

“Valutazione della correlazione tra capillaroscopia, prove di funzionalità respiratoria e TC torace ad alta risoluzione in pazienti affetti da Sclerosi Sistemica”

Relazione finale del progetto in oggetto, iniziato il 1 Giugno 2015 e della durata complessiva di 24 mesi (rinnovo di 12 mesi dal 1 Giugno 2016) e realizzato grazie al contributo della Fondazione Scientifica Mauriziana Onlus.

Nel periodo compreso tra il 1 Giugno 2015 ed oggi, presso la SSD di Reumatologia dell’A.O. Ordine Mauriziano di Torino ed altre 2 unità di Reumatologia italiane (Piacenza e Parma) sono stati raccolti dati preliminari per valutare la correlazione tra la capillaroscopia periungueale e la valutazione della fibrosi polmonare tramite TC torace ad alta risoluzione (HRCT) nei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica.

All'inizio di tale progetto in letteratura non erano disponibili dati in merito ad una valutazione quantitativa della capillaroscopia e l'estensione della fibrosi a livello polmonare.

Il progetto ha previsto l'arruolamento di 42 pazienti affetti da sclerosi sistemica e sottoposti, per normale follow-up clinico della patologia, a HRCT e spirometria con riscontro di fibrosi polmonare.

La popolazione in studio è stata arruolata all'interno di pazienti inseriti in un altro studio multicentrico sulla valutazione radiologica della fibrosi polmonare correlata a sclerosi sistemica che ha previsto la valutazione delle HRCT secondo gli score già descritti in letteratura (indice di Gho) e attraverso una nuova metodica qualitativa tramite un software di valutazione DICOM (Osirix); tali valutazioni, eseguite per il nostro centro dalla dottoressa Saracco, hanno portato alla seguente pubblicazione:

Mod Rheumatol 2015 Sep;25(5):724-30. doi: 10.3109/14397595.2015.1016200. Epub 2015 May 5.

Operator-independent quantitative chest computed tomography versus standard assessment of interstitial lung disease related to systemic sclerosis: A multi-centric study.

Ariani A1, Silva M, Bravi E, Saracco M, Parisi S, De Gennaro F, Lumetti F, Idolazzi L, Seletti V, Caramaschi P, Benini C, Bodini FC, Scirè CA, Lucchini G, Santilli D, Mozzani F, Imberti D, Arrigoni E, Delsante G, Pellerito R, Fusaro E, Sverzellati N.

Qui di seguito riporto i dati clinici relativi ai pazienti arruolati:

Autoanticorpi	
- ACA	17
- Scl70	15
- altro	10
Sesso	M 1: 41 F
Età	61 (39-81)
Durata di malattia	10 (1-33)

Su tali pazienti è stata dunque eseguita una capillaroscopia periungueale (valutazione di 4 campi consecutivi su 8 dita per paziente) che è stata valutata sia tramite parametri qualitativi (early, active, late scleroderma pattern in accordo con *Cutolo M, Sulli A et al. Nailfold videocapillaroscopy*

assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of Rheum* 2000) che tramite parametri quantitativi, andando dunque a valutare il numero totale di capillari, il numero totale dei megacapillari ed il loro diametro massimo, il rapporto tra numero di megacapillari e numero totale di capillari.

La tabella sottostante riassume i dati raccolti.

