

LE VASCULITI



Le guide di ANMAR



www.anmar-italia.it



ANMAR

Associazione Nazionale
Malati Reumatici
ODV

Numero Verde Anmar
800.910.625



ANMAR ITALIA ODV
Associazione Nazionale Malati Reumatici

LE VASCULITI

Progettazione, coordinamento e divulgazione
su autorizzazione dell'autore:

ANMAR ODV
www.anmar-italia-it
info@anmar-italia.it

Marzo 2024

Con il contributo non condizionante di:

CSL Vifor

info@gbgraf.it

ANMAR ODV amplia il progetto editoriale di libretti dedicati alle diverse patologie reumatiche proponendo opuscoli tematici concepiti come vere e proprie guide al corretto uso dei farmaci in campo reumatologico, pensate per accompagnare il paziente anche nella delicata sfera del rapporto con i farmaci.

I presenti opuscoli nascono dunque come naturale completamento dei libretti dedicati alle singole patologie, nell'ottica di promuovere una sempre maggiore informazione e formazione dedicata alla persona affetta da una patologia reumatologica.

Questa nuova iniziativa ha lo scopo di rendere più efficace, diretta e "leggibile" la comunicazione di informazioni fondamentali al paziente, rendendo più fruibile il linguaggio tecnico che contraddistingue spesso questa tipologia di pubblicazioni.

Il nostro obiettivo rimane sempre il miglioramento del rapporto medico-paziente attraverso piccoli passi tesi ad accompagnare i malati nel loro percorso umano e di sofferenza e nel loro rapporto con la malattia.

ANMAR ODV

Associazione Nazionale Malati Reumatici



Introduzione

Le vasculiti costituiscono un gruppo di malattie infiammatorie della parete dei vasi del nostro organismo. Possono coinvolgere tutti i vasi e quindi manifestarsi con una poliedricità di sintomi. Questi possono essere, specie all'esordio, talmente aspecifici da rendere la diagnosi difficile, altre volte invece la malattia ha un andamento più rapido ed i sintomi sono invece più severi, specie se ad essere coinvolti sono organi come rene, polmone, cuore, con necessità di un pronto intervento terapeutico per evitare complicanze anche irreversibili.

Dall'inizio degli anni 2000 sono aumentate notevolmente le nostre conoscenze sui meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo di queste malattie, con conseguente produzione di nuovi farmaci o più spesso, l'utilizzo di terapie già note nella pratica reumatologica (si pensi agli inibitori del TNF alfa al Tocilizumab e al Rituximab, usati nella terapia delle artriti) o sviluppate per patologie differenti (ad esempio il Mepolizumab approvato per la terapia dell'asma grave) con significativo miglioramento della prognosi dei pazienti. L'interesse inoltre per le vasculiti da parte di più specialisti (ad esempio nefrologo, pneumologo, etc) ha portato da una parte alla possibilità di giungere ad una diagnosi precoce e ad un più rapido invio ai centri di riferimento per iniziare rapidamente una terapia adeguata, e dall'altra allo sviluppo di una "rete" multidisciplinare per una più adeguata copertura dei fabbisogni dei pazienti.

Stupisce invece, a fronte dei miglioramenti ottenuti, la mancanza di una adeguata informazione sulle vasculiti per i pazienti. Una volta avuta la diagnosi, data la scarsa "notorietà" e la rarità di queste malattie, per cui viene spesso a mancare l'esperienza di altri malati simili nell'ambito del cerchio familiare o dei conoscenti, i pazienti si trovano a vagare tra i vari siti Internet, che danno spesso informazioni fuorvianti, o a chiedere notizie al proprio medico di medicina generale, spesso poco informato su questo tipo di malattie proprio per la loro rarità, o allo specialista all'atto della visita. E' pratica comune che molti dubbi rimangano senza risposta perché insorti a visita conclusa e una volta rientrati a domicilio.

Ho quindi accettato con entusiasmo l'invito dell'ANMAR a redigere, assieme al dott. Padoan che mi ha sostituito come responsabile dell'Ambulatorio per le vasculiti sistemiche dell'UOC di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova, un volumetto agile e di pratica consultazione per i pazienti affetti da queste malattie. Naturalmente per questioni di spazio non è stato possibile trattare tutte le vasculiti ma solamente le più frequenti. Per le forme di malattia più rare i pazienti troveranno sicuramente informazioni all'atto della visita specialistica.

Dott. Franco Schiavon

Dott. Franco Schiavon

LE VASCULITI

Le vasculiti costituiscono un gruppo di malattie infiammatorie dei vasi (arterie, vene) del nostro organismo. Vengono suddivise, a seconda del diametro del vaso coinvolto, in vasculiti dei grossi vasi (che comprendono l'aorta ed i vasi arteriosi che da questa prendono origine), vasculiti dei vasi di medio calibro (prevalentemente i vasi che portano il sangue ai vari organi come ad esempio l'intestino, il rene, il cuore etc) e vasculiti dei vasi di piccolo calibro (si intendono le arteriole, i capillari, le arterie intraparenchimali, le venule e alcune vene) (1). Tuttavia, indipendentemente dal pattern vascolare predominante, in corso di vasculite è possibile un coinvolgimento dei vasi di qualsiasi diametro. L'infiammazione può determinare la comparsa di una graduale riduzione del calibro del vaso (stenosi) fino alla completa occlusione e successive manifestazioni secondarie alla mancanza di sangue ai tessuti (ischemia) o invece una maggior fragilità della parete con successiva dilatazione (aneurisma) o rottura del vaso stesso. Poiché le arterie e le vene sono presenti in tutti gli organi del nostro corpo, le vasculiti possono portare ad un danno di qualsiasi distretto. Questo processo infiammatorio può verificarsi senza causa nota (vasculite primitiva), per reazioni autoimmuni, come esito di un processo infettivo o in associazione ad un'altra condizione patologica (vasculite secondaria).

Si tratta per lo più di malattie rare (con una frequenza variabile da forma a forma ma in genere minore di un caso ogni 2000 persone). Possono comparire a qualsiasi età anche se alcune vasculiti prediligono alcune fasce specifiche (ad esempio la malattia di Kawasaki è quasi esclusivamente infantile mentre l'arterite gigantocellulare colpisce soggetti al di sopra dei 50 anni di età). Il sesso femminile sembra in genere più frequentemente coinvolto. La loro genesi è sicuramente multifattoriale (razza, sesso, predisposizione genetica, fattori ambientali), benché per molte di esse le cause non siano completamente note.

La prognosi è variabile, estendendosi da forme a risoluzione spontanea a malattie in grado di provocare gravi danni viscerali e/o la morte del paziente se non riconosciute e rapidamente e adeguatamente trattate.

Di seguito verranno trattate le vasculiti di più comune riscontro clinico

Vasculiti dei Grossi Vasi

Comprendono l'Arterite Gigantocellulare e Arterite di Takayasu

Le vasculiti dei grossi vasi, quali l'arterite gigantocellulare e l'arterite di Takayasu, sono patologie infiammatorie rare e complesse che coinvolgono le arterie di dimensioni maggiori, come l'aorta e le sue diramazioni. Queste condizioni possono avere impatti significativi sulla salute vascolare e richiedono una gestione approfondita per prevenire complicazioni. Entrambe le condizioni richiedono una gestione a lungo termine con una stretta collaborazione tra il paziente e il team medico specialistico.

