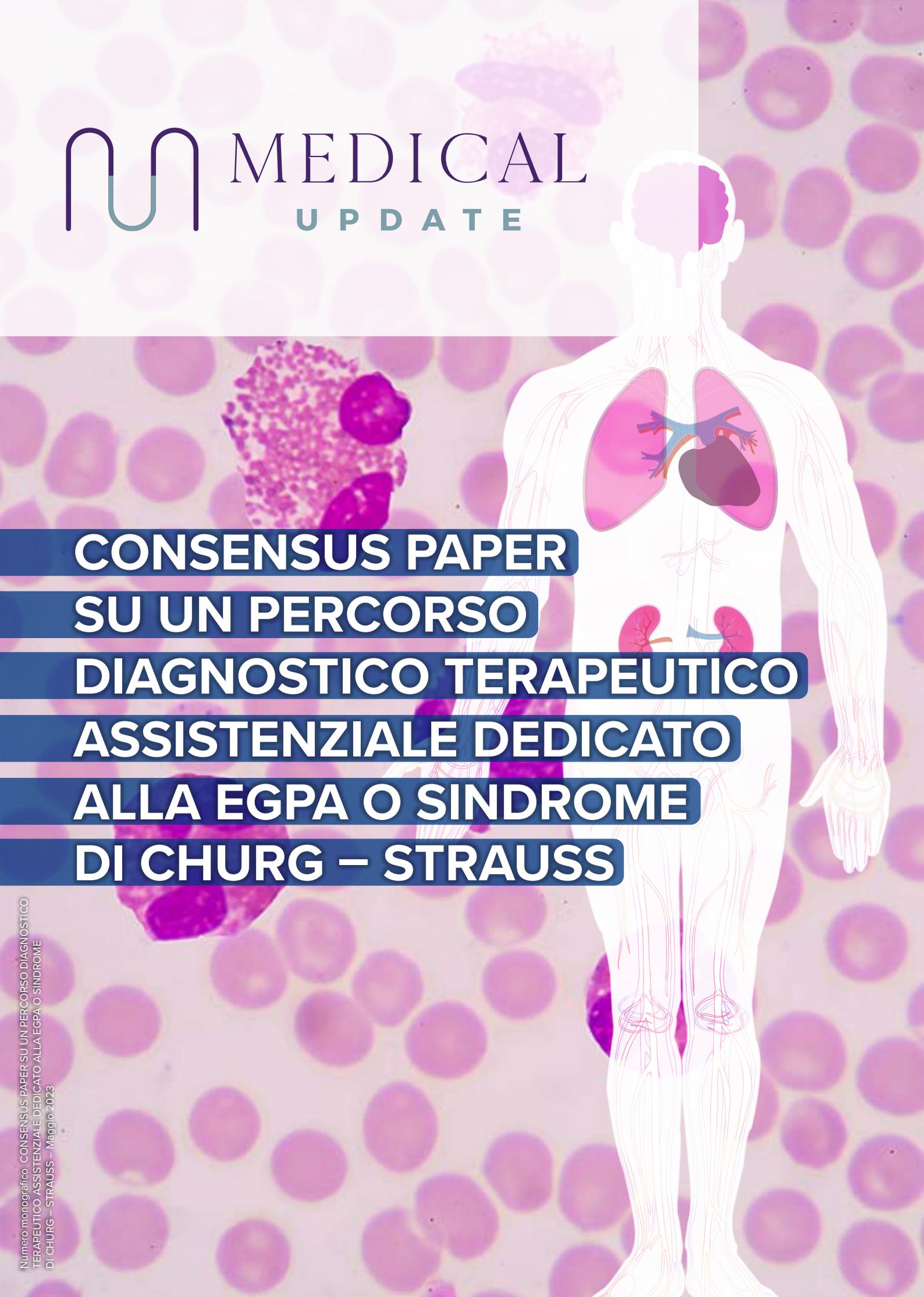


MEDICAL  
UPDATE



**CONSENSUS PAPER  
SU UN PERCORSO  
DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DEDICATO  
ALLA EGPA O SINDROME  
DI CHURG – STRAUSS**

**DIREZIONE, REDAZIONE  
E AMMINISTRAZIONE**

via per Broseta, 180  
24030 Pontida (BG)

**DIRETTORE RESPONSABILE**  
**Oscar Lambrughi**

**HANNO COLLABORATO  
A QUESTO NUMERO**

**Nicoletta Caputo**  
**Isabella Cecchini**  
**Ambra Corti**  
**Anna Fazzini**

**COPYRIGHT**

**Educom S.p.A**  
via per Broseta, 180  
24030 Pontida (BG)

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta con qualsiasi mezzo o in qualsiasi forma senza il consenso del detentore del copyright.

Ogni richiesta dovrà essere indirizzata all'editore.

Registrazione del tribunale di Bergamo N° 6/2020

**EDITORE**

**Educom S.p.A**  
via per Broseta, 180  
24030 Pontida (BG)

L'editore declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze o omissioni in cui potesse essere incorso involontariamente.

## CLINICI

### **Dr. Francesco Cinetto, MD, PhD**

Medico specialista in Allergologia ed Immunologia Clinica - Centro di Riferimento Malattie Rare, Medicina Interna 1, Ospedale Ca' Foncello, Treviso, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova

### **Prof. Lorenzo Dagna, MD, FACP, FEFIM (Hon)**

Direttore dell'Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare all'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano  
Professore Associato di Medicina Interna e Vice-Coordinatore dell'International MD Program all'Università Vita-Salute San Raffaele

### **Dr. Enrico Fusaro**

Direttore SC Reumatologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### **Dr. Andrea Matucci**

Dirigente Medico I Livello SOD  
Immunoallergologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze

### **Prof. Gianluca Moroncini**

Direttore Clinica Medica, AOU delle Marche, Ancona  
Ordinario di Medicina Interna Università Politecnica delle Marche

### **Prof. Carlo Salvarani**

Direttore Struttura Complessa di Reumatologia dell'Ospedale IRCCS S. Maria Nuova di Reggio Emilia  
Professore Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa della Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

### **Prof. Angelo Vacca**

Direttore U.O.C. di Medicina Interna Universitaria "Guido Baccelli"  
Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Ionica (DIMEPRE-J)  
Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

## FARMACISTI OSPEDALIERI E FIGURE REGIONALI

### **Dr.ssa Teresa Calamia**

Direttore U.O.C. Farmacia Ospedaliera del P.O. di Brindisi

### **Dr.ssa Federica Gradellini**

Direttore Struttura Complessa di Farmacia e di Medicina II  
Azienda Ospedaliera – IRCCS di Reggio Emilia

### **Dr.ssa Maria Rosaria Romano**

Dirigente U.O.D. Assistenza Ospedaliera Regione Campania  
Referente regionale attività di ricerca e sperimentazione

## ASSOCIAZIONI PAZIENTE

### **Dr. Pino Gino Perini**

Presidente A.M.A.R.

