



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di *Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari*

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN :

Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali

INDIRIZZO: Scienze Reumatologiche

CICLO: 28° ciclo

IL LIPOFILLING PERIORALE NELLA SCLERODERMIA

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Leonardo Punzi

Supervisore :Ch.mo Prof. Franco Cozzi

Dottorando : Dott.ssa Michela Rizzo

RIASSUNTO

Introduzione: Le modifiche periorali sono stimate significative della sclerosi sistemica, con implicazioni funzionali che influiscono negativamente sulla vita quotidiana. L'irrigidimento labiale provoca microstomia, secchezza, facili ulcerazioni, difficoltà all'eloquio e masticazione, nell'igiene orale e cure dentistiche, oltre ad alterazioni delle interazioni psicosociali.

Scopo della tesi: Avvalorato il beneficio dell'innesto di grasso come trattamento "rigenerante" per i tessuti sfregiati e fibrotici, nel campo della Chirurgia Plastica, scopo della tesi è verificare se i pazienti con sclerodermia possono ricavare benefici significativi dalla procedura.

Materiali e metodi: L'innesto di grasso è stato proposto in pazienti con fibrosi periorale nella sclerodermia sistemica stabile. 8 pazienti in 2 anni hanno soddisfatto i criteri di inclusione e accettato l'innesto. I pazienti sono stati studiati per le menomazioni funzionali, con un questionario appositamente progettato. È stato eseguito un follow-up fino a 12 mesi, incluso un questionario post-operatorio per prestazioni soggettive funzionali della regione periorale (scala +/- 5), valutazioni ecografiche di serie, e misurazione della larghezza labiale.

Risultati: Al momento preoperatorio i pazienti hanno riportato difficoltà, concentrate in tre attività quotidiane (eloquio, alimentazione, igiene orale) e tre elementi psicosociali (disagio con gli altri, tensione nelle interazioni, imbarazzo nelle interazioni). Dopo l'innesto di grasso, tutti i pazienti hanno riportato un significativo beneficio alle labbra: morbidezza, apertura della bocca e aspetto a 1 e 3 mesi. Un paziente ha riportato una regressione totale dei benefici ottenuti, a partire dal terzo mese. Tutti gli altri pazienti hanno riportato una regressione parziale dei benefici funzionali tra 3 e 6 mesi, con risultati quindi stabili a 1 anno, con la percezione personale di miglioramenti > 3 (scala ± 5) per quanto riguarda la sensibilità delle labbra, la secchezza della bocca, il movimento, l'apertura, la morbidezza, così come l'estetica e la facilità nelle interazioni sociali. Le ecografie hanno confermato un significativo aumento di spessore nelle zone innestate, con progressivo riassorbimento nel tempo. Non sono state rilevate variazioni dei diametri delle labbra.

Conclusioni: l'innesto di grasso sembra un'opzione utile a fornire sollievo funzionale dei pazienti affetti da sclerosi sistemica con insufficienza periorale. Anche se non tutti i pazienti possono rispondere, la maggior parte sembra mantenere i benefici funzionali a lungo termine.

ABSTRACT

Background: Perioral modifications are significant stigmata of systemic sclerosis, with functional implications that negatively impact daily life. Lips stiffening results in microstomia, dryness, easy ulceration, difficult speech, food biting, oral hygiene and dental care, besides alteration in psychosocial interactions.

Objective: As fat grafting has emerged as a “regenerating” treatment for scarred and fibrotic tissues, scleroderma patients may receive significant benefits from the procedure.

Methods: fat grafting was proposed to patients with perioral fibrosis in systemically stable scleroderma. 8 patients in 2 years met inclusion criteria and accepted grafting. Patients were stadiated for functional impairments with a specifically designed questionnaire. Follow up for up to 12 months included a post-operative questionnaire for subjective functional performance of the perioral region (-5/+5 scale), serial echographic assesments of fat grafts, and lips width measurement.

Results: patients reported pre-operative impairment concentrated in three daily activities (speech, eating, oral hygiene) and three psychosocial items (uneasiness with others, tension in interactions, embarrassment in interactions). After fat grafting, all patients reported significant benefit in lips softness, mouth opening and appearance at

1 and 3 months. One patient reported total regression of achieved benefits by the third month. All other patients reported a partial regression of functional benefits between the 3 and 6 months, with results then stable at 1 year, with subjective perception of improvements $>+3$ (in $-5/+5$ scale) in lips sensibility, lips/mouth dryness, movement, opening, softness, as well as aesthetics and easiness in social interactions. Serial echography confirmed a significant increase in thickness in grafted areas, with progressive reabsorption over time. No variations in lips diameters were detected.

Conclusions: fat grafting seems an option to provide functional relief to systemic sclerosis patients with perioral impairment. Even if not all patients may respond, most seem to receive long term functional benefits.

1. INTRODUZIONE

1.1 *La Sclerosi Sistemica*

Definizione

Con il termine sclerodermia, o sclerosi sistemica (SSc), si identificano alcune forme morbose caratterizzate da fibrosi, cioè da un abnorme aumento del tessuto connettivo, che colpisce la cute e spesso si associa ad interessamento viscerale. La fibrosi è conseguente ad alterazioni del microcircolo, dapprima funzionali e successivamente organiche, e ad una compromissione della funzione immunitaria. Le peculiari lesioni anatomopatologiche giustificano la collocazione nosografica della SSc tra le connettiviti sistemiche.

La SSc viene distinta classicamente, in base all'estensione delle lesioni cutanee, in una forma diffusa ed in una limitata [1]. Nella forma diffusa il decorso è rapido e la sclerosi cutanea, che insorge classicamente entro un anno dall'esordio del fenomeno di Raynaud, si estende velocemente e in modo simmetrico a tutta la superficie corporea causando l'ispessimento cutaneo di estremità distali e prossimali, volto e tronco. L'impegno viscerale è spesso precoce ed ingravescente per cui la prognosi della forma diffusa è in genere severa [2, 3].

Nella forma limitata, che corrisponde sostanzialmente alla sindrome CREST (calcinosi, Raynaud, esofagopatia, sclerodattilia, teleangectasie), l'esordio è rappresentato dal fenomeno di Raynaud, che può precedere anche di parecchi anni l'ispessimento e l'indurimento cutaneo, i quali rimangono in genere limitati a volto e parte distale degli arti. Questa forma è caratterizzata da un impegno viscerale meno

frequente e spesso tardivo, per cui la prognosi è assai meno sfavorevole della precedente. Tuttavia può comparire tardivamente una vasculopatia obliterante delle arteriole polmonari con conseguente ipertensione polmonare isolata, in assenza di interstiziopatia polmonare. [4]

Epidemiologia

La SSc è una delle più diffuse fra le connettiviti, la cui prevalenza è sicuramente sottostimata in quanto molte forme oligosintomatiche e scarsamente evolutive non vengono diagnosticate. Uno studio spagnolo del 2008 ha evidenziato come, a seconda dei criteri utilizzati per la diagnosi, l'incidenza della patologia cambi notevolmente. Infatti essa risulta essere pari a 12 casi/milione/anno qualora si impieghino i criteri classici dell'American College of Rheumatology (ACR), mentre sale a 23 casi/milione/anno quando si utilizzano i criteri early. [5] Ciò fa supporre che l'incidenza possa salire ancora laddove si impieghino per la diagnosi i criteri very early proposti nel 2009 dal gruppo EUSTAR [6]. In ogni caso sono riportate globalmente incidenze comprese tra 10 e 20 nuovi casi/milione di abitanti l'anno.

La prevalenza della SSc è molto variabile, essendo significativamente maggiore in Australia e in Usa, dove si attesta attorno a valori di 240 casi/milione, e minore in Giappone ed Europa (30/milione in UK). Nel continente europeo è inoltre stato osservato un gradiente nord-sud, con i valori più bassi riportati nei Paesi del Nord Europa [7]. Si può inoltre individuare una netta prevalenza nel sesso femminile, con un rapporto femmine/maschi variabile da 3:1 a 9:1 nelle principali casistiche [8], e

inoltre nelle diverse razze non sembrano esserci sostanziali diversità, anche se alcuni studi hanno evidenziato una maggior incidenza nella razza nera rispetto alla caucasica, associata anche ad maggior severità di malattia.[9] La malattia può insorgere in qualsiasi epoca della vita, ma nella maggioranza dei casi fra i 30 ed i 50 anni.

