

Trattamento della sclerodermia con plasma exchange (*)

M. BELLONI - G. DE SILVESTRO - G. ONGARO
U. FIOCCO - E. OSSI - A. RUFFATTI - P. F. GAMBARI - S. TODESCO

TABELLA I
Sclerodermia

Noxae patogene circolanti

Sostanze ad attività citotossica endoteliale (proteasi?)

Anticorpi → citotossicità cellulomediata

Anticorpi anti-collagene

Immunocomplessi

Fattori di attivazione piastrinica, emocoagulativa e del complemento

Interleuchine, linfocchine, monochine

The Authors study the usefulness of plasma-exchange combined with medical therapy in 8 scleroderma patients of which 5 were affected with progressive systemic sclerosis and 3 with localized cutaneous sclerosis. Both cutaneous and visceral clinical improvement was observed in all patients especially those who were treated during early stage of the disease.

These improvements continued even when only medical therapy was administered. Four patients had relapses 2-22 months after plasma-exchange was suspended. Changes in the values of muscular enzymes (aldolase, CPK, LDH, SGOT), always reflected the clinical evolution of the disease.

PAROLE CHIAVE: Plasma-exchange, Sclerodermia.

KEY WORDS: Plasma-exchange, Sclerodermia.

La sclerosi sistemica progressiva (SSP) è una malattia generalizzata, caratterizzata da alterazioni vascolari e fibrosi, probabilmente a carattere autoimmune.

Recentemente è stata posta particolare attenzione agli infiltrati linfomonocitari del derma¹⁻³, conseguenti ad un primitivo danno endoteliale, ed al loro ruolo nella chemioattrazione e regolazione della crescita e sintesi dei fibroblasti^{1, 3}.

Anche nel plasma dei pazienti affetti da questa malattia (tab. I) sono presenti numerose sostanze che causano o possono contribuire al danno endoteliale ed alla successiva fibrosi⁴⁻⁹.

Per tale motivo abbiamo trattato con plasma exchange (PE) 8 pazienti, 5 affetti da SSP e 3 da morfea generalizzata o da sclerosi localizzata lineare (tab. II): tutti i pazienti avevano una malattia in fase attiva, che in 3 di essi era insorta di recente (meno di 6 mesi); 6 pazienti avevano seguito in precedenza una terapia farmacologica senza risultato.

Il trattamento con PE (tab. III), inizialmente condotto in modo intensivo (3 PE/settimana per 2-4 settimane) ed in seguito progressivamente ridotto, è stato associato a terapia immunosoppressiva e citotossica nei pazienti con SSP e a terapia con penicillina o griseofulvina nei pazienti con forma localizzata.

Tutti i pazienti (tab. IV) mostrarono

(*) Comunicazione presentata al XXVII Convegno di Studi della SIITS-AICT (Siena, 5-7 giugno 1986).

TABELLA II

*Sclerodermia e PE:
pazienti trattati e caratteristiche cliniche*

	N. paz.
Sclerosi sistemica progressiva (SSP)	5
Sclerosi localizzata:	
Morfea generalizzata	2
Lineare	1
Attività di malattia	8
Malattia < 6 mesi	3
Resistenza alla terapia medica	6

TABELLA III

Sclerodermia e PE: trattamento

Fase iniziale: 3 PE/sett. per 24 settimane
Fase intermedia: 2 PE/sett. per 24 settimane
Fase finale: 1 PE/sett. per 4 settimane e riduzione progressiva della frequenza
<i>In associazione a</i>
Ciclofosfamide 1,5-2 mg/kg/die 4/5 pz
Prednisone 25 mg/die 2/5 pz
Penicillamina 600 mg/die 2/5 pz
Penicillamina 600 mg/die 2/3 pz
Griseofulvina 1 gr/die 1/3 pz

} SSP
} localiz-
zata

un miglioramento clinico, particolarmente dei distretti cutanei e viscerali impegnati più di recente, di grado variabile, che compariva precocemente, lentamente progrediva e che persisteva nella maggior parte dei casi anche dopo la sospensione del trattamento.

Quattro pazienti affetti da SSP, due ai quali inizialmente non era stata associata la terapia immunosoppressiva e citotossica e 2 pazienti dopo che questa era stata sospesa, accusarono, da 2 a 22 mesi dopo l'ultimo PE, una ripresa di malattia controllata con un nuovo ciclo di terapia

combinata o con la sola terapia medica.

Un paziente che già inizialmente presentava una gravissima compromissione viscerale è deceduto 3 mesi dopo la sospensione del PE dovuta alla impossibilità di accessi vascolari anche chirurgici.

