

La granulomatosi eosinofila: non solo asma

Jan W. Schroeder

La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), precedentemente nota come sindrome di Churg-Strauss, è una vasculite necrotizzante sistemica coinvolgente vasi sanguigni di piccolo e medio calibro ed è caratterizzata da eosinofilia periferica, asma, rinosinusite con o senza polipi, e interessamento di altri organi.

L'EGPA è classificata tra le cosiddette vasculiti sistemiche ANCA-associate (autoanticorpi anti citoplasma neutrofilo), anche se la positività agli ANCA è presente solo nel 30-40% dei pazienti. Gli ANCA, generalmente della variante p-ANCA (mieloperossidasi), possono aiutare a distinguere due differenti *subset* all'interno della EGPA. I pazienti con EGPA ANCA positivi presentano frequentemente le manifestazioni come la mononeurite multipla, la glomerulonefrite a semilune e la porpora cutanea. Invece, i pazienti ANCA negativi presentano più frequentemente

infiltrati polmonari, poliposi nasale, miocarditi e pleuriti. Altre manifestazioni cliniche come i sintomi sistemici (febbre, astenia, artromialgie e calo ponderale) hanno una distribuzione simile nei due sottotipi di EGPA.

I criteri classificativi sono stati approvati nel 1990 dall'American Collage of Rheumatology (Tabella 1). La presenza di 4 criteri su 6 classifica la malattia.

L'EGPA è una malattia rara e presenta tassi di incidenza e prevalenza tra i più bassi rispetto alle altre vasculiti sistemiche. In Europa, i dati del French Vasculitis Study Group registrano una frequenza che varia da 10,7 a 13 casi per milione di abitanti, con un'incidenza pari a 0,5-0,8 nuovi casi all'anno per un milione di abitanti. L'insorgenza può verificarsi in qualsiasi periodo della vita, sebbene l'esordio sia più comune in età adulta, con una media attorno ai 50 anni.

Attualmente rimane ancora sconosciuta l'eziologia dell'EGPA. Non è quindi chiara quale sia la causa che porti all'insorgenza dell'infiammazione eosinofila e

Asma
Infiltrati polmonari fugaci
Anomalie dei seni paranasali
Eosinofilia periferica > 10% (> 1.500)
Neuropatia periferica (mono o poli)
Istologia compatibile

Tabella 1. Criteri classificativi: ACR 1990. La presenza di 4 criteri su 6 classifica la malattia (Sen. 85%; Spec. 99,7%).

all'attivazione non controllata del sistema immunitario con una tempesta citochinica. Accanto a una predisposizione genetica, si ritiene che fattori ambientali, infezioni virali o l'utilizzo di determinati farmaci, possano svolgere un ruolo *trigger* nell'attivazione della patologia.

Dal punto di vista fisiopatologico si sviluppano una vasculite innescata dagli ANCA e il danno organico secondario all'infiltrazione tissutale da parte degli eosinofili con conseguente degranulazione e rilascio delle loro proteine (proteina cationica eosinofila, proteina maggiore basica, etc.) che provocano danni a livello dei tessuti e del sistema circolatorio anche con eventi trombotici.

Si tratta di una malattia autoimmune che clinicamente presenta 3 fasi: la fase prodromica, caratterizzata da rinosinusite e asma che evolve, dopo un periodo variabile che può durare alcuni mesi ma anche 8-10 anni, nella fase eosinofila dominata da infiltrati eosinofili a livello tissutale e granulomi eosinofili extravascolari (Figura 1), addensamenti polmonari, interessamento gastrointestinale e cardiomiopatia eosinofila, per arrivare alla fase vasculitica con importanti sintomi sistemici e interessamento organico (tra cui glomerulonefrite, neuropatia e porpora palpabile).