Fattori di rischio

La familiarità della SSc non è molto spiccata, anche se è descritta una positiva associazione con alcuni antigeni di istocompatibilità (HLA A1, B, DR1, DR3, DR5) e un'associazione negativa con altri (HLA DQA1, DQB1). Inoltre studi effettuati su cluster familiari hanno stimato, per i parenti di primo grado di un paziente sclerodermico, un rischio relativo di contrarre la malattia 13-14 volte superiore a quello della normale popolazione [10].

La netta prevalenza del sesso femminile nella SSc ha condotto ad ipotizzare che fattori ormonali o legati alla gravidanza potessero avere un ruolo nella genesi della stessa; tuttavia in uno studio condotto su 472 donne non c'è stata evidenza che l'uso della pillola contraccettiva, l'età precoce del menarca o la storia riproduttiva delle pazienti potessero influenzare il rischio di malattia; si è riscontrato invece un piccolo ma significativo aumento del rischio di malattia nelle donne in post-menopausa che assumono terapia ormonale sostitutiva [11].

Numerosi fattori ambientali sono stati associati allo sviluppo della SSc e di malattie simil-sclerodermiche. In particolare l'esposizione a polveri di silicio è stata ritenuta per molti anni un fattore di rischio [12,13].

Eziopatogenesi

L'agente eziologico scatenante il processo patologico della SSc rimane sconosciuto. Sono invece ben delineate le tappe della patogenesi, benchè rimanga da definire la loro sequenza.

L'ipotesi attualmente più accreditata suggerisce che l'agente o gli agenti eziologici provochino una lesione a carico delle cellule endoteliali; quest'ultima porterebbe all'apoptosi delle stesse con avvio delle successive tappe patogenetiche [14]. Le alterazioni vascolari, dovute all'innescò dell'apoptosi, sono infatti un evento precoce nella SSc e precedono la fibrosi [15]. Esse interessano le arterie di piccolo calibro, le arteriole e i capillari della cute, del tratto gastroenterico, dei reni, del cuore e dei polmoni. Il danno endoteliale e della lamina basale è seguito dalla proliferazione dell'intima e delle cellule muscolari lisce e crea una condizione che favorisce la vasocostrizione e l'ischemia tissutale. L'endotelio danneggiato da una parte produce infatti trombina e ridotte quantità di prostaciclina (potente vasodilatatore e inibitore dell'aggregazione piastrinica) e dall'altra causa l'attivazione delle piastrine con conseguente rilascio di trombossano, potente vasocostrittore. Ciò conduce alla formazione di microtrombi piastrinici e di conseguenza all'instaurarsi di lesioni ischemiche. La lesione endoteliale sarebbe inoltre causa dell'esposizione di nuovi

antigeni, i quali evocherebbero una risposta immunitaria sia cellulare che umorale. I periciti, le cellule immunocompetenti e le piastrine attivate liberano citochine tra cui il "platelet derived growth factor" PDGF e il TGF beta, i quali svolgono una funzione chemiotattica per i fibroblasti e stimolano la produzione di collagene da parte degli stessi con conseguente fibrosi dei tessuti coinvolti. Sotto lo stimolo citochinico i fibroblasti si trasformano in miofibroblasti ed over-esprimono a loro volta sia il TGF beta che il TGF-beta recettore; questo meccanismo di tipo autocrino mantiene la reazione fibrotica [16]. Si ha infatti un'aumentata sintesi di collagene, di proteoglicani e di altre componenti della matrice interstiziale. La composizione di quest'ultima varia a seconda degli stadi della malattia: tipi diversi di collagene, proteoglicani e fibre elastiche (come la fibrillina) sono tipici degli stadi early, mentre il collagene di tipo I si accumula negli stadi avanzati della SSc. [17] Le cellule endoteliali, liberano inoltre l'endotelina 1, che stimola fibroblasti e cellule muscolari lisce e scatena localmente fenomeni di vasospasmo. Si creano così zone di degenerazione e necrosi tissutale, ben evidenti a livello cutaneo, soprattutto nelle zone acrolocalizzate, ma osservate anche in altri distretti, a conferma del carattere sistemico della malattia. Il rilascio di mediatori coinvolti nella fibrosi è favorito anche dalle specie reattive dell'ossigeno, presenti ad alti livelli nelle cellule mesenchimali dei pazienti sclerodermici. Inoltre, il principale meccanismo che mantiene la produzione di queste ultime, è lo stato di ipossia tissutale conseguente alle alterazioni microvascolari. Per cui anche in questo caso il processo si automantiene [18].

Accanto alla vasculopatia, e verosimilmente conseguenti ad essa, vi sono le alterazioni immunologiche che caratterizzano la SSc, rappresentate da numerosi autoanticorpi e da molteplici alterazioni dell'immunità cellulo-mediata. Per quanto concerne il primo aspetto, metodiche d'indagine sempre più sensibili dimostrano che anticorpi antinucleo sono presenti in quasi tutti i pazienti sclerodermici, in particolare anticorpi specifici come l'anticentromero e l'anti-Scl70 e vari anticorpi antinucleolari. Non sono state rilevate correlazioni fra il titolo degli autoanticorpi e l'attività di malattia, per cui il loro significato patogenetico appare dubbio [19]. Importante risulta invece il ruolo dell'immunità cellulare, caratterizzato in particolare da un'attivazione dei linfociti T e dimostrato dalla produzione in vitro, da parte di linfociti T di pazienti sclerodermici, di interleuchine (soprattutto IL-2) in seguito alla stimolazione con collagene IV o laminina, normali componenti della membrana basale endoteliale. In particolare, negli stadi precoci della SSc, l'infiltrato cellulare presente nelle lesioni cutanee è costituito principalmente da linfociti CD4 T helper 2 e in misura minore da linfociti B CD 20+ [20].

In definitiva lo schema eziopatogenetico più accettato per la SSc prevede che all'origine delle lesioni vi sia un danno endoteliale e che alla fibrosi, tappa finale, si giunga attraverso reazioni immunologiche prevalentemente cellulo-mediate.

Anatomia patologica

Le lesioni caratteristiche della SSc sono la fibrosi, le alterazioni del microcircolo e gli infiltrati di cellule immunocompetenti. Il processo fibrotico colpisce tipicamente la

cute, dove un'epidermide assottigliata ricopre il derma inspessito per l'eccessivo deposito di collagene e di componenti della matrice interstiziale (proteoglicani, fibronectina). Estroflessioni di collagene, simili a digitazioni, si estendono dal derma nel tessuto sottocutaneo e fissano la cute al tessuto sottostante. La trasformazione fibrotica può manifestarsi anche in altri organi o apparati. Tra i maggiori impegni viscerali ci sono la fibrosi interstiziale polmonare, spesso accompagnata da una componente fibrotica peribronchiale e pleurica, l'ipo-atonìa esofagea ed intestinale, la fibrosi miocardica. La vasculopatia interessa essenzialmente le arteriole e i capillari. Le prime presentano l'ispessimento dell'intima e la proliferazione della media con alterazioni degenerative delle cellule endoteliali. I capillari, verosimilmente a causa dei fenomeni acroischemici, vanno incontro sia a dilatazione con formazione di megacapillari giganteschi e tortuosi, sia a distruzione [21]. L'ischemia determina alterazioni degenerative fino alla necrosi dei tessuti. Le alterazioni vascolari sono state osservate a livello del circolo digitale, ma possono interessare anche le arteriole polmonari, coronariche ed interlobulari renali.

A sostegno della genesi cellulomediata del danno vascolare si ha la presenza di infiltrati di cellule immunocompetenti, soprattutto linfociti T, plasmacellule e macrofagi; in particolare il rapporto linfocitario CD4/CD8 risulta essere aumentato.

