

# LE VASCULITI

a cura del Dr. Lorenzo Leveggi  
U.O. Medicina Interna Ospedale Alto Garda e Ledro -ARCO- (TN)  
e del Dott. Giuseppe Paolazzi  
UO Reumatologia Ospedale Santa Chiara Trento

Le vasculiti rappresentano un gruppo di patologie caratterizzate da processo infiammatorio e necrotico dei vasi sanguigni, sia arteriosi che venosi, di diverso calibro e di qualsiasi distretto corporeo. L'infiammazione determina ostruzione del vaso interessato e talora alterazioni in senso aneurismatico (dilatazione vaso) con lesioni ischemico-emorragiche degli organi colpiti dal processo infiammatorio.

Dal punto di vista clinico si può assistere ad un'ampia sovrapposizione di sintomi che si presentano il più delle volte in maniera aspecifica e sono rappresentati da febbre, calo ponderale, astenia, dolori articolari diffusi, manifestazioni cutanee, ecc.

Nel corso degli anni si è reso necessario operare delle classificazioni delle vasculiti dal momento che, pur avendo una sintomatologia simile, riconoscono meccanismi patogenetici molto differenti che implicano una diversa risposta alle terapie ed una diversa gravità della prognosi.

## Come vengono classificate?

Varie e complesse sono le classificazioni proposte. Una delle più usate è la classificazione a seconda del diametro del vaso colpito: **primarie predominanti dei grossi vasi, predominanti medi vasi, predominanti piccoli vasi** o **secondarie a connettiviti, ad artrite reumatoide, a malattie intestinali, a neoplasie, a infezioni, a farmaci.**

## CLASSIFICAZIONE DELLE VASCULITI PROPOSTA DA LIE

### VASCULITI PRIMITIVE

#### Con interessamento dei vasi di grosso calibro:

- Arterite di Takayasu
- Arterite temporale a cellule giganti
- Angite isolata del SNC

#### Con interessamento predominante dei vasi di medio e piccolo calibro

- Poliarterite nodosa

- Sindrome di Churg-Strauss
- Granulomatosi di Wegener

### **Con interessamento predominante dei vasi di piccolo calibro**

- Poliangerite microscopica
- Porpora di Henoch- Schonlein
- Angioite cutanea leucocitoclastica

### **Miscellanea:**

- Malattia di Burger
- Sindrome di Cogan
- Malattia di Kawasaki

## **VASCULITI SECONDARIE**

- ad infezioni
- a malattie del tessuto connettivo
- ad ipersensibilità da farmaci
- a crioglobulinemia mista essenziale
- a neoplasie maligne
- vasculite orticarioide ipocomplementemica
- a trapianto d'organo
- sdr. pseudo-vasculitica (mioma, endocardite, sindrome di Sneddon).

## **CLASSIFICAZIONE DI CHAPEL-HILL** **(Consensus Conference Chapel-Hill 1992)**

### **VASCULITI DEI VASI DI GROSSO CALIBRO**

- Arterite temporale a cellule giganti: arterite granulomatosa dell'aorta e delle sue branche maggiori con predilezione dei rami extracranici della carotide. Spesso coinvolge l'arteria temporale. Normalmente colpisce i pazienti con età superiore ai 50 anni e spesso si associa con la polimialgia reumatica (PMR).
- Arterite di Takayasu: arterite a carattere granulomatoso dell'aorta e delle sue branche maggiori. Solitamente colpisce soggetti con età inferiore ai 50 anni.

### **VASCULITI DEI VASI DI MEDIO CALIBRO**

- Poliarterite nodosa: flogosi necrotizzante delle arterie di piccolo e medio calibro, senza glomerulonefrite o vasculite delle arteriole, capillari o venule.

- Malattia di Kawasaki: arterite con coinvolgimento dei vasi di grosso, medio e piccolo calibro associata a sindrome linfonodale mucocutanea. Le coronarie sono spesso coinvolte. Coinvolge solitamente l'età pediatrica.

