

Atti della Accademia Lancisiana

Anno Accademico 2023-2024

Vol. 68, n° 4, Ottobre - Dicembre 2024

Conferenza: “Le vasculiti cutanee”

14 maggio 2024

Le vasculiti cutanee

M. Papi, E. Bressanin

Note storiche

Kussmaul e Maier nel 1866 descrissero un paziente con vasculite multiorganica che definirono periarterite nodosa. La *Chapel Hill Consensus Conference* ha proposto nel 2012 una revisione della classificazione delle vasculiti¹ (Tab. 1) che è stata recentemente integrata da Sunderkotter e al. per quanto riguarda le vasculiti cutanee².

Large vessel vasculitis (LVV)
Takayasu arteritis (TAK)
Giant cell arteritis (GCA)
Medium vessel vasculitis (MVV)
Polyarteritis nodosa (PAN)
Kawasaki disease (KD)
Small vessel vasculitis (SVV)
Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)
Microscopic polyangiitis (MPA)
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
Immune complex SVV
Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)
Variable vessel vasculitis (VVV)
Behçet's disease (BD)
Cogan's syndrome (CS)
Single-organ vasculitis (SOV)
Cutaneous leukocytoclastic angiitis
Cutaneous arteritis
Primary central nervous system vasculitis
Isolated aortitis
Others
Vasculitis associated with systemic disease
Lupus vasculitis
Rheumatoid vasculitis
Sarcoid vasculitis
Others
Vasculitis associated with probable etiology
Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis
Hepatitis B virus-associated vasculitis
Syphilis-associated aortitis
Drug-associated immune complex vasculitis
Drug-associated ANCA-associated vasculitis
Cancer-associated vasculitis
Others

Tab. 1. Classificazione delle Vasculiti adottata dalla “International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides” (2012).

Definizione

Le vasculiti (V) sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da infiammazione angiocentrica, con presenza di polimorfonucleati neutrofili (prevalentemente) e linfomonociti nella parete vasale e nei tessuti perivasali, e necrosi fibrinoide delle pareti dei vasi.

Le conseguenze sono: danno della parete del vaso, restringimento del lume con conseguente ipoafflusso ematico, ischemia del tessuto irrorato e al tempo stesso alterazione della integrità della barriera endoteliale con conseguente fuoriuscita di globuli rossi (porpora).

Dati epidemiologici

Il 20% dei pazienti con vasculite e lesioni cutanee ha forme sistemiche di vasculite, con interessamento multiorgano^{3, 4}. Sais e coll. hanno identificato e descritto i fattori prognostici che caratterizzano le V cutanee^{4, 5}.

Classificazione

Numerosi termini sono stati utilizzati nel corso degli anni per indicare una vasculite,

soprattutto *vasculite leucocitoclasica* (VL), termine propriamente istologico³.

Il criterio anatomico-topografico è stato scelto a partire dagli anni '90: *vasculiti dei piccoli, medi e grandi vasi*. Tale classificazione, per quanto riguarda le V dei piccoli vasi, è stata da poco integrata con un criterio patogenetico che permette di distinguere le V dei piccoli vasi in forme mediate da immunocomplessi (IC) e in forme con positività degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA+) (Tab. 1).

Il prototipo delle V dei vasi medi è la panarterite nodosa (PAN) che interessa le piccole e medie arterie. Le V dei grandi vasi sono l'arterite temporale e la sindrome di Takayasu.

Eziologia

Circa la metà dei casi di vasculiti dei piccoli vasi sono idiopatiche. Nel restante 50% si riconoscono fattori eziologici o scatenanti con variabili percentuali: farmaci o altre molecole ingerite, infezioni virali e/o batteriche (incluse le epatite C e B e le infezioni streptococciche), connettivopatie e, in un minor numero di casi, neoplasie solide o del sangue.

Le V dei medi vasi (PAN) sono state associate a infezioni streptococciche focali e a infezioni virali (epatite B e C). Nelle V dei grandi vasi non sono state individuate chiare implicazioni eziologiche.

