

LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE VASCULITI

Dr. Ciro MANZO

Come in tutte le patologie, anche nel caso specifico delle vasculiti l'approccio terapeutico non può prescindere da un corretto inquadramento diagnostico e da una esatta valutazione multidimensionale del paziente.

Ed infatti l'approccio terapeutico sarà significativamente differente a seconda che trattasi di:

**vasculite cutanea e/o sistemica ;
di vasculite con manifestazioni che possano compromettere la vita del paziente e/o determinare una patologia d'organo irreparabile ;
di vasculite che compaia in un bambino o in un anziano ;
di vasculite che compaia in un soggetto immunocompetente o con immunodeficienza ;
di vasculite paraneoplastica**

L'inquadramento diagnostico della vasculite, pertanto, deve sempre costituire la tappa iniziale, cercando di evitare un'approccio terapeutico (quasi sempre con dosi generose di corticosteroidi) empirico ed approssimativo.

In molte vasculiti cutanee il cortisonico può essere non utilizzato come pure vi sono delle vasculiti (v. da ipersensibilità) in cui il quadro clinico può essere così modesto e transitorio da giustificare il mancato utilizzo di terapie farmacologiche, per lo meno sistemiche.

D'altra parte, di fronte a quadri clinici imponenti, con manifestazioni severe che possono compromettere la prognosi quoad vitam o quoad valitudinem, l'intervento farmacologico "empirico" è giustificato (in attesa che si chiarisca la natura della vasculite).

Vi sono infine delle vasculiti nelle quali ogni approccio terapeutico "convenzionale" sembra inefficace : esiste infatti (seppur rara) la possibilità che le vasculiti (o un'ulcera su base vasculitica) possa costituire manifestazione d'esordio (o precedere anche di mesi la diagnosi) di una neoplasia o di una malattia infiammatoria cronica (intestinale, ad es.) . In questi casi la terapia steroidea è inefficace o fornisce risposte positive solo transitorie e/o parziali.

CLASSIFICAZIONE PRATICA DELLE VASCULITI

Vasculiti Primitive

Con interessamento dei vasi di grosso calibro

- Arterite di Takayasu
- Arterite (temporale) a cellule giganti
- Angite isolata del sistema nervoso centrale

Con interessamento predominante dei vasi di medio e piccolo calibro

- Panarterite nodosa
- Sindrome di Churg-Strauss
- Granulomatosi di Wegener

Con interessamento predominante dei vasi di piccolo calibro

- Poliangite microscopica
- Porpora di Henoch-Schönlein
- Angioite cutanea leucocitoclastica

Miscellanea

- Malattia di Buerger
- Sindrome di Cogan
- Malattia di Kawasaki

Vasculiti Secondarie

- Vasculiti secondarie ad infezioni
- Vasculiti secondarie a malattie del tessuto connettivo
- Vasculiti da ipersensibilità ai farmaci
- Vasculiti secondarie a crioglobulinemia mista essenziale
- Vasculiti secondarie a neoplasie maligne
- Vasculite orticarioide ipocomplementemica
- Vasculite secondaria a trapianto d'organo
 - Sindrome pseudo-vasculitica (mixoma, endocardite, sindrome di Sneddon)

E' sempre necessaria la terapia sistemica nelle ulcere vasculitiche ?

Non tutte le ulcere vasculitiche necessitano di una terapia sistemica.

Ad esempio, nelle ulcere vasculitiche da ipersensibilità, l'individuazione del fattore scatenante (ed il suo allontanamento) rappresenta un momento terapeutico quasi sempre sufficiente. Questo tipo di ulcera può giovare della sola terapia topica.

Inoltre non sempre inoltre la comparsa di ulcere vasculitiche in corso di patologia già nota e già in adeguato trattamento farmacologico comporta una

modificazione del piano terapeutico. Così, ad esempio, è per la comparsa di piccole ulcerazioni isolate della piega o del bordo ungueale .

E' sempre necessario il cortisonico nel trattamento delle ulcere vasculitiche ?

Non tutte le ulcere vasculitiche necessitano della terapia steroidea. Circa il 70 – 80% delle vasculiti cutanee, ad esempio, si giovano (in terapia e, soprattutto, in prevenzione) della Colchicina.

Nelle ulcere vasculitiche paraneoplastiche, caratteristicamente, la terapia steroidea fornisce risultati deludenti.

