

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

---

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Dipartimento di Scienze Medico e Chirurgiche Materno-Infantili  
e dell'Adulto**

**Struttura Complessa di Reumatologia**

**Sclerosi Sistemica e qualità della vita:  
aspetti terapeutici innovativi mediante Interventi  
Assistiti con gli Animali  
L'esperienza della Scleroderma Unit di Modena**

**Relatore:  
Prof.ssa Dilia Giuggioli**

**Tesi di Laurea di:  
Nicola Anatra**

**Correlatori:  
Dott.ssa Amelia Spinella  
Dott.ssa Martina Orlandi**

---

Anno accademico 2024/2025

# Indice

|           |                                                                             |           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>ABSTRACT.....</b>                                                        | <b>1</b>  |
| <b>2.</b> | <b>INTRODUZIONE.....</b>                                                    | <b>3</b>  |
| 2.1       | DEFINIZIONE E CENNI STORICI .....                                           | 3         |
| 2.2       | CLASSIFICAZIONE .....                                                       | 4         |
| 2.3       | EPIDEMIOLOGIA .....                                                         | 6         |
| 2.4       | ANATOMIA PATOLOGICA .....                                                   | 7         |
| 2.5       | EZIOLOGIA .....                                                             | 9         |
| 2.5.1     | <i>Fattori genetici</i> .....                                               | 10        |
| 2.5.2     | <i>Fattori ambientali</i> .....                                             | 11        |
| 2.5.2.1   | Tossine .....                                                               | 11        |
| 2.5.2.2   | Virus.....                                                                  | 12        |
| 2.6       | PATOGENESI .....                                                            | 13        |
| 2.6.1     | <i>Fattori scatenanti e primi eventi patologici</i> .....                   | 13        |
| 2.6.2     | <i>Autoimmunità e infiammazione: il ruolo del sistema immunitario</i> ..... | 14        |
| 2.6.3     | <i>Danno vascolare e sue conseguenze</i> .....                              | 15        |
| 2.6.4     | <i>Processo fibrotico</i> .....                                             | 16        |
| 2.7       | MANIFESTAZIONI CLINICHE .....                                               | 18        |
| 2.7.1     | <i>Fenomeno di Raynaud</i> .....                                            | 18        |
| 2.7.2     | <i>Lesioni cutanee</i> .....                                                | 19        |
| 2.7.3     | <i>Impegno cardiovascolare</i> .....                                        | 20        |
| 2.7.4     | <i>Altre manifestazioni</i> .....                                           | 21        |
| 2.8       | LA MALATTIA POLMONARE .....                                                 | 23        |
| 2.9       | PRINCIPALI CAUSE DI MORTE .....                                             | 25        |
| 2.10      | DIAGNOSI.....                                                               | 26        |
| 2.10.1    | <i>Criteri classificativi</i> .....                                         | 26        |
| 2.10.2    | <i>Capillaroscopia e marker sierologici</i> .....                           | 27        |
| 2.10.3    | <i>Valutazione fibrosi cutanea</i> .....                                    | 28        |
| 2.10.4    | <i>Valutazione danni d'organo</i> .....                                     | 28        |
| 2.10.5    | <i>Importanza di diagnosi precoce e follow-up</i> .....                     | 29        |
| 2.11      | TERAPIA .....                                                               | 31        |
| 2.11.1    | <i>Trattamento fibrosi polmonare</i> .....                                  | 31        |
| 2.11.2    | <i>Gestione del fenomeno di Raynaud</i> .....                               | 32        |
| 2.11.3    | <i>Trattamento ipertensione polmonare</i> .....                             | 32        |
| 2.11.4    | <i>Trattamento fibrosi cutanea e ulcere digitali</i> .....                  | 33        |
| 2.11.5    | <i>Cellule staminali mesenchimali derivanti da tessuto adiposo</i> .....    | 34        |
| <b>3.</b> | <b>INTERVENTI ASSISTITI CON GLI ANIMALI .....</b>                           | <b>36</b> |
| 3.1       | DEFINIZIONE.....                                                            | 36        |
| 3.2       | ESPERIENZE, EVIDENZE E CONTESTI APPLICATIVI DEGLI IAA .....                 | 37        |
| 3.3       | PET THERAPY RELAZIONALE INTEGRATA.....                                      | 41        |
| 3.4       | L'ESEMPIO DELLA SCLERODERMA UNIT DI MODENA .....                            | 41        |
| <b>4.</b> | <b>STUDIO CLINICO.....</b>                                                  | <b>43</b> |
| 4.1       | INTRODUZIONE E OBIETTIVI DELLO STUDIO .....                                 | 43        |
| 4.2       | PAZIENTI E METODI .....                                                     | 44        |
| 4.2.1     | <i>Disegno dello studio</i> .....                                           | 44        |
| 4.2.2     | <i>Attività di PTRI</i> .....                                               | 45        |
| 4.2.3     | <i>Modalità operative</i> .....                                             | 47        |
| 4.2.4     | <i>Short Form Health Survey</i> .....                                       | 48        |
| 4.2.5     | <i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i> .....                       | 49        |
| 4.2.6     | <i>Mindful Attention Awareness Scale</i> .....                              | 50        |
| 4.2.7     | <i>Fatigue Assessment Scale</i> .....                                       | 52        |
| 4.2.8     | <i>Health Assessment Questionnaire</i> .....                                | 54        |

|           |                           |           |
|-----------|---------------------------|-----------|
| 4.2.9     | <i>Analisi statistica</i> | 55        |
| <b>5.</b> | <b>RISULTATI</b>          | <b>55</b> |
| 5.1       | ANALISI DESCRITTIVA       | 55        |
| 5.2       | CONFRONTO DATI T0-T6      | 57        |
| <b>6.</b> | <b>DISCUSSIONE</b>        | <b>59</b> |
| <b>7.</b> | <b>CONCLUSIONI</b>        | <b>62</b> |
| <b>8.</b> | <b>BIBLIOGRAFIA</b>       | <b>63</b> |

# 1. ABSTRACT

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia rara del tessuto connettivo, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da alterazione del microcircolo, del sistema immunitario che porta a infiammazione e fibrosi della cute e potenzialmente degli organi interni. È una malattia estremamente eterogenea nell'esordio, nell'espressione clinica, nella risposta alla terapia e nella prognosi. Non esiste una terapia "di fondo" per la SSc, i farmaci utilizzati sono prevalentemente sintomatici rappresentati da immunosoppressori, vasodilatatori e anti-fibrotici e ancora oggi continua ad essere una malattia a prognosi severa. La qualità della vita dei pazienti risulta spesso gravemente compromessa a causa di manifestazioni cliniche importanti come fibrosi polmonare, ipertensione polmonare, fibrosi cutanea, ulcere digitali e dolore cronico che impattano profondamente sulla quotidianità, sull'autonomia e sul benessere emotivo. Negli ultimi anni, gli interventi assistiti con animali (IAA) hanno mostrato benefici significativi in ambito pediatrico e geriatrico; poche sono le evidenze in pazienti affetti da patologie reumatologiche. In questo contesto, la Struttura Complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena ha avviato un progetto rivolto a pazienti con SSc e fibrosi polmonare che integra la IAA, secondo il modello della Pet Therapy Relazionale Integrata con tecniche di Mindfulness Compassion Ambientale (PTRI), nell'ambito di un più ampio percorso di Umanizzazione delle cure. Il progetto mira a valorizzare il contatto con gli animali, promuovendo l'unicità della persona, le abilità relazionali e il coinvolgimento attivo nella cura. Uno studio preliminare ha valutato l'efficacia del programma in pazienti con SSc e fibrosi polmonare, monitorando sia il benessere animale che la qualità dell'interazione uomo-animale, mostrando un coinvolgimento emotivo elevato dei pazienti, maggiore socializzazione e un miglioramento generale dei parametri vitali oltre che ad effetti positivi anche nei cani operatori. L'elaborato si propone di approfondire l'esperienza della Scleroderma Unit di Modena con l'obiettivo di valutare l'efficacia del PTRI nel migliorare la salute globale e la qualità di vita dei pazienti affetti da SSc e fibrosi, attraverso strumenti validati, cercando così di rispondere alla richiesta del Piano di ripresa e resilienza missione salute, di approccio "One Health". Lo studio, condotto tra dicembre 23' e maggio 24' presso la Struttura Complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, ha coinvolto 50 pazienti affetti da

SSc. I partecipanti, divisi in gruppi, hanno svolto quattro sessioni di PTRI con operatori IAA e due cani certificati da un veterinario comportamentalista. Per valutare l'efficacia dell'intervento sono stati utilizzati cinque questionari validati somministrati prima (T0) e dopo (T6) il ciclo di incontri: SF-36, SGRQ, MAAS, FAS e HAQ. Analogamente, sono stati rilevati i principali parametri vitali nelle stesse due fasi. Al termine del percorso di PTRI, si è registrata una riduzione significativa della pressione arteriosa sistolica e diastolica, della frequenza cardiaca, e un lieve aumento della saturazione di ossigeno. I punteggi relativi alla qualità della vita hanno mostrato un miglioramento significativo nei questionari SGRQ e HAQ, mentre gli altri strumenti non hanno evidenziato variazioni statisticamente significative. Le evidenze sopra riportate supportano l'efficacia dell'approccio adottato e ne sottolineano il valore nell'ambito del percorso di Umanizzazione delle cure.

## **2. INTRODUZIONE**

### **2.1 DEFINIZIONE E CENNI STORICI**

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia rara, multiorgano e progressiva del tessuto connettivo. Un insieme complesso di alterazioni immunologiche, disfunzione dell'endotelio vascolare e danno microvascolare generalizzato porta alla fibrosi della cute e di numerosi organi interni, tra cui polmoni, apparato digerente, cuore e reni. Sebbene le cause precise della malattia non siano ancora del tutto note, si ritiene che essa derivi da un processo patogenetico multifasico, in cui interagiscono predisposizione genetica, fattori ambientali e alterazioni del sistema immunitario. È una malattia estremamente eterogenea nell'espressione clinica, nella risposta alla terapia e nella prognosi.

La prima descrizione clinica della SSc risale al 1753 e fu redatta dal medico napoletano Carlo Curzio, attivo presso l'Ospedale degli Incurabili di Napoli. Raccontò il caso di Patrizia, una giovane ragazza di 17 anni che presentava tutte le caratteristiche della sclerodermia.

Il termine sclerodermia, dal greco skleros (duro) e derma (pelle), si riferisce all'ispessimento e all'irrigidimento della cute, fenomeno presente in diverse condizioni. Può indicare tanto le manifestazioni cutanee della SSc quanto quelle della sclerodermia localizzata. Queste due forme costituiscono i principali sottogruppi delle cosiddette sindromi sclerodermiche.

La sclerodermia localizzata (LSc) interessa esclusivamente la pelle, senza coinvolgimento degli organi interni, e si presenta in diverse varianti. Tra queste, la morfea è la più comune e si manifesta con placche rosso-violacee, isolate o multiple, talvolta pruriginose. Nella morfea generalizzata, le lesioni sono più estese e tendono a confluire. Altro esempio di sclerodermia localizzata è la sclerodermia lineare che interessa soprattutto i bambini e le lesioni hanno l'aspetto di bande lineari con localizzazione agli arti inferiori, agli arti superiori ma anche al torace, all'addome, ai glutei, al cuoio capelluto e alla fronte. Nella maggior parte dei casi, la sclerodermia localizzata ha un decorso benigno, non determina danni sistemici né disabilità gravi, e il suo impatto è prevalentemente estetico, in base alla sede e all'estensione delle lesioni.

La SSc, al contrario, coinvolge oltre alla cute anche gli organi interni, rendendola una condizione molto più complessa e grave.

## 2.2 CLASSIFICAZIONE

La SSc può manifestarsi in due varianti principali, distinte in base all'estensione del coinvolgimento degli organi.

- La forma limitata (lcSSc) rappresenta la maggior parte dei casi ed ha una prognosi più favorevole. La nuova categoria di lcSSc unisce in un'unica entità clinica la vecchia forma classica di lcSSc e la cosiddetta forma intermedia, ora non più riconosciuta ufficialmente. Colpisce soprattutto la pelle di mani, piedi, viso e avambracci ma l'estensione può essere variabile, senza tuttavia interessare il torace. Inoltre, nel tempo può comparire ipertensione polmonare (PAH), complicando il decorso della malattia. Questa categoria comprende la sindrome CREST, un acronimo che descrive cinque manifestazioni tipiche:

-C: Calcinosi ossia deposito di calcio nella pelle;

-R: Fenomeno di Raynaud (FR), un problema di circolazione dovuto a danno vascolare;

-E: Dismotilità esofagea, che può causare reflusso gastroesofageo;

-S: Sclerodattilia ossia un indurimento della pelle di dita mani e piedi;

-T: Teleangectasie ovvero la dilatazione di piccoli vasi sulla pelle.

Un importante indicatore di questa forma è la presenza di anticorpi anti-centromero (ACA), che rappresentano un marker diagnostico caratteristico.

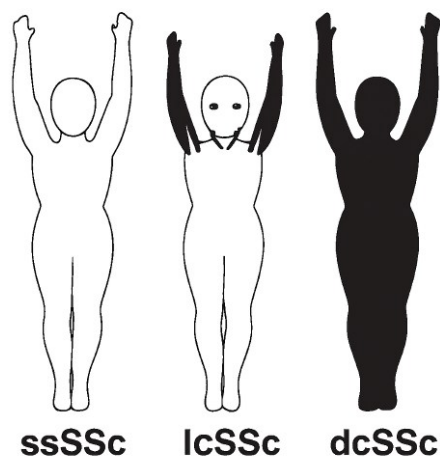
- La forma diffusa (dcSSc) è la forma più severa e meno frequente di malattia, anche se decisamente più grave rispetto a quella limitata. A differenza della variante più lieve, in questo caso la malattia non si ferma alla pelle di mani e piedi, ma si estende anche al tronco e ad altre aree del corpo. Uno dei primi segnali d'allarme è il FR, che in genere compare molto presto, spesso entro un anno dall'inizio delle alterazioni cutanee come il gonfiore o l'irrigidimento della pelle. Alcuni pazienti possono anche avvertire un insolito rumore nei movimenti, simile a uno scricchiolio, legato all'infiammazione dei tendini. Dal punto di vista immunologico, questa forma è associata a un anticorpo specifico, chiamato anti-

topoisomerasi I, che può aiutare a distinguerla da altre varianti della malattia. Quando i reni sono coinvolti, si può manifestare una forma molto pericolosa di ipertensione causata da un'attivazione anomala del sistema ormonale renina-angiotensina-aldosterone. Anche il cuore può essere interessato, con lo sviluppo di fibrosi, cioè un indurimento del tessuto che ne compromette il funzionamento. I polmoni, spesso colpiti, vanno incontro a una progressiva perdita di elasticità, che peggiora la respirazione e affatica ulteriormente il cuore. Non mancano poi i disturbi digestivi, in particolare a carico dell'esofago, che può perdere parte della sua motilità e causare problemi come il reflusso. Proprio per il suo grave impatto su organi vitali, la dcSSc tende ad avere un decorso più complicato e una prognosi meno favorevole rispetto alla forma lcSSc. È quindi fondamentale riconoscerla precocemente e seguirla con grande attenzione.

In realtà esiste una terza variante, senza interessamento cutaneo, definita:

- SSc sine scleroderma (ssSSc) ossia una forma rara della malattia in cui non si osservano alterazioni cutanee, ma la fibrosi colpisce esclusivamente gli organi interni. Nonostante l'assenza di interessamento cutaneo, questa variante può comunque comportare un coinvolgimento serio di polmoni, cuore, apparato gastrointestinale o reni. La diagnosi risulta spesso più complessa e tardiva proprio perché mancano i tipici segni cutanei che solitamente guidano il sospetto clinico.

Le tre varianti principali di SSc sono illustrate nella *Figura 1*.



**Figura 1 - Classificazione della Sclerosi Sistemica secondo il coinvolgimento cutaneo**

**(aree in nero).** SSc sine scleroderma (ssSSc): assenza di sclerosi cutanea ma tipico coinvolgimento viscerale, alterazioni alla capillaroscopia ed autoanticorpi; SSc limitata (lcSSc): sclerodattilia con estensione e gravità di malattia molto variabili; SSc diffusa (dcSSc): sclerosi cutanea di gambe, braccia e torace.

Tratto da: Ferri C., Valentini G., Cozzi F. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian Patients. *Medicine* 2002; 81:139-53.

doi: 10.1097/00005792-200203000-00004;

## 2.3 EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici relativi alla SSc sono ancora oggi limitati e spesso discordanti, rendendo difficile stimarne con precisione la diffusione reale. Questo dipende in parte dalla rarità della malattia e dalla sua notevole eterogeneità clinica, che può ostacolare una diagnosi tempestiva e accurata. Le differenze osservate nei tassi di incidenza e prevalenza potrebbero riflettere fattori genetici o ambientali variabili tra popolazioni e periodi storici differenti. Tuttavia, vanno anche attribuite alle diversità metodologiche degli studi epidemiologici e al crescente riconoscimento clinico della patologia nel tempo.

Secondo i dati attualmente disponibili, l'incidenza della SSc varia tra 3,7 e 19,2 nuovi casi per milione di persone all'anno, mentre la prevalenza oscilla in modo marcato, con stime comprese tra 28 e 469 casi per milione di abitanti, a seconda del metodo di rilevazione utilizzato. In generale, Europa, Stati Uniti, Australia e Argentina mostrano

tassi epidemiologici simili, mentre valori più bassi sono stati riscontrati in Scandinavia, Giappone, Regno Unito, Taiwan e India.

La malattia può colpire persone di tutte le età, ma l'esordio avviene più frequentemente tra i 20 e i 40 anni. Il rapporto tra i sessi è nettamente sbilanciato: le donne sono colpite da 3 a 9 volte più spesso rispetto agli uomini. Nonostante ciò, la malattia tende ad essere più aggressiva nel sesso maschile, con un decorso clinico più rapido e una maggiore mortalità precoce. Il picco di incidenza si colloca tra la quarta e la sesta decade di vita, ma esiste una differenza di genere anche nell'età d'esordio: le donne tendono ad ammalarsi più precocemente rispetto agli uomini.

Non sono stati identificati modelli di ereditarietà familiare, e la SSc rientra a pieno titolo tra le malattie rare.

Negli ultimi anni, però, la sopravvivenza dei pazienti affetti da SSc è migliorata sensibilmente. Tale progresso è stato associato a una maggiore prevalenza della lcSSc, a una riduzione del coinvolgimento viscerale e a una diminuzione delle ulcere cutanee. Questi risultati suggeriscono che il miglioramento della prognosi sia legato non solo a un maggiore livello di consapevolezza da parte di medici e pazienti, ma anche al progresso delle diagnosi precoci e all'introduzione di strategie terapeutiche più efficaci.

## **2.4 ANATOMIA PATOLOGICA**

La SSc si distingue dal punto di vista istopatologico per tre elementi principali: alterazioni vascolari, fibrosi progressiva e i conseguenti processi di atrofia, che possono colpire diversi organi e tessuti.

Nelle fasi iniziali della malattia, si osserva un infiltrato infiammatorio mononucleato, localizzato soprattutto intorno ai vasi sanguigni (perivascolare). Questo infiltrato è composto prevalentemente da linfociti T CD4+, e si accompagna a una fibrosi moderata nel derma superficiale, che può estendersi fino al derma profondo. In questa fase, l'infiammazione si associa a fibrosi perivascolare e a un danno progressivo dell'integrità vascolare (*Figura 2*).

Con il progredire della malattia, l'infiammazione lascia il posto a una fibrosi stabilizzata, caratterizzata dalla deposizione massiva di collagene, perdita della

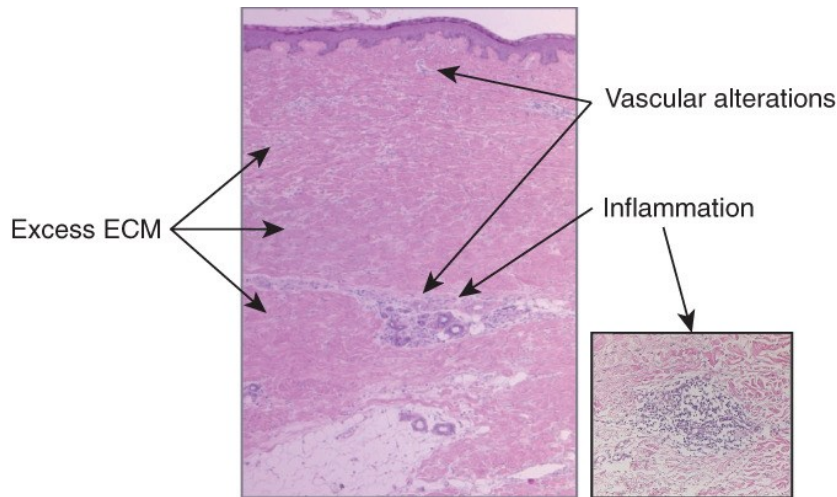
microvascolarizzazione, distruzione delle strutture dermiche, scomparsa del tessuto adiposo sottocutaneo e assottigliamento progressivo dell'epidermide. Nelle prime fasi, le fibre collagene appaiono sottili al microscopio elettronico; nelle fasi avanzate diventano compatte e disposte in modo denso.

