

VASCULITI DEI GRANDI E MEDI VASI

Guida pratica alla diagnosi istologica

per giovani specialisti di Anatomia Patologica

Anatomia Patologica — uso interno

Versione 1.0 — 2026

Premessa: perché le vasculiti fanno paura

Le vasculiti dei grandi e medi vasi sono patologie rare, ma quando arrivano sul tuo tavolo spesso arrivano con una diagnosi clinica già scritta: **GCA**. Il problema è che quella diagnosi è sbagliata nel 20-40% dei casi in cui viene formulata, e tu sei l'ultimo filtro prima che il paziente prenda mesi di alte dosi di steroidi — o, peggio, non li prenda quando dovrebbe.

Questo bigino non sostituisce un testo di patologia, ma ti dà gli strumenti per **non farti sorprendere** davanti al microscopio. Il principio di base è semplice: *leggi il vetrino con occhio aperto, non confermare quello che il clinico si aspetta*.

⚡ Attenzione: Il referto di una biopsia temporale negativa non esclude GCA. Il referto positivo non significa automaticamente GCA. Il contesto morfologico è tutto.

1. Classificazione rapida: di cosa stiamo parlando

Le vasculiti si classificano per calibro del vaso colpito secondo la Nomenclatura di Chapel Hill (2012). Qui ci occupiamo delle prime due categorie.

Entità	Vaso bersaglio	Età tipica	Biopsia utile?
GCA (Horton)	Aorta, rami cefalici, a. temporale	>50 aa, picco 70-80	Sì — a. temporale
Arterite di Takayasu	Aorta e rami principali	<40 aa, F>>M	Rara (aorta intra-op)
PAN (poliarterite nodosa)	Arterie muscolari medie	40-60 aa	Sì — vari distretti
Vasculiti ANCA-associate (GPA, EGPA, MPA)	Piccoli vasi ± medi vasi	Variabile	Sì — rene, polmone, altri
Vasculite IgG4-correlata	Aorta, grandi vasi	50-70 aa, M>F	Sì — aorta, altri

⚠ Nota: GPA = *granulomatosi con poliangite (ex Wegener)*; EGPA = *granulomatosi eosinofila con poliangite (ex Churg-Strauss)*; MPA = *poliangite microscopica*.

2. Arterite a cellule giganti (GCA)

2.1 Il campione — prima ancora di guardare

Prima di aprire il cassetto, chiediti se il campione è adeguato. Una biopsia inadeguata refertata come negativa è un falso negativo istituzionale.

- **Lunghezza minima:** ≥5 mm per refertare, ottimale 10-20 mm. Sotto i 5 mm senza struttura riconoscibile: non valutabile.
- **Sezioni seriali:** minimo 6, ottimale ≥10. Le skip lesions saltano in media ogni 3-5 mm.
- **Colorazione elastica obbligatoria:** Verhoeff-Van Gieson o equivalente. Senza elastica stai guardando metà vetrino.
- **Struttura riconoscibile:** intima-media-avventizia devono essere identificabili. Se non lo sono, descrivi cosa vedi ma avverti il clinico.

⚡ **Attenzione:** Campione adeguato ma referto negativo NON esclude GCA. Le skip lesions si trovano nel 10-15% dei casi. Se il sospetto clinico è alto, raccomanda biopsia controlaterale o eco-Doppler.

2.2 Cosa cercare — morfologia H&E

Guarda la parete a partire dalla giunzione intima-media, non dall'avventizia. È lì che succede tutto.