Nelle ulcere cutanee sclerodermiche, la terapia di prima scelta è costituita dalla prostaciclina.

Nelle ulcere da vasculite crioglobulinemia, l'impiego dello steroide è controversa per i possibili effetti “negativi” dello steroide sulla replicazione virale dell'HCV : purtuttavia, si ritiene che l'utilizzo di basse dosi di steroide (5-10 mg/die di prednisone) non interferisca in maniera significativa consentendo di ottenere una pronta risoluzione di alcune manifestazioni cliniche ritardando il ricorso all'interferone. D'altra parte, l'effetto immunosoppressorio dello steroide è dose-dipendente .

D'altro canto esistono delle vasculiti nelle quali la terapia steroidea rappresenta il gold standard : è il caso caratteristicamente della Malattia di Horton e dell'Arterite gigante-cellulare. In questi casi, l'utilizzo di steroidi a dosi adeguate (1-1.5 mg/kg peso corporeo/die) determina un miglioramento *drammatico* delle manifestazioni cliniche (ivi compresa l'eventuale ulcera vasculitica).

Quando necessario, lo steroide deve essere impiegato sempre per via sistemica. L' utilizzo dello

steroidi in situ (e cioè direttamente sull'ulcera vasculitica) costituisce una modalità terapeutica non condivisibile.

Il dosaggio dello steroidi va rapportato al tipo di vasculite tenendo nel debito conto che qualsiasi corticosteroide, se utilizzato ad un dosaggio/die pari o superiore a 20 mg, determina effetti proteocatabolici (che interferiscono con i meccanismi di riparazione tissutale).

Nella terapia con immunosoppressori, l'utilizzo dello steroidi consente un "risparmio" (minor tossicità con pari efficacia) dell'immunosoppressore.

E' altresì da considerare che a parità di dosaggio, non tutti i corticosteroidi hanno uguale efficacia (!!) e pari rischio di effetti collaterali : io personalmente tendo ad utilizzare il metilprednisolone (ma nei protocolli internazionali viene anche utilizzato il prednisone). L'utilizzo del deflazacort se da un lato comporta un risparmio in termini di effetti collaterali sul metabolismo glicidico ed osseo, d'altra parte, tuttavia, risulta, a parità di dosaggio, meno efficace e meno potente di altri corticosteroidi. Se necessario, il cortisonico va utilizzato in maniera "opportuna" stando attento a non determinare rapide modificazioni delle dosi in quanto queste (come già enfatizzato dal gruppo di Kemper nel 1957) possono predisporre i pazienti all'occlusione vascolare (e quindi paradossalmente aggravare la situazione).

L'impiego del cortisonico nella terapia farmacologica delle vasculiti rappresenta, in definitiva, una vera e propria "ARTE".

Quando vanno utilizzati gli immunosoppressori ?

Gli immunosoppressori vanno utilizzati quando l'ulcera è espressione di una vasculite sistemica severa (cfr. Tabella).

**Se necessario, vanno utilizzati con tempestività essendo il loro corretto impiego in grado di migliorare considerevolmente la prognosi .
Fino agli anni '70, tanto per fare un esempio, la sopravvivenza mediana dei pazienti con Granulomatosi di Wegener era di circa 5 mesi. Con l'avvento della ciclofosfamide, invece, la percentuale di sopravvivenza a 10 anni è del 75%.**

I fattori che maggiormente influenzano la prognosi del paziente vasculitico sono i seguenti :

- a) creatininemia : < oppure > 1.58 mg/dl ;**
- b) proteinuria : < oppure > 1 gr/die ;**
- c) presenza di grave coinvolgimento del tratto gastroenterico : infarto intestinale, ad es. ;**
- d) cardiomiopatia ;**
- e) interessamento del sistema nervoso centrale.**

Ad ognuno di questi 5 fattori, viene assegnato un punto. Per predire il rischio di mortalità a cinque anni, vengono definiti tre classi di punteggio : classe 0 (non è presente alcun fattore prognostico sfavorevole) ; classe 1 (è presente un fattore prognostico) ; classe 2 (sono presenti 2 o più fattori prognostici).

Il riscontro di classe 1 (o, a maggior ragione, di classe 2) impone SENZA INDUGIO il ricorso agli immunosoppressori.

