

Le vasculiti “maggiori” in età pediatrica

MATTEO PAVAN, FEDERICO MARCHETTI, LOREDANA LEPORE

Clinica Pediatrica, IRCCS “Burlo Garofolo”, Trieste

Granulomatosi di Wegener, arterite di Takayasu, sindrome di Churg-Strauss, poliarterite cutanea: casi che pochissimi avranno occasione di vedere nell’esperienza professionale. Eppure, la cultura medica è anche questo, forse proprio questo: conoscere anche quello che non si vedrà mai, sia per riconoscerlo all’eventuale, pur improbabile, bisogno, sia, e specialmente, per ordinare le proprie conoscenze, per affinare e rendere più efficace il proprio strumento/immagine del mondo (della malattia).

Le vasculiti sono condizioni patologiche quanto mai eterogenee sia dal punto di vista clinico che prognostico. Alcune di esse sono tipiche del bambino, relativamente frequenti e, nella maggior parte dei casi, “facili” da diagnosticare e da trattare (porpora di Schönlein-Henoch e malattia di Kawasaki). Altre vasculiti, invece, sono rare in età pediatrica e l’inquadramento diagnostico e terapeutico risulta spesso difficile. Ciò comporta un concreto rischio di ritardo nella diagnosi cui si associa spesso lo sviluppo di danni d’organo irreversibili.

Il termine vasculite indica un’entità clinico-patologica caratterizzata da infiammazione e danno a carico della parete dei vasi sanguigni, spesso associata a compromissione del lume e conseguente ipoperfusione dei tessuti irrorati.

I FATTORI EZIOLOGICI

Sono sconosciuti nella maggior parte dei casi. In alcuni casi è possibile identificare un fattore infettivo scatenante la malattia, come ad esempio lo streptococco beta-emolitico di gruppo A nella porpora di Schönlein-Henoch e nella poliarterite cutanea, il virus dell’epatite B nella poliarterite nodosa, il virus dell’epatite C nella vasculite crioglobulinemica¹. Altri agenti ambientali sono stati associati con le sindromi va-

“MAJOR” VASCULITIDES IN CHILDHOOD

(Medico e Bambino 2011;30:223-228)

Key words

Vasculitides, Childhood, Takayasu arteritis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, Cutaneous polyarteritis

Summary

The most common vasculitides in children are Schönlein-Henoch purpura and Kawasaki disease, both of which are usually easy to diagnose and treat and have a good prognosis. Nevertheless, the typical adult vasculitides, such as Takayasu arteritis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and cutaneous polyarteritis can also occur in childhood. Because of the very low incidence of these conditions in children, suspecting them is difficult and diagnostic delay is frequent. This can lead to severe organ damage often associated with a poor prognosis. Some simple suggestions applied to the daily clinical practice can be helpful in recognizing these conditions and making an early diagnosis in order to begin a prompt therapy. Despite this, the treatment of these vasculitides is difficult and complete remission is not always achieved although it usually improves the long term prognosis.

sculitiche: alcuni sono solo ipotizzati in base a casi riportati in letteratura mentre più certa sembra l’associazione con farmaci in soggetti ipersensibili (penicilline, sulfamidici, propiltiouracile)².

LA PATOGENESI

La patogenesi delle vasculiti è complessa ed è di tipo immunologico: il danno della cellula endoteliale è il punto focale della malattia. Un ruolo determinante nella risposta immune e infiammatoria dell’endotelio spetta alle citochine e alle molecole di adesione che, rispettivamente, richiamano e permettono la migrazione delle cellule

dell’infiammazione nel sito interessato.

Ci sono varie teorie sulla patogenesi del danno vascolare. Le più accreditate riguardano: a) il meccanismo mediato da immunocomplessi, che attraverso l’attivazione del complemento richiamano i leucociti a livello endoteliale; b) quello cellulo-mediato, con le cellule endoteliali che fungono da cellule presentanti l’antigene e attivano i linfociti; c) quello mediato dagli anticorpi rivolti contro il citoplasma dei neutrofili (ANCA), i quali, tuttavia, non è ancora chiaro se svolgano un vero ruolo patogenetico o rappresentino semplicemente un epifenomeno della malattia^{3,4}.