Arterite Gigantocellulare

L'arterite gigantocellulare è una vasculite granulomatosa caratterizzata da un infiltrato infiammatorio che colpisce prevalentemente l'aorta e le sue principali diramazioni, con predilezione per le arterie vertebrali, carotidi, succlavie e ascellari. Il processo infiammatorio vasculitico determina infiammazione e quindi danno ai tessuti irrorati dalle arterie colpite. La malattia si manifesta tipicamente dopo i 50 anni di età, in genere oltre i 70 anni, ed è spesso associata alla polimialgia reumatica, caratterizzata da dolore e rigidità alle spalle, colonna cervicale bacino e anche.

L'interessamento delle arterie temporali è frequente, da cui la denominazione di arterite temporale di Horton (fig. 1)



L'arterite gigantocellulare è la più comune tra le vasculiti sistemiche primitive nei paesi occidentali. Le cause esatte rimangono sconosciute, ma si ritiene che risultino da una combinazione di fattori genetici, ambientali e infettivi.

La malattia comporta disturbi sistemici e locali. I primi si possono osservare nella quasi totalità dei casi e consistono in malessere generale, febbre, anoressia, calo di peso e possono associarsi a sintomi da polimialgia reumatica in più della metà dei casi. Le manifestazioni locali dipendono dall'arteria colpita. Le più frequenti sono la cefalea temporale, scarsamente responsiva a terapia analgesica, associata al riscontro palpatorio in questa sede di un cordone duro, dolente ed arrossato con riduzione della pulsazione dell'arteria temporale, claudicatio masticatoria (dolore ai masseteri che compare dopo pochi atti masticatori e scompare con il riposo), disturbi della vista, ed

eventi ischemici cerebrali. **(2) Una delle complicanze più temibili della malattia è data dall'otticopatia ischemica anteriore che può evolvere verso una cecità irreversibile dell'occhio colpito, talvolta bilateralmente. (3)**

La diagnosi richiede l'esecuzione di esami del sangue per confermare la presenza di incremento degli indici di infiammazione (VES e PCR), oltre che test di imaging, come l'ecografia delle arterie temporali. In alcuni casi può rendersi necessaria l'esecuzione di una biopsia delle arterie temporali.

Il trattamento si avvale di corticosteroidi per controllare rapidamente il processo infiammatorio. Il trattamento deve essere tempestivo e può anche precedere la conferma diagnostica data dalla biopsia o dai test di imaging. Nonostante la terapia cortisonica, nel corso del tempo possono frequentemente verificarsi riacutizzazioni della malattia. In alcuni pazienti può essere utilizzato Tocilizumab, un anticorpo monoclonale in grado di neutralizzare una molecola nota come interleuchina 6, che costituisce uno dei principali fattori per la comparsa ed il mantenimento dell'infiammazione (4) Il suo uso nell'arterite gigantocellulare è stato recentemente approvato dall'agenzia italiana del farmaco. La gestione a lungo termine richiede monitoraggio regolare e aggiustamenti della terapia in base alla risposta del paziente. La lunga durata della terapia steroidea può indurre possibili effetti collaterali anche gravi che devono essere prevenuti con l'utilizzo di farmaci protettori dell'osso, gastroprotettori, adeguata attività fisica, monitoraggio dei valori pressori e glicemici

Arterite di Takayasu

L'arterite di Takayasu è una rara vasculite granulomatosa dei grandi vasi di origine sconosciuta che colpisce principalmente l'aorta e i suoi rami principali, le arterie coronarie e polmonari. È conosciuta anche come "malattia senza polso", arterite delle giovani donne e sindrome dell'arco aortico.

L'arterite di Takayasu è una vasculite granulomatosa che coinvolge principalmente l'aorta e i suoi rami principali. La causa esatta è sconosciuta, ma si pensa che una combinazione di fattori immunologici, genetici e agenti infettivi abbiano un ruolo primario nella patogenesi della malattia. Colpisce più comunemente le donne giovani, con un picco di incidenza nella seconda o terza decade di vita. La popolazione asiatica è più frequentemente colpita.

Buona parte dei pazienti presentano sintomi aspecifici quali febbre, algie muscolo-scheletriche, astenia, calo di peso. Talvolta i pazienti possono essere completamente asintomatici, portando ad un notevole ritardo diagnostico. Questa fase di malattia gradualmente recede per lasciar spazio ad una seconda fase caratterizzata da lesioni croniche infiammatorie e stenosanti a carico dell'aorta e delle sue principali diramazioni. (5) Le manifestazioni cliniche dipendono dalla localizzazione, dall'entità del processo vasculitico e dallo sviluppo dei circoli collaterali di compenso e riflettono l'insufficienza vascolare che conduce alla formazione di stenosi e occlusioni. Possono essere inoltre presenti manifestazioni non-vascolari come eritema nodoso, arrossamento oculare con infiammazione della sclera, ulcere orali, neuropatia periferica o malattie infiammatorie intestinali.



La diagnosi è difficile e richiede spesso l'uso di test di imaging. La maggior parte dei pazienti si presenta con una riduzione della pulsilità dei polsi periferici o la loro completa assenza. Anche il riscontro di una diversa pressione arteriosa tra gli arti o di una ipertensione arteriosa in giovane età senza fattori di rischio deve porre il sospetto dell'arterite di Takayasu. L'angio-RMN, l'angio-TAC o l'ecografia permettono un accurato studio della parete vasale. Molto promettente è la tomografia a emissione di positroni con 18-fluorodesossiglucosio marcato (PET-FDG) che permette una quantificazione del processo infiammatorio vascolare (6).

Il trattamento si avvale di farmaci immunosoppressori e corticosteroidi per controllare l'infiammazione vascolare. La malattia è spesso caratterizzata da un'alternanza di fasi di remissione e riacutizzazioni e può progredire nonostante il raggiungimento di un'apparente remissione bioumorale. Tra i nuovi farmaci, vi è la possibilità di utilizzare, in regime off-label, due anticorpi monoclonali. Il primo, infliximab, è un anticorpo che neutralizza una sostanza nota come TNF-alfa, che costituisce uno dei principali fattori per la comparsa ed il mantenimento dell'infiammazione. Il secondo, tocilizumab, è un anticorpo diretto contro l'interleuchina 6, altro principale attore del processo infiammatorio sistemico. Il monitoraggio con la FDG-PET permette di evidenziare precocemente le eventuali riacutizzazioni. In alcuni casi, potrebbe essere necessario intervenire chirurgicamente per trattare complicazioni come stenosi o aneurismi che possono mettere in pericolo la funzione di un organo nobile (7,8).

Vasculiti dei vasi di medio calibro

Comprendono la poliarterite nodosa e la malattia di Kawasaki.

POLIARTERITE NODOSA

Nota anche come malattia di Kussmaul-Maier, che descrissero nel 1866 il caso di un giovane sarto che aveva sviluppato febbre, noduli cutanei lungo il decorso dei vasi arteriosi, dolori diffusi, grave compromissione dello stato generale, manifestazioni neurologiche e infine insufficienza renale che ne avevano provocato la morte. L'esame post mortem e dei tessuti al microscopio aveva permesso di identificare un coinvolgimento infiammatorio di tutti i costituenti della parete delle arterie muscolari da cui originò il nome di panarterite nodosa, successivamente modificato in poliarterite nodosa.