I vasi sanguigni coinvolti sono principalmente arterie muscolari di piccolo calibro, arteriole e capillari, tutti soggetti a un danno endoteliale diffuso. Le arterie di piccolo calibro mostrano un ispessimento dell'intima, dovuto all'accumulo di collagene e glicosamminoglicani sintetizzati da cellule miointimali. La tonaca media è solitamente assottigliata o normale, ad eccezione delle piccole arterie polmonari, dove si può osservare un'ipertrofia. L'avventizia, infine, mostra frequentemente fibrosi marcata. I capillari possono risultare dilatati o addirittura inglobati nella matrice fibrotica, formando zone prive di vasi (aree avascolari).

Queste alterazioni vascolari sono strettamente legate al danno d'organo. A livello renale e polmonare, ad esempio, la disfunzione endoteliale può provocare vasospasmi e condurre allo sviluppo di PAH. La fibrosi interstiziale polmonare, che accompagna il coinvolgimento respiratorio, è spesso indistinguibile, dal punto di vista istologico, da quella della fibrosi polmonare idiopatica.

Il tratto gastrointestinale può essere colpito da una sclerosi progressiva della muscolatura liscia, con particolare severità a livello dell'esofago, mentre il cuore è coinvolto in circa un terzo dei pazienti, con manifestazioni che includono pericardite e miocardiosclerosi. Anche le articolazioni possono essere interessate: inizialmente si può osservare una sinovite, che con il tempo evolve in fibrosi articolare.

Infine, l'atrofia osservata negli organi colpiti dalla SSc è il risultato combinato della fibrosi tissutale e del danno vascolare cronico. Un esempio tipico è l'assottigliamento epidermico, ma un processo simile si verifica anche in molti altri distretti.



**Figura 2 -** Colorazione con ematossilina ed eosina di un campione cutaneo da paziente SSc, che evidenzia un accumulo marcato di matrice extracellulare, modificazioni strutturali dei vasi e, nell'ingrandimento, un'infiltrazione infiammatoria perivascolare composta da linfociti e istiociti.

Tratto da: Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci.* 2022 Mar;38(3):187–95. doi: 10.1002/kjm2.12505.

## 2.5 EZIOLOGIA

L'origine della SSc rimane sconosciuta e i meccanismi patogenetici non sono ancora completamente chiariti. Tuttavia, si ritiene comunemente che fattori genetici ed ambientali giochino un ruolo determinante nello sviluppo e nell'evoluzione della malattia. Nel contesto di un processo complesso, multistep e multifattoriale, alcune evidenze indicano il coinvolgimento di:

- Fattori individuali predisponenti, come specifiche associazioni con antigeni del sistema HLA, in particolare DR3, DR5 e C4AQ0;
- Una maggiore incidenza nel sesso femminile, come evidenziato dai dati epidemiologici, suggerendo un possibile ruolo degli ormoni, anche se non esclusivo;
- Agenti esterni, tra cui sostanze tossiche ambientali e virus, che possono agire da fattori scatenanti nei soggetti predisposti.

### **2.5.1 Fattori genetici**

Il contributo dei fattori genetici allo sviluppo della SSc è stato inizialmente esplorato tramite studi condotti su gemelli, con particolare interesse per i geni del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA). Successivamente, l'attenzione si è spostata su studi di associazione genomica su vasta scala, condotti in più centri di ricerca, che hanno portato all'identificazione di numerosi geni coinvolti nella regolazione dell'infiammazione e dell'autoimmunità, suggerendo un possibile legame con la predisposizione alla malattia.

Come osservato anche in altre malattie autoimmuni, determinati alleli o aplotipi HLA, già associati alla sclerosi multipla, sono risultati correlati alla SSc, sia in termini di rischio generale che in relazione a specifici sottotipi clinici e profili autoanticorpali.

Gli alleli HLA contengono le informazioni per costruire strutture che riconoscono e legano specifici antigeni. Questo li rende fondamentali nel processo con cui il sistema immunitario presenta gli antigeni, attiva i linfociti e può, in alcuni casi, generare autoanticorpi. In particolare, alcuni alleli HLA di classe II come DRB1, DQB1, DQA1 e DPB1 sono stati collegati alla presenza di anticorpi associati alla SSc, anche se queste associazioni possono variare in base all'origine etnica delle persone.

In particolare, diversi studi su larga scala hanno evidenziato una forte associazione tra il gene HLA-DQB1 e la suscettibilità alla SSc, con differenze legate soprattutto alla presenza di autoanticorpi e alla popolazione studiata, in prevalenza di origine europea caucasica.

Oltre ai geni HLA, sono stati identificati anche numerosi loci non-HLA potenzialmente associati alla predisposizione alla malattia. Molti dei primi studi su questi geni erano su piccola scala e non hanno prodotto risultati riproducibili. Tuttavia, grazie ai recenti progressi nelle tecnologie di genomica, inclusi studi GWAS e analisi di replicazione ben strutturate, sono stati individuati almeno 15 geni non-HLA con associazioni statisticamente significative con la SSc. Questi geni svolgono ruoli chiave in diversi processi immunologici, in particolare nell'attivazione dei linfociti B e T e nelle risposte dell'immunità innata.

## **2.5.2 Fattori ambientali**

### **2.5.2.1 Tossine**

Nel contesto patogenetico complesso e multifattoriale della SSc, numerose evidenze indicano un ruolo rilevante di fattori ambientali e infettivi come elementi scatenanti della malattia. Esposizioni prolungate a sostanze tossiche presenti nell'ambiente tra cui metalli pesanti, polveri industriali e solventi organici sembrano contribuire in modo significativo all'attivazione del sistema immunitario in soggetti predisposti. Anche le infezioni virali sono state implicate come possibili trigger, capaci di alterare la risposta immunitaria e avviare processi autoimmuni.

È stata osservata una connessione insolita tra pazienti affetti da SSc e un marcato coinvolgimento polmonare, soprattutto in alcune aree intorno a Sassuolo. Analizzando questa anomalia nel tempo, i ricercatori hanno cercato di capire perché in quella zona ci fossero così tanti casi di patologia con gravi problemi polmonari. L'indagine ha rivelato che Sassuolo ospita numerose industrie ceramiche, che producono polveri contenenti silice.

La silice è nota per causare silicosi, una malattia polmonare da esposizione professionale. Tuttavia, in persone geneticamente predisposte, la silice può entrare nel flusso sanguigno, aggregarsi e comportarsi come un antigene. Questo stimola in modo anomalo il sistema immunitario, danneggia le cellule endoteliali e attiva i fibroblasti, scatenando un intenso processo fibrotico. Nei pazienti con SSc, ciò può aggravare notevolmente sia il coinvolgimento cutaneo sia la fibrosi polmonare.

Utilizzando un particolare tipo di microscopio, è stato possibile misurare nei tessuti dei pazienti sclerodermici una concentrazione di nanoparticelle di silicio molte volte superiore rispetto a persone sane. Questo studio ha messo in luce come alcuni agenti ambientali o sostanze tossiche possano interferire con il sistema immunitario e contribuire allo sviluppo o all'aggravamento della malattia.

Naturalmente, la SSc è una patologia complessa, con molteplici fattori coinvolti e tra questi potrebbero esserci anche alterazioni del sistema nervoso autonomo o l'esposizione ad altre sostanze tossiche. Un esempio viene dalla Spagna, dove è stato studiato un legame tra un'epidemia di SSc e l'assunzione di olio di colza contaminato. Questi dati si

aggiungono a un numero crescente di ricerche che evidenziano il ruolo potenziale di fattori ambientali nella patogenesi della malattia.

#### **2.5.2.2 Virus**

Le infezioni virali sono state identificate come possibili fattori scatenanti nella SSc, in particolare nei soggetti geneticamente predisposti. Tra i virus maggiormente implicati vi è il Parvovirus B19, noto agente della sesta malattia nei bambini, che è stato rilevato nel midollo osseo di circa l'80% dei pazienti affetti. Questo dato suggerisce che, in presenza di una predisposizione genetica, l'infezione da Parvovirus B19 possa contribuire al danno iniziale del microcircolo, innescando una cascata infiammatoria che culmina nell'attivazione dei fibroblasti e nella deposizione eccessiva di collagene.

Oltre al Parvovirus, anche altri virus sembrano avere un ruolo rilevante. Il Citomegalovirus (CMV) e l'Herpes virus umano di tipo 6 (HHV-6) sono stati collegati a processi simili di attivazione endoteliale e fibrosi, rafforzando l'ipotesi che l'infezione virale possa rappresentare un importante trigger per l'avvio della malattia.

Più recentemente, anche l'infezione da SARS-CoV-2 è stata associata a manifestazioni simili a quelle osservate nella SSc. In alcuni pazienti il COVID-19 ha determinato inizialmente la comparsa di lesioni cutanee simili a geloni, già documentate in letteratura come segni di danno vascolare. In alcuni di questi casi, nel corso dei mesi successivi, si è osservato lo sviluppo progressivo del FR, alterazioni capillaroscopiche e infine una diagnosi completa di SSc, con segni cutanei evidenti come puffy hands e fibrosi.

I virus citati sembrano essere in grado di innescare una risposta infiammatoria a livello endoteliale che stimola i fibroblasti, i quali nella SSc assumono un comportamento patologico simile a quello dei fibroblasti tumorali: diventano iperattivi e producono elevate quantità di collagene, soprattutto di tipo I e III, promuovendo così la fibrosi.

In conclusione, su un substrato genetico favorevole, agenti infettivi come Parvovirus B19, CMV, HHV-6 e SARS-CoV-2 possono agire come fattori determinanti nell'esordio e nella progressione della patologia, attraverso l'induzione di un'infiammazione endoteliale, l'attivazione aberrante del sistema immunitario e dei fibroblasti.

## 2.6 PATOGENESI

La SSc è caratterizzata da una patogenesi complessa, alla quale concorrono principalmente tre elementi fondamentali: l'alterazione della risposta immunitaria, il danno ai vasi sanguigni e un'eccessiva sintesi e deposito di collagene (*Figura 3*). Questi processi si sviluppano attraverso intricate interazioni molecolari tra cellule, matrice extracellulare e mediatori solubili come le citochine, la cui variabilità spiega l'ampia eterogeneità clinica della malattia.

### 2.6.1 Fattori scatenanti e primi eventi patologici

In soggetti geneticamente predisposti, fattori ambientali e infettivi, come alcuni virus, possono attivare i meccanismi patologici alla base della SSc. I due principali processi iniziali sono:

1. Danno endoteliale: la malattia ha origine a livello delle cellule endoteliali, che costituiscono la parete interna dei vasi sanguigni. La loro disfunzione è il primo segnale patogenetico e rappresenta l'evento iniziale che porta alla fibrosi, rendendo la SSc un modello di malattia fibrosante.
2. Attivazione dei fibroblasti: successivamente, i fibroblasti si trasformano in cellule attive, simili a quelle presenti nei tumori, e iniziano a produrre abbondante collagene in modo continuativo. Questo determina la fibrosi della cute e degli organi interni.

Il processo descritto non è esclusivo della SSc, ma è condiviso da molte altre malattie fibrosanti, come la fibrosi polmonare, la cirrosi epatica e le fibrosi associate a tumori. Le tappe comuni includono:

- Danno alle cellule endoteliali;
- Transizione endotelio-mesenchimale con formazione di miofibroblasti;
- Conversione dei miofibroblasti in fibroblasti attivi.

### **2.6.2 Autoimmunità e infiammazione: il ruolo del sistema immunitario**

Il sistema immunitario gioca un ruolo centrale nell'avvio e nella progressione della patologia. Fin dalle fasi iniziali della malattia, si osserva un'attivazione anomala della risposta immunitaria, che coinvolge sia l'immunità acquisita sia quella innata.

Nelle fasi precoci della SSc, i linfociti T CD4<sup>+</sup> vengono attivati da un antigene ancora sconosciuto e migrano nei tessuti, in particolare nella pelle, dove rilasciano citochine che stimolano l'attivazione dei fibroblasti. I linfociti Th2, in particolare, producono interleuchina-4 (IL-4) e TGF- $\beta$ , due potenti mediatori che promuovono l'attività fibrogenica, portando a un'eccessiva produzione di collagene.

La risposta anticorpale è un altro elemento chiave della malattia. Gli autoanticorpi, spesso presenti già prima delle manifestazioni cliniche, sono fondamentali sia per la diagnosi sia per la prognosi della SSc. Tra i principali:

- Anti-topoisomerasi I (Anti-Scl-70): associati alla forma diffusa e al coinvolgimento polmonare;
- Anti-RNA polimerasi III (anti-POL3): anch'essi legati alla forma diffusa, ma con minore interessamento polmonare severo;
- Anti-centromero (ACA): tipici della forma limitata, associati a una prognosi più favorevole;
- Anticorpi antinucleo (ANA): presenti nella maggior parte dei pazienti.

Negli ultimi anni sono stati scoperti nuovi autoanticorpi diretti contro strutture non nucleari:

- Gli anticorpi anti-cellule endoteliali favoriscono l'apoptosi endoteliale e la proliferazione della parete vascolare;
- Gli anti-fibrillina-1 stimolano il rilascio di TGF- $\beta$ , amplificando la risposta fibrotica;
- Gli anti-metalloproteasi riducono la degradazione della matrice extracellulare;
- Gli anti-PDGF (platelet-derived growth factor) attivano direttamente i fibroblasti, inducendo la produzione di collagene.

La disfunzione vascolare nella SSc è strettamente legata all'attività del sistema immunitario.

Nella SSc il sistema immunitario non solo avvia la malattia, ma ne sostiene la progressione attraverso una rete complessa di cellule, citochine e autoanticorpi che alimentano la fibrosi, il danno vascolare e l'infiammazione cronica.

### **2.6.3 Danno vascolare e sue conseguenze**

Uno degli aspetti più precoci e significativi della SSc è il coinvolgimento del sistema vascolare, che interessa principalmente il microcircolo, ma in alcuni casi può estendersi anche ai vasi di calibro maggiore. Già nelle fasi iniziali della malattia si osservano alterazioni funzionali e strutturali delle cellule endoteliali, che rappresentano un bersaglio primario. Queste cellule mostrano rigonfiamento e vanno incontro ad apoptosi, innescando una cascata di eventi infiammatori e fibrotici.

Uno dei primi segni clinici di questo processo è il FR, manifestazione legata alla vasocostrizione e all'iperreattività dei piccoli vasi periferici. A livello molecolare, l'attivazione endoteliale è indotta da citochine pro-infiammatorie e autoanticorpi, che stimolano l'aumento dell'espressione di molecole di adesione, facilitando così il reclutamento di cellule immunitarie e promuovendo un'infiammazione persistente.

Le piastrine, oltre a svolgere il loro ruolo nella coagulazione, contribuiscono in modo attivo al danno vascolare e alla fibrosi. Una volta attivate, rilasciano mediatori come serotonina e TGF- $\beta$ , che stimolano l'attività dei fibroblasti. Inoltre, l'elevata concentrazione del fattore di Von Willebrand nel sangue dei pazienti rappresenta un marker indiretto ma utile per rilevare lo stato di sofferenza dell'endotelio.

Le modificazioni vascolari non si limitano alla sola infiammazione: si verificano alterazioni morfologiche importanti come proliferazione delle cellule muscolari lisce, ispessimento dell'intima, duplicazione della membrana basale e transizione endotelio-mesenchimale. Quest'ultima consiste nella trasformazione delle cellule endoteliali in cellule a fenotipo mesenchimale (simili ai fibroblasti), contribuendo direttamente alla fibrosi.

L'ipossia cronica e la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) aggravano ulteriormente la perdita di capillari, portando a una progressiva rarefazione della rete

microvascolare. Studi recenti hanno messo in evidenza uno squilibrio tra fattori angiogenici e angiostatici, ma nonostante numerose ricerche, i meccanismi precoci che avviano il danno vascolare nella SSc non sono ancora completamente chiariti.

Dal punto di vista clinico, le conseguenze del danno vascolare sono rilevanti e spesso severe con:

- PAH: complicanza potenzialmente fatale, la cui prognosi migliora solo con una diagnosi precoce.
- Crisi renale sclerodermica: un tempo associata ad alta mortalità, ora più controllabile grazie all'introduzione degli ACE-inibitori.
- Ulcere digitali (DU): lesioni dolorose causate dall'ischemia periferica, difficili da trattare e spesso recidivanti.

#### **2.6.4 Processo fibrotico**

Nella SSc la fibrosi rappresenta l'espressione patologica più evidente, ma va considerata come l'esito di una lunga catena di eventi molecolari e cellulari. Non è quindi un processo iniziale, bensì la fase terminale di una cascata patogenetica innescata da danno vascolare, infiammazione e disregolazione immunitaria.

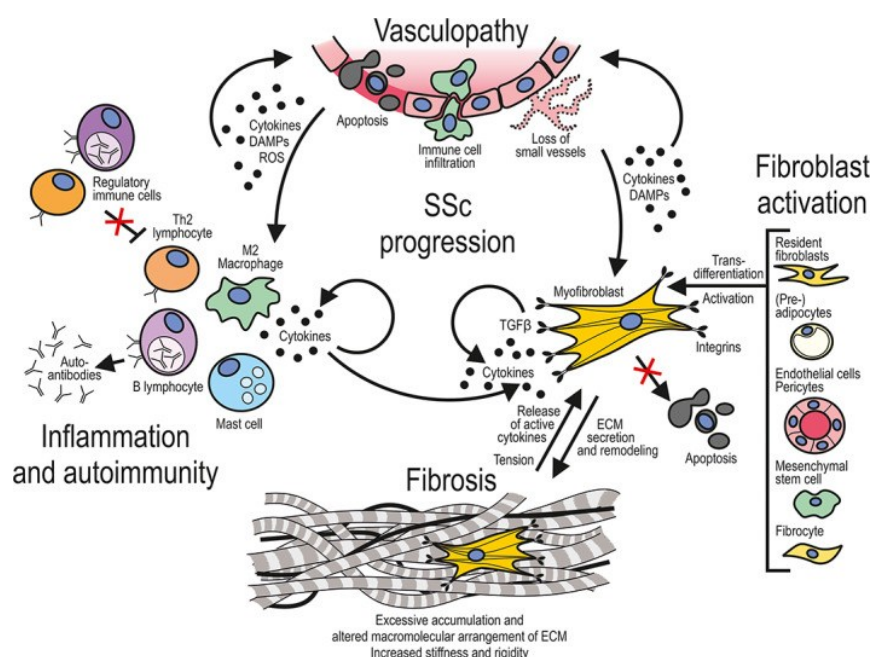
Il principale meccanismo responsabile è l'attivazione anomala e duratura dei fibroblasti, cellule normalmente implicate nella sintesi della matrice extracellulare. In risposta a stimoli pro-fibrotici, come le citochine infiammatorie e i fattori di crescita (tra cui TGF- $\beta$ , PDGF e CTGF), i fibroblasti acquisiscono un fenotipo attivo e si trasformano in miofibroblasti.

Questi miofibroblasti possiedono capacità contrattili grazie all'espressione di  $\alpha$ -SMA (actina del muscolo liscio alfa) e producono grandi quantità di collagene (tipo I, III e IV) e altri componenti della matrice. Inoltre, rilasciano essi stessi mediatori pro-fibrotici, perpetuando così un circolo vizioso. A differenza del processo di riparazione delle ferite, dove i miofibroblasti si attivano transitoriamente per facilitare la guarigione, nella SSc essi persistono in stato attivato, contribuendo all'accumulo e al rimodellamento patologico della matrice extracellulare. Questo porta alla formazione di un tessuto fibrotico rigido e disfunzionale, con conseguente compromissione strutturale e funzionale degli organi coinvolti.

L'origine esatta dei fibroblasti attivati nella SSc è ancora oggetto di studio. Alcune ipotesi suggeriscono una derivazione dalla circolazione ematica, dallo strato sottocutaneo, da cellule residenti nel tessuto connettivo o tramite transizioni fenotipiche, come la transizione endotelio-mesenchimale. In questo processo, le cellule endoteliali, danneggiate dal contesto infiammatorio e ipossico, acquisiscono tratti mesenchimali e contribuiscono attivamente alla fibrogenesi.

A supporto dell'eccessiva attivazione dei fibroblasti, numerosi studi hanno riscontrato nei pazienti affetti da SSc livelli elevati di RNA messaggero per procollagene di tipo I e III, indice di un'aumentata trascrizione dei geni della matrice. È stato inoltre proposto che anomalie genetiche intrinseche nei fibroblasti possano spiegare la loro iperattività e la tendenza alla fibrosi cronica, nonostante la rimozione degli stimoli iniziali.

Infine, un ulteriore elemento aggravante è rappresentato dall'inibizione dei meccanismi di degradazione della matrice. I mediatori pro-fibrotici non solo stimolano la produzione di collagene, ma sopprimono l'attività delle metalloproteasi, enzimi deputati alla sua degradazione, amplificando il processo fibrotico.



