3%
Polmonare (malattia interstiziale)	4/12	33,3%
Gastrointestinale	2/12	16,7%
Renale	1/12	8,3%
Ipertensione polmonare arteriosa	1/12	8,3%
Non SSc - correlate	4/20	20%
Cancro	2/4	50%
Malattia cardiovascolare	1/4	25%
Sindrome post-arresto cardiaco	1/4	25%
Possibilmente SSc - correlate	1/20	5%
Non note	3/20	15%

SSc = sclerosi sistemica.

breve termine dei pazienti italiani di SSc rispetto ai decenni precedenti. Nello studio di Ferri et al del 2002 (4), infatti, la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di malattia dell'intera coorte (1955-1999) era inferiore all'85% e quella dei soli pazienti arruolati dal 1986 al 1999 era inferiore al 90%. I nostri dati, inoltre, sono concordi con quelli riportati da studi recenti condotti su pazienti di SSc provenienti da altre aree geografiche (5-12), nei quali è ugualmente evidente il miglioramento della sopravvivenza a breve e medio termine nelle casistiche contemporanee rispetto a quelle storiche. Le percentuali di sopravvivenza a 5 anni più elevate sono state registrate nella casistica canadese (90%) (11), coreana (85,4%) (12), spagnola (85%) (10) e ungherese (84%) (9); le più basse, nelle casistiche americane (75-77,9%) (6, 8).

Nel nostro studio, l'analisi dei sottogruppi epidemiologici, clinici e sierologici ha mostrato una so-

pravvivenza ridotta nei soggetti che alla diagnosi presentavano un'età superiore alla mediana (50 anni), il subset diffuso di malattia, la presenza di ulcere e/o gangrena digitale, il coinvolgimento articolare, polmonare interstiziale e cardiaco. La contemporanea presenza del coinvolgimento polmonare interstiziale e cardiaco ha identificato i pazienti con prognosi peggiore, indipendentemente dalla presenza/assenza di altro coinvolgimento d'organo. Tali dati sono concordi con una maggior frequenza di ulcere/gangrena digitale, coinvolgimento articolare e polmonare nei pazienti con dcSSc della nostra coorte.

Fa eccezione il coinvolgimento cardiaco, espresso con uguale frequenza nei pazienti di lcSSc e dcSSc (Tab. I). La durata di malattia dall'esordio del primo segno/sintomo, il subset sierologico, l'impegno muscolare, gastrointestinale e renale non hanno mostrato influenza sulla sopravvivenza della nostra coorte.

Infine, nessuno dei 3 pazienti con ipertensione polmonare arteriosa alla prima osservazione è deceduto nel periodo di follow-up.

Per quel che riguarda l'ipertensione polmonare arteriosa, tuttavia, non è possibile trarre alcuna conclusione circa il suo reale impatto sulla sopravvivenza dei nostri pazienti, poichè la PAPs è stata stimabile ecocardiograficamente soltanto in 185/251 (73,7%) casi, con una prevalenza dell' 1,62%, che è nettamente inferiore a quella riportata nei più recenti studi che hanno ricercato questa complicanza nella SSc (18).

Inoltre, va sottolineato che l'unico paziente deceduto per ipertensione polmonare arteriosa nella nostra casistica, non aveva una PAPs ecograficamente stimabile alla prima osservazione.

Il subset diffuso di malattia (4, 5, 9-12), l'età (5, 6, 10, 12), il coinvolgimento polmonare (4, 5, 8, 9, 12) e cardiaco (4, 8, 9, 11, 12) alla diagnosi sono tra i fattori responsabili di una ridotta sopravvivenza nella SSc più comunemente riportati dalla maggior parte degli studi recenti.

La riduzione della sopravvivenza nei pazienti con ulcere e/o gangrena digitale e coinvolgimento articolare, inteso come presenza di sfregamenti tendinei e/o sinovite in almeno due sedi articolari, non è stato riportato né nello studio di Ferri et al. (4), né nei più recenti studi internazionali (5-12).

Per quel che riguarda le cause di morte, abbiamo registrato una maggiore prevalenza di decessi imputabili ad insufficienza d'organo per coinvolgimento sclerodermico (60%), con un'incremento di quelli imputabili ad interstiziopatia polmonare

(33,3% vs 24%) ed una netta riduzione di quelli imputabili a coinvolgimento renale (8,3% vs 21%) rispetto allo studio di Ferri et al. (4). La frequenza dei decessi imputabili a coinvolgimento cardiaco è risultata sovrapponibile a quella riportata da Ferri et al. (33,3% vs 36%).