Esistono due tipi di ANCA, quelli rivolti contro enzimi sparsi nel citoplas-

sma, in particolar modo la proteinasi 3 (c-ANCA), e quelli che hanno un pattern perinucleare e sono diretti contro l'enzima mieloperossidasi (p-ANCA). Indipendentemente dalla loro funzione, è nota la forte associazione tra i c-ANCA e la granulatosi di Wegener e tra i p-ANCA e la poliangerite microscopica, mentre nella sindrome di Churg-Strauss possono essere presenti in maniera aspecifica uno o entrambi questi anticorpi.

La flogosi può interessare distretti vascolari di qualsiasi sede e calibro, determinando in tal modo numerose sindromi cliniche.

LA CLASSIFICAZIONE DELLE VASCULITI

Date le peculiari caratteristiche cliniche, epidemiologiche e prognostiche delle vasculiti in età pediatrica, nel 2005 è stata stilata una nuova classificazione riportata nella *Tabella I*, differente da quella dell'adulto, partendo proprio dalla suddivisione per calibro dei vasi colpiti. Per ognuna di esse si cercò di adattare in maniera specifica anche i criteri classificativi per la dia-

gnosi, basandosi inizialmente solo sulla revisione della letteratura e sul consenso di un gruppo di esperti⁵. È stato successivamente intrapreso uno studio epidemiologico su scala mondiale con la validazione formale di questi criteri di classificazione "riadattati"^{6,7}.

I SINTOMI DI ESORDIO

Nella maggioranza dei casi, sono aspecifici: febbre e/o febricola, astenia, artralgie, perdita di peso e rash. Quest'ultimo, se presente, può manifestarsi in diversi modi, sotto forma di porpora palpabile, livedo reticularis, eritema, orticaria, noduli o ulcere, ed è spesso un segno determinante per la diagnosi di alcune forme di vasculite ma in molti casi la sua comparsa è tardiva o molto sfumata, con conseguente possibile ritardo diagnostico.

I casi clinici che riportiamo vogliono evidenziare le peculiarità cliniche e le difficoltà diagnostiche e terapeutiche delle forme rare e difficili di vasculiti a esordio in età pediatrica, con lo scopo di ricavarne messaggi pratici e operativi.

IL CASO DI ANDREA

Andrea è un ragazzo di 17 anni che viene trasferito nel nostro ospedale per la presenza, da qualche mese, di febbre persistente, astenia, calo ponderale e indici di flogosi costantemente elevati. Gli stessi segni aspecifici si manifestarono tre anni prima in concomitanza di alcuni episodi diarroici. Questo dato porta al sospetto di una malattia infiammatoria cronica intestinale, ipotesi che viene esclusa in seguito all'esecuzione degli accertamenti del caso che risultano negativi.

La valutazione cardiologica rivela un soffio diastolico alla base del cuore, il polso radiale destro è ampio e celere mentre quello sinistro non è apprezzabile. La pressione arteriosa dell'arto destro è 130/70 mmHg mentre quella dell'arto sinistro è 80/50 mmHg.

L'ecocardiogramma evidenzia un'insufficienza aortica di grado medio e la TC ad alta risoluzione assieme all'angi-RMN rilevano l'ispessimento delle pareti dell'arco aortico, dell'aorta toracica, di entrambe le carotidi e della succlavia sinistra. L'ecodoppler dei vasi sopraortici mette in evidenza flussi turbolenti, accelerati e in alcuni punti assenti dei vari rami arteriosi.

Sulla base degli ultimi criteri di classificazione illustrati in *Tabella II*, si giunge alla diagnosi (tardiva!) di malattia di Takayasu (TA) e viene, di conseguenza, avviata una terapia con cortisone e methotrexate.

