

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
CATEDRA DE MEDICINĂ INTERNĂ**

DR. CORNELIA CARMEN NEACȘU

TEZA DE DOCTORAT

VASCULITELE SISTEMICE

REZUMAT

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF. DR. VASILE FICA**

**- BUCUREȘTI -
2008**

CUPRINS

CAPITOLUL I. INTRODUCERE	1.1. Generalități și motivația lucrării	3
CAPITOLUL II. VASCULITELE SISTEMICE	2.1. Considerații generale. Definiție. Istoric	3
	2.2. Clasificarea sindroamelor vasculitice	4
	2.3. Etiopatogenia sindroamelor vasculitice	4
	2.4. Diagnostic clinic	5
	2.5. Diagnostic paraclinic	5
	2.6. Principii generale de tratament	6
CAPITOLUL III. SINDROAME VASCULITICE PRIMARE	3.1. Vasculitele vaselor mari	7
	3.1.1. Arterita Takayasu-Onishi	7
	3.1.2. Arterita cu celule gigante și polimialgia reumatică	7
	3.2. Vasculitele vaselor medii	8
	3.2.1. Poliarterita nodoasă	8
	3.2.2. Boala Kawasaki	8
	3.3. Vasculitele vaselor mici - ANCA asociate	9
	3.3.1. Granulomatoza Wegener	9
	3.3.2. Poliangeita microscopică	9
	3.3.3. Angeita alergică și granulomatoasă (boala Churg-Strauss)	10
	3.4. Vasculitele vaselor mici - ANCA negative	11
	3.4.1. Vasculitele prin hipersensibilizare	11
	3.4.1.1. Purpura Henoch-Schönlein	11
	3.4.2. Purpura hipocomplementemică	11
	3.4.3. Vasculita din crioglobulinemii	12
CAPITOLUL IV. SINDROAME VASCULITICE SECUNDARE	4.1. Vasculitele neoplazice	12
	4.2. Vasculitele din bolile țesutului conjunctiv	12
CAPITOLUL V. ALTE SINDROAME VASCULITICE	5.1. Vasculita izolată a sistemului nervos central	13
	5.2. Sindromul Cogan	13
	5.3. Tromangeita obliterantă (boala Bürger)	13
	5.4. Boala Behçet	13
CAPITOLUL VI. TRATAMENTUL BAZAT PE DOVEZI ÎN VASCULITELE SISTEMICE	6.1. Material și metodă	14
	6.2. Rezultate	16
	6.2.1. Tratamentul bazat pe dovezi în arterita cu celule gigante	16
	6.2.2. Tratamentul bazat pe dovezi