Anche nelle più recenti casistiche europee e franco-canadesi i decessi conseguenti ad interessamento polmonare interstiziale e cardiaco sono stati i più frequenti (7, 9-11). Nello studio americano di Steen e Medsger del 2007 (20), invece, l'interstiziopatia e l'ipertensione polmonare arteriosa sono risultate rispettivamente la prima e la seconda causa di morte.

Una più ampia variabilità è riportata per la prevalenza di decessi legati al coinvolgimento gastrointestinale e renale (9-11, 19).

Dei decessi non SSc-correlati, 2 sono stati causati da un tipo di cancro (un epatocarcinoma ed un adenocarcinoma del colon) per il quale non è descritta un'augmentata prevalenza nella SSc (21). Globalmente i decessi per causa non-SSc correlata sono risultati più frequenti rispetto allo studio italiano relativo ai decenni precedenti (20% vs 12%).

Concludendo, il nostro studio riporta un miglioramento della sopravvivenza a breve termine ed un cambiamento nelle cause di morte dei pazienti italiani di SSc arruolati dopo il 1999.

È possibile che la disponibilità attuale di strategie terapeutiche modulate sulle esigenze del singolo paziente e di farmaci patogenetici siano alla base di questi cambiamenti.

I dati emersi dal nostro e da altri studi, tuttavia, evidenziano come la diagnosi di malattia sia ancora oggi inaccettabilmente tardiva e condizioni l'espressione alla presentazione di un coinvolgimento d'organo severo, in particolare nei pazienti con subset diffuso di malattia, con conseguente limitazione nella possibilità d'intervento terapeutico e prognosi infausta.

I principali limiti del nostro studio sono rappresentati dalla sua natura monocentrica e dal fatto che i pazienti sono stati arruolati in un centro terziario e non sono, quindi, rappresentativi dell'intera popolazione italiana di SSc. Il principale vantaggio è rappresentato dalla relativa omogeneità del campione e dall'accuratezza nella raccolta dei dati epidemiologici e clinici, basati su una cartella di ricerca predefinita. Infine, l'analisi di sopravvivenza nella SSc sin qui condotta, attende conferma della tendenza al miglioramento mediante dati di follow-up a medio (10 anni) e lungo (20 anni) termine.

RIASSUNTO

Abbiamo studiato la sopravvivenza e le cause di morte in una coorte di pazienti italiani affetti da SSc afferenti ad un singolo centro terziario, riportando un miglioramento della sopravvivenza globale a breve termine ed un cambiamento nelle cause di morte rispetto a studi condotti su casistiche arruolate nei decenni precedenti. Si confermano l'influenza del subset di malattia a sclerosi cutanea diffusa e la presenza alla diagnosi del coinvolgimento d'organo, in particolare quello cardio-polmonare, nel determinare una prognosi più infausta. I nostri dati suggeriscono che la gestione terapeutica ottimale di questo subset di pazienti costituisce, ancora oggi, una sfida per il clinico reumatologo.

Parole chiave - Sclerosi sistemica, sopravvivenza, cause di morte.

Key words - *Systemic sclerosis, survival, death causes.*

BIBLIOGRAFIA

- Varga J, Denton CP. Systemic sclerosis and the scleroderma-spectrum disorders. In Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS (Eds.): *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th ed. Philadelphia, W.B. Saunders 2009; 1311-51.
- Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1989-2003.
- Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L, Tyndall A, Müller-Ladner U, Denton C, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1377-80.
- Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi M, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis. Demographic, clinic, and serological features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139-53.
- Scussell-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis analysis of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 154-67.
- Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2246-55.
- Alamamos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in Northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 714-20.
- Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118: 2-10.
- Czirjak L, Pakozdi A, Kumanovics G, Varju C, Szekanecz Z, Nagy Z, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67: 59-63.
- Joven BE, Almodovar R, Carmona L, Carreira PE. Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single University Hospital. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 285-93.
- Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 269-77.
- Kim J, Park SK, Moon KW, Lee EY, Lee YJ, Song YW, et al. The prognostic factors of systemic sclerosis for survival among Koreans. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 297-302.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
- Brennan P, Silman A, Black C, Bernstein R, Coppock J, Maddison P, et al. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. The UK Study Group. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 457-60.
- Valentini G, Medsger TA Jr, Silman AJ, Bombardieri S. Conclusion and identification of the core set of variables to be used in clinical investigations. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(29 suppl): 47-8S.
- Mukerjee D, St. George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461-6.
- Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, Celermajer D. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J* 2007; 37: 485-94.
- Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. Risk factor for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology* 2009; 48: 304-8.
- Steen VD, Medsger TA Jr. Changes in causes of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-4.
- Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 728-31.