Nonostante l'efficacia del trattamento sia sul piano sintomatologico che laboratoristico, nei controlli successivi gli esami strumentali evidenziano una progressione della malattia con la formazione di aneurismi, causati dallo sfiancamento dei vasi fibrotici, a livello delle arterie carotidi e succlavia sinistra e delle coronarie che necessitano di un intervento chirurgico di bypass e posizionamento di stent.

I messaggi

Nonostante sia una malattia rara, la TA rappresenta l'arterite a cellule giganti più comune dell'infanzia. Nei Paesi asiatici, dove l'incidenza è molto più alta che nel resto del mondo, il 20% dei pazienti con TA ha meno di 19 an-

CLASSIFICAZIONE DELLE VASCULITI IN ETÀ PEDIATRICA

I. Vasculiti dei vasi di grosso calibro

- Arterite di Takayasu

II. Vasculiti dei vasi di medio calibro

- Poliarterite nodosa dell'infanzia
- Poliarterite cutanea
- Malattia di Kawasaki

III. Vasculiti dei vasi di piccolo calibro

(A) GRANULOMATOSE

- Granulatosi di Wegener
- Sindrome di Churg-Strauss

(B) NON GRANULOMATOSE

- Poliangerite microscopica
- Porpora di Schönlein-Henoch
- Vasculite leucocitoclastica cutanea isolata
- Vasculite ipocomplementemica orticarioide

IV. Altre vasculiti

- Malattia di Behçet
- Vasculite secondaria a infezioni (compresa la poliarterite nodosa associata a epatite B), neoplasie e farmaci, inclusa la vasculite da ipersensibilità
- Vasculite associata a connettiviti
- Vasculite isolata del sistema nervoso centrale
- Sindrome di Cogan
- Non classificate

Tabella I

ni⁸. Uno studio italiano effettuato su 104 pazienti con TA ha evidenziato che il 15% di questi aveva meno di 15 anni all'esordio⁹.

Questa malattia va sospettata di fronte a pazienti con sintomi generici che non trovano altra definizione, come febbre o febricola, astenia, anoressia, calo di peso, associati a un aumento degli indici di flogosi. Tali sintomi possono essere confusi con quelli di una malattia infiammatoria cronica intestinale o con l'esordio di una patologia neoplastica. In questi casi, che non trovano immediata diagnosi, devono essere sempre valutati attentamente i polsi e la pressione arteriosa degli arti. La conferma di una sospetta TA giungerà poi dall'esecuzione delle indagini strumentali. Questa attitudine

CRITERI CLASSIFICATIVI PER L'ARTERITE DI TAKAYASU

Evidenza strumentale (angiografia, TC o RMN) di alterazione dell'aorta o dei suoi rami principali e delle arterie polmonari più uno dei seguenti criteri:

- Diminuzione della pressione arteriosa periferica e/o claudicatio delle estremità
- Differenza di pressione arteriosa tra i quattro arti >10 mmHg
- Soffi arteriosi relativi all'aorta e/o ai suoi rami principali
- Ipertensione (in relazione ai normali valori pressori dell'infanzia)
- Aumento degli indici di flogosi

Tabella II



Figura 1. Angiografia selettiva dell'arteria renale sinistra in un paziente con arterite di Takayasu che evidenzia un'importante stenosi (freccia) a livello della sua origine.

di pensiero e di semplice valutazione clinica è in grado di evitare un ritardo nella diagnosi che, come abbiamo visto, può compromettere la prognosi del paziente con lo sviluppo di danni d'organo irreversibili.

Il ritardo nella diagnosi nei casi di TA è di fatto noto in letteratura: uno studio realizzato in Turchia su 19 bambini affetti da tale malattia¹⁰ descrive una variabilità compresa tra 1 e 60 mesi con una mediana di 12 mesi. Nella stessa casistica il 60% dei pazienti esordiva con sintomi costituzionali, i più comuni dei quali erano febbre, cefalea, dolori addominali. Tuttavia il sintomo più comune è stato l'ipertensione, presente in 17 su 19 pazienti.