### **Dott.ssa Francesca Romana Torracca**

Presidente APACS APS



# SOMMARIO

LA PATOLOGIA 6

---

I MOMENTI CLINICI DELLA PATOLOGIA 7

---

CRITICITÀ DELL'EGPA E SPECIALISTI  
COINVOLTI NELL'INTERCETTAZIONE DEL  
PAZIENTE 8

---

IL SOSPETTO: CAMPANELLI DI ALLARME,  
SEGNALI DI ALLERTA E CHECKLIST  
ORGANO-DIPENDENTE 10

---

DIAGNOSI E CRITERI CLASSIFICATIVI 13

---

STRATEGIE TERAPEUTICHE E FARMACI  
DI IMPIEGO 16

---

MONITORAGGIO E FOLLOW-UP DEL  
PAZIENTE 20

---

SEGNALI DI RIATTIVAZIONE DELLA  
MALATTIA 22

---

DOMANDE DI SCREENING PER PAZIENTE  
E MEDICO DI MEDICINA GENERALE 23

---

BIBLIOGRAFIA 25

---

# LA PATOLOGIA

La **granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA)**, è un'inflammazione granulomatosa ricca in eosinofili che interessa prevalentemente l'apparato respiratorio, associata o meno a vasculite necrotizzante sistemica dei vasi di piccolo e medio calibro, e clinicamente caratterizzata da **asma bronchiale** ed **eosinofilia periferica** nella quasi totalità dei soggetti e molto frequentemente anche da interessamento dei seni nasali e paranasali con **poliposi nasale** e rinosinusite cronica. È classificata nell'ambito delle vasculiti ANCA-associate (presenza nel siero di autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili [ANCA]), sebbene i pazienti presentino sia forme ANCA-positive che forme ANCA-negative [Jenette 2013, Sinico 2005]

Storicamente la malattia è nota anche come sindrome di Churg-Strauss, dal nome dei due medici che per primi identificarono la presenza di angioite allergica associata a granulomatosi in pazienti con asma grave deceduti per complicanze respiratorie. La nuova terminologia, ovvero granulomatosi eosinofila con poliangioite o EGPA, è stata definita nel 2012 in occasione della revisione sistematica delle vasculiti operata dalla Chapel Hill Consensus Conference [Jenette 2013].

## INCIDENZA

Si stima che l'EGPA abbia un'incidenza compresa fra 1,3 e 6,8 casi per milione di abitanti per anno e una prevalenza di 10,7-14 casi per milione in Europa [Mohammad 2020]. L'insorgenza può verificarsi in qualsiasi periodo della vita, sebbene sia più comune l'esordio in età adulta [Conron 2000].

# I MOMENTI CLINICI DELLA PATOLOGIA

La malattia si sviluppa in tre fasi sequenziali, non necessariamente consecutive, che possono sovrapporsi:

- Fase prodromica: caratterizzata da rinite e asma, con o senza poliposi nasale.
- Fase eosinofila: caratterizzata da eosinofilia periferica e infiltrazione eosinofila di più organi (soprattutto a livello polmonare e gastrointestinale).
- Fase vasculitica: caratterizzata da vasculite sistemica dei vasi medi e piccoli (spesso associata a granulomatosi vascolare/extravascolare). Questa forma è spesso accompagnata da febbre, perdita di peso, malessere e affaticamento.

## Box 1

Coinvolgimento delle vie aeree nella EGPA



L'impegno delle **vie aeree** si caratterizza per **asma bronchiale più spesso non atopico, a insorgenza tardiva e scarsamente responsivo al trattamento farmacologico**. Nelle forme più gravi e comunque già evolute è frequente la dimostrazione all'indagine radiologica (HRTC) di infiltrati polmonari definiti come "aree a vetro smerigliato". Le **alte vie aeree** presentano frequentemente rinite simil-allergica o rinosinusite cronica e/o **poliposi nasale** [Sinico 2009, Vaglio 2009].

## Box 2

Danni d'organo nella fase di vasculitica sistemica della EGPA

Se diagnosticato tardivamente il paziente con EGPA sviluppa **danni d'organo**.