## VASCULITI DEI VASI DI PICCOLO CALIBRO

- Granulomatosi di Wegener: flogosi granulomatosa con interessamento delle vie respiratorie e vasculite necrotizzante dei vasi di piccolo e medio calibro (capillari, venule, arteriole ed arterie). E' frequente la glomerulonefrite necrotizzante.
- Sindrome di Churg-Strauss: flogosi granulomatosa eosinofila con interessamento del tratto respiratorio e vasculite necrotizzante dei vasi di piccolo e medio calibro associata ad asma ed eosinofilia.
- Poliangiite microscopica: vasculite necrotizzante con scarso o assente deposito di immunocomplessi (nei capillari, venule od arteriole). Può rilevarsi la presenza di arterite necrotizzante dei vasi di piccolo o medio calibro. Molto frequente la glomerulonefrite necrotizzante. Spesso è presente una capillarite polmonare.
- Porpora di Henoch-Schonlein: vasculite con predominante deposito di IgA con interessamento dei vasi di piccolo calibro (capillari, venule, arteriole). Tipicamente coinvolge la cute, l'intestino, i reni ed è associata con artralgie e artriti.
- Vasculite da crioglobulinemia mista essenziale: vasculite con deposito di immunocomplessi costituiti da crioglobuline a livello dei vasi di piccolo calibro (capillari, venule, arteriole) associata a presenza di crioglobuline sieriche. Sono spesso coinvolti la cute e i reni.
- Angite cutanea leucocitoclastica: angite leucocitoclastica senza vasculite sistemica o glomerulonefrite.

Per **VASI DI GRANDE CALIBRO**: si intendono aorta e branche maggiori dirette verso i distretti corporei maggiori (alle estremità, alla testa ed al collo).

Per **VASI DI MEDIO CALIBRO** si intendono i vasi viscerali maggiori (arterie renali, coronarie e arterie mesenteriche).

Per **VASI DI PICCOLO CALIBRO**: capillari, venule arteriole di arterie intraparenchimali distali in connessione con le arteriole.

## Quale la fisiopatologia e la patogenesi?

La maggior parte delle vasculiti è mediata da reazioni immunopatologiche (autoimmuni):

- formazione e deposito di immunocomplessi
- alterazioni della risposta immunitaria cellulomediata con formazione di granulomi

- processi autoanticorpali diretti contro le cellule endoteliali
- meccanismi autoanticorpali nei confronti dei leucociti dei neutrofili
- agenti infettivi
- cellule tumorali.

Un ruolo importante è svolto dalle cellule endoteliali in risposta a stimoli di varia natura prevalentemente immunologici che secernono numerose citochine e altri mediatori dell'infiammazione che esprimono sulla loro superficie svariate molecole di adesione e modulano l'equilibrio tra i meccanismi della coagulazione e dell'anticoagulazione intravascolare.

La più frequente reazione immunopatologica è quella mediata da **IMMUNOCOMPLESSI** con componente anticorpale di tipo IgG, IgA o IgM. Una volta formati gli immunocomplessi si depositano nella parete dei vasi (generalmente nei punti di biforcazione) e quindi attivano la produzione di sostanze di attivazione per i polimorfonucleati i quali a loro volta fagocitano gli immunocomplessi liberando enzimi (in particolare elastasi e collagenasi) che assieme ad altri mediatori sono responsabili del processo infiammatorio.

Gli immunocomplessi possono anche intervenire direttamente nel danno vasale attraverso il loro legame con recettori presenti sulla superficie di monociti e granulociti con conseguente rilascio di citochine ed attivazione cellulare e conseguente danno della parete vasale.

Esiste poi un **meccanismo cellulo-mediato** che comporta l'interazione tra antigeni e linfociti sensibilizzati con successivo rilascio di numerose linfocine che richiamano e attivano i macrofagi. Tali enzimi lisosomiali si trasformano in cellule epitelioidi ed in cellule giganti multinucleate con danno della parete vascolare e formazione di granulomi (vasculite di Churg-Strauss, vasculite di Wegener).

Un altro meccanismo è costituito da **anticorpi diretti contro antigeni delle cellule endoteliali (AECA)**. Si tratta di anticorpi aspecifici che si ritrovano molto frequentemente nelle vasculiti primitive come la vasculite di Wegener, la poliangeite microscopica, la malattia di Kawasaki, l'artrite reumatoide, il Lupus Eritematoso Sistemico e la Sclerodermia.

