



LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE ULCERE VASCULITICHE

Dr. Ciro MANZO

responsabile Servizio di Reumatologia
ex Osp. "Mariano Lauro" - S. Agnello (NA)

LE ULCERE VASCULITICHE

- ⌚ **MOLTO DOLOROSE (vi è uno stato infiammatorio con ischemia)**
- ⌚ **PER LO PIU' NETTE, A STAMPO**
- ⌚ **IL PIU' DELLE VOLTE CON FONDO NECROTICO**

LE ULCERE VASCULITICHE

- ⌚ LA LOCALIZZAZIONE AGLI ARTI INFERIORI E' LA PIU' FREQUENTE.
- ⌚ LE ULCERE VASCULITICHE POSSONO ESSERE LOCALIZZATE UBIQUITARIAMENTE, ANCHE SE E' RARA ED INCONSUETA LA LOCALIZZAZIONE AL TRONCO.

LE ULCERE VASCULITICHE

∞ SONO DI SOLITO RISPARIATE LE MUCOSE.

∞ NEL PAZIENTE COSTRETTO A LETTO, NON E' RARO RICONTRARE ULCERE VASCULITICHE A LIVELLO DI GLUTEI E/O DORSO.

DALLA VASCULITE ALL' ULCERA

- ∞ L'ulcera in corso di vasculite è conseguenza di un massivo deposito di fibrina, immuno-mediata, con formazione del c.d. "Trombo di Fibrina".
- ∞ Ciò determina necrosi tissutale.

