

8. Vasculiti sistemiche

P. RISPOLI¹ (Coordinatore), G. ALARI², R. GATTUSO³, R. MARTINI⁴, G. PALASCIANO⁵, A. VISONÀ⁶

Indice

- 8.1 Introduzione e metodologia
- 8.2 Definizione e nomenclatura
- 8.3 Presentazione clinica
- 8.4 Esame obiettivo
- 8.5 Diagnosi di laboratorio
- 8.6 Diagnostica strumentale
- 8.7 Trattamento
- 8.8 Vasculiti e trombofilia
- 8.9 Tromboangiite obliterante (Morbo di Buerger)

8.1 Introduzione e metodologia

La Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), con la collaborazione della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV) ha implementato queste Linee Guida (LG) per la diagnosi e la terapia delle Vasculiti Sistemiche (VS) effettuando una sistematica rivisitazione e valutazione della letteratura e delle evidenze disponibili al 2015, con l'intento di supportare i chirurghi vascolari e gli angiologi nelle loro decisioni di buona pratica clinica quotidiana. In particolare lo scopo di queste Linee Guida è di indirizzare il clinico chirurgo vascolare ed angiologo nella selezione della migliore strategia di gestione e trattamento per ogni paziente individuale, tenendo in considerazione sia il risultato finale (outcome), così come il rapporto rischio-beneficio di ogni specifico accertamento diagnostico e trattamento terapeutico.

Il gruppo di lavoro per la stesura delle Linee Guida

¹Dipartimento di Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Torino, Ospedale Molinette, Torino, Italia; ²Dipartimento di Angiologia, Casa di Cura "BL Palazzolo", Bergamo, Italia; ³Dipartimento di Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Roma, Italia; ⁴UOC Angiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova, Italia; ⁵UOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera Cardinale Panico, Tricase, Lecce, Italia; ⁶UOC Angiologia, Unità Locale Socio-Sanitaria Asolo, Ospedale S. Giovanni Apostolo, Castelfranco Veneto, Treviso, Italia

ha deciso di seguire la metodologia del Documento di Consenso (CD) come da indicazioni (Consensus Conference) del PNLG

(Programma Nazionale Linee Guida)¹ (Tabella I) anche per la carenza di vere e proprie Linee Guida dedicate (Tabelle II, III)^{2, 3}.

Sempre nell'ambito del PNLG, per quanto riguarda la scelta delle priorità per la valutazione dell'impatto che il miglioramento dell'appropriatezza degli interventi clinici (sia diagnostici che terapeutici), può avere sullo stato di salute e sul miglioramento dell'assistenza, tra i vari criteri e modelli proposti (epidemiologico, della richiesta, della disponibilità delle prove di efficacia, economico), si è scelto il modello della disponibilità delle prove di efficacia che assegna la priorità a temi per i quali gli effetti degli interventi sono stati valutati con disponibilità di studi e di dati, perché più rispondente allo scopo di queste Linee Guida che è quello di orientare i com-

TABELLA I. — *Criteria di massima per la scelta del tipo di approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica.*

CRITERI DI MASSIMA PER LA SCELTA DEL TIPO DI APPROCCIO ALLA PRODUZIONE DI RACCOMANDAZIONI PER LA PRATICA CLINICA			
Linea guida	Consensus Conference	Criteria di appropriatezza	Technology Assessment
Il tema da trattare è vasto e può essere suddiviso in numerosi quesiti principali e secondari che non riguardano solo la dimensione clinica, ma anche quella organizzativa e gestionale.	Il tema da trattare è limitato e può essere suddiviso in pochi quesiti specifici.	Il tema da trattare richiede un approfondimento clinico molto specifico e si vogliono produrre raccomandazioni dettagliate per un uso mirato al paziente individuale.	Il problema riguarda una tecnologia specifica di cui si devono valutare non solo gli aspetti clinici ma anche quelli organizzativi, gestionali, economici e sociali.
Si dispone di una buona quantità di dati a favore o contro l'uso della tecnologia in oggetto.	La controversia riguarda soprattutto la dimensione scientifica (di qualità delle prove) ed è necessario formulare sia raccomandazioni per la pratica clinica sia indirizzi per lo sviluppo della ricerca.	Le raccomandazioni riguardano procedure o interventi e non percorsi assistenziali complessi.	La tecnologia in oggetto è destinata ad avere un impatto complesso sul sistema sanitario ed è necessario sviluppare modelli in grado di prevederne utilizzo e gestione.
È necessario formulare raccomandazioni di comportamento relative alle diverse dimensioni della assistenza (clinica, organizzativa, interpersonale eccetera).	La questione da affrontare si trova in fase embrionale e si deve insistere fortemente per ottenere investimenti di ricerca ad essa dedicati.	Le raccomandazioni possono venire utilizzate per produrre criteri di <i>audit</i> clinico.	Il problema in oggetto richiede una valutazione da parte di competenze e professionalità differenti.

TABELLA II. — *AHCPR – Livello di evidenza.*

AHCPR - Livello di evidenza	
Ia	Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (RCT).
Ib	Evidenza ottenuta da almeno un RCT.
IIa	Evidenza ottenuta da almeno un studio controllato ben disegnato senza randomizzazione.
IIb	Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi-sperimentale ben disegnato.
III	Evidenza ottenuta da studi descrittivi non-sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione e di casi.
IV	Evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli.

TABELLA III. — *AHCPR – Forza delle raccomandazioni.*

AHCPR - Forza delle raccomandazioni	
A (Livelli di Evidenza Ia, Ib)	Richiede: almeno un RCT come parte dell'insieme di letteratura di complessiva buona qualità e consistenza che suggerisce specifiche raccomandazioni.
B (Livelli di Evidenza IIa, IIb, III)	Richiede: disponibilità di studi clinici ben condotti ma non RCT sui temi della raccomandazione.
C (Livello di Evidenza IV)	Richiede: evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli. Indica assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità.

portamenti clinici secondo il criterio della massima appropriatezza in un campo in cui le evidenze sono tuttora comunque limitate. La produzione *ex novo* di Linee Guida comporta inoltre un notevole impegno di tempo e di risorse. In un contesto locale o comun-

que di risorse limitate, il modello della disponibilità e qualità delle evidenze scientifiche potrebbe rappresentare, proprio per la sua efficienza, il modello più adeguato per avviare un programma di miglioramento dell'assistenza basato su prove che abbia un rapido impatto sulla pratica clinica¹.

Per quanto riguarda il livello e la forza delle raccomandazioni si è scelto il modello della *US Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ, già

AHCPR)⁴ che è stato quello maggiormente utilizzato dalle principali agenzie internazionali di Linee Guida sino ad oggi.

Per stabilire il “grading” delle raccomandazioni è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura e delle raccomandazioni e Linee Guida più recenti⁶⁻⁸, utilizzando le parole chiave: vasculitis, guidelines, diagnosis, treatment sui motori di ricerca medica Medline, Pubmed, Enbase e Cockrane library e sulle più importanti banche dati nazionali ed internazionali per le Linee Guida (LG). I componenti del Gruppo di Lavoro hanno effettuato una comprensiva revisione delle evidenze pubblicate, per la diagnosi, la gestione, il trattamento e, nei casi in cui sia risultato possibile, la prevenzione delle Vasculiti Sistemiche e loro conseguenze e complicanze, includendo una valutazione del rapporto rischio-beneficio per ogni opzione.

8.2 Definizione e nomenclatura

La vasculite viene definita come un’infiammazione dei vasi sanguigni, che può determinare ispessimento o in alcuni casi dilatazione della parete del vaso con stenosi ed occlusione con conseguente ischemia dei territori tributari o formazione di aneurismi. Un’infiammazione necrotizzante può completamente distruggere segmenti del vaso. Il processo vasculitico può interessare vasi di qualsiasi taglia e calibro e colpire qualsiasi organo e/o sistema. La presentazione clinica varia a seconda del tipo istologico dell’infiammazione, della taglia del vaso colpito e della distribuzione dei vasi interessati.

Si distinguono innanzitutto vasculiti primitive da vasculiti secondarie ad altre malattie, come infezioni, neoplasie, collagenopatie (es. LES, dermatomiosite), ed ipersensibilità a farmaci o sostanze.

Nel 2012 è stato prodotto un altro documento Chapel Hill Consensus Conference (CHCC2012) in cui si è migliorata la nomenclatura CHCC1994, cambiando nomi e definizioni a seconda dei casi, e aggiungendo altre importanti categorie di vasculite precedentemente non incluse⁹.

Il CHCC è una nomenclatura quindi non un classificazione a scopo di ricerca o di management clinico (Tabella IV). IL CHCC2012 fornisce un quadro per dedurre i criteri diagnostici in modo che la diagnosi della malattia possa essere effettuata anche senza una istologia del tessuto.

TABELLA IV. — Denominazioni adottate dalla 2012 International Chapel Hill Consensus Conference sulla nomenclatura delle vasculiti.

Vasculiti dei Grandi Vasi (LVV)

Arterite di Takayasu (TAK)

Arterite a cellule giganti (GCA)

Vasculiti dei medi vasi (MVV)

Poliarterite nodosa (PAN)

Malattia di Kawasaki (KD)

Vasculiti dei piccoli vasi (SVV)

Vasculiti associate ad (ANCA)-anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (AAV)

Poliangioite microscopica (MPA)

Granulomatosi con poliangioite (di Wegener) (GPA)

Granulomatosi eosinofila con poliangioite (di Churg-Strauss) (EGPA)

Vasculiti dei piccoli vasi (SVV) da immunocomplessi

Malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-GBM) (di Goodpasture)

Vasculite crioglobulinemica (CV)

Vasculite IgA (di Henoch-Schönlein) (IgAV)

Vasculite orticariale ipocomplementemica (HUV) (anti-C1q vasculite)

Vasculiti vaso variabili (VVV)

Malattia di Behçet (BD)

Sindrome di Cogan (CS)

Vasculiti da singolo organo (SOV)

Angioite cutanea leucocitoclastica

Arterite cutanea

Vasculite primaria del sistema nervoso centrale

Aortite isolata

Altre

Vasculiti associate con malattie sistemiche

Vasculite lupica

Vasculite reumatoide

Vasculite sarcoidosica

Altre

Vasculiti associate con probabile eziologia

Vasculite Crioglobulinemica virus epatite C-associata

Vasculite virus epatite B-associata

Aortite sifilide-associata

Vasculite da immunocomplessi farmaco-associata

Vasculite ANCA-associata farmaco-associata

Vasculite cancro-associata

Altre

8.3 Presentazione clinica

Le vasculiti sono processi sistemici, pertanto nel sospetto di vasculite sono necessarie un’accurata anamnesi ed una sistematica revisione dei vari organi ed apparati. Possibili eventi scatenanti possono essere: recenti infezioni, vaccinazioni, farmaci. Sono da considerare in particolare le seguenti manifestazioni:

Sintomi sistemici: febbre, perdita di peso, astenia, malessere; tale sintomatologia si manifesta nel 90-100% di soggetti con granulomatosi con poliangioite (GPA) (di Wegener) e poliangioite microscopica (MPA)^{10, 11}.