Negli ultimi due decenni è stata segnalata una crescente associazione tra infezione da virus dell'epatite C (HCV), crioglobulinemia mista e V cutanea. Circa il 50% dei pazienti HCV positivi presenta una crioglobulinemia e l'80-100% di questi ultimi manifesta quadri di V cutanea. Di recente, le cure innovative per l'epatite C hanno ridotto il numero di V cutanee associate all'infezione da HCV.

Patogenesi

Le V mediate da immunocomplessi circolanti (ICC) sono quelle più note e che danno più frequentemente manifestazioni cutanee. Il meccanismo fa riferimento al fenomeno di Arthus e alla malattia da siero. In termini schematici: in persone geneticamente predisposte in seguito ad uno stimolo antigenico (farmaci, virus, batteri etc), si producono anticorpi che si legano allo stesso antigene formando immunocomplessi (IC). Essi si depositano nelle pareti vasali di aree particolarmente "ospitali" dove l'elevata pressione idrostatica (estremità inferiori) e le caratteristiche anatomico-funzionali dell'endotelio (fenestrature) favoriscono il processo. Tramite l'attivazione di frazioni complementari (C3a, C5a e altre) gli IC depositati richiamano i granulociti neutrofili. Essi si attivano, vanno incontro al "*burst respiratorio*", degranulano e rilasciano gli effettori finali del danno dell'endotelio: enzimi proteolitici e specie reattive dell'ossigeno (ROS). L'insulto alle cellule endoteliali è probabile si realizzi durante il processo di transmigrazione del neutrofilo verso il tessuto perivasale. Risultato finale del danno endoteliale è la necrosi degli endotelioцитi, la perdita di proprietà funzionali di questi ultimi (attività anticoagulante naturale dell'endotelio), la possibile complicanza con trombosi e lo stravasamento di globuli rossi nei tessuti (porpora)⁶.

Le vasculiti ANCA+ sono anche denominate "paucimmuni" in quanto non si repertano depositi di ICC con l'immunofluorescenza diretta (IF). Gli ANCA (anticorpi antineutrofili) sono diretti verso antigeni citoplasmatici dei granulociti neutrofili (serin proteinasi 3 = cANCA e mieloperossidasi = pANCA) espressi in superficie dai neutrofili dopo l'attivazione. Possono avere un ruolo patogenetico⁷.

Istologia

Le venule post-capillari sono la sede elettiva delle V dei piccoli vasi, in particolare nei quadri cutanei. Il quadro istologico più frequente è quello della vasculite *leucocitoclasica* (VL), che si caratterizza per:

1. presenza di infiltrato di neutrofili nelle pareti vasali e nei tessuti circostanti;
2. frammentazione dei nuclei dei neutrofili e formazione di corpi basofili (polvere nucleare);
3. necrosi fibrinoide della parete vasale;
4. rigonfiamento endoteliale;
5. stravasamento di emazie nei tessuti.

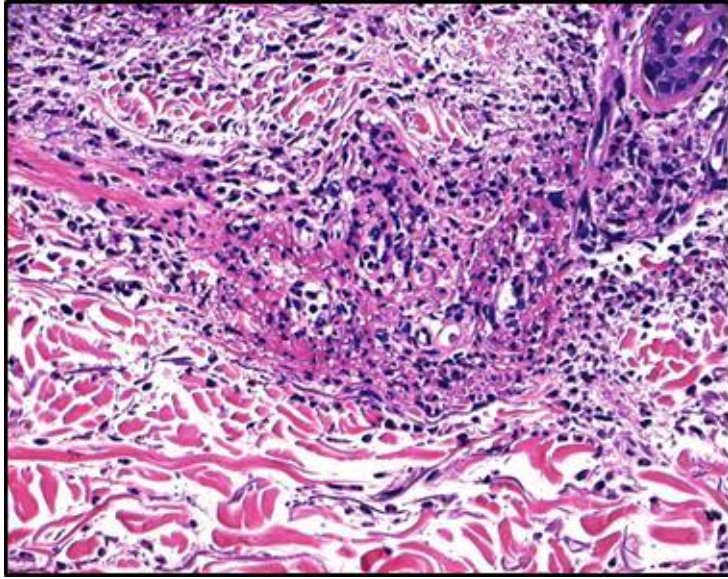


Fig. 1. Vasculite leucocitoclasica con massiva infiltrazione di granulociti neutrofili nella parete del vaso e nei tessuti perivasali, necrosi fibrinoide della parete e stravaso di globuli rossi.