	N tot capillari	N tot megacap	Max diam megacap	emorragie	pattern	FVC	DLCO	Gho
Pt 1	163	17	149	no	active	157	76	L
Pt 2	397	0	39	no	early	86	59	L
Pt 3	227	33	124	no	active	105	75	L
Pt 4	331	1	50	no	early	125	81	L
Pt 5	300	2	51	no	early	122	90	L
Pt 6	135	3	80	no	late	109	66	L
Pt 7	151	6	60	no	late	97	82	L
Pt 8	0	0	-	-	late	74	32	E
Pt 9	94	0	50	no	late	81	48	-
Pt 10	276	7	64	si	active	94	54	E
Pt 11	149	2	56	no	active	75	52	E
Pt 12	246	26	111	no	active	146	55	L
Pt 13	223	89	194	no	active	132	101	L
Pt 14	377	0	-	no	-	60	56	E
Pt 15	135	49	167	no	late	90	55	L
Pt 16	354	6	82	no	early	62	52	E
Pt 17	170	56	160	no	late	143	57	L
Pt 18	333	14	125	no	active	119	70	L
Pt 19	207	5	98	no	late	90	84	L
Pt 20	358	2	50	no	early	90	57	L
Pt 21	282	4	52	no	active	100	100	L
Pt 22	153	38	106	no	late	170	61	L
Pt 23	342	5	60	no	early	112	100	L
Pt 24	231	24	151	no	active	141	97	L
Pt 25	221	30	94	no	active	92	69	L
Pt 26	250	47	100	no	active	104	69	L
Pt 27	205	20	123	no	active	119	52	L
Pt 28	84	1	121	no	late	142	76	L
Pt 29	296	0	-	no	early	-	-	-
Pt 30	187	19	91	si	late	98	59	L
Pt 31	403	16	112	no	active	170	78	L
Pt 32	259	37	100	si	active	92	60	L
Pt 33	288	14	103	si	active	84	56	L
Pt 34	140	23	91	no	active	55	18	E
Pt 35	154	13	178	no	late	98	69	L
Pt 36	79	1	94	no	late	72	48	L
Pt 37	147	17	84	no	active	108	83	L
Pt 38	39	0	-	no	late	107	82	L
Pt 39	127	26	142	no	active	94	62	L
Pt 40	311	0	-	no	-	87	63	L
Pt 41	139	0	-	no	-	86	42	L
Pt 42	152	3	57	no	active	85	48	E

Per valutare la correlazione tra questi dati sono state applicate analisi statistiche non lineari per la distribuzione della popolazione in studio.

Riporto qui di seguito i dati ottenuti con l'indice di Spearman.

		FVC	DLCO	GHO
N tot capillari	<i>Correlazione r</i> <i>Significatività p</i>	0.285 0.0712	0.223 0.1606	-0.475 0.0026
N tot megacap	<i>Correlazione r</i> <i>Significatività p</i>	0.424 0.0058	0.161 0.3139	-0.358 0.0273
Diametro max megacap	<i>Correlazione r</i> <i>Significatività p</i>	0.432 0.0084	0.130 0.4498	-0.401 0.0187
N megacap/mm	<i>Correlazione r</i> <i>Significatività p</i>	0.354 0.0232	0.114 0.4796	-0.278 0.0908

L'applicazione del test ha evidenziato una correlazione inversa tra capillaroscopia e dato radiologico; altro riscontro interessante deriva dalla variazione della correlazione tra i dati capillaroscopici ed i dati spirometrici/radiologici se viene considerata solo la popolazione che presenti uno scleroderma pattern “active” o “late”.

Nel caso del diametro massimo dei megacapillari l'indice rho diventa 0.5 con l'FVC (p-value = 0.0045) e -0.503 con l'indice di Gho (p-value= 0.0064).

Nel caso invece del numero totale dei megacapillari il coefficiente rho si riduce a 0.356 rispetto all'FVC con un p-value di 0.0457.

Alla luce di tale riscontro sono state eseguite delle curve ROC per il diametro massimo dei megacapillari e l'indice Gho sul campione totale.

Il cut-off del diametro è stato scelto per ottenere la massima specificità possibile mantenendo un'elevata sensibilità.

Una volta individuato il valore soglia di 91 mcm per la correlazione inversa con l'estensione di malattia è stata allestita una curva ROC sulla popolazione isolata “active” e “late”, osservando nuovamente un miglioramento della specificità del dato

In conclusione:

I dati ottenuti in questa fase preliminare confermano l'importanza dell'utilizzo della capillaroscopia come strumento di follow-up e indice prognostico nei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

Il piccolo numero del campione e la disomogeneità della popolazione in studio sono due importanti fattori che limitano finora la significatività di tali dati.