Si tratta di una vasculite sistemica che colpisce tipicamente le arterie di medio calibro e occasionalmente anche le arterie di piccolo calibro, con conseguente ischemia tissutale. Il processo infiammatorio a carico dei vasi sanguigni conduce ad un danno permanente dei componenti strutturali dell'arteria con formazione di aneurismi o stenosi. I sintomi e la disfunzione d'organo sono la conseguenza diretta della formazione degli aneurismi e delle stenosi che culminano nell'ischemia, infarto ed emorragia a carico dell'organo colpito. È una malattia rara (circa da 0.2 a 3.3 casi/100.000) che può comparire a qualsiasi età ma in genere predilige gli adulti, con un picco nella sesta decade di vita e con una predilezione per il sesso maschile.

Le cause (eziologia) che ne determinano la comparsa sono in gran parte sconosciute ma sicuramente multifattoriale su base autoimmune. Sono sicuramente coinvolti come fattori scatenanti i virus dell'epatite B e C (in progressiva riduzione in relazione al programma vaccinale antiepatite) e più raramente altri virus (HIV, citomegalovirus, parvovirus e

altri), alcuni farmaci e malattie reumatologiche autoimmuni come l'artrite reumatoide, la sindrome di Sjogren e il Lupus Eritematoso Sistemico.

La malattia può avere un decorso acuto, subacuto e fatale dopo diversi mesi o insidioso cronico e debilitante, ed i sintomi dipendono dalla localizzazione e dalla gravità della vasculite e dall'estensione dell'ischemia. È anche possibile che vi sia il coinvolgimento di un singolo organo o apparato.

I pazienti presentano tipicamente febbre, stanchezza, perdita di appetito e calo di peso. Può comparire una neurite, spesso come sintomo d'esordio, con deficit della sensazione tattile e della capacità motoria, prevalentemente agli arti inferiori, insufficienza renale con perdita di proteine e sangue nelle urine ed ipertensione arteriosa secondaria, noduli dolenti e arrossati o ulcere sulla cute, infarto e gangrena delle dita delle mani e dei piedi, ischemia intestinale o dello stomaco con dolore addominale (fino al 34% dei pazienti), sanguinamento dalle vie digerenti, perforazione intestinale ed addome acuto, dolore ai testicoli, insufficienza di cuore e dolore toracico da coinvolgimento delle arterie coronarie.(9)

A volte la malattia appare limitata ad un singolo organo (cute, appendice, intestino, colecisti etc) . La forma cutanea è la più frequente, generalmente localizzata agli arti inferiori e si manifesta con porpora palpabile, noduli dolenti sovrastati da un aspetto reticolato della pelle (livedo reticularis) e lesione necrotiche. Non si osserva quasi mai l'evoluzione nella forma sistemica (10)

La diagnosi può essere spesso poco agevole e posta con ritardo a causa dell'ampia variabilità clinica. Si basa sui sintomi e sulle manifestazioni cliniche e viene confermata dalla biopsia delle lesioni quando possibile e dalle indagini radiologiche (angio TAC o angio RMN) che dimostrano la presenza di microaneurismi caratteristicamente distribuiti alla biforcazione delle arterie renali o intestinali (lesioni a corona di rosario) altamente suggestive per la malattia

La poliarterite nodosa è una patologia cronica caratterizzata da alternanza di remissione e riacutizzazione. La severità clinica dipende dalla distribuzione, dal numero e dal calibro delle arterie coinvolte. E' potenzialmente fatale con una elevata mortalità in assenza di terapia, generalmente da insufficienza renale o infarto del miocardio Il trattamento dipende dalla gravità della malattia e si basa sull'utilizzo di corticosteroidi (cortisone) associato ad immunosoppressori (ciclofosfamide, methotrexato, azatioprina) e nelle forme secondarie ad infezione virale con agenti antivirali (11)

MALATTIA DI KAWASAKI

È una vasculite dei piccoli e medi vasi, prevalente in età pediatrica (al di sotto dei 5 anni di età), ma raramente si può manifestare anche nell'età adulta ed è la principale causa di danno cardiaco acquisito (non congenito) infantile. E' molto più frequente nelle regioni asiatiche rispetto all'Europa e alle Americhe. In Italia la sua frequenza è di 14 casi ogni 100.000.

Le cause sono ancora sconosciute ma si sospetta come causa scatenante una infezione di origine virale in grado di penetrare nell'organismo attraverso le prime vie respiratorie, in considerazione della stagionalità di comparsa (inverno ed estate). Inoltre è spesso presente una disbiosi nella composizione del microbiota intestinale ed una aumentata concentrazione di immunoglobuline secrete (IgA) che sembrano



indicare anche un'aumentata permeabilità con possibile passaggio di microorganismi attraverso l'intestino. Sono stati inoltre riconosciuti diverse anomalie genetiche in grado di determinare una maggior predisposizione alla malattia e un maggior rischio di sviluppare resistenza alla terapia e quindi formazione di danno alle coronarie. (12)

La malattia si manifesta con febbre elevata per diversi giorni (>5), arrossamento e papule al tronco e agli arti, eritema al palmo delle mani e alla pianta dei piedi, (che risolve in 2-3 settimane con la comparsa di desquamazione a partire dalle regioni periungueali), ingrossamento dei linfonodi del collo, eritema della bocca e del faringe, rigonfiamento delle labbra, che evolve poi nella comparsa di fissurazioni emorragiche, lingua con aspetto "a fragola" e congiuntivite bilaterale. Alcuni piccoli pazienti presentano sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. L'impegno cardiaco è preminente con la comparsa non solo di una infiammazione alle coronarie e comparsa di dilatazioni aneurismatiche già a partire dalla seconda settimana di malattia, ma anche di infiammazione del cuore (miocardite, nel 50-70% dei pazienti)) e versamento pericardico che portano se non trattate a insufficienza cardiaca, infarto e shock. Dal 3 all'11 % dei pazienti può presentare dolori articolari e infiammazione alle articolazioni (artrite). Infine, raramente, la malattia può complicarsi con paralisi facciale transitoria, sordità neurosensoriale o anche meningite asettica.

Non esistono esami specifici che permettano una diagnosi e ci si avvale di criteri clinici. Nel sangue si osserva la presenza di indici di infiammazione elevati e alterazioni degli esami di impegno cardiaco. Con l'utilizzo precoce di immunoglobuline e aspirina a dosaggio elevato la maggior parte dei bimbi migliora ed il rischio di sviluppare un impegno del cuore e la formazione di aneurismi si riduce notevolmente. Alcuni bimbi appaiono resistenti a queste terapie e in questi casi si utilizzano cortisone e farmaci biotecnologici, inibitori di alcune citochine (13)

Vasculiti dei vasi di piccolo calibro

Possono essere suddivise in vasculiti ANCA associate e vasculiti non ANCA associate che comprendono la vasculite da IgA, la vasculite crioglobulinemica, la vasculite orticarioide e la vasculite da anticorpi anti membrana basale glomerulare.