La terapia farmacologica della TA prevede l'uso di steroidi e immunosoppressori, come la ciclofosfamide. In caso di mancata risposta o risposta insufficiente, il miglioramento clinico può essere ottenuto con l'utilizzo di farmaci biologici anti-TNF-alfa, come segnalato da alcuni casi riportati in letteratura¹¹. Compromissioni vascolari severe e irreversibili e i casi di ipertensione da stenosi delle arterie renali (*Figura 1*) necessitano spesso di interventi di chirurgia vascolare di by-pass o di posizionamento di stent¹².

IL CASO DI LUCA

Luca è un ragazzo di 14 anni la cui storia clinica esordisce con segni e sintomi simili a una porpora anafilattoide: lesioni cutanee distribuite agli arti superiori e inferiori, artralgie, dolore addominale, cefalea frontale e febbre. I sintomi cutanei non vengono valorizzati. La diagnosi che viene formalizzata è quella di una sinusite, ma la terapia antibiotica non risolve la cefalea. A distanza di diversi giorni compaiono sintomi respiratori caratterizzati inizialmente da tosse stizzosa, e successivamente da emoftoe (causa del ricovero urgente) con evidente anemizzazione. L'esame delle urine mette in evidenza una microematuria e gli esami di laboratorio rivelano un'importante elevazione degli indici di flogosi e una positività per i c-ANCA.

Nonostante la giovane età del pa-

CRITERI CLASSIFICATIVI PER LA GRANULOMATOSI DI WEGENER

Presenza di almeno tre dei seguenti segni:

- Coinvolgimento renale (ematuria o proteinuria significativa, glomerulonefrite necrotizzante paucimmune)
- Lesioni granulomatose alla biopsia
- Coinvolgimento delle vie aeree superiori (sinusiti, epistassi o granulomi ricorrenti, deformità)
- Stenosi laringo-tracheo-bronchiale
- Alterazioni polmonari all'Rx o TC torace
- Presenza di ANCA (più frequentemente citoplasmatici ma anche perinucleari)

Tabella III



Figura 2. Impegno interstiziale e alveolare di entrambi i campi polmonari con relativo risparmio della sola porzione apicale del polmone sinistro: granulomatosi di Wegener.

ziente, l'ipotesi diagnostica principale è quella di granulomatosi di Wegener (WG). La TC dei seni paranasali evidenzia una sinusite etmoidale e sfenoidale mentre la radiografia del torace mostra una riduzione bilaterale della radiotrasparenza per impegno interstiziale e alveolare diffuso, compatibile con un quadro di alveolite emorragica (*Figura 2*). Il sospetto diagnostico di WG, di conseguenza, viene confermato seguendo i criteri classificativi riportati in *Tabella III*.

Le condizioni cliniche del ragazzo peggiorano nell'arco di 48 ore, con comparsa di severa dispnea e desaturazione arteriosa. Per questo motivo viene avviata immediatamente una terapia immunosoppressiva con steroide ad alte dosi e ciclofosfamide ma, vista la scarsa risposta clinica, si decide di eseguire alcuni cicli di plasmateresi¹³. Il

peggiore del quadro respiratorio rende tuttavia necessaria prima la ventilazione assistita con pressioni positive continue (C-PAP), poi l'intubazione e infine l'ossigenazione extracorporea (ECMO). In questo modo si ottiene un lento recupero funzionale polmonare, grazie anche alla somministrazione di surfattante, che alcuni studi hanno dimostrato essere utile nel trattamento di severe insufficienze respiratorie refrattarie più nel bambino che nell'adulto^{14,15}, e di un altro immunosoppressore, il rituximab¹⁶.

I messaggi

Questo caso ci insegna che il criterio epidemiologico può essere un'arma a doppio taglio per la diagnosi di una malattia. La WG è una condizione tipica dell'adulto ed è quindi difficile sospettarla in età pediatrica. Tuttavia, come abbiamo visto, se vengono soddisfatti i criteri di classificazione, l'età non è da considerarsi come parametro di esclusione per una diagnosi.

