

Il Fenomeno di Raynaud e le Connettivopatie
Corso di Aggiornamento Aziendale per Medici di Medicina Generale
ASL 202 Chieti Lanciano Vasto
Anno 2016



Il Fenomeno

di Raynaud

e le Connettivopatie

Indice

- Obiettivi del corso pag. 3
- Programma corso pag. 3
- Fenomeno di Raynaud pag. 4
- Malattie del Tessuto connettivo pag. 10
- Vasculiti pag. 12
- Poliartrite nodosa (PAN) pag. 15
- Porpora di Shonlein-Henoch (PSH) pag. 15
- Terapia delle vasculiti cutanee pag. 16
- Sclerosi Sistemica (SSc) pag. 16
- Lichen Sclerosus (LS) pag. 23
- Lichen Planus (LP) pag. 24
- Lupus Eritrematoso pag. 28
- Dermatomiosite pag. 35
- Malattia mista del tessuto connettivo (MCTD) pag. 39
- Bibliografia pag. 40

Obiettivi del corso

Nell'ambito dell'attività quotidiana il MMG ha l'opportunità di porre diagnosi di Fenomeno di Raynaud e di connettivopatia, l'invio filtrato allo Specialista Dermatologo rappresenta un passaggio importante per la gestione di casi più complessi.

Il corso si propone di fare acquisire, tramite percorsi diagnostici, avvalendosi di casi clinici proposti dal docente e dall'animatore di formazione, la capacità di diagnosticare e curare il Fenomeno di Raynaud e le connettivopatie in base alle ultime reviews.

Programma corso

(5 edizioni, secondo calendario e sedi stabilite pubblicate sul sito ASL 202)

ORARIO	CONTENUTI	DOCENTI
09-10,00	Presentazione del corso. Il fenomeno di Raynaud e le connettivopatie	Faraone Amerio Auriemma
10,00-11,00	Comportamenti diagnostici e terapeutici.	Faraone Amerio Auriemma
11,00-12,00	Casi clinici.	Faraone Amerio Auriemma
12,00-13,00	Discussione in sessione plenaria. Post test.	Faraone Amerio Auriemma

Docenti:

Dott. Gabriele Faraone Medico di Medicina Generale, Animatore di Formazione.

Prof. Paolo Amerio direttore Clinica Dermatologica Università degli studi G. D'Annunzio, Chieti. Docente di contenuto.

Dott. Matteo Auriemma, Spec. Dermatologo, Clinica dermatologica, Università degli studi G. D'Annunzio, Chieti, Docente di contenuto.

Fenomeno di Raynaud

Il Fenomeno di Raynaud (FR) è caratterizzato da un reversibile spasmo delle arteriole periferiche in risposta al freddo o allo stress. Con l'esposizione al freddo, le dita delle mani diventano: a) **bianche** (vasospasmo), poi b) **blue** (cianosi) ed infine c) **rosse** (iperemia). Le variazioni di colore possono essere associate a dolore o intorpidimento.

Il FR è di solito localizzato nelle dita delle mani, ma può coinvolgere anche il naso, le orecchie e la lingua. La Fig. 1 illustra la risposta trifasica nel FR.

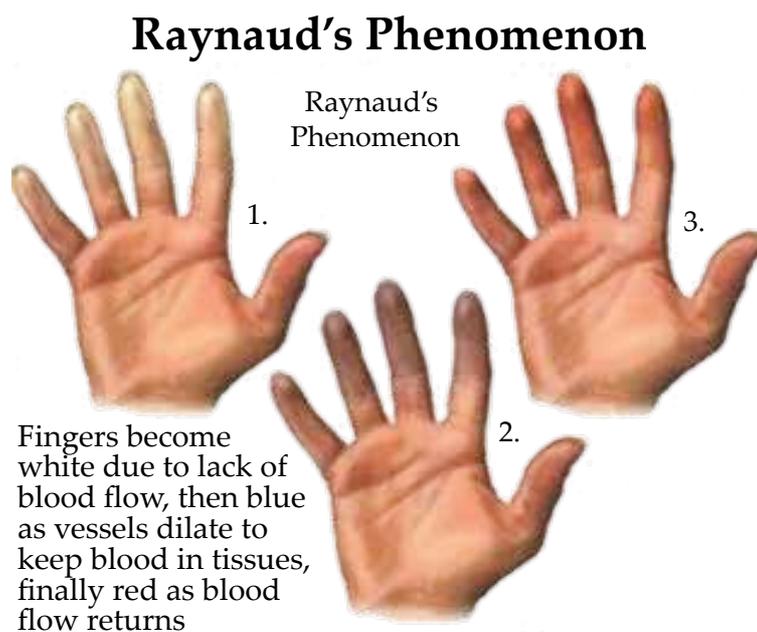


Fig 1 : Triphasic response in RP

Fase 1 – Pallore, dovuto alla vasocostrizione di arteriole muscolari precapillari.

Fase 2 – **Cianosi**, il distretto capillare e venulare resta pervio e va incontro a una desaturazione con accumulo di CO₂.

Fase 3 – **Eritema**, a causa della iperemia reattiva. È associato a dolore lancinante.

L'ischemia critica è caratterizzata da dolore severo, posizionamento della mano verso il basso che, se non è sollevata, può portare a formare ulcere o gangrena.