Cutanee: noduli cutanei che possono essere dolenti, eritematosi o ulcerati; porpora; petecchie; lesioni papulo-pustolari; eritema nodoso; livedo reticularis, fenomeno di Raynaud; edema delle estremità distali.

Mucose: ricorrenti ulcerazioni orali e/o genitali che guariscono con cicatrici.

Rino-sinusali: rinite allergica rino-sinusale, congestione nasale, ricorrenti epistassi, dolore ai seni paranasali, rinorrea.

Polmonari: tosse cronica, emottisi, respiro corto o affannoso, dispnea, stridore laringeo, dolore toracico.

Muscolo-scheletriche: artralgie e tumefazioni articolari, mialgie, algie surali.

Renali: ematuria, ipertensione.

Gastro-intestinali: addominalgie, ematochezia, nausea, vomito.

Genito-urinarie: dolore e/o gonfiore testicolare

Vascolari: claudicatio arti inferiori, differenze pressorie agli arti, episodi sincopali e presincopali, lipotimie.

Neurologiche: cefalea, epilessia, deficit neurologici focali (stroke, deficit nervi cranici, perdita o riduzione del visus, deficit motori, movimenti anormali), deficit neurologici diffusi (declino cognitivo, amnesia e difficoltà di concentrazione), mononeuropatia o polineuropatia (deficit sensitivi, parestesie, paresi delle estremità, ipostenia agli arti), allucinazioni visive e/o auditive, ridotto o fluttuante livello di coscienza/encefalopatia.

8.4 Esame obiettivo

Una particolare attenzione va posta all'esame obiettivo come strumento diagnostico, il quale deve essere estremamente completo, preciso e mirato, così da individuare segni clinici che potrebbero essere chiari indizi di vasculite e che potrebbero invece passare inosservati.

Generale: misurazione dei valori pressori ai

4 arti per individuazioni di eventuali differenze pressorie > 20 mmHg, tra gli arti controlaterali.

Raccomandazione III/B

Capo e collo: esame oftalmologico e fundus oculi per eventuale diagnosi di congiuntivite, uveite, sclerite e/o vasculite retinica e neurite ottica. Infiammazione orbitaria (edema/eritema palpebrale, proptosi) può essere vista nella granulomatosi con poliangioite (GPA) e nella poliangioite microscopica (MPA). Ispezione della cavità nasale per sanguinamento, ulcerazioni, perforazioni settali, edema del ponte nasale, dolore o deformità della sella nasale, affezioni dei seni paranasali, linfadenopatie cervicali, ulcerazioni orali nella malattia di Behçet, otite, mastoidite, deficit uditivi.

Apparato respiratorio: affanno di respiro, tachipnea, dispnea, ipossia; ridotti rumori respiratori, stridore laringeo, senso di respiro corto, emoftoe ed emottisi.

Apparato cardiovascolare: mancanza o inegualianza di polsi, fremiti o soffi arteriosi, aumentato tempo di riempimento capillare, anormalità dei toni e pause cardiaci, includenti ritmo di galoppo, attenuazione dei toni e sfregamenti cardiaci.

Addome e apparato genito-urinario: dolorabilità addominale focale o diffusa, epato-splenomegalia, sangue all'esplorazione rettale, ulcere genitali o cicatrici genitali nella sindrome di Behçet, dolore o gonfiore testicolare.

Cute: porpora palpabile, rash purpurico ai glutei ed alle estremità inferiori (IgAV), eritema polimorfo ed estremità arrossate ed edematose (KD), noduli arrossati e dolenti che possono divenire ischemici e necrotici (PAN), livedo reticularis.

Apparato muscolo-scheletrico: artriti (gonfiore articolare, flussione articolare, ridotta motilità e/o dolore da stress), dolorabilità muscolare.

Sistema neurologico: neuropatia periferica, parestesie, mononeurite multipla, paralisi dei nervi cranici, perdita della vista, difetti del campo visivo, alterati livelli di coscienza, deficit neurologici focali, includenti stroke, deficit neurologici diffusi, allucinazioni, disturbi del comportamento.

8.5 Diagnostica di laboratorio

I tests diagnostici hanno lo scopo di individuare e quantificare i segni di infiammazione, determinare il tipo e l'estensione del coinvolgimento dei vari vasi,

organi ed apparati, testare la presenza e la titolazione di eventuali auto-anticorpi vasculite-specifici, identificare cause secondarie.

8.5.1 *Tests generali aspecifici di laboratorio*

Esame emocromocitometrico (CBC): anemia normocromica, normocitica, leucocitosi, trombocitosi, eosinofilia (Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite o Sindrome di Churg-Strauss) (EGPA) ^{12, 13}.

Raccomandazione IIa/B

Velocità di Sedimentazione delle Emazie (VES) e Proteina C Reattiva (PCR) possono essere elevate anche se talora non sensibili e specifiche ¹³.

Raccomandazione IIb/B

I livelli di C3 e C4 sono usualmente elevati ad eccezione della Vasculite Orticariale Ipocomplementemica.

Raccomandazione III/B

Ipoalbuminemia, iper-alfa-gamma globulinemia.

Raccomandazione III/B

Elevazione dell'antigene di Von Willebrand (Fattore VIII).

Raccomandazione III/B

8.5.2 *Tests organo-specifici*

I livelli di azotemia, creatinina ed enzimi epatici possono essere anormali a seconda del coinvolgimento d'organo.

Raccomandazione IIa/B

Esame urine per ematuria e/o proteinuria.

Raccomandazione IIa/B

8.5.3 *Tests auto-anticorpali*

Il test iniziale per gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA) è l'immunofluorescenza indiretta per la colorazione dei patterns citoplasmatici o perinucleari.

Raccomandazione IIa/B

Se positività dell'immunofluorescenza, tests per la reattività alla proteinasi 3 (PR3) e mieloperossidasi (MPO) con test enzyme-linked immunoassay (ELISA) (14), da inserire comunque nel contesto clinico.

Raccomandazione Ia/A

L'ANCA positività è presente in approssimativamente il 90% di pazienti con Granulomatosi con Poliangioite (GPA), in passato Granulomatosi di Wegener, il 79% dei quali sono citoplasmatici ^{15, 16}.

Raccomandazione III/B

PR3-ANCA e MPO-ANCA positività hanno un'alta sensibilità e specificità per la diagnosi di Granulomatosi con Poliangioite (GPA) e Poliangioite Microscopica (MPA), rispettivamente ¹⁷.

Raccomandazione III/B

L'associazione della granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), e ANCA-positività è approssimativamente del 40% ¹⁸.

Raccomandazione III/B

Gli ANCA sono utili indicatori nel riflettere il grado d'infiammazione e sull'efficacia terapeutica dei trattamenti: i livelli circolanti aumentano in corso di riacutizzazione o scompaiono nelle fasi di quiescenza della malattia.

Raccomandazione IIa/B

Una associazione atipica ANCA positiva può essere non-specifica e si può vedere in altre condizioni infiammatorie come infezioni e Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD).

Raccomandazione III/B

Anticorpi anti-membrana basale glomerulare (GBM) sono indizio di sindromi renali-polmonari (Sindrome di Goodpasture).

Raccomandazione IIb/B

Altri autoanticorpi come Anticorpi Anti-Nucleari (ANA) e Fattore Reumatoide (FR) sono raramente positivi.

Raccomandazione III/B

8.5.4 *Tests per infezioni*

PCR e sierologia per Batteri-Mycoplasmi, test antistreptolisina O (ASOT), sierologia per sifilide, Test cutaneo di Mantoux.

Sierologia per infezioni virali, Epatite B e C, Parvovirus B19, HIV, *Herpes Simplex Virus*, Epstein-Barr Virus (EBV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Vari-cella-Zoster*.

Colture Fungine.

Raccomandazioni III/B

8.6 *Diagnostica strumentale*

È essenziale per la valutazione dei vasi sanguigni ed il danno d'organo, fornendo informazioni sia sul flusso ematico endoluminale che sulle alterazioni della parete vascolare ed il danno parenchimale degli organi interessati dal processo vasculitico. L'angiografia convenzionale generalmente dà informazioni sul flusso sanguigno, la formazione di trombi ed i flussi collaterali, mentre la angiografia a tomografia computerizzata (CT) e/o la risonanza magnetica (MR), visualizzano ispessimenti od irregolarità della

parete vasale, formazione di aneurismi e steno-ostruzioni espressione di attività della malattia.

8.6.1 *Rx torace*

Indicato per la valutazione del coinvolgimento polmonare nella Granulomatosi con poliangioite (GPA) di Wegener, nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) di Churg-Strauss, nella poliangioite microscopica (MPA), nella arterite di Takayasu (TAK) e Sindrome di Behçet (BD): caratteristici gli infiltrati migranti nella EGPA¹⁹.

Raccomandazione IIb/B

8.6.2 *Studio CT massiccio facciale e seni paranasali*

Indicato per la valutazione di ispessimento della mucosa dei turbinati con associata sinusite e possibili erosioni che possono riscontrarsi nella granulomatosi con poliangioite (GPA) di Wegener²⁰. Pseudotumori orbitali possono essere visti nella GPA e MPA²¹.

Raccomandazione III/B

8.6.3 *Studio CT del torace*

Nella granulomatosi con poliangioite (GPA) di Wegener si possono riscontrare noduli che possono essere multifocali e cavitari, addensati a vetro smerigliato, opacizzazioni parenchimali bronco-alveolari, linfadenopatie mediastiniche, ispessimenti e versamenti pleurici²².

Raccomandazione IIa/B

Nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) di Churg-Strauss sono frequenti noduli, addensati a vetro smerigliato, ispessimenti o dilatazioni delle pareti bronchiali, aree di consolidazione parenchimali ed alveolari, ispessimenti settali, aspetti ad albero in germoglio²³.

Raccomandazione IIb/B

Nella poliangioite microscopica (MPA), irregolari o confluenti aree di consolidazione possono essere viste soprattutto ai lobi inferiori²⁴.

Raccomandazione IIb/B

8.6.4 *Studio CT dell'encefalo*

Può evidenziare focolai ischemici od emorragici in pazienti con sintomi centrali neurologici.

Raccomandazione III/B

8.6.5 *Ecocardiografia*

È indicata per la valutazione di un coinvolgimento delle arterie coronariche in particolare nella Malat-

tia di Kawasaki (KD), e nella Malattia di Takayasu (TAK)^{25, 26}, anche se interessamento degli apparati valvolari, del miocardio e del pericardio possono essere visti.

Raccomandazione IIb/B

8.6.6 *Ultrasonografia con Eco-Color-Doppler (ECD)*

È usata per identificare trombosi nel sistema venoso profondo e superficiale, occlusioni, stenosi, dilatazioni, ispessimenti dei tronchi arteriosi sovra-aortici e vasi intracranici, dell'aorta addominale e vasi tributari, compresi i renali, delle arterie degli arti superiori ed inferiori. L'ECD è indicato nella diagnosi e nel monitoraggio delle vasculiti dei grandi vasi.