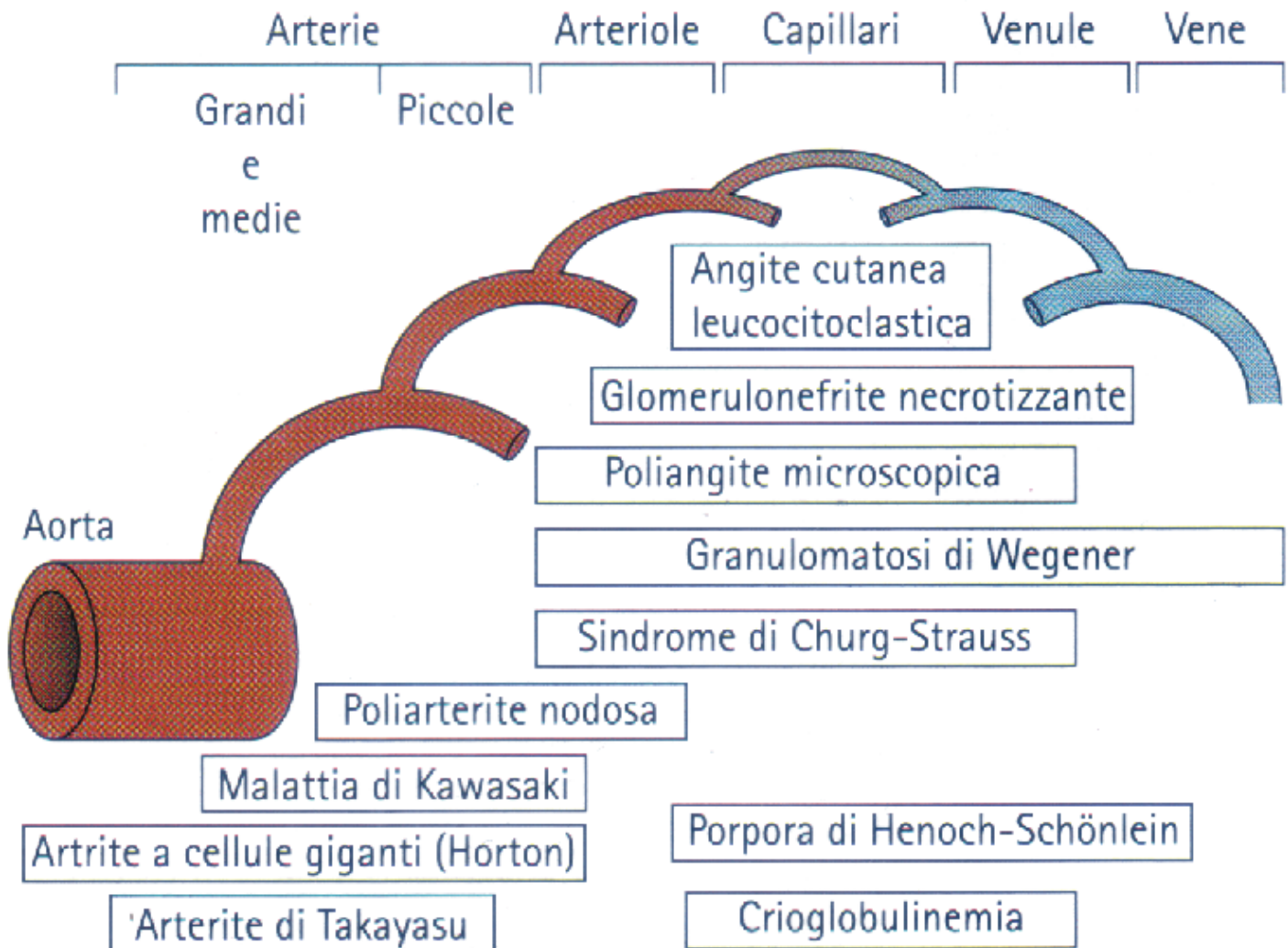
DALLA VASCULITE ALL' ULCERA

- ∞ **La comparsa dell'ulcera può essere preceduta e/o accompagnata da altre lesioni cutanee.**
- ∞ **In alcuni casi (specie nelle vasculiti acute, ad evoluzione rapida) l'ulcera cutanea può costituire la prima e l'unica manifestazione della vasculite.**

LE VASCULITI : PROPOSTE CLASSIFICATIVE

∞ La classificazione delle vasculiti e, di conseguenza, la distinzione delle diverse vasculiti tra loro è fondamentale in quanto riconoscono meccanismi patogenetici molto differenti che implicano una diversa risposta alle terapie ed una diversa gravità della prognosi.

Classificazione delle vasculiti



LE VASCULITI : PROPOSTE CLASSIFICATIVE

- ∞ Inoltre, l'ulcera può essere espressione di una Vasculite primitiva oppure di una Vasculite secondaria (a neoplasie, malattie infettive...).
- ∞ Ed infine, l'ulcera vasculitica può rappresentare l'unica manifestazione della patologia oppure costituire una delle tante e diversificate manifestazioni di una patologia già nota (e magari già in trattamento).

LE VASCULITI : ESISTONO INDAGINI DI LABORATORIO DIAGNOSTICHE ?

- **C₃ - C₄**
- **ANA - antiENA**
- **ANCA : c-ANCA ; p-ANCA**
- **LAC - ANTICORPI ANTI-CARDIOLIPINA**
- **VES - PCR**
- **CRIOGLOBULINE**
- **REUMA TEST**
- **BIOPSIA (?)**

LE VASCULITI : ESISTONO INDAGINI DI LABORATORIO DIAGNOSTICHE ?

∞ IN MOLTE VASCULITI IL
LABORATORIO NON FORNISCE
ALCUN AUSILIO, ESSENDO LA
DIAGNOSI ESSENZIALMENTE
CLINICA.

∞ ES. : BEHCET

LE CRIOGLOBULINE : COME VANNO RICERCATE ?

- ∞ Il sangue prelevato con siringa ed ago riscaldati, viene raccolto in una provetta riscaldata a 37°C e lasciato coagulare in termostato alla stessa temperatura.
- ∞ Dopo centrifugazione, il siero viene tenuto in tubo di Wintrobe a +4°C per almeno 48-72 ore.

