

A proposito di vasculiti

Il punto di vista dello specialista

Francesco Indiveri

Prof. Emerito di Medicina Interna, Università di Genova

Le vasculiti costituiscono un capitolo eterogeneo della patologia immunomediata di difficile interpretazione fisiopatologica e diagnostica dal momento che le manifestazioni cliniche a esse correlabili dipendono sia dall'interessamento dei vasi interessati sia dalla disfunzione degli organi in cui tali vasi sono dislocati.

La base anatomopatologica di queste manifestazioni è un processo infiammatorio della parete vascolare che ne determina un sovvertimento strutturale, condiziona o la formazione di aneurismi e/o il restringimento del lume fino alla sua ostruzione e la conseguente ischemia dei tessuti e degli organi coinvolti.

Sul piano eziologico le vasculiti possono essere definite "primarie" quando non sono riconducibili a un fattore patogenetico identificabile o secondarie quando tale fattore è definibile, in quest'ultimo caso si tratta di agenti infettivi o di farmaci, o di tossine o di elementi patologici correlabili con malattie infiammatorie, autoimmuni, o neoplastiche. L'eterogeneità a cui si è fatto cenno, e lo sviluppo esponenziale delle conoscenze immunologiche che hanno fornito sempre nuove e più chiare basi fisiopatologiche, ha reso difficile definire un inquadramento nosografico chiaro delle sindromi vasculitiche.

Gli studiosi che, nel tempo, hanno affrontato

il problema della nosografia vasculitica hanno proposto diverse classificazioni basandosi o sulle caratteristiche patologiche dei vasi o sui possibili fattori eziologici, o sulla dimensione dei vasi interessati o sulla integrazione dei suddetti criteri fornendo strumenti non sempre di agevole applicazione alla pratica clinica e all'inquadramento del singolo paziente in definite categorie diagnostiche. La nosografia delle vasculiti può essere vista ancor oggi come un processo "in divenire" al quale portare contributi intesi a renderla sempre più consona alla realtà clinica. Per una più esaustiva analisi del problema si rimanda all'articolo di Prete et al.¹.

L'eterogeneità delle vasculiti è confermata dagli studi di genetica mirati alla identificazione dei marcatori molecolari implicati nella patogenesi dei singoli quadri clinici. I dati disponibili indicano che quasi sempre sono implicate molecole HLA di prima o seconda classe insieme ad altri geni che codificano per vari fattori coinvolti nella flogosi e che è possibile prevedere l'evoluzione clinica e l'effetto di alcuni provvedimenti terapeutici attraverso la valutazione del genotipo dei singoli individui². È interessante l'osservazione che alcune vasculiti possono essere associate, e avere un decorso clinico più grave, alla febbre mediterranea

caratterizzata da una mutazione del gene MEFV che la rende prototipo delle malattie autoinfiammatorie.

I meccanismi patogenetici fondamentali delle sindromi vasculitiche riconoscono o la flogosi innescata da complessi immuni, formati in situ o depositati dal torrente circolatorio; o la degranolazione dei neutrofili e l'attivazione dei monociti indotte dagli anticorpi anticitoplasmatici dei neutrofili (ANCA); o la formazione di granulomi per l'intervento diretto dei linfociti T³.

Il paziente vasculitico può rappresentare un problema diagnostico abbastanza intricato sicché si può ritenere che il sospetto di vasculite debba insorgere di fronte a manifestazioni sistemiche non giustificabili con altre interpretazioni, l'approccio alla diagnosi deve partire dalla esclusione delle malattie che possono simulare la vasculite (infezioni, neoplasie, tossicità farmacologiche ecc.) e dalla identificazione di malattie sistemiche, in cui la vasculite può essere un aspetto, per andare alla individuazione della sindrome vasculitica e alla sua estensione utilizzando il laboratorio, la radiologia e l'anatomia patologica che spesso costituisce l'elemento determinante.

In questo numero della rivista *Ladisa* e Marulli presentano un caso di porpora di Schonlein-Henoch (SHS) in una donna di

Conflitto di interessi

Francesco Indiveri dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Indiveri F. A proposito di vasculiti. Rivista SIMG 2021;28(1):25-26.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

29 anni. Si tratta di una vasculite leucitoclasica da ipersensibilità caratterizzata dal deposito nella parte dei piccoli vasi (capillari, venule e arteriole) di immunocomplessi contenenti IgA, per questo definita anche "Vasculite a IgA". Essa viene considerata una malattia frequente in età pediatrica e rara nell'adulto.