**Figura 3 - Principali meccanismi patogenetici coinvolti nella SSc**

Tratto da: Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). Kaohsiung J Med Sci. 2022 Mar;38(3):187–95. doi: 10.1002/kjm2.12505.

## 2.7 MANIFESTAZIONI CLINICHE

### 2.7.1 Fenomeno di Raynaud

Il FR rappresenta il sintomo iniziale nel 90% dei pazienti affetti da SSc, costituendo un elemento cruciale per una diagnosi precoce della malattia. Si manifesta con episodi di vasocostrizione delle arterie digitali e delle arteriole precapillari, innescati da stimoli come il freddo o situazioni di stress. Questi episodi interessano prevalentemente le dita di mani e piedi, ma possono coinvolgere anche altre aree periferiche come naso, orecchie e lingua.

Esso si manifesta con variazioni cromatiche parossistiche e spesso sensazioni di formicolio (parestesie) e dolore di tipo urente.

Il FR si manifesta tipicamente in 3 fasi distinte:

- Fase di pallore (fase bianca): causata da una riduzione del flusso sanguigno verso le estremità. La pelle assume un aspetto pallido e scolorito; il paziente descrive spesso la sensazione di avere mani "fredde e cadaveriche". L'estensione del fenomeno può variare: può interessare un singolo dito o l'intera mano, senza rilevanza clinica sulla gravità.
- Fase di cianosi (fase blu): si verifica a causa di una vasoparalisi nella zona coinvolta, con conseguente colorazione bluastra della pelle per il ristagno di sangue povero di ossigeno.
- Fase di iperemia reattiva (fase rossa): si manifesta al termine della vasocostrizione, quando il flusso sanguigno riprende improvvisamente. Questa fase è spesso associata a dolore e sensazione di gonfiore o tensione alle dita, che possono apparire arrossate e tumefatte.

La storia clinica di FR inizia solitamente tra la seconda e la terza decade di vita. Questo è particolarmente evidente nei pazienti con lcSSc, mentre nei pazienti dcSSc, la storia del FR è generalmente più breve e le prime manifestazioni appaiono poco dopo l'insorgenza degli altri sintomi e segni. Inizialmente, lo squilibrio nella perfusione è transitorio, ma con il progredire della malattia può portare a danni tissutali e necrosi. In tutte le varianti di SSc, è spesso presente il FR e l'intervallo di tempo tra il suo esordio e l'apparizione dei

sintomi sistemici può fornire indicazioni prognostiche: più è breve questo intervallo e più severa tende a essere la malattia.

### **2.7.2 Lesioni cutanee**

Le DU sono una delle complicanze più gravi della SSc, causate da una grave compromissione della circolazione nei piccoli vasi (*Figura 4*). Questo problema deriva da danni all'endotelio, vasocostrizione persistente e scarsa formazione di nuovi vasi, che portano a ischemia cronica e perdita di capillari, soprattutto alle dita. Le ulcere si sviluppano più facilmente in zone esposte a pressioni o traumi, e la loro gravità può variare: si distinguono tra ulcere ischemiche, da calcinosi o gangrenose. È fondamentale sottolineare che interventi chirurgici, come le amputazioni digitali, devono essere attentamente valutati nei pazienti con SSc. A causa della disfunzione endoteliale e del coinvolgimento del microcircolo, anche una minima amputazione può scatenare una risposta infiammatoria esagerata, portando alla necrosi estesa della mano.

La facies sclerodermica rappresenta un segno distintivo: il volto appare irrigidito, con riduzione dell'apertura orale (microstomia), assottigliamento delle labbra (microcheilia) e presenza di teleangectasie.

La fibrosi periorale, che causa un accumulo eccessivo di collagene attorno alla bocca, porta difficoltà a mangiare, parlare e mantenere l'igiene orale, con un forte impatto estetico e psicologico.

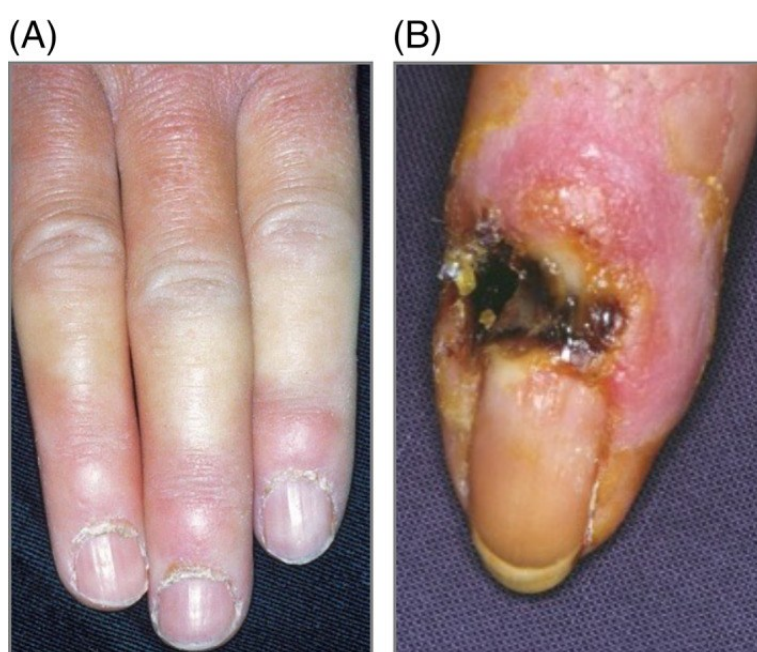
Oltre alle teleangectasie, reperto quasi costante nel decorso della malattia, un altro segno cutaneo caratteristico è l'alterazione del colorito della pelle con aspetto scuro e bronzio, nota come melanodermia, particolarmente evidente in alcune aree del corpo e dovuto all'attivazione anomala dei melanociti.

Le mani rappresentano uno dei distretti più frequentemente e gravemente colpiti nella SSc, con manifestazioni che interessano la quasi totalità dei pazienti. I sintomi principali includono ispessimento della pelle, fibrosi tendinea e contratture articolari, che compromettono in modo significativo le attività quotidiane e la qualità della vita.

Una manifestazione frequente è il tipico atteggiamento "a mano ad artiglio", determinato dalla combinazione tra il coinvolgimento articolare, simile a quello dell'artrite reumatoide, e l'indurimento progressivo della pelle. La fibrosi cutanea limita l'estensione

delle dita, causando rigidità e difficoltà nei movimenti.

Un altro segno frequente e caratteristico della SSc è la calcinosi cutanea, ovvero la formazione di depositi di calcio in sedi come gomiti, ginocchia e polpastrelli delle dita. Col tempo, questi depositi possono provocare ulcere cutanee localizzate, che si aprono per permettere l'espulsione del calcio. È importante rimuovere questi frammenti, poiché la loro permanenza nei tessuti può favorire infezioni locali anche gravi. Dopo la rimozione chirurgica, l'area viene trattata come una vera e propria ulcera da medicare con attenzione.



**Figura 4 - Foto esemplificative dei segni clinici tipici della SSc.** Nell'immagine (A) si notano dita gonfie accompagnate da ipercheratosi, mentre l'immagine (B) mostra un'ulcerazione a livello delle dita, complicanze frequenti della malattia.

Tratto da: Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci.* 2022 Mar;38(3):187–95. doi:10.1002/kjm2.12505.

### **2.7.3 Impegno cardiovascolare**

Nei pazienti con SSc il coinvolgimento cardiovascolare è relativamente comune, con un'incidenza stimata tra il 15% e il 35%, sebbene questa cifra possa essere imprecisa a causa della frequente sottodiagnosi.

La malattia può interessare diverse strutture cardiache, tra cui il pericardio e il miocardio. Il pericardio è spesso coinvolto in pericarditi acute o croniche e fibrosi progressiva, sebbene i sintomi siano generalmente assenti e il tamponamento cardiaco sia raro. Il miocardio, invece, può presentare fibrosi a chiazze (patch fibrosis), lesioni infiammatorie, ischemiche e fibrotiche dovute ad alterazioni microvascolari, accumulo di collagene e disfunzioni del sistema immunitario. Questi danni possono compromettere la funzionalità cardiaca e causare disfunzioni ventricolari, miocarditi e aritmie, tra cui tachicardie sopraventricolari.

L'angiopatia tipica della SSc tende a colpire principalmente le arterie di piccolo calibro e le arteriole, risparmiando in gran parte i grandi vasi coronarici. Tuttavia, è stata osservata una disfunzione coronarica precoce, manifestata da una riduzione della riserva di flusso coronarico. Le alterazioni miocardiche, però, non sembrano essere direttamente correlate a questa disfunzione coronarica, ma piuttosto ai fenomeni di vasospasmo, come il Raynaud cardiaco, che causano ischemie parossistiche nel miocardio.

#### **2.7.4 Altre manifestazioni**

Il coinvolgimento muscolo-scheletrico rappresenta uno dei primi segni della SSc e può comparire già nelle fasi iniziali. Tra le problematiche precoci, è spesso presente la sindrome del tunnel carpale. L'interessamento articolare e tendineo può ricordare quello dell'artrite reumatoide. Circa l'80% dei pazienti sviluppa un'artropatia infiammatoria, con poliartralgie soprattutto alle mani, e contratture fisse nelle interfalangee prossimali e nei polsi. Caratteristici sono i "friction rubs", sfregamenti percepibili durante i movimenti articolari, dovuti al deposito di fibrina. Il tessuto osseo può presentare acrosteolisi ischemiche e un aumentato rischio di osteoporosi, coinvolgendo falangi terminali, condili mandibolari, coste e clavicole. A livello muscolare si osservano miopatia da disuso o miosite infiammatoria, con aumento della CPK e alterazioni all'EMG, soprattutto nelle fasi avanzate della malattia.

Il sistema gastrointestinale è tra i più frequentemente colpiti nella SSc, con alterazioni presenti in oltre il 90% dei pazienti. Il tratto digerente può essere interessato in tutta la sua estensione, ma le sedi più comuni sono esofago, retto-ano e intestino tenue. Le prime

modificazioni hanno origine vascolare e portano successivamente a disfunzioni neuronali, con disfagia e reflusso gastroesofageo (RGE) come sintomi precoci.

Nel 99% dei casi si rileva interessamento esofageo, con ipotonia dello sfintere esofageo inferiore, ipomotilità e, nei casi gravi, atonia. Il RGE può causare complicanze gravi come esofagite erosiva, esofago di Barrett e adenocarcinoma. La disfagia, inizialmente per solidi e poi per liquidi, è legata alla dilatazione esofagea con restringimento distale “a coda di topo

Il retto e il canale anale sono coinvolti nel 50-70% dei pazienti, con sintomi come incontinenza, prolasso rettale e dolore alla defecazione. L'intestino tenue può causare dolore, diarrea, steatorrea, malassorbimento e perdita di peso, spesso a causa della SIBO (sindrome da sovracrescita batterica).

Il coinvolgimento renale nella SSc non è tra le manifestazioni più comuni, ma può essere grave, soprattutto nella dcSSc, dove si registra un'incidenza più elevata rispetto alla forma lcSSc. La complicanza più temuta è la crisi renale sclerodermica, una condizione acuta caratterizzata da insufficienza renale rapida, ipertensione maligna, cefalea, edema polmonare e, nei casi più gravi, encefalopatia, scompenso cardiaco e macroangiopatia trombotica. Gli esami possono mostrare proteinuria, ematuria, trombocitopenia e segni di emolisi.

Anche senza crisi acute, possono svilupparsi danni renali cronici, come sclerosi glomerulare, atrofia tubulare e fibrosi interstiziale, oppure complicanze infiammatorie, tra cui glomerulonefriti, vasculiti ANCA-associate e nefriti interstiziali.

Oggi il coinvolgimento renale nella SSc è meno frequente (circa 4% dei pazienti), grazie all'efficacia degli ACE-inibitori, che rappresentano una terapia fondamentale, in particolare durante la crisi renale sclerodermica. Questi farmaci hanno ridotto significativamente la mortalità associata, rendendo questa complicanza molto più gestibile.

Inoltre, tra le manifestazioni secondarie più frequenti troviamo la sindrome secca, simile alla sindrome di Sjögren, che comporta xerostomia (secchezza delle fauci) e xeroftalmia (secchezza oculare), causate da un interessamento autoimmune delle ghiandole esocrine. Possono inoltre associarsi tiroiditi autoimmuni, spesso subcliniche o misconosciute, e nei pazienti di sesso maschile non è raro riscontrare disfunzione erettile, legata sia a meccanismi vascolari che fibrotici.

Sul fronte oncologico, è stata osservata una maggiore incidenza di neoplasie polmonari e tumori mammari, con un rischio particolarmente elevato nelle donne affette dalla forma diffusa della malattia. Questo ha portato a sottolineare l'importanza dello screening oncologico regolare in questa popolazione.

Un'ulteriore peculiarità è la possibile associazione con cirrosi biliare primitiva, condizione autoimmune del fegato. Quando la SSc si presenta in concomitanza con questa epatopatia, si parla di una sindrome di Reynolds, una variante clinica che evidenzia ancora di più la natura poliautoimmune della malattia.

Infine, i pazienti con SSc hanno un rischio aumentato di trombosi venosa profonda e embolia polmonare rispetto alla popolazione generale.

## **2.8 LA MALATTIA POLMONARE**

Le complicanze polmonari sono una delle principali cause di morte nei pazienti con SSc. Il coinvolgimento polmonare nella SSc è osservato in più dell'80% dei pazienti, con le due principali manifestazioni cliniche: la fibrosi interstiziale (ILD) e la PAH. I sintomi del coinvolgimento polmonare nei pazienti con SSc sono aspecifici ma comunemente includono dispnea (inizialmente da sforzo, poi anche a riposo), tosse non produttiva e, meno frequentemente, dolore toracico ed emottisi. Un reperto caratteristico all'auscultazione dei polmoni è il "rantolo a velcro", che si riscontra soprattutto alle basi polmonari (crackles basali). Tuttavia, non è raro che i pazienti con evidenze radiologiche di coinvolgimento polmonare siano asintomatici e senza segni clinici.

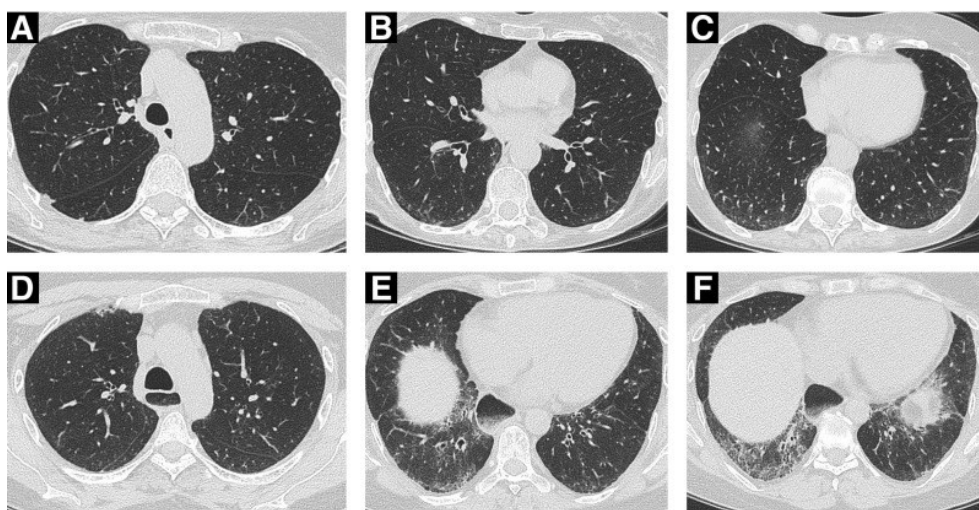
L'ipertensione arteriosa polmonare colpisce il 10-40% dei pazienti, spesso senza correlazione con la fibrosi interstiziale nei casi di lcSSc, mentre può insorgere secondariamente a essa nei pazienti con dcSSc. Tra le principali complicazioni vi sono lo scompenso cardiaco destro e la trombosi dei vasi polmonari. È stata inoltre osservata una forte associazione tra reflusso gastroesofageo e ILD, sebbene non sia stato ancora completamente provato un legame causa-effetto. Pertanto, nei pazienti con ILD, è indicato trattare anche il reflusso.

L'interstiziopatia e la vasculopatia nella SSc possono condividere aspetti nella patogenesi, grazie alla correlazione tra cellule endoteliali e citochine pro-fibrotiche. Un

approfondimento di questi meccanismi potrebbe migliorare le strategie terapeutiche, in particolare per quanto riguarda le terapie a bersaglio molecolare.

La fibrosi polmonare nella SSc si presenta spesso come una combinazione di forme di fibrosi interstiziale, tra cui la NSIP (Non Usual Interstitial Pneumonia) e la UIP (Usual Interstitial Pneumonia). Le manifestazioni tipiche della fibrosi includono il "honeycombing", un aspetto a reticolo simile a un alveare, che inizia dalle basi polmonari e può estendersi verso gli apici. In aggiunta, si possono osservare zone "a vetro smeriglio" che indicano la presenza di infiammazione (*Figura 5*). Questi aspetti infiammatori sono rilevabili tramite TAC ad alta risoluzione (HRCT), che è fondamentale per monitorare l'evoluzione della malattia. Se la fibrosi è già avanzata, le terapie antifibrotiche come il Nintedanib, approvato recentemente per la ILD associata alla SSc, possono essere utilizzate. Tuttavia, il trattamento più efficace si concentra sull'infiammazione ("ground-glass"), poiché è ancora possibile intervenire per prevenire la progressione verso una fibrosi avanzata.

Pertanto, come spiegato successivamente, è cruciale un monitoraggio regolare con HRCT per identificare precocemente i segni di infiammazione e avviare tempestivamente il trattamento.



**Figura 5 - Quadro polmonare di due donne con SSc con diverso grado di coinvolgimento polmonare alla HRCT.** La prima (A-C), una donna di 72 anni non fumatrice, presenta una forma limitata di malattia, con immagini quasi normali tranne una lieve opacità a vetro smerigliato in sede sottopleurica. La seconda (D-F), una donna di 46 anni, mostra un'estensione di malattia polmonare interstiziale definita come "indeterminata", con reticolazione, opacità a vetro

*smerigliato e segni di danno strutturale come bronchiectasie da trazione, più evidenti nelle sezioni inferiori del polmone.*

*Tratto da: Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Mar 15;201(6):650–60. doi: 10.1164/rccm.201903-0563CI.*

## **2.9 PRINCIPALI CAUSE DI MORTE**

La SSc è una patologia che, in alcuni casi, può avere un'evoluzione sfavorevole. Tuttavia, negli ultimi anni, la prognosi è significativamente migliorata grazie all'introduzione di terapie mirate che agiscono più efficacemente sui meccanismi patogenetici alla base della malattia.

Nonostante i progressi terapeutici, la prognosi può peggiorare sensibilmente quando si verifica un coinvolgimento combinato di polmoni, cuore e reni, come evidenziato dalle curve di sopravvivenza: in questi pazienti, la sopravvivenza a dieci anni si riduce drasticamente rispetto ai casi con coinvolgimento d'organo isolato.

Le principali cause di mortalità nei pazienti con SSc sono:

- Complicanze cardiache, che rappresentano la causa di morte più frequente;
- ILD, che contribuisce in modo significativo alla mortalità;
- PAH, presente in circa il 15% dei decessi;
- Neoplasie, il cui impatto è in aumento, spesso in presenza di co-patologie;
- Sepsì, una causa emergente di morte negli ultimi anni. Questo è particolarmente preoccupante, poiché i pazienti affetti da SSc hanno un sistema immunitario compromesso e sono più vulnerabili alle infezioni. A ciò si aggiunge il crescente problema della resistenza batterica agli antibiotici, che rappresenta una sfida critica per la gestione futura di questi pazienti.

## 2.10 DIAGNOSI

### 2.10.1 Criteri classificativi

I primi criteri utilizzati per classificare la SSc sono stati introdotti nel 1980 dall'American College of Rheumatology.

Successivamente, però, si è capito che questi criteri non erano abbastanza sensibili, e potevano portare a diagnosi tardive o mancate. Grazie ai progressi nella comprensione della malattia, nel 2013 sono stati introdotti nuovi criteri, più accurati e completi, sviluppati in collaborazione tra l'American College of Rheumatology (ACR) e la Lega Europea contro le Malattie Reumatiche (EULAR). Questi nuovi parametri consentono di identificare la malattia in modo più precoce e preciso (*Figura 6*).

Al momento, non esistono veri e propri criteri diagnostici per la SSc, ma soltanto questi criteri classificativi, utilizzati per inquadrare la malattia in modo standardizzato.