Quadro clinico

La SSc esordisce nella maggior parte dei casi in modo insidioso, presentandosi spesso con l'ingrossamento delle dita (sclerodattilia) e il fenomeno di Raynaud. Modalità

inconsuete di esordio della SSc sono una mono-oligoartrite acuta, una miosite o una manifestazione viscerale. In questi casi la diagnosi di SSc è necessariamente successiva, anche se la positività di alcuni markers biumorali di malattia può far sorgere precocemente il sospetto clinico. Clinicamente è caratterizzata da lesioni cutanee, vascolari, a carico degli apparati locomotore e viscerali.

Le alterazioni cutanee comprendono la sclerosi cutanea, le discromie e la calcinosi. La sclerosi cutanea interessa elettivamente le mani, che vanno incontro ad una progressiva retrazione, con deformità irreversibili in flessione ("mani ad artiglio"). Il coinvolgimento dei tessuti molli del viso è una caratteristica comune a entrambi i tipi di SSc. Si concentra in particolare sul naso e regioni peri-orali. L'ispessimento della pelle provoca atrofia a marcata nitidezza del profilo, microstomia e microcheilia, causando il tipico " volto sclerodermico " [50]. Oltre al rapido peggioramento dell'aspetto estetico, importanti alterazioni funzionali sono il risultato della faccia sclerodermia. La fibrosi periorale riduce la dimensione dell'orifizio della bocca, limita l'apertura delle labbra e contrasta la completa chiusura delle labbra a riposo. Le labbra e la bocca in generale sono più asciutte, con facile fissurazione. Mangiare e l'igiene orale quotidiana diventano operazioni difficili e l'apertura della bocca per le cure dentistiche può essere impossibile, portando più facilmente a parodontite e riassorbimento osseo, e contribuendo a compromettere la qualità della vita dei pazienti affetti [51]. Nessun trattamento efficace è a disposizione per fornire sollievo da questi sintomi.

Il collo ed i cavi ascellari presentano spesso grossolane pliche cutanee, di consistenza aumentata. La sclerosi cutanea nei pazienti con la forma diffusa di malattia si estende anche alla parte prossimale degli arti ed al tronco. Altre lesioni cutanee molto comuni sono le discromie (melanodermia oppure falsa vitiligo) e la calcinosi sottocutanea, costituita da depositi grossolani di fosfato e carbonato di calcio, che possono affiorare alla superficie cutanea ulcerando la cute sovrastante.

Le alterazioni vascolari comprendono le teleangectasie, il fenomeno vasospastico di Raynaud e le ulcere ischemiche. Le prime sono dilatazioni di arteriole, capillari e venule che formano chiazze rosso-purpuree di varia dimensione e morfologia e sono molto più frequenti nella forma limitata di malattia. Il fenomeno di Raynaud, molto evidente nelle zone cutanee acrolocalizzate, è stato osservato anche durante l'esecuzione di esami angiografici a livello del circolo renale, coronarico e polmonare. A lungo andare gli episodi di vasospasmo provocano lesioni trofiche dei tessuti che si manifestano con ulcerazioni e necrosi, più frequenti ai polpastrelli, ai gomiti ed ai malleoli, dolorose ed invalidanti che vanno incontro facilmente a sovra infezioni. [22] Le perdite di sostanza possono coinvolgere anche il tessuto osseo sottostante, con amputazione delle falangi distali.

Nella SSc più della metà dei pazienti riferisce artralgie, mentre l'artrite è descritta nel 20-30% dei casi. Si tratta solitamente di una mono o di una oligoartrite, che colpisce preferibilmente mani, polsi, ginocchia o caviglie e che solitamente si autolimita senza provocare lesioni articolari. Il reperto di eventuali erosioni fa invece pensare ad una forma di malattia associata all'artrite reumatoide. Il quadro piuttosto frequente

dell'artropatia sclerodermica delle mani, invece, caratterizzato da un progressivo irrigidimento in flessione, non è dovuto ad una sinovite, bensì alla retrazione sclerotica della cute, del sottocute e dei tendini. Non si accompagna a dolore, ma comporta marcata impotenza funzionale.

Nella forma diffusa sono abbastanza frequenti le tendiniti che provocano dolore e caratteristici scrosci. Le lesioni ossee sono molto comuni nella SSc, in particolare l'osteoporosi. Sono descritti anche episodi di miosite, con saltuario rialzo degli enzimi muscolari in circolo ed alterazioni di tipo infiammatorio all'elettromiogramma. Una miosite persistente e di grado marcato può orientare verso una sindrome overlap con la polimiosite.

Molto frequenti sono le alterazioni viscerali, che colpiscono i polmoni, l'esofago, il cuore, i reni e l'intestino. Nella forma diffusa di malattia queste sono in genere molto più precoci e frequenti [23]. Fa eccezione l'ipertensione arteriosa polmonare, che predilige la forma limitata e compare tardivamente.

I polmoni sono colpiti nel 70-80% dei pazienti sclerodermici. La lesione caratteristica è la fibrosi interstiziale che interessa prevalentemente le basi e che comporta una progressiva compromissione della funzione ventilatoria. Le lesioni iniziali reversibili sono quelle alveolitiche e corrispondono alle opacità a vetro smerigliato, evidenziate alla HRCT (TAC ad alta risoluzione). Il paziente accusa dispnea per sforzi sempre più modesti e presenta all'auscultazione caratteristici crepitii. Altre alterazioni polmonari che possono comparire nel decorso cronico della SSc sono la pleurite e la polmonite ab ingestis nei pazienti con ipo-atonìa esofagea di grado avanzato. La pneumopatia

sclerodermica presenta un'associazione significativa con la silicosi (sindrome di Erasmus) e con il carcinoma polmonare a cellule alveolari [24].

Il circolo polmonare può andare incontro, più spesso nella forma limitata di SSc, ad una vasculopatia obliterante a carico delle arteriole, che provoca ipertensione polmonare ingravescente. Questo argomento verrà affrontato successivamente in maniera più approfondita.

Il cuore è coinvolto in circa la metà dei pazienti, soprattutto in quelli con la forma diffusa di SSc. Si instaura una fibrosi che può compromettere sia il miocardio di lavoro che quello di conduzione. Ne derivano rispettivamente un quadro di miocardiopatia di tipo restrittivo che può portare allo scompenso cardiaco, e blocchi della conduzione intraventricolare (soprattutto della branca destra e del fascicolo anteriore della branca sinistra). La conseguente instabilità elettrica del miocardio può provocare aritmie ventricolari spesso a prognosi sfavorevole (extrasistoli polifocali, tachicardia ventricolare). Esse sono favorite anche dalla spina irritativa esofagea e dalla possibile coesistente microangiopatia del circolo coronarico. Infatti nella SSc è descritta una vasculopatia dei piccoli vasi coronarici, con conseguenti fenomeni ischemici parcellari, mentre i tronchi principali rimangono indenni. Le aritmie rappresentano la più frequente causa di morte nella SSc. Le alterazioni dell'endocardio e quindi i vizi valvolari sono rari, mentre abbastanza frequenti sono gli episodi di flogosi pericardica, peraltro nella maggior parte dei casi solo subclinici [25]; molto rara la pericardite costrittiva.

Dopo il polmone, l'esofago è il secondo viscere ad essere colpito nella SSc in ordine di frequenza (70-75% dei casi). La sostituzione fibrosa della muscolatura liscia parietale provoca un'ipotonia ingravescente e il paziente accusa disfagia dapprima per i cibi solidi, in seguito anche liquidi. La lesione è più accentuata nei 2/3 inferiori del viscere e comporta spesso un'incontinenza dello sfintere cardiaco, con conseguente reflusso gastro-esofageo ed esofagite [26]. Il paziente riferisce, accanto alla disfagia, epigastralgie e pirosi. Nelle fasi più avanzate del processo l'esofago presenta un'atonìa completa ed una dilatazione paragonabile a quella del megaesofago. Anche l'ernia gastrica jatale è frequente.

Lesioni analoghe a quelle esofagee colpiscono anche lo stomaco, l'intestino tenue ed il colon, con sensazione di sazietà precoce e turbe dispeptiche, distensione e dolori addominali, stipsi ostinata fino a quadri subocclusivi. In una minoranza di casi l'ipotonìa della parete del tenue comporta una proliferazione abnorme della flora batterica saprofitica, con fenomeni di malassorbimento ed episodi ricorrenti di diarrea alternati alla stipsi.