Arterite a Cellule Giganti (GCA)

Nella GCA il reperto specifico all'ecografia è un ispessimento, un alone (halo) ipocogeno della parete arteriosa dei Tronchi Sovra-Aortici (TSA) e in specifico dell'arteria temporale (AT) dovuto all'edema; è altresì possibile riscontrare anche stenosi o occlusioni. La terapia, iniziata prima dell'esecuzione dell'ECD, può sopprimere l'edema di parete con scomparsa del segno dell'halo. I falsi negativi sono dovuti anche alla presenza di un infiltrato infiammatorio limitato all'avventizia, mentre risultati falsamente positivi si possono riscontrare in patologie infettive. Il risultato positivo quindi aiuta a formulare la diagnosi di arterite a cellule giganti mentre un esito negativo non la esclude; indagine utile anche nell'identificare la porzione vasale da biopsiare^{27, 28}.

Raccomandazione III/B

Malattia di Takayasu (TAK)

L'esame Eco-Color-Doppler (ECD) è l'esame strumentale di prima istanza per la valutazione degli ispessimenti, stenosi, occlusioni dell'aorta e delle sue branche principali²⁹.

Raccomandazione IIa/B

8.6.7 *Angiografia CT, angiografia RM o angiografia convenzionale con studio RM della parete vasale ad impregnazione di gadolinio*

Sebbene l'angiografia tradizionale sia accettata e raccomandata nell'iter diagnostico, l'angio-RM e l'angio-CT sono risultate superiori soprattutto nel fornire informazioni sulle alterazioni intra-luminali e sulle caratteristiche della parete vasale; inoltre, consentono lo studio sia delle arterie intracraniche sia

dei grossi vasi toracici e addominali, difficilmente valutabili con ECD. L'angio-CT permette di studiare l'infiammazione di parete, ma ha una bassa risoluzione spaziale e quindi mal valuta le arterie di medio calibro. L'angio CT è utilizzata nella valutazione dei pazienti affetti da arterite di Takayasu; ma il grosso limite sono le radiazioni ionizzanti. L'angio RM, oltre a evitare gli effetti nocivi da radiazioni, è particolarmente utile nell'identificare precoci irregolarità, come l'aumento dello spessore e l'edema della parete vascolare, che si manifesta come un'intensificazione del contrasto murale²⁹. Nelle fasi successive della malattia è capace d'identificare e localizzare i danni tardivi come: restringimenti, stenosi o occlusioni³⁰. L'angio-RM può essere utile per individuare il tratto di arteria interessato dalla flogosi e quindi più adatto a essere biopsiato³¹. In seguito all'inizio del trattamento steroideo, il contrasto murale legato all'edema si riduce rapidamente^{30, 32}. **Raccomandazioni III/B**

8.6.8 Angiografia convenzionale

È l'esame di riferimento nella poliarterite nodosa (PAN) per i medi vasi coinvolti che possono presentare aspetti patognomici a "corona di rosario" o "filo di perle" causati da alternanza di aree di stenosi e dilatazione del vaso e nella Malattia di Behçet (BD). **Raccomandazione III/B**

8.6.9 Venografia CT/RM

Può essere indicata nel sospetto di trombosi venose nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi, Malattia di Behçet (BD) e poliarterite nodosa (PAN). **Raccomandazione IV/C**

8.6.10 Tomografia a emissione di positroni (PET)

Può individuare evidenza di infiammazione per identificare potenziali siti di vasculite. Nella 2-deossi-2-fluoro-D-glucosio tomografia a emissione di positroni (FDG-PET) il razionale all'uso del 18F-FDG, tracciante del metabolismo glucidico, per lo studio dei processi flogistico-infettivi, è costituito dall'accumulo del radio-composto a livello dei leucociti attivati nella sede del focolaio flogistico-infettivo. Questa tecnica presenta due vantaggi essenziali: analizza l'intero corpo, in un'unica occasione, e visualizza tutte le regioni vascolari in una sola immagine; inoltre, basandosi sull'uptake di FDG da parte delle cellule con metabolismo accelerato (come sono le cellule infiammatorie) aiuta a valutare l'estensione e

l'attività della malattia. I suoi principali limiti sono gli alti costi, una disponibilità non ancora estesa e la bassa risoluzione spaziale, per cui visualizza solo i vasi con un diametro di almeno 4 mm^{33, 34}. L'European Vasculitis Study Group (EUVAS) raccomanda un completo studio clinico e strumentale dell'intero albero arterioso quando la diagnosi di arterite di Takayasu è sospettata². **Raccomandazione III/B**

8.6.11 Tests di funzionalità polmonare

Quadri sia ostruttivi che restrittivi nelle Vasculiti Polmonari (GPA, EGPA, MPA). **Raccomandazione IV/C**

8.6.12 Elettrocardiografia

Segni di ischemia miocardica, miocarditi, pericarditi. (KD, TAK). **Raccomandazione IV/C**

8.6.13 Studi di conduttività nervosa (EMG-ENG)

In pazienti con coinvolgimento nervoso periferico. **Raccomandazione IV/C**

8.6.14 Elettroencefalografia

In pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale. **Raccomandazione IV/C**

8.6.15 Broncoscopia/lavaggio alveolare

Può essere richiesta in caso di coinvolgimento polmonare. **Raccomandazione IV/C**

8.6.16 Esame biotico istologico

L'esame istologico sul materiale ottenuto può essere di fondamentale importanza per confermare la diagnosi posta sulla base del sospetto clinico e sui dati di laboratorio; è considerata il gold standard nelle vasculiti dei grossi vasi (LVV), in particolare nell'arterite a cellule giganti (GCA). La natura focale delle patologie con la presenza di lesioni a salto e cioè con aree colpite dall'infiammazione, separate da tratti indenni, comporta che una biopsia negativa non escluda necessariamente una diagnosi; è anche vero il contrario, una biopsia positiva non sempre è indice di patologia. L'esame istologico consente la distinzione in vasculiti dei grandi, medi e piccoli vasi. Oltre che nelle LVV, la biopsia tissutale può essere necessaria per confermare la diagnosi e il coinvolgimento d'organo nelle MVV e SVV e va portata sull'organo interessato dalle manifestazioni vasculitiche: cute nella poliarterite nodosa (PAN);

seni paranasali, rene, polmone e/o cute nelle ANCA-vasculiti; encefalo nella PACNS, cute e/o rene nella IgAV.

Raccomandazione III/B

Nelle lesioni acute la componente cellulare infiammatoria è costituita prevalentemente da polimorfonucleati e nelle lesioni croniche da linfociti. L'EUVAS raccomanda una biopsia dell'arteria temporale quando la diagnosi di arterite a cellule giganti (GCA) è sospettata, ma ciò non dovrebbe ritardare il trattamento, una biopsia controlaterale non è routinariamente indicata².

Raccomandazione III/B

8.7 Trattamento

8.7.1 Vasculiti dei grandi vasi (LVV)

Terapia medica

Vi è scarsità di ampi trials controllati nel trattamento delle vasculiti dei grandi vasi. Le raccomandazioni terapeutiche sono basate sulle linee guida EULAR². La terapia di induzione è usualmente basata su alte dosi di glucocorticoidi (prednisone 1 mg/kg/die).

Raccomandazione III/B

L'alta dose iniziale dovrebbe essere mantenuta per un mese e poi gradualmente ridotta³⁵.

Raccomandazione III/B

Il trattamento primario con le alte dosi di corticosteroidi è volto a sopprimere l'infiammazione sistemica per prevenire significative complicazioni vascolari, come perdita della vista nella arterite gigante-cellulare (GCA) o formazione di aneurismi aortici o stenosi od occlusioni delle arterie periferiche nella Malattia di Takayasu (TAK). Un agente immunosoppressivo dovrebbe essere considerato in aggiunta allo steroide allo scopo di ridurre il dosaggio dati gli inevitabili e pesanti effetti collaterali della terapia steroidea a lungo termine^{36, 37}.

Raccomandazione Ib/A per la GCA, III/B per la TAK

Methotrexate (MTX) o azatioprina (AZT) sono stati usati in aggiunta alla terapia steroidea in pazienti con arterite gigante-cellulare (GCA) ed arterite di Takayasu (TAK) per migliorare il controllo della malattia e ridurre la dose dello steroide che comporta un rischio di tossicità veramente significativo in oltre l'80% dei casi^{38, 39}. La ciclofosfamida è stata usata in pazienti con arterite di Takayasu (TAK) resistenti ai glucocorticoidi⁴⁰. Inibitori del tumor necrosis factor

(TNF)- α (es. Infliximab, Etanercept) e un antagonista dell'IL-6 recettore (Tocilizumab) sono stati testati con incoraggianti risultati nella TAK e GCA^{41, 42}. Il livello di evidenza non è tale però allo stato attuale da raccomandarne l'uso per la terapia di induzione in prima istanza. Possono essere usati nelle riacutizzazioni o recidive di malattia dopo trattamento convenzionale con steroidi e immunosoppressori di prima istanza.

Raccomandazione IV/C

Il monitoraggio della terapia per le vasculiti dei grandi vasi (LVV) dovrebbe essere clinico e supportato dalla determinazione dei markers di infiammazione².

Raccomandazione III/B

È raccomandato anche l'uso di aspirina (ASA) a basse dosi in tutti i pazienti con arterite a cellule giganti (GCA)² a scopo di prevenzione degli eventi cardio-cerebro-vascolari⁴³⁻⁴⁵. Controverso il ruolo degli anticoagulanti.

Raccomandazione III/B

Terapia chirurgica

In caso d'interessamento dell'aorta e di tutti i suoi vasi efferenti, procedure di radiologia interventistica consistenti in angioplastica e stenting delle arterie stenotiche sono state utilizzate per migliorare il flusso sanguigno (es. nell'arterite di Takayasu). Vengono segnalati significativi tassi di restenosi post-procedurali, soprattutto allorché la patologia flogistica di base non è del tutto spenta, parzialmente compensati dalla ripetibilità della procedura^{46, 47}. La chirurgia ricostruttiva con impianto di graft, autologo o sintetico, si rende necessaria come seconda opzione in caso di ischemie critiche d'organo o di arto/i⁴⁸, nei casi i cui le procedure interventistiche endovascolari non siano praticabili o non abbiano avuto successo. Va sottolineato come tutte le procedure interventistiche, sia endovascolari, che, a maggior ragione, a cielo aperto debbano essere effettuate durante i periodi di inattività della malattia.

Raccomandazione III/B

La chirurgia ricostruttiva per l'arterite di Takayasu (TAK), soprattutto nella sua più tipica localizzazione all'aorta toracica e toraco-addominale, andrebbe eseguita presso centri con esperienza congiunta vascolare e cardiocirurgia².

Raccomandazione III/B

Casi di aortite isolata, periaortite cronica infiammatoria, fibrosi retroperitoneale, aneurismi aortici infiammatori a variabile eziologia, ma rientranti nella patologia infiammatoria delle vasculiti dei grandi

TABELLA V. — Raccomandazioni per le vasculiti dei grandi vasi (LVV) - arterite a cellule giganti.