Altro meccanismo coinvolto è rappresentato da **anticorpi diretti contro antigeni dei neutrofili** e chiamati **ANCA** (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies) con successiva liberazione di enzimi in grado di produrre danno cellulare e quindi infiammazione. Dal punto di vista laboratoristico gli ANCA si dimostrano, attraverso tecniche di immunofluorescenza diretta (IFI), in due forme principali c-ANCA e p-ANCA. Gli ANCA si riscontrano nell'80% circa dei soggetti affetti da Granulomatosi di Wegener di tipo sistemico, nel 50% dei casi con forme localizzate e nel 50-60% dei casi di poliangeite microscopica e di vasculite di Churg-Strauss

Il danno della parete vasale può anche essere causato da **agenti infettivi** attraverso 3 meccanismi principali:

- effetti tossici diretti,
- espressione di antigeni estranei sulle cellule endoteliali con conseguente stimolazione di risposte immunitarie cellulomediatae o umorali,
- formazione di immuno-complessi contenenti antigeni infettivi (quali HIV, HTLV-1, rickettsia, herpes virus varicella, herpes simplex e CMV, virus dell'epatite B e C).

Il danno della parete vasale può essere mediato da **cellule tumorali** come nel caso della leucemia a cellule cappingate, in alcune forme di poliartrite nodosa (PAN), nella malattia di Hodgkin, in alcune vasculiti granulomatose. Il meccanismo potrebbe essere legato a deposizione di immunocomplessi contenenti antigeni tumorali o a seguito di invasione diretta della parete vasale da parte delle cellule tumorali stesse.

### Ci sono sintomi di orientamento?

Come abbiamo detto la sintomatologia generale può essere aspecifica e comune alle varie forme.

Alcune caratteristiche peraltro facilitano l'orientamento diagnostico con manifestazioni tipiche a seconda del diametro vasale.

Nelle vasculiti **dei grossi vasi** si riscontrano claudicatio agli arti (dolore dopo cammino), pressione arteriosa diversa tra i due arti, assenza di polsi periferici, soffi vascolari, dilatazione aorta. In quelle dei **medi vasi** è possibile il riscontro di noduli cutanei, di ulcere, di livedo reticularis, di gangrena digitale, di microaneurismi, di mononevrite multipla. Nelle vasculiti dei piccoli vasi è comune il riscontro di porpora, di lesioni vescicolo-bollose, di orticaria, di glomerulonefrite, di emorragia alveolare (emorragia polmonare), di granulomi (noduli) cutanei extravascolari necrotizzanti, di emorragie a fiamma (spesso a livello ungueale), di scleriti-episcleriti-uveiti (infiammazione dell'occhio).

Le manifestazioni generali comuni sono la febbre, la perdita di peso, la presenza di artralgie-artriti, la astenia (stanchezza).

Esistono dei precisi criteri classificativi per le varie forme. Per l'orientamento diagnostico devono essere peraltro considerati una serie di dati comprendenti la grandezza vasi, il dato epidemiologico, l'età, il sesso, la sede e tipo di impegno d'organo, la presenza di granulomi, il tipo di risposta immune, il *tipo* di istologia, la presenza degli ANCA, la presenza di specifiche infezioni (HCV-HBV).

Anche il tropismo d'organo (l'organo maggiormente colpito) è importante per l'orientamento. Se colpite le vie respiratorie, il polmone ed il rene, è possibile l'orientamento verso un **Wegener**; se c'è interessamento del polmone con emorragia alveolare e rene è possibile un orientamento verso la **micropoliangiite**; se c'è storia di asma bronchiale, di eosinofilia (aumento eosinofili nel sangue), se c'è assenza di impegno renale e presenza di coinvolgimento del sistema nervoso specie periferico è possibile l'orientamento verso un **Churg Strauss**; se c'è dolore testicolare, aumento pressione arteriosa, neuropatia periferica possibile l'orientamento verso una **panarterite nodosa**.