La nefropatia sclerodermica interessa quasi la metà dei pazienti, ma nella maggior parte dei casi provoca solo anomalie del sedimento urinario (microematuria e proteinuria di lieve entità) senza compromissione della funzione renale. Il quadro più severo di impegno renale, che colpisce dal 5% al 10% dei pazienti, è la cosiddetta "crisi renale sclerodermica", caratterizzata da insufficienza renale rapidamente progressiva, spesso accompagnata da ipertensione arteriosa di grado marcato ("maligna"), e talora complicata da una microangiopatia, con anemia emolitica e

piastrinopenia. In pochi mesi il paziente arriva ad una compromissione tale della funzione renale da richiedere il trattamento dialitico. In epoca pre-dialitica la crisi renale costituiva la più frequente causa di morte nella SSc [27]. La mortalità per crisi sclerodermica rimane comunque alta, anche dopo l'introduzione degli Ace inibitori.

Anche l'apparato oculare è spesso compromesso nella SSc, soprattutto con cherato-congiuntivite secca conseguente alla ridotta secrezione lacrimale dovuta alla fibrosi ghiandolare. La contemporanea xerostomia, da ridotta secrezione salivare, può orientare verso una sindrome di Sjogren secondaria.

La SSc determina raramente disturbi a carico del sistema nervoso, con neuropatie sensitive dei nervi cranici e sindromi da compressione (tunnel carpale da inspessimento fibroso delle fasce tendinee del polso), oltre che disturbi psichici, in particolare una sindrome depressiva reattiva. [28]

Esami bioumorali e strumentali

La diagnosi di SSc si basa, nella maggior parte dei casi, sull'osservazione del paziente e non richiede l'esecuzione di particolari indagini. Gli esami bioumorali servono piuttosto ad evidenziare le molteplici alterazioni immunologiche che caratterizzano la malattia e a coglierne alcune complicanze [29]. L'ipergammaglobulinemia è abbastanza comune, ma solitamente di modesta entità. Il fattore reumatoide è positivo nel 20-30% dei casi, mentre gli anticorpi antinucleo sono presenti in oltre 95% dei pazienti, spesso già in fase preclinica. Vi sono anche anticorpi specifici della SSc: l'anticentromero, l'anti-Sc170 e l'anti-RNA polimerasi III. Il primo è caratteristico

della forma limitata, nella quale ha una prevalenza del 60-70%, mentre gli altri due sono markers della forma diffusa di malattia, nella quale sono positivi rispettivamente nel 30-35% e nel 5-15% dei casi.

Gli indici di flogosi possono essere alterati solo nella fase precoce edemigena della malattia, oppure in presenza di necrosi cutanee estese, sierosite, miosite, artrite o infezione sovrapposta. L'anemia è abbastanza comune e può essere di tipo microcitico da malattia cronica, oppure macrocitico da alterato assorbimento intestinale di vitamina B12 e di folati. E' descritta anche un'anemia emolitica microangiopatica che accompagna la crisi renale [30].

Per quanto riguarda le manifestazioni articolari, le radiografie dimostrano che l'artrite non determina erosioni dei capi ossei. Nei casi più avanzati la radiografia delle mani mostra anche l'osteoporosi da disuso e l'osteolisi delle falangi distali da necrosi ischemica.

In caso di impegno polmonare, la radiografia del torace mette in evidenza l'aumento reticolare della trama, più marcato alle basi, caratteristico della fibrosi polmonare. Essa provoca una progressiva insufficienza ventilatoria di tipo restrittivo. La radiografia standard non consente la diagnosi precoce, per la quale viene utilizzata la TC polmonare ad alta risoluzione, che è in grado di evidenziare i segni di alveolite, che precedono la fibrosi, e permettere una valutazione qualitativa e quantitativa delle lesioni. In particolare si è visto che lo score HRCT totale è risultato significativamente più elevato nei pazienti di sesso maschile, in quelli con forma cutanea diffusa ed in quelli con positività dell'anticorpo specifico anti-Sc170 [31, 32].

La funzione respiratoria viene valutata mediante le prove spirometriche con diffusione del CO.

Le indagini più utili per diagnosticare le alterazioni cardiache sono peraltro l'elettrocardiogramma standard e dinamico (Holter), che evidenziano disturbi di conduzione e aritmie, e l'ecocardiogramma che indaga la morfologia e la cinetica miocardica, il pericardio e le valvole, consentendo anche la valutazione incruenta dei valori pressori in arteria polmonare, mediante il Doppler. Il sospetto di ipertensione polmonare va comunque confermato con un cateterismo cardiaco. Per lo studio morfologico del cuore utile anche la risonanza magnetica e, per quanto concerne la diagnostica dell'impegno cardiaco, utile anche il dosaggio del BNP, che verrà trattato successivamente in maniera più approfondita.

Per indagare le alterazioni dell'apparato digerente vengono utilizzate metodiche quali la manometria, la scintigrafia esofagea e la colonscopia; l'esofagogastroduodenoscopia serve soprattutto ad indagare l'esofagite da reflusso e l'ernia jatale. Il malassorbimento può essere studiato con l'esame fisico-chimico delle feci, il dosaggio della vitamina B12 e folati e il breath-test all'idrogeno.

La nefroangioscintigrafia ed il Doppler sono le metodiche più sensibili per evidenziare le alterazioni vascolari della nefropatia sclerodermica.

Per quanto riguarda la sindrome secca che si manifesta abbastanza spesso nella SSc, i tests lacrimali (di Schirmer, B.U.T. e Rosa Bengala) consentono di valutare l'eventuale compromissione della funzione lacrimale, mentre l'ecografia, la scialografia e la scintigrafia parotidea indagano la secrezione salivare.

Diagnosi

La diagnosi di SSc si basa sull'osservazione del paziente, essendo la facies e le lesioni cutanee sclerodermiche molto evocative. Vi sono tuttavia molte manifestazioni cliniche comuni ad altre connettiviti, per cui è stato necessario stabilire alcuni criteri per differenziare la malattia da queste forme morbose e dal morbo di Raynaud idiopatico.

Sono ampiamente accettati i criteri rivisti nel 1987 dall'American College of Rheumatology, in base ai quali la presenza di SSc prossimale alle dita (criterio maggiore) è già sufficiente, oppure devono essere soddisfatti almeno due dei tre criteri minori: la sclerodattilia, la fibrosi bilaterale alle basi polmonari, le ulcere necrotiche alle dita o la perdita di sostanza alle falangi distali [7]. Questi criteri hanno una sensibilità del 97% ed una specificità del 98%. I criteri del 1987 si sono però dimostrati poco sensibili per la diagnosi della forma limitata.

Pertanto nel 2013 un comitato congiunto di esperti della American College of Rheumatology e della European League Against Rheumatism ha definito una nuova serie di criteri diagnostici che hanno sostituito i precedenti del 1987 [8].

Nel 2001 sono stati anche proposti i criteri per la diagnosi di SSc “early”: essi consistono nella documentazione oggettiva del fenomeno di Raynaud (criterio maggiore) accompagnata da uno dei due criteri minori: la presenza di un pattern capillaroscopico tipico per la SSc e/o la positività per anticorpi specifici per la SSc; oppure nell'evidenza soggettiva del Raynaud associata ad entrambi i criteri minori [33].

Nel 2009 lo Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) dell'European League Against Rheumatism (EULAR) ha proposto un'altra serie di criteri per la diagnosi "very early" di SSc [6]. Tra i criteri maggiori: il fenomeno di Raynaud, la positività anticorpale (ANA, ACA, anti-Scl70) ed un pattern diagnostico alla capillaroscopia. Dei criteri minori fanno parte: calcinosi, puffy hand, ulcere digitali, disfunzioni dello sfintere esofageo inferiore SEI, teleangectasie, un quadro di ground glasses all'HRTC. La presenza di tutti e tre i criteri maggiori o di un criterio maggiore e due minori indicano la very early SSc.

Prognosi

La prognosi della SSc dipende dalle lesioni viscerali ed è condizionata negativamente dalla fibrosi polmonare, dai disturbi plurimi della conduzione intracardiaca, dalle aritmie ventricolari "maligne", dall'ipertensione polmonare e dalla "crisi renale sclerodermica".