Quest'ultimi assegnano un punteggio a determinati segni e sintomi della malattia. Per poter parlare di SSc, è necessario raggiungere almeno 9 punti. Se il punteggio è inferiore, non si può ancora parlare di una diagnosi definitiva.

| The ACR/EULAR criteria for the classification of SSc*                                                                                  |                                                                                                                             |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Item                                                                                                                                   | Sub-item(s)                                                                                                                 | Weight/score <sup>†</sup> |
| Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints ( <i>sufficient criterion</i> )      | —                                                                                                                           | 9                         |
| Skin thickening of the fingers ( <i>only count the higher score</i> )                                                                  | Puffy fingers                                                                                                               | 2                         |
|                                                                                                                                        | Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints) | 4                         |
| Fingertip lesions ( <i>only count the higher score</i> )                                                                               | Digital tip ulcers                                                                                                          | 2                         |
|                                                                                                                                        | Fingertip pitting scars                                                                                                     | 3                         |
| Telangiectasia                                                                                                                         | —                                                                                                                           | 2                         |
| Abnormal nailfold capillaries                                                                                                          | —                                                                                                                           | 2                         |
| Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease ( <i>maximum score is 2</i> )                                         | Pulmonary arterial hypertension                                                                                             | 2                         |
|                                                                                                                                        | Interstitial lung disease                                                                                                   | 2                         |
| Raynaud phenomenon                                                                                                                     | —                                                                                                                           | 3                         |
| SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) ( <i>maximum score is 3</i> ) | Anticentromere                                                                                                              | 3                         |
|                                                                                                                                        | Anti-topoisomerase I                                                                                                        |                           |
|                                                                                                                                        | Anti-RNA polymerase III                                                                                                     |                           |

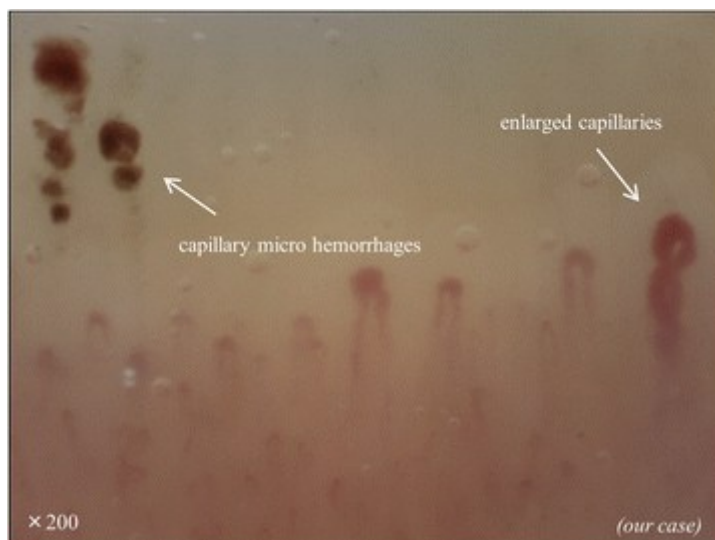
**Figura 6 - Criteri di classificazione ACR/EULAR.** Tratto da: Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2737

Un approccio diagnostico completo alla malattia deve affiancare ai criteri clinici una serie di indagini strumentali e laboratoristiche che aiutano non solo a confermare la diagnosi, ma anche a valutare quanto la malattia abbia già coinvolto gli organi interni.

### **2.10.2 Capillaroscopia e marker sierologici**

Oggi abbiamo a disposizione strumenti diagnostici fondamentali per riconoscere la SSc nelle sue fasi iniziali.

Un esempio chiave è la capillaroscopia, un esame semplice, non invasivo e di breve durata, particolarmente utile nei pazienti che presentano il fenomeno di Raynaud. Questo test permette di osservare i capillari del letto ungueale e di individuare eventuali anomalie tipiche del cosiddetto scleroderma pattern. Tra i segni più caratteristici ci sono megacapillari, microemorragie e una progressiva perdita dei capillari, che può portare alla comparsa di aree completamente prive di vascolarizzazione (*Figura 7*).



**Figura 7 - Capillaroscopia periungueale in corso di SSc, evidenziate le micro-emorragie pericapillari e la dilatazione del microcircolo.**

Tratto da: Kubo S, Tanaka Y. Usefulness of nailfold videocapillaroscopy for systemic sclerosis. *Inflamm Regen*. 2016 Apr 25;36:5. doi: 10.1186/s41232-016-0001-x.

Accanto a questo esame, anche le analisi del sangue giocano un ruolo importante, soprattutto nella ricerca di autoanticorpi specifici associati alla malattia. Tra i più rilevanti troviamo: anti-Scl70, ACA, anti-RNA polimerasi III, anti-PmScl e anti-Th/To.

### **2.10.3 Valutazione fibrosi cutanea**

Attualmente, il metodo di riferimento per la valutazione dell'ispessimento cutaneo nella SSc è il Modified Rodnan Skin Score (mRSS). Si tratta di una tecnica che prevede la palpazione di 17 aree anatomiche distribuite tra mani, dita, avambracci, braccia, volto, torace, addome, cosce, gambe e piedi. In ciascuna sede viene stimata la plicabilità della cute, assegnando un punteggio da 0 a 3 in base al grado di indurimento cutaneo (0 = normale, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = severo), per un punteggio complessivo massimo pari a 51.

Pur essendo uno strumento validato e di semplice esecuzione, l'mRSS presenta alcune limitazioni, in particolare una scarsa sensibilità nel rilevare modifiche minime dello spessore cutaneo, che tuttavia possono avere rilevanza clinica.

Tra le tecniche alternative figurano la durometria, che misura la durezza della pelle e mostra una buona correlazione con l'mRSS, pur valutando un parametro diverso, e l'ecografia cutanea, in grado di fornire misurazioni più oggettive dello spessore cutaneo, sebbene la sua concordanza con l'mRSS sia ancora oggetto di discussione.

### **2.10.4 Valutazione danni d'organo**

Quando si vuole approfondire l'estensione della malattia e valutare il coinvolgimento degli organi interni, è necessario ricorrere a indagini più specifiche, mirate ai diversi apparati. Nei pazienti affetti da SSc, anche se inizialmente non presentano sintomi respiratori, è fondamentale eseguire sin dalla diagnosi e poi almeno una volta all'anno alcuni esami specifici per valutare la funzionalità polmonare. Tra questi, le prove di funzionalità respiratoria e il DLCO (un test che misura la capacità dei polmoni di scambiare gas, in particolare il monossido di carbonio) sono essenziali. Questi esami aiutano a distinguere tra una malattia polmonare restrittiva tipica della SSc a causa della fibrosi ed una ostruttiva, come ad esempio l'asma, molto più comune nella popolazione

generale. Oltre a questi esami, è importante monitorare la saturazione dell'ossigeno e sottoporre il paziente al test del cammino di 6 minuti (6MWT). Questo test consiste nel far camminare il paziente per sei minuti con il saturimetro al dito, per valutare come risponde l'organismo allo sforzo fisico. È uno strumento pratico ma molto utile per controllare nel tempo la funzione sia polmonare che cardiaca. Un altro esame indispensabile è la HRTC, che consente di individuare anche le prime alterazioni fibrotiche nei polmoni. Per ottenere risultati più precisi, soprattutto nei pazienti con SSc, è importante che la TAC venga eseguita in posizione prona e durante l'espiazione, poiché la fibrosi colpisce più frequentemente le zone basi-polmonari e sottopleuriche. Per gestire correttamente questa malattia complessa, è essenziale che i centri specializzati abbiano a disposizione un team multidisciplinare e nel centro di Modena è stato creato un PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) specifico per la SSc, che coinvolge vari specialisti che lavorano in sinergia per offrire al paziente un'assistenza completa e coordinata. Tutti i pazienti con SSc dovrebbero essere valutati con ECG dinamico (Holter), dosaggio di biomarcatori (come troponina e BNP) ed ecocardiogramma. Se i risultati suggeriscono un coinvolgimento cardiaco, la risonanza magnetica può essere presa in considerazione. L'ECG delle 24 ore evidenzia un malfunzionamento del sistema nervoso autonomo nei pazienti rispetto ai soggetti sani, rendendo l'ECG Holter un test fondamentale nella diagnosi. Se necessario, si può arrivare anche a un cateterismo cardiaco con eventuale biopsia endomiocardica.

Per il tratto gastrointestinale, le indagini variano in base alla zona da esplorare: per valutare l'esofago si ricorre alla manometria esofagea (oppure, in alternativa, alla scintigrafia esofagea) mentre per lo studio dell'intestino si possono eseguire il breath test all'idrogeno, manometria anorettale, defecografia ed altri esami radiologici o endoscopici, a seconda del caso.

### **2.10.5 Importanza di diagnosi precoce e follow-up**

Quando un paziente raggiunge i 9 punti, spesso la malattia è già in fase avanzata: può essere già presente una fibrosi a livello della pelle, dei polmoni o del cuore, e magari anche delle ulcere digitali. In questa fase, gli organi sono già compromessi.

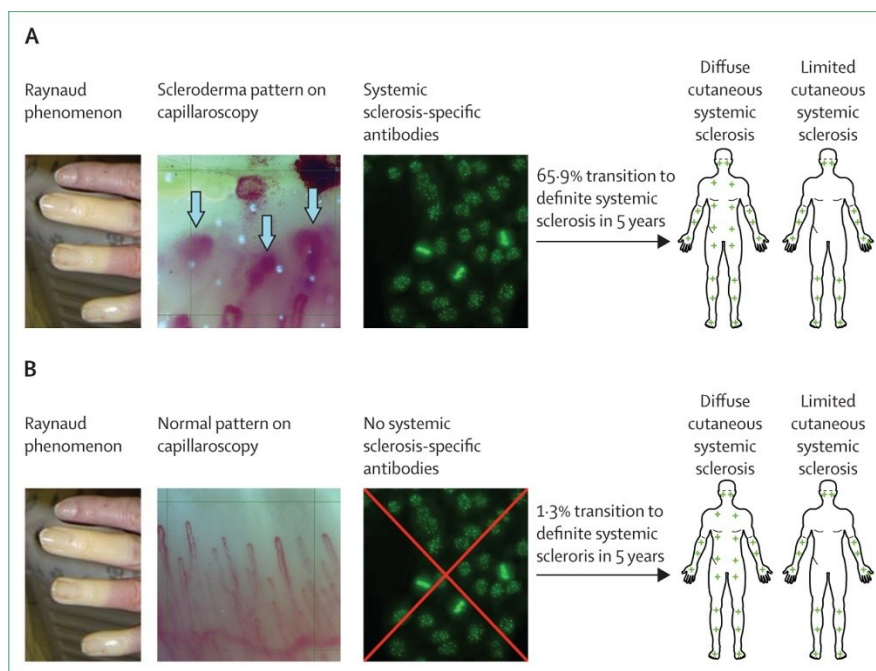
Per questo motivo, la comunità scientifica spinge per riconoscere patologia il prima

possibile, prima che si sviluppino danni irreversibili.

Esistono alcuni segnali “di allarme precoce” (*Figura 8*) che è importante conoscere:

- FR;
- Puffy fingers;
- Presenza di autoanticorpi;
- Capillaroscopia con pattern tipico sclerodermico.

Individuare questi segnali precocemente permette di rallentare la progressione della fibrosi, proteggendo organi vitali come polmoni, cuore, esofago e intestino. Questo non solo migliora la qualità della vita del paziente, ma può anche allungarne la sopravvivenza. Oltre ad una diagnosi precoce, è fondamentale continuare a monitorare il paziente nel tempo per identificare precocemente se e quando si sviluppano danni agli organi interni. Serve quindi un follow-up accurato e costante, che includa lo screening di tutti gli organi potenzialmente coinvolti.



**Figura 8 - Illustra gli elementi chiave utili per una diagnosi precoce di SSc, evidenziando come alcune combinazioni di segni clinici, alterazioni capillaroscopiche e autoanticorpi specifici possano indicare un rischio significativamente aumentato di sviluppare la malattia nel tempo.**

Tratto da: Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):304–18. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0.

## 2.11 TERAPIA

La SSc è una malattia estremamente eterogenea nell'espressione clinica, nella risposta alla terapia e nella prognosi.

La marcata eterogeneità del coinvolgimento cutaneo e viscerale complica sia la gestione clinica che la strutturazione degli studi sperimentali.

Non esiste una terapia "di fondo" per la SSc ed i farmaci utilizzati sono prevalentemente sintomatici rappresentati da immunosoppressori, vasodilatatori e anti-fibrotici (*Figura 9*). Ancora oggi continua ad essere una malattia a prognosi severa, associata a dolore e disabilità e nonostante i recenti progressi terapeutici abbiano migliorato la sopravvivenza, rimane tra le patologie reumatiche con i tassi più elevati di morbidità e mortalità.

È una malattia complessa, non esiste un percorso terapeutico unico valido per tutti ed ogni persona affetta da questa patologia presenta bisogni differenti, che possono variare nel tempo.

È essenziale adottare una strategia terapeutica integrata che includa l'educazione del paziente e dei familiari, trattamenti farmacologici mirati e programmi riabilitativi. Il piano di cura deve essere personalizzato, tenendo conto delle caratteristiche individuali del paziente come la forma e la durata della malattia, l'eventuale coinvolgimento d'organo e il rapporto tra benefici e rischi delle terapie disponibili. È particolarmente importante affrontare le complicanze d'organo e promuovere un approccio multidisciplinare, con la collaborazione di specialisti in diversi ambiti.

### 2.11.1 Trattamento fibrosi polmonare

Nel trattamento della SSc-ILD, la scelta terapeutica si basa sull'equilibrio tra efficacia e tollerabilità. I principali farmaci raccomandati sono il micofenolato mofetile (MMF), la ciclofosfamide (CYC), il rituximab (RTX), il nintedanib e, in alcuni casi, il tocilizumab. In particolare, il MMF è diventato la terapia di prima scelta per il trattamento dell'ILD associata a SSc, superando la CYC per efficacia e tollerabilità. Il nintedanib, un antifibrotico orale, è stato valutato in uno studio e si è dimostrato efficace nel rallentare la perdita di funzionalità polmonare. Questo effetto si è messo in luce sia nei pazienti trattati con MMF che in quelli non trattati, supportando l'uso del nintedanib da solo o in associazione con MMF. Uno studio che ha incluso pazienti con ILD fibrosante

progressiva (tra cui alcuni con SSc), ha confermato il beneficio del nintedanib nel rallentare il declino della funzione polmonare. Per quanto riguarda il tocilizumab, sebbene non fosse stato progettato specificamente per trattare l'ILD, gli studi clinici hanno mostrato un effetto positivo nel preservare la funzione respiratoria nei pazienti con SSc, portando ad approvarne l'uso per la SSc-ILD.

### **2.11.2 Gestione del fenomeno di Raynaud**

La gestione della malattia coinvolge un "continuum terapeutico vascolare" che comprende il FR, le DU e la PAH. Queste condizioni condividono meccanismi patologici comuni e vengono trattate con classi farmacologiche simili, principalmente calcio-antagonisti, inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE5i), prostanoidei ed in ultima analisi gli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA).

Per la gestione del FR nei pazienti con SSc, i calcio-antagonisti diidropiridinici (CCB), come la nifedipina, continuano a rappresentare il trattamento di prima linea grazie alla loro efficacia consolidata nel migliorare la circolazione sanguigna periferica. Nei casi in cui il disturbo si presenta in forma più severa o refrattaria, si può ricorrere agli PDE5i, come il sildenafil, che hanno dimostrato di ridurre la frequenza, la durata e l'intensità degli attacchi, come evidenziato da una recente metanalisi. Quando le terapie orali non risultano efficaci, si consiglia l'impiego di iloprost per via endovenosa, un farmaco vasodilatatore particolarmente utile nei casi più gravi. Infine, l'efficacia degli ERA nel trattamento del FR rimane incerta, per cui al momento non sono state emesse raccomandazioni specifiche su questa classe di farmaci in questo contesto.

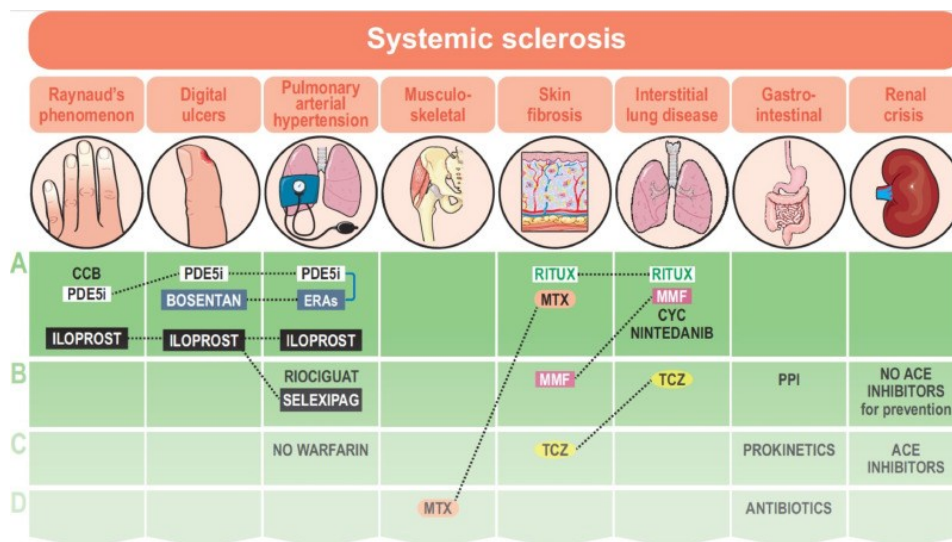
### **2.11.3 Trattamento ipertensione polmonare**

Il trattamento della PAH prevede generalmente un approccio combinato sin dalle fasi iniziali, che può includere PDE5i e ERA, ai quali può essere aggiunto, se necessario, un analogo della prostaciclina. Nel trattamento della PAH, l'approccio iniziale più efficace consiste nella combinazione di un PDE5i e un ERA. Questa strategia è supportata da studi clinici, che hanno evidenziato una riduzione significativa del rischio di peggioramento clinico nei pazienti trattati con la terapia combinata rispetto alla monoterapia, anche in sottogruppi specifici come i pazienti con SSc. Per i casi più avanzati di PAH resta

raccomandato l'uso di epoprostenolo per via endovenosa, data l'efficacia dimostrata nel migliorare la prognosi in pazienti con sintomi gravi. Oltre a questo, anche altri analoghi della prostaciclina, come il selexipag, sono considerati utili nel ridurre il rischio di eventi clinici avversi, sebbene le prove provengano da sottoanalisi post hoc.

#### 2.11.4 Trattamento fibrosi cutanea e ulcere digitali

La gestione terapeutica della SSc, in particolare nella forma dcSSc, ha registrato notevoli progressi grazie ai risultati emersi da studi clinici randomizzati. Il trattamento di questa fase iniziale della dcSSc si basa prevalentemente su farmaci immunosoppressori, tra cui MMF, metotrexato (MTX), CYC, RTX e tocilizumab. Nel trattamento delle DU, spesso associate al FR severo, l'utilizzo di PDE5i e di iloprost somministrato per via endovenosa è raccomandato per promuovere la guarigione delle lesioni. Le più recenti revisioni della letteratura non hanno fornito nuove evidenze in grado di modificare le precedenti indicazioni terapeutiche. Per quanto riguarda la prevenzione della comparsa di nuove DU, il bosentan, un antagonista del recettore dell'endotelina, ha confermato la sua efficacia ed è quindi raccomandato a tale scopo. Tuttavia, questo beneficio non è stato riscontrato con altri farmaci della stessa classe.



**Figura 9 - Riassume otto aree cliniche principali trattate nelle raccomandazioni 2023 per la gestione della SSc, illustrando le strategie terapeutiche consigliate per ciascuna. Lo schema sottolinea la complessità della gestione della malattia e il ruolo condiviso di alcune terapie in**

*diversi aspetti della SSc. I trattamenti sono rappresentati con riquadri verdi, la cui tonalità riflette la forza della raccomandazione. Alcuni farmaci, come CCB, CYC, ERA, MMF, MTX, PDE5i, PPI, rituximab e tocilizumab, sono collegati a più ambiti clinici tramite linee tratteggiate, indicando il loro uso trasversale.*

*Tratto da: Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Čolić J, Santiago T, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2025 Jan;84(1):29–40. doi: 10.1136/ard-2024-226430.*

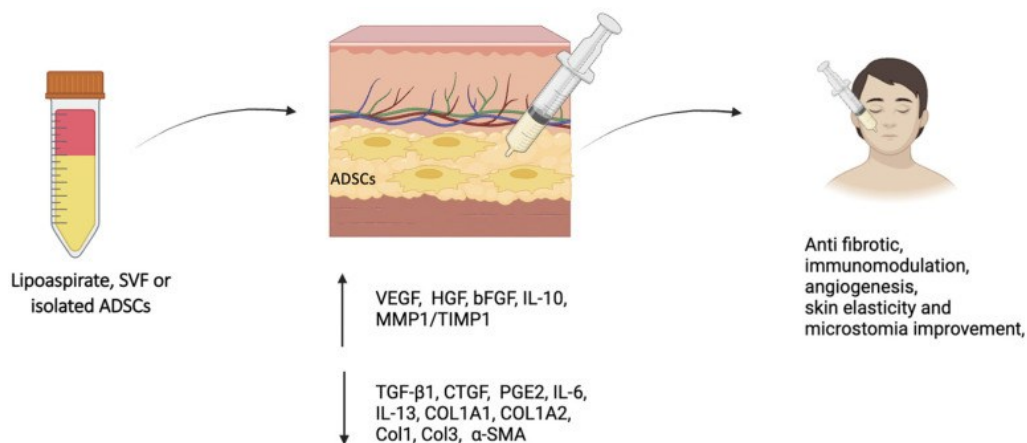
### **2.11.5 Cellule staminali mesenchimali derivanti da tessuto adiposo**

Le cellule staminali mesenchimali ottenute da tessuto adiposo (ADSC) stanno attirando crescente attenzione come trattamento per la SSc grazie alle loro capacità di modulazione del sistema immunitario, di contrasto alla fibrosi e di neoangiogenesi (*Figura 10*).