## **E' utile il laboratorio?**

Si. Le indagini di base (VES, PCR, emocromo con formula, urine, elettroforesi sieroproteine, C3, C4, creatinina, AST, ALT, ferritina,) possono supportare l'orientamento verso una forma infiammatoria sistemica. La positività di esami autoimmunitari specifici (in particolare ANCA, FR, ANA, ENA, anticorpi contro la membrana basale dei glomeruli renali, virologici per virus B e C) possono orientare verso una diagnosi specifica. In particolare rivestono molta importanza in alcuni tipi di vasculite gli ANCA che sono anticorpi contro granuli contenuti nei neutrofili (una cellula del sangue). Tali anticorpi sono non solo utili nella diagnosi di queste vasculiti ma possono anche venire utilizzati nel follow up per sospettare (in caso di variazione del loro titolo) la recidiva di malattia. Le vasculiti che hanno positività degli ANCA sono chiamate anche ANCA associate e sono in particolare il Wegener, il Churg Strauss e la micropoliangioite.

## ***La gravità è sempre uguale nelle varie vasculiti?***

No. Ci sono gravità diverse con forme limitate, non diffuse e forme gravi con impegno di organi vitali. In linea generale l'impegno cardiaco, l'impegno renale con proteinuria sopra il grammo nelle 24 ore o con insufficienza renale (creatinina maggiore di 1.5 mg/dL), l'impegno gastroenterico e l'impegno del sistema nervoso centrale identificano le forme piu' gravi.

E' molto importante definire ***l'aggressività di una vasculite per instaurare una terapia precoce efficace al fine*** di controllare rapidamente la malattia e ***migliorare la mortalità (6-20% a 5 anni*** con terapia aggressiva contro una bassa sopravvivenza senza terapia aggressiva).

La qualità di vita è peraltro spesso bassa, con **ricadute** (non infrequenti) e comorbilità cronica (legata anche ai farmaci) ancora frequenti.

## **Quale la terapia?**

La terapia dipende dal tipo di vasculite e dall'organo che questa ha interessato; se questo è un organo vitale chiaramente la terapia dovrà essere più aggressiva rispetto ad un interessamento di un organo non vitale come ad esempio la cute.

Uno dei farmaci maggiormente usati nelle vasculiti maggiori è la ciclofosfamide, un immunosoppressore alchilante che può essere usato in boli ev o per via orale. La ciclofosfamide è adoperata, associata al cortisone ad alte dosi, per cercare di indurre la remissione della malattia. Una volta ottenuta la remissione la terapia viene poi proseguita per alcuni anni con farmaci adatti per il "mantenimento" della remissione. Tra i piu' usati la azatioprina. Il cortisonico, come già detto, viene adoperato a dosi

elevate inizialmente e poi progressivamente ridotto fino a sospensione. In alcuni casi gravissimi è contemplato, accanto allo steroide ed alla ciclofosfamide, l'utilizzo della plasmateresi. Un'altra terapia possibile in alcune forme, specie se coinvolgimento del sistema nervoso periferico, è quella con immunoglobuline ev ad alte dosi.

Nelle vasculiti minori, dove non vi è interessamento di organi vitali, spesso è sufficiente una terapia a base di steroidi a medio alto dosaggio con riduzione progressiva della dose.

## Principali vasculiti

### POLIARTERITE NODOSA

Originariamente descritta da Kussmaul-Maier si tratta di una vasculite necrotizzante che interessa arterie muscolari di piccolo e medio calibro di qualsiasi organo ad eccezione del polmone che è raramente interessato. È una malattia piuttosto rara con incidenza annuale di 0.7/100.000 e prevalenza 6.3/100.000. Tali dati aumentano in zone ad alta endemia per infezione da HBV come tra gli Eschimesi dell'Alaska. Il rapporto maschi-femmine di 2:1 con prevalenza nella quarta e quinta decade di vita. Interessa tutti i gruppi razziali.

Le cause della malattia restano al momento pressoché sconosciute anche se dal punto di vista della patogenesi si pensa siano coinvolti immunocomplessi.

Gli antigeni coinvolti possono essere virali (in particolare virus dell'epatite B) o endogeni (malattie del tessuto connettivo?, neoplasie?)

Manifestazioni cliniche: accanto a sintomi poco specifici quali astenia, iperpiressia, calo ponderale, ci possono essere manifestazioni correlate al coinvolgimento di determinati organi bersaglio: glomerulonefrite necrotizzante per interessamento dei **reni**, insufficienza cardiaca o infarto miocardico per coinvolgimento del **cuore**.

Frequente **l'interessamento articolare** con artrite non erosiva in circa la metà dei pazienti.