È fondamentale il reperto di *necrosi fibrinoide* della parete vasale per porre diagnosi di V (Fig. 1).

Vasi di piccole e medie dimensioni possono essere contemporaneamente affetti nelle V associate a connettivopatie, nelle V crioglobulinemiche e nelle V ANCA+. Nelle V ANCA+ prevalgono le *cellule giganti ed epitelioidi* (malattia di *Wegener* e *Churg-Strauss*): in questi casi il quadro istologico è quello di un granuloma (vasculiti granulomatose).

Infine il riscontro di una vasculite leucocitoclasica di un vaso arterioso (piccole e medie arterie) localizzato nei setti sottocutanei associato a panniculite prevalentemente settale, è pressoché diagnostico di PAN.

La V di Horton o gigantocellulare si caratterizza per la presenza delle cellule giganti e infiammazione granulomatosa dell'intera parete vasale.

Clinica

La cute è uno degli organi più spesso sede di vasculite per le caratteristiche anatomiche delle venule post-capillari e per la fisiologia del microcircolo degli arti inferiori, che viene condizionato dalla pressione idrostatica. Per questi motivi la maggior parte delle lesioni vasculitiche si localizza alla metà inferiore della gamba e al dorso del piede. Spesso la cute è soltanto in apparenza l'unico organo coinvolto (*single organ vasculitis*). È stato segnalato un interessamento degli organi interni nel 20% dei pazienti con vasculite cutanea³. Le strutture più frequentemente coinvolte, in associazione alla cute o colpite in modo isolato dalla V, sono rene, polmone, cervello e intestino^{7, 8}. Il tipo, la sede e il calibro del distretto vasale interessato condizionano le caratteristiche e la severità delle lesioni cutanee. Pertanto le lesioni possono variare da quadri orticarioidi con note purpuriche (danno modesto) a porpora palpabile (danno moderato), fino ad ecchimosi, bolle emorragiche (danno grave), fenomeni necrotici e ulcerazioni in caso di trombosi ed ischemia tissutale severa⁹⁻¹¹. Le vasculiti sono le malattie infiammatorie dei piccoli vasi della pelle più spesso responsabili di ulcere cutanee.

La *porpora palpabile* è il quadro clinico cutaneo tipico delle V dei piccoli vasi (Figg. 2 e 3). La porpora non scompare alla digitopressione. Poiché la severità delle lesioni è in stretta relazione con il calibro (e la quantità) dei vasi interessati, spesso le V assumono un marcato polimorfismo clinico all'esordio o, più spesso, nel corso della loro evoluzione. Pertanto, a volte, alla porpora palpabile si associano lesioni bollose (es. forme farmaco-indotte) e necrosi focali o di maggiori dimensioni, con frequente evoluzione ulcerativa (Fig. 4). Le ulcere da V sono spesso multiple e molto dolorose. Le lesioni sono spesso simmetriche e si localizzano nelle aree declivi (es. terzo inferiore di gamba o area inferiore dell'avambraccio).

Nelle V ANCA+ le lesioni iniziali cutanee di porpora palpabile possono complicarsi con necrosi, anche estese (soprattutto nella s. di *Wegener*), elementi nodulari, aree livedoidi e ulcere torpide. Sintomi sistemici sono associati al possibile interessamento delle vie aeree superiori e inferiori e al danno renale nella s. di *Wegener*, o ad asma e rinite nella s. di *Churg-Strauss*^{12, 13}.



Fig. 2. Porpora palpabile delle gambe e aree di iniziale necrosi.



Fig. 3. Porpora palpabile che non scompare alla digitopressione localizzata alla gamba in paziente con vasculite cutanea isolata (senza compromissione viscerale).



Fig. 4. Porpora e marcate lesioni necrotico ulcerative in paziente con vasculite cutanea post-infettiva (angina streptococcica).

Nella PAN il quadro predominante è quello di un nodulo infiammatorio eritematoso e doloroso, spesso localizzato agli arti inferiori, associato a lesioni di livedo racemosa (aree rosso-bluastrae arboriformi), indicative del danno vaso occlusivo postinfiammatorio che si è determinato nei vasi. I noduli possono essere multipli ed evolvere, con fenomeni necrotici, in ulcere molto dolenti e resistenti alle terapie (Fig. 5). Sintomi sistemici nella PAN sono astenia, perdita di peso e polineuriti.