Una meta-analisi che ha incluso 1645 casi da USA, Europa e Giappone ha riscontrato infatti che gli impegni cardiaco, polmonare e renale sono associati ad un evidente aumento della mortalità [34]. Se in assenza di questi reperti la sopravvivenza a 5 anni dalla comparsa della malattia è superiore al 90% e 62,6%

a 10 anni, la presenza di pneumopatia, di cardiopatia o di nefropatia fa scendere tale percentuale intorno al 50% [35].

In particolare si è visto che la mortalità a lungo termine per SSc, dopo l'avvento degli inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACEi), è dovuta soprattutto

all'impegno cardiorespiratorio. Uno studio recente condotto dal gruppo EUSTAR ha utilizzato dati raccolti in 34 Paesi, di cui 28 europei e 6 extra-europei, per analizzare le cause di morte negli affetti da SSc [36]. Tra i 284 pazienti deceduti nel corso del follow-up (della durata di circa un anno), il 55% era morto per cause correlate alla SSc e il 41% per cause non collegate alla patologia; nel 4% dei casi il motivo non era specificato. Fra le cause direttamente correlate, quelle dovute all'interessamento polmonare costituivano la maggior parte, con il 33% sul totale dei decessi; in particolare il 19% era dovuto alla fibrosi polmonare e il 14% all'ipertensione polmonare. Al secondo posto c'erano quelle cardiache (14%), rappresentate soprattutto da aritmie e scompenso cardiaco destro; la metà di questi pazienti era affetta inoltre da PAH. Solo il 4% del totale dei decessi era dovuto alla crisi renale sclerodermica e il 3% all'impegno gastrointestinale. Per quanto riguarda le cause non correlate alla SSc (41%), esse erano equamente distribuite tra infezioni (13%) soprattutto polmonari; affezioni cardiovascolari (12%) come l'infarto miocardico; e neoplasie (13%), tra le quali prevalevano nettamente i tumori non a piccole cellule del polmone (NSCLC). Inoltre ¼ di questi pazienti aveva comorbilità importanti SSc-correlate che avevano contribuito in maniera importante al decesso.

I principali fattori indipendenti di rischio per la mortalità (calcolati nello stesso studio) erano: presenza di interstiziopatia e/o di PAH, riduzione di FVC, DLCO e FE, l'appartenenza ad una classe funzionale per la dispnea superiore a II, la proteinuria, lo skin score e l'età di comparsa del fenomeno di Raynaud [36].

Terapia

La terapia della SSc prevede la prescrizione in tutti i pazienti, qualsiasi sia la severità di malattia, di farmaci vasodilatatori e gastroprotettori. Tra i vasodilatatori i più usati sono i calcio antagonisti (soprattutto la nifedipina), gli ACE-inibitori (che ad alte dosi costituiscono la terapia di elezione della crisi renale sclerodermica) ed i sartani. I prostanoidi, potenti vasodilatatori somministrati a cicli per via e.v., vengono prescritti per la terapia delle ulcere ischemiche [37]. Tra i gastroprotettori gli antagonisti dei recettori H2 ma soprattutto gli inibitori di pompa protonica. La presenza di altre manifestazioni cliniche richiede di associare allo schema terapeutico altri farmaci. La rapida estensione delle lesioni cutanee caratteristica della forma diffusa e la comparsa di alveolite vengono trattate con farmaci immunosoppressori quali ciclofosfamide [33,38,39], micofenolato mofetile, azatioprina e rituximab [40]. I farmaci immunosoppressori sono impiegati anche in associazione con le tecniche aferetiche, in particolare con la plasmateresi, nelle forme cliniche severe, a rapida evoluzione. [41]

L'ipertensione arteriosa polmonare viene trattata con farmaci antagonisti dei recettori dell'endotelina (bosentan, ambrisentan, macitentan), con inibitori della fosfodiesterasi (sildenafil, tadalafil), o con prostanoidi somministrati per via inalatoria (iloprost) o per infusione e.v.continua (epoprostenolo) [42, 43, 49].

Il cortisone viene prescritto a dosi medio-basse solo in caso di artrite, tendinite, miosite o sierosite. Il trattamento cortisonico a dosi elevate è in genere evitato, in

quanto può favorire la crisi renale sclerodermica [44]. La diarrea ricorrente viene trattata con cicli di disinfettanti intestinali.

1.2 Il ruolo della chirurgia plastica

Esperienze recenti hanno dimostrato che altre patologie caratterizzate da fibrosi della pelle, a causa della degenerazione dei tessuti molli o di una guarigione patologica, particolarmente la cicatrice ipertrofica / atrofica e gli esiti da radiodistrofia [52-55], possono beneficiare di innesto di grasso. La strada degli innesti di grasso per la correzione dei difetti facciali è da lungo percorsa nel campo della Chirurgia Plastica [56], e il suo uso è in continuo perfezionamento in relazione alle caratteristiche anatomiche e dinamiche specifiche facciali [57]. Inizialmente introdotto come riempitivo estetico autologo per correggere asimmetrie e vuoti di volume, sono stati notati poi anche il miglioramento delle qualità della pelle e maggiori consistenza ed elasticità sulle zone adipose innestate, portando ad una applicazione di successo terapeutico nel trattamento di disturbi fibrotici [56].

Poiché la SSc comporta un pattern simile di distrofia del tessuto patologico, l'innesto di grasso può rivelarsi un possibile approccio possibile per ripristinare parzialmente la funzionalità dei tessuti molli.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Selezione dei pazienti

Sono stati selezionati pazienti affetti da SSc con coinvolgimento peri-orale seguiti ambulatoriamente dalla U.O.C. di Reumatologia di Padova e sono stati deferiti alla U.O.C. di Chirurgia Plastica di Padova per una diversa valutazione specialistica. I criteri di inclusione erano: una diagnosi di sclerodermia secondo i criteri dell'American College of Rheumatology e EULAR, un punteggio di malattia non attiva (<3) in accordo con i criteri dello European Scleroderma Study Group Activity Index [19], evidenza clinica di fibrosi peri-orale con menomazioni funzionali soggettive.

I criteri di esclusione erano: complicazioni cardiache o polmonari della SSC, terapia immunosoppressiva attiva diversa dai corticosteroidi a basso dosaggio; gravidanza o allattamento.

2.2 Arruolamento dei pazienti

I pazienti sono stati visitati congiuntamente dai chirurghi plastici e dai reumatologi. La compromissione della regione periorale è stata quantificata attraverso la somministrazione di un questionario di 20 domande sviluppato specificatamente sui casi, in collaborazione con uno specialista psichiatra. Quindici elementi del questionario erano relativi al disagio funzionale e psicosociale dei pazienti, a causa delle alterazioni della bocca, valutate su una scala 0-10; le domande da 16 a 20

vertevano verso una valutazione soggettiva dell'estetica del volto e della regione periorale in una scala -5 /5.

L'innesto di grasso è stato successivamente proposto come trattamento per pazienti con evidenza visiva di fibrosi periorale e menomazioni funzionali emerse dalla raccolta anamnestica e dai questionari. Sono stati esclusi i pazienti con preoccupazioni estetiche primarie. I pazienti candidati hanno ricevuto informazioni esaustive sulla procedura e le sue finalità, e sono stati invitati a fornire il loro consenso. Lo studio è conforme con i principi delineati nella dichiarazione di Helsinki.

2.3 Innesto di grasso

La lipoaspirazione è stata ottenuta dalla regione addominale dei pazienti tramite liposuzione con cannule di Coleman di 4mm, dopo infiltrazione di soluzione tumescente. Il lipoaspirato è stato centrifugato per 3 minuti a 1200 RPM, la frazione adiposa è stata trasferita in siringhe da 2,5 ml ed iniettata nella regione periorale con cannule di 2mm a punta smussata. Un totale di 12cc di grasso centrifugato sono stati iniettati a livello sottodermico e sottomucosale in ogni paziente distribuendo 3 cc a ciascuna delle regioni labiali, superiore ed inferiore (figura 1), tramite accessi localizzati nella mucosa degli angoli labiali (ad eccezione del primo paziente in cui erano situati nelle pieghe naso-labiali lateralmente agli angoli della bocca). Tutte le operazioni sono state eseguite in anestesia locale con sedazione con lidocaina 2% , e

da uno stesso chirurgo. I pazienti sono stati dimessi il giorno successivo all'operazione.