D'altro canto la porpora di Schönlein-Henoch (HSP) e la WG possono esordire con lesioni cutanee molto simili e qui l'età può giocare un ruolo molto importante nella diagnosi differenziale tra le due malattie. Mentre la HSP ha un picco di incidenza tra i 4 e i 6 anni¹⁷, la WG che insorge in età pediatrica è una malattia caratteristica della seconda decade di vita, con un esordio a 15 anni di media¹⁸. Quest'ultima, quindi, deve essere presa in considerazione di fronte a una porpora in un bambino "troppo grande" per una HSP, specialmente se seguita da una rapida compromissione delle condizioni generali, come nel nostro caso.

È bene tenere a mente, riguardo alla diagnosi differenziale tra queste due condizioni, che il coinvolgimento cutaneo non è una delle manifestazioni più tipiche della WG e che le indagini di primo livello, quali gli esami ematochimici, non sono sufficienti a dirimere la diagnosi. Entrambe queste vasculiti, infatti, presentano spesso un aumento degli indici di flogosi. Anche la positività per gli ANCA, tipica della WG, può essere poco specifica: infatti alcuni studi descrivono la presenza di ANCA circolanti di classe IgA¹⁹ in una elevata

percentuale di casi di HSP, soprattutto in fase acuta di malattia.

Più frequentemente, invece, l'esordio della WG è caratterizzato da un coinvolgimento delle vie respiratorie alte (sinusiti ricorrenti, tosse insistente) e basse (quadro radiologico di coinvolgimento parenchimale/interstiziale), presente in circa l'80% dei casi, in associazione all'interessamento renale, presente in circa 6 casi/10⁷.

IL CASO DI FILIPPO

Filippo è un bambino di 2 anni che si presenta in Pronto Soccorso per un attacco acuto d'asma molto severo con importante dispnea e cianosi. La sua frequenza cardiaca è 135 bpm, all'auscultazione del torace sono chiaramente percepibili bilateralmente fischi espiratori e la saturazione di ossigeno arterioso è del 70%. Nelle dodici ore precedenti è stato trattato a casa con nebulizzazioni di salbutamolo senza nessun miglioramento.

La storia di Filippo è quella di un bambino "atopico" con ipereosinofilia e ricorrenti attacchi d'asma cominciati all'età di sei mesi, che in passato ha presentato un'estesa dermatite atopica e due episodi di orticaria e angioedema comparsi dopo l'ingestione di alimenti. La dermatite atopica era stata trattata con steroidi locali e con l'astensione dagli alimenti verso cui era stata riscontrata una positività al prick-test, mentre i cortisonici inalatori sono sempre stati rifiutati dai genitori per la terapia dell'asma per paura degli effetti collaterali.

All'ingresso il bambino riceve immediatamente ossigenoterapia, salbutamolo endovena ed epinefrina sottocute. Come in passato i genitori rifiutano la terapia steroidea. In assenza di rapidi miglioramenti si procede con il trasferimento di Filippo nell'unità di terapia intensiva, dove viene intubato e ventilato artificialmente. Le condizioni del bambino peggiorano e compare una progressiva bradicardia che in breve conduce all'arresto cardiaco. Ogni tentativo di rianimazione, purtroppo, è inutile.

L'autopsia evidenzia a livello car-

CRITERI CLASSIFICATIVI PER LA SINDROME DI CHURG-STRAUSS

Presenza di almeno quattro dei seguenti segni:

- Asma
- Eosinofilia >10% rispetto alla conta totale dei leucociti
- Storia di allergia
- Mononeuropatie singole o multiple o polineuropatie
- Infiltrati polmonari non stabili o transitori osservabili all'Rx
- Alterazioni a livello dei seni paranasali (dolore o opacità radiologiche)
- Eosinofili extravascolari evidenti alla biopsia di un vaso

Tabella IV

diaco i segni di una severa miocardite, molto probabilmente la causa ultima del decesso di Filippo, con presenza, all'esame istologico, di molti eosinofili e mastociti, e di fibrosi cronica, forse esito di precedenti miocarditi asintomatiche. Anche la biopsia cutanea e quella polmonare mostrano un infiltrato diffuso di eosinofili e plasmacellule.