VASCULITE DA IGA

Anche conosciuta come porpora di Henoch Scholein, è la più comune forma di vasculite nel bambino con una frequenza di 20 casi/100.000 bimbi/anno mentre nel soggetto adulto è più rara con una frequenza che scende a 0,8-2,2 casi/100.000 persone/anno. La malattia ha un andamento stagionale con maggior frequenza di comparsa tra settembre e aprile e minor espressione nel periodo estivo. Tra i fattori scatenanti la comparsa della malattia si annoverano infezioni delle prime vie respiratorie o l'assunzione di alcuni alimenti (es latte), assunzione di farmaci o una pregressa vaccinazione. Tra i microorganismi riconosciuti in grado di indurre la comparsa della vasculite vi sono lo Streptococcus, il Parvovirus B19, Helicobacter Pylori e i virus parainfluenzali, mentre tra i farmaci è frequente una recente assunzione di antibiotici come ad es l'amoxicillina. Recentemente, sono stati descritti casi di comparsa della malattia a seguito di infezione

da virus COVID (14) La manifestazione clinica più frequente e caratteristica è la porpora, (fig 2) vale a dire la presenza di macchiette rosso scuro di varie dimensioni, prevalentemente gli arti inferiori e ai glutei e, più raramente, all'addome, al torace e agli arti superiori la cui comparsa viene avvertita come una sensazione di punture di spillo sulla pelle. Viene chiamata anche porpora palpabile perché le lesioni sono percepibili al tatto. È in genere a risoluzione spontanea in 2-3 settimane, ma può essere recidivante e refrattaria alla terapia. Le lesioni possono anche divenire confluenti e determinare la comparsa di ulcere dolorose.



Fig 2

Il rene è coinvolto in oltre il 30% degli adulti e più raramente nei bambini, in genere entro poche settimane dalla comparsa degli episodi di porpora, con presenza di sangue e/o perdita di proteine nelle urine e riduzione della funzionalità renale. In un terzo dei casi compare ipertensione arteriosa. Può essere interessato anche l'apparato gastrointestinale (che compare dal 37 al 65% dei pazienti) che si manifesta con dolore colico associato a nausea, vomito, diarrea ed è la conseguenza dell'ischemia intestinale. In rari casi l'impegno dell'intestino si complica, evolvendo in una perforazione intestinale. Molto comune è anche la comparsa di dolore articolare, preferenzialmente a ginocchia e caviglie, a carattere migrante e, frequentemente, transitorio (15) La porpora si risolve spontaneamente con il riposo, mentre in caso di ulcere cutanee o nelle forme persistenti di porpora è spesso necessario l'utilizzo di cortisone, non in grado tuttavia di impedirne

la ricorrenza. Nelle forme con porpora ricorrente vengono utilizzati alcuni farmaci (Colchicina, Dapsone) ad azione antiinfiammatoria che si dimostrano efficaci in oltre il 50 % dei pazienti, mentre farmaci immunosoppressori (Azatioprina e acido Mycofenolico) vengono utilizzati nel caso di coinvolgimento renale o gastroenterico. Più recentemente un anticorpo monoclonale (Rituximab) ha dimostrato di indurre miglioramento clinico in tutte le manifestazioni della malattia in oltre il 90% dei pazienti e la remissione clinica in oltre il 70%. (16) La prognosi è buona nei bambini (risoluzione spontanea della porpora, raro impegno renale, anch'esso spesso a rapida risoluzione), peggiore negli adulti con possibile comparsa di un'insufficienza renale cronica, che dal 10 al 30% dei pazienti evolve negli anni richiedendo supporto dialitico. La malattia ha un'alta percentuale di recidiva, (tra il 15 ed il 30% dei casi).

VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA

Le crioglobuline sono immunoglobuline che si legano al corrispettivo antigene formando degli aggregati (immunocomplessi) che precipitano sul fondo di una provetta quando viene posta al freddo, alla temperatura di 4 °C per un periodo di circa 7 giorni, e si dissolvono quando la temperatura ritorni a valori superiori (Fig 3)



La precipitazione è in realtà un evento di laboratorio dato che nel nostro organismo la temperatura non scende mai a valori così bassi (incompatibile con la vita). Sono classificate in 3 sottogruppi, in funzione della composizione degli immunocomplessi. Il tipo I si riscontra in corso di malattie del sangue come i linfomi o il mieloma multiplo mentre i tipi II e III vengono anche definite crioglobulinemie miste (CM) e la causa è più spesso dovuta ad infezioni o altre malattie reumatiche. Questi immunocomplessi si depositano sulla parete dei vasi di piccolo calibro provocandone infiammazione e danno (tipo II e III) o rallentano la circolazione a causa delle grandi dimensioni e dell'aumento della viscosità plasmatica (tipo I). La presenza di crioglobuline nel sangue di per sé non significa obbligatoriamente la comparsa di una vasculite crioglobulinemica. Si tratta di una malattia rara che colpisce meno di 5 casi per 100.000 soggetti all'anno. Oltre il 40-60% delle crioglobulinemie è dovuta ad una infezione da virus C dell'epatite ma possono essere secondarie anche ad altre infezioni virali come il virus B dell'epatite (meno del 2% dei casi), il virus dell'HIV, specie se in associazione con l'infezione da virus C, più raramente l'Ebstein Bar Virus o il Citomegalovirus. Crioglobuline sono state osservate nel 10 % dei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico e artrite reumatoide e nel 20% dei pazienti con sindrome di Sjogren, nella quale rappresentano un fattore prognostico di impegno d'organo extraghiandolare e di rischio per lo sviluppo di una vasculite sistemica o di un linfoma di tipo B. (17) I sintomi variano in funzione del tipo di crioglobulinemia. Nel tipo I saranno conseguenza dell'occlusione vasale e, quindi, compariranno porpora, fenomeno di Raynaud, che talora può complicarsi con la formazione di ulcere digitali, necrosi e gangrena, danno ai nervi periferici (neuropatia, 30-50% dei pazienti) e meno frequentemente dolore articolare e coinvolgimento renale. Nella crioglobulinemia di tipo II e III le manifestazioni cliniche sono la conseguenza della vasculite con comparsa di episodi intermittenti di porpora, localizzata prevalentemente agli arti inferiori e scatenata dalla postura eretta mantenuta a lungo, stanchezza e dolore articolare. In alcuni casi la porpora si complica con la comparsa di ulcere cutanee in genere perimalleolari molto dolorose e di difficile cicatrizzazione. Nel 65 % dei pazienti compare anche una neuropatia con riduzione sia della sensibilità al tatto e formicolii, che ridotta capacità motoria. Nelle forme più gravi la vasculite determina anche un coinvolgimento renale, con presenza di sangue e perdita di proteine nelle urine, e possibile comparsa di una insufficienza d'organo. Molto raro il coinvolgimento del rene, del cuore o dell'intestino. La diagnosi si basa sulla storia clinica del paziente e sul riscontro di crioglobuline nel sangue. La terapia dipende dal tipo di crioglobulinemia. Nel tipo I sarà costituita dalla terapia della malattia del sangue sottostante mentre nelle forme II e III varia in funzione della causa infettiva o non infettiva. Nel caso di infezioni da virus C o B dell'epatite e manifestazioni non gravi può essere sufficiente la terapia antivirale, mentre nelle forme gravi e nella vasculite crioglobulinemica associata a malattie autoimmuni si associa il cortisone a dosaggi variabili (anche elevati) in funzione della gravità delle manifestazioni cliniche, terapia immunosoppressiva (Rituximab) e trattamento plasmateretico per ridurre la quantità di crioglobuline circolanti (18).