Il Fenomeno di Raynaud (FR) deve essere distinto dalla **Malattia di Raynaud (MR)**. Esse sono patologie distinte che condividono un nome simile. La malattia di Raynaud (MR) è caratterizzata dalla presenza di solo vasospasmo, senza l'associazione con altra malattia (conosciuto anche come **Raynaud Primario**). Il Fenomeno di Raynaud (FR) è secondario ad altre condizioni (**Raynaud secondario**) più comunemente a malattia autoimmune. La prevalenza del Raynaud primario varia tra le diverse popolazioni 4.9 - 20,1% nelle donne a 3,8-13.5% negli uomini. La frequenza della Raynaud secondario dipende dalla malattia associata. Le differenze tra il fenomeno di Raynaud primario e secondario, sono riassunte nella Tab1.

Tab 1

FR primario	FR secondario
Esagerata risposta fisiologica al freddo o stress.	Secondario ad altra malattia
No anomalia strutturale arteriosa, normali capillari ungueale Attacchi simmetrici. Assenza di necrosi del tessuto, ulcerazione o gangrena.	Sono presenti anormali capillari ungueali. Attacchi dolorosi, asimmetrici e intensi. Presenti lesioni cutanee ischemiche con ulcere
Età media di insorgenza 14 anni. Solo il 27% inizia a 40 anni o più tardi. Sono assenti le caratteristiche cliniche di malattie del tessuto connettivo (CTD).	L'età d'esordio è > 30. Sono presenti caratteristiche cliniche della CTD come l'artrite, mialgia, sclerodattilia, febbre, secchezza, eruzioni cutanee, perdita di peso e anomalità cardiopolmonare.
VES normale, PCR negativo, assenti ANA e di altri autoanticorpi.	Ves elevata, PCR positiva, possono essere positivi ANA e altri autoanticorpi.
Può essere presente aumento della frequenza di emicrania e Angina di Prinzmetal (disturbi vasospatic). Il 25% può avere una storia familiare di FR in parenti di primo grado..	Potrebbe non essere presente

Il Fenomeno di Raynaud deve essere distinto dall'**acrocianosi**, una patologia caratterizzata da una persistente e simmetrica, cianosi delle mani e, meno comunemente, dei piedi che è aggravata dalle basse temperature, dovuta a vasospasmo dei piccoli vasi della cute.

Nel FR si assiste allo squilibrio fra vasocostrizione e vasodilatazione. I meccanismi patogenetici sono:

A. Maggiore Vasocostrizione:

- Aumento della reattività dei muscoli lisci causata dai recettori α_2 adrenergici presenti nei tessuti dei vasi sanguigni della cute delle dita.
- Aumento della Endotelina 1 (vasocostrittore) secreta dalle cellule endoteliali in risposta alla lesione ischemica.

B. Danneggiamento delle cellule endoteliali dei tessuti causato dai radicali liberi rilasciati nella ischemia e successiva riperfusione.

C. Diminuita vasodilatazione:

- La diminuzione dei neuropeptidi vasodilatatori ad esempio, Peptidi Correlati al Gene della Calcitonina (CGRP), rilasciati dalle terminazioni nervose provoca il FR. Nel FR primario, nel FR secondario a sclerosi sistemica, e in pazienti che utilizzano gli strumenti di vibrazione, vi è una notevole riduzione del rilascio di CGRP da parte delle terminazioni nervose.
- Diminuzione di NO (ossido nitrico) e prostaciclina causata dalla distruzione delle cellule endoteliali.

Il Fenomeno di Raynaud è più comunemente associato a: Sclerosi Sistemica (90%) , Malattia Mista del Tessuto Connettivo (MCTD) (85%), Sindrome di Sjogren (33%), Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (10-44%), Artrite Reumatoide (RA) (10-15%), Crioglobulinemia (10%), Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APLA), Cirrosi Biliare Primaria, Ipertensione Polmonare Primaria.

Il FR può essere causato da farmaci. (Tab 2)

Tab 2 Farmaci che possono provocare il FR

- Ergotamina
- Ciclosporina A
- Farmaci citotossici: bleomicina, cisplatino, vincristina, vinblastina, carboplatino,
- Bromocriptina
- Sulfasalazina
- Interferone α e β
- Estrogeni
- Nicotina
- B-bloccanti
- Cocaina
- Clonidina
- Simpaticomimetici

Le indagini di laboratorio nel FR:

- Emocromo con formula
- Esame urine
- Funzionalità renale
- Funzionalità epatica
- Glicemia
- Anticorpi antinucleo
- Complemento C3 e C4
- Funzionalità tiroidea
- Elettroforesi sieroproteica
- Anticorpi anti-topoisomerasi • e anti-centromero.
- VES
- Creatin chinasi Sierica
- Fattore reumatoide
- Markers Epatite
- Anticorpi antifosfolipidi
- Crioglobuline

Indagini strumentali:

- RX mani: la calcificazione sottocutanea è presente nella sindrome CREST.
- Pletismografia digitale, valuta la perfusione delle dita delle mani.
- Capilaroscopia periungueale: valuta la vascolarizzazione periungueale delle dita delle mani. Documenta aumento del diametro dei capillari (Fig. 3a e 3b).
- arteriografia: documenta la presenza di vasospasmo.