2.4 Follow-up

Per il follow-up di questi pazienti è stato elaborato un protocollo standardizzato che comprendeva rivalutazione a 1 settimana, 1 mese, 3, 6 e 12 mesi minimo.

I pazienti sono stati fotografati, e la registrazione delle opinioni soggettive, e degli esiti funzionali è stata oggettivata con l'ausilio di un questionario appositamente elaborato e da un monitoraggio ecografico come segue:

- Aspetto esterno: i pazienti sono stati fotografati a T0 (preoperazione), a 1, 3, 6 e 12 mesi dopo l'intervento, in cinque proiezioni standard, frontalmente con dettaglio di un'area periorale, e in apertura massima della bocca.
- Miglioramenti funzionali: un questionario consistente in una versione modificata del questionario pre-operatorio è stata somministrato 12 mesi dopo l'intervento, ed ai pazienti è stato chiesto di valutare variazioni di aspetti funzionali ed estetici relativi alla regione periorale su una scala -5 a + 5, nonché di riferire le eventuali complicanze, valutare se avrebbero ripetuto l'operazione o consigliata ad altri, e fornire commenti liberi.
- Diametri delle labbra: la massima apertura spontanea verticale e laterale della bocca sono state misurate come distanze lineari tra il bordi interni della mucosa dell'orifizio come visto nelle immagini frontali pre-operatorie, e 12 mesi post-operatorie dei

pazienti. I dati sono stati standardizzati alla larghezza del naso nelle stesse immagini per il confronto.

- Ecografia: la regione periorale di tutti i pazienti è stata valutata mediante ecografia prima dell'intervento, a 6 e 12 mesi dopo l'intervento a 4 punti standard (eminenza canina, 1 cm lateralmente all'angolo labiale, medialmente 1 cm sotto il vermiglio labiale inferiore, e eminenza mentoniera). Lo spessore del tessuto adiposo è stato misurato come la distanza tra la pelle e il margine esterno degli strati muscolari. Dei 4 punti, 1 in realtà corrispondeva ad una zona che ha ricevuto l'innesto di grasso (eminenza canina), 1 è stato un punto di confine (1cm sotto il vermiglio labiale inferiore) e gli altri due erano in aree che non hanno ricevuto innesti di grasso (figura 1) . Le valutazioni sono state tutte eseguite dallo stesso radiologo, in doppio cieco, con una sonda lineare (EUP L 74 M, 13-5 MHz) con un Ascendus HiVision - Hitachi Medical Systems.

2.5 Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm D.S. e mediana durante tutta la prova. L'analisi statistica è stata effettuata con t-test di Student accoppiato in Microsoft Excel 2010 o misure ripetute ANOVA (STATISTICA, StatSoft) a seconda dei casi. È stata considerata significativa una p-value <0.05 .

3. RISULTATI

In oltre due anni sedici pazienti sono stati proposti ai chirurghi plastici per discutere l'innesto di grasso come opzione di trattamento. Di essi, tre pazienti hanno rifiutato l'operazione. In due casi è stato pianificato l'operazione, dovendo essere poi sospesa (per la gravidanza in un caso e per il verificarsi di condizioni mediche più urgenti in un secondo caso). In tre casi non è stato proposto l'innesto di grasso, in quanto l'intervista e la somministrazione del questionario hanno fatto emergere che la richiesta era determinata da preoccupazioni puramente estetiche, e quindi esclusa dagli obiettivi dell'operazione e non coperti dal Servizio Sanitario Nazionale.

Otto pazienti hanno ricevuto l'innesto di grasso per sclerodermia peri-orale, tutti erano donne di età media 52 ± 13 anni. La durata media della malattia era di 13 ± 10 anni. Cinque erano affette da SSc di tipo diffuso, 3 dal tipo limitato.

Tutti i pazienti stavano assumendo calcioantagonisti. Quattro pazienti assumevano corticosteroidi a basso dosaggio (prednisone 5 mg).

3.1 Valutazione pre-operatoria

Al questionario preoperatorio (tabella 1) gli argomenti nei quali i pazienti operati hanno segnato il massimo punteggio (più di 4 pazienti hanno segnato un punteggio di ≥ 3 in una scala da 0 a 10) sono stati:

- Tre attività di base della vita quotidiana: il discorso (media $3,3 \pm 3,5$, mediana 3), mangiare alcuni cibi (media $4,6 \pm 3,2$, mediana 6), igiene orale (media $6,0 \pm 3,5$, mediana 7).

- Tre elementi psicosociali: disagio con gli altri (media $5,6 \pm 3,4$, mediana 6), la tensione / nervosismo nelle interazioni sociali (media $4,6 \pm 3,0$, mediana 5), imbarazzo nelle interazioni sociali (media $4,4 \pm 3,4$, mediana 5).

In termini di estetica del viso, i pazienti hanno espresso una generale insoddisfazione sia per quanto riguarda l'aspetto generale del viso, la regione peri-orale e più specificatamente le labbra (tabella 1).

3.2 Valutazione post-operatoria

Tutti i pazienti trattati hanno riportato, a 1 e 3 mesi di follow up, un effetto benefico in termini di aumento della morbidezza delle labbra, più facile apertura della bocca e aspetto complessivo. Una regressione parziale delle prestazioni è stata descritta da alcune pazienti a partire dal terzo mese, e da tutti ai 6 mesi di follow-up. Nessuna ulteriore regressione è stata descritta dal 6° al 12° mese, con stabilità nel beneficio percepito raggiunto. In particolare, la maggior parte dei pazienti ha segnalato una ridotta ulcerazione labiale e una diminuzione significativa della necessità di rossetto, da cui molte pazienti dipendevano prima dell'operazione (figure 2 e 3). Uno degli otto pazienti ha riportato una regressione totale della prestazione iniziale, al terzo mese, invariato alle visite successive.

I risultati del questionario a 12 mesi post-operatorio sono riportati in tabella 2, con medie e mediana per tutti i pazienti, e con l'esclusione di una paziente che ha avuto effetti duraturi. Per i pazienti con effetti a 12 mesi, i punteggi medi sono stati > 3 per quasi tutte le voci su una scala $-5 + / 5$, con la più alta media per la morbidezza delle labbra (4), seguito dalla apertura della bocca, dalla articolazione della parola e dall'aspetto delle labbra e periorale (3,5 mediana). Un beneficio complessivo è stato segnalato come $+ 3,5 \pm 0,5$, mediana 3.5. Tutti i pazienti hanno dichiarato che ripeterebbero l'operazione o la suggerirebbero ad altri. Al momento di questa stesura 6 pazienti avevano già ricevuto un secondo innesto di grasso a 12 a 18 mesi dalla prima operazione, con l'obiettivo di aumentare ulteriormente i benefici ottenuti.

3.3 Ecografia

Le misurazioni effettuate (tabella 3) hanno evidenziato un aumento di spessore del tessuto adiposo all'eminanza canina (punto 1, che era ben all'interno della zona innestata) di $46,2 \pm 67\%$ a 6 mesi e di $21,9 \pm 22\%$ a 12 mesi. Il punto sublabiale borderline (punto 3) presentava uno spessore di $6,8 \pm 29\%$ a 6 mesi e di $13,9 \pm 18\%$ a 12 mesi. Il punto 2 aveva una variazione $< 10\%$ in entrambe le misurazioni, mentre il punto 4 (eminanza mentoniera) ha avuto una diminuzione del $-4,7 \pm 12\%$ a 6 mesi e $-15,5 \pm 21\%$ a 12 mesi. Le differenze non erano significative.

3.4 Diametri della bocca

Non è stato osservato nessuna differenza significativo sul diametro della bocca in apertura spontanea massima, tra le misurazioni pre-operatoria e post-operatoria, con diametri laterali 12 mesi dopo l'intervento di $96,2 \pm 8,1\%$ ($p = 0,2$) e diametri verticali di $100,5 \pm 7,7\%$ ($p = 0,8$).