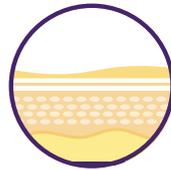
Impegno cardiaco



Impegno renale



Impegno del tratto gastroenterico



Impegno cutaneo



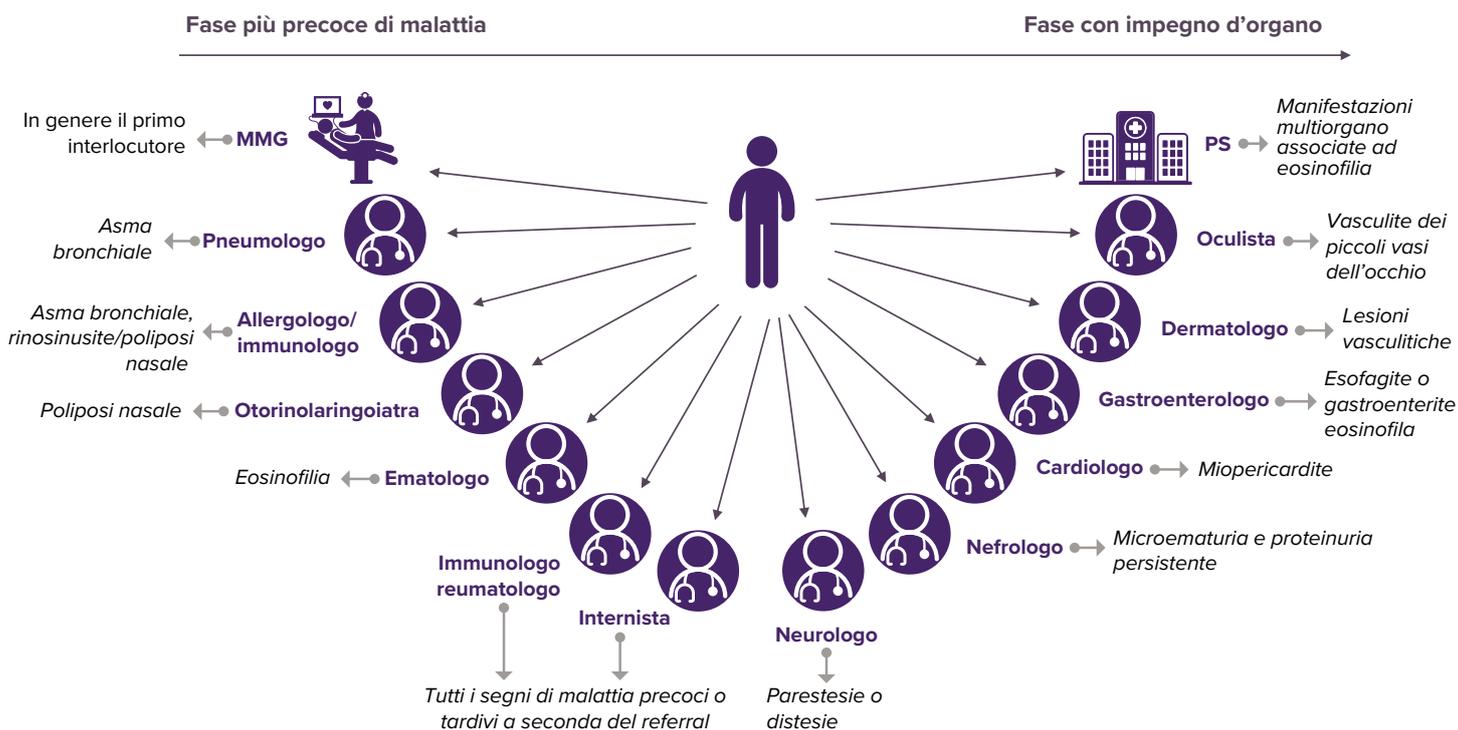
Impegno neurologico

# CRITICITÀ DELL'EGPA E SPECIALISTI COINVOLTI NELL'INTERCETTAZIONE DEL PAZIENTE

Trattandosi di una **malattia sistemica multiorgano**, sono **molti gli specialisti coinvolti nell'intercettazione del paziente**, a seconda delle fasi evolutive della malattia. Inoltre, essendo una **patologia rara** poco conosciuta, può essere difficile cogliere i campanelli di allarme della malattia, con conseguente **diagnosi tardiva** che può portare il paziente ad un **aggravamento della malattia e alla comparsa di danno d'organo** (Figura 1).

**Figura 1**

Specialisti coinvolti nell'intercettazione del paziente con EGPA



In caso di sospetto è essenziale un consulto multidisciplinare o l'invio ad un centro con esperienza di patologia.

**Oltre ad un ritardo nella diagnosi si riscontra anche un ritardo nel referral dei pazienti ai centri di riferimento specializzati nella gestione del paziente con EGPA.** La mancata presa in carico del paziente da parte di specialisti della malattia può portare ad un **prolungato ed eccessivo utilizzo della terapia steroidea**, che **oltre a mascherare la diagnosi può associarsi alla comparsa di effetti collaterali**, soprattutto nei casi nei quali sono utilizzati ad alto dosaggio e per un lungo tempo.

Infine, un'altra criticità della EGPA è l'importanza della presa in carico multidisciplinare sia in fase diagnostica che in fase di trattamento e follow-up, considerato l'impatto sistemico della malattia.

Tutti gli specialisti potenzialmente coinvolti nell'identificazione e gestione dei pazienti con EGPA devono quindi essere sensibilizzati alla patologia per **favorire l'intercettazione e la diagnosi precoce, onde evitare danni d'organo e migliorare la prognosi del paziente.**

A questo scopo un board multidisciplinare composto da 7 clinici esperti di EGPA, 2 rappresentanti di associazioni di pazienti (APACS\* e AMAR\*\*), 2 farmacisti ospedalieri e una figura regionale che si occupa di malattie rare, ha discusso in una serie di tavole rotonde multidisciplinari la gestione ottimale del paziente con EGPA, con l'obiettivo di fornire anche a specialisti non esperti della malattia informazioni utili sull'identificazione dei "campanelli di allarme", sulla diagnosi, sulle strategie terapeutiche e sul percorso di follow-up dei pazienti con EGPA.

**\*APACS APS ETS** – Associazione Pazienti della Sindrome di Churg Strauss (EGPA) è nata nel 2017 su iniziativa di un gruppo di pazienti e si è presto affermata come associazione di riferimento nazionale per le persone affette da EGPA e le loro famiglie. Oggi rappresenta circa 200 iscritti e, oltre a supportare quotidianamente i pazienti nei loro percorsi di cura e nel loro benessere psicologico, svolge un'intensa attività di formazione e informazione affinché la patologia possa essere conosciuta su larga scala e, di conseguenza, identificata e diagnosticata in maniera tempestiva. L'obiettivo dell'associazione è consentire cure tempestive e personalizzate ai pazienti, migliorare la loro prognosi e la loro qualità di vita.

Per maggiori informazioni: [www.apacs-egpa.org](http://www.apacs-egpa.org)

**\*\*AMAR-ODV** – Associazione Malattie Autoimmuni Rare, nata nel 2004 a Forlì, tutela le malattie autoimmuni rare incluse nell'elenco ministeriale del decreto del 2001 e successivo aggiornamento del 2017. Ad oggi le patologie sono 42 e vi è compresa anche l'EGPA. Ogni anno AMAR-ODV organizza convegni con la partecipazione attiva dei malati affetti da malattie autoimmuni rare i quali presentano la loro storia clinica. Dal 2012 è stata attivata formale collaborazione con ANMIC provinciale di Forlì-Cesena (Associazione Nazionale Mutilati Invalidi Civili) per tutelare anche l'aspetto dell'handicap e il riconoscimento del grado di invalidità dei malati.

Per maggiori informazioni: [www.associazione-amar.org](http://www.associazione-amar.org)

# IL SOSPETTO: CAMPANELLI DI ALLARME, SEGNALI DI ALLERTA E CHECKLIST ORGANO-DIPENDENTE

Essendo l'EGPA una patologia multiorgano, sono molti gli specialisti coinvolti nell'intercettazione del paziente potenzialmente affetto da tale patologia. I primi specialisti a venire in contatto con il paziente sono solitamente il medico di medicina generale, lo pneumologo, l'allergologo/immunologo, l'otorinolaringoiatra e più raramente l'ematologo. Nel caso di malattia con danno d'organo il paziente può essere invece intercettato da parte di neurologo, nefrologo, cardiologo, gastroenterologo, dermatologo, oculista o anche dal pronto soccorso, con eventuale ricovero in medicina interna.

È auspicabile che tutti questi specialisti siano sensibilizzati alla patologia e siano in grado di identificarne alcuni sintomi classici che possono essere definiti come "campanelli di allarme", al fine di ottenere una diagnosi precoce, onde evitare danni d'organo e migliorare la prognosi.

## I principali campanelli d'allarme della EGPA sono:

- **Asma bronchiale, prevalentemente ad esordio tardivo**
- **Poliposi nasali**
- **Eosinofilia periferica >10% o > 1000/mm<sup>3</sup>**
- **Segni di vasculite sistemica (vedere Tabella 1).**

**Tabella 1**

Segni di vasculite sistemica organo/tessuto specifici

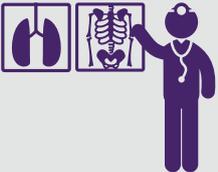
### Segni di vasculite sistemica organo/tessuto specifici

- Sintomi costituzionali (ad es. astenia, malessere generale, febbricola, artromialgie, calo ponderale)
- Proteinuria
- Lesioni cutanee petecchiali
- Vasculite retinica
- Vasculite a carico dei vasa nervorum (es. parestesie o disestesie con caratteristiche atipiche)

Oltre ai campanelli di allarme comuni, vi sono una serie di segnali di allerta e sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici che possono aiutare gli specialisti ad individuare il paziente con EGPA.