Denominazione	Arterite a cellule giganti (GCA)
Definizione	Vasculite granulomatosa di arterie di grosso-medio calibro, soprattutto le extracraniche di capo e collo, con possibile coinvolgimento aortico
Epidemiologia	Razza caucasica Incidenza: 15-25 casi ogni 100.000 abitanti Insorgenza >50 anni M:F = 1: 6
Eziologia	Non nota Infiammazione granulomatosa con presenza di cellule giganti
Clinica	Sintomi cranici (cefalea, deficit visivo da AION) Sintomi sistemici Sintomi da polimialgia reumatica Sintomi da coinvolgimento aorta/grossi vasi
Diagnosi	(ACR) ETA' >50 anni Sintomi cranici (+) VES >50 mm/h Alterazioni biopsia arteria temporale
Laboratorio	VES/PCR/fibrinogeno (IIb/B) Alterazioni emocromo, AST/ALT e fosfatasi alcalina (+) (IIa/B) Ac anti cardiolipina (+)(III/B) Gold standard: istologico
Strumentale	Eco-color-Doppler TSA ed arterie temporali (III/B) Angio-CT e/o RM (III/B) FDG-PET (III/B) Biopsia arteria temporale (III/B)
Terapia	Corticosteroidi sistemici (III/B) Immunosoppressori (methotrexate, azatioprina, ciclofosfamide) (IB/A) Farmaci biologici (IV/C) Acido acetilsalicilico (III/B)

vasi (LVV) e pertanto responsivi alla terapia medica e chirurgica sopra riportata, sono stati pubblicati con relativa frequenza in letteratura⁴⁹⁻⁵².

Il sommario delle raccomandazioni per le vasculiti dei grandi vasi (LVV) è evidenziato nelle Tabelle V, VI.

8.7.2 Vasculiti dei vasi medi (MVV)

Poliarterite Nodosa (PAN)

I pazienti con malattia severa dovrebbero ricevere una combinazione di ciclofosfamide (2 mg/kg/die) e glucocorticoidi (Prednisone 1 mg/kg/die)².

Raccomandazione Ib/A

Pazienti con Poliarterite Nodosa Sistemica non severa possono essere trattati con successo con soli glucocorticoidi

Raccomandazione III/B

TABELLA VI. — Raccomandazioni per le vasculiti dei grandi vasi (LVV) - arterite di Takayasu.

Denominazione	Arterite di Takayasu (TAK)
Definizione	Arterite infiammatoria cronica vasi di medio-grosso calibro che conduce a stenosi, occlusioni e trombi con danno ischemico multiorgano
Epidemiologia	II-III decade di vita Prevalenza sesso femminile Incidenza: 1/milione/anno in Europa Più frequente in Giappone, Sud Est Asiatico
Eziologia	Non nota Iperplasia intima arterie Fibrosi media e avventizia
Clinica	Dolenzia carotidea Differenza PA braccio dx e sx >20 mmHg Polsi periferici ipofisimici o assenti <i>Claudicatio arti</i> Raynaud Soffi vascolari Ipertensione Sintomi neurologici Retinopatia di Takayasu Insufficienza aortica Dispnea Insufficienza cardiaca Angina mesenterica Febbre di origine ignota
Diagnosi	Clinica Strumentale
Laboratorio	Dati aspecifici VES/PCR/fibrinogeno (IIb/B) Dosaggi di IL-6 e RANTES (chemochina) non ancora utilizzabili in pratica clinica (IV/C)
Strumentale	ABI (IIa/B) Angiografia (III/B) RM (III/B) EcocolorDoppler (IIa/B) FDG-PET (III/B) Angio CT e/o RM (III/B)
Terapia	Steroidi per os o in boli iv (III/B) Immunosoppressori (AZT, MTX, CYC) (III/B) Acido folico (IV/C) Anti- α TNF(Infliximab, Etanercept), Anti-IL-6 recettore (Tolicizumab) (IV/C) Terapia chirurgica (III/B)

Nella poliarterite nodosa da singolo organo cutanea alcuni pazienti rispondono agli anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs), tuttavia la maggior parte richiede trattamento con prednisone. **Raccomandazione III/B**

Altri agenti immuno-modulatori (methotrexate, micofenolato mofetile, colchicina, IVIG) possono essere utilizzati per ridurre la dose di steroide.

Raccomandazione III/B

È raccomandata una combinazione di terapia antivirale, scambio plasmatico e glucocorticoidi per l'epatite B associata a PAN² EULAR.

Raccomandazione III/B

Profilassi penicillinica può prevenire le esacerbazioni di malattia in pazienti con evidenza di infezioni streptococciche scatenanti⁵³.

Raccomandazione IV/C

Malattia di Kawasaki (KD)

Immunoglobuline endovena (IVIG) ed aspirina ad alte dosi nella fase acuta della malattia⁵⁴.

Raccomandazione Ia/A

Nella fase subacuta basse dosi di Aspirina per 6-8 settimane fino a controllo ecocardiografico.

Raccomandazione III/B

Nelle forme resistenti alle immunoglobuline metilprednisolone e/o immunosoppressori⁶.

Raccomandazione II/B

Il sommario delle raccomandazioni per le vasculiti dei vasi medi (MVV) è evidenziato nelle Tabelle VII, VIII di seguito:

TABELLA VII. — Raccomandazioni per le vasculiti dei vasi medi (MVV) - poliarterite nodosa.

Denominazione	Poliarterite nodosa (PAN)
Definizione	Arterite necrotizzante delle piccole e medie arterie, senza glomerulonefrite e coinvolgimento microcircolatorio (arteriole, capillari o venule), e non associata ad anticorpi anti-citoplasmatici dei neutrofili (ANCA)
Epidemiologia	Malattia rara, incidenza 2-9/milione/anno in Europa e negli Stati Uniti M/F: 1.6-2.1 Età media 45-65 aa
Eziologia	Non nota Vasculite necrotizzante Epatite B e C
Clinica	Multisistemica (sintomi aspecifici, SNC, SNP, gastrointestinali, cutanei, cardiovascolari, renali)
Diagnosi	Prevalentemente clinica
Laboratorio	VES, PCR, Fibrinogeno (III/B) Emocromo (IIa/B) Biopsia istologica (noduli cutanei) (III/B)
Strumentale	Angio-CT, Angio-RM (III/B) Angiografia convenzionale vasi medi ("corona di rosario", microaneurismi) (III/B)
Terapia	Forme severe: Ciclofosfamide + Steroidi (Ib/A) Forme + lievi: Steroidi (III/B) Forma isolata cutanea: NSAIDS (III/B) Methotrexate, Micofenolato Mofetile, Colchicina, IVIG + steroidi (III/B) PAN + Epatite B: terapia antivirale, plasmateresi, steroidi (III/B)

TABELLA VIII. — Raccomandazioni per le vasculiti dei vasi medi (MVV) - Malattia di Kawasaki.

Denominazione	Malattia di Kawasaki (KD)
Definizione	Vasculite acuta, febbrile, sistemica, di vasi di piccolo e medio calibro di tutti i distretti Autolimitante Multifattoriale
Epidemiologia	Prevalente in Giappone e Nord America Soprattutto maschi, 1,7 volte più delle femmine Bambini
Eziologia	Sconosciuta Multifattoriale
Clinica	Febbre elevata + di 5gg remittente Alterazioni cavo orale Iperemia congiuntivale bilaterale Esantema polimorfo Alterazioni estremità Linfoadenopatia laterocervicale
Diagnosi	Febbre > 5 gg più 4 criteri diagnostici (III/B)
Laboratorio	Albumina <3 g/dl Na <135 mEq/l Anemia con Hb <2 g/dl per età ALT (+) PLT a 7 gg >450.000/mmc GB > 15.000/mmc (III/B) GB urine >10/campo (III/B)
Strumentale	Ecocardiogramma (IIb/B) Ecocolordoppler distretti extracranici (III/B) Angiografia (III/B)
Terapia	Fase acuta: Immunoglobuline endovena (IGIV)+ASA ad alte dosi (Ia/A) Fase subacuta: ASA a basse dosi (III/B) Forme resistenti: Steroidi e/o immunosoppressori (IIb/B) Vaccinazione in bambini con KD trattati con IGIV (IV/C)

Vasculiti dei Piccoli Vasi (SVV)

8.7.3.1 VASCULITI ANCA-ASSOCIATE (MPA, GPA, EGPA)

In generale le decisioni terapeutiche sono guidate dal differente grado di severità della malattia, come proposto dall'European Vasculitis Study (EUVAS) group⁵⁵.

Terapia di induzione

Per le forme generalizzate di malattia con interessamento renale od altro organo maggiore, le precedenti Linee Guida⁵⁵ suggerivano una terapia di induzione con Ciclofosfamide ed alte dosi di corticosteroidi.

Raccomandazione Ia/A

Recentemente studi randomizzati hanno investigato l'uso di Rituximab come terapia di induzione nelle ANCA-vasculiti in comparazione con la terapia tradizionale con la combinazione di Ciclofosfamide

e Corticoidi, trovando così una sostanziale equivalenza tra i due regimi di trattamento nell'indurre la remissione nella granulomatosi con poliangioite (di Wegener) (GPA) nonché nella poliangioite microscopica (MPA)⁵⁶⁻⁵⁸. **Raccomandazione Ib/A**

Le raccomandazioni più recenti⁵ suggeriscono che entrambi i regimi possono essere considerati e che il rituximab può essere preferito quando si desidera evitare la tossicità della ciclofosfamide⁵⁹.

Raccomandazione Ib/A

Alcune evidenze sembrano suggerire che le manifestazioni granulomatosi (per esempio granulomi orbitali) possono non rispondere al Rituximab così bene come rispondono invece le manifestazioni vasculitiche⁶⁰. Con entrambi i regimi, alte dosi di prednisone (1 mg/kg/die) dovrebbero essere mantenute per un mese. Quando si rende necessario un effetto rapido possono essere usati boli di metilprednisolone (500-1000 mg/die) in vena. **Raccomandazione IIB/B**

L'utilizzo della ciclofosfamide dovrebbe essere limitato a 3-6 mesi per la sua tossicità a lungo termine.

Raccomandazione IbA

I boli di ciclofosfamide iv. non hanno presentato sicura evidenza di superiorità rispetto alla somministrazione giornaliera, anche se tale metodica di somministrazione consente una riduzione della dose totale di ciclofosfamide rispetto alla somministrazione per os giornaliera, riducendone gli effetti collaterali, soprattutto a distanza (per esempio possibili neoplasie vescicali).