3.5 Complicazioni

Tutti i pazienti hanno sviluppato edema post-operatorio e alcune ecchimosi nei siti donatore e ricevente, che sono regredite in una o due settimane. A 12 mesi dalla data di operazione, gli otto pazienti hanno dato un punteggio negativo di -1.3 ± 1.3 alla voce "complicazioni" e -1.9 ± 1.3 alla voce "dolore" (tabella 2). Il primo paziente ha lamentato la visibilità iniziale delle cicatrici, le ferite di accesso essendo situate nelle pieghe paracommissurali. Le cicatrici non erano più visibili dal 6 ° mese di follow-up. Tuttavia per questo motivo un accesso dalla mucosa è preferibile. Un paziente ha sviluppato una reazione cutanea che consiste in teleangectasie più evidente a 1 mese, spontaneamente regredita nelle settimane successive. Non si è verificata nessun'altra complicazione rilevante.

4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'utilizzo di innesto di grasso per il ringiovanimento del viso è ben consolidato [57], ed i risultati positivi sono stati riportati da diversi autori in caso di sclerodermia localizzata [59-62]. Le sue potenzialità nel recupero estetico e funzionale della sclerosi peri-orale nella sclerosi sistemica (SSc) rimangono da accertare.

Del Papa et al. hanno trattato 20 pazienti affetti da irrigidimento peri-orali con una ridotta apertura incisale a causa della SSc [63]. Hanno iniettato fino a 16cc di grasso centrifugato distribuito al labbro superiore ed inferiore. A tre mesi hanno osservato un aumento del perimetro della bocca, e una riduzione della rigidità della pelle con il durometro.

Più recentemente, Magalon et al. [64] ha pubblicato in dettaglio la loro tecnica di microiniezioni di grasso al viso in pazienti con SSc ed i risultati funzionali positivi ottenuti in un caso con 6 mesi di follow-up, valutato in base a diversi indici (Rodnan skin score, xerostomia inventory test (questionario per il discomfort del paziente e monitoraggio dello stesso), mouth handicap in Systemic Sclerosis Scale [65], apertura della bocca). Una più ampia esperienza di questo gruppo è stata in parte presentata alla riunione IFATS 2014 ad Amsterdam [66]. Appare interessante che le microiniezioni possano raggiungere più facilmente anche la distribuzione del grasso innestato all'interno dei tessuti rigidi dei pazienti SSc.

Anche se il numero di pazienti trattati è limitato, i nostri risultati suggeriscono che i pazienti affetti da fibrosi peri-orale nella sclerodermia possono ricevere benefici dall'innesto di grasso. La tecnica non può essere considerata curativa, e i miglioramenti

funzionali ancora sembrano regredire lentamente nel tempo. In almeno un paziente il riassorbimento del grasso si è verificato in un breve periodo di tre mesi. Tuttavia, la valutazione personale di miglioramento è stata positiva oltre le aspettative per la maggior parte dei pazienti. Essendo la sclerodermia una condizione invalidante grave per la quale attualmente non esiste alcun trattamento alternativo, l'approccio merita di essere approfondito.

Per il parere chirurgico, il risultato estetico ottenuto dall'operazione era limitato ad un aumento modesto del volume, e la soddisfazione dei pazienti, espressa in un risultato positivo alle voci del questionario post-operatorio è stato inaspettato. In generale, era apprezzabile un aspetto più trofico della pelle con minori irritazioni perilabiali (figura 3), e per alcuni pazienti anche un conseguente aumento della chiusura delle labbra a riposo e ridotta sbavatura (figura 2). Inoltre, l'effetto positivo dell'operazione sugli aspetti funzionali può aver avuto un effetto positivo sulla sfera psicologica, che si riflette in un miglioramento delle interazioni sociali, una maggiore autostima e migliore percezione soggettiva estetica.

Il miglioramento funzionale riportato dai pazienti non è stato accompagnato da una variazione della misurazione dei diametri delle labbra ad un anno. Su questo punto i nostri dati differiscono da quelli di Del Papa et al [63]. Una motivazione potrebbe essere il metodo di misurazione differente, ma anche il diverso follow-up, riflettendo una fase diversa nel rimodellamento del tessuto dopo il trapianto.

Le valutazioni ecografiche suggeriscono la persistenza di grasso innestato ad un anno, ma anche di riassorbimento, tra i 6 e 12 mesi dopo l'intervento. Questo può

essere spiegato dalla natura intrinseca della malattia di cui i pazienti sono affetti, e l'atrofia del grasso potrebbe verificarsi nel grasso innestato come nel grasso nativo. Poiché la maggior parte dei pazienti ha ricevuto un secondo innesto di grasso tra 1 anno e 18 mesi dopo la prima operazione, non sarà possibile accertare ulteriormente la presenza del grasso ancora presente ad un anno. In ogni caso, anche se effettuata da un radiologo, la stessa tecnica sembra sub-ottimale per una valutazione accurata di questo parametro, e i nostri risultati soffrono sia la bassa numerosità del campione che della alta deviazione standard.

I meccanismi degli effetti positivi che l'innesto di grasso sembra avere sulla fibrosi, sono oggetto di studio. L'innesto di grasso ripristina uno strato morbido di scorrimento sotto la pelle. Questo migliora le qualità meccaniche dei tessuti e riduce lo sforzo che la pelle deve sostenere, riducendo quindi nel tempo i microtraumi, istituendo un ambiente più fisiologico e trofico della pelle e una rigenerazione cellulare. Questo potrebbe trovare conferma nella nostra osservazione parallela di progressiva perdita di benefici conseguiti e assottigliamento dello strato di grasso alla valutazione ecografica.

Dall'altra parte, Scuderi et al. osserva un miglioramento in diverse condizioni della pelle in sei pazienti sclerodermici, per lo più affetti da forme localizzate, dopo il trattamento mediante iniezione di cellule in vitro espanse derivate da tessuto adiposo staminale (CSA) sospese in acido ialuronico [67]. Magalon et al. riporta risultati incoraggianti a sei [68] e dodici [69] mesi sulla sclerodermia digitale, dopo l'iniezione di cellule stromali derivate dalla frazione vascolare del tessuto adiposo (ADSVF). In

effetti, il grasso è estremamente ricco di cellule progenitrici e cellule vascolari staminali [70]. Queste cellule sia direttamente che tramite la modulazione paracrina di popolazioni di cellule non staminali possono esercitare il rimodellamento, l'angiogenetica e gli effetti immunomodulatori/ antinfiammatori [71], tutti potenzialmente implicati in attività antifibrotiche rilevanti per la SSc. In effetti Del Papa et al. nel già menzionato lavoro sul lipofilling periorale hanno dimostrato anche un incremento del numero di capillari periorali alla capillaroscopia [63]. Gli stessi ricercatori hanno di recente segnalato la guarigione di ulcere digitali non responsive ai trattamenti tardizionali (compresi i prostanoidi) a seguito della iniezione di tessuto adiposo autologo alla radice delle dita [72].

In conclusione sulla base delle nostre osservazioni preliminari in una serie di casi limitati, l'innesto di grasso sembra essere un'opzione per fornire sollievo funzionale ai pazienti con sclerosi sistemica affetti da insufficienza periorale, e merita pertanto ulteriore approfondimento. Anche se non tutti i pazienti possono rispondere, la maggior parte sembra ricevere i benefici funzionali a lungo termine con un effetto positivo sulla loro qualità di vita.

Figura 1: Identificazione dei 4 punti nei quali sono state registrate le misure ecografiche, e i loro rapporti spaziali con l'area sottoposta a innesto di grasso.