Le evidenze attuali mostrano che le ADSC possono influenzare l'attività di diverse cellule immunitarie, tra cui linfociti T e B, macrofagi e cellule dendritiche, attraverso il rilascio di molecole come citochine, chemochine e fattori di crescita. Questi segnali tendono a ridurre l'infiammazione, stimolare la formazione di nuovi vasi sanguigni, favorire un ambiente immunitario più equilibrato e diminuire la fibrosi. Tutti effetti che possono rivelarsi utili nel gestire i sintomi della SSc.

Rispetto alle cellule staminali mesenchimali prelevate dal midollo osseo (BM-MSC), le ADSC offrono un grande vantaggio: possono essere raccolte in modo poco invasivo, ad esempio tramite una semplice liposuzione.

Queste caratteristiche ne fanno delle candidate ideali per una vasta gamma di applicazioni cliniche, che spaziano dalla riparazione di ferite croniche, alla chirurgia estetica e ricostruttiva, fino al trattamento di malattie autoimmuni come la SSc.



**Figura 10 - L'iniezione di ADSC nelle zone della pelle colpite dalla SSc agisce su diversi meccanismi biologici, producendo una serie di effetti benefici a livello clinico. Questo approccio può essere effettuato anche utilizzando la frazione vascolare stromale (SVF), una componente del tessuto adiposo ricca di cellule rigenerative.**

Tratto da: Storti G, Foti R, Foti R, Palmesano M, Patacchiola M, Incognito D, et al. A comprehensive exploration of the biological effects of adipose-derived stem cells in the treatment of systemic sclerosis. *Cells*. 2025 Mar 19;14(6):458. doi: 10.3390/cells14060458.

In ambito clinico, le ADSC vengono spesso utilizzate attraverso il trapianto di grasso: il tessuto adiposo viene prelevato, trattato e reiniettato nelle aree colpite dalla fibrosi tramite una procedura definita lipofilling.

Quest'ultima si articola solitamente in tre momenti principali:

1. Prelievo del grasso;
2. Trattamento del lipoaspirato;
3. Iniezione del tessuto adiposo.

Negli ultimi anni, grazie alle conoscenze sempre più approfondite sulle ADSC, questo intervento ha guadagnato interesse, in quanto non solo serve ad avere un effetto riempitivo nei confronti delle aree danneggiate, ma può anche favorire la rigenerazione dei tessuti.

Il lipofilling ha dimostrato di essere utile soprattutto nel trattamento del volto, dove può migliorare l'aspetto di aree colpite dalla malattia, in particolare fronte, labbra e zona attorno alla bocca. Gli studi indicano che il trattamento può aumentare la mobilità della

bocca, alleviare il dolore, migliorare l'espressività facciale e persino ridurre la secchezza orale.

Anche sulle mani, e in particolare sulle DU, il lipofilling si è rivelato utile, aiutando la guarigione e riducendo il dolore.

### **3. INTERVENTI ASSISTITI CON GLI ANIMALI**

#### **3.1 DEFINIZIONE**

La Pet Therapy (PT) rappresenta l'insieme di esperienze ed interazioni positive che derivano dalla relazione uomo/animale, al fine di migliorare o mantenere lo stato di salute e benessere fisico, psichico e sociale della persona, nel rispetto del benessere dell'animale coinvolto.

Negli anni Cinquanta, lo psicologo Bernard Ross ha dato il via a un'iniziativa pionieristica nel campo della PT. Ha fondato una comunità, chiamata Green Chimneys, dedicata a giovani con difficoltà, dove prendersi cura degli animali diventava un'occasione concreta per sviluppare senso di responsabilità e capacità di creare legami affettivi. Questo approccio innovativo ha ispirato numerosi studi sul valore educativo e formativo della relazione tra esseri umani e animali.

Successivamente la PT è stata riscoperta nel 1961 grazie al neuropsichiatra Boris Levinson, che notò quanto la presenza del suo cane aiutasse la comunicazione di un bambino con autismo. Da allora, alcuni animali sono diventati veri e propri "co-terapeuti", affiancando medici e operatori nei percorsi di cura, aiutando i pazienti a sentirsi più motivati, rilassati e aperti al dialogo.

Quando si crea un legame autentico tra una persona e un animale, spesso si attiva un processo relazionale profondo e tra tutti, i cani sono gli animali più frequentemente impiegati per la loro capacità di instaurare legami significativi con l'essere umano, rendendoli ideali per percorsi terapeutici e riabilitativi. Questo tipo di connessione può avere effetti molto positivi: aiuta a ridurre stress e ansia, migliora l'umore, favorisce l'espressione emotiva e facilita la comunicazione, specialmente in contesti dove le parole da sole non bastano. Inoltre, può rinforzare la fiducia in sé stessi e negli altri, stimolando

anche la capacità di apprendere e relazionarsi in modo più sereno.

Con l'uscita delle Linee Guida Nazionali del 2015 il termine "Pet Therapy" viene sostituito dalla nuova denominazione Interventi Assistiti con gli Animali (IAA) dando a questo ambito d'intervento un maggiore riconoscimento terapeutico-riabilitativo anche da parte del Ministero della Salute, garantendo interventi strutturati e rispettosi del benessere di tutti: pazienti, operatori e animali.

Tra i risultati osservati, si segnalano una riduzione del dolore, del disagio emotivo e della depressione, insieme a un aumento dell'energia e della qualità della vita dei pazienti coinvolti.

Numerose esperienze documentano i suoi effetti positivi su bambini con cancro, disturbi neurologici, disabilità motorie o del neurosviluppo, ma anche su adulti e anziani affetti da patologie neurodegenerative come demenza di Alzheimer e sclerosi multipla, nonché da disturbi come ansia e depressione.

### **3.2 ESPERIENZE, EVIDENZE E CONTESTI APPLICATIVI DEGLI IAA**

Un ambito particolarmente rilevante di applicazione degli IAA riguarda i pazienti pediatrici oncologici e i loro caregiver. Uno studio in letteratura ha esplorato la possibilità di integrare gli IAA nell'assistenza a bambini affetti da cancro avanzato, con l'obiettivo di valutarne la fattibilità e l'efficacia nella riduzione dell'ansia sia nei piccoli pazienti che nei loro genitori. In un esperimento controllato e randomizzato, 19 bambini e 21 genitori sono stati assegnati in modo casuale a un gruppo che riceveva IAA o a un gruppo con cure usuali. L'ansia è stata monitorata settimanalmente utilizzando il questionario STAI. I risultati hanno mostrato che gli IAA è una pratica attuabile in questo contesto clinico. Sebbene non siano state rilevate differenze significative nei livelli di ansia dei bambini tra i due gruppi, i genitori del gruppo IAA hanno riportato punteggi di ansia più bassi già alla prima visita, suggerendo un possibile effetto positivo legato all'attesa dell'incontro con l'animale. Lo studio conclude che, pur essendo necessari ulteriori approfondimenti, gli IAA potrebbe contribuire a ridurre l'ansia nei caregiver dei pazienti pediatrici oncologici.

Anche nei bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) il loro uso si è dimostrato promettente. Le persone con ASD affrontano difficoltà in diversi ambiti, tra

cui comunicazione, apprendimento, comportamento e relazioni sociali. La terapia assistita dagli animali (TAA), una tipologia di IAA, sta emergendo come un approccio complementare promettente per supportare bambini e adolescenti con ASD. Una revisione sistematica ha esaminato l'efficacia della TAA in vari ambiti, quali le capacità cognitive, sociali, emotive, comportamentali e fisiche.

Dall'analisi di sette studi clinici controllati di qualità moderata è emerso che la partecipazione a interventi di TAA mostra segnali positivi su più fronti, migliorando diversi aspetti del funzionamento nei giovani con ASD. Tuttavia, la mancanza di protocolli uniformi e di criteri standardizzati per valutare i risultati rende necessario un approccio prudente nell'adozione di queste terapie.

La TAA appare in grado di offrire benefici su più livelli nella gestione dell'ASD, ma per confermare questi effetti è importante superare le attuali limitazioni metodologiche attraverso studi futuri più rigorosi e standardizzati.

I benefici degli IAA si estendono anche alla popolazione anziana, soprattutto in contesti residenziali o con problematiche legate all'età. In uno studio, è stata osservata una riduzione del 50% dei sintomi depressivi nei residenti di una casa di cura. Inoltre, chi ha partecipato alle sessioni con gli animali ha mostrato un miglioramento del punteggio Mini-Mental State Examination (MMSE), un indicatore delle capacità cognitive, doppio rispetto a chi non ha preso parte alla terapia.

Alla fine delle sessioni, tutti i partecipanti hanno giudicato l'esperienza positiva e coinvolgente. Nove su dieci hanno notato un effetto calmante grazie alla presenza degli animali, mentre uno ha ricordato momenti significativi del passato. Tutti hanno suggerito questa attività anche ad altri anziani e l'80% ha espresso il desiderio di continuare.

I benefici degli IAA, già evidenziati da altri studi, sembrano estendersi sia ad anziani in buona salute che a persone con disabilità legate all'età. Inoltre, i risultati di questo studio suggeriscono un potenziale effetto positivo anche sul piano emotivo e motivazionale, oltre che cognitivo.

Un altro contesto clinico in cui gli IAA stanno trovando impiego è quello della demenza e delle patologie neurodegenerative. La demenza è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da un significativo deficit cognitivo in uno o più domini cognitivi quali attenzione, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, abilità percettivo-motorie, cognizione sociale. Sebbene non ci sia una cura definitiva, alcune terapie

alternative, come quelle assistite dagli animali, si sono rivelate promettenti. In particolare, la presenza di un cane durante le attività terapeutiche ha mostrato effetti positivi sull'umore, riducendo ansia e agitazione e aumentando i momenti di gioia e interazione sociale.

Inoltre, grazie alla presenza dell'animale, i pazienti con demenza tendono a muoversi di più e a stimolare le loro capacità cognitive.

Avere un cane, o partecipare ad attività di IAA, può offrire un senso di motivazione a chi spesso si confronta con sentimenti di sfiducia e contribuisce a migliorare la qualità della vita, sia sul piano emotivo che funzionale.

Gli IAA hanno mostrato importanti risultati anche nel trattamento del dolore, dell'ansia e nella qualità delle relazioni sociali. Diversi studi presenti in letteratura hanno indagato l'efficacia degli IAA come supporto integrativo alle terapie convenzionali, in particolare per pazienti affetti da patologie croniche. L'IAA, basato sull'interazione strutturata tra l'essere umano e l'animale, si propone di favorire il benessere psicologico, ridurre l'ansia e migliorare la percezione del dolore.

In una recente indagine condotta su pazienti con SSc, è stato valutato l'impatto dell'IAA su vari domini psicologici. I risultati hanno evidenziato una significativa riduzione dell'ansia di stato nel gruppo sottoposto all'intervento, rispetto ai gruppi di controllo. Anche la percezione soggettiva del dolore, misurata tramite scala VAS, è risultata significativamente più bassa nei partecipanti del gruppo IAA.

Ulteriori effetti positivi sono stati riscontrati su altri indicatori psicologici: nel gruppo trattato con IAA, i punteggi relativi all'ansia tratto (STAI-T) e all'alessitimia (TAS) sono risultati significativamente ridotti. Inoltre, la valutazione delle strategie cognitive di gestione del dolore ha mostrato che i pazienti del gruppo IAA avevano una maggiore capacità di evitare pensieri negativi rispetto al gruppo di controllo. Anche il tratto di estroversione, misurato mediante l'EPQ-R, è migliorato significativamente nei soggetti del gruppo IAA rispetto ad entrambi i gruppi di controllo.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che questi interventi possano contribuire a migliorare non solo la gestione del dolore e dell'ansia, ma anche alcuni aspetti della personalità e del funzionamento sociale dei pazienti. Di conseguenza, l'IAA potrebbe rappresentare un valido complemento alle terapie standard, promuovendo una maggiore adesione e partecipazione al percorso terapeutico.

Negli ultimi anni, un crescente interesse scientifico si è rivolto agli effetti degli IAA sui parametri fisiologici umani, con particolare attenzione al ruolo terapeutico che questi interventi possono avere nel migliorare il benessere psicofisico.

Gli studi disponibili evidenziano che gli IAA, in particolare con i cani, producono effetti positivi sui parametri vitali delle persone coinvolte. In molte ricerche si osserva una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, soprattutto quando si instaura un legame affettivo tra la persona e l'animale. Questo calo della pressione è comparabile a quello che si ottiene con tecniche di rilassamento, come ad esempio la lettura a bassa voce. Tuttavia, non tutti gli studi riportano un effetto significativo sulla pressione, suggerendo che il contesto e la qualità dell'interazione siano determinanti.

La frequenza cardiaca risulta invece più costantemente ridotta durante il contatto con il cane, soprattutto grazie al contatto fisico diretto, come accarezzare l'animale, che sembra essere la componente più efficace nel promuovere il rilassamento. Anche la riduzione di neurormoni legati allo stress, come epinefrina e noradrenalina, è stata osservata in pazienti, in particolare in quelli con patologie cardiovascolari, accompagnata da un calo dei livelli di ansia.

Un aspetto interessante è che questi benefici risultano più evidenti quando l'animale è già conosciuto e c'è un legame emotivo con la persona, mentre l'effetto calmante può essere meno marcato in assenza di questa relazione. Inoltre, sembra che il contatto fisico giochi un ruolo più rilevante rispetto a quello verbale o visivo, anche se anche questi ultimi contribuiscono in parte al benessere psicofisico.

In definitiva, le evidenze raccolte suggeriscono che gli IAA possono influenzare positivamente non solo i parametri fisiologici associati allo stress e alla regolazione cardiovascolare, ma anche migliorare l'ansia e la percezione generale di benessere. Questi effetti, pur variabili da individuo a individuo e dipendenti dal tipo di interazione, sostengono l'uso degli IAA come valido supporto nelle strategie di gestione dello stress e di alcune patologie, aprendo interessanti prospettive di applicazione in ambito clinico e preventivo.

### **3.3 PET THERAPY RELAZIONALE INTEGRATA**

La Pet Therapy Relazionale Integrata (PTRI) è un innovativo approccio terapeutico presentato per la prima volta nel 2008 presso l'Istituto Superiore di Sanità. Questo metodo unisce gli IAA a un particolare modello di Mindfulness, denominato Mindfulness Compassion Ambientale. Si tratta di una forma di consapevolezza profonda che pone l'accento sulla relazione tra l'essere umano, natura e animali. L'obiettivo è favorire una connessione autentica tra mente e corpo, stimolando processi di autoriflessione, consapevolezza e ascolto emotivo. La Mindfulness Compassion Ambientale si fonda sull'idea che il legame con la Natura e gli Animali sia un bisogno fondamentale per l'essere umano, radicato nella nostra stessa biologia. Questo legame profondo, che ci spinge istintivamente verso ciò che è vivo e naturale, viene definito biofilia, termine che significa "amore per il mondo vivente" e che è stato reso celebre dal biologo E.O. Wilson. In questo percorso, la pratica della mindfulness viene arricchita da un'attenzione particolare alla relazione tra l'essere umano, l'ambiente naturale e gli animali, promuovendo una connessione più empatica, rispettosa e consapevole con il mondo che ci circonda.

A differenza delle tecniche tradizionali, i partecipanti vengono guidati in attività che includono il contatto fisico e relazionale con il cane, uniti a pratiche di respirazione e consapevolezza corporea. Questo approccio mira a rafforzare l'equilibrio mente-corpo, ridurre lo stress psicofisico e migliorare la risposta emotiva e motivazionale dei pazienti, sfruttando la connessione con la natura. Si tratta di un modello pensato non solo per migliorare il benessere individuale del paziente, ma anche per generare effetti positivi sull'ambiente di cura, favorendo la comunicazione tra i pazienti stessi e il personale sanitario.

### **3.4 L'ESEMPIO DELLA SCLERODERMA UNIT DI MODENA**

Sebbene gli effetti positivi degli IAA siano stati ampiamente documentati soprattutto nei contesti pediatrici e geriatrici, evidenze più recenti suggeriscono potenziali benefici anche per alcune malattie reumatologiche.

Nel campo delle malattie reumatologiche, la Struttura Complessa di Reumatologia

dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena ha avviato un progetto innovativo all'interno del più ampio percorso di umanizzazione delle cure. Dal 2023 è stato introdotto il programma “Respira-MO – Insieme agli animali”, rivolto a pazienti con SSc e ILD, che spesso affrontano percorsi terapeutici complessi e debilitanti. Il progetto integra la PT Relazionale con tecniche di Mindfulness Compassion Ambientale.

Gli scopi principali dell'attività sono quelli di:

- Favorire un'evoluzione positiva sia degli aspetti soggettivi che oggettivi legati alla salute, come la pressione arteriosa (PA), la percezione del dolore, la difficoltà respiratoria, la saturazione di ossigeno (SpO<sub>2</sub>), la frequenza respiratoria (Fr) e cardiaca (Fc), oltre alla capacità di espansione toracica.
- Nell'ambito della pratica clinica osservare miglioramenti nei parametri respiratori fondamentali come la funzionalità polmonare (PFR), la diffusione alveolo-capillare (DLCO) e la distanza percorsa nel test del cammino (6MWT).
- Aumentare la capacità dei pazienti di gestire situazioni di stress, cercando allo stesso tempo di ridurre sintomi spesso debilitanti come dolore, stanchezza fisica e mentale, oltre ai segni clinici del FR.
- Sostenere una maggiore partecipazione alla vita sociale, stimolando il coinvolgimento attivo nelle relazioni e nelle attività quotidiane.
- Offrire strategie di rilassamento per aiutare i pazienti ad affrontare con maggiore serenità i tempi e le modalità dei trattamenti terapeutici, favorendo così la compliance.

Uno studio preliminare ha valutato l'impatto della PTRI su pazienti affetti da SSc associata a ILD, con particolare attenzione sia al benessere degli animali coinvolti che alla qualità dell'interazione uomo-animale.

Il monitoraggio del benessere animale è stato condotto attraverso schede comportamentali specifiche, impiegate durante le sessioni per rilevare con frequenza i segnali indicativi di comfort o disagio. Parallelamente, la qualità dell'interazione tra i cani e i pazienti è stata analizzata tramite strumenti osservativi suddivisi in quattro ambiti: partecipazione all'attività, socializzazione, reazioni emotive dei pazienti e interazioni con il cane.

I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio dei principali parametri vitali (Fc e Fr, PA, SpO<sub>2</sub> e livello del dolore) prima e dopo ogni sessione.

Dall'analisi dei dati è emerso un elevato coinvolgimento dei cani nei confronti sia dei pazienti che del personale sanitario, accompagnato da frequenti segnali di rilassamento e benessere e una bassa incidenza di comportamenti riconducibili a disagio.

I pazienti hanno dimostrato un elevato coinvolgimento nelle attività proposte, con un miglioramento della socializzazione e un incremento nelle interazioni emotive, sia nei confronti dei cani sia verso gli operatori sanitari.

Inoltre, durante e dopo le attività, si è osservata una maggiore espressione di emozioni positive e una tendenza alla stabilizzazione o al miglioramento dei parametri fisiologici monitorati.

## **4. STUDIO CLINICO**

### **4.1 INTRODUZIONE E OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Nei pazienti affetti da SSc, la qualità della vita (QoL) risulta fortemente compromessa a causa dell'impatto fisico ed emotivo della malattia. Manifestazioni come la ILD, la PAH, la fibrosi cutanea e le DU rappresentano complicanze gravi che interferiscono in modo significativo con le attività quotidiane e con l'autonomia personale. A ciò si aggiungono il dolore cronico che contribuisce ad alimentare un profondo disagio psicologico e a una crescente vulnerabilità emotiva.

In questo contesto, il presente elaborato di tesi si propone di approfondire l'esperienza della Scleroderma Unit di Modena, che ha avviato questo innovativo approccio terapeutico di PTRI.

Lo scopo principale della ricerca è osservare e valutare, attraverso appositi questionari, se la persona coinvolta stia sperimentando, attraverso le attività di PTRI un miglioramento del proprio stato di salute.