I pazienti si presentano all'esordio del-

la malattia con sintomi sistemici importanti come febbre alta, calo ponderale, artralgie, mialgie e astenia profonda, associati a sintomi respiratori come tosse stizzosa, dispnea ingravescente fino all'insufficienza respiratoria. L'asma è presente nella quasi totalità dei pazienti con prevalente esordio in età adulta (*late onset*). A livello toracico si riscontrano spesso addensamenti polmonari multipli come da interstiziopatia (lesioni *ground glass*; Figure 2-4). Sintomi da rinosinusite sono presenti nell'85% dei pazienti e solo nel 30% si tratta di una forma atopica. Una quota consistente di soggetti presenta polipi nasali che recidivano precocemente dopo l'intervento chirurgico. Possono associarsi altre manifestazioni gravi come una mononeuropatia multipla con coinvolgimento degli arti superiori e inferiori che si manifesta con parestesie, dolori intensi, ipostenia fino all'impossibilità di camminare o muovere le mani. Il coinvolgimento neurologico può interessare anche il sistema nervoso centrale con ischemia cerebrale da trombosi di un vaso cerebrale oppure da embolia a partenza cardiaca. Altre manifestazioni riguardano il cuore che può essere coinvolto nel 30% dei pazienti con una miocardite eosinofila acuta da infiltrato eosinofilo e un quadro clinico da insufficienza cardiaca fino allo

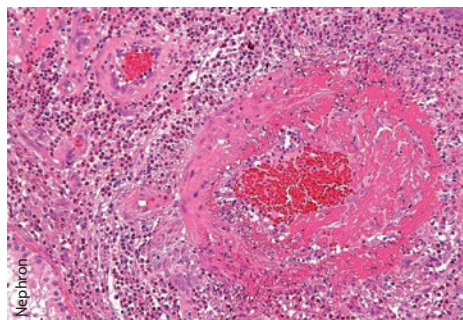


Figura 1. Vasculite eosinofila compatibile con la sindrome di Churg-Strauss.

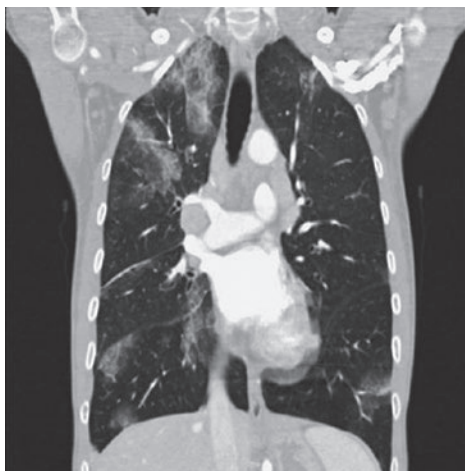


Figura 2. Infiltrati polmonari da interstiziopatia.

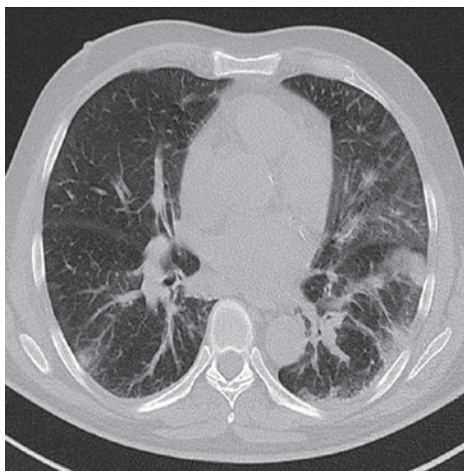


Figura 3. Infiltrati polmonari.

shock cardiaco. In queste situazioni si riconoscono anche trombi intracavitari che rappresentano un rischio per lo sviluppo di embolia cerebrale. Si sviluppano spesso pericarditi con versamento e scollamento pericardico. Si associano frequentemente anche versamenti pleurici. Possono verificarsi anche quadri clinici da infarto miocardico per trombosi eosinofila coronarica oppure spasmo coronarico. I reni sono coinvolti maggiormente nei pazienti che presentano gli ANCA, con insufficienza renale da glomerulonefrite.

Il tratto gastrointestinale è meno frequentemente coinvolto, ma i pazienti presentano spesso dolori addominali, alterazioni dell'alvo e calo ponderale. Si possono riscontrare ulcere coliche e perforazione intestinale con conseguente peritonite. A livello cutaneo può comparire una porpora palpabile, ma anche orticaria o noduli cutanei che istologicamente evidenziano infiltrati eosinofili con segni di vasculite o presenza di granulomi, utile per la diagnosi.