Fig. 5. Lesioni a tipo di livedo racemosa che interessano diffusamente gli arti inferiori, associate a noduli dolorosi in donna di 68 anni con PAN cutaneo-sistemica. Evoluzione ulcerativa dopo 5 anni.

Forme cliniche

Vasculite cutanea leucocitoclasica isolata (single organ vasculitis)

- molto frequente: oltre il 50% delle vasculiti cutanee;
- causa: farmaci, infezioni, connettivopatie, neoplasie;
- porpora palpabile agli arti inferiori, ma anche bolle, noduli e ulcere;
- frequenza delle ulcere: 20-30% dei pazienti.

Crioglobulinemia HCV-correlata

- frequente: 20% delle diagnosi di VC negli ultimi 18 anni;
- associazione con epatite C;
- frequenza delle ulcere: elevata (> 30%);
- dolore e tendenza alle recidive;

- rischio di danni organici (neuropatia periferica, glomerulonefrite).

Orticaria vasculite

- orticaria cronica persistente e/o angioedema;
- aree livedoidi residue;
- sintomi sistemici e artriti;
- ipocomplementemia;
- associazione con connettivopatie (lupus).

Vasculite a IgA (porpora di Henoch-Schönlein (Fig. 6), vasculite a IgA dell'adulto)

- porpora palpabile intermittente ad arti inferiori e natiche;
- vasculite più frequente nell'infanzia; colpisce anche gli adulti;
- rischio di glomerulonefrite (ematuria); artralgie e dolore addominale;
- depositi di IgA nei piccoli vasi dermici.



Fig. 6. Tipica area di localizzazione della s. di Schönlein-Henoch. Lesioni purpuriche diffuse delle natiche in ragazza di 12 anni.

Vasculiti in corso di connettivopatie

- associate a artrite reumatoide, lupus eritematoso, s. di Sjögren, sclerodermia;
- quadri istologici anche con vasculiti prevalentemente linfocitarie;
- vasculite reumatoide associata a aumento della mortalità;
- ulcere spesso multiple e molto dolorose.

Panarterite nodosa

- forma solo cutanea e forma cutaneo-sistemica;
- rischio di interessamento poliviscerale (rene e polmone); ipertensione arteriosa;
- noduli, livedo racemosa; dolore; frequenti ulcerazioni;
- artralgie e mialgie; polineurite; astenia; perdita di peso.

Granulomatosi di Wegener (granulomatosis with polyangiitis)

- porpora palpabile, noduli, frequenti ulcere in sedi anomale (arti superiori, volto, cavo orale);
- positività per cANCA (negativi nel 40% dei pazienti);
- danni renali (glomerulonefrite) e polmonari (vie aeree superiori e inferiori);
- risponde a cortisone e ciclofosfamide.

Sindrome di Churg-Strauss (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)

- vasculite granulomatosa rara;
- positività per pANCA ed eosinofilia;

- interessamento polmonare;
- associata ad asma bronchiale e rinite allergica;

Poliangioite microscopica (microscopic polyangiitis)

- vasculite dei piccoli e medi vasi senza infiammazione extravasale;
- positività per pANCA;
- rischio di compromissione renale;
- ulcere: rare.

Arterite temporale (m. di Horton)

- panarterite granulomatosa con cellule giganti;
- associata con la polimialgia reumatica;
- indurimento dell'arteria temporale;
- noduli e dolore a fronte e cuoio capelluto; disturbi oculari.

Sindrome di Takayasu

- rara; giovani donne;
- vasculite dell'aorta e dei suoi rami;
- asimmetria dei polsi, claudicatio;
- segni neurologici.