Reperti maggiori (alta specificità)

- **Cellule giganti multinucleate:** il reperto più specifico. Si trovano alla giunzione intima-media, spesso a contatto diretto con la lamina elastica interna. Possono essere di tipo Langhans (nuclei a ferro di cavallo) o a corpo estraneo. Anche poche cellule giganti in un contesto infiammatorio sono diagnostiche.
- **Infiammazione granulomatosa organizzata:** aggregati macrofagici ben formati centrati sulla lamina elastica interna, con distruzione elastica attiva. Non è sufficiente un semplice infiltrato macrofagico diffuso: serve la focalità sulla IEL.
- **Frammentazione elastica diffusa (>30%):** valida solo se accompagnata da infiltrato infiammatorio attivo. In assenza di infiammazione è semplicemente invecchiamento arteriosclerotico.
- **Infiammazione transmurale:** infiltrato che coinvolge tutti e tre gli strati. Presente in GCA ma non specifico: si vede anche in PAN tardiva, vasculiti ANCA, IgG4.

Reperti minori (aumentano la sensibilità)

- Infiltrato linfocitario medio-intimale
- ispessimento intimale concentrico
- Infiammazione avventiziale/periavventiziale
- Neovascolarizzazione della parete
- Frammentazione elastica focale (<30%) con infiammazione associata

Reperto atipico — red flag

- **Eosinofili intraparietali significativi:** reperto atipico per GCA. Se li vedi, fermati. Considera EGPA, vasculite ANCA-eosinofila, o reazione avventiziale aspecifica (farmaci, parassitosi). Chiedi gli ANCA con differenziazione MPO/PR3 e la conta degli eosinofili periferici.
- **Cellule linfoidi atipiche intravascolari:** anche poche cellule con nucleo irregolare/ipercromico nei lumi vascolari o nei vasa vasorum dell'avventizia devono fermarti. Escludere linfoma intravascolare — IHC urgente: CD20, CD3, MUM1, Ki67.
- **Granulomi con necrosi centrale:** eccezionale in GCA. La necrosi caseosa/fibrinoide al centro di un granuloma deve farti pensare a TBC o micosi. Esegui ZN, PAS, GMS. Chiedi colture su tessuto fresco se disponibile.

2.3 IHC — quando e cosa

La GCA si diagnostica morfologicamente. L'IHC è un supplemento, non una scorciatoia.

Marker	Pattern GCA	Quando chiederlo	Interpretazione
--------	-------------	------------------	-----------------

CD68	Positivo macrofagi/CG — media e intima	Quasi sempre — identifica infiltrato macrofagico anche in assenza di CG evidenti	Sensibile (94% GCA confermate) ma non specifico. Valuta la distribuzione, non solo la positività.
CD4	Predominante nella media	Casi borderline, biopsia sotto steroidi	In GCA il pattern è CD4+ in media, CD8+ in avventizia. Il rapporto CD4/CD8 >2:1 nella media supporta GCA.
CD8	Predominante in avventizia	Insieme a CD4 per distribuzione compartimentale	Utile per la DD con altre vasculiti che non mostrano questa segregazione.
CD20	Scarso/assente	Sospetto IgG4, vasculite ANCA, linfoma	Se abbondante: riconsiderare la diagnosi di GCA.
CD20+CD3+MUM1+Ki67	—	Cellule linfoidi atipiche intravascolari	URGENTE — escludere linfoma intravascolare.

2.4 La biopsia sotto steroidi

Il clinico spesso inizia il cortisone prima della biopsia — è corretto farlo per proteggere il visus. Ma tu devi saperlo.

- **Entro 3 giorni:** morfologia ancora ben valutabile nella maggior parte dei casi.
- **3-7 giorni:** riduzione progressiva delle cellule giganti, infiltrato che si rarefa. Presta più attenzione alla frammentazione elastica e ai linfociti residui.
- **Oltre 14 giorni:** sensibilità istologica sostanzialmente ridotta. Un referto negativo a questo punto ha poco valore predittivo.

⚠ Nota: Sotto steroidi la distribuzione CD4/CD8 è più resistente alla terapia rispetto alla presenza di cellule giganti. In casi dubbi con biopsia tardiva, l'IHC compartimentale può compensare parzialmente.