VASCULITE ORTICARIOIDE

È caratterizzata da ricorrenti episodi di manifestazioni cutanee simil orticarioide ma che alla biopsia dimostrano i caratteri di una vasculite (Fig 4).



È una malattia molto rara, prevalentemente a carico del sesso femminile, con picco di comparsa tra i 40 ed i 60 anni di età. Si distingue una forma ipocomplementemica caratterizzata dal consumo del complemento e tendenza ad essere più severa e una forma normocomplementemica più lieve. La causa è sconosciuta ma spesso viene scatenata da eventi infettivi (infezioni streptococciche, virus influenzali, Epstein Barr virus, COVID-19) o l'uso di alcuni farmaci (antiipertensivi, antiinfiammatori). Può essere associata a varie malattie autoimmuni quali il Lupus Eritematoso Sistemico (con il quale presenta numerose affinità), le malattie infiammatorie croniche intestinali, l'artrite reumatoide etc). Si manifesta con manifestazioni cutanee che somigliano all'orticaria ma rispetto a questa permangono più a lungo (oltre 24 ore, spesso per alcuni giorni), possono lasciare una debole iperpigmentazione cutanea (che non si osserva nell'orticaria acuta o cronica) si accompagnano a sensazione di bruciore o dolore (mentre nell'orticaria prevale il prurito). In genere tendono a risolversi in 4-8 settimane ma spesso assumono un carattere cronico. Oltre all'impegno cutaneo i pazienti possono presentare dolore articolare o muscolare, coinvolgimento renale con presenza di sangue

e perdita di proteine con le urine e molto raramente comparsa di insufficienza d'organo, un impegno respiratorio con comparsa di una broncopneumopatia cronica ostruttiva, pleurite, impegno gastrointestinale con episodi di dolore addominale, nausea, vomito e diarrea, infiammazione oculare con congiuntiviti e episcleriti. La diagnosi si basa sulla storia clinica, l'esito della biopsia cutanea, il consumo del complemento, bassi valori di C1q e (90%) la positività in oltre il 50% dei pazienti di anticorpi anti C1q. La terapia si avvale di farmaci immunomodulanti (Colchicina, Dapsone, Idrossiclorochina) o immunosoppressori tradizionali (Methotrexate, Mycofenolato Mofetil, Ciclosporina), corticosteroidi nelle forme recidivanti ed estese e in caso di coinvolgimento sistemico, farmaci biotecnologici (Rituximab, Omalizumab, Inibitori dell'IL-1). Gli antistaminici si sono dimostrati inefficaci (19).

VASCULITI ANCA ASSOCIATE

Costituiscono un gruppo di vasculiti che coinvolgono prevalentemente (ma non esclusivamente) i vasi di piccolo calibro e sono caratterizzate dalla presenza in circolo di anticorpi rivolti verso alcuni costituenti citoplasmatici dei neutrofili (Anticorpi anti Citoplasma dei Neutrofili, Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies-ANCA). I neutrofili sono cellule che intervengono come prima difesa dalle infezioni ma che sono coinvolte anche nel processo infiammatorio. Nel citoplasma di queste cellule sono presenti delle sostanze che provocano un danno ai microorganismi e la loro morte ma se liberate in corso di una infiammazione sono responsabili della comparsa di danno tissutale. Le vasculiti ANCA-associate comprendono 3 entità distinte ma con manifestazioni cliniche talvolta sovrapponibili: la Granulomatosi con poliangite, la micropoliangite e la granulomatosi eosinofila con poliangite. Si tratta di malattie rare, senza una specifica prevalenza di sesso, con un picco di comparsa tra i 60 ed i 70 anni, sebbene la Granulomatosi eosinofila con poliangite coinvolga soggetti più giovani. Gli anticorpi ANCA possono essere suddivisi in anticorpi anti c-ANCA o anti PR3, caratteristici della granulomatosi con poliangite, e anticorpi anti p-ANCA o anti mieloperossidasi che si riscontrano nella micropoliangite, nella granulomatosi con poliangite ma anche in corso di altre malattie come, ad esempio, le malattie infiammatorie intestinali. Granulomatosi con poliangite e micropoliangite tendono a presentare una diversa distribuzione geografica: la prima è più comune nel nord Europa, negli Stati Uniti e in Australia/Nuova Zelanda mentre la Micropoliangite è più comune nel sud Europa ed in Asia. L'origine è sicuramente multifattoriale (fattori genetici, infettivi, ambientali) ed è comune alle prime due (Granulomatosi con poliangite e Micropoliangite) mentre le cause della Granulomatosi eosinofila con poliangite non sono ancora ben conosciute. Le manifestazioni cliniche dipendono dalla sede dei vasi coinvolti. L'esordio spesso è caratterizzato da manifestazioni cliniche aspecifiche come perdita di peso, malessere, affaticamento, dolori articolari e un'elevazione degli indici di infiammazione agli esami ematici. Il paziente può presentare il coinvolgimento di un organo isolato o di più organi. Spesso le prime manifestazioni d'organo sono a carico delle prime vie respiratorie con comparsa di rinite, sinusite, crostosità nasali, epistassi e delle basse vie respiratorie con tosse, mancanza di respiro, talora espettorazione di sangue, come conseguenza di addensamenti polmonari che possono escavarsi, o per la comparsa di una emorragia alveolare (sangue all'interno degli alveoli polmonari). Un'altra manifestazione frequente all'esordio è rappresentata da una sofferenza dei nervi



periferici (neurite) con disturbi della sensibilità o deficit motorio. In oltre il 90% dei pazienti con micropoliangite e nel 70% di quelli con granulomatosi con poliangite compare un coinvolgimento renale, il cui decorso può variare da un lento declino della funzionalità ad una rapida evoluzione (con un range variabile da pochi giorni a pochi mesi) verso una marcata insufficienza d'organo, con necessità di ricorrere alla dialisi. Sulla cute possono comparire rash, noduli o porpora palpabile. Altre manifestazioni meno comuni includono infiammazione a carico dei vasi del cuore, dell'intestino o del sistema nervoso centrale (20)

Nella Granulomatosi eosinofila con poliangite invece, la comparsa della malattia è preceduta da un lungo (anche anni) periodo durante il quale il paziente presenta asma, non sempre allergico, ad esordio tardivo, di difficile trattamento, rinite allergica e poliposi nasale. Compare quindi un aumento del numero di alcune cellule del sangue chiamati eosinofili (>1.000 eosinofili/ml) ed infine (ma non necessariamente) le manifestazioni vasculitiche. Una delle manifestazioni d'esordio è rappresentata dalla neurite periferica (vedi sopra). Altri organi coinvolti sono il cuore, che rappresenta la principale causa di morte in questi pazienti, l'apparato gastroenterico, il rene (anche se questo è interessato con una frequenza inferiore rispetto alle due precedenti, circa il 25% dei pazienti) e la cute con formazioni di noduli (21). La diagnosi spesso non è agevole e si basa sulla ricerca degli anticorpi ANCA nel sangue (non sempre peraltro presenti, ad esempio nella granulomatosi eosinofila con poliangite sono dimostrabili in non oltre il 40% dei malati), sul quadro clinico e sulle alterazioni riscontrabili agli esami strumentali o biotipici. La sopravvivenza a 5 anni è di circa il 70-80%. La mortalità è prevalente nel primo anno di malattia e in rapporto alla comparsa di infezioni intercorrenti durante il trattamento immunosoppressivo più intenso. I pazienti portatori di anticorpi anti PR3 tendono a presentare una maggior frequenza di riacutizzazioni (circa il 50% dei pazienti entro 5 anni dalla diagnosi)