Diagnosi e laboratorio

Il sospetto clinico di V va sempre confermato dall'*esame istologico*. La biopsia cutanea delle lesioni recenti fornisce maggiori indicazioni visto il carattere evolutivo dell'infiltrato infiammatorio. La *biopsia* dell'eventuale complicanza ulcerativa è più utile ai margini della lesione, dove è presente tessuto epiteliale ancora integro. L'*immunofluorescenza diretta* (IFD) su cute lesionale evidenzia immunoglobuline, complemento e fibrina nelle pareti dei vasi e in sede perivasale. È molto sensibile nei primi due giorni di formazione della lesione. In seguito gli IC vengono eliminati e non si evidenziano. La presenza di IgA in sede perivasale è tipica della V a IgA dell'infanzia (S. di *Henoch-Schönlein*) e della forma dell'adulto. Il rischio di interessamento sistemico legato agli ICC contenenti IgA è molto elevato¹⁴⁻¹⁶.

La presenza di IgG e IgM si associa ad una ridotta frequenza di compromissione viscerale. Una diminuzione dei livelli delle *frazioni complementari* (C3, C4) è rilevata nelle VC associate a lupus, artrite reumatoide, s. di Sjögren e crioglobulinemia HCV-correlata.

L'alterazione del *quadro siero-proteico* può far sospettare disordini linfoproliferativi, infezioni (soprattutto virali) ed è fortemente indicativo in caso di macroglobulinemia (m. di *Waldestrom* e s. di *Schnitzler*).

La variazione degli *indici di funzionalità renale* quali creatinemia, azotemia, uricemia, clearance della creatinina e le alterazioni dell'esame delle urine (ematuria, proteinuria, cilindruria) indicano un possibile danno renale correlato alla V.

Le indagini batteriologiche e virologiche (*ricerca di foci, screening per epatite B e C*) sono necessarie in special modo nelle V cronico-ricidivanti.

Alterazioni ematologiche e marcatori di tumori solidi vanno ricercati se si sospetta il carattere paraneoplastico della V. I valori di *VES e proteine di fase acuta* (PCR, fibrinogeno, mucoproteine) sono aumentati in 2/3 dei pazienti con VC ma risultano molto elevati in caso di V cutaneo-sistemica (PAN, arterite di *Horton*, m. di *Wegener*).

Sotto il profilo immunologico, la positività di ANA, anti ENA, anticorpi-anti dsDNA e reuma-test può svelare una connettivopatia associata. Le *crioglobuline*, presenti nel 50% dei pazienti HCV+ e in molti casi di connettivopatia, possono spiegare molte VC apparentemente "idiopatiche". La ricerca di ANCA e anticorpi

anti endotelio (AECA) è suggerita se si sospetta una V cutaneo-sistemica. La ricerca degli ICC è spesso negativa in caso di VC e dipende strettamente dalla fase della malattia in cui si esegue l'esame (attività/quiescenza). È utile eseguire la ricerca con IF diretta dei depositi perivascolari di ICC (soprattutto IgA, associati a forme più a rischio di interessamento multiorgano).

I test di provocazione con farmaci, qualora si sospetti il ruolo scatenante di un medicamento, sono ancora gravati da un alto livello di pericolosità.

Terapia

Il primo intervento terapeutico consiste nella cura della malattia associata (infezione cronica, connettivopatia, neoplasia) e/o nella rimozione della causa scatenante (farmaco, infezione acuta).

La maggior parte dei casi di V limitate alla cute, con carattere episodico e senza interessamento sistemico, regredisce in 2-3 settimane con il *riposo a letto* e una terapia generale non aggressiva (antistaminici, antinfiammatori non-steroidi, corticosteroidi a basse dosi)¹⁷.

In caso di lesioni cutanee più severe (tendenza alla necrosi o noduli), in presenza di sintomatologia generale e soprattutto di interessamento organico, è opportuno instaurare una terapia sistemica a pieno dosaggio.

Antistaminici: possono essere utilizzati sia anti-H1 che anti-H2 al fine di ridurre la vasodilatazione ed il conseguente deposito di ICC.

Corticosteroidi: 0,5-1 mg di prednisone/kg/die si somministra per 7-10 giorni, con riduzione scalare. Nelle forme più gravi, eccellenti risultati sono stati riportati con la "terapia pulsata" (300-1.000 mg di metilprednisone e.v. per 3 giorni consecutivi, seguiti da una graduale riduzione del dosaggio).