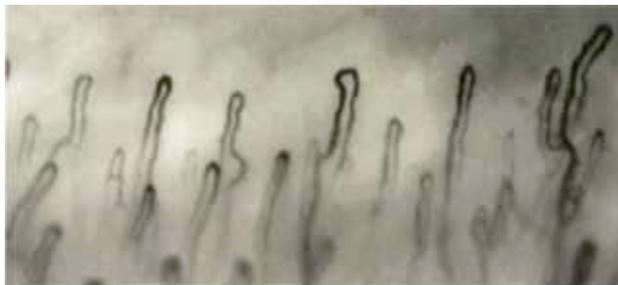


Fig. 3a : Normal nail fold capillaries



Fig. 3b : Dilated and dropout capillaries in systemic sclerosis

Terapia

- Terapia causale nel Fenomeno di Raynaud secondario
- Terapia sintomatica: evitare l'esposizione al freddo, utensili vibranti e lo stress.
- Divieto di fumo.
- Sospensione di farmaci eventualmente scatenanti.
- Calcio-antagonisti (CCB): sono vasodilatatori arteriosi. Essi hanno anche effetto antiaggregante e riducono lo stress ossidativo.

Nifedipina: 10-30 mg tre volte al giorno per via orale (PO).

Amlodipine: 5-20 mg per os al giorno.

- Simpaticolitici: Prazosin: 1-5 mg / od PO.
- Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II: Losartan 25 - 100 mg /die.
- Inibitori del re-uptake della serotonina: • Fluoxetina: 10 mg per os al risveglio;
- Antagonista selettivo della serotonina: Ketanserina: 40 mg tid (PO).
- Statine: per migliorare la disfunzione delle cellule endoteliali, ridurre l'aggregazione piastrinica e diminuire la proliferazione delle cellule vascolari lisce.
- Antiossidanti: Vitamina E 400 mg / die.
- Prostaglandina: Iloprost 0,5-2,0 ng / kg / min infusione EV per 6-24 ore per 2-5 giorni (vasodilatatore e inibisce l'aggregazione piastrinica).
- Terapia locale: patch di nitroglicerina unguento al 2%.

Prognosi

La prognosi di Raynaud primario è generalmente molto buona, senza mortalità e scarsa morbilità.

La prognosi di Raynaud secondario è legata alla malattia a cui si associa.

Malattie del Tessuto connettivo

Rappresentano la più comune causa di fenomeno di Raynaud secondario.

La pelle è 'il campo di battaglia immunologico del corpo', le cellule del sistema immunitario coinvolte nelle reazioni infiammatorie possono essere parte di una reazione immunitaria locale o migrare nella pelle a seguito di stimoli antigenici in siti distanti. Il malfunzionamento del sofisticato sistema immunitario umano consiste nell'aggressione di alcuni tessuti non riconosciuti come propri, vi è cioè una mancata distinzione tra il 'sé' e il 'non-sé'. L'anomala risposta autoimmune si può indirizzare contro tessuti di un organo specifico come per esempio la ghiandola tiroide (Tiroidite di Hashimoto) o coinvolgere i tessuti all'interno o tra gli organi con conseguente **malattie del tessuto connettivo**.

Le malattie del tessuto connettivo coinvolgono sia la matrice extracellulare che le proteine di supporto come il collagene e l'elastina; hanno tutte una base immunologica con specifici segni clinici e dati laboratoristici; tuttavia la loro classificazione è problematica. Che cosa innesca la disregolazione del sistema immunitario è in generale sconosciuta anche se un ruolo determinante possono avere la luce del sole, le infezioni e i farmaci. La predisposizione ereditaria a sviluppare le malattie autoimmuni in alcuni casi è legata a specifico HLA (antigene dei linfociti umani). I disordini autoimmuni possono essere localizzati, come nel pemfigo e nel pemfigoide o generalizzati interessando i tessuti connettivi di diversi organi come nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e la dermatomiosite. Una volta raggiunto il tessuto target, le cellule del sistema immunitario innescano una cascata di messaggi chimici che conducono all'infiammazione.

Una patologia del tessuto connettivo deve essere presa in considerazione se un paziente presenta un quadro clinico caratterizzato da: lesioni cutanee (soprattutto il viso e le dita), dolori articolari, dolori muscolari, malessere generale, astenia,

fotosensibilità, fenomeno di Raynaud e alopecia. Collegare sintomi e segni clinici, con le indagini di laboratorio, per una corretta diagnosi, è una sfida anche per il più esperto dermatologo.

(Tab 3) Indagini diagnostiche per le connettivopatie

- Emocromo con formula
- Anticorpi anti nucleo (ANAs)
- Autoanticorpi antinucleo diretti contro antigeni nucleari estraibili (ENA), (Ro,La)
 - VES
- Funzionalità renale ed epatica
- ANCA (anticorpi anti citoplasma dei neutrofili)
- Markers Epatite
- TASO (anticorpi anti Streptococco)
- Fattore Reumatoide
- Enzima convertitore dell'angiotensina (ACE)
- Anticorpi anti fosfolipidi
- Screening coagulazione, lupus anticoagulante (LA)
- anticorpi anticardiopina
- Fattore V di Leiden, antitrombina III, proteina S e C
- Esame microscopico delle urine
- Pressione arteriosa
- Rx torace

Vasculiti

Complesso di reazioni che interessa i capillari e le arteriole della pelle con eritema cutaneo (arrossamento). L'eritema può essere maculare o papulare, può essere transitorio o durare per settimane. I vasi sanguigni possono trasudare, portando a versamento (stravaso) di globuli rossi nel tessuto con o senza infiammazione delle pareti dei vasi sanguigni. L'infiammazione delle pareti dei vasi è chiamata vasculite e può coinvolgere arterie e/o vene. La vasculite può anche portare a stenosi, occlusioni e ischemia. I sintomi possono includere dolore della cute, malessere generale, febbre, dolore addominale e artropatia. Clinicamente, si rilevano lesioni papulose e/o bollose multiple a carattere purpurico, ulcerate e necrotiche; le bolle compaiono in caso di interessamento del microcircolo superficiale. Nell'interessamento di vasi di maggior calibro si avrà la formazione di noduli più duri e profondi. La localizzazione più frequente è agli arti inferiori. (Figura 9.1).