L'analisi si concentra su diversi aspetti della vita quotidiana, con particolare attenzione ad eventuali cambiamenti positivi nelle normali attività di tutti i giorni, nelle difficoltà legate al lavoro, sociali e al benessere psicofisico complessivo. In particolare, si vuole

capire se vi sia un miglioramento della salute fisica, una riduzione dei disagi emotivi e un'attenuazione del dolore abituale, che spesso limita il funzionamento quotidiano.

Un obiettivo riguarda la valutazione di eventuali benefici relativamente ai disturbi respiratori, analizzando se e in che modo la terapia abbia avuto un effetto sulla respirazione e, soprattutto, come questo approccio possa cambiare l'impatto che i problemi respiratori hanno di solito sulla QoL.

La ricerca punta anche ad esplorare la capacità della persona di rimanere presente, nel "qui e ora", senza lasciarsi sopraffare da distrazioni o pensieri ansiosi legati al futuro. Viene analizzata la percezione della stanchezza (fatigue), valutando se, grazie alla PTRI, la sensazione di affaticamento persistente sia diminuita e se il suo impatto sulle attività quotidiane sia diventato meno significativo. Contestualmente, verrà valutata la possibile relazione tra la PTRI e le variazioni osservate nei parametri vitali.

## **4.2 PAZIENTI E METODI**

### **4.2.1 Disegno dello studio**

Si tratta di uno studio clinico interventistico e prospettico in cui pazienti affetti con SSc ed interstiziopatia polmonare hanno partecipato ad attività di PTRI.

Lo studio, di tipo monocentrico, è stato realizzato tra dicembre 2023 e maggio 2024 presso la Struttura Complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, in collaborazione con la cooperativa sociale LUNEnuove e la Scuola affiliata di PTRI. Hanno partecipato 50 pazienti, suddivisi in otto gruppi. Ogni gruppo ha preso parte a quattro incontri, distribuiti a intervalli di circa 45 giorni, per un periodo complessivo di sei mesi (T0-T6).

I criteri di inclusione per partecipare al progetto sono stati:

1. Diagnosi di SSc secondo i criteri ACR/EULAR;
2. Presenza di ILD alla TC polmonare;
3. Età compresa fra i 20 e i 75 anni;
4. Evidenza oggettiva strumentale e funzionale di SSc con ILD;
5. Adeguati livelli di compliance e motivazione al trattamento.

Costituiscono criteri di esclusione:

1. Età < 20 anni, > 75 anni;
2. Allergia nota al pelo;
3. Presenza di disturbi sensoriali primari;
4. Presenza di alterazioni comportamentali e psichiatriche gravi (depressione maggiore, aggressività), per la possibilità di una minore aderenza al trattamento;
5. Grave compromissione del quadro clinico-funzionale in relazione alla malattia di base e relative complicanze (quadri infettivi gravi in terapia attiva, quadri neoplastici in terapia attiva, ossigeno-terapia >18 ore/die).

#### **4.2.2 Attività di PTRI**

I terapeuti dell'intervento sono stati due cani di proprietà: un meticcio, rappresentato nell'*Immagine 1* e una Flat Coated Retriever presente nell'*Immagine 2*. Entrambi sono stati accompagnati dagli operatori del gruppo multidisciplinare della scuola di PTRI (sede Campogalliano di Modena), in conformità con quanto previsto dalle Linee Guida Ministeriali del 2015. Le loro condizioni di salute, sia fisiche che comportamentali, sono state regolarmente controllate da un veterinario specializzato in IAA, in collaborazione con educatori cinofili, che ne ha attestato l'idoneità a partecipare al progetto. Il team operativo include anche coadiutori del cane, referenti d'intervento e responsabili di progetto, tutti regolarmente iscritti all'albo nazionale degli Operatori in IAA del Ministero della Salute. A completare il gruppo, anche professionisti con una formazione specifica in ambito psicologico e relazionale, come psicologi, psicoterapeuti e istruttori di mindfulness. I pazienti hanno partecipato alle attività dopo aver dato il proprio consenso informato e autorizzato il trattamento dei dati personali. Durante gli incontri, sono state proposte esperienze di interazione diretta con i cani come momenti di osservazione e accudimento abbinate ad esercizi di mindfulness, tra cui pratiche di respirazione e consapevolezza corporea. Gli animali, selezionati per il loro temperamento e preparati per lavorare in ambito terapeutico, hanno svolto un ruolo attivo nelle attività, facilitando la relazione e il benessere emotivo dei partecipanti.



***Immagine 1.** Tratta da: scuola di PTRI, Campogalliano (MO). Jack, meticcio, durante la sessione di PTRI.*

Ciascuna sessione di PTRI si articolava nelle seguenti attività:

- Apertura dell'incontro con l'arrivo del cane. I pazienti vengono coinvolti nella preparazione dello spazio, predisponendo la ciotola dell'acqua e la copertina per il cane.
- Momento dedicato al gioco, all'accudimento e al contatto diretto con il cane, permettendo a tutti i pazienti di interagire liberamente con l'animale.
- I pazienti condividono le proprie emozioni scegliendo elementi simbolici naturali che rappresentano il loro stato d'animo.
- Breve attività di consapevolezza e presenza nel "qui e ora", guidata in un clima di calma e rilassamento.
- I partecipanti rielaborano l'esperienza appena vissuta attraverso la scrittura o il disegno.
- Conclusione dell'incontro con una condivisione collettiva, in cui ciascuno può esprimere ciò che ha provato durante l'attività.



*Immagine 2. Tratta da: scuola di PTRI, Campogalliano (MO). Olivia, Flat Coated Retriever, accompagnata da una terapeuta occupazionale*

#### **4.2.3 Modalità operative**

Di ogni paziente arruolato sono stati registrati su un database elettronico i dati clinici riguardanti la malattia, il subset, le complicanze d'organo e la terapia eseguita. Per esplorare le dimensioni biologiche, psicologiche e sociali nei pazienti affetti da SSc, e valutare una potenziale risposta all'intervento, sono stati impiegati specifici strumenti e raccolti i seguenti parametri e scale di valutazione:

- Sfigmomanometro per pressione arteriosa sistolica (PAs) e diastolica (PAd), monitor multiparametrico per la rilevazione della SpO2 e Fc;
- Scala di Borg ossia una scala soggettiva da 0 a 10 che misura l'intensità percepita della dispnea (da 0 a 10, dove 0 indica assenza di dispnea e 10 la massima dispnea immaginabile);
- Questionari della QoL:
  - Short Form Health Survey (SF-36);

- Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ);
- Fatigue Assessment Scale (FAS);
- Health Assessment Questionnaire (HAQ);
- Mindfulness Attention Awareness Scale (MAAS).

I 5 questionari sopra riportati, validati a livello scientifico internazionale e disponibili in lingua italiana, sono finalizzati alla valutazione dei principali outcome oggetto di studio: salute, dispnea, consapevolezza, fatica e disabilità.

La somministrazione dei questionari e la rilevazione dei parametri vitali precedentemente elencati è avvenuta in due momenti: prima dell'inizio del ciclo di PTRI (T0) e al termine dello stesso (T6).

I dati raccolti sono stati successivamente inseriti in un database ed analizzati attraverso Microsoft Excel.

#### **4.2.4 Short Form Health Survey**

Il questionario SF-36 è uno degli strumenti più diffusi per valutare lo stato di salute delle persone, in particolare la qualità della vita e l'impatto delle malattie croniche.

Questo questionario è composto da 36 domande ed è pensato per essere compilato in autonomia in circa 10 minuti di tempo.

Le domande sono organizzate in otto aree principali che toccano diversi aspetti della salute:

- Funzionamento fisico (10 domande)
- Limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4 domande)
- Limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi (4 domande)
- Energia/fatica (4 domande)
- Benessere emotivo (5 domande)
- Funzionamento sociale (2 domande)
- Dolore (2 domande)
- Salute generale (5 domande)

Questo strumento permette di ottenere un quadro piuttosto completo del benessere psicofisico di una persona e può essere utile sia nella pratica clinica che nella ricerca.

Per ottenere il punteggio SF-36, gli elementi devono essere ricodificati, come da *Tabelle 1 e 2*.

**Tabella 1**

| Articoli SF-36                  | Registrazione degli elementi per il punteggio |     |     |    |     |     |
|---------------------------------|-----------------------------------------------|-----|-----|----|-----|-----|
|                                 | 1                                             | 2   | 3   | 4  | 5   | 6   |
| 1, 2, 20, 22, 34, 36            | 100                                           | 75  | 50  | 25 | 0   | -   |
| 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 | 0                                             | 50  | 100 | -  |     |     |
| 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19      | 0                                             | 100 | -   |    |     |     |
| 21, 23, 26, 27, 30              | 100                                           | 80  | 60  | 40 | 20  | 0   |
| 24, 25, 28, 29, 31              | 0                                             | 20  | 40  | 60 | 80  | 100 |
| 32, 33, 35                      | 0                                             | 25  | 50  | 75 | 100 | -   |

**Tabella 2**

| Dominio                                        | Articoli SF-36                  | Formula                               |
|------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Funzionamento fisico                           | 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 | Somma dei punti di registrazione / 10 |
| Limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica | 13, 14, 15, 16                  | Somma dei punti di registrazione / 4  |
| Limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi | 17, 18, 19                      | Somma dei punti di registrazione / 3  |
| Energia/fatica                                 | 23, 27, 29, 31                  | Somma dei punti di registrazione / 4  |
| benessere emotivo                              | 24, 25, 26, 28, 30              | Somma dei punti di registrazione / 5  |
| Funzionamento sociale                          | 20, 32                          | Somma dei punti di registrazione / 2  |
| Dolore                                         | 21, 22                          | Somma dei punti di registrazione / 2  |
| Salute generale                                | 1, 33, 34, 35, 36               | Somma dei punti di registrazione / 5  |

I punteggi aggregati per ciascun dominio vanno da 0 a 100, espressi in percentuale: più alto è il punteggio, più favorevole è lo stato di salute.

#### **4.2.5 Saint George's Respiratory Questionnaire**

Il questionario SGRQ è uno strumento di autovalutazione pensato per indagare la qualità della vita legata alla salute, con particolare attenzione alle malattie respiratorie. Sebbene sia stato inizialmente progettato per valutare quanto la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) incida sul benessere quotidiano dei pazienti, negli anni è stato

impiegato anche per altre condizioni respiratorie, dimostrandosi utile anche al di fuori del contesto specifico della BPCO, come nel caso della SSc.

Le domande del questionario sono volte a valutare quanto la malattia respiratoria incida su vari ambiti della vita del paziente, tra cui la presenza di sintomi, la capacità di svolgere le attività quotidiane e l'impatto sulle relazioni sociali.

Il formato dei quesiti può variare: alcuni prevedono risposte chiuse (ad esempio, domande sì/no), mentre altri consentono risposte aperte e più articolate.

Le risposte fornite vengono elaborate per ottenere un punteggio complessivo che va da 0 a 100, dove valori più elevati corrispondono a una qualità della vita più compromessa.

La letteratura scientifica ne documenta ampiamente l'utilizzo in vari contesti clinici, inclusa la definizione dei valori di riferimento nella popolazione generale ed il tempo medio necessario per completarlo varia tra gli 8 e i 15 minuti.

#### **4.2.6 Mindful Attention Awareness Scale**

La MAAS è stata sviluppata nel 2003 dagli psicologi Kirk Warren Brown e Richard M. Ryan, entrambi noti per i loro studi sul benessere psicologico e sulla motivazione. Ryan è uno dei principali autori della Self-Determination Theory, mentre Brown ha dedicato numerose ricerche all'esplorazione della consapevolezza e della qualità della vita soggettiva.

La MAAS è uno strumento psicologico pensato per valutare quanto una persona sia incline a vivere pienamente il momento presente, mantenendo attenzione e consapevolezza.

È stato validato su diversi gruppi di persone, tra cui studenti universitari, membri della comunità generale e pazienti oncologici.

Le ricerche condotte finora, sia in ambito clinico che sperimentale, hanno evidenziato che la MAAS misura una forma specifica di consapevolezza legata alla regolazione emotiva, alla gestione di sé e, più in generale, al benessere psicologico. Questa qualità della coscienza, così come rilevata dalla scala, si è dimostrata anche in grado di prevedere in modo significativo diversi indicatori di salute mentale e capacità di adattamento.

La MAAS è composta da 15 affermazioni, come visibile nella *Tabella 3*, ed è pensata per misurare la capacità di prestare attenzione in modo aperto e ricettivo a ciò che accade nel momento presente, come ad esempio:

- "Svolgo un lavoro o un compito in modo automatico, senza essere consapevole di quello che sto facendo"
- "Mi preoccupa del passato e del futuro"

I partecipanti rispondono usando una scala (da 1 = *quasi sempre* a 6 = *quasi mai*), indicando quanto ciascuna frase rispecchia la loro esperienza quotidiana.

Punteggi più bassi alla MAAS indicano una minor consapevolezza ed attenzione al momento presente mentre score più elevati manifestano con una maggiore capacità di osservare pensieri, emozioni e sensazioni senza giudizio, e di rispondere in modo più consapevole agli eventi.

**Tabella 3**

**1 = Quasi sempre; 2 = Molto spesso; 3 = Frequente; 4 = A volte; 5 = Raramente; 6= Quasi mai**

|                                                                                                                                            |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Mi capita di avere qualche emozione e di esserne consapevole solo tempo dopo averla provata.                                               |  |
| Rompo o dimentico le cose per mancanza di attenzione, distrazione o pensando a qualcos'altro.                                              |  |
| Trovo difficile restare concentrato su quello che accade nel qui ed ora.                                                                   |  |
| Tendo a camminare velocemente per arrivare alla meta senza prestare attenzione lungo la strada.                                            |  |
| Non avverto le sensazioni di tensione fisica o di fastidio finché queste non attirano necessariamente la mia attenzione                    |  |
| Dimentico il nome di una persona quasi subito dopo averla sentita.                                                                         |  |
| Mi sembra di agire "automaticamente" senza molta consapevolezza di ciò che sto facendo.                                                    |  |
| Eseguo di corsa tutte le attività quotidiane senza prestare attenzione.                                                                    |  |
| Sono talmente concentrato sull'obiettivo che voglio raggiungere che perdo il contatto con quello che sto facendo al momento per arrivarci. |  |
| Svolgo un lavoro o un compito in modo automatico, senza essere consapevole di quello che sto facendo.                                      |  |
| Mi ritrovo ad ascoltare qualcuno con un orecchio facendo un'altra cosa contemporaneamente.                                                 |  |
| Guido con il pilota automatico e poi mi chiedo come mai sono andato in quel luogo.                                                         |  |
| Mi preoccupa del passato e del futuro.                                                                                                     |  |
| Mi ritrovo a fare delle cose senza consapevolezza.                                                                                         |  |
| Faccio uno snack e non mi rendo conto che sto mangiando.                                                                                   |  |

#### **4.2.7 Fatigue Assessment Scale**

La stanchezza è un sintomo molto comune e spesso debilitante, che si manifesta in numerose condizioni, soprattutto croniche. È tra i segnali più frequentemente riportati dai pazienti e viene riconosciuta a livello globale come un fattore che può compromettere significativamente la qualità della vita.

Viene generalmente descritta come una sensazione persistente di esaurimento, una mancanza di energia o motivazione a continuare l'attività in corso, accompagnata da una crescente difficoltà nel rispondere alle richieste dell'ambiente circostante.

La fatica non si manifesta all'improvviso, ma tende ad accumularsi gradualmente, influenzando non solo le prestazioni fisiche e cognitive, ma anche lo stato d'animo e la motivazione. Man mano che aumenta, si osserva un calo dell'attenzione, della concentrazione e della prontezza mentale, che finisce per compromettere la capacità della persona di portare avanti compiti e obiettivi con efficacia.

La FAS è uno strumento composto da 10 affermazioni, indicate nella *Tabella 4*, che la persona valuta in base alla propria esperienza. È pensato per misurare quanto la stanchezza cronica influisca nella vita quotidiana.

La FAS è semplice da usare e permette una valutazione rapida, pur mantenendo una buona sensibilità nel rilevare livelli significativi di affaticamento.

La scala si articola in due sottodimensioni principali:

- Stanchezza mentale: valuta gli effetti cognitivi della fatica, come la difficoltà a concentrarsi, iniziare attività o mantenere la motivazione. È calcolata sommando gli item 3, 6, 7, 8 e 9.
- Stanchezza fisica: misura l'impatto corporeo della fatica, come il senso di esaurimento o la mancanza di energia. È ottenuta dalla somma degli item 1, 2, 4, 5 e 10.

La FAS è stata progettata per cogliere entrambi gli aspetti in un'unica valutazione complessiva.

Il punteggio totale della scala varia da 10 a 50, dove valori più alti indicano un livello più elevato di stanchezza.

Secondo alcuni studi (De Vries et al., 2004), un punteggio superiore a 22 è considerato indicativo di affaticamento clinicamente rilevante. In base al punteggio totale ottenuto, si possono distinguere tre livelli di intensità del sintomo (Hendricks et al., 2018):

- Meno di 22: livelli di affaticamento considerati nella norma, compatibili con uno stato di salute generale;
- Tra 22 e 34: stanchezza lieve o moderata;
- 35 o più: stanchezza grave, che può interferire significativamente con la vita quotidiana.

**Tabella 4**

|                                                                     | <b>MAI</b>            | <b>A VOLTE</b>        | <b>REGOLARMENTE</b>   | <b>SPESSO</b>         | <b>SEMPRE</b>         |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Sono afflitto da stanchezza persistente</b>                      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Mi stanco facilmente</b>                                         | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Faccio poco durante il giorno</b>                                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Ho abbastanza energia per le mie attività quotidiane</b>         | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Mi sento sfinito fisicamente</b>                                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Ho problemi nell'iniziare le mie attività</b>                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Ho problemi di concentrazione</b>                                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Ho voglia di fare poco</b>                                       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Mi sento sfinito mentalmente</b>                                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Quando faccio qualcosa riesco a concentrarmi abbastanza bene</b> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

#### 4.2.8 Health Assessment Questionnaire

Il questionario HAQ è uno strumento ampiamente utilizzato nella pratica clinica e nella ricerca per valutare il livello di funzionalità fisica percepita direttamente dal paziente. In particolare, riveste un ruolo centrale nel monitoraggio della qualità della vita nei pazienti affetti da SSc, una patologia che può compromettere significativamente le attività quotidiane.

Il questionario si compone di 20 domande suddivise in 8 aree funzionali: vestirsi e lavarsi, sollevarsi, alimentarsi, deambulare, igiene personale, afferrare e raggiungere oggetti e svolgere attività quotidiane generiche. Le aree sopradescritte sono evidenziate nella *Tabella 5*.

Per ciascun item, il paziente sceglie tra quattro opzioni che riflettono il livello di difficoltà: “senza difficoltà” (0), “con qualche difficoltà” (1), “con molta difficoltà” (2) oppure “impossibile” (4).

L’indice di disabilità finale (ID) è espresso come un valore continuo compreso tra 0, che indica totale autonomia, e 3, che corrisponde a disabilità completa.

I punteggi ottenuti con l’HAQ, così come le loro variazioni nel tempo, si sono dimostrati utili nel prevedere la disabilità lavorativa, l’uso dei servizi sanitari e il rischio di mortalità.

**Tabella 5**

| Punteggio    | E' in grado di:                                                                                                                | Senza difficoltà<br>(0 pt) | Con qualche difficoltà<br>1 (pt) | Con molta difficoltà<br>2 (pt) | No<br>3 (pt)             |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Tot ____     | Vestirsi da solo, allacciarsi le scarpe e abbottonarsi gli abiti?                                                              | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Lavarsi i capelli?                                                                                                             | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
| Tot ____     | Alzarsi da una sedia senza braccioli?                                                                                          | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Salire e scendere dal letto?                                                                                                   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
| Tot ____     | Tagliare la carne?                                                                                                             | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Portare alla bocca un bicchiere o una tazza piena?                                                                             | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Aprire una confezione di latte?                                                                                                | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
| Tot ____     | Passeggiare su un terreno in piano?                                                                                            | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Salire cinque gradini?                                                                                                         | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
| Tot ____     | Lavare ed asciugare tutto il corpo?                                                                                            | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Farsi un bagno nella vasca?                                                                                                    | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Utilizzare i servizi igienici da solo?                                                                                         | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
| Tot ____     | Raggiungere e prendere un oggetto del peso di circa due chili (per esempio un sacchetto di zucchero posto sopra la Sua testa)? | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Chinarsi per raccogliere un indumento caduto a terra?                                                                          | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
| Tot ____     | Aprire la portiera della macchina?                                                                                             | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Aprire un barattolo già aperto in precedenza?                                                                                  | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Aprire e chiudere un rubinetto?                                                                                                | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
| Tot ____     | Fare delle commissioni e fare spesa?                                                                                           | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Salire e scendere dalla macchina?                                                                                              | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
|              | Svolgere lavori quali passare l'aspirapolvere o pulire un cortile?                                                             | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> |
| Totale _____ |                                                                                                                                |                            |                                  |                                |                          |

#### **4.2.9 Analisi statistica**

Per ciascuna variabile oggetto di analisi sono state calcolate le statistiche descrittive. In particolare, per le variabili numeriche sono state riportate la media e la deviazione standard, insieme alla mediana e al range interquartile, al fine di descrivere in modo completo la distribuzione dei dati. Le variabili categoriche, invece, sono state sintetizzate attraverso le frequenze assolute e le corrispondenti percentuali.