Raccomandazione Ib/A

Tutti i pazienti che ricevono ciclofosfamide dovrebbero ricevere profilassi contro la possibile infezione da *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazolo, soprattutto nella GPA. **Raccomandazione Ib/A**

Tutti i pazienti che sono sottoposti a terapia steroidea ad alte dosi e/o prolungata dovrebbero effettuare terapia profilattica anti-osteoporotica secondo le locali Linee Guida. **Raccomandazione Ia/A**

Raccomandazione Ia/A

Utile anche la gastroprotezione es. con IPP a basso dosaggio. **Raccomandazione IV/C**

Raccomandazione IV/C

Per pazienti che presentino malattia media-moderata o limitata si può considerare un trattamento di induzione con Methotrexate come alternativa meno tossica anche se esistono alcune evidenze che associano il Methotrexate ad una più elevata possibilità di recidiva di malattia⁶¹. **Raccomandazione Ib/A**

Raccomandazione Ib/A

È dimostrato che anche il micofenolato mofetile può essere efficacemente usato in tali indicazioni.

Raccomandazione IIa/B

La plasmaferesi è raccomandata come terapia aggiuntiva per pazienti con rapido deterioramento della funzionalità renale⁵.

Raccomandazione Ib/A

Terapia di mantenimento

Svariate evidenze suggeriscono che la terapia di mantenimento, una volta ottenuta la remissione di malattia con la ciclofosfamide o il rituximab, è raccomandata per evitare le facili recidive e può essere effettuata in alternativa con methotrexate od azatioprina.

Raccomandazione Ib/A

Micofenolato o Leflunomide possono essere usati come alternativa in caso di tossicità. Uno studio recente ha anche suggerito l'uso del rituximab per due anni, per la terapia di mantenimento⁶².

Raccomandazione IIB/B

Raccomandato anche l'utilizzo del metilprednisolone a basse dosi (10 mg/die). La terapia di mantenimento deve durare almeno 18-24 mesi a scanso di probabili recidive di malattia. **Raccomandazione Ib/A**

Raccomandazione Ib/A

Nelle forme recalcitranti o recidivanti di malattia uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco (RAVE trial) di confronto tra ciclofosfamide vs. rituximab nelle ANCA-Vasculiti ha chiaramente mostrato che in un sottogruppo di pazienti con malattia refrattaria o recidiva il Rituximab si mostrava maggiormente efficace in questa specifica popolazione di pazienti⁶³.

Raccomandazione Ib/A

Altri piccoli studi hanno riportato le medesime conclusioni a tale proposito. Esistono altre possibili opzioni per le forme refrattarie o recidivanti. Esse possono essere immunoglobuline IV, micofenolato mofetile, infliximab, 15-desossispergualina e globulina antitimocitica⁵⁵.

Raccomandazione III/B

Follow up

Uno stretto e sistematico follow up dei pazienti con vasculiti sistemiche da parte di un team multidisciplinare (reumatologo, nefrologo, neurologo, cardiologo, pediatra, otorinolaringoiatra, ematologo, angiologo, chirurgo vascolare) è mandatorio per monitorare con precisione la progressione della malattia, la risposta alla terapia e le complicanze. **Raccomandazione IV/C**

Raccomandazione IV/C

Pazienti in terapia con ciclofosfamide dovrebbero

monitorare strettamente la crasi ematica (CBC) per citopenia.

Raccomandazione Ib/A

Pazienti in terapia con Rituximab dovrebbero effettuare regolare monitoraggio dei livelli di immunoglobuline e conteggio dei linfociti CD19+.

Raccomandazione III/C

Nei pazienti con elevati titoli di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), questi si possono normalizzare durante i periodi di controllo e remissione della malattia ed aumentare con la ripresa dell'attività. La titolazione seriata degli ANCA è stata usata per misurare l'attività di malattia, ma con limitato successo⁶⁴. Un incremento acuto del titolo degli ANCA suggerisce attività clinica: alti titoli persistenti sono meno utili nell'identificare i pazienti con malattia attiva⁶⁵.

Raccomandazione Ia/A

TABELLA IX. — *Raccomandazioni per le vasculiti dei piccoli vasi (SVV) - poliangerite microscopica.*

Denominazione	Poliangerite microscopica (MPA)
Definizione	Vasculite necrotizzante in prevalenza dei piccoli vasi (arteriole, capillari, venule) con scarsi o assenti immuno-depositi, e senza granulomatosi
Epidemiologia	Incidenza 3.6/milione/anno, prevalenza 1-3/100.000 Più frequente nella popolazione bianca che nera M lievemente >F Età intorno ai 50 anni
Eziologia	Non nota Vasculite necrotizzante ANCA + Multisistemica
Clinica	Sintomi aspecifici, febbre, SNC, SNP,gastrointestinali, cutanei, artro-mialgici, cardiovascolari, basse vie respiratorie, renali, oculari Glomerulonefrite necrotizzante molto comune Capillarite polmonare frequente
Diagnosi	Clinica +Laboratorio (ANCA) (Ia/A)
Laboratorio	VES,PCR, fibrinogeno (IIb/B) Emocromo (IIa/B) Funzionalità renale, es. urine (IIa/B) MPO-ANCA + (III/B)
Strumentale	Rx torace (IIb/B) CT torace (IIb/B) CTcranio ed encefalo (III/ B) Tests di funzionalità respiratoria (IV/C) Biopsia cutanea o renale (III/B)
Terapia	Forma severa: ciclofosfamide + steroidi (Ia/A) Rituximab + steroidi (Ib/A) Forma medio-moderata: methotrexate + steroidi (Ib/A) o micofenolato mofetile + steroidi (IIa/B) Plasmaferesi nelle forme con severa IR (Ib/A) Cotrimoxazolo (Pneumocistis Jiroveci) (Ib/A) IPP (IV/C) Profilassi antiosteoporotica (Ia/A)

Il Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) è lo strumento validato più efficace nel documentare l'attività della malattia e può essere usato per definire la remissione, la risposta alla terapia e la riacutizzazione della malattia^{3, 64, 66}. Esso consiste in una lista di tipici aspetti delle vasculiti sistemiche attive in relazione ad ogni organo od apparato colpito dalla malattia. Il BVAS è uno strumento fortemente raccomandato come strumento routinario nel management delle vasculiti dei piccoli e medi vasi⁶⁷.

Raccomandazione IV/C

Il Vasculitis Damage Index (VDI) è invece usato per valutare l'outcome delle vasculiti, documentando l'entità del danno risultante dalla occorrente diagnosi di vasculite^{68, 69}. VDI è raccomandato come una cumulativa misura per definire l'efficacia della

TABELLA X. — *Raccomandazioni per le vasculiti dei piccoli vasi (SVV) - poliangerite microscopica - granulomatosi con poliangerite.*

Denominazione	Granulomatosi con poliangerite (GPA) (Wegener)
Definizione	Vasculite sistemica ad eziologia sconosciuta e patogenesi immunologica dei vasi di piccolo-medio calibro con processo infiammatorio necrotizzante
Epidemiologia	Incidenza: 3 casi su 100.000 in Europa- Nord America M=F IV-V decade di vita
Eziologia	Sconosciuta
Clinica	Coinvolgimento alte e basse vie aeree (70-95 % dei casi) Coinvolgimento polmonare (90% dei casi) Coinvolgimento renale (più raro) con glomerulonefrite segmentale necrotizzante e quadro di sindrome nefritica
Diagnosi	Clinica + Laboratorio (Ia/A)
Laboratorio	VES,PCR, Fibrinogeno (IIb/B) Emocromo (IIa/B) Funzionalità renale, es.urine (IIa/B) PR3-ANCA + (III/B)
Strumentale	Rx torace (IIb/B) CT torace: noduli cavitari (IIb/B) CT cranio ed encefalo (III/B) Tests di funzionalità respiratoria (IV/C) Biopsia seni parasali, cutanea, renale polmonare: granulomi (III/B)
Terapia	Forma severa: Ciclofosfamide + Steroidi (Ia/A) Rituximab + Steroidi (Ib/A). Forma medio-moderata: Methotrexate + Steroidi (Ib/A) o Micofenolato Mofetile + Steroidi (IIa/B) Cotrimoxazolo (Pneumocistis Jiroveci) (Ib/A) IPP (IV/C) Profilassi antiosteoporotica (Ia/A)

TABELLA XI. — *Raccomandazioni per le vasculiti dei piccoli vasi (SVV) Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) (Churg-Strauss).*

Denominazione	Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) (Churg-Strauss)
Definizione	Granulomatosi eosinofila con poliangioite Vasculite ANCA associata con ruolo patogenetico degli eosinofili
Epidemiologia	Rara. Incidenza: 1,3-6,8 casi ogni 100000 abitanti. M lievemente > F Età tra 15-70 aa, età media di insorgenza circa 38 aa, di diagnosi circa 50 aa
Eziologia	Eosinofilo mediata
Clinica	Asma bronchiale Infiltrati polmonari fugaci Interessamento extrapolmonare Tre fasi: prodromica, eosinofila, vasculitica conclamata
Diagnosi	Eosinofilia >1500/ mm ³ in numero assoluto
Laboratorio	VES, PCR, fibrinogeno (IIb/B) Emocromo (IIa/B) Funzionalità renale, es.urine (IIa/B) MPO-ANCA + (III/B)
Strumentale	Rx torace: infiltrati migranti (IIb/B) CT torace: infiltrati migranti (IIb/B) Tests di funzionalità respiratoria (IV/C) Broncoscopia e lavaggio alveolare (IV/C) Biopsia transbronchiale: infiltrati eosinofili e granulomi (III/B)
Terapia	Corticosteroidi + broncodilatatori inalatori (Ia/A) Steroidi x os o iv (III/B) Steroidi + immunosoppressori nelle forme severe (III/B) Farmaci biologici (etanercept, rituximab, mepolizumab) nelle forme refrattarie (III/B)

terapia nel limitare o prevenire gli esiti cicatriziali della malattia ed è strettamente correlato alla mortalità^{70, 71}.

Raccomandazione IV/C

Il sommario delle raccomandazioni per le vasculiti dei piccoli vasi (SVV) è riportato nelle Tabelle IX-XI.

8.7.3.2 VASCULITI DA IMMUNOCOMPLESSI

Vasculite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (Anti-GBM) (Sindrome di Goodpasture)

I tre cardini della terapia dell'anti-GBM sono: rimozione rapida degli anticorpi circolanti con plasmateresi, inibizione di ulteriore produzione di anticorpi con farmaci immunosoppressori, rimozione di eventuali agenti scatenanti la produzione di anticorpi⁷².

Raccomandazione IIa/B

L'immunosoppressione è usualmente ottenuta con Ciclofosfamide 2 mg/kg/die + Prednisone 1 mg/kg/die per 4-6 mesi⁷³.

Raccomandazione IIa/B

Regimi intravenosi pulsati più rapidi sono utilizzati nei casi più severi di emorragie polmonari. Rituximab è stato usato in sostituzione della Ciclofosfamide in caso di fallimento o eventi avversi di tale terapia, con negativizzazione degli Anti-GBM, ma variabili outcomes renali^{74, 75}.

Raccomandazione III/B

Raccomandata la profilassi della infezione da *Pneumocystis Jiroveci* con cotrimoxazolo.

Raccomandazione III/B

In caso di insufficienza renale terminale c'è indicazione al trapianto renale.

Raccomandazione IV/C

Vasculite crioglobulinemica (CV)

I tre cardini della terapia della crioglobulinemia sono: eradicare l'infezione da HCV, limitare o sopprimere la proliferazione dei linfociti B, migliorare i sintomi e ridurre il danno causato dagli immunocomplessi.