La diagnosi deve essere formulata rapidamente perché la malattia può avere un decorso molto veloce e violento nella

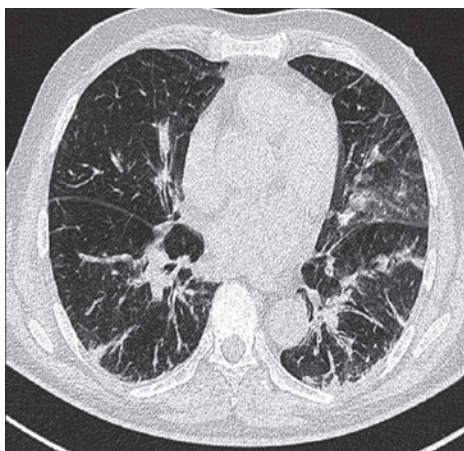


Figura 4. Lesioni ground glass.

fase vasculitica, come uno *tsunami*. Generalmente si tratta di soggetti con storia di asma, rinosinusite cronica, ipereosinofilia ematica (oltre 1.500/ μ l) nei quali compaiono sintomi acuti sistemici o a carico di un organo qualsiasi. I valori degli eosinofili possono essere molto alti (fino a 20-30.000) come anche gli indici infiammatori (VES e PCR). Si riscontra spesso un aumento degli IgE totali, anche nei pazienti non allergici, dell'LDH e della β 2-microglobulina. Nel 30% dei pazienti sono

presenti i p-ANCA (mieloperossidasi). La diagnosi differenziale va posta soprattutto nei confronti di infezioni parassitarie, polmonite eosinofila, patologie mieloproliferative e sindrome ipereosinofila.

La terapia nelle fasi acute è a base di cortisone ad alte dosi con dosaggio di 1 mg/kg/die di prednisone. In casi particolarmente aggressivi si inizia con boli di cortisone per ridurre rapidamente il livello degli eosinofili e limitare il danno tissutale e si aggiungono gli immunosoppressori come ciclofosfamide. Successivamente si prosegue con 6-12 cicli mensili di ciclofosfamide. Nelle forme con interessamento renale può essere somministrato rituximab in aggiunta al cortisone. Successivamente si riduce progressivamente il cortisone per arrivare al dosaggio minimo necessario per controllare la vasculite e i sintomi respiratori. Come terapia di mantenimento si può associare methotrexate, azatioprina o micofenolato. Negli ultimi anni vengono impiegati frequentemente farmaci biologici come omalizumab (anti-IgE), mepolizumab oppure benralizumab (anti-IL-5) che consentono spesso un ottimo controllo dell'asma e della rinosinusite con conseguente riduzione o sospensione del cortisone per via sistemica. Sono attualmente in corso studi clinici internazionali nella EGPA per valutare l'efficacia di questi farmaci nel controllo delle manifestazioni vasculitiche.

La prognosi è favorevole e le recidive, più frequenti nel primo anno dopo la diagnosi, sono rare nelle forme ben controllate dalla terapia medica e seguite regolarmente nei Centri di riferimento per la EGPA. Con le nuove terapie biologiche si riducono inoltre molti effetti collaterali causati dalla precedente terapia sistemica con corticosteroidi come osteoporosi, diabete e ipertensione arteriosa.

Per la gestione adeguata di questa patologia è particolarmente importante la collaborazione multidisciplinare tra specialisti, in quanto è necessaria una competenza molto ampia per affrontare le manifestazioni cliniche che possono coinvolgere quasi tutti gli organi.

Bibliografia di riferimento

- BETTIOL A, SCHROEDER JW, EMMI G, ET AL.; European EGPA Study Group. *Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a European multicenter observational study*. *Arthritis Rheumatol* 2021.
- GROH M, PAGNOUX C, BALDINI C, ET AL. *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Consensus task force recommendations for evaluation and management*. *Eur J Intern Med* 2015;26:545-53.
- SCHROEDER JW, FOLCI M, LOSAPPIO LM, ET AL. *Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies positivity and anti-leukotrienes in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective monocentric study on 134 patients*. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180:64-71.
- TRIVOLI G, TERRIER B, VAGLIO A. *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management*. *Rheumatology* 2020;59:iii84-94.
- WECHSLER ME, AKUTHOTA P, JAYNE D, ET AL.; EGPA Mepolizumab Study Team. *Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. *N Engl J Med* 2017;376:1921-32.