Figure 9.1 Vasculitis.

Singole lesioni cutanee possono essere ad aspetto maculare o porpora palpabile, vescicolare, ulcerata e necrotica (Figura 9.2). La vasculite confinata alla pelle può essere dolorosa e spiacevole, ma la prognosi è benigna; la vasculite sistemica può mettere in pericolo la vita.



Figure 9.2 Bullous vasculitis with necrosis.

Numerose sono le possibili cause di vasculite tra cui infezioni, farmaci, malattie del tessuto connettivo, tumori, patologie vascolari/della coagulazione, malattia infiammatoria intestinale e sarcoidosi.

Nella Tab 3 sono indicate le appropriate indagini strumentali/laboratoristiche per pazienti con vasculite da causa sconosciuta.

La fisiopatologia della vasculite è complessa e scarsamente caratterizzata ma è anticorpo o immunocomplesso mediata. L'endotelio dei vasi sanguigni è danneggiato dal deposito degli immunocomplessi, dagli anticorpi e dal conseguente processo infiammatorio.

L'infiammazione comporta l'attivazione del complemento e il rilascio dei mediatori dell'infiammazione con conseguente vasodilatazione e accumulo polimorfo. L'occlusione dei vasi sanguigni porta all'ischemia.

La diagnosi di vasculite può essere confermata dalla biopsia cutanea; l'istologia e immunofluorescenza (IMF) sono utili, ma non per diagnosticarne la causa (Tab 4).

Tuttavia, nella porpora di Schönlein–Henoch l'immunoflorescenza, della la biopsia della cute, dimostra deposito di IgA.

Tab 4 Possibili cause di vasculite cutanea

- Ipersensibilità a farmaci
- Epatite
- Endocardite
- Malattia infiammatoria intestinale
- Malattia del tessuto connettivo
- Coagulopatie
- Behçet's syndrome
- Sindrome di Kawasaki
- Sarcoidosi

Poliarterite nodosa (PAN)

PAN è una vasculite sistemica delle piccole e medie arteriole che più comunemente riguarda la cute e le articolazioni. Gli immunocomplessi sono la causa della malattia, attivando la cascata del complemento portano al danno infiammatorio dei vasi .

Vengono attaccate le biforcazioni dei vasi e questo comporta la formazione di micro aneurismi con conseguenti occlusioni e emorragie. Il dosaggio degli ANCA può essere positivo. I pazienti si presentano con malessere generale, febbre, perdita di peso, debolezza, artralgia, neuropatie e lesioni della pelle. Nel 60% dei casi vi è un coinvolgimento renale, che può evolvere verso l'insufficienza renale. Le manifestazioni cutanee sono: chiazze cianotiche conformate a rete (livedo reticularis), porpora, noduli sottocutanei, ulcerazioni e necrosi, in particolare a carico degli arti inferiori. Le indagini possono includere l'angiografia e la biopsia dei tessuti (pelle, nervo surale o muscolo). La gestione della terapia si basa su steroidi per via orale, con l'aggiunta di ciclofosfamide nei casi più gravi.

Porpora di Shonlein-Henoch (PSH)

Colpisce frequentemente i bambini (75% dei casi) o i giovani adulti (M > F); l'eziologia è sconosciuta, ma circa il 50% dei pazienti hanno manifestato in precedenza sintomi del tratto respiratorio superiore ed una positività al titolo antistreptolisinico (TASO). Sono coinvolte: la pelle, i reni (nefropatia IgA), il tratto gastrointestinale e le articolazioni. IgA, complemento e complessi immuni sono depositati nei piccoli vasi (arteriole, capillari, venule), causando una vasculite sistemica. PSH è caratterizzata da un'eruzione vasculitica cutanea che interessa le natiche e la parte inferiore delle gambe (che può associarsi ad edema dello scroto, delle mani, dei padiglioni auricolari), dolore addominale e vomito, dolori articolari alle ginocchia, ed alle caviglie, ed ematuria. Nella diagnosi, la biopsia della cute o dei reni può dimostrare la deposizione di IgA con l'immunofluorescenza.

Il trattamento è principalmente di supporto e la maggior parte dei pazienti guarisce nel giro di poche settimane. Occasionalmente, la condizione può persistere e i corticosteroidi sistemici possono essere utilizzati per trattare le manifestazioni cutanee, i sintomi gastrointestinali e l'artrite, ma non sono utili per prevenire o curare la malattia renale.

Terapia delle vasculiti cutanee

In caso di interessamento lieve o moderato della cute può essere usato uno steroide ad uso topico. Il supporto di calze elastiche ed il sollevamento delle gambe nella posizione seduta è utile in caso di localizzazione agli arti inferiori. Nei casi più gravi, è indicato l'uso di corticosteroidi per via sistemica (30–60 mg). Può essere necessario l'utilizzo di anticoagulanti (eparina o warfarin). Se la vasculite persiste è indicata anche una terapia immunosoppressiva a lungo termine con Azatioprina o Methotrexate

Sclerosi Sistemica (SSc)

È una patologia caratterizzata da una diffusa sclerosi (eccessiva deposizione di collagene e fibrosi) dei tessuti sottocutanei delle dita delle mani e dei piedi così come dei tessuti periorali (sclerodermia) e degli organi interni, in particolare i polmoni e i reni. Possono essere coinvolti i vasi sanguigni con fenomeno di Raynaud (dita delle mani) e teleangectasie (bocca e dita) (Figura 9.3).