Nelle forme minacciose per la vita innumosoppressori (ciclofosfamide + corticosteroidi) e plasmateresi.

Raccomandazione IV/C

Il rituximab può rappresentare una valida alternativa in caso di insuccesso delle terapie convenzionali o in caso di eventuali controindicazioni⁷⁶.

Raccomandazione III/B

La terapia antivirale rappresenta un importante ausilio in pazienti con infezione cronica da HCV, dato che l'eradicazione virale è stata associata a miglioramento della sindrome crioglobulinemica⁷⁷.

Raccomandazione III/C

Una recente Consensus Conference italiana ha stilato raccomandazioni per la gestione della Crioglobulinemia Mista in pazienti portatori del virus dell'Epatite C⁷⁸.

Vasculite IgA o porpora di Henoch-Schönlein (IgAV)

Osservazione clinica, idratazione e controllo elettroliti.

Raccomandazione IV/C

Anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs) per le artralgie e flussioni articolari.

Raccomandazione IV/C

Antibioticoterapia (amoxicillina, eritromicina) per eradicazione dello SBEGA.

Raccomandazione Ib/A

Corticosteroidi in pazienti selezionati (es. severi sintomi gastro-intestinali) ⁷⁹. **Raccomandazione IV/B**

Steroidi e immunosoppressori (Ciclofosfamide, Micofenolato mofetile, Plasmaferesi) da somministrare nelle forme con interessamento nefritico che sia clinicamente significativo ⁸⁰. **Raccomandazione Ib/A**

Pazienti con porpora di Henoch-Schönlein devono effettuare controlli dell'esame delle urine per almeno sei mesi dalla fase acuta della malattia per escludere interessamento nefritico ad esordio tardivo ⁸¹⁻⁸³. **Raccomandazione III/B**

Vasculite Orticariale Ipocomplementemica (HUV) (anti-C1q vasculitis)

Anti-istaminici o NSAIDs da somministrare in pazienti che presentino solo coinvolgimento cutaneo. **Raccomandazione III/B**

TABELLA XII. — *Raccomandazioni per le vasculiti da immunocomplessi (SVV) - vasculite da anticorpi antimembrana basale glomerulare (Anti-GBM) (Sindrome di Goodpasture).*

Denominazione	Vasculite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (Anti-GBM) (Sindrome di Goodpasture)
Definizione	Vasculite che colpisce i capillari polmonari o renali od entrambi con deposizione di autoanticorpi anti-GBM
Epidemiologia	1/milione/anno Prevalente nella popolazione bianca M/F 3:2. Due picchi di insorgenza a 30 e 60 anni
Eziologia	Non nota Autoanticorpi IgG anti-GBM e anti-GBA
Clinica	Sintomi costituzionali aspecifici Sintomi da interessamento renale (ematuria) Sintomi da interessamento polmonare (emottisi)
Diagnosi	Clinica e di laboratorio
Laboratorio	Es. urine (ematuria, cilindruria) (IIa/B) Emocromo per anemia e leucocitosi (IIa/B) Funzionalità renale (IIa/B) Titolazione anticorpi anti-GBM (IIb/B)
Strumentale	Rx torace (IIb/B) Test di funzionalità respiratoria (IV/C) Broncoscopia (IV/C) Biopsia renale (glomerulonefrite con necrosi e crescents) (III B) Biopsia polmonare (emorragie alveolari) (IV/C)
Terapia	Plasmaferesi, Ciclofosfamide + Steroidi (IIa B) Rituximab+ Steroidi (III B) Profilassi Pneumocystis Jiroveci con Cotrimoxazolo (III B) Trapianto renale (IV C)

Colchicina, idrossiclorochina o dapsone nei casi resistenti. **Raccomandazione IIb/B**

In caso di coinvolgimento sistemico, considerare trattamento corticosteroidico eventualmente in aggiunta ad Azatioprina (AZT) come agente immunosoppressore per ridurre la dose di steroide nei trattamenti prolungati. **Raccomandazione III/B**

La risposta ai nuovi trattamenti come l'utilizzo di micofenolato mofetile (MMF) ⁸⁴ e del rituximab (RTX) è stata riportata in letteratura in piccoli studi ^{85, 86}. **Raccomandazione III//B**

TABELLA XIII. — *Raccomandazioni per le vasculiti da immunocomplessi (SVV) - vasculite crioglobulinemica (CV).*

Denominazione	Vasculite crioglobulinemica (CV)
Definizione	Vasculiti da una o più Ig precipitanti a T<37 °C e solventi con il riscaldamento Tre tipi: 1) Ig monoclonale 2) IgG + fattore reumatoide monoclonale IgM+k 3) IgG + fattore policlonale
Epidemiologia	Rara (1/100.000) Prevalente nel Sud Europa per endemia HCV M/F 1/3 Età media 42-52 aa
Eziologia	HCV-correlate Immunodepositi crioglobulinemici nei piccoli vasi (arteriole, capillari, venule) Crioglobuline sieriche
Clinica	Remissione-riesacerbazione Porpora intermittente non pruriginosa arti inferiori 22% associazione con ulcere arti inferiori Fenomeno di Raynaud Artralgie mono o poliarticolari Glomerulonefrite membrano-proliferativa Neuropatia periferica Sindrome secca
Diagnosi	Prevalentemente clinica e di laboratorio
Laboratorio	Crioglobuline (+) (IIa/B) Fattore reumatoide (+) (III/B) Diminuzione complemento (IIb/B) Presenza componente monoclonale sierica (III/ B) Screening HCV (III/B)
Strumentale	Ecografia Epato-renale (IV/C) EMG-ENG (IV/C) Biopsia Renale (III/ B)
Terapia	Terapia sintomatica Corticosteroidi + Plasmaferesi + Ciclofosfamide (IV/C) Rituximab (III/B) Colchicina (IV/C) Dieta ipoantigenica (III/B) Terapia antivirale (III/B)

TABELLA XIV. — Raccomandazioni per le Vasculiti da Immuno-complessi (SVV) - Vasculite IgA (IgAV) o porpora di Henoch-Schönlein.

Denominazione	Vasculite IgA (IgAV) o porpora di Henoch-Schönlein
Definizione	Vasculite sistemica leucocitoclastica dei vasi di piccolo-medio calibro IgA mediata Autolimitante
Epidemiologia	Età pediatrica (3-12 aa, picco 5 aa) Rapporto M:F=5:1 Incidenza: 10-20/100000 bambini/anno
Eziologia	Agenti infettivi trigger (SBEGA) Reazione IgA mediata con depositi IgA e infiltrazione leucocitaria nei piccoli vasi di cute, rene, articolazioni, intestino
Clinica	Esordio acuto Porpora (100%) Artrite (75%) Dolori addominali (45-75%) Malattia renale (40-50%)
Diagnosi	(EULAR) Porpora (+) Trombocitopenia (-) e uno tra: dolore addominale diffuso istopatologia (+) artrite malattia renale
Laboratorio	Creatininemia, Urea, Es. urine (IIa/B) VES/PCR/Fibrinogeno (IIb/B) Emocromo (IIa/B) AST/ALT (IV/C) TASLO (IV/C) Tampone faringeo (Ib/A) Sangue occulto feci (IV/C) IgA (III/B)
Strumentale	Eco addome (IV/C) Biopsia cute/reni (III/B)
Terapia	Controllo elettrolitico (IV/C) Analgesici (IV/C) Antibiototerapia per SBEGA (Ib/A) Steroidi x os (IV/C) Ciclofosfamide, Micofenolato Mofetile, Plasmaferesi in severo impegno renale (Ib/A) Rituximab se vasculite grave (III/B)

Le raccomandazioni per le vasculiti da immuno-complessi (SVV) sono sommarizzate nelle Tabelle XII-XV.

8.7.4 Vasculiti vaso variabili (VVV)

Vasculite o Malattia di Behçet (BD)

Il trattamento della Malattia di Behçet (BD) va personalizzato per ogni singolo paziente secondo le manifestazioni cliniche. I Corticosteroidi sono considerati palliativi, utili nel controllare le manifestazioni acute, ma la progressione delle manifestazioni

TABELLA XV. — Raccomandazioni per le Vasculiti da Immuno-complessi (SVV) - Vasculite orticariale ipocomplementemica (HUV) (anti-C1q vasculitis).

Denominazione	Vasculite orticariale ipocomplementemica (HUV) (anti-C1q vasculitis)
Definizione	Vasculite, accompagnata da orticaria, dei piccoli vasi (arteriole, capillari, venule), ipocomplementemica (antiC1q)
Epidemiologia	Varia, non nota. <2% M/F 1:2 Range di età 15-90 aa. Picco 43 aa
Eziologia	Non nota Vasculite da immuno-complessi con anticorpi anti-C1q Talora LES correlata
Clinica	Orticaria, artrite, interessamento polmonare e gastrointestinale, oculare, glomerulo nefrite
Diagnosi	2 criteri maggiori (orticaria > 6 mesi, ipocomplementemia) 1 minore (vasculite leucocitoclastica, artrite, addominalgia, infiammazione oculare, glomerulonefrite, anti C1q)
Laboratorio	Es.urine, Funzionalità renale (IIa/B) Anti C1q (III/B) ANA test (III/B)
Strumentale	Rx torace (IIb/B) Biopsia cute/reni (III/B)
Terapia	Vasculite cutanea: anti-istamici (III/B) NSAIDS (III/B) Forme resistenti: Colchicina, Idrossiclorochina, Dapsone (IIb/B) Vasculite sistemica: Corticosteroidi+ Azatioprina (III/B)

a carico del SNC ed oculari si può verificare in pazienti con sola terapia corticosteroidica.

Raccomandazione Ib/A

I farmaci citotossici sono particolarmente indicati in pazienti che presentano manifestazioni oculari

Raccomandazione Ib/A

a carico del SNC **Raccomandazione IIb/B**

e vascolari ⁸⁷. **Raccomandazione III/C**

Farmaci biologici (RTX) sono anch'essi usati in queste manifestazioni di malattia ⁸⁸.

Raccomandazione III/B

L'EULAR ha emesso Linee Guida per la gestione della Malattia di Behçet (BD) ⁸⁹. L'FDA non ha emesso indicazioni per il trattamento della BD che pertanto negli Stati Uniti è off-label.

La tromboendoarteriectomia protesica degli aneurismi dovrebbe essere considerata, se fattibile, a causa dell'alto rischio di rottura, tuttavia facili sono le complicazioni postchirurgiche come gli pseudo-

aneurismi perianastomotici e le complicanze trombotiche locali ^{90, 91}. **Raccomandazione IV/C**

Vasculite o Sindrome di Cogan (CS)

Il trattamento della Vasculite o Sindrome di Cogan (CS) consiste in: glucocorticoidi **Raccomandazione Ib/A** occasionalmente agenti immunomodulatori ⁹².