Nel 50% dei casi è coinvolto **l'apparato digerente** con dolore addominale, diarrea mucosanguinolenta fino a quadri di perforazione intestinale e peritonite. Tipico è **l'interessamento neurologico** con un quadro di mononeurite multipla dovuta all'interessamento dei vasa nervorum e caratterizzata da disturbi sensitivi (parestesie) e motori in un territorio di un nervo periferico degli arti. Poiché sono interessati vari tronchi nervosi in maniera asimmetrica si parla di mononeurite multipla; più rara la polineuropatia.

L'interessamento della **cute** si traduce in manifestazioni quali porpora palpabile; livedo reticularis, noduli eritematosi e dolenti.

Può esservi un coinvolgimento oculare con scleriti, coroiditi, iridociclit, neurite ottica e infarto della retina.

Le alterazioni degli esami di laboratorio sono poco significative. In circa ¼ dei pazienti c'è positività per il virus dell'epatite B. Gli indici di infiammazione sono più o

meno aumentati, vi è anemia, trombocitosi e leucocitosi neutrofila. Possono esserci segni dell'interessamento renale con proteinuria, microematuria, leucocituria, ipercreatininemia. Può, inoltre, esserci ipocomplementemia, presenza di immunocomplessi e crioglobuline e positività per il fattore reumatoide. Gli anticorpi antinucleo e gli ANCA sono generalmente negativi.

#### **Criteri classificativi: ACR 1990**

- perdita di peso > 4kg,
- livedo reticularis,
- dolore o dolrabilità testicolare,
- mialgia o astenia,
- mono o polineuropatia,
- ipertensione sistolica > 90 mmHg,
- iperazotemia > 40 mg/dl, ipercreatininemia >1.5 mg/dl,
- positività sierica per antigeni o anticorpi dell' epatite B
- anormalità arteriografiche,
- presenza di granulociti o infiltrato linfocitario misto alla biopsia di un'arteria di medio o piccolo calibro.

La presenza di 3 o più criteri permette di classificare il paziente come affetto da PAN.

La diagnosi si avvale della biopsia e/o dell' arteriografia.

La prognosi varia in funzione dell'impegno d'organo.

Se non trattata la sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 15%.

Dal punto di vista terapeutico si utilizzano cortisonici ad alte dosi associati a farmaci immunosoppressori (in particolare ciclofosfamide).

### **POLIANGIOITE MICROSCOPICA**

Vasculite ad interessamento delle arterie di piccolo calibro (capillari, venule e arteriose) e caratterizzata clinicamente da glomerulonefrite in aggiunta alle manifestazioni della Poliartrite nodosa (PAN). Tipico è l'interessamento renale con glomerulonefrite necrotizzante focale segmentaria (GNFS) che conduce frequentemente ad insufficienza renale e può richiedere l'emodialisi.

In un terzo dei casi si assiste ad interessamento polmonare caratterizzato da emorragia alveolare,

Dal punto di vista laboratoristico a differenza della poliartrite nodosa è frequente la positività per ANCA (anti-mieloperossidasi) presenti nel 50-80% dei casi.

### **SINDROME DI CHURG-STRAUSS**

Rara malattia caratterizzata dall'associazione di vasculite sistemica necrotizzante e granulomatosa , eosinofilia ed asma bronchiale

Colpisce vari organi ed apparati in particolare quello respiratorio. L'età media di esordio è intorno ai 40 anni con lieve prevalenza del sesso maschile

Eziopatogenesi non nota. Sono sospettati fattori allergici o infettivi (Aspergillus, Trichinella) in grado di innescare meccanismi quali reazioni da immunocomplessi. Un altro meccanismo implicato potrebbe essere attribuito agli ANCA (in particolare i p-ANCA).

Manifestazioni cliniche:

- sintomi aspecifici (astenia, febbre, perdita di peso)
- rinite allergica
- asma bronchiale
- sintomi respiratori: tosse poco produttiva
- manifestazioni cutanee: porpora o noduli
- mononeurite multipla
- manifestazioni articolari: artralgie o artriti
- insufficienza cardiaca

Agli esami ematici riscontro di eosinofilia (nell'85% dei casi); aumento delle IgE sieriche, presenza di immunocomplessi. Nel 70% dei casi positività per i p-ANCA. Alla radiografia del torace presenza di infiltrati fugaci a chiazze o diffusi; talora si rende necessaria la biopsia polmonare o vascolare.