Gli outcome sono stati descritti, per ciascun timepoint (T0/T6), mediante media e deviazione standard (SD), in modo da consentire una valutazione immediata delle variazioni nel tempo. Per stimare le differenze tra i due timepoint sono stati utilizzati modelli a effetti misti. Tali modelli includono un'intercetta casuale, che consente di tenere conto della correlazione esistente tra misure ripetute sugli stessi pazienti.

Nel caso di outcome caratterizzati da una distribuzione asimmetrica, si è proceduto con una trasformazione logaritmica dei dati, così da rispettare le assunzioni dei modelli adottati. A seconda delle caratteristiche degli outcome, i risultati sono stati espressi come differenze medie (Mean Difference, MD) oppure come rapporti tra le medie (Mean Ratio, MR), accompagnati dagli intervalli di confidenza al 95% e dai corrispondenti p-value. Per tutte le analisi è stato fissato un livello di significatività statistica (alpha) pari a 0.05. Le analisi sono state effettuate utilizzando il software statistico R, versione 4.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, 2023, Vienna, Austria).

## **5. RISULTATI**

### **5.1 ANALISI DESCRITTIVA**

Nel presente studio sono stati arruolati complessivamente 50 pazienti SSc e ILD secondaria, di cui 44 (88%) di sesso femminile e 6 (12%) di sesso maschile, con un'età media di 62,02 anni ( $DS \pm 12,73$ ) e una durata media di malattia pari 10,88 anni ( $DS \pm 6,38$ ). La maggior parte dei pazienti presentava una forma dcSSc (29 pazienti, 58%), il 40% dei pazienti presentava invece una forma lcSSc. Tra il totale dei pazienti inclusi nello studio, 32 soggetti (64%) sono risultati positivi per l'anticorpo anti-Scl-70, mentre 10 pazienti (20%) presentavano anticorpi anti-centromero (anti-CENP). Le DU erano

presenti in 17 pazienti (34%), il punteggio medio al mRSS è risultato pari a 8,46 (DS  $\pm$  7,20), il Raynaud Condition Score (RCS) medio era di 5,46 (DS  $\pm$  2,48).

La PAH è stata identificata in 8 pazienti (16%), mentre l'impegno cardiaco in senso lato è stato rilevato nel 26% della popolazione (13 pazienti).

Il valore medio del punteggio BORG Pre-PTRI (T0) è risultato pari a 3,32 ( $\pm$  2,80).

Per quanto riguarda i trattamenti in corso, 41 pazienti (82%) assumevano terapia vasodilatante orale (TVO), quasi la totalità dei pazienti (98%) erano sottoposti a terapia vasodilatante endovenosa (TVE). Inoltre, la maggioranza dei pazienti (78%) era in terapia immunosoppressiva (TI).

I dettagli relativi alle caratteristiche cliniche e terapeutiche della popolazione studiata sono riportati nella *Tabella 6*.

**Tabella 6. Analisi descrittiva della popolazione arruolata affetta da SSc**

| Variabile, n (%)                |               |
|---------------------------------|---------------|
| F                               | 44 (88)       |
| M                               | 6 (12)        |
| dcSSc                           | 29 (58)       |
| lcSSc                           | 20 (40)       |
| ssSSc                           | 1 (2)         |
| Anti-Scl-70                     | 32 (64)       |
| Anti-CENP                       | 10 (20)       |
| ILD                             | 50 (100)      |
| PAH                             | 8 (16)        |
| Impegno cardiaco                | 13 (26)       |
| DU                              | 17 (34)       |
| TVO                             | 41 (82)       |
| TVE                             | 49 (98)       |
| TI                              | 39 (78)       |
|                                 |               |
| Variabile, media (DS)           |               |
| Età (anni)                      | 62,02 (12,73) |
| Durata media di malattia (anni) | 10,88 (6,38)  |
| mRSS                            | 8,46 (7,20)   |
| RCS                             | 5,46 (2,48)   |
| BORG T0                         | 3,32 (2,80)   |

**Legenda.** n= numero di pazienti; %= percentuale sul totale del campione; **F**= femmina; **M** = maschio; **SSc** = Sclerosi Sistemica; **lcSSc** = Sclerosi Sistemica cutanea limitata; **dcSSc** =

Sclerosi Sistemica cutanea diffusa; **ssSSc** = Sclerosi Sistemica sine scleroderma; **Anti-Scl-70**= anticorpo anti-topoisomerasi I; **Anti-CENP**= anticorpo anti-centromero; **ILD** = interstiziopatia polmonare; **PAH** = ipertensione polmonare; **DU** = ulcere digitali; **TVO** = terapia vasodilatante orale; **TVE** = terapia vasodilatante endovenosa; **TI** = terapia immunosoppressiva; **media (DS)** = media aritmetica (Deviazione Standard); **mRSS** = modified Rodnan Skin Score; **RCS** = Raynaud Condition Score; **BORG T0** = BORG Pre-PTRI.

## 5.2 CONFRONTO DATI T0-T6

Nel confronto tra i valori al T0 e al T6 rispetto agli interventi di PTRI, si è osservata una modifica significativa di diversi parametri vitali. La PAs è risultata significativamente ridotta al T6 rispetto al T0 ( $114,92 \pm 14,61$  mmHg vs  $123,42 \pm 16,15$  mmHg;  $p < 0,001$ ), così come la PAd, che è passata da  $65,48 \pm 8,84$  mmHg a  $62,14 \pm 7,69$  mmHg ( $p = 0,001$ ). Anche la Fc ha mostrato un'importante riduzione ( $76,02 \pm 11,19$  bpm a  $67,88 \pm 8,54$  bpm;  $p < 0,001$ ). La Fr non ha evidenziato variazioni significative ( $17,30 \pm 2,26$  vs  $17,18 \pm 1,29$ ;  $p = 0,607$ ). Al contrario, SpO<sub>2</sub> ha mostrato un lieve ma significativo incremento ( $98,66 \pm 0,96\%$  vs  $98,12 \pm 1,36\%$ ;  $p < 0,001$ ).

In merito alla dispnea Post-PTRI, misurata tramite scala di Borg (Dispnea T6), la maggior parte dei pazienti ( $n = 48$ ) ha mantenuto una condizione stabile, mentre 1 paziente (2%) ha riferito un peggioramento e 1 paziente (2%) l'assenza di sintomi. Per quanto riguarda i questionari relativi alla QoL il punteggio totale del SGRQ ha mostrato un miglioramento significativo post-intervento, con una riduzione media dello score pari a  $-4,05$  ( $p = 0,004$ ). Anche il questionario HAQ ha evidenziato un miglioramento funzionale significativo, con un decremento medio dello score pari a  $-0,14$  ( $p = 0,009$ ). Gli altri strumenti di valutazione (SF-36, MAAS, FAS) non hanno mostrato variazioni statisticamente significative tra T0 e T6. Nello specifico, il questionario SF-36 ha comunque evidenziato una stabilità generale in tutti i suoi domini. Il punteggio relativo al funzionamento fisico è passato da ( $0,63 \pm 0,27$ ) a ( $0,66 \pm 0,26$ ) ( $p = 0,216$ ), mentre le limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica sono rimaste pressoché invariate ( $0,50 \pm 0,41$  a T0 e  $0,49 \pm 0,44$  a T6;  $p = 0,862$ ). Anche le limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi non hanno mostrato differenze significative ( $0,60 \pm 0,40$  vs  $0,63 \pm 0,41$ ;  $p = 0,611$ ), così come il dominio energia/fatica ( $0,47 \pm 0,23$  a T0 e  $0,48 \pm 0,21$  a T6;  $p = 0,626$ ). Il benessere emotivo è rimasto stabile ( $0,62 \pm 0,22$  vs  $0,62 \pm 0,19$ ;  $p = 0,904$ ), così come il funzionamento sociale ( $0,58 \pm 0,28$

a T0 e  $0,63 \pm 0,23$  a T6;  $p = 0,151$ ). Infine, i domini relativi al dolore ( $0,55 \pm 0,26$  vs  $0,59 \pm 0,25$ ;  $p = 0,151$ ) e alla salute generale percepita ( $0,31 \pm 0,22$  a T0 e  $0,33 \pm 0,21$  a T6;  $p = 0,402$ ) non hanno evidenziato differenze clinicamente rilevanti. Anche il MAAS score è rimasto sostanzialmente invariato ( $4,79 \pm 0,61$  a T0 e  $4,83 \pm 0,68$  a T6;  $p = 0,577$ ), così come il FAS score, che ha mostrato un decremento non significativo del punteggio ( $24,94 \pm 9,10$  a T0 vs  $23,70 \pm 7,74$  a T6;  $p = 0,198$ ).

I parametri clinici e i punteggi rilevati per la popolazione arruolata sono riportati nella *Tabella 7*.

**Tabella 7. Confronto tra i parametri clinici e psicometrici T0/T6 PTRI**

| Variabile, media (DS)                                | T0                | T6                | MD<br>(T6-T0) | p-value      |
|------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------|--------------|
| <b>PA<sub>s</sub> (mmHg)</b>                         | 123,42<br>(16,15) | 114,92<br>(14,61) | -8,50         | <b>0,000</b> |
| <b>PA<sub>d</sub> (mmHg)</b>                         | 65,48 (8,84)      | 62,14 (7,69)      | -3,34         | <b>0,001</b> |
| <b>Fc (bpm)</b>                                      | 76,02 (11,19)     | 67,88 (8,54)      | -8,14         | <b>0,000</b> |
| Fr (att/min)                                         | 17,30 (2,26)      | 17,18 (1,29)      | -0,12         | 0,607        |
| <b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>                           | 98,12 (1,36)      | 98,66 (0,96)      | 0,54          | <b>0,000</b> |
| Funzionamento fisico SF-36                           | 0,63 (0,27)       | 0,66 (0,26)       | 0,03          | 0,216        |
| Limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica SF-36 | 0,50 (0,41)       | 0,49 (0,44)       | -0,01         | 0,862        |
| Limitazioni di ruolo dovuti a problemi emotivi SF-36 | 0,60 (0,40)       | 0,63 (0,41)       | 0,03          | 0,611        |
| Energia/fatica SF-36                                 | 0,47 (0,23)       | 0,48 (0,21)       | 0,01          | 0,626        |
| Benessere emotivo SF-36                              | 0,62 (0,22)       | 0,62 (0,19)       | 0,00          | 0,904        |
| Funzionamento sociale SF-36                          | 0,58 (0,28)       | 0,63 (0,23)       | 0,05          | 0,151        |
| Dolore SF-36                                         | 0,55 (0,26)       | 0,59 (0,25)       | 0,04          | 0,151        |
| Salute generale SF-36                                | 0,31 (0,22)       | 0,33 (0,21)       | 0,02          | 0,402        |
| <b>Score SGRQ</b>                                    | 26,76 (18,09)     | 22,72 (17,05)     | -4,05         | <b>0,004</b> |
| Score MAAS                                           | 4,79 (0,61)       | 4,83 (0,68)       | 0,05          | 0,577        |
| Score FAS                                            | 24,94 (9,10)      | 23,70 (7,74)      | -1,24         | 0,198        |
| <b>Score HAQ</b>                                     | 0,74 (0,68)       | 0,61 (0,64)       | -0,14         | <b>0,009</b> |

**Legenda.** **T0** = Pre-PTRI; **T6** = Post-PTRI; **MD (T6-T0)** = Differenza tra le medie (Media Post-Media Pre); **PAs** = Pressione arteriosa sistolica; **PAd** = Pressione arteriosa diastolica; **Fc** = Frequenza cardiaca; **Fr** = Frequenza respiratoria; **SpO<sub>2</sub>** = Saturazione di ossigeno; **mmHg**= millimetri di mercurio; **bpm**= battiti per minuto; **att/min**= atti respiratori per minuto.

## 6. DISCUSSIONE

Questo studio ha consentito di analizzare come l'intervento di PTRI abbia prodotto effetti favorevoli su alcuni parametri fisiologici e di qualità di vita in una casistica di pazienti affetti da SSc complicata da ILD. In particolare, relativamente ai parametri vitali, è stata rilevata una significativa riduzione sia della PA, sistolica e diastolica, sia della Fc. È stato inoltre osservato un lieve incremento della SpO<sub>2</sub>, pur in assenza di variazioni nella Fr.

Questi dati suggeriscono che la PTRI possa apportare un benessere complessivo, verosimilmente mediato da una riduzione dell'attivazione del sistema nervoso simpatico. La diminuzione della PA e della Fc potrebbe essere secondaria ad una risposta di rilassamento indotta dall'interazione con l'animale, mentre il lieve aumento della SpO<sub>2</sub> potrebbe indicare un effetto positivo, seppur modesto, sull'efficienza respiratoria e sull'ossigenazione periferica. Questi risultati, seppur preliminari, evidenziano il potenziale della PTRI come complemento alle terapie convenzionali, contribuendo a migliorare alcuni aspetti dello stato fisiologico dei pazienti con SSc. I dati fisiologici rilevati sono in linea con le evidenze già presenti in letteratura relative agli IAA. Diversi studi hanno dimostrato che l'interazione con animali può determinare una riduzione della PAs e media nel tempo. Analogamente, in ambiti clinici differenti, come le patologie neurologiche e cardiovascolari, la presenza dell'animale è stata associata a una diminuzione della Fc, a conferma del potenziale effetto modulatore sull'attività del sistema nervoso autonomo. Sebbene nella SSc non siano ancora disponibili ampi dati sui parametri vitali, una precedente sperimentazione ha comunque evidenziato una riduzione di dolore e ansia, a supporto della plausibilità biologica e psicofisiologica dei risultati ottenuti nel presente studio.

Per quanto concerne la QoL, l'analisi dei dati ha mostrato miglioramenti significativi in strumenti specifici come il SGRQ, utilizzato per valutare la sintomatologia respiratoria, e il questionario HAQ, che misura la disabilità funzionale. Questi risultati indicano un beneficio tangibile nei sintomi legati alla funzione polmonare e nelle capacità di svolgere le attività quotidiane, aspetti cruciali per pazienti con SSc.

D'altra parte, un questionario più generale come SF-36, non ha evidenziato variazioni clinicamente significative ma ha riportato risultati stabili nel periodo di osservazione. Questo esito non appare sorprendente, soprattutto se si considera la complessità e le caratteristiche specifiche della popolazione arruolata. Si tratta infatti di pazienti con una storia di malattia piuttosto lunga (in media di circa 11 anni), tutti con un coinvolgimento polmonare, nella maggior parte dei casi con forma cutanea diffusa (dcSSc) e pluritrattati (in trattamento cronico con farmaci vasodilatatori e immunosoppressori).

In questo sottogruppo di pazienti, la QoL è influenzata da numerosi fattori, che includono non solo la gravità della malattia ma anche la risposta alle terapie, gli effetti collaterali dei farmaci, la presenza di comorbidità e il carico psicologico della patologia stessa. Di conseguenza, risulta particolarmente difficile apprezzare un miglioramento significativo nei vari domini della QoL in un arco temporale relativamente breve.

Se da un lato è comprensibile che il questionario SF-36, in quanto strumento generale, non sia in grado di cogliere variazioni specifiche in questa popolazione complessa, dall'altro anche i questionari FAS e MAAS non hanno mostrato cambiamenti statisticamente significativi.

Nel caso della FAS, tale assenza di variazione può essere dovuta al fatto che la fatigue è un sintomo multifattoriale, particolarmente resistente al miglioramento a breve termine, e fortemente condizionato non solo dalla malattia stessa ma anche da fattori bio-psico-sociali oltre che farmacologici. Trattandosi di una patologia cronica e multiorgano, la fatigue tende molto spesso a persistere nel tempo, anche in presenza di interventi terapeutici mirati.

Per quanto riguarda la MAAS, invece, l'assenza di variazioni potrebbe riflettere la difficoltà nell'influenzare, nel breve periodo, aspetti legati alla consapevolezza e all'attenzione al momento presente, soprattutto in una popolazione con un lungo decorso di malattia, spesso provata da sofferenza fisica e psicologica. È possibile che

interventi più strutturati e prolungati nel tempo, come programmi specifici di mindfulness, siano necessari per determinare cambiamenti misurabili in questo ambito. Questi dati sottolineano quanto sia importante utilizzare strumenti di valutazione specifici per cogliere le modificazioni clinicamente rilevanti in ambiti ben definiti, come la funzione respiratoria e la capacità funzionale, che possono riflettere più direttamente e velocemente l'efficacia degli interventi terapeutici adottati. Inoltre, suggeriscono che per osservare cambiamenti più ampi e percepibili nella QoL generale potrebbe essere necessario incrementare il numero di sedute di PTRI con un monitoraggio più a lungo termine, associato ad approcci multidisciplinari mirati a gestire le molteplici dimensioni della malattia.

In questi pazienti i risultati sono coerenti con quanto già presente nella letteratura scientifica, secondo cui le IAA tendono a determinare miglioramenti nei domini più specifici della sintomatologia, mentre i questionari generici risultano meno sensibili nel rilevare tali cambiamenti, soprattutto in popolazioni con patologie croniche complesse come la SSc.

Studi precedenti su pazienti con SSc hanno riportato benefici in termini di riduzione di dolore, ansia e miglioramento delle capacità relazionali, aspetti che rientrano anch'essi nell'area del benessere soggettivo ma pur sempre legati a domini clinici specifici di malattia. Questo parallelamente alle evidenze raccolte in contesti neurologici che confermano come gli IAA possono influire positivamente sull'umore e sulla percezione dei sintomi. Inoltre, è da considerare che la mancata variazione nei punteggi dei questionari generici rilevata nel presente studio potrebbe indicare che tali strumenti non siano abbastanza sensibili o specifici per rilevare i cambiamenti prodotti da interventi non farmacologici, come la PTRI, che agiscono in maniera meno evidente, più sottile e multidimensionale sul benessere del paziente.

È importante sottolineare che le attività di PTRI sono state praticate durante le sedute di Day Hospital, effettuate mensilmente per la somministrazione della terapia infusiva vasoattiva necessaria al controllo della patologia di base.

La SSc è infatti caratterizzata da una grave vasculopatia, che richiede un trattamento vasodilatatore ad esempio con farmaci endovenosi (prostanoidi) funzionali alla prevenzione e alla gestione delle complicanze vascolari.

Questi ricoveri frequenti, sebbene in regime di Day Hospital, hanno un impatto

significativo sulla vita dei pazienti, influenzandone la sfera personale, familiare e lavorativa. Proprio per questo motivo, promuovere il benessere psico-fisico dei pazienti durante tali momenti risulta fondamentale.

È importante considerare i molteplici punti di forza che caratterizzano questo studio. In primo luogo, il numero di pazienti coinvolti è significativo, soprattutto considerando la rarità della malattia in esame. Inoltre, l'omogeneità del campione, con pazienti simili tra loro, rappresenta un ulteriore valore aggiunto, così come il fatto che ciascun partecipante ha completato l'intero percorso previsto dalle attività di PTRI ed ha compilato tutti i questionari richiesti, accompagnati da una valutazione accurata dei parametri vitali pre e post trattamento. Un elemento distintivo dello studio è inoltre rappresentato dalle attività stesse proposte dalla Scuola di PTRI, che vanno ben oltre la semplice interazione di gioco con il cane, integrando pratiche di respirazione e consapevolezza corporea per un'esperienza più completa e strutturata.

Tra i limiti dello studio si evidenziano il numero limitato di sedute e la breve durata del periodo di osservazione in cui esse si sono svolte; ampliare il periodo di osservazione consentirebbe sicuramente di indagare al meglio e con maggiore accuratezza le possibili variazioni dei parametri presi in esame per una patologia così complessa, multifattoriale e sfidante quale è la Sclerosi Sistemica.