Raccomandazione III/B

TABELLA XVI. — *Raccomandazioni per le vasculiti vaso variabili - vasculite o Malattia di Behçet (BD).*

Denominazione	Vasculite o malattia di Behçet (BD)
Definizione	Patologia infiammatoria cronica determinante vasculite dei piccoli vasi (arterie o vene)
Epidemiologia	Via della Seta Turchia: 420/100.000 Medio-Estremo Oriente 13.5-22/100.000 Nord-America-Europa 1/15.000-500.000 >M Medio-Oriente, >F Estremo Oriente e Stati Uniti
Eziologia	Range di esordio 20-40 aa Autoimmune Trigger infettivi su fattori genetici Stato di ipercoagulabilità
Clinica	Aftosi orale e genitale. Coinvolgimento: oculare, vascolare (trombosi arteriose e venose, aneurismi), cutaneo, neurogeno, gastrointestinale, articolare, genito-urinario
Diagnosi	International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): Manifestazioni muco-cutanee (aftosi orale e genitale, eritema nodoso, pseudo-follicolite) Neurologiche Oculari Vascolari Patergia
Laboratorio	HLAB5-HLAB51 (+) Emocromo Creatininemia AST/ALT Proteine totali Protidogramma VES/PCR/Fibrinogeno (IIb/B)
Strumentale	Eco-Color-Doppler A.V. (III/B) Angio-CT, Angio-RM (III/B) Ileoscopia, Colonscopia (III/B) Angio CT torace (IIb/B) RM encefalo e midollo (III/B) Fluorangiografia retinica (Ib/A)
Terapia	Terapia organo-specifica (EULAR) Corticosteroidi in fase acuta (Ib/A) Corticosteroidi + Immunosoppressori (CYC, MTX, AZT) (Ib/A) o farmaci biologici (RTX) (III/B), se interessamento oculare (Ib/A), SNC, (IIb/B), vascolare (III/B) Anti-aggreganti in caso di trombosi arteriose (IV/C) Anti-coagulanti in caso di trombosi venose (IV/C)

TABELLA XVII. — *Raccomandazioni per le vasculiti vaso variabili - vasculite o Sindrome di Cogan.*

Denominazione	Vasculite o Sindrome di Cogan
Definizione	Vasculite di vasi di piccolo-medio calibro e grande calibro Cheratite interstiziale non luetica Ipoacusia neurosensoriale
Epidemiologia	Malattia rara e giovanile (<30 aa.) Razza Caucasica M=F
Eziologia	Ignota
Clinica	Tipica: ipoacusia neurosensoriale e cheratite interstiziale Atipica: ipoacusia e infiammazione bulbo oculare
Diagnosi	Criteri di HAYNES: Manifestazioni oculari, otologiche, sistemiche, cardiovascolari (aorta, arterie renali, coronarie), gastrointestinali, neurologiche, cutanee, renali, urogenitali
Laboratorio	Emocromo Creatininemia AST/ALT Proteine totali Protidogramma VES/PCR/Fibrinogeno (IIb/B)
Strumentale	Valutazione oculistica ed otiologica (Ib/A) Eco-Color-Doppler ed angio- CT e/o RM per le complicanze vascolari (III/B)
Terapia	Prednisone (0,5-1 mg/kg/die) (Ib/A) Aziatioprina (2 mg/kg/die) o Ciclofosfamide (0,5-2 mg/kg/die) o Ciclosporina (5mg/kg/die) o Farmaci anti TNF (III/B)

Pazienti con infiammazione orbitale descritti in letteratura sono stati trattati con successo con una combinazione di Prednisone e Ciclofosfamide ^{89, 93} sebbene, data la scarsità dei casi, sia incerto se la Ciclofosfamide sia una necessaria addizione al regime di trattamento. **Raccomandazione IV/C**

Il sommario delle raccomandazioni per le Vasculiti Vaso Variabili è riportato nelle Tabelle XVI, XVII.
8.7.5 Vasculiti di singolo organo (SOV)

Angioite Cutanea Leucocitoclastica (LCA)

Trattamenti specifici o non specifici a seconda della severità e della localizzazione delle lesioni cutanee ^{94, 95}. Elevazione degli arti ed elastocontenzione nelle localizzazioni cutanee distali. **Raccomandazione IV/C**

Nelle forme con cause identificabili, trattamento di tali cause ⁹⁶. **Raccomandazione III/B**

Rimozione di farmaci che possono essere causa della LCA. Anti-istaminici come trattamento sintomatico, colchicina e dapsone come prima istanza terapeutica^{97, 98} in caso di fallimento della sola terapia anti-istaminica.

Raccomandazione Ib/A

Pazienti con severe lesioni bollose possono richiedere breve trattamento steroideo.

Raccomandazione III/B

Pazienti con LCA cronica possono richiedere una dieta restrittiva di eliminazione⁹⁹.

Raccomandazione IIb/A

In caso di progressione della forma localizzata cutanea a forme sistemiche con severo e diffuso interessamento viscerale o minaccioso per la vita possono essere usati corticosteroidi, ed agenti citotossici/immunosoppressivi (CYC, RTX)¹⁰⁰.

Raccomandazione Ib/A

Arterite cutanea

Nella arterite cutanea da singolo organo alcuni pazienti rispondono agli anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs), tuttavia la maggior parte può richiedere trattamento con prednisone.

Raccomandazione III/B

Esistono altri agenti immuno-modulatori (methotrexate, micofenolato mofetile, colchicina, IVIG) che possono essere utilizzati per ridurre la dose di steroide nelle forme severe a trattamento prolungato.

Raccomandazione III/B

Ciclofosfamide + Steroidi in caso di progressione della forma esclusivamente cutanea a poliarterite nodosa (PAN) sistemica conclamata.

Raccomandazione Ib/A

Vasculite primaria del sistema nervoso centrale (PVCNS)

Il trattamento iniziale consta di alte dosi di prednisone e ciclofosfamide iv. per 6 mesi, seguito da un mantenimento con micofenolato mofetile (MMF) o azatioprina (AZT) per 18 mesi¹⁰¹.

Raccomandazione III/B

Aortite isolata

In caso di aortite isolata postinfettiva l'eradicazione dell'infezione sottostante prima dell'inizio della

terapia immunosoppressiva è mandatoria. La terapia di scelta si basa sui corticosteroidi.

Raccomandazione III/B

Il 75% dei pazienti trattati ottengono remissione. La restante percentuale di pazienti che presenta recidiva di malattia alla riduzione della terapia corticosteroidica richiede addizionale trattamento immunosoppressivo con altri agenti (Ciclofosfamide, Methotrexate, Micofenolato Mofetile)¹⁰².

Raccomandazione Ib/A

8.7.6 Vasculiti secondarie a malattie sistemiche e associate con probabile eziologia

Richiedono il trattamento della malattia di base sottostante e la rimozione della eventuale noxa scatenante il processo autoimmune vasculitico, prima od in concomitanza con l'eventuale trattamento immunosoppressivo.

Raccomandazione III/B

8.8 Vasculiti e trombofilia

Pressoché ogni tipo di vasculite rappresenta una condizione a rischio trombotico anche in relazione ad una possibile presenza di anticorpi antifosfolipidi sottostante. L'anticoagulazione è indicata in ogni paziente con un episodio trombotico e sottostante stato di ipercoagulabilità. L'anticoagulazione viene usualmente effettuata con iniziale trattamento con eparina a basso peso molecolare (EBPM) ed embriacazione con Warfarin sec. INR 2-3. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi va sempre ricercata con i tests tradizionali. Generalmente, non è indicata la profilassi anticoagulante in assenza di un evento trombotico. Pazienti con eventi trombotici venosi od arteriosi dovrebbero essere trattati con EBPM embriacata con Warfarin¹⁰³ o, comunque, secondo le Linee Guida sulla profilassi e terapia antitrombotiche maggiormente accreditate a livello internazionale e vigenti a livello locale.

Raccomandazione Ib/A

8.9 Tromboangiite obliterante (Morbo di Buerger)

La tromboangiite obliterante (Morbo di Buerger) è una malattia obliterante caratterizzata dall'infiammazione non aterosclerotica di arterie e vene di piccolo e medio calibro¹⁰⁴.

Abbiamo ritenuto opportuno, in questo paragrafo, inserire un breve excursus su questa condizione che, pur non essendo esplicitamente riportata e denomi-

nata all'interno della CHCC2012, ha una notevole importanza angiologica e vascolare come vasculite infiammatoria associata con probabile eziologia.

La tromboangioite obliterante si verifica nei fumatori di sigaretta, per lo più maschi, in età compresa tra i 20 e i 40 anni, con una prevalenza stimata di 12.6-20 casi/100.000.

La prevalenza è più elevata in India (45-63%), in Corea e in Giappone (16-66%) e tra gli ebrei Ashkenaziti (80%).

Non essendo documentata l'insorgenza di Buerger in soggetti non fumatori, il fumo di sigaretta ne è ritenuto il principale agente eziologico¹⁰⁵. Esso provocherebbe infiammazione forse tramite un meccanismo di ipersensibilità ritardata o di angioite tossica. La prevalenza di HLA-A9 E HLA-B5 nelle persone affette, farebbe pensare ad una reazione al tabacco da parte di soggetti con questo specifico fenotipo o ancora a una patologia autoimmune con ipersensibilità cellulo-mediata verso il collagene umano I-III della parete vasale.

La malattia colpisce arterie e vene di piccolo-medio calibro e, sovente, le vene superficiali degli arti con andamento segmentario e migrante.

Presenta sintomi e segni tipici dell'ischemia arteriosa e della tromboflebite superficiale.

L'esordio è graduale, centripeto: dai vasi più distali di arti superiori e inferiori ai vasi più prossimali, fino alla gangrena distale. Il paziente lamenta freddo, torpore, formicolio, bruciore agli arti interessati, prima che la malattia sia clinicamente evidente. Sono presenti fenomeni di Raynaud, claudicatio intermittens dell'arto interessato (spesso arcata plantare/gamba), ipertonio simpatico e, nello stadio pregangrenoso, dolore persistente.

La diagnosi di Buerger è prevalentemente clinica. I criteri diagnostici per il Morbo di Buerger sono stati stabiliti da Shionoya nel 1988, in seguito perfezionati da Olin nel 2000¹⁰⁶ e comprendono: età inferiore a 45 anni, polsi delle arterie del piede e spesso della radiale ridotti o assenti, presenza di ulcerazione ischemica e gangrena della dita nelle fasi non acute, riduzione del flusso ematico e della pressione a livello del piede (dita).

L'arteriografia è il gold standard della diagnosi strumentale: identifica occlusioni segmentarie delle arterie distali di mani e piedi e i caratteristici circoli collaterali "a cavaturaccioli" by-passanti le occlusioni¹⁰⁷.

Oltre alla mandatoria eliminazione del fumo di

sigaretta, il trattamento del morbo di Buerger prevede l'utilizzo di pentossifillina, calcio antagonisti e inibitori del trombossano. Antibiotici, corticosteroidi e anticoagulanti si sono dimostrati poco efficaci. Per diminuire il rischio di amputazione, è stata dimostrata l'utilità della terapia endovenosa con Iloprost¹⁰⁸ e della terapia endoarteriosa trombolitica con streptokinasi. Efficaci, nelle fasi pre-gangrenose interventi di simpatectomia dorsale o lombare. Data l'esiguità delle casistiche riportate in letteratura e la mancanza di Linee Guida accreditate e dedicate, le indicazioni diagnostiche e terapeutiche riportate non possono essere che di livello e forza tuttora limitati.