La classe 0, invece, è caratterizzata da prognosi favorevole e può giustificare il ricorso ai soli steroidi senza ricorrere all'immunosoppressore.

VALORE PREDITTIVO DELLA MORTALITÀ DEL PUNTEGGIO A CINQUE PARAMETRI DOPO 5 ANNI				
FFS	Morte (%)	Sopravvivenza (%)	Rischio Relativo (RR)	Pazienti, n
0	12	88	0.63	217
1	26.25	73.75	1.38	80
≥2	45.95	54.05	2.4	37
Totale	64	273		337

Quale immunosoppressore va utilizzato ?

L'immunosoppressore maggiormente utilizzato in terapia d'attacco è la ciclofosfamide.

Altri immunosoppressori (quali l'azatioprina ed il metotressato) possono trovare utilizzo nella terapia di mantenimento.

La ciclofosfamide deve essere utilizzata per lunghi periodi di tempo (di solito non inferiore ad 1 anno) e secondo protocolli ben precisi, la cui applicazione richiede, oggettivamente, una competenza specifica altamente qualificata.

La sospensione (o, a volte, la semplice riduzione del dosaggio), tuttavia, si accompagna a frequenti recidive.

Le recidive possono essere trattate con la ciclofosfamide da sola o eventualmente in associazione ad altri immunosoppressori.

Recentemente viene valutata anche l'efficacia in associazione con la ciclofosfamide dei farmaci cosiddetti biologici (specie di quelli anti-TNFalfa).

Nelle ulcere vasculitiche con vasculite sistemica severa, l'impiego degli immunosoppressori è sempre necessario ?

No, in quanto vi sono alcune vasculiti sistemiche in cui l'immunosoppressore non va utilizzato. E' il caso della panarterite nodosa HBVcorrelata e della crioglobulinemia mista essenziale HCVcorrelata, patologie nelle quali l'impiego di interferone-pegilato associato alla plasmateresi consente di ottenere risultati eccellenti nella panarterite nodosa e buoni nella crioglobulinemia.

Queste considerazioni terapeutiche valgono anche per paziente in classe prognostica 2.

L'utilizzo di immunosoppressori in pazienti con patologie virali, infatti, è altamente rischioso.

E' possibile un'approccio terapeutico con Immunoglobuline ?

L'impiego delle immunoglobuline è stato proposto nel trattamento delle ulcere vasculitiche di particolari categorie di pazienti quali soprattutto pazienti immunocompromessi e con forte rischio di sviluppo di infezioni.

La loro efficacia è limitata alle ulcere vasculitiche ANCA-positive.

Schema posologico : 2 gr/Kg peso corporeo per via EV.

Mancano tuttavia studi su grosse statistiche e la percentuale di recidive è molto elevata.

I farmaci biologici sono efficaci nel trattamento delle ulcere vasculitiche ?

In letteratura sono apparsi negli ultimissimi anni contributi circa l'utilizzo dei biologici nel trattamento delle vasculiti sistemiche non-responders alle terapie convenzionali.

Si tratta di case-reports o di dati su statistiche limitate, e non è possibile tracciare orientamenti conclusivi circa l'efficacia e le modalità di utilizzo.

Nel caso specifico della Granulomatosi di Wegener, è in corso un trial (WGET) finalizzato a valutare l'efficacia dell'etanercept associato alle terapie convenzionali nel mantenimento della remissione della malattia.



Bibliografia essenziale

- 1) **Watts RA, Carruthers DM, Scott DG : “Epidemiology of systemic vasculitis : changing incidence or definition?”
Semin Arthritis Rheum 1995, 25:28-34**
- 2) **Baldini C, Tavoni A, Della Rossa A, Bombardieri S :
“ I farmaci biologici nelle vasculiti : malattia di Wegener ed altre vasculiti”
In : “Progressi in Reumatologia”, volume 5, suppl.1/2004, pag. 71**
- 3) **Firestein GS, Panayi GS, Wollheim FA : “La vasculite reumatoide”
In : “Artrite Reumatoide”, Masson Ed., 2002, pagg.269-272**
- 4) **Kemper JW, Baggenstross AH, Slocumbe CH : “The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis”**

Ann Int Med 1994; 145:566-76

5) Molad Y : “Update on colchicine and its mechanism of action”

Curr Rheumatol Rep 2002 ; 4 : 252-6