Figure 9.3 Systemic sclerosis.

Le principali forme di SSc sono: localizzate cutanee (lSSc) e sistemiche con manifestazioni cutanee (dSSc), queste ultime affliggono principalmente le donne. Circa il 90% dei pazienti con SSc sono positivi agli ANA. Gli anticorpi contro la DNA topoisomerasi I (Scl 70) sono presenti in circa il 30% dei pazienti (70% di coloro con dSSc e malattia polmonare interstiziale).

Circa il 38% dei pazienti con SSc ed interessamento della cute sono positivi agli anticorpi anticentromero (più comunemente in lSSc). La positività agli ANAs include gli SSA/Ro/RNA polimerasi III.

Per la diagnosi possono essere utili il dosaggio sierico di CRP/ESR (aumentato), TC ad alta risoluzione dei polmoni (ispessimento delle pareti alveolari), test di funzionalità polmonare (insufficiente ventilazione-perfusione) e la biopsia della cute (fibrosi all'istologico). Clinicamente, nei pazienti si osserva una certa difficoltà nel muovere le dita; la cute che appare lucida diviene quindi immobile ed aderente (in profondità) fino a determinare una deformazione delle dita delle mani ("mani ad artiglio"). Vi può essere atrofia a livello dei polpastrelli delle dita delle mani con conseguente assunzione di un aspetto di dita assottigliate e rastremate. L'espressione del volto può mutare per l'aderenza della cute, i pazienti sono incapaci di sorridere, ed è possibile osservare una loro incapacità ad aprire la bocca anche solo per introdurre il cucchiaio. Negli stadi più avanzati si possono sviluppare delle chiazze maculose teleangectasiche a livello delle guance. Come nel LES vi possono essere ectasie capillari ed emorragiche a livello delle pliche ungueali. Una manifestazione frequente della sclerodermia generalizzata è la calcinosi cutanea, è comune soprattutto alla punta delle dita dove si manifesta con ulcerazioni persistenti; altrove si presenta sotto forma di duri noduli biancastri.

Vi sono molte forme di sclerodermia tra le malattie indifferenziate del tessuto connettivo e la così detta "**Sindrome CREST**" (Tab 5).

(Tab 5) Sindrome CREST

<p>C - Calcinosi della cute R - Fenomeno di Raynaud E - Alterazione della motilità Esofagea S - Sclerodattilia T - Telangiectasia</p>
--

La **Morfea** è una forma benigna di sclerosi sistemica localizzata in cui la sclerosi è localizzata e l'infiammazione è molto lieve. Nelle fasi iniziali la pelle può avere un aspetto scuro, ma come la malattia progredisce, la pelle diventa scolorita ed indurita. (Figura 9.4).



Figure 9.4 Morphea.



La Morfea localizzata nella zona fronto parietale ('en coup de sabre') è associata ad alopecia ed è caratterizzata da una leggera depressione a

forma di placca ovale nel cui centro si nota un colore biancastro o giallastro attorniato da un alone rosaceo o porpora. I pazienti che sviluppano CREST presentano il fenomeno di Raynaud, seguito da un ispessimento della pelle delle dita a causa della sclerodermia (fibrosi progressiva) che porta a sclerodattilia. Nella pelle si deposita calcio sotto forma di depositi di noduli duri, biancastri e dolenti. (Figura 9.5).



Figure 9.5 Calcinosis cutis.

Nelle forme in cui si sviluppano teleangectasie multiple esse sono localizzate al viso (Figura 9.6), possono essere interessate anche le membrane mucose e il tratto gastrointestinale .



Figure 9.6 CREST syndrome.

L'alterazione della motilità dell'esofago comporta un ritardo della crescita. La FBC (biopsia della cute) e la ricerca di ANA, anticorpi anti centromero e anti-Scl-70, sono utili per la diagnosi.

È necessario un approccio multidisciplinare, compreso il sostegno psicologico, nella gestione della malattia. I pazienti devono mantenere se stessi al caldo (soprattutto le mani). Calcio-antagonisti e prostaglandine/ prostacicline possono aiutare a prevenire e trattare il fenomeno di Raynaud. Il calcitriolo può attenuare la sclerodattilia, e il laser pulsato può essere usato nel trattamento delle le teleangectasie del viso.

Lichen Sclerosus (LS)

LS è un'eruzione pruriginosa che affligge principalmente le regioni genitali e perineali delle donne. La malattia è caratterizzata da aree e placche atrofiche ben delimitate con un caratteristico colore bianco avorio. È caratterizzato da fibrosi del tessuto sottocutaneo associato a perdita della normale struttura dei genitali. Frequentemente colpisce la vulva (Figura 9.7) e il perineo, ma può colpire anche il pene e la cute extragenitale.



Figure 9.7 Lichen sclerosus.

Una forma acuta, che tende a risolversi spontaneamente, può colpire i bambini, comunque le forme che colpiscono gli adulti sono sempre croniche.

LS può raramente associarsi all'insorgenza di un carcinoma a cellule squamose (SCC). La causa della ialinizzazione del collagene e dell'atrofia dell'epidermide è sconosciuta, ma nelle fasi precoci delle lesioni c'è un infiltrato di linfociti con markers CD3, CD4, CD8 e CD68. È stata ipotizzata una patogenesi immunologica della malattia, poiché in questi pazienti si ha una maggiore incidenza di malattie autoimmuni.