Tuttavia ad oggi in letteratura non sono disponibili dati che prendano in considerazione parametri capillaroscopici quantitativi correlandoli con le manifestazioni cliniche di malattia.

Dalla nostra valutazione appare esservi tra il numero dei megacapillari ed il loro diametro massimo correlazione diretta statisticamente significativa con il valore di FVC ed una correlazione inversa statisticamente significativa con l'estensione di malattia a livello dell'HRTC.

Da questi nostri risultati si può dunque ipotizzare che la presenza di megacapillari costituisca un fattore di compenso al processo fibrotico e all'ipossiemia non solo a livello periferico ma anche a livello del

parenchima polmonare. La presenza di un difetto del microcircolo polmonare alla base del processo patogenetico della fibrosi polmonare era stato già ipotizzato anche nei pazienti affetti da ILD idiopatica.

Dalla nostra analisi qualitativa delle capillaroscopie eseguite nella popolazione in studio dei 10 pazienti affetti da fibrosi estesa 7 presentano un pattern “active”, 1 un pattern “late” e 2 un pattern “early” o non significativo. Per quanto questo possa apparire in contrasto con quanto finora detto va osservato che il diametro massimo dei megacapillari di questi pazienti risulta inferiore rispetto ai pazienti affetti da una fibrosi polmonare “limitata”.

D'altro canto la correlazione diretta tra l'estensione della malattia polmonare ed il numero totale dei capillari conferma quanto già descritto in letteratura, ossia che la presenza di un pattern capillaroscopico di tipo “late” correla con un coinvolgimento polmonare più severo.

Queste nostre osservazioni aprono la strada ad ulteriori studi sulla valutazione quantitativa della capillaroscopia associata ad una valutazione qualitativa.

La presenza infatti di un maggior numero di megacapillari con un maggior diametro massimo indipendentemente dal pattern capillaroscopico riscontrato si candida come parametro prognostico per la progressione del coinvolgimento viscerale nei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

Inoltre il megacapillare, elemento distintivo dello scleroderma pattern, sembra essere epifenomeno di un buon tentativo di compenso al danno ipossemico.

Se così si confermasse in studi più ampi il riscontro di megacapillari alla capillaroscopia potrebbe essere un buon indice di valutazione dell'efficacia delle terapie somministrate ai pazienti.

Nel periodo intercorso tra il 1 Giugno 2016 e il 31 Maggio 2017 sono stati implementati i dati relativi alla prima coorte di pazienti e sono stati arruolati altri 7 pazienti presso il Nostro Centro

Le ulteriori analisi statistiche ed il follow-up dei pazienti già precedentemente presi in carico hanno portato alla pubblicazione del seguente lavoro scientifico

[Rheumatology \(Oxford\)](#). 2017 Jun 1;56(6):922-927. doi: 10.1093/rheumatology/kew480.

Quantitative chest computed tomography is associated with two prediction models of mortality in interstitial lung disease related to systemic sclerosis.

[Ariani A](#), [Silva M](#), [Seletti V](#), [Bravi E](#), [Saracco M](#), [Parisi S](#), [De Gennaro F](#), [Idolazzi L](#), [Caramaschi P](#), [Benini C](#), [Bodini FC](#), [Scirè CA](#), [Carrara G](#), [Lumetti F](#), [Alfieri V](#), [Bonati E](#), [Lucchini G](#), [Aiello M](#), [Santilli D](#), [Mozzani F](#), [Imberti D](#), [Michieletti E](#), [Arrigoni E](#), [Delsante G](#), [Pellerito R](#), [Fusaro E](#), [Chetta A](#), [Sverzellati N](#).

L'analisi dei dati sui nuovi pazienti arruolati è attualmente in corso.

Torino 01 Luglio 2017