## **7. CONCLUSIONI**

I risultati dello studio confermano l'efficacia della PTRI nel determinare effetti positivi a livello psico-fisico nei pazienti affetti da una malattia cronica come la SSc, complicata da ILD. I dati raccolti suggeriscono che la PTRI può rappresentare una terapia complementare all'interno di un approccio terapeutico integrato, contribuendo in particolare al miglioramento della sfera psico-emotiva dei pazienti, non solo in termini di percezione soggettiva del benessere, ma anche rispetto alla funzionalità e alla capacità di svolgere le normali attività quotidiane. Nel complesso, questi risultati attestano in modo solido l'efficacia dell'intervento proposto, rafforzandone il ruolo all'interno del più ampio percorso di Umanizzazione delle cure, che mira a mettere la persona al centro, favorendo un approccio più empatico, completo e orientato al benessere globale.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. ASMN Reggio Emilia. Lezione magistrale a Palazzo Rocca Saporiti: la sclerodermia, una malattia ancora misteriosa [Internet]. 2010 Feb 19 [cited 2025 Jun 24]. Available from: <https://web.archive.org/web/20150205233349/http://www.asmn.re.it/Sezione.jsp?titolo=lezione%20magistrale%20a%20palazzo%20rocca%20saporiti:%20la%20sclerodermia,%20una%20malattia%20ancora%20misteriosa&idSezione=6096>.
2. Patete A. Sclerosi sistemica, Mosca: “Una diagnosi precoce è fondamentale per ottenere una prognosi migliore” [Internet]. Osservatorio Malattie Rare. 2023 Dec 18 [cited 2025 Jun 24]. Available from: <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/sclerosi-sistemica/20438-sclerosi-sistemica-mosca-una-diagnosi-precoce-e-fondamentale-per-ottenere-una-prognosi-migliore>.
3. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):304–18. doi:10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
4. Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Nov;87(5):937–54. doi:10.1016/j.jaad.2021.10.065.
5. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685–99. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
6. Carcassi U. Trattato di reumatologia. Roma: Società Editrice Universo; 1993.
7. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(1):78-83. doi: 10.1007/s12016-010-8198-y.
8. Kucharz EJ, Kopeć-Mędrek M. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Aug;26(5):875–80. doi:10.17219/acem/64334.
9. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47. doi:10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24122180; PMCID: PMC3930146.

10. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2):139–53. doi:10.1097/00005792-200203000-00004.
11. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Mar;24(2):165-70. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8. PMID: 22269658.
12. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Feb;37(4):223-35. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.05.003. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17692364.
13. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine (Baltimore)*. 1980 Nov;59(6):393-408. doi: 10.1097/00005792-198011000-00001. PMID: 7442530.
14. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Sclerosi sistemica (sclerodermia). In: Robbins e Cotran - Le basi patologiche delle malattie: Patologia generale. 8° ed. Elsevier; pag. 218–21.
15. Gumkowska-Sroka O, Kotyla K, Kotyla P. Immunogenetics of Systemic Sclerosis. *Genes (Basel)*. 2024 May 5;15(5):586. doi:10.3390/genes15050586.
16. Arnett FC, Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):822-7. doi: 10.1136/ard.2009.111906. Epub 2009 Jul 12. PMID: 19596691; PMCID: PMC2916702.
17. Ishikawa Y, Terao C. Genetics of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2020 Oct;5(3):192-201. doi: 10.1177/2397198320913695. Epub 2020 Apr 19. PMID: 35382527; PMCID: PMC8922623.

18. Lescoat A, Rimar D, Farge D. Systemic sclerosis, silica exposure and cellular therapies: the sand in the gears? *Rev Med Interne*. 2024 Jul;45(7):431–6. doi: 10.1016/j.revmed.2024.02.003. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38395716.
19. Boulanger M, Bienvenu B, Marquignon M-F, Letourneux M, Clin B. Systemic sclerosis and occupational exposures: about a case in a driller-powderman [Article in French]. *Case Reports Rev Med Interne*. 2015 Aug;36(8):551–4. doi:10.1016/j.revmed.2014.09.003. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25541230.
20. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear antibodies in systemic sclerosis: an update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Feb;58(1):40–51. doi:10.1007/s12016-018-8718-8. PMID: 30607749.
21. Fox RI, Kang HI. Genetic and environmental factors in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 1992 Dec;4(6):857–61. PMID: 1457281
22. Bellando Randone S, Guiducci S, Matucci Cerinic M. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev*. 2008 Oct;8(1):36-40. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.022. Epub 2008 Aug 13. PMID: 18706530.
23. Jeong HY, Park JS, Woo JS, Lee KH, Choi JW, Kang HY, Na HS, Lee YS, Um IG, Park SH, Cho ML. SARS-CoV-2 spike protein accelerates systemic sclerosis by increasing inflammatory cytokines, Th17 cells, and fibrosis. *J Inflamm (Lond)*. 2023 Dec 21;20(1):46. doi:10.1186/s12950-023-00362-x. PMID: 38129904; PMCID: PMC10740237.
24. Soffritti I, D'Accolti M, Bini F, Mazziga E, Di Luca D, Maccari C, Arcangeletti M-C, Caselli E. Virus-induced microRNA modulation and systemic sclerosis disease. *Biomedicines*. 2024 Jun 19;12(6):1360. doi:10.3390/biomedicines12061360. PMID: 38927567; PMCID: PMC11202132.
25. Ferri C, Artoni E, Sighinolfi GL, Luppi F, Zelent G, Colaci M, Giuggioli D. High serum levels of silica nanoparticles in systemic sclerosis patients with occupational exposure: Possible pathogenetic role in disease phenotypes. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Dec;48(3):475-481. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.06.009. Epub 2018 Jun 24.
26. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, Dagna L, Riccieri V, Zanatta E, et al. CO-VID-19 and systemic sclerosis: clinicopathological implications from Italian

- nationwide survey study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Mar;3(3):e166-e168. doi:10.1016/S2665-9913(21)00007-2. Epub 2021 Jan 12.
27. Arvia R, Zakrzewska K, Giovannelli L, Ristori S, Frediani E, Del Rosso M, et al. Parvovirus B19 induces cellular senescence in human dermal fibroblasts: putative role in systemic sclerosis-associated fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 9;61(9):3864–74. doi:10.1093/rheumatology/keab904. PMID: 34888638; PMCID: PMC9434300.
  28. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci*. 2022 Mar;38(3):187-195. doi: 10.1002/kjm2.12505. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35234358; PMCID: PMC11896191.
  29. Truchetet ME, Brembilla NC, Chizzolini C. Current concepts on the pathogenesis of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Jun;64(3):262-283. doi: 10.1007/s12016-021-08889-8. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34487318; PMCID: PMC10167130.
  30. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Dec;2(12):679-85. doi: 10.1038/ncprheum0346. PMID: 17133253.
  31. Kahaleh B. Lymphocyte interactions with the vascular endothelium in systemic sclerosis. *Clin Dermatol*. 1994 Jul-Sep;12(3):361-7. doi: 10.1016/0738-081x(94)90288-7. PMID: 7954194.
  32. Carvalho D, Savage CO, Black CM, Pearson JD. IgG antiendothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. Induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium-derived cytokines. *J Clin Invest*. 1996 Jan 1;97(1):111-9. doi: 10.1172/JCI118377. PMID: 8550821; PMCID: PMC507068.
  33. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, Alvaro S, Ruscitti P, Giacomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011 Aug;10(10):590-4. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.019. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21549861.

34. Jelaska A, Arakawa M, Broketa G, Korn JH. Heterogeneity of collagen synthesis in normal and systemic sclerosis skin fibroblasts. Increased proportion of high collagen-producing cells in systemic sclerosis fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 1996 Aug;39(8):1338-46. doi: 10.1002/art.1780390811. PMID: 8702442.
35. Di Benedetto P, Ruscitti P, Liakouli V, Cipriani P, Giacomelli R. The vessels contribute to fibrosis in systemic sclerosis. *Isr Med Assoc J.* 2019 Jul;21(7):471-4. PMID: 31507123.
36. Ntelis K, Bogdanos D, Dimitroulas T, Sakkas L, Daoussis D. Platelets in Systemic Sclerosis: the Missing Link Connecting Vasculopathy, Autoimmunity, and Fibrosis? *Curr Rheumatol Rep.* 2019 Mar 4;21(5):15. doi: 10.1007/s11926-019-0815-z. PMID: 30830444.
37. Kahaleh MB, Osborn I, Leroy EC. Elevated levels of circulating platelet aggregates and beta-thromboglobulin in scleroderma. *Ann Intern Med.* 1982 May;96(5):610-3. doi: 10.7326/0003-4819-96-5-610. PMID: 6176160.
38. Yang C, Tang S, Zhu D, Ding Y, Qiao J. Classical disease-specific autoantibodies in systemic sclerosis: clinical features, gene susceptibility, and disease stratification. *Front Med (Lausanne).* 2020 Nov 19;7:587773. doi: 10.3389/fmed.2020.587773. PMID: 33330547; PMCID: PMC7710911.
39. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020 Feb;34(1):101474. doi:10.1016/j.berh.2019.101474. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32007400.
40. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020 Mar;19(3):102458. doi:10.1016/j.autrev.2020.102458.
41. Giuggioli D, Manfredi A, Lumetti F, Colaci M, Ferri C. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies: our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2018 Feb;17(2):155-64. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.020. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29196241.

42. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Feb;40(1):87-102. doi: 10.1016/j.rdc.2013.10.007. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24268011.
43. Hung G, Mercurio V, Hsu S, Mathai SC, Shah AA, Mukherjee M. Progress in Understanding, Diagnosing, and Managing Cardiac Complications of Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Dec 7;21(12):68. doi: 10.1007/s11926-019-0867-0. PMID: 31813082; PMCID: PMC11151284.
44. Gyger G, Baron M. Systemic sclerosis: gastrointestinal disease and its management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Aug;41(3):459-73. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.007. Epub 2015 May 23. PMID: 26210129.
45. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Nov;20(6):692-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283108df7. PMID: 18946330.
46. Chung WS, Lin CL, Sung FC, Hsu WH, Yang WT, Lu CC, Kao CH. Systemic sclerosis increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep;53(9):1639-45. doi: 10.1093/rheumatology/keu133. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24717920.
47. Fallahi P, Ruffilli I, Giuggioli D, Colaci M, Ferrari SM, Antonelli A, Ferri C. Associations between systemic sclerosis and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Oct 3;8:266. doi: 10.3389/fendo.2017.00266. eCollection 2017. PMID: 29042859; PMCID: PMC5632355.
48. Kubo S, Tanaka Y. Usefulness of nailfold videocapillaroscopy for systemic sclerosis. *Inflamm Regen*. 2016 Apr 25;36:5. doi:10.1186/s41232-016-0001-x.
49. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1):35-42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005. PMID: 16084222.
50. Hetzer S, Buhren BA, Schrumpf H, Bölke E, Meller S, Kammers K, et al. Retrospective analysis of the frequency of centropalmar telangiectasia in systemic sclerosis patients treated with bosentan or ilomedin. *Eur J Med Res*. 2014 Jan 10;19:2. doi:10.1186/2047-783X-19-2.
51. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease.

- Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar 15;201(6):650-660. doi: 10.1164/rccm.201903-0563CI. PMID: 31841044; PMCID: PMC7068837.
52. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1809–15. doi:10.1136/ard.2009.114264. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20551155.
  53. Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023 Apr;19(4):212-226. doi: 10.1038/s41584-023-00909-5. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36849541; PMCID: PMC9970138.
  54. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Čolić J, Santiago T, Suliman YA, Matucci-Cerinic M, Gabrielli A, Distler O, Hoffmann-Vold A-M, Castellví I, Balbir-Gurman A, Vonk M, Ananyeva L, Rednic S, Tarasova A, Ostojic P, Boyadzhieva V, El Aoufy K, Farrington S, Galetti I, Denton CP, Kowal-Bielecka O, Mueller-Ladner U, Allanore Y. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2025 Jan;84(1):29-40. doi: 10.1136/ard-2024-226430. Epub 2025 Jan 2. PMID: 39874231.
  55. McMahan ZH, Volkman ER. An update on the pharmacotherapeutic options and treatment strategies for systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Nov;21(16):2041-2056. doi: 10.1080/14656566.2020.1793960. PMID: 32674612; PMCID: PMC7913471.
  56. Sobolewski P, Maślińska M, Wiczorek M, Łagun Z, Malewska A, Roszkiewicz M, et al. Systemic sclerosis – multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia.* 2019;57(4):221-233. doi: 10.5114/reum.2019.87619. PMID: 31548749; PMCID: PMC6753596.
  57. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016 Sep;4(9):708-19. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7. PMID: 27469583; PMCID: PMC5014629.

58. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2630-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4. PMID: 27156934.
59. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718-27. doi: 10.1056/NEJMoa1908681. PMID: 31566307.
60. Bruera S, Sidanmat H, Molony DA, Mayes MD, Suarez-Almazor ME, Krause K, Lopez-Olivo MA. Stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jul 29;7(7):CD011819. doi: 10.1002/14651858.CD011819.pub2. PMID: 35904231; PMCID: PMC9336163
61. Storti G, Foti R, Foti R, Palmesano M, Patacchiola M, Incognito D, Cervelli G, Longo B, Scioli MG, Fiorelli E, Terriaca S, Lisa A, Kim BS, Orlandi A, Cervelli V. A comprehensive exploration of the biological effects of adipose-derived stem cells in the treatment of systemic sclerosis. *Cells*. 2025 Mar 19;14(6):458. doi: 10.3390/cells14060458. PMID: 40136706; PMCID: PMC11941144.
62. Maria ATJ, Maumus M, Le Quellec A, Jorgensen C, Noël D, Guilpain P. Adipose-derived mesenchymal stem cells in autoimmune disorders: state of the art and perspectives for systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Apr;52(2):234-259. doi: 10.1007/s12016-016-8552-9. PMID: 27207172.
63. Baun MM, Bergstrom N, Langston NF, Thoma L. Physiological effects of human/companion animal bonding. *Nurs Res*. 1984 May-Jun;33(3):126–9. PMID: 6563527.
64. Vormbrock JK, Grossberg JM. Cardiovascular effects of human-pet dog interactions. *J Behav Med*. 1988 Oct;11(5):509–17. doi:10.1007/BF00844843. PMID: 3236382.
65. Steff K, Grasemann M, Ostermann K, Goretzki SC, Rath PM, Reinhardt D, et al. Feasibility, efficacy, and safety of animal-assisted activities with visiting

- dogs in inpatient pediatric oncology. *World J Pediatr*. 2024 Sep;20(9):915-924. doi: 10.1007/s12519-024-00829-8. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39112809; PMCID: PMC11422466.
66. Gilmer MJ, Baudino MN, Goddard AT, Vickers DC, Akard TF. Animal-assisted therapy in pediatric palliative care. *Nurs Clin North Am*. 2016 Sep;51(3):381–95. doi:10.1016/j.cnur.2016.05.007.
  67. Mahoney AB, Akard TF, Cowfer BA, Dietrich MS, Newton JL, Gilmer MJ. Impact of animal-assisted interaction on anxiety in children with advanced cancer and their caregivers. *J Palliat Med*. 2024 Jan;27(1):75-82. doi: 10.1089/jpm.2023.0091. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37751186; PMCID: PMC10790544.
  68. Cole KM, Gawlinski A, Steers N, Kotlerman J. Animal-assisted therapy in patients hospitalized with heart failure. *Am J Crit Care*. 2007 Nov;16(6):575–85; quiz 586; discussion 587–8. PMID: 17962502.
  69. Richeson NE. Effects of animal-assisted therapy on agitated behaviors and social interactions of older adults with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2003 Nov-Dec;18(6):353-8. doi: 10.1177/153331750301800610. PMID: 14682084; PMCID: PMC10833706.
  70. Lai NM, Chang SMW, Ng SS, Tan SL, Chaiyakunapruk N, Stanaway F. Animal-assisted therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 25;2019(11):CD013243. doi: 10.1002/14651858.CD013243.pub2. PMID: 31763689; PMCID: PMC6953240.
  71. Boldig CM, Butala N. Pet therapy as a nonpharmacological treatment option for neurological disorders: a review of the literature. *Cureus*. 2021 Jul 4;13(7):e16167. doi: 10.7759/cureus.16167. PMID: 34367777; PMCID: PMC8336327.
  72. Moretti F, De Ronchi D, Bernabei V, Marchetti L, Ferrari B, Forlani C, Negretti F, Sacchetti C, Atti AR. Pet therapy in elderly patients with mental illness. *Psychogeriatrics*. 2011 Jun;11(2):125-9. doi: 10.1111/j.1479-8301.2010.00329.x. Epub 2010 Sep 14. PMID: 21707862.
  73. PTRI. Operatore negli interventi assistiti con gli animali (IAA) – Pet Therapy [Internet]. PTRI®; c2023 [cited 2025 Jun 18]. Available from:

<https://www.ptri.it/operatore-negli-interventi-assistiti-con-gli-animali-iaa-pet-therapy/>.

74. PTRI. Mindfulness e compassione ambientale [Internet]. PTRI®; c2024 [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.ptri.it/mindfulness-compassion-ambientale/>.
75. Rehn AK, Caruso VR, Kumar S. The effectiveness of animal-assisted therapy for children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2023 Feb;50:101719. doi: 10.1016/j.ctcp.2022.101719. Epub 2023 Jan 1. PMID: 36599281.
76. Fiori G, Marzi T, Bartoli F, Bruni C, Ciceroni C, Palomba M, Zolferino M, Corsi E, Galimberti M, Moggi Pignone A, Viggiano MP, Guiducci S, Calamai M, Matucci-Cerinic M. The challenge of pet therapy in systemic sclerosis: evidence for an impact on pain, anxiety, neuroticism and social interaction. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36 Suppl 113(4):135-141. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30277859.
77. Ein N, Li L, Vickers K. The effect of pet therapy on the physiological and subjective stress response: A meta-analysis. *Stress Health*. 2018 Oct;34(4):477-489. doi: 10.1002/smi.2812. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29882342.
78. Bert F, Gualano MR, Camussi E, Pieve G, Voglino G, Siliquini R. Animal assisted intervention: A systematic review of benefits and risks. *Eur J Integr Med*. 2016 Oct;8(5):695-706. doi: 10.1016/j.eujim.2016.05.005. Epub 2016 May 20. PMID: 32362955; PMCID: PMC7185850.
79. Congresso Italiano Reumatologia SIR 2024.
80. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83. PMID: 1593914.
81. Cossutta R, Zeni S, Soldi A, Colombelli P, Belotti Masserini A, Fantini F. Evaluation of quality of life in patients with systemic sclerosis by administering the SF-36 questionnaire [Article in Italian]. *Reumatismo*. 2002 Apr-Jun;54(2):122-7. doi:10.4081/reumatismo.2002.122. PMID: 12105680.

82. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol*. 1998 Nov;51(11):1025-36. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00094-8. PMID: 9817120.
83. FisioScience. SF-36 Questionnaire. FisioScience. [Internet]. Pubblicato circa 3,3 anni fa [cited 2025 Jun 24]. Disponibile da: <https://www.fisioscience.it/scale-valutazioni/sf-36/>.
84. La Montagna G, Cuomo G, Chiarolanza I, Ruocco L, Valentini G. [HAQ-DI Italian version in systemic sclerosis]. *Reumatismo*. 2006 Apr-Jun;58(2):112-5. Italian. doi: 10.4081/reumatismo.2006.112. PMID: 16829988.
85. Università degli Studi di Trieste. Health Assessment Questionnaire (HAQ) [Internet]. Moodle@Units; [citato 2025 giu 24]
86. Ranza R, Marchesoni A, Calori G, Bianchi G, Braga M, Canazza S, Canesi B, Fumagalli M, Mastaglio C, Mathieu A, et al. The Italian version of the Functional Disability Index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Mar-Apr;11(2):123-8. PMID: 8508554.
87. Almeida C, Almeida I, Vasconcelos C. Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2015 Dec;14(12):1087–96. doi:10.1016/j.autrev.2015.07.012. PMID: 26212726.
88. Basaran E, Temiz Karadag D, Cakir O, Gokcen N, Yazici A, Cefle A. Divergent perspectives: exploring the relationships between St. George's Respiratory Questionnaire and outcome measures in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2024 May;43(5):1647-56. doi: 10.1007/s10067-024-06950-3. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38573479.
89. Barr JT, Schumacher GE, Freeman S, LeMoine M, Bakst AW, Jones PW. American translation, modification, and validation of the St. George's Respiratory Questionnaire. *Clin Ther*. 2000 Sep;22(9):1121-45. doi: 10.1016/S0149-2918(00)80089-2. PMID: 11048909.
90. Jones PW, Forde Y. St George's Respiratory Questionnaire Manual. Version 2.4. London: St George's University of London; 2022 Mar. Available from: <https://www.sgul.ac.uk/research/research-operations/research->

administration/st-georges-respiratory-questionnaire/docs/SGRQ-Manual-March-2022.pdf.

91. Drent M, Lower EE, De Vries J. Scala di valutazione della stanchezza persistente: Fatigue Assessment Scale (FAS) [Internet]. 2012 [cited 2025 Jun 24].
92. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J*. 2012 Jul;40(1):255-63. doi: 10.1183/09031936.00002512. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22441750.
93. De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol*. 2004 Sep;9(Pt 3):279-91. doi: 10.1348/1359107041557048. PMID: 15296678.
94. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003 Apr;54(4):345-52. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00392-6. PMID: 12670612.
95. StuDocu. MAAS – Scale di Consapevolezza e Attenzione Giornaliera. MAAS – appunti – Mindful Attention Awareness Scale. [Internet].
96. Carlson LE, Brown KW. Validation of the Mindful Attention Awareness Scale in a cancer population. *J Psychosom Res*. 2005 Jan;58(1):29-33. doi: 10.1016/j.jpsychores.2004.04.366. PMID: 15771867.
97. Brown KW, Ryan RM. The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being. *J Pers Soc Psychol*. 2003 Apr;84(4):822-48. doi: 10.1037/0022-3514.84.4.822. PMID: 12703651.