3. Arterite di Takayasu

L'arterite di Takayasu raramente arriva in biopsia temporale — ti capiterà su materiale aortico intraoperatorio o su explant. Morfologicamente è quasi identica alla GCA, e questo è esattamente il problema.

3.1 Come distinguerla da GCA

Parametro	GCA	Takayasu
Età	>50 anni, picco 70-80	<40 anni (raramente oltre)
Sesso	F>M (3:1)	F>>M (9:1)
Vasi colpiti	A. temporale, rami cefalici, aorta (25%)	Aorta e rami principali (succlavia, carotide, renali)
Cellule giganti	Frequenti (60-80% dei casi)	Frequenti — morfologicamente identiche

Necrosi granulomi	Eccezionale	Eccezionale
Fibrosi avventiziale	Moderata	Spesso marcata con obliterazione dei vasa vasorum
Diagnosi differenziale	In pratica: età e distretto anatomico sono i discriminanti principali. La morfologia da sola non distingue.	In pratica: età e distretto anatomico sono i discriminanti principali. La morfologia da sola non distingue.

⚡ **Attenzione:** Se ti arriva una biopsia di aorta con granulomi e cellule giganti in una donna di 30 anni: è Takayasu fino a prova contraria, non GCA. Il contesto clinico è imprescindibile.

4. Poliarterite nodosa (PAN)

La PAN è una vasculite necrotizzante delle arterie muscolari di medio calibro, senza coinvolgimento dei capillari e delle venule — questo la distingue formalmente dalle vasculiti ANCA-associate.

4.1 Morfologia caratteristica

- **Necrosi fibrinoide della parete:** il reperto più caratteristico. Materiale eosinofilo amorfo che sostituisce i normali strati della parete — spesso segmentale e asimmetrico.
- **Infiammazione transmurale mista:** polimorfonucleati nella fase acuta (aspetto leucocitoclastico), linfociti nella fase cronica. L'eterogeneità temporale delle lesioni — lesioni acute, subacute e croniche nello stesso campione — è molto suggestiva di PAN.
- **Coinvolgimento segmentale:** non tutta la circonferenza è colpita. Cerca le zone di transizione tra parete normale e parete necrotica.
- **Aneurismi microvascolari:** conseguenza della distruzione parietale. Visibili come saccature irregolari.
- **Assenza di granulomi:** se ci sono granulomi ben formati, ripensa alla diagnosi. PAN classica non è granulomatosa.

4.2 Dove arriva la biopsia

PAN è sistemica ma colpisce preferenzialmente rene, fegato, cute, nervi periferici, e muscolo. La biopsia di nervo-muscolo (biopsato combinato) è spesso il campione più informativo nei casi dubbi.

⚠ **Nota:** PAN classica è ANCA-negativa per definizione. Se ANCA sono positivi, stai probabilmente guardando MPA (poliangite microscopica) — che ha morfologia simile ma coinvolge anche i piccoli vasi e i capillari glomerulari.

5. Vasculiti ANCA-associate (AAV)

Le tre entità principali — GPA, EGPA, MPA — condividono la positività sierologica per ANCA ma hanno morfologia distinta. Sul vetrino questo si traduce in tre quadri diversi che non dovresti confondere.

5.1 GPA (Granulomatosi con Poliangite, ex Wegener)

- **Granulomi necrotizzanti:** necrosi geografica con bordi mal definiti, spesso descritta come 'basofila' o 'sporcizia geografica'. Circondata da palizzata di macrofagi e cellule giganti.
- **Vasculite dei piccoli vasi sovrapposta:** nelle aree necrotiche si trovano vasi con necrosi fibrinoide e infiltrato neutrofilo.
- **Infiltrato misto:** neutrofili, macrofagi, linfociti, plasmacellule. I neutrofili in granulomi non necrotizzanti devono sempre farti pensare a GPA.
- **Distretto tipico:** vie aeree superiori e inferiori, rene. La biopsia nasale o bronchiale è spesso più informativa della renale nelle fasi iniziali.