**Tabella 2**  
Segnali di allerta e check-list  
per specialisti



Chi può intercettare il paziente	CAMPANELLI DI ALLARME/ SEGNALI DI ALLERTA	CHECK LIST/ TO DO LIST
 <b>Medico di medicina generale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eosinofilia</b></li> <li>• <b>Asma bronchiale</b>/tosse persistente</li> <li>• Rinosinusite, <b>poliposi nasale</b></li> </ul>	<p>Eosinofilia &gt; 10% (o eosinofili &gt;1000/mm<sup>3</sup>)</p> <p>Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia, febbricola, artromialgie, calo ponderale</li> <li>• Parestesie/disestesie, mononevriti singole o multiple</li> <li>• Lesioni cutanee agli arti di tipo petecchiale</li> <li>• Disturbi gastrointestinali</li> </ul> <p>Considerare invio a centro di riferimento</p>
 <b>Pneumologo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Asma bronchiale</b>, specie se associato a <b>poliposi nasale</b>/sinusite cronica e/ o</li> <li>• Segni di pneumopatia infiltrativa diffusa</li> <li>• Polmonite eosinofila</li> <li>• Infiltrati polmonari transitori</li> </ul>	<p>Eosinofilia &gt; 10% (o eosinofili &gt;1000/mm<sup>3</sup>)</p> <p>Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia, febbricola, artromialgie, calo ponderale</li> <li>• Parestesie/disestesie, mononevriti singole o multiple</li> <li>• Lesioni cutanee agli arti di tipo petecchiale</li> <li>• Disturbi gastrointestinali</li> <li>• Miopericardite</li> </ul>
 <b>Allergologo/immunologo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Asma bronchiale</b>, specie se associato a <b>poliposi nasale</b>/ sinusite cronica</li> </ul>	<p>Eosinofilia &gt; 10% (o eosinofili &gt;1000/mm<sup>3</sup>)</p> <p>Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia, febbricola, artromialgie, calo ponderale</li> <li>• Parestesie/disestesie, mononevriti singole o multiple</li> <li>• Lesioni cutanee agli arti di tipo petecchiale</li> <li>• Disturbi gastrointestinali</li> <li>• Miopericardite</li> </ul>
 <b>Otorinolaringoiatra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poliposi nasale</b>/sinusite cronica/mastoidite, specie se recidivante e associata ad <b>eosinofilia</b></li> </ul>	<p>Eosinofilia &gt; 10% (o eosinofili &gt;1000/mm<sup>3</sup>)</p> <p>Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia, febbricola, artromialgie, calo ponderale</li> <li>• Tosse persistente</li> <li>• Lesioni cutanee agli arti di tipo petecchiale</li> </ul>
 <b>Ematologo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eosinofilia &gt; 10%</b> (o eosinofili &gt;1000/mm<sup>3</sup>) anche in assenza di sintomi</li> </ul>	<p>Anamnesi: sintomi respiratori, sinusite, tosse persistente, poliposi nasale</p> <p>Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia, febbricola, artromialgie, calo ponderale</li> <li>• Parestesie/disestesie</li> <li>• Lesioni cutanee agli arti di tipo petecchiale</li> </ul>
 <b>Neurologo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Parestesie o disestesie</b> degli arti, specie se inferiori, con caratteristiche atipiche, mononevriti singole o multiple, associate ad <b>asma bronchiale</b> e/o <b>poliposi nasale</b>/sinusite cronica</li> </ul>	<p>Eosinofili &gt; 10% (o eosinofili &gt;1000/mm<sup>3</sup>)</p> <p>Anamnesi: precedenti visite da pneumologo, allergologo o otorinolaringoiatra</p> <p>Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia, febbricola, artromialgie, calo ponderale,</li> <li>• Tosse persistente</li> <li>• Lesioni cutanee agli arti di tipo petecchiale</li> <li>• Screening ANCA</li> </ul>



Chi può intercettare il paziente	CAMPANELLI DI ALLARME/SEGNALI DI ALLERTA	CHECK LIST/TO DO LIST
 Nefrologo	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Microematuria e proteinuria</b> persistente associata ad <b>asma bronchiale</b> e/o <b>poliposi nasale</b> e <b>eosinofilia</b></li></ul>	Eosinofili > 10% (o eosinofili >1000/mm <sup>3</sup> ) Anamnesi: precedenti visite da pneumologo, allergologo o otorinolaringoiatra Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici: <ul style="list-style-type: none"><li>• Astenia, febbre, artromialgie, calo ponderale</li><li>• Parestesie/disestesie, mononevriti singole o multiple</li><li>• Tosse persistente</li><li>• Lesioni cutanee agli arti di tipo petecchiale</li><li>• Screening ANCA</li></ul>
 Cardiologo	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Miopericardite</b> associata ad <b>eosinofilia</b></li></ul>	Eosinofili > 10% (o eosinofili >1000/mm <sup>3</sup> ) Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici: <ul style="list-style-type: none"><li>• Astenia, febbre, artromialgie, calo ponderale</li><li>• Parestesie/disestesie, mononevriti singole o multiple</li><li>• Asma bronchiale/tosse persistente,</li><li>• Lesioni cutanee agli arti di tipo petecchiale</li></ul>
 Gastroenterologo	<ul style="list-style-type: none"><li>• CLINICA: <b>esofagite o gastroenterite</b> associata ad <b>eosinofilia</b></li><li>• BIOPSIA: gastroenterite in presenza di infiltrato eosinofilo</li></ul>	Eosinofili > 10% (o eosinofili >1000/mm <sup>3</sup> ) Anamnesi positiva per sintomi vie respiratorie: asma bronchiale o poliposi nasale Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici: <ul style="list-style-type: none"><li>• Astenia, febbre, artromialgie, calo ponderale</li><li>• Parestesie/disestesie, mononevriti singole o multiple</li><li>• Asma bronchiale/tosse persistente</li><li>• Lesioni cutanee agli arti di tipo petecchiale</li><li>• Screening ANCA</li></ul>
 Dermatologo	<ul style="list-style-type: none"><li>• CLINICA: <b>lesioni vasculitiche</b> agli arti, specie se inferiori, associate ad <b>eosinofilia</b></li><li>• BIOPSIA: presenza di vasculite con infiltrato eosinofilo o granuloma eosinofilo</li></ul>	Eosinofili > 10% (o eosinofili >1000/mm <sup>3</sup> ) Anamnesi positiva per sintomi alte vie respiratorie: asma bronchiale o poliposi nasale/sinusite cronica Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici: <ul style="list-style-type: none"><li>• Astenia, febbre, artromialgie, calo ponderale</li><li>• Parestesie/disestesie, mononevriti singole o multiple</li><li>• Asma bronchiale/tosse persistente</li><li>• Biopsia</li></ul>
 Oculista	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Segni di infiammazione a carico dei tessuti oculari</b>/sintomi oftalmici (uveite e/o retinite) associati ad <b>eosinofilia</b></li></ul>	Eosinofili > 10% (o eosinofili >1000/mm <sup>3</sup> ) Anamnesi positiva per sintomi alte vie respiratorie: asma bronchiale o poliposi nasale/sinusite cronica Esplorare altri sintomi costituzionali o organo/tessuto specifici: <ul style="list-style-type: none"><li>• Astenia, febbre, artromialgie, calo ponderale</li><li>• Parestesie/disestesie, mononevriti singole o multiple</li><li>• Asma bronchiale/tosse persistente</li></ul>
 Pronto soccorso	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Manifestazioni multiorgano</b> sopra elencate (singole o multiple), <b>associate ad eosinofilia</b></li></ul>	Eosinofili > 10% (o eosinofili >1000/mm <sup>3</sup> ) <ul style="list-style-type: none"><li>• Valutare altre forme di coinvolgimento d'organo prima di iniziare terapia steroidea, se compatibile con stabilità clinica del paziente</li><li>• Anamnesi di precedenti visite con gli specialisti sopra elencati (es. pneumologo per asma, otorino per poliposi)</li><li>• Invio ad internista o specialista d'organo per valutazioni prima della dimissione</li></ul>



In caso di sospetto è essenziale un consulto multidisciplinare o l'invio ad un centro con esperienza di patologia.