ULCERE VASCULITICHE IN CORSO DI CRIOGLOBULINEMIA

- ⌚ **La comparsa di Ulcere Cutanee è in genere un fenomeno tardivo nel corso della malattia.**
- ⌚ **Si tratta di una evenienza non frequente :**
- ⌚ **13,3 % - Divisione di Reumatologia 1° Policlinico Napoli ;**
- ⌚ **14 % - Dipartimento di Immunoematologia Univ. Ginevra**

ULCERE VASCULITICHE : LA TERAPIA FARMACOLOGICA.

- ⌚ E' sempre necessaria ?
- ⌚ I corticosteroidi sono indispensabili ?
- ⌚ Gli immunosoppressori sono utili ?
- ⌚ Il timing della terapia farmacologica ha un peso prognostico ?

LA TERAPIA FARMACOLOGICA : E' SEMPRE NECESSARIA ?

∞ Non tutte le ulcere vasculitiche necessitano di un approccio farmacologico sistemico.

LE VASCULITI CUTANEE

- ∞ **Rappresentano le vasculiti più comuni e frequenti nella pratica clinica.**
- ∞ **Interessano soggetti di tutte le età, senza preferenza di sesso.**
- ∞ **Le ulcere rappresentano soltanto una dei diversi tipi di lesioni cutanee :
porpora palpabile-papule-noduli-
placche-pustole-lesioni urticaroidi-
livedo reticularis.**

LE VASCULITI CUTANEE

- ∞ **Sul piano istologico, tutte le V.C. sono caratterizzate da una infiammazione dei piccoli vasi del derma, specie delle venule post-capillari (venulite), di tipo necrotizzante con presenza di detriti nucleari derivati dai polimorfonucleati (c.d. Vasculite Leucocitoclastica).**
- ∞ **Il termine v. leucocitoclastica è un termine istologico, e non una diagnosi clinica !**

LE VASCULITI CUTANEE : GLI AGENTI ETIOLOGICI

- **Batteri**
- **Virus**
- **Mezzi di contrasto**
- **Miceti**
- **Additivi alimentari**

FARMACI RITENUTI RESPONSABILI DI VASCULITI CUTANEE

∩ **Allopurinolo**

∩ **Ampicillina**

∩ **Arsenico**

∩ **Bromuro**

∩ **Chinidina**

∩ **Cloramfenicolo**

∩ **Colchicina**

∩ **Clortalidone**

***Colchicina**

*** Griseofulvina**

*** Procainamide**

*** Sali d'oro**

*** Sodio**

cromoglicato

*** Spironolattone**

*** Tetraciclina**

LA TERAPIA STEROIDEA : E' INDISPENSABILE ?

- ⌚ Non tutte le ulcere vasculitiche richiedono l'impiego di steroidi.
- ⌚ Es : **ulcere sclerodermiche**
- ⌚ **ulcere da sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi**
- ⌚ **molte ulcere da vasculite cutanea (colchicina)**

LA TERAPIA STEROIDEA : E' INDISPENSABILE ?

- ⌚ **Qualsiasi individuo a cui vengono somministrati steroidi a dosi giornaliere pari o superiori a 20 mg. di cortisone può presentare effetti collaterali ascrivibili all'azione catabolica degli steroidi.**
- ⌚ **Tra questi, l'ostacolo ai processi di riparazione tissutale.**



GLI IMMUNOSOPPRESSORI

LA CICLOFOSFAMIDE

**RAPPRESENTA IL CITOSTATICO
PIÙ FREQUENTEMENTE
UTILIZZATO NEI PROTOCOLLI
INTERNAZIONALI.**

**PUÒ ESSERE UTILIZZATO DA
SOLO OPPURE IN
ASSOCIAZIONE CON STEROIDI.**



GLI IMMUNOSOPPRESSORI

**MENO UTILIZZATI IL
METOTRESSATO E
L'AZATIOPRINA.**

**L'IMPIEGO DEI CITOSTATICI È
GIUSTIFICATO SOLO IN
PRESENZA DI MANIFESTAZIONI
SEVERE .**

Tab. 17.5 Protocollo dell'impiego della ciclofosfamide (Cy) per le vasculiti sistemiche