La terapia può essere suddivisa in una terapia di induzione della remissione della malattia, caratterizzata da un atteggiamento più aggressivo, e una terapia per mantenere la remissione così ottenuta. Si avvale dell'uso del cortisone inizialmente a dosaggi elevati ma a rapida riduzione nei primi mesi di terapia, associato a immunosoppressori (Rituximab o Ciclofosfamide a seconda della gravità delle manifestazioni cliniche e del tipo di impegno d'organo) che rappresentano l'attuale standard di terapia.

Benché la ciclofosfamide possa essere assunta come compresse, in genere si preferisce la somministrazione per via venosa. Rituximab è somministrabile solo per via venosa. Nelle forme meno severe possono essere usati invece altri farmaci immunosoppressori (Methotrexate, Mycofenolato Mofetil, Azatioprina). Recentemente è possibile utilizzare in pazienti selezionati anche Avacopan, inibitore selettivo di una frazione del complemento, che ha dimostrato nei soggetti con impegno renale, di essere in grado di indurre la remissione di malattia, minimizzando nel contempo l'utilizzo del cortisonico. Lo scopo della terapia di mantenimento è di prevenire eventuali riacutizzazioni di malattia. Possono essere utilizzati Azatioprina, methotrexato o mycofenolato con o senza corticosteroidi, ma la terapia attualmente consigliata prevede infusioni periodiche di Rituximab, in grado di mantenere la remissione di malattia in una percentuale superiore di pazienti rispetto agli immunosoppressori tradizionali (22)

La terapia della granulomatosi eosinofila con poliangite nei pazienti con malattia severa è per molti aspetti simile a quanto visto nelle due precedenti vasculiti benché l'utilizzo di Rituximab sia meno standardizzato. Sono frequenti riacutizzazioni di rinosinusite, poliposi e asma. Più recentemente nei soggetti con impegno delle prime vie respiratorie è raccomandato l'utilizzo di Mepolizumab, in grado di controllare adeguatamente il coinvolgimento delle vie respiratorie, mantenendo una remissione prolungata, riducendo la frequenza delle riacutizzazioni e, quindi, riducendo la necessità dell'utilizzo della terapia cortisonica. Farmaci della stessa classe ma con meccanismo d'azione leggermente diverso sono in corso di valutazione. Non vi sono dati al momento sulla loro efficacia in altri coinvolgimenti viscerali della malattia (per es., cuore, apparato GI e rene) (23)

VASCULITE DA ANTICORPI ANTI- MEMBRANA BASALE GLOMERULARE

È una malattia molto rara (un caso su un milione di soggetti all'anno) caratterizzata dalla comparsa di una glomerulonefrite rapidamente progressiva ad evoluzione verso l'insufficienza d'organo, una emorragia polmonare (peraltro non sempre presente) e il riscontro nel sangue di anticorpi anti membrana basale glomerulare. La malattia ha due picchi di insorgenza, il primo tra i 10 ed i 30 anni, dove i maschi sono molto più frequentemente colpiti delle femmine e la malattia è molto più severa e il secondo tra i 60 ed i 70 anni, senza una predilezione di sesso, con malattia meno grave. La causa è da ricercare nella formazione di anticorpi antimembrana basale (la struttura su cui poggiano le cellule) delle cellule renali e polmonari. Fattori genetici e fattori ambientali (infezioni, fumo di sigaretta, inalazione di idrocarburi, insetticidi etc) rappresentano le cause scatenanti. La malattia è spesso preceduta da uno stato di malessere generale, inappetenza, perdita di peso ma rapidamente compaiono il danno renale, con perdita di sangue e proteine nelle urine e rapida evoluzione verso l'insufficienza e il danno polmonare con mancanza di respiro, tosse ed espettorazione di sangue.

La diagnosi si basa sul quadro clinico e la presenza degli anticorpi nel sangue. La terapia prevede l'utilizzo di cortisone ad alte dosi, farmaci immunosoppressori (ciclofosfamide o Rituximab) e plasmaferesi per eliminare rapidamente gli anticorpi dal sangue. La sopravvivenza è del 95% ad 1 anno e del 92% a 3 e 5 anni. La malattia ha in genere un decorso monofasico con bassa probabilità di recidiva (24)

Vasculiti dei vasi di calibro variabile

Si tratta di vasculiti che possono coinvolgere sia i grandi che i medi e piccoli vasi arteriosi, nonché le vene nel decorso della malattia. Comprendono due entità una molto rara, la sindrome di Cogan, ed un'altra invece relativamente più frequente che è la malattia di Behcet.

MALATTIA O SINDROME DI BEHCET

Si tratta di una malattia infiammatoria sistemica a causa sconosciuta, ma che presenta elementi che ne permettono la classificazione anche tra le malattie autoinfiammatorie (malattie dovute a modificazioni dei geni che controllano l'infiammazione). La frequenza

di comparsa della malattia è stata stimata nel mondo in 10.3 casi/100.000 persone, ma è considerevolmente più alta nelle aree geografiche che si affacciano nel mediterraneo, nel Medio Oriente e nel sud-est asiatico, che costituivano l'antica via della seta. L'esordio avviene in genere tra i 20 ed i 40 anni, ma può comparire anche più precocemente. Non presenta differenze di genere, ma nel sesso maschile ha un andamento più severo soprattutto se l'esordio è avvenuto in giovane età. L'origine è multifattoriale. La diversa distribuzione geografica dimostra il ruolo della predisposizione genetica nella comparsa della malattia. L'allele HLA B 51 è stato identificato come il principale fattore genetico (i portatori dell'allele hanno un rischio 5 volte superiore di sviluppare una malattia di Behcet. È stato ipotizzato un ruolo per diversi agenti microbiologici, sia virali, come l'herpes simplex virus (HSV), sia batterici come lo *Streptococcus sanguinis*. Vi è infine un aumento in circolo delle cellule implicate nella genesi del processo infiammatorio. (25) L'aftosi orale è considerata la manifestazione tipica della malattia, potendosi riscontrare in oltre il 95% dei pazienti. Le ulcere sono ricorrenti, scatenate spesso dall'assunzione di alcuni cibi, stress e alterazioni ormonali, in genere di piccole-medie dimensioni, localizzate soprattutto alle gengive, sulle labbra e sulla lingua. Risolvono in 3-4 giorni senza lasciare cicatrice (Fig 5). Le afte genitali sono, invece, più specifiche della malattia, sono localizzate allo scroto o in corrispondenza delle piccole o grandi labbra dei genitali femminili, molto dolorose, risolvono tra i 10 ed i 30 giorni lasciando piccole cicatrici. Le afte sia orali che genitali sono molto più frequenti all'esordio e durante i primi anni di malattia, mentre con il tempo la loro comparsa diviene sempre più rara.