Il profilo biumorale dei nostri pazienti era abbastanza eterogeneo: 4 di essi avevano livelli aumentati di immunoglobuline, le quali, anche se durante il tratta-

TABELLA IV

Sclerodermia e PE: risultati clinici

	N. paz.	Pazienti con miglioramento		
		Durante il trattamento		Dopo la sospensione (follow-up 2-22 mesi)
		Mar- cato	Lieve	
Ispessimento cutaneo	8	4/8	4/8	7/8
Fenomeno di Raynaud	4	2/4	2/4	2/4
Alterata funzione renale	2		1/2	1/2
Alterata funzione cardiaca	2		1/2	1/2
Alterata funzione polmonare	5		2/5	2/5
Alterata motilità esofagea	5		4/5	4/5
Ripresa di malattia	4			
Decessi	1			

TABELLA V

Sclerodermia e PE: risultati biumorali

	Alterazioni biumorali		
	Prima (n. paz.)	Alla fine	Dopo la sospensione (follow-up 2-22 mesi)
Ig ↑	4	0/4	0/4
C ₄ ↓	3	2/3	2/3
IC	6	5/6	6/6
T ₄ /T ₈ ↑	7	0/7	0/7
T attivati ↑	7	0/7	1/7
Enzimi muscolari ↑	6	0/6	3/6

TABELLA VI
Sclerodermia e plasma-exchange

Indicazioni per il trattamento

Pazienti con malattia in fase attiva e grave sintomatologia, nei quali la terapia farmacologica di base è inefficace o controindicata

Pazienti con rapida progressione di malattia in attesa che la terapia farmacologica faccia effetto

Note particolari

I pazienti trattati in fase precoce di malattia mostrano una risposta migliore

La terapia farmacologica di base, che va sempre associata se non vi sono controindicazioni, mantiene il miglioramento clinico anche dopo la sospensione del PE

che si riduceva fino ad invertirsi per effetto della terapia citotossica: tale inversione forse era responsabile del mancato incremento delle immunoglobuline durante la ripresa di malattia (tab. V).

In conclusione (tab. VI) riteniamo che il PE sia indicato nel trattamento di pazienti affetti da sclerodermia in fase attiva con grave interessamento cutaneo o viscerale, quando la terapia farmacologica di base è inefficace, controindicata o in attesa che essa faccia effetto.

L'associazione di questa terapia, però, se possibile, permetterà di mantenere nel tempo il miglioramento così ottenuto.

mento si normalizzavano parallelamente al miglioramento clinico, non erano correlabili ad esso in quanto persistevano a livelli normali anche durante le fasi di riaccensione di malattia. Gli enzimi muscolari (aldolasi, CPK, LDH, GOT), invece, se alterati, hanno sempre rispecchiato l'evoluzione clinica favorevole o sfavorevole.

Abbiamo notato inoltre inizialmente un elevato numero di T linfociti che esprimevano sulla membrana antigeni di attivazione e un aumentato rapporto T_4/T_8

M. BELLONI - G. DE SILVESTRO - G. ONGARO
 U. FIOCCO (*) - E. OSSI (**) - A. RUFFATTI
 P. F. GAMBARI (*) - S. TODESCO (*)

*Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale,
 Ospedale Civile di Padova*

(*) *Cattedra di Reumatologia, Università di Padova*

(**) *Istituto di Patologia Medica I, Università di Padova*

RIASSUNTO

Gli Autori valutano l'efficacia del plasma-exchange, in associazione alla terapia farmacologica di base, in 8 pazienti affetti da sclerodermia, di cui 5 con sclerosi sistemica progressiva e 3 con sclerosi localizzata. Tutti i pazienti, in particolare quelli trattati in fase precoce di malattia, mostrarono un miglioramento clinico sia cutaneo che viscerale, che persisteva nel tempo con la sola terapia medica. Quattro pazienti accusarono una ripresa di malattia 2-22 mesi dopo la sospensione del plasma-exchange. Gli enzimi muscolari (aldolasi, CPK, LDH, GOT), se alterati, hanno sempre rispecchiato la evoluzione clinica favorevole o sfavorevole.

BIBLIOGRAFIA

1. FLEISCHMAJER R., GAY S., MEIGEL W. et al.: *Collagen in the cellular and fibrotic stages of scleroderma*. *Arthritis Rheum.*, 21, 418-428, 1978.
2. WAHL S. M., WAHL L. M., MCCARTHY J. B.: *Lymphocyte-mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production*. *J. Immunol.*, 121, 942-946, 1978.
3. WAHL S. M., WAHL L. M.: *Modulation of fibroblast growth and function by monokines and lymphokines*. *Lymphokines*, 2, 179-201, 1981.
4. *Endothelial injury in scleroderma*. *J. Exp. Med.*, 149, 1326-1335, 1979.
5. MACKEL A. M., DE LUSTRO F., HARPER F. E. et al.: *Antibodies to collagen in scleroderma*. *Arthritis Rheum.*, 25, 522-531, 1982.
6. WOODHALL P. B., MCCOY R. C., GUNNELLS

- J. C. et al.: *Apparent recurrence of progressive systemic sclerosis in a renal allograft*. JAMA, 236, 1032-1034, 1976.
7. LAPENAS D., RODNAN G. P., CAVALLO T.: *Immunopathology of the renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis (scleroderma)*. Am. J. Pathol., 91, 243-258, 1978.
 8. KAHALEH M. B., OSBORN I., LE ROY E. C.: *Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and in Raynaud's phenomenon*. Ann. Intern. Med., 94, 482-484, 1981.
 9. KAHALEH M. B., OSBORN I., LE ROY E. C.: *Elevated levels of circulating platelet aggregates and beta thromboglobulin in scleroderma*. Ann. Intern. Med., 96, 610-613, 1982.
 10. FLEISCHMAJER R., PERLISH J. S., DUNCAN M.: *Scleroderma. A model for fibrosis*. Arch. Dermatol., 119, 957-962, 1983.