Vi sono alcune somiglianze istologiche tra LS e Lichen planus tuttavia, le caratteristiche cliniche sono di solito differenti. Il trattamento consiste nell'uso intermittente di potenti steroidi topici, che di solito controllano il prurito. Se il prurito non è controllato dai steroidi topici o insorge dolore, deve essere fatta diagnosi differenziale con SCC.

Lichen Planus (LP)

Il termine Lichen Planus indica una papula dalla sommità appiattita. Questa è la più comune forma di manifestazione della malattia. Essa colpisce prevalentemente giovani e persone di mezza età, in equal misura nei due sessi. La lesione più tipica è costituita dalla papula appiattita alla sommità, spesso con una "superficie lucente". Le eruzioni sono di solito piccole, del diametro di 5 mm. Possono essere di colorito rosso e liliaceo; alla loro sommità talora sono osservabili delle striature bianche (reticolo di Wickman). Vi può essere inoltre una lieve ombelicatura centrale. Le papule si possono ritrovare ovunque ma la localizzazione più comune è il polso (Figura 9.8).



Figure 9.8 Lichen planus on the wrist.

La gravità della malattia varia in funzione della presenza di pochi elementi papulosi disseminati, o di un numero elevato di lesioni che ricoprono tutta la cute. A volte confluiscono in placche, dello stesso colorito lilla, sulle quali è ancora riconoscibile il reticolo di Wickham. Il Lichen Planus, come la psoriasi e le verruche piane, presenta il fenomeno di Koebner o “dell’isomorfismo reattivo”, vale a dire la comparsa di lesioni cutanee che imitano la malattia (Lichen Planus, Psoriasi, Verruche) a disposizione lineare lungo segni dovuti a trattamento o ad un qualsiasi trauma cutaneo. Le cause di questo fenomeno sono sconosciute ma la patogenesi immunitaria è la più plausibile. L’esame istologico evidenzia gruppi di linfociti che attaccano i cheratociti basali con formazione di edema, lesioni subepidermiche e morte dei cheratociti. Nei pazienti con la pelle nera, LP può essere molto ipertrofica e guarire con marcata iperpigmentazione post-infiammatoria. Localizzazioni frequenti sono la bocca (in particolare la mucosa) (Figura 9.9) e genitali (erosioni su piccole labbra) e le unghie possono presentare caratteristiche creste lineari.



Figure 9.9 Lichen planus in the mouth.

Il lichen Planus alle gambe, e talvolta alle braccia, assume l'aspetto di ciò che viene definito "lichen ipertrofico" (o verrucoso"). In tale caso le lesioni hanno una spessa superficie verrucosa (ipercheratosica). Le lesioni del cuoio capelluto sono spesso di tipo squamoso con un marcato soffocamento dei follicoli che può provocare alopecia

cicatriziale. Forme acute gravi di LP possono presentarsi come lesioni bollose (Figura 9.10).



Figure 9.10 Bullous lichen planus

La maggior parte dei casi si risolve nell'arco di 1-2 anni. La forma ipertrofica può tuttavia persistere per decenni. L'applicazione di steroidi sulle lesioni attive pruriginose è generalmente risolutivo. Nelle lesioni ipertrofiche il bendaggio occlusivo con steroidi è di solito più efficace dell'applicazione del solo steroide.

Le forme più gravi di Lichen planus possono essere trattate con corticosteroidi sistemici, micofenolato, metotressato o azatioprina.

Le eruzioni Lichenoidi dovuta a farmaci sono clinicamente simile a LP, ma le lesioni sono di solito più ampie e il coinvolgimento orale è raro. Le lesioni si risolvono molto lentamente da quando viene sospeso il farmaco, generalmente nel giro di 1-4 mesi lasciando una iperpigmentazione residua della pelle.

Lupus Eritrematoso

Quattro sono le principali varianti cliniche del Lupus Eritematoso, sistemica, subacuta, discoide e neonatale (Tab 6).

Tab 6 Varianti cliniche del Lupus Eritematoso

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. sistemica2. cutanea subacuta3. discoide4. neonatale |
|---|

Il **Lupus Eritematoso Sistemico (LES)** è una malattia autoimmune caratterizzata dalla presenza di anticorpi contro i vari componenti del nucleo della cellula; può essere causato da farmaci, tra cui la clorpromazina, il chinino e isoniazide; è una malattia multisistemica; Il 75% dei pazienti presenta il coinvolgimento della pelle, più comunemente, un rash eritematoso a 'farfalla' localizzato al viso (Figura 9.11).



Figure 9.11 Systemic lupus erythematosus: butterfly rash.

Concomitano fotosensibilità, perdita di capelli e aree di vasculite cutanea. Col progredire della malattia le manifestazioni cutanee possono diventare estese (Figura 9.12).



Figure 9.12 Extensive severe systemic lupus erythematosus.

Il LES può manifestarsi con febbre, artrite e insufficienza renale, l'interessamento è comunque multi organo.

La presenza contemporanea di quattro delle seguenti manifestazioni consente di porre diagnosi di LES:

- eruzione cutanea regione malare (eritema a farfalla)
- sierosite
- placche discoidi
- disordini neurologici
- fotosensibilità
- alterazioni ematologiche
- artrite
- alterazioni immunologiche
- ulcere della bocca
- anticorpi antinucleari
- insufficienza renale.