# DIAGNOSI E CRITERI CLASSIFICATIVI

## **Elementi Clinici**

La diagnosi differenziale di EGPA si basa sulla valutazione dei seguenti elementi clinici:

- **Asma bronchiale** (o storia di asma) prevalentemente ad esordio tardivo
- **Poliposi nasale/sinusite cronica/mastoidite**
- **Segni e/o sintomi clinici diretti o indiretti di vasculite sistemica** (vasculite cutanea, mononevriti singole o multiple, interessamento miocardico e del sistema nervoso centrale e periferico)

Una volta identificati questi elementi clinici, è necessaria l'esecuzione di esami di laboratorio e strumentali per conformare la diagnosi, completare l'inquadramento diagnostico ed escludere altri coinvolgimenti d'organo anche non evidenti. La presenza di alterazioni istologiche caratteristiche per granulomatosi eosinofila con poliangoite (vasculite eosinofila, granulomi, infiltrati di eosinofili extra-vascolari) rappresenta il dato di conferma della diagnosi.

## **Dati Laboratoristici**

- **Eosinofilia periferica >10%** o  $> 1000/\text{mm}^3$
- **Indici di flogosi elevati:** VES, PCR, fibrinogeno, alfa-2-globuline, ipergammaglobulinemia policlonale all'elettroforesi del siero
- **Funzionalità renale** con analisi delle urine e sedimento urinario per ricerca microematuria e proteinuria
- **Esame degli autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA)** (Vedere *Box 3* per approfondimento)
- **Esami di approfondimento per escludere altre cause dell'eosinofilia**, ad esempio infezioni parassitarie da *Toxocara canis* o *Strongiloides stercoralis*, parassitologico feci e IgE totali
- **Enzimi cardiaci:** troponina e pro-BNP per valutare eventuale coinvolgimento cardiaco

**Box 3**

Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA)

L'EGPA è caratterizzata da una variabilità del quadro clinico dei pazienti che possono essere distinti in 2 gruppi per caratteristiche cliniche e coinvolgimento d'organo [Sinico 2005]:

**FORME ANCA-POSITIVE (30-40% dei pazienti)**

Sono più frequentemente associate a lesioni vasculitiche dei piccoli vasi con interessamento di vari organi e tessuti.

**FORME ANCA-NEGATIVE (30-60% dei pazienti)**

Sono più frequentemente associate a interessamento del miocardio con alterazione della funzione cardiaca, infiltrati polmonari e coinvolgimento del tratto gastrointestinale.

**La negatività agli ANCA pertanto non esclude la diagnosi di EGPA**

**Tabella 3**

Principali esami clinico-strumentali suggeriti per l'approfondimento diagnostico a seconda dell'impegno d'organo

**Esami di approfondimento**

Specialista d'organo	Esami di approfondimento
Pneumologo	Prove spirometriche con DLCO Test di broncodilatazione TC ad alta risoluzione Broncoscopia e BAL (Crio)biopsia
Otorinolaringoiatra	Endoscopia o videolaringoscopia Biopsia poliposi nasale TC del cranio
Ematologo	Diagnosi differenziale dell'eosinofilia: studio delle forme primitive ematologiche vs forme non ematologiche
Neurologo	EMG degli arti superiori e inferiori RM dell'encefalo, se necessario
Nefrologo	Esame del sedimento urinario (microematuria, cilindruria) Proteinuria delle 24 h Ecografia renale Biopsia renale
Cardiologo	Controllo seriato enzimi ECG Ecocardiogramma RM miocardio
Gastroenterologo	EGDS con biopsie multiple e/o colonscopia
Dermatologo	Biopsia
Oculista	Esame della camera anteriore e posteriore dell'occhio, del fundus oculi ed eventuale OCT

BAL: lavaggio bronco-alveolare

DLCO: diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio

ECG: elettrocardiogramma

EGDS: esofagogastroduodenoscopia

EMG: elettromiografia

OCT: tomografia ottica computerizzata

RM: risonanza magnetica

TC: Tomografia Computerizzata

*NOTA: l'analisi istologica della lesione non è necessaria per la diagnosi, ma è altamente raccomandata per confermare la vasculite nel tessuto coinvolto, anche in rapporto alla complessità delle possibili terapie.*

Data la variabilità dei sintomi è frequente che i pazienti con EGPA possano essere intercettati da diversi specialisti oltre che dal medico di medicina generale. Tuttavia, la diagnosi di EGPA viene solitamente formulata **dall'immunologo** (immuno-allergologo, reumatologo), **dallo pneumologo o dal medico internista**; inoltre oggi esistono **centri di riferimento per l'EGPA** (centri HUB) esperti nella diagnosi e nella gestione della malattia.

## Criteri classificativi

È possibile classificare un paziente come affetto da EGPA sulla base di diversi criteri classificativi pubblicati in letteratura, ad esempio i criteri dell'American College of Rheumatology del 1990 (*Figura 2 A*) [Masi 1990], che sono utilizzati nelle principali sperimentazioni cliniche per classificare i pazienti con EGPA, oppure quelli più recenti, sviluppati nel 2022 dall'American College of Rheumatology (ACR) e dalla European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) (*Figura 2 B*) [Grayson 2022].

**Figura 2**  
Criteri classificativi per l'EGPA

### A – Criteri classificativi ACR 1990

Questi criteri classificativi devono essere applicati in un **paziente con vasculite sistemica** (istologicamente o clinicamente accertata):

- Asma
- Eosinofilia > 10%
- Mononeuropatia o polineuropatia
- Infiltrati polmonari migranti o transitori
- Sinusite cronica
- Eosinofili extra-vascolari

Se 4 o più di questi criteri sono soddisfatti è possibile classificare il paziente come affetto da EGPA con una **sensibilità dell'85% e una specificità del 99,7%**.

### B – Criteri classificativi ACR/EULAR 2022

- Questi criteri classificativi devono essere utilizzati per classificare come affetto da EGPA un paziente con diagnosi di vasculite dei medi o piccoli vasi.
- Prima di applicare i criteri è necessario escludere diagnosi alternative che mimano la vasculite.