Basandosi sugli ultimi criteri di classificazione riportati in *Tabella IV* si pone diagnosi (*post mortem*) di sindrome di Churg-Strauss (CSS).

I messaggi

La tragica storia di questo piccolo paziente ci lascia essenzialmente due messaggi.

In primo luogo bisogna guardare con sospetto un bambino con lunga storia d'asma e/o allergie associate a ipereosinofilia importante ed effettuare approfondimenti diagnostici nell'ipotesi di CSS per intraprendere tempestivamente la terapia appropriata. Filippo, rispetto alla diagnosi di malattia di CSS (che è avvenuta tardivamente), aveva l'ipereosinofilia, una storia di asma rilevante e la presenza di allergie; una storia relativamente comune nella pratica quotidiana. L'ambito di sospetto per la CSS deve venire in presenza di un quadro molto grave di asma che risponde poco alla terapia intrapresa e correttamente eseguita. In questi casi l'ausilio delle immagini

(escludere un interessamento sinusale rilevante e/o la presenza di infiltrati polmonari, anche transitori) può essere di aiuto, così come la ricerca di un interessamento cardiaco (non presente tra i criteri classificativi, ma relativamente frequente nella CSS) o dei segni di una neuropatia (astenia marcata, parestesie), che, se presenti, rendono la diagnosi di sospetto estremamente probabile²⁰.

Il secondo messaggio è che si deve enfatizzare il ruolo "salvavita" che può avere la terapia steroidea ad alte dosi nelle fasi acute di malattie immunomediate così aggressive. È ovvio che non si può affermare con certezza che tale trattamento avrebbe modificato la storia naturale della malattia e la prognosi di Filippo, date le critiche condizioni all'accesso in Pronto Soccorso e la grave compromissione cardiaca evidenziata in seguito all'autopsia. Il razionale patogenetico, tuttavia, depone sicuramente per l'utilità di una terapia immunosoppressiva aggressiva da iniziarsi qualora si sospetti una patologia del genere, anche prima della diagnosi definitiva²¹. La letteratura, infatti, sottolinea che la prognosi dei bambini affetti da CSS è significativamente peggiore rispetto a quella dei pazienti adulti a causa di una compromissione cardio-respiratoria più importante. La mortalità passa dal 5% in questi ultimi al 19% in età pediatrica²².

IL CASO DI PAOLO

Paolo è un ragazzo di 16 anni che presenta lesioni cutanee a chiazza, non rilevate e non infiltranti, localizzate prevalentemente ai piedi, asintomatiche, senza coinvolgimento di altri organi e con indici di laboratorio del tutto normali. Tali manifestazioni vengono inizialmente interpretate come una manifestazione allergica, data la storia nei primi anni di vita di dermatite atopica, e viene intrapresa una terapia cortisonica prima locale e poi sistemica che non porta a nessun miglioramento. Le lesioni si estendono alle gambe, al torace e alle braccia sotto forma di livedo reticularis, ma com-

DEFINIZIONI PER LA POLIARTERITE CUTANEA

- Poliarterite cutanea caratterizzata dalla presenza di noduli sottocutanei dolenti, assenza di lesioni tipo porpora, con o senza livedo reticularis, senza coinvolgimento sistemico (eccetto che per mialgia, artralgia e artriti non erosive).
- Biopsia cutanea che mostri una vasculite necrotizzante non-granulomatosa.
- Test negativi per la ricerca di ANCA.
- Poliarterite cutanea associata a evidenza sierologica o microbiologica di infezione da streptococco.