In corrispondenza della cute del tronco, del dorso, sulle spalle, agli arti e sulla faccia,

possono comparire manifestazioni papulo pustolose molto simili all'acne (follicolite), riscontrabili in oltre l'80% dei pazienti, a rapida risoluzione (Fig 6). Meno frequentemente può comparire un eritema nodoso, più spesso nel sesso femminile, al terzo distale degli arti inferiori (Fig 7).

Altro organo frequentemente coinvolto è l'occhio con la comparsa di una infiammazione severa (uveite) associata nel 50 % dei casi ad una vasculite dei vasi retinici. E' più frequente nel sesso maschile e nei primi anni di malattia e se non adeguatamente riconosciuta e trattata può determinare una riduzione importante della vista (fig 8).

Altri sintomi sono rappresentati da dolori articolari, anche con comparsa di tumefazione delle articolazioni o, in una minoranza di pazienti, dolore alla colonna vertebrale, cefalea dovuta ad una trombosi dei seni cerebrali o ad una vasculite cerebrale, paralisi dei nervi cranici, disturbi dell'equilibrio o ed emiparesi, (ad esordio tardivo nel corso della malattia e più frequenti nel sesso maschile), infiammazione dei vasi arteriosi con comparsa di dilatazioni aneurismatiche o trombosi, trombosi venose recidivanti, ulcere intestinali o perianali, che determinano dolore, da moderato a severo e sanguinamento più o meno abbondante (26)

La diagnosi si pone in base ad una storia di aftosi orale ricorrente (e/o genitale), alle manifestazioni cutanee, alla trombosi e al quadro oculare quando presenti, e suffragata (ma non necessariamente) dal riscontro di essere portatore dell'allele HLA B 51. Le indagini strumentali permettono di valutare il coinvolgimento del sistema nervoso, dei vasi arteriosi e venosi, dell'intestino.

Una terapia locale a base di cortisone può essere sufficiente per il controllo delle afte orali occasionali. La Colchicina è, in genere, il trattamento di scelta iniziale ed è efficace non solo sulle afte ma anche nei confronti dei dolori articolari. Per l'aftosi orale refrattaria alla terapia con Colchicina, recentemente è disponibile un nuovo farmaco, Apremilast



Fig 7



Fig 8



(inibitore della fosfodiesterasi 4). L'impegno di altri organi (occhio, intestino, sistema nervoso) richiede una terapia più aggressiva con cortisonici anche ad alto dosaggio associati ad una terapia immunosoppressiva tradizionale (Azatioprina, ciclofosfamide, methotrexate) o con farmaci biotecnologici (inibitori del TNF alfa) (27)

La prognosi appare peggiore nei giovani maschi con interessamenti di più organi, mentre le donne e i maschi con esordio di malattia tra i 35 e i 50 anni hanno una normale aspettanza di vita.

Vasculiti e gravidanza

Spesso le vasculiti insorgono in donne oltre i 50 anni e quindi in età non più fertile ma la malattia di Takayasu, la poliarterite nodosa, le vasculiti ANCA associate, la vasculite da IgA e la malattia di Behcet possono esordire più precocemente, durante il periodo riproduttivo femminile.

La gravidanza nelle pazienti con vasculite sistemica deve essere sempre considerata a rischio e quindi dovrebbe essere sempre effettuata una valutazione da parte di un team di specialisti (reumatologo, ginecologo) con esperienza sulla gestione delle vasculiti e delle gravidanze a rischio, per rivalutare la terapia e discutere i potenziali rischi di eventi avversi materni e fetali.

Idealmente la gravidanza deve essere programmata in un periodo di inattività o di bassa attività della malattia da almeno sei mesi, e alcuni farmaci dovrebbero essere sospesi prima del concepimento. Methotrexate, Mycophenolato, Ciclofosfamide sono farmaci teratogeni, in grado di determinare la comparsa di malformazioni fetali se assunti nel periodo gravidico, mentre Azatioprina, Colchicina, Ciclosporina, Tacrolimo e Idrossiclorochina sono compatibili con la gravidanza. Il cortisone (prednisone) deve essere ridotto alla dose più bassa possibile con il mantenimento di un adeguato controllo della malattia, ma può essere continuato per tutta la durata della gravidanza, poiché il suo passaggio transplacentare è basso. Gli inibitori del TNF alpha possono essere utilizzati fino all'inizio del terzo trimestre (ma vi sono dati di sicurezza per il Certolizumab pegol anche nel terzo trimestre) senza rischi eccessivi. In caso di malattia attiva con coinvolgimento di organi vitali, alcuni farmaci (es Rituximab e con riserve la ciclofosfamide) devono essere continuati.

In generale l'andamento è favorevole. I maggiori rischi neonatali sono rappresentati da un parto pretermine o basso peso alla nascita ma non sono descritte malformazioni fetali direttamente riconducibili alla vasculite. Il rischio di aborto spontaneo sembra essere più elevato di quello osservabile nella popolazione generale, ma i dati della letteratura sono discordanti. Naturalmente la frequenza di queste complicanze varia in funzione del tipo di vasculite.

La gravidanza nelle giovani donne affette da vasculiti sistemiche in genere non rappresenta un trigger per il peggioramento della malattia, possibile tuttavia nelle gravide con malattia attiva o di più recente riscontro. Viene riportata una più alta comparsa di ipertensione e di preeclampsia soprattutto nelle donne con Arterite di Takayasu, anche se l'utilizzo di aspirina sembra ridurre la frequenza di quest'ultima, un peggioramento delle afte orali, del coinvolgimento oculare e cutaneo e un maggior rischio di trombosi nelle pazienti con malattia di Behcet, soprattutto nel terzo trimestre, e un peggioramento

dell'asma, di difficile controllo, nelle donne con granulomatosi eosinofila con poliangite. Nelle vasculiti ANCA associate, un peggioramento della malattia con coinvolgimento di organi vitali (rene, polmone, cuore) è riportato in circa il 20% dei casi (28)

UTILIZZO FARMACI INNOVATIVI CON PROCEDURA OFF-LABEL

Di norma, i medicinali possono essere messi in commercio solo dopo aver ottenuto l'autorizzazione dell'AIFA o l'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n.726/2004 (Decreto Legislativo 24 aprile 2006 n.219). Nella pratica clinica, in alcune circostanze come le malattie rare o vasculiti, si presenta tuttavia la necessità di ricorrere ad un uso in modalità off-label dei medicinali secondo modalità non autorizzate dal punto di vista regolatorio e quindi non comprese nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

La richiesta di farmaci in modalità off-label può essere effettuata esclusivamente dal medico che ha in carico il paziente e dopo essersi accertato che non esista farmaco adeguato al trattamento già approvato per indicazione terapeutica. Il medico prescrittore, consapevole che la prescrizione avviene sotto la sua responsabilità, prima dell'inizio della terapia deve aver cura di:

- acquisire la disponibilità dell'ASL di residenza o del paziente, ad assumere il relativo onere di spesa;
- informare in maniera esaustiva il paziente riguardo i vantaggi e gli svantaggi dell'opzione terapeutica proposta;
- accertarsi che il paziente abbia pienamente compreso e condiviso l'opzione terapeutica proposta;
- acquisire, per iscritto, il consenso informato al trattamento.