#### CRITERI CLINICI

Malattia ostruttiva delle vie aeree	+3
Poliposi nasale	+3
Mononevrite multipla	+1

#### CRITERI DI LABORATORIO E BIOPICI

Eosinofili $\geq 1 \times 10^9/L$	+5
Segni di infiammazione extravascolare eosinofillo-predominante alla biopsia	+2
Positività ad autoanticorpi citoplasmatici anti-citoplasma dei neutrofili (cANCA) o anticorpi anti-proteinasi (anti-PR3)	-3
Ematuria	-1

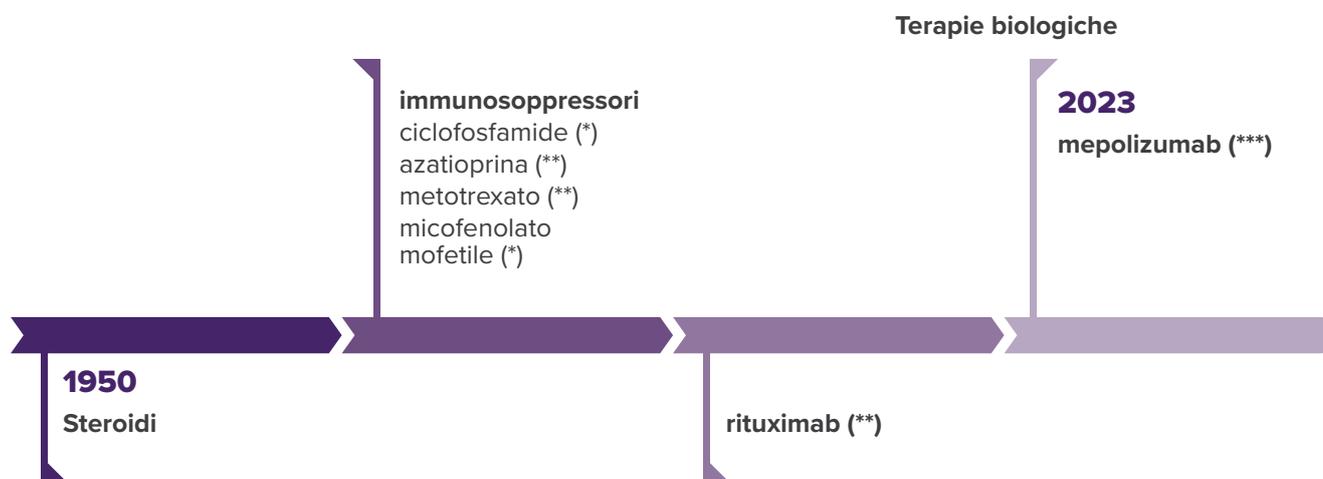
Sommare i punteggi dei 7 elementi. È necessario un punteggio globale  $\geq 6$  per classificare il paziente come affetto da EGPA con una **sensibilità del 85% e una specificità del 99%**.

# STRATEGIE TERAPEUTICHE E FARMACI DI IMPIEGO

Il trattamento farmacologico dell'EGPA viene scelto in base all'attività di malattia (fase attiva o in remissione), alla severità della malattia, alla prevalenza di manifestazioni eosinofile e respiratorie oppure vasculitiche, e al tipo di coinvolgimento d'organo. È importante sottolineare che per la maggior parte dei farmaci impiegati nel trattamento dell'EGPA non ci sono forti evidenze convalidate da studi clinici controllati, ma il loro impiego si basa principalmente su conoscenze accumulate con la pratica clinica. D'altra parte molti farmaci non hanno un'indicazione specifica per l'EGPA ma sono utilizzati "off label" [Chung 2021].

## Figura 3

Le tappe terapeutiche: le terapie ed i farmaci a disposizione nel tempo [Hellmich 2023, Chung 2021, Raffray 2020]



(\*) L. 648/96

(\*\*) off label

(\*\*\*) unico farmaco con indicazione approvata per il trattamento dell'EGPA

I farmaci di impiego per il trattamento dell'EGPA rientrano in 3 categorie principali [Hellmich 2023, Chung 2021, Raffray 2020, Bosch 2007]

## • STEROIDI

Gli steroidi, i **farmaci cardine per il trattamento dell'EGPA**, sono utilizzati sia come terapia di attacco in caso di malattia in fase attiva sia come farmaci di mantenimento e prevenzione delle riacutizzazioni. L'effetto terapeutico degli steroidi ad alte dosi è legato alla modulazione della funzione delle diverse cellule del sistema immunitario, quali i linfociti responsabili del processo infiammatorio/vasculitico, nonché al forte effetto esercitato sugli eosinofili (inibizione della maturazione e dell'attivazione e induzione

della loro apoptosi). Gli steroidi orali a basse dosi possono essere utilizzati in tutte le fasi di malattia, mentre dosaggi più elevati sono impiegati in fase acuta in caso di impegno d'organo. **Il dosaggio dello steroide deve essere progressivamente scalato fino al raggiungimento della dose minima efficace per mantenere il controllo della malattia e non incorrere nei noti effetti collaterali associati ad un uso eccessivo e prolungato.** In alcuni soggetti non è possibile ottenere una sospensione della terapia steroidea a meno dell'associazione con immunosoppressori o, più recentemente, con farmaci biologici quali ad esempio mepolizumab.

- **IMMUNOSOPPRESSORI**

Gli immunosoppressori (**ciclofosfamide, azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetile**) sono utilizzati sia per controllare la patologia in forma di **vasculite con coinvolgimento d'organo** sia per ridurre la dose totale quotidiana di steroidi. Il tipo e la dose di immunosoppressore scelto variano a seconda degli organi coinvolti e dalla fase di malattia.

- **TERAPIE BIOLOGICHE**

Negli ultimi anni sono emerse nuove terapie biologiche per il trattamento di pazienti con EGPA refrattari alla terapia standard.

- ✓ **Rituximab**, un **anticorpo monoclonale anti-CD20** (molecola espressa sulle cellule B linfocitarie), ha mostrato benefici prevalentemente nel danno d'organo indotto dalla vasculite nei pazienti con EGPA associata a positività degli ANCA.

- ✓ **Mepolizumab**, un **anticorpo monoclonale anti-interleuchina-5**, ha recentemente ottenuto l'approvazione come **terapia aggiuntiva per il trattamento dei pazienti con EGPA recidivante/remittente o refrattaria**. L'autorizzazione di mepolizumab si basa sui risultati di uno studio di fase III randomizzato e controllato con placebo che ha coinvolto 136 pazienti con EGPA non controllata (senza forme vasculitiche severe), trattati con mepolizumab o placebo in aggiunta alla terapia di base (corticosteroidi con o senza immunosoppressori). Mepolizumab ha mostrato un buon profilo di sicurezza e ha dato risultati significativamente superiori al placebo in termini di remissione della malattia (28% vs 3%) e riduzione del dosaggio di corticosteroidi (44% vs 7%) [Wechsler 2017].