Tabella V



Figura 3. Lesione necrotico-ischemica del secondo dito del piede destro in paziente con poliarterite cutanea.

paiono anche ulcere, escare e lesioni necrotiche dolenti alle dita dei piedi (Figura 3).

A questo punto, dato il difficile inquadramento della malattia, viene eseguita una biopsia cutanea che dimostra la presenza di una vasculite leucocitoclastica con necrosi fibrinoide.

Tale reperto consente di porre diagnosi di poliarterite cutanea in base alle definizioni riportate in Tabella V (non ci sono ancora criteri classificativi formali per questa sindrome clinica). Vengono così intrapresi svariati approcci terapeutici immunosoppressivi: steroidi, infusione di immunoglobuline, farmaci biologici (infliximab), tutti senza un evidente beneficio per il paziente (persistenza delle lesioni necrotiche, con andamento ingravescente). Vista la gravità delle lesioni, si decide di eseguire un tentativo di trattamento locale con ossigeno in camera iperbarica grazie al quale si assiste, dopo svariate sedute, a una regressione completa delle lesioni necrotiche.

I messaggi

Questo tipo di vasculite può inizialmente rappresentare un problema solo estetico ma può diventare improvvisamente un problema terapeutico rilevante nel momento in cui la compromissione vascolare comporti la formazione di ulcere, che possono infettarsi, e severi quadri ischemici a carico delle dita. In questo caso il paziente rischia l'amputazione dell'estremità coinvolta. Anche se di solito la malattia risponde bene agli steroidi, in alcuni casi ciò non avviene, e il decorso è prolungato, ricorrente e ingravescente^{23,24}.

Nella nostra esperienza la terapia locale ha avuto un ruolo fondamentale nel trattamento sintomatico della vasculite. In letteratura sono riportati molti lavori che documentano l'efficacia della terapia con ossigeno iperbarico nei confronti di lesioni ischemiche, che siano legate o meno a malattie vasculitiche²⁵.

DISCUSSIONE

Le vasculiti "maggiori" sono malattie rare in età pediatrica, spesso molto severe e gravate da cattiva prognosi se non vengono riconosciute tempestivamente. Alcune hanno segni e sintomi specifici che possono indirizzare il sospetto diagnostico: lesioni cutanee con interessamento renale e delle vie respiratorie fino all'insufficienza respiratoria nella WG; storia di asma e/o allergie associate a ipereosinofilia e infiltrati polmonari radiologicamente evidenti nella CSS.

Altre vasculiti come la TA, invece, esordiscono nella maggior parte dei casi con sintomi del tutto aspecifici come febbre di origine sconosciuta, astenia, anoressia, calo ponderale o ipertensione, associati all'elevazione degli indici di flogosi.

Alcune semplici regole potranno essere d'aiuto nella diagnosi precoce di queste malattie:

a) in presenza di una febbre di origine non determinata con indici di flogosi elevati è d'obbligo effettuare un esame obiettivo accurato, palpare attentamente i polsi, misurare la pressione ar-

MESSAGGI CHIAVE

□ Le vasculiti maggiori sono rare; esse possono manifestarsi (questo vale in particolare per le vasculiti dei grossi vasi: malattia di Takayasu) con segni aspecifici (febbre protratta, perdita di peso, movimento importante degli indici di flogosi) che devono spingere alla ricerca di segni specifici (asimmetrie dei polsi, alterazioni dell'ecodoppler).

□ Una porpora "tardiva", tipo Schönlein-Henoch in adolescente, associata ad alterazioni urinarie e a patologia respiratoria, deve far pensare a una granulomatosi di Wegener: fare Rx del torace, ANCA.

□ Una iper-iper-eosinofilia in un bambino asmatico che va male deve far pensare a una sindrome di Churg-Strauss: fare Rx del torace e dei seni, ECG, ecocardio.