Per la richiesta è necessario redigere la seguente documentazione:

- consenso informato del paziente;
- la letteratura scientifica (con studi clinici) a supporto dell'efficacia del farmaco richiesto;
- una relazione medica sintetica attestante la gravità della patologia, la possibile efficacia del trattamento o il miglioramento della qualità di vita e/o l'allungamento della durata di vita attesa.

La richiesta correntemente redatta, che si avvale del portale per le malattie rare, sarà inviata dal medico richiedente alla U.O.C Farmacia di riferimento del paziente. Il Farmacista, dopo aver esaminato la documentazione, elabora l'analisi dei costi della terapia ed esprime parere tecnico (favorevole o non favorevole) alla fornitura del farmaco. Quest'ultimo dovrà poi provvedere alla trasmissione della documentazione alla Direzione sanitaria solo se il parere espresso è favorevole. Il processo autorizzativo si ritiene concluso quando il dirigente medico della direzione sanitaria, opportunamente delegato dal Direttore Sanitario, esamina la documentazione in sede di commissione ed esprime proprio parere (favorevole o non favorevole) alla erogazione del farmaco. Se il processo autorizzativo si conclude con l'espressione di un parere favorevole, questo autorizza l'erogazione del farmaco.

Normalmente l'intero processo autorizzativo richiede tempistiche variabili, nell'ordine di qualche settimana. Talvolta la procedura, tuttavia, può richiedere fino a qualche mese.

Bibliografia

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, *et al* ii.: *Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis & Rheumatism 65, pp 1-11, 2012
- 2) Salvarani C, Contini F, Hunder G: *Polymyalgia rheumatic and giant-cell arteritis*. Lancet 2008; 372: 234-245.
- 3) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J: *Visual manifestation of giant cell arteritis: trends and clinical spectrum in 161 patients*. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 283-292.
- 4) Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, Cassie R, Cid MC, Dasgupta B, Dejaco C, Hatemi G, Hollinger N, Mahr A, Mollan SP, Mukhtyar C, Ponte C, Salvarani C, Sivakumar R, Tian X, Tomasson G, Turesson C, Schmidt W, Villiger PM, Watts R, Young C, Luqmani RA. 2018 *Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis*. Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):19-30.
- 5) Arnaud L, Kahn JE, Girszyn N, Piette AM, Blettry O: *Takayasu arteritis: an update on physiopathology*. European Journal of Internal Medicine 2006; 17:241-246.
- 6) Padoan R, Crimi F, Felicetti M, Padovano F, Lacognata C, Stramare R, Quaia E, Cecchin D, Bui F, Zucchetta P, Schiavon F. *Fully integrated [18F]FDG PET/MR in large vessel vasculitis*. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Sep;66(3):272-279.
- 7) Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 *American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis*. Arthritis Rheumatol. 2021 Aug;73(8):1349-1365
- 8) Ughi N, Padoan R, Crotti C, Sciascia S, Carrara G, Zanetti A, Rozza D, Monti S, Camellino D, Muratore F, Emmi G, Quartuccio L, Morbelli S, El Aoufy K, Tonolo S, Caporali R, De Vita S, Salvarani C, Cimmino MA. *The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of large vessel vasculitis*. Reumatismo. 2022 Feb 7;73(4).
- 9) Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK Vasculitis: *Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis*. Crit Care Clin. 18(4), pp :855-79., 2002
- 10) Herbert CR, Russo GG. *Polyarteritis nodosa and cutaneous polyarteritis nodosa*. Skinmed. 2(5), pp:277-83, 2003
- 11) Hočevár A, Tomšič M, Perdan Pirkmajer K. *Clinical Approach to Diagnosis and Therapy of Polyarteritis Nodosa*. Curr Rheumatol Rep. 23(3), pp 14, 2021

- 12) Magali NR, Arditi M *Kawasaki disease: pathophysiology and insight from mouse models*. *Nature rev Rheumatol* 16, pp: 391-405
- 13) Sundel RP *Kawasaki disease* *Rheum Dis Clin North*:41 (1) 63-73, 2015
- 14) Sugino Y, Sawada Y, Nakamura M: *IgA vasculitis: etiology, treatment, biomarkers and epigenetic changes* *Int J Mol Sci* 22, pp: 7538, 2021
- 15) Kelly BG, Stratton DB, Mansour I, Tanriover B *et al ii: Navigating the initial diagnosis of adult IgA vasculitis: a Review* *JAAD Int* 13,8, pp71-78, 2022
- 16) Hernandez-Rodriguez J, Carbonell C, Miron-Canelo JA, Diez-Ruiz S *et al*,. *Rituximab treatment for IgA vasculitis. A systematic review*. *Autoimm Rev* 19, pp 102490, 2020
- 17) Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG *et al ii Cryoglobulinemia* *Nature reviews disease primers* 4,pp 11, 2018
- 18) Fuentes A, Mardones C, Burgos PI *Undertanding the cryoglobulinemias* *Curr Rheumatol Rep* 2019; 21: 60, 2019
- 19) Gu SL & Jorizzo JL. *Urticarial vasculitis*. *Int J Woman Dermatol* 2021, 7: 290-297
- 20) Geetha D & Jefferson A: *ANCA-associated vasculitis: Core curriculum* 2020 *Am J Kidney Dis* 7, pp: 124-13, 2019
- 21) Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF *et al ii Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg- Strauss) Clinical characteristic and lonf term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis study group cohort*. *Arthritis Rheumatol* 65, 1, pp 270-281, 2013
- 22) Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E *et al ii ANCA associated vasculitis* *Nat Rev disease primers*; 6, pp71, 2020
- 23) Fagni F, Bello F, Emmi G,: *Eosinophilic Granulomatosis with polyangiitis: dissecting the pathophysiology* .*Front. Med* 24, pp 62776, 2021
- 24) Marques C, Plaisier E, Cacoub P, Cadranet J, Saadoun D *Mise au point sur la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire ou syndrome de Goodpasture*. *Rev Med Intern* 2019
- 25) Yazici H, Sehay E, Hatemi G, Yazici Y. *Behcet syndrome: a contemporary view* *Nature rev Rheumatol*; 4, pp: 107-119, 2018
- 26) Mattioli I, Bettiol A, Sauhan-Direskeneli G, Direskeneli H *et al ii Pathogenesis of Behcet's syndrome: genetic, Environmental and immunological Factors*. *Front Medic*; 8: pp: 713052, 2021
- 27) Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, Barilaro A *et al ii Treating the different phenotypes of Behcet syndrome* *Front Immunol* 10, pp: 2830, 2019
- 28) Ross C, D'Souza R, Pagnoux C *Pregnancy outcome in Systemic Vasculitides*. *Curr Rheumatology Rep* 22; 63:2020



A N N O T A Z I O N I

Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal grey lines.

Nella tua Regione rivolgiti a:



Proprietà riservata. Senza l'autorizzazione di ANMAR è vietata la riproduzione anche parziale del testo nonché l'uso di esso sotto qualsiasi forma rappresentativa, divulgativa, commerciale, lucrativa.