Criteri classificativi

- Asma bronchiale
- Eosinofilia >10%
- Mono o polineuropatia
- Infiltrati polmonari fugaci
- Anormalità dei seni paranasali e infiltrati eosinofili alla biopsia vascolare

Terapia: cortisonici associati a immunosoppressori (in particolare ciclofosfamide).

## **GRANULOMATOSI DI WEGENER**

Vasculite caratterizzata da lesioni vascolari necrotizzanti e granulomatose a carico dell'apparato respiratorio e da glomerulonefrite. E' una malattia rara (4 casi per milione) con prevalenza del sesso maschile attorno alla IV e V decade di vita.

Non è nota l'eziopatogenesi ma è ipotizzata una reazione da ipersensibilità (fattori eziologici sconosciuti potrebbero indurre una reazione anticorpale con successiva formazione di immunocomplessi patogeni), il coinvolgimento dell'immunità cellulo-mediata (responsabile della formazione di granulomi) ed il ruolo dei c-ANCA.

Caratterizzata da 3 aspetti istopatologici fondamentali:

- 1- granulomi necrotizzanti del tratto respiratorio superiore, inferiore o di entrambi
- 2- vasculite necrotizzante o granulomatosa delle piccole arterie e vene di vari organi e principalmente del polmone
- 3- glomerulite necrotizzante, focale e segmentaria

L'apparato respiratorio e renale sono i più coinvolti.

Manifestazioni cliniche:

Apparato respiratorio: rinosinusite cronica, ulcerazioni della mucosa nasale, condrite nasale con deformità del "naso a sella", otite media sierosa.

Nei casi più gravi difficoltà respiratoria, tosse, dolore toracico ed emottisi (perdita di sangue con i colpi di tosse).

Manifestazioni renali: glomerulonefrite (ematuria, cilindruria, proteinuria), sino a quadri di franca insufficienza renale acuta.

Manifestazioni articolari: artralgie, artriti.

Manifestazioni oculari: sclerite ed episclerite, uveite e neurite ottica, pseudotumor oculi.

Manifestazioni neurologiche: mononeurite, polineurite.

Interessamento cardiaco: miocardite.

Dal punto di vista degli esami ematici riscontro di incremento degli indici di infiammazione (VES, PCR, fibrinogeno); aumento IgA e IgE, positività per c-ANCA (> 90%).

Alla radiografia del torace ( o ancor meglio dalla TAC del torace ad alta risoluzione) si evidenziano infiltrati polmonari di tipo nodulare che possono escavarsi centralmente e sovra-infettarsi.

Criteri classificativi:

- infiammazione nasale o orale
- lesioni polmonari (noduli, infiltrati fissi o escavazioni)
- alterazioni del sedimento urinario
- lesioni istologiche che dimostrano flogosi granulomatosa nella parete del vaso o nell'area peri o extravascolare

La terapia si avvale di cortisonici ad alte dosi associati ad immunosoppressori quali la ciclofosfamide.

## **PORPORA DI SCHONLEIN-HENOCH**

Si tratta di una vasculite abbastanza frequente nell'età pediatrica (generalmente al di sotto dei 7 anni d'età) ma che può manifestarsi anche nel soggetto adulto con predilezione per il sesso maschile.

La malattia è frequentemente preceduta da infezioni (Mycoplasma, streptococchi, virus di Epstein, Barr, virus dell'epatite B, varicella, parvovirus B19). In alcuni casi può scatenarsi dopo vaccinazioni o a seguito dell'assunzione di farmaci (antibiotici, aspirina).

Manifestazioni cliniche:

- porpora cutanea localizzata ai glutei e agli arti inferiori
- dolore addominale
- interessamento articolare con artriti e artralgie
- interessamento renale (glomerulonefrite sino a quadri di insufficienza renale acuta).

La diagnosi è soprattutto clinica associata al riscontro laboratoristico di elevazione di immunoglobuline di tipo A. Importante è la biopsia delle lesioni cutanee. Dal punto di vista della prognosi la severità dell'interessamento renale è il fattore più sfavorevole. Come terapia si utilizzano cortisonici a dosi medio-basse e talora la plasmaferesi.