IL Lupus Eritematoso Sistemico Subacuto (SLE) è una variante che si presenta con un'eruzione eritematosa anulare e serpiginosa della cute (Figura 9.13).



Figure 9.13 Subacute lupus erythematosus.

Il coinvolgimento sistemico è meno comune e severo che nel LES. È associato con un'alta incidenza di Lupus Neonatale nei nati da madre affetta da tale patologia. Gli anticorpi ENA sono positivi nel 60% e gli anti citoplasmatici sono presenti nell'80% dei casi.

Il **Lupus Eritematoso Discoide** (DLE) è un disturbo fotosensibile (la malattia frequentemente inizia dopo esposizione alla luce solare) in cui caratteristiche lesioni eritematose con atrofia, solchi e cicatrici si localizzano al viso (Figura 9.14), nel cuoio capelluto (alopecia, tamponamento follicolare) e, occasionalmente, nelle braccia.



Figure 9.14 Discoid lupus erythematosus.

È una patologia in cui gli anticorpi anti nucleo circolanti sono molto rari e solo il 5% dei pazienti sviluppano SLE. Il DLE deve essere trattato con potenti steroidi topici per limitare la formazione di cicatrici.

Il **lupus Eritematoso Sistemico Neonatale** è causato dalla trasmissione transplacentare di anticorpi lupus materni (in particolare Ro/La) al neonato che può subire lesioni cutanee, e sono caratterizzate da: lesioni infiammatorie squamose anulari localizzate al volto, al cuoio capelluto (Figura 9.15) e blocco cardiaco congenito (che potrebbe richiedere stimolazione cardiaca).



Figure 9.15 Neonatal lupus erythematosus.

Le lesioni cutanee possono richiedere l'utilizzo di steroidi topici, ma di solito si risolvono spontaneamente non appena il livello di autoanticorpi si normalizza.

Il trattamento del LES con o senza interessamento degli organi è molto importante. Indicato è l'utilizzo del Prednisolone ed in alcuni casi è richiesto il trattamento con immunosoppressori come l'Azatioprina. Per terapia del DLE generalmente è sufficiente l'applicazione di steroidi topici e creme solari. L'Idrossiclorochina 200 mg due volte al giorno può essere efficace. Raramente Idrossiclorochina può causare tossicità oculare, pertanto, i pazienti devono segnalare l'insorgenza di eventuali disturbi visivi.

Dermatomiosite

La dermatomiosite è una malattia rara che colpisce la pelle, i muscoli e i vasi sanguigni. La causa è sconosciuta, ma vi è uno sconvolgimento delle normali risposte immunitarie. Può presentarsi per la prima volta nell'infanzia come nella vita adulta. Negli adulti (non nei bambini) la malattia si associa nel 50% dei casi con neoplasie (mammella, polmone, ovaio, tratto gastrointestinale).

Nella dermatomiosite il sistema immunitario attacca le pareti dei vasi sanguigni provocando distruzione delle cellule delle pareti vasali nella cute e dei muscoli (citotossicità cellulo-mediata).

Nelle fasi iniziali, vi è la deposizione di IgG, IgM e C3 nella giunzione dermoepidermica, nonché un infiltrato linfocitario con cellule CD4+ e macrofagi.

Sono stati isolati immunocomplessi circolanti nel 70% circa dei pazienti, possono essere presenti anche autoanticorpi.

Le lesioni cutanee di solito iniziano in aree fotosensibili (eliotropismo) attorno agli occhi, parte superiore palpebre, guance e sulla fronte e sono caratterizzate da un colore viola (liliaceo).

Le lesioni coinvolgono sia la parte anteriore del collo con aspetto a " V " (Figura 9.16) sia la parte posteriore (segno dello scialle).