□ Una porpora periferica particolarmente severa, che presenta lesioni con necrosi ischemica, deve far pensare a una vasculite leucocitoclastica arteriolare.

teriosa su tutti gli arti ed eseguire un esame ecodoppler nei casi dubbi o qualora si riscontrino anomalie, per poter escludere una TA;

b) di fronte a un bambino atopico con una storia severa di asma e/o allergia che non risponde alla terapia correttamente impostata ed eseguita e con elevato numero di eosinofili circolanti è utile approfondire la diagnosi nell'ipotesi di una CSS (Rx del torace e valutazione di un interessamento sinusale, cardiaco e di una neuropatia);

c) si deve guardare con sospetto una porpora insorta in un bambino "troppo grande" per una HSP, valutando la possibilità che si tratti di una WG; la positività degli ANCA potrà, spesso, orientare la diagnosi.

La diagnosi precoce delle vasculiti può migliorare la prognosi grazie all'avvio tempestivo di una terapia adeguata così da limitare l'insorgenza di danni d'organo. In questo senso l'uti-

lizzo dei più recenti farmaci biologici ha permesso di ampliare le possibilità terapeutiche contribuendo al miglioramento clinico e prognostico dei pazienti che non rispondono alla terapia convenzionale (di solito steroidi e ciclofosfamide). Questa evidenza è riportata anche in letteratura in studi non controllati effettuati per lo più negli adulti²⁶. Il trattamento è comunque complesso e la possibilità di frequenti ricadute rende complicato il raggiungimento di una remissione rapida e completa della malattia.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Loredana Lepore

e-mail: leporel@burlo.trieste.it

Bibliografia

- Ozen S, Fuhlbrigge RC. Update in Pediatric Vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:679-88.
- Lane SE, Watts RA, Bentham G, et al. Are Environmental Factors Important in Primary Systemic Vasculitis? *Arthritis Rheum* 2003;3:814-23.
- Sneller MC, Langford CA, Fauci AS. The Vasculitis Syndrome. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed, pp 2002-14. McGraw-Hill Professional, 2004.
- Kallenberg CG. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:399-405.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41.
- Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterization. *Ann Rheum Dis* 2010;69:790-7.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
- Lindsley CB, Laxer RM. Granulomatous vasculitis, giant cell arteritis, and sarcoidosis. In: Cassidy JT & Petty RE (Eds). *Textbook of Pe-*

diatric Rheumatology, 5th ed., pp 539-58. Philadelphia: WB Saunders Co, 2005.

9. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, et al. Takayasu arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum* 2005;53:100-7.

10. Cakar N, Yalcinkaya F, Duzova A, et al. Takayasu arteritis in children. *J Rheumatol* 2008;35:913-9.

11. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-304.

12. Reddy E, Robbs JV. Surgical management of Takayasu's arteritis in children and adolescent. *Cardiovasc J Afr* 2007;18:393-6.

13. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149-53.

14. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993;328:861-8.

15. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:470-6.

16. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.

17. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and other vasculitides in children of different ethnic origin. *Lancet* 2002;360:1197-202.

18. Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW, et al. Wegener's granulomatosis in children and adolescent: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 1993;122:26-31.

19. Ozaltin F, Bakkaloglu A, Ozen S, et al. The significance of IgA class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol* 2004;23:426-9.

20. Boyer D, Vargas SO, Slattery D, Rivera-Sanchez YM, Colin AA. Churg-Strauss syndrome in children: a clinical and pathology review. *Pediatrics* 2006;118:914-20.

21. Hellmich B, Gross W. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:25-35.

22. Zwerina J, Eger g, Englbrecht M, Manger B, Schett G. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:108-15.

23. Fathalla BM, Miller L, Brady S, Schaller JG. Cutaneous polyarteritis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:724-8.

24. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol* 2010;49:750-6.

25. Mazokopakis EE, Milkas AN, Tsrtalis AN, Karefilakis CM, Besmertis LP. Improvement of cutaneous polyarteritis nodosa lesions with hyperbaric oxygen. *Int J Dermatol* 2009;48:1023-5.

26. Booth AD, Jayne DR, Kharbanda RK, et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis. *Circulation* 2004;109:1718-23.