A. Induzione della remissione (0-3 mesi)

Boli da somministrare ogni 2 settimane \times 6, ciascun bolo consiste in:

- Cy endovena 10-15 mg/Kg (al massimo 1g) in 1 ora, più Metilprednisolone 1 g in 2 ore
- Cy orale 5 mg/Kg al giorno per 3 giorni più prednisolone 100 mg/giorno per 3 giorni

Non è sempre richiesto l'impiego continuativo di cortisone per via orale. I pazienti che hanno disturbi di carattere generale, con lesioni infiammatorie attive come sclerite, pleurite, ecc., spesso migliorano con 20 mg di prednisolone per via orale che dovrebbe essere ridotto fino alla sospensione entro i primi 3 mesi.

Monitoraggio

Conta dei globuli bianchi; giorni 7, 10,14, tra il primo e il secondo bolo; quindi CGB solo nel giorno del trattamento.

Se...

- la CGB più bassa è < 3 (polimorfi $< 2,5$) ridurre le dosi del ciclo successivo; CGB giorno 7,10,14
- CGB giorno 14 $<$ giorno 10, sospendere il trattamento per più di 1 settimana
- CGB soddisfacente, cercare la linfopenia come indice di immunosoppressione.

Precauzioni

- Ridurre la dose di Cy in caso di insufficienza renale per es. 5-10 mg/kg.
- Aggiungere un antagonista del recettore H2 durante il trattamento.
- Se la Cy è richiesta ogni 10 giorni, ridurre la dose a 50-100 mg.
- I pazienti devono bere almeno 3 litri di acqua per 24 ore durante la terapia con Cy e il giorno seguente; il Metilprednisolone è opzionale, ma deve essere considerato in caso di insufficienza renale o di somministrazione di boli a frequenza maggiore che bimensile.
- Fino a 6 cicli terapia endovena, poi passare alla terapia orale, anche se i casi più lievi possono cambiare prima e se alcuni pazienti tollerano bene la terapia ev, possono anche continuarla. Un minimo di 6 cicli bimensili poi se c'è una buona risposta terapia di mantenimento.

B. Mantenimento

Aumentare l'intervallo tra i cicli...3 settimane \times 4 per bimensilmente per più di 1 anno; se in remissione a 1 anno, passare all'Azatioprina o MTX per via orale.

C. Riacutizzazione

Metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni consecutivi o plasmaferesi in caso di nefropatia grave o emorragia polmonare.

LA TERAPIA CON IMMUNOGLOBULINE

- ∞ **SCHEMA POSOLOGICO** : 2 gr/Kg peso corporeo per E.V.
- ∞ **INDICAZIONI** : ulcere vasculitiche ANCA-positive.
- ∞ **EFFICACIA** : variabile nelle esperienze dei diversi gruppi (40-72 %). Mancano studi su grosse statistiche.

LA TERAPIA CON IMMUNOGLOBULINE

∞ Può rappresentare una valida arma terapeutica per specifiche categorie di pazienti : bambini - donne in gravidanza - anziani - pazienti immunocompromessi e con forte rischio di sviluppo di infezioni.

VASCULITI E NEOPLASIE

- ∞ LE ULCERE VASCULITICHE POSSONO COSTITUIRE MANIFESTAZIONI D'ESORDIO DI UNA NEOPLASIA, PRECEDENDONE LA DIAGNOSI ANCHE DI MESI.
- ∞ DI SOLITO, SI TRATTA DI LEUCEMIE E/O LINFOMI.

VASCULITI E NEOPLASIE

- ∞ **Si tratta di una associazione infrequente.**
- ∞ **Nella maggior parte, si tratta di vasculiti cutanee con impegno delle venule post-capillari.**
- ∞ **In presenza di un'ulcera vasculitica di incerta diagnosi >> Follow-up del paziente !**



E-mail : cirmanzo@libero.it