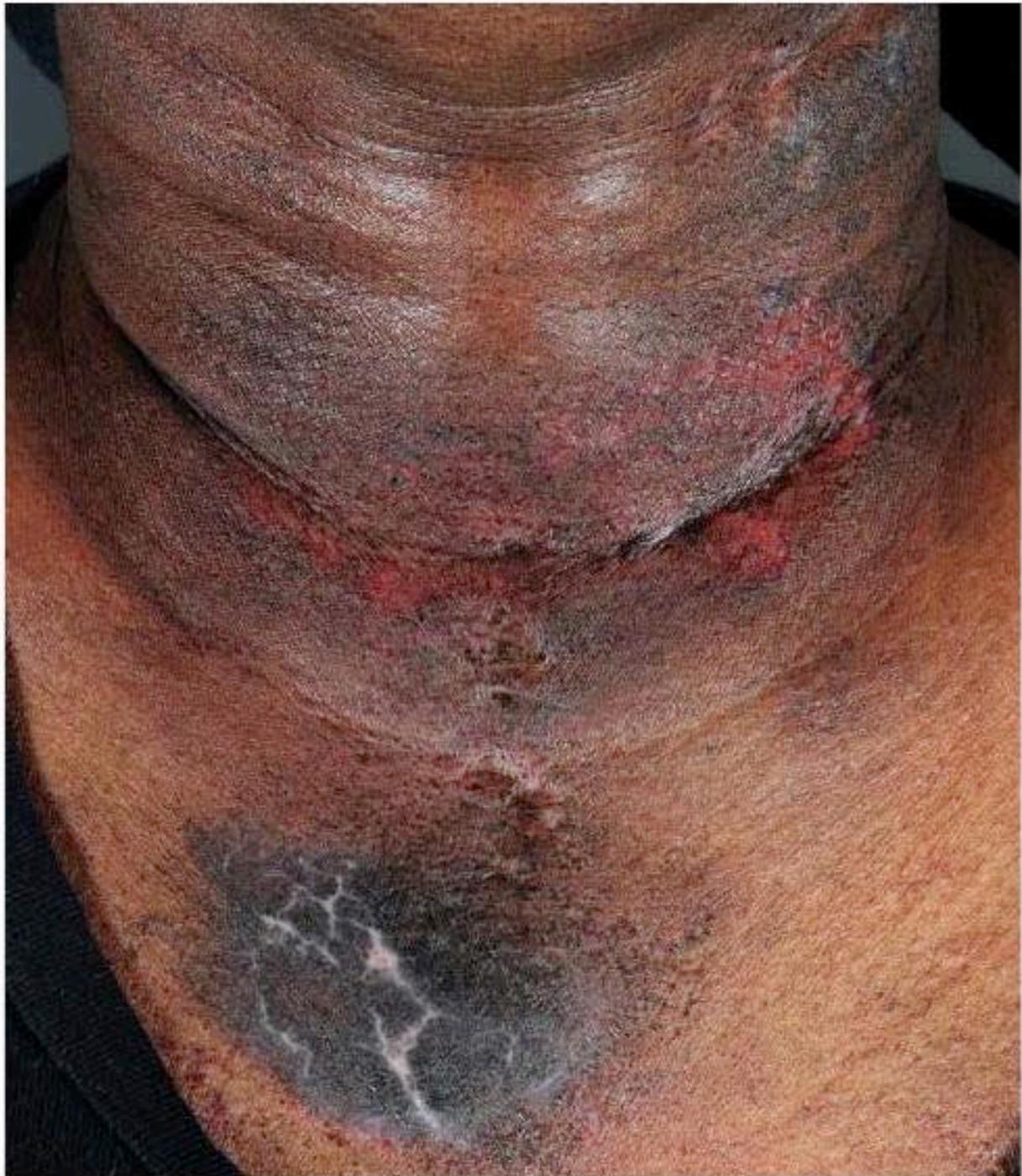


Figure 9.16 Dermatomyositis rash on the 'V' of the neck.

La superficie dorsale delle dita può essere interessata da una eruzione eritematosa e violacea (eruzione di Gottron), papule possono presentarsi sul dorso delle articolazioni delle dita (Figura 9.17).



Figure 9.17 Dermatomyositis of the hands.

Nelle unghia si possono osservare cuticole irregolari e vasi capillari del letto ungueale dilatati (Figura 9.18).



Figure 9.18 Dermatomyositis: ragged cuticles.

Dolori ed astenia muscolare possono colpire principalmente gli arti ma in misura minore anche i muscoli bulbari e respiratori.

Le indagini diagnostiche comprendono il dosaggio sierico di creatinfosfochinasi (CK), ESR, anticorpi anti-Jo-1, e la biopsia della pelle e dei muscoli. L'elettromiografia e la risonanza magnetica possono aiutare a diagnosticare la miosite.

Un rapido controllo dei sintomi può essere ottenuto con alte dosi di cortisone a per via sistemica (60-100mg al giorno) o metilprednisolone a periodi (1 gr al dì per 3 giorni). Per il controllo

della malattia possono essere usati periodicamente : ciclofosfamide, azatioprina, metotrexate e micofenolato. Generalmente, il trattamento delle neoplasie associate porta alla risoluzione delle lesioni cutanee.

Malattia mista del tessuto connettivo (MCTD)

La cosiddetta malattia mista del tessuto connettivo (MCTD) è caratterizzata dalla presenza segni e sintomi di lupus sistemico, sclerodermia e miosite con positività anticorpale. Tuttavia la diagnosi di MCTD pone inizialmente molte difficoltà essendo caratterizzata dall'interessamento di giovani donne (15-25 anni) che presentano: fenomeno di Raynaud, sclerodattilia / tumefazioni delle mani, artrite / artralgia, sindrome di Sjogren, miosite, malessere generale, disturbi della motilità esofagea, nevralgia del trigemino e ipertensione polmonare. I dati laboratoristici mostrano gli anticorpi positivi alla U1-ribonucleoproteina (RNP) ed alla piccola ribonucleoproteina nucleare (snRNP).

Il trattamento mira a ridurre il dolore per una migliore qualità di vita. I FANS tradizionali sono utilizzati per trattare il dolore e l'infiammazione e il più recente inibitore delle cicloossigenasi 2 (COX-2) celecoxib è sempre più utilizzato per aiutare a ridurre l'artrite e la miosite. Può essere usata anche la idrossiclorochina e nelle forme di malattia resistente ai predetti farmaci è indicato l'uso di corticosteroidi per via orale a basso dosaggio e metotrexate.

Bibliografia

1. **ABC of Dermatology, Sixth Edition** – Edited by Rachael Morris-Jones. © 2014 - Wiley-Blackwell. BMJ Books.

2. **Review Article Raynaud's Phenomenon**

Renu Saigal^{**}, Amit Kansal^{*}, Manoop Mishra^{*}, Yadvinder Singh^{*}, Hari Ram^{*}

^{**}Professor and Unit Head, Department of medicine, Resident, Department of medicine, Sawai man Singh medical College and Hospital, Jaipur, India. 2009.

3. **Dermatologia una guida illustrata** Lionel Fry 1978 Edizioni Libreria Cortina.