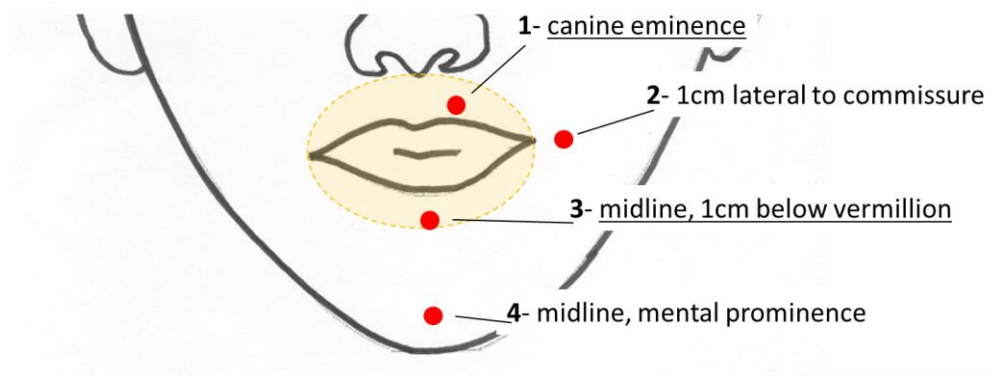


Figura 2: paziente di 51 anni con SSc limitata diagnosticata 19 anni fa (positiva agli anticorpi antiScl70, rodnan skin score 8, in terapia con metilprednisolone 4 mg die e calcio-antagonisti). Coinvolgimento periorale severo con retrazione labiale e assottigliamento risultando in impossibile chiusura buccale, facili ulcerazioni, difficoltà all'alimentazione e alle cure igieniche orali. Visione anteriore e profilare della zona periorale con evidente miglioramento del trofismo della pelle e dello spessore delle labbra.

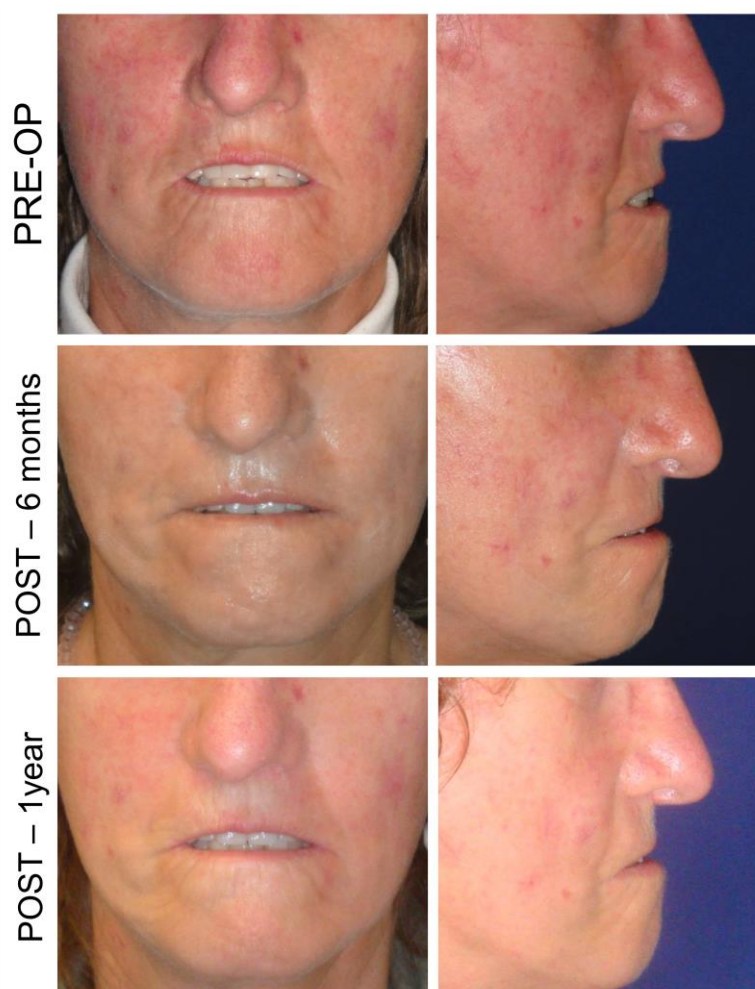


Figura 3: paziente di 55 anni con diagnosi di SSc limitata diagnosticata 20 anni fa (positività anticorpale ACA, Rodnan skin score 7, nessuna terapia). Coinvolgimento fibrotico periorale consistente in rigidità dei tessuti molli e xerostomia, riduzione dell'ampiezza massima buccale, prurito perilabiale. Dopo un anno la paziente ha riferito maggiore morbidezza, meno ulcerazioni, ridotto o assente prurito, e minore dipendenza da prodotti topici labiali.



Tabella 1: Questionario pre-operatorio. Elementi funzionali: scala 0 (assente) a 10 (massima compromissione). Elementi estetici: scala -5 (peggiorato) < 0 (invariato) < +5 (migliorato).

Elementi funzionali (attribuiti dai pazienti al coinvolgimento periorale nella scleroderma)	media	d.s. ±	median a
Problemi nel parlare	3.3	3.5	3
Peggioramento del gusto	2.3	3.1	0
Dolore alla bocca	1.4	1.3	1
Difficoltà nel mangiare alcuni cibi	4.6	3.2	6
Disagio con gli altri	5.6	3.4	6
Tensione persistente	4.6	3.0	5
Alimentazione insoddisfacente	0.6	0.8	0
Interruzione dei pasti	0.6	0.8	0
Difficoltà a rilassarsi	2.0	3.6	1
imbarazzo	4.4	3.5	5
Irritabilità	3.9	3.9	1
Difficoltà in altre attività quotidiane	0.5	0.8	0
Meno soddisfazione nella vita	2.9	3.4	1
totale incapacità a eseguire attività	1.1	2.6	0
Igiene orale	6.0	3.5	7
Elementi estetici			
Aspetto delle labbra	-3.1	1.7	-3
Aspetto della regione periorale	-3.4	1.0	-3
Apparenza del mento	-1.3	2.1	-1
Aspetto delle guance	-1.6	1.8	-2
Aspetto del viso	-3.1	1.3	-3

Table 2: Questionario post-intervento somministrato a 1 anno. Tutti gli argomenti: scala -5 (peggiore o valutazione negativa) , < 0 (invariato o assente) ,< +5 (migliorato o valutazione positiva). I dati sono presentati per entrambi i gruppi di pazienti con l'esclusione di quei casi che hanno riportato completa assenza di benefici dal trattamento a 3 mesi post operatori.

	Tutti i pazienti (n=8)			Pazienti solo con effetti (n=7)		
	media	d.s. . ±	median a	media	d.s. ±	median a
Sensibilità	2.7	1.4	3.0	3.2	0.8	3.0
Percezione del gusto	1.4	1.5	2.0	1.7	1.5	2.0
Secchezza delle labbra	2.6	1.5	3.0	3.0	1.1	3.0
Morbidezza	3.3	1.5	4.0	3.8	0.4	4.0
Movimento	2.9	1.3	3.0	3.3	0.5	3.0
Apertura	2.7	2.0	3.0	3.2	1.7	3.5
Articolazione della parola	2.7	1.6	3.0	3.2	1.2	3.5
Masticazione/mangiare	2.6	1.5	3.0	3.0	1.1	3.0
Aspetto delle labbra	2.7	1.5	3.0	3.2	1.0	3.5
Aspetto periorale	2.9	1.5	3.0	3.3	0.8	3.5
Aspetto del mento	1.7	1.7	2.0	2.0	1.7	2.5
Relazioni sociali	3.0	1.7	3.0	3.6	0.9	3.0
Benefici complessivi	3.0	1.4	3.0	3.5	0.5	3.5
Complicazioni	-1.3	1.3	-1	-1.3	1.4	-1
dolore	-1.9	1.3	-2	-2.0	1.4	-2

Table 3: Misure ecografiche dei cambiamenti dello spessore del tessuto adiposo sub cutaneo periorale a 6 mesi e 1 anno post operazione. I punti di riferimento corrispondono a quelli indicati nella figura 1. I dati sono presentati come variazione media (\pm d.s.) a 6 e 12 mesi post-operazione dello spessore del tessuto sub cutaneo, nella percentuale dello spessore preoperatorio in ogni punto di riferimento (colonne colorate: punti di riferimento corrispondenti alle aree che hanno ricevuto l'innesto di grasso). Le differenze non erano statisticamente significative.

	punto 1	punto 2	punto 3	punto 4
6 mesi	+46.2% (\pm 67)	-3.6% (\pm 29)	+6.8% (\pm 29)	-4.7% (\pm 12)
12 mesi	+21.9% (\pm 22)	+9.9% (\pm 14)	+13.9% (\pm 18)	-15.45% (\pm 21)