La scelta del trattamento, soprattutto nei casi di coinvolgimento d'organo, deve derivare da un consulto multidisciplinare. In generale l'invio del paziente nei centri HUB con esperienza della malattia è molto importante non solo in fase di diagnosi, ma anche per l'impostazione della terapia che, sebbene possa essere somministrata anche a livello territoriale, dovrebbe sempre essere coordinata dal centro di riferimento, responsabile della formulazione del piano terapeutico.

Farmaco	Dosaggio	Indicazione
Steroidi per os	0,5-1 mg/kg die di prednisone equivalente con graduale riduzione sino a ≤7,5 mg die	Malattia attiva (terapia di induzione)
Steroidi in bolo	Fino a 0,5-1 g die di metilprednisolone per via endovenosa per 3 somministrazioni consecutive	Gravi manifestazioni cliniche (es. glomerulonefrite rapidamente progressiva, alveolite emorragica, interessamento del SNC, gravi mononevriti, miocardite)
Ciclofosfamide	In somministrazione orale: 1-2 mg/ kg die per massimo 3-6 mesi Per via endovenosa: 15 mg/kg ogni 2 settimane per le prime tre dosi e poi ogni tre settimane per almeno tre dosi con riduzioni del dosaggio sulla base della funzionalità renale ed età ≥70 anni	<b>Forme con impegno vasculitico</b> (renale, gastrointestinale, SNC, cardiaco, grave mononevrite multipla sensitivo-motoria)
Azatioprina	1-2 mg/kg die	<b>Forme con impegno vasculitico</b> Terapia di mantenimento/ steroid-sparing
Methotrexate	15-20 mg a settimana	<b>Forme con impegno vasculitico, ovvero con intenso impegno artritico</b> Terapia di mantenimento/ steroid-sparing in forme resistenti ad azatioprina e/o in sostituzione a ciclofosfamide
Micofenolato mofetile	1-3 g die	<b>Forme resistenti e/o intolleranza e/o controindicazioni a ciclofosfamide</b> Terapia di mantenimento
Plasma-exchange in associazione a steroidi e ciclofosfamide	7 sedute in 2 settimane	<b>Glomerulonefrite rapidamente progressiva</b>
Immunoglobuline e.v.	2 g/kg suddivisi in 3-5 giorni	Forme refrattarie soprattutto con impegno neurologico periferico o in <b>pazienti ad elevato rischio infettivo</b>
Rituximab	Fino a 375 mg/m <sup>2</sup> per via endovenosa/ settimana per 4 settimane o 1.000 mg ai giorni 1 e 15, poi eventuale nuovo ciclo	<b>Forme ad impegno vasculitico preferibilmente ANCA positive</b>
Mepolizumab*	300 mg ogni 4 settimane	<b>Manifestazioni eosinofile di malattia refrattarie agli steroidi</b> Terapia aggiuntiva per pazienti di età pari o superiore a 6 anni con EGPA recidivante/ remittente o refrattaria; steroid-sparing

\* Unico farmaco con indicazione approvata per il trattamento dell'EGPA

### **Rischi associati all'uso prolungato di steroidi**

L'uso prolungato di steroidi può portare a diverse problematiche, alcune specifiche per il paziente con EGPA. Innanzitutto l'assunzione di steroidi nella fase prodromica per il controllo delle forme severe di asma può avere un effetto di **“mascheramento” dell'eosinofilia** e della sintomatologia, **ritardando la diagnosi**. In fase di sospetto diagnostico è quindi importante considerare non solo la terapia steroidea prescritta ma anche l'assunzione occasionale di steroidi.

Inoltre, **l'impiego eccessivo e prolungato di steroidi può essere associato ad importanti effetti collaterali** quali:

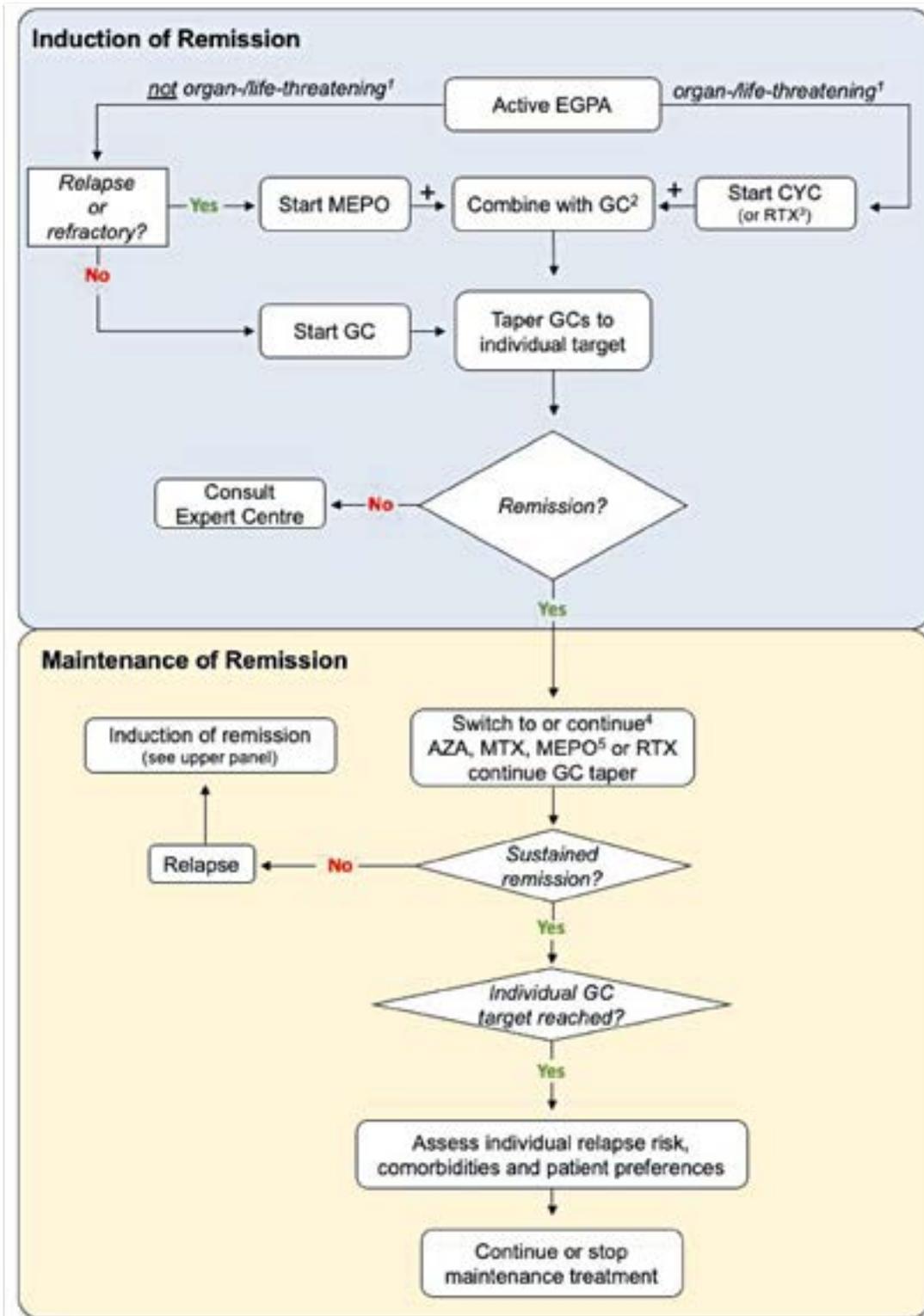
- Osteoporosi
- Ipertensione arteriosa e peggioramento del rischio cardiovascolare
- Slatentizzazione o aggravamento del diabete

- Cataratta, glaucoma
- Ipotrofia della cute e facilità di sanguinamento
- Sindrome di Cushing
- Incremento del peso corporeo
- Suscettibilità alle infezioni
- Irsutismo
- Psicosi

**Figura 4**

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update [Hellmich 2023]

È fondamentale quindi introdurre precocemente delle terapie mirate per il trattamento della EGPA non solo per controllare la malattia, ma anche per evitare l'uso eccessivo di steroidi e i possibili danni correlati.