Raccomandazioni IV/C

Bibliografia

1. Programma Nazionale Linee Guida. Manuale Metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Maggio 2002. Aggiornamento Maggio 2004. Istituto Superiore di Sanità. <http://www.pnlg.it>
2. [Guidelines] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, *et al.* EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318-23.
3. [Guidelines] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, *et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-17.
4. Current Validity of AHRQ Clinical Practice Guidelines Technical Reviews, No. 6. Investigators: Eduardo Ortiz, MD, MPH, Martin Eccles, MD, Jeremy Grimshaw, MD, and Steven Woolf, MD, MPH. Southern California Evidence-based Practice Center based at RAND, Santa Monica, CA Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2002 Sep.
5. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, *et al.* on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. *Rheumatology* (2014) doi: 10.1093/rheumatology/ket445
6. SNLG Linee Guida Consiglio Sanitario Regionale Regione Toscana. *Reumatologia* (2014) www.regione.toscana.it/consiglio-sanitario-regionale/linee-guida
7. Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Issued: March 2014. NICE technology appraisal guidance 308. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta308>
8. Vasculitis Paediatric Guidelines. From the Oxford Handbook of Paediatric Rheumatology (with permission from OUP). Oxford specialist Handbooks in Paediatrics, Paediatric Rheumatology edited by Helen Foster and Paul A Brogan, 2012. Oxford University press. Oxford UK. and published by the Oxford University Press.
9. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, *et al.* 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11. doi:10.1002/art.37715
10. Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, *et al.* Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum* 2009;60:3413-24.
11. Peco-Antic A, Bonaci-Nikolic B, Basta-Jovanovic G, *et al.* Childhood microscopic polyangiitis associated with MPO-ANCA. *Pediatr Nephrol* 2006;21:46-53.
12. Eustace JA, Nadassy T, Choi M. Disease of the month. The Churg Strauss Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2048-55.

13. Miller A, *et al.* An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2010;160:143-60.
14. Roggenbuck D, Buettner T, Hoffmann L, Schmechta H, Reinhold D, Conrad K. High-sensitivity detection of autoantibodies against proteinase-3 by a novel third-generation enzyme-linked immunosorbent assay. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:41-6.
15. Jennette JC, *et al.* Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2013;8:139-60.
16. Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, *et al.* Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2007;15:837-44.
17. Merkel PA, Polisson RP, Chang Y, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med* 1997;126:866-873.
18. Stegeman CA. Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small-vessel vasculitis: is the glass half full or half empty? *J Rheumatol* 2005;32:2075-7.
19. Thickett DR, *et al.* Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:261-8.
20. Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 2002;116:565-9.
21. Tarabishy AB, *et al.* Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:429-44.
22. Levine D, Akikusa J, Manson D, Silverman E, Schneider R. Chest CT findings in pediatric Wegener's granulomatosis. *Pediatr Radiol* 2007;37:57-62.
23. Kim YK, Lee KS, Chung MP, *et al.* Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. *Eur Radiol* 2007;17:3157-65.
24. Lauque D, Cadranet J, Lazor R, *et al.* Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"OP"). *Medicine (Baltimore)* 2000;79:222-33.
25. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, *et al.* Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:686-90.
26. Espinola-Zavaleta N, Soto ME, Bauk L, *et al.* Coronary reserve in Takayasu's arteritis: transesophageal echocardiographic analysis. *Echocardiography* 2005;22:593-8.
27. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336-42.
28. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A, *et al.* Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Ann Intern Med* 2002;137:232-8.
29. Kissin EY, Merker PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:31-7.
30. Bley TA, Markl M, Schlep M, *et al.* Mural inflammatory hyperenhancement in MRI of giant cell (temporal) arteritis resolves under corticosteroid treatment. *Rheumatology* 2008;47:65-7.
31. Bley TA, Wieben O, Uhl M, *et al.* High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. *Am J Roentgenol* 2005;184:283-7.
32. Talarico R *et al.* Large- and small-vessel vasculitis: a critical digest of the 2010-2011 literature. *ClinExpRheumatol* 2012;30:S130-38.
33. Walter MA. [(18)F] fluorodeoxyglucose PET in large vessel vasculitis. *RadiolClin North Am* 2007;45:735-44.
34. Schmidt WA. Use of imaging studies in the diagnosis of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:203-11.
35. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49:703-8.
36. Cid MC, Helmann DB, Guillevin I, Stone JH, Schousbon J, *et al.* A multicenter randomized, double blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309-18.
37. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP, *et al.* Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789-97.
38. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome, in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003;30:1793-8.
39. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Enler MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578-87.
40. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, Lawley TJ, Johnston MR, Fauci AS. Takayasu arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:121-6.
41. Youngstein T, Peters JE, Hamdulay SS, Mewar D, Price-Forbes A, Lloyd M, *et al.* Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF- or and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol* (2014) 32;(2 Suppl 82):511-8.
42. Unizony S, Stone JH, Stone JR. New treatment strategies in large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:3-9.
43. Ray JG, Mamdani MM, Geerts WH. Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults. *Heart* 2005;91:324-8.
44. Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3306-9.
45. Guida A, Tufano A, Perna P, Moscato P, de Donato MT, Finelli R, *et al.* The thromboembolic risk in giant cell arteritis: a critical review of literature. *Int J Rheumatol* 2014:806402.
46. Min PK, Park S, Jun JH, Ko YG, Choi D, Jang Y *et al.* Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis. *J Endovasc Ther* 2005;12:28-34.
47. Miyata T, Sato O, Koyama H, Shigematsu H, Tada, Y. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation* 2003;108:1474-80.
48. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, Koskas F, Cluzel P, *et al.* Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation* 2012;125:813-9.
49. Vaglio A, Pipitone N, Salvarani C. Chronic periaortitis: a large vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:1-6.
50. Restrepo CS, Ocazonez D, Suri R, Vargas D. Aortitis: imaging spectrum of the infectious and inflammatory conditions of the aorta. *Radiographics* 2011;31:435-51.
51. Hellmann DR, Grand DJ, Feischlag JA. Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm *JAMA* 2007;297.
52. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367:241-51.
53. Ozen S, Anton J, Arisoy N, *et al.* Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr*. Oct 2004;145:517-22.
54. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. Dec 1995;96:1057-61.
55. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, *et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
56. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. Jul 15 2010;363:221-32.
57. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh

- CA. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. Jul 15 2010;363:211-20.
58. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, *et al*. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. Aug 1 2013;369:417-27.
59. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:634-43.
60. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatosis versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 2012;71:327-33.
61. Faurischou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, *et al*. Long-term outcome of a clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction of early systemic ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;21.
62. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Méaux-Ruault N, Grasland A, Zoulim A, LE Guen J. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2012;39:125-30.
63. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
64. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, *et al*. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671-8.
65. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis- a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 51:100-9.
66. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, *et al*. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version3). *Ann Rheum Dis* 2009;68:1827-32.
67. Ntatsakin E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, *et al*. Guidelines and audit working group. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2306-9.
68. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, *et al*. Development and initial validation of the vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-80.
69. Suppiah R, Flossmann O, Mukhtyar C, Alberici F, Baslund B, Brown D, *et al*. Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the vasculitis damage index with the combined damage assessment index. *Ann Rheum Dis* 2011;70:80-5.
70. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, *et al*. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015;74:177-84.
71. Exley AR, Carruthers DM, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Janssen BA, *et al*. Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. *QJM* 1997;90:391-9.
72. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-42.
73. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006;129:452-65.
74. Shah Y, Mohiuddin A, Sluman C, *et al*. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. *QJM* 2012;105:195-7.
75. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: A case based review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:567-72.
76. De Vita S, *et al*. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1183-90.
77. Liang TJ, *et al*. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2013;368:1907-17.
78. Pietrogrande M, *et al*. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus infected patients. *Autoimm Rev* 2011;10:444-54.
79. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics* 2007;120:1079-87.
80. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005128.
81. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:916-20.
82. Watson L, *et al*. Henoch-Schönlein purpura. A 5-year review and proposed pathway. *PLoS One* 2012;7:e29512.
83. Ren P, *et al*. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Nephrol* 2012;36:271.
84. Worm M, Sterry W, Kolde G. Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementaemic urticarial vasculitis. *Br J Dermatol* 2000;1324.
85. Ghadban R, Zenone T, Leveque-Michaud C, Louerat C, Rousset H. [Hypocomplementemic urticarial vasculitis]. *Rev Med Interne* 2008;29:929-31.
86. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, *et al*. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:527-34.
87. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, *et al*. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:919-21.
88. Pipitone N, *et al*. Recommendations of the Italian Society of Rheumatology for the treatment of the primary large vessel vasculitis with biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:5139-61.
89. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.
90. Emmi L. Behçet syndrome. From pathogenesis to treatment. Series: rare diseases of the Immune System (Ed.) 2014 (in prep). Springer
91. Davatchi F *et al*. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;26.
92. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, Blétry O, Papo T, Vinceneux P, *et al*. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1007-15.
93. Balayre S, Gicquel JJ, Mercie M, Dighiero P. [Atypical Cogan syndrome]. *J Fr Ophtalmol* 2003;26:64-8.
94. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol* 2006;24:414-29.
95. Russell JP, Weenig RH. Primary Cutaneous Small Vessel Vasculitis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:139-49.
96. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-40.
97. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, *et al*. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995;131:1399-402.
98. Callen JP. Cutaneous vasculitis: Relationship to systemic disease and therapy. *Curr Probl Dermatol* 1993;5:45-80.
99. Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, *et al*. Elimination diet in the treatment of selected patients with hypersensitivity vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:131-5.

100. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
101. Elbers J, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:47-54.
102. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J* 2014;35:2873-926.
103. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;57:1487-95.
104. Buerger L. Thromboangiitis obliterans; a study of the vascular lesions leading to presenile gangrene. *Am J Med Sci* 1908;136:567-80.
105. Nassiri N, Lopez Rowe V, Carpenter M, Cohn JE Jr, Hanly EJ, Meireles OR, *et al.* Thromboangiitis Obliterans 2014.
106. Olin JW. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *N Eng J Med* 2000;343:864-9.
107. Espinoza LR. Buerger's disease: thromboangiitis obliterans 100 years after the initial description. *Am J Med Sci* 2009;337:285-6.
108. Melillo E, Grigoratos C, De Sanctis F, Spontoni P, Nuti M, Dell'Omodarme M, *et al.* Noninvasive transcutaneous monitoring in long-term follow-up of patients with thromboangiitis obliterans treated with intravenous iloprost. *Angiology* 2015;66:531-8.

Ringraziamenti.—Un ringraziamento sentito a Gaia Alari per la dedizione, scrupolosità e preparazione che ha profuso lavorando al nostro fianco.