⚠ **Nota:** La triade classica Wegener — granulomi, vasculite, glomerulonefrite — è presente nel campione biotico solo nel 20-30% dei casi. Spesso hai solo uno o due elementi.

5.2 EGPA (Granulomatosi Eosinofila con Poliangite, ex Churg-Strauss)

- **Infiltrato eosinofilo tissutale:** abbondante, con tendenza alla necrosi eosinofila ('necrosi eosinofila'). Questo è il reperto che devi cercare se trovi eosinofili intraparietali in una temporale.
- **Granulomi eosinofili:** aggregati di macrofagi e cellule giganti con eosinofili al centro e in periferia.
- **Vasculite necrotizzante sovrapposta:** nei casi conclamati.
- **Contesto clinico imprescindibile:** asma bronchiale, sinusite, eosinofilia periferica >10%. ANCA (MPO) positivi in circa il 40% — ma il 60% è ANCA-negativo.

⚡ **Attenzione:** Se trovi eosinofili intraparietali significativi in una biopsia temporale di anziano inviata per sospetta GCA: chiedi subito ANCA MPO/PR3 e conta degli eosinofili. Non refertare come GCA prima di avere questa risposta.

5.3 MPA (Poliangite Microscopica)

- **Vasculite necrotizzante pauci-immune:** necrosi fibrinoide della parete senza depositi immuni all'immunofluorescenza (pauci-immune). Coinvolge capillari, venule, arteriole.
- **Assenza di granulomi:** questo è il discriminante rispetto a GPA.
- **Glomerulonefrite necrotizzante a semilune:** il reperto renale più frequente e più diagnostico.
- **Capillarite polmonare:** quando presente, clinicamente si manifesta come emorragia alveolare diffusa.

6. Vasculite IgG4-correlata

La malattia IgG4-correlata può coinvolgere l'aorta e i grandi vasi — si chiama aortite IgG4-correlata o periaortite IgG4-correlata. È importante perché risponde ai corticosteroidi ma non ai trattamenti immunosoppressivi usati per GCA.

6.1 Morfologia

- **Fibrosi storiformica:** il reperto più caratteristico. Fibrosi 'a ruota di carro' con pattern storiforme — bande di collagene che si intrecciano irregolarmente. Non è semplice fibrosi post-infiammatoria.

- **Flebite obliterante:** occlusione delle vene adiacenti da parte del processo infiammatorio/fibrotico. Cerca i profili vascolari obliterati nell'avventizia.
- **Infiltrato linfoplasmacellulare:** abbondante, con numerose plasmacellule IgG4+. Il conteggio diagnostico è ≥ 10 plasmacellule IgG4+/HPF con rapporto IgG4/IgG $>40\%$.
- **Eosinofili:** spesso presenti, a differenza di GCA.
- **Assenza di necrosi fibrinoide:** distingue da PAN e vasculiti ANCA.

6.2 IHC diagnostica

- **IgG4 (plasmacellule):** ≥ 10 /HPF nelle sedi tipiche. Conta in zona di massima positività. Attenzione: IgG4 positività si trova anche in altre condizioni (Rosai-Dorfman, linfomi, reazioni reattive) — non è patognomonica da sola.
- **IgG (totale):** per calcolare il rapporto IgG4/IgG. Rapporto $>40\%$ richiesto per diagnosi.
- **CD138:** per evidenziare il totale delle plasmacellule prima della conta.

⚠ Nota: In una biopsia aortica con fibrosi storiformica, infiltrato linfoplasmacellulare e flebite obliterante: fai sempre IgG4 prima di refertare come aortite aspecifica. Il trattamento è radicalmente diverso.

7. Diagnosi differenziale sinottica

Tabella di consultazione rapida per i reperti morfologici chiave.

Reperto	GCA	Takayasu	PAN	GPA	EGPA	IgG4
Cellule giganti	+++	+++	—	+/—	+	—
Granulomi necrotizzanti	—	—	—	+++	+	—
Necrosi fibrinoide	—	—	+++	++	+	—
Eosinofili abbondanti	—	—	—	—	+++	+
Fibrosi storiformica	—	+/—	—	—	—	+++
Flebite obliterante	—	—	—	—	—	+++
Infiltrato plasmacellulare	+	+	+	+	+	+++
ANCA	—	—	—	PR3 +++	MPO +/-	—

8. Red flag morfologici — fermati e pensa

Questi reperti in una biopsia per vasculite devono bloccarti prima di firmare il referto.

Reperto inatteso	Diagnosi alternativa da escludere	IHC/colorazioni da eseguire
Eosinofili intraparietali significativi	EGPA, vasculite ANCA-eosinofilica	ANCA MPO/PR3 (sierologia), conta eosinofili periferici
Cellule linfoidi atipiche intravascolari	Linfoma intravascolare (B o T)	CD20, CD3, MUM1, Ki67 — urgente

Granulomi con necrosi centrale/caseosa	TBC, micosi invasive	ZN (micobatteri), PAS + GMS (funghi), colture su fresco
Fibrosi storiformica + plasmacellule abbondanti	Malattia IgG4-correlata	IgG4, IgG (rapporto), CD138
Paziente <40 anni con quadro GCA-like	Arterite di Takayasu	Correlazione clinica obbligatoria — morfologia non distingue

9. Come strutturare il referto

Un buon referto di biopsia per vasculite non è un elenco di reperti: è una risposta clinica a una domanda diagnostica. Strutturalo così:

- **1. Adeguatezza:** lunghezza stimata, numero di sezioni analizzate, presenza di struttura arteriosa, colorazione elastica eseguita.
- **2. Descrizione morfologica:** partendo dalla struttura parietale verso l'infiltrato. Prima di cosa c'è, poi cosa manca.
- **3. Reperti speciali:** colorazione elastica: stato della IEL (integra, frammentata focalmente, frammentata diffusamente). IHC se eseguita.
- **4. Diagnosi/conclusione:** usa categorie qualitative — 'morfologicamente compatibile con', 'diagnostico per', 'non compatibile con'. Evita i numeri di probabilità non validati.
- **5. Nota clinica:** se pertinente — biopsia sotto steroidi, campione subottimale, raccomandazione di approfondimento.

⚠ Nota: Se il campione è inadeguato, dillo chiaramente. Un referto 'negativo per alterazioni specifiche' su un frammento da 3 mm senza elastica non vale nulla — e può fare danni.

10. Take-home messages

- **Il vetrino non mente, il reagente sì.** Controlla sempre la qualità dell'elastica e dell'H&E prima di concludere.
- **Cellule giganti = GCA fino a prova contraria — ma la prova contraria va cercata.** Età del paziente, distretto anatomico, eosinofili, plasmacellule: non ignorarli.
- **Biopsia negativa ≠ GCA esclusa.** Skip lesions nel 10-15%. Se il sospetto clinico è alto, dillo nel referto.
- **Eosinofili intraparietali sono un red flag assoluto.** Non refertare come GCA prima di avere ANCA e conta eosinofili.
- **Granulomi con necrosi centrale: pensa sempre a infettivi prima di GCA o GPA.** ZN e PAS non costano nulla e possono salvare una vita.
- **Cellule atipiche intravascolari: linfoma intravascolare non aspetta.** IHC urgente, comunicazione al clinico prima del referto definitivo.
- **La morfologia da sola non distingue GCA da Takayasu.** L'età del paziente è il tuo discriminante principale.
- **IgG4 va sempre cercata in aortiti con fibrosi storiformica.** Conta le plasmacellule, calcola il rapporto.