Azatioprina (1-3 mg/kg/die), *ciclofosfamida* (2 mg/kg/die o in bolo), *methotrexate* (10-20 mg/settimana), *ciclosporina A* (3-5 mg/kg/die) possono essere utilizzati nelle VCS con impegno organico severo, nei casi di scarsa risposta agli steroidi o in associazione a questi ultimi. Di recente è stato usato con successo il *micofenolato mofetile* in alcune forme sistemiche.

Colchicina (1 mg/die) e *dapsone* (100-150 mg/die) sono utilizzati per l'effetto inibitorio sui granulociti neutrofili. Trovano indicazione nelle VL in alternativa o in associazione alla terapia steroidea.

Nelle forme gravi o associate ad un importante danno renale la *plasmaferesi* si è dimostrata efficace insieme all'impiego di alte dosi di cortisonici.

La somministrazione di *immunoglobuline endovena* (IgG-IV) è uno degli approcci terapeutici consigliati in caso di forme severe. Esse indurrebbero la produzione di antagonisti recettoriali di IL1. Negli ultimi anni, i farmaci *anti-TNF alpha* (Etanercept, Infliximab) e *antiCD-20* (Rituximab) sono stati usati con vantaggio in alcune forme di vasculite cutanea e cutaneo-sistemica. Costituiscono una promettente alternativa ai trattamenti immunosoppressivi classici da considerare in primo luogo nelle forme resistenti o cronicorecidivanti di V^{18, 19}.

Di recente abbiamo segnalato¹¹ l'efficacia della *terapia elastocompressiva* con bende a media e bassa estensibilità e gambaletti a compressione graduata nella cura e nella prevenzione delle lesioni cutanee in pazienti con VC ad andamento cronico-recidivante (es. VC HCV-correlata). La riduzione della stasi, l'incremento della velocità del flusso microcircolatorio e, pertanto, la ridotta deposizione di ICC, rendono ragione di tale vantaggio.

BIBLIOGRAFIA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.

2. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 171-84.
3. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 504-28.
4. Sais G, Vidaller A, Jucglà A, Servitje O, Condom E, Peyri J. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134: 309-15.
5. Papi M, De Pità O, Frezzolini A, Didona B. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: what is the role of antineutrophil cytoplasmic antibodies? *Arch Dermatol* 1999, 135: 714-5.
6. Sunderkötter C. Vasculitis of small blood vessels--some riddles about IgA and about the complexity of transmigration. *Exp Dermatol* 2009; 18: 91-6.
7. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 467-76.
8. Micheletti RG. Cutaneous Small Vessel Vasculitis: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol* 2023; 24: 89-95.
9. Papi M, Didona B, De Pità O, et al. Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis. Cytokine and platelet P-selectin studies. *Arch Dermatol* 1998; 134: 447-52.
10. Fabbri P, Bonciani D, Antiga E, Caproni M. Classification and clinical diagnosis of cutaneous vasculitides. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150: 169-81.
11. Papi M, Papi C. Vasculitic Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2016; 15: 6-16.
12. Chasset F, Frances C. Cutaneous manifestations of medium and large vessel vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53: 452-68.
13. Marzano AV, Raimondo MG, Berti E, Meroni PL, Ingegnoli F. Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53: 428-38.
14. McCourt C, Dutz JP. Making necrotizing vasculitis simple. *J Cutan Med Surg* 2013; 17 Suppl 1: S40-6.
15. Papi M. Microangiopathic ulcers of the lower extremities: a daily challenge. *Int J Low Extrem Wounds* 2006; 5: 76-7.
16. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds* 2018; 17: 218-26.
17. Micheletti RG, Pagnoux C. Management of cutaneous vasculitis. *Presse Med* 2020; 49: 104033.
18. Frumholtz L, Laurent-Roussel S, Lipsker D, Terrier B. Cutaneous Vasculitis: Review on Diagnosis and Clinicopathologic Correlations. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61: 181-93.
19. DeHoratius DM. Cutaneous small vessel vasculitis. *Postgrad Med* 2023; 135 (Suppl 1): 44-51.

Prof. Massimo Papi, Responsabile ADOI Vulnologia e Dermatologia Vascolare, Associate Editor International Journal Lower Extremity Wounds, GB

Dott.ssa Elena Bressanin, Fisiatra, Medico estetico

Per la corrispondenza: ma.papi57@gmail.com