AZA=azatioprina, CYC=ciclofosfamide, GC=glucocorticoidi, MEPO=mepolizumab, MTX=metotrexato, RTX=rituximab

# MONITORAGGIO E FOLLOW-UP DEL PAZIENTE

Considerando l'eterogeneità delle manifestazioni dell'EGPA, il tipo e la frequenza degli esami di monitoraggio devono essere individualizzati sulla base delle caratteristiche del paziente.

Il follow-up può quindi variare a seconda del quadro clinico, della fase di malattia, degli organi coinvolti e del trattamento in corso.

Si raccomanda di svolgere periodicamente



**follow-up degli esami di laboratorio**

emocromo, conta degli eosinofili e valutazione degli indici di flogosi



**follow-up respiratorio**

valutazione polmonare in caso di malattia ostruttiva e spirometria



Controllare il **rischio iatrogeno del farmaco** (o farmaci) in uso

**Figura 5**

Esami di approfondimento consigliati per monitorare il danno d'organo

A seconda della situazione clinica e dell'interessamento d'organo originario si consiglia inoltre l'esecuzione di una serie di esami di approfondimento (Figura 5).

 Se impegno cardiaco	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Visita cardiologica</b></li><li>• <b>Controllo degli enzimi cardiaci</b></li><li>• <b>Ecocardiogramma</b></li><li>• <b>Eventuale RM cardiaca</b></li></ul>
 Se impegno renale	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Esame delle urine</b></li><li>• <b>Funzionalità renale</b></li><li>• <b>Clearance creatinina</b></li><li>• <b>Ripetizione della biopsia</b></li></ul>
 Se impegno neurologico	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>se impegno periferico: elettromiografia</b></li><li>• <b>Se impegno centrale: RM (da valutarsi ogni anno)</b></li></ul>

# SEGNALI DI RIATTIVAZIONE DELLA MALATTIA

È importante che durante il follow-up il **medico di medicina generale** e gli **specialisti** coinvolti nel monitoraggio del paziente prestino attenzione ai seguenti segni per individuare una possibile recidiva di malattia

- **Nuovo incremento della conta degli eosinofili**
- **Riattivazione del quadro respiratorio**
- **Infezioni respiratorie (o di altre sedi)**
- **Ripositivizzazione degli ANCA dopo negativizzazione**
- **Sintomi sistemici**

Durante la fase di follow-up, specialmente in caso di malattia stabile, il paziente potrà essere seguito a livello territoriale dal medico di medicina generale o da centri Spoke per la gestione del follow-up, la prescrizione degli esami e la dispensazione del farmaco; si raccomanda tuttavia che il paziente sia visitato almeno una volta ogni 6 mesi nel centro di riferimento.

#### Box 4

Precauzioni per il paziente in fase di follow-up

- Si consiglia di **non assumere aspirina e FANS** se non previa indicazione medica e valutazione del rapporto rischio/beneficio
- È importante **mantenere l'aderenza al trattamento dell'asma e alle terapie prescritte** anche in caso di stabilizzazione di malattia, poiché l'interruzione della terapia può portare a riattivazione dell'EGPA

# DOMANDE DI SCREENING PER PAZIENTE E MEDICO DI MEDICINA GENERALE

## CHECK LIST PER IL PAZIENTE IN FASE DIAGNOSTICA



- ✓ Hai difficoltà di respiro?
- ✓ Hai una tosse secca stizzosa persistente/ che dura da mesi?
- ✓ Hai problemi di respirazione notturna o senso di ingombro nasale o sinusiti ricorrenti?
- ✓ Hai un asma bronchiale insorto in età post-scolare e di difficile controllo?
- ✓ Hai avuto problemi di poliposi nasale?
- ✓ Hai difficoltà a muovere le gambe, i piedi, le mani o le braccia o avverti disturbi tipo scosse elettriche o formicolii?
- ✓ Hai avuto dolore al petto?
- ✓ Ti sono comparse lesioni sulla pelle?
- ✓ Hai infiammazioni all'occhio?
- ✓ Hai avuto problemi di gastroenterite ricorrente?

## CHECK LIST PER IL PAZIENTE NEL FOLLOW UP\*



- ✓ Hai eseguito un emocromo nell'ultimo anno?
- ✓ C'è stato un aumento degli eosinofili?
- ✓ Hai fatto un controllo pneumologico/spirometria nell'ultimo anno?
- ✓ Hai la sensazione che il quadro asmatico sia peggiorato?
- ✓ Hai avuto difficoltà di respiro o tosse stizzosa?
- ✓ Assumi regolarmente le terapie per l'asma?
- ✓ Hai notato un aumento di infezioni respiratorie?
- ✓ Hai avuto difficoltà a muovere le gambe, i piedi, le mani o le braccia o senti disturbi tipo scossa elettrica o formicolii sulla pelle?
- ✓ Hai fatto un esame delle urine nell'ultimo anno? C'è stato un aumento della proteinuria?
- ✓ Hai avuto dolore al petto?
- ✓ Sono comparse lesioni sulla pelle?

\* Valutazione da ripetere ogni 3-6 mesi per pazienti in fase di remissione recente e ogni 6-12 mesi per pazienti in fase di remissione da vecchia data

# BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52: 2926–35.
3. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):309-314. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221794
4. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1366-1383. doi:10.1002/art.41773.
5. Nucala – Riassunto delle caratteristiche del prodotto.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_it.pdf)
6. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921-1932. doi:10.1056/NEJMoa1702079.
7. Raffray L, Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. *Presse Med*. 2020;49(3):104036. doi:10.1016/j.lpm.2020.104036.
8. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii42-iii50. doi:10.1093/rheumatology/keaa089
9. Conron M, Beynon HL. Churg-Strauss syndrome. *Thorax*. 2000;55(10):870-877. doi:10.1136/thorax.55.10.870.
10. Bosch X, Guilbert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(6):655.
11. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update [published online ahead of print, 2023 Mar 16]. *Ann Rheum Dis*. 2023;ard-2022-223764. doi:10.1136/ard-2022-223764.





 MEDICAL  
UPDATE

Sponsor dell'iniziativa è GSK. I contenuti sono stati redatti in autonomia da Iqvia.