Questa vasculite è stata oggetto di numerosi studi sotto il profilo genetico dal momento che la malattia si manifesta frequentemente in cluster famigliari e ha una significativa variabilità di distribuzione geografica, più fra gli asiatici che fra i caucasici, molto bassa fra gli africani. Da questi studi è emerso che, pur non essendoci elementi probanti per il coinvolgimento di un singolo gene responsabile, vari geni del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classas I e soprattutto di classe II (HLA-DR1*01 e HLA-DRB1*07) sono certamente associati alla patogenesi della malattia. Accanto al MHC sono stati studiati i geni che controllano varie proteine infiammatorie (citochine e relativi recettori, chemochine, molecole di adesione) che risultano in vario modo coinvolti. Infine, risulta che hanno un ruolo importante i geni che regolano la glicosilazione delle molecole IgA⁴. Come è noto le IgA costituiscono l'elemento fondamentale della così detta immunità locale delle mucose e vengono secrete dalla plasmacellule dislocate nelle sottomucose, oltre che da quelle midollari, la glicosilazione della molecola IgA è fondamentale nel regolare il gradiente fra comparto mucosale e comparto circolatorio oltre che a conferire alle

molecole IgA la corretta conformazione funzionale, il difetto di glicosilazione altera questi equilibri e favorisce la formazione di immunocomplessi contenenti antigeni presenti sulla superficie mucosale e IgA malfunzionanti che entrano in circolo depositandosi nella parete dei vasi. Oltre alle varianti genetiche sono stati identificate fattori epigenetici come la metilazione del DNA, modificazioni degli istoni e microRNA che possono contribuire alla patogenesi della SHS.

Il lavoro in questione descrive estensivamente gli aspetti clinici della vasculite da IgA e ci permette di riflettere su qualche parametro fisiopatologico relativo alle possibili differenze fra la forma pediatrica e quella, molto più rara (rapporto 2/3 :1) dell'adulto. Gli studi comparativi fra la forma pediatrica e quella dell'adulto non sono molto numerosi, tuttavia, permettono di delineare alcuni elementi distintivi che si riferiscono alle complicanze viscerali della malattia. Infatti, la forma "adulta" è caratterizzata da una significativa maggiore incidenza dell'interessamento renale e gastroenterico. La nefropatia associata alla vasculite IgA, che ha molte similitudini con quella della sindrome di Berger, si manifesta sul piano anatomopatologico con quadri di nefrite segmentaria o di nefrosclerosi, alcuni elementi deducibili dalla biopsia renale hanno un valore prognostico importante fra questi i più significativi sono la necrosi fibrinoide, la percentuale di glomeruli sclerotici e quella della fibrosi interstiziale; sul piano clinico si manifesta con ematuria e proteinuria per-

sistenti e con una significativa più frequente evoluzione verso l'insufficienza renale che dal 5/10% della forma pediatrica passa a oltre il 30%. L'interessamento gastroenterico si esprime con fenomeni diarroici più marcati e persistenti⁵.

L'insieme di queste complicanze si traduce nella necessità di ospedalizzazione più lunga per gli adulti, di un trattamento immunosoppressivo più aggressivo oltre che di un follow-up nefrologico lungo e attento.

In conclusione, si può ritenere molto opportuno il suggerimento degli Autori del *case report* secondo cui il medico di Medicina Generale debba tener presente nella sua pratica clinica quotidiana la possibilità di imbattersi in una malattia pleiotropica come una vasculite per poterla identificare e avviare a un idoneo processo diagnostico e terapeutico.

Bibliografia

- 1 Prete M, Indiveri F, Perosa F. Vasculitides: proposal for an integrated nomenclature. *Autoimmun Rev* 2016;15:167-73.
- 2 Ozen S, Batu ED. Vasculitis Pathogenesis: can we talk about precision medicine? *Front Immunol* 2018;9:1892.
- 3 Sneller MC. In: Fauci AS, ed. *Reumatologia e Immunologia Clinica*. Milano: McGrawHill 2007, pp. 169-94.
- 4 López-Mejías R, Castañeda S, Genre F, et al. Immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): an updated review. *Autoimmun Rev* 2018;17:301-15.
- 5 Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al. Henoch-Schönlein Purpura in Adults: Outcome and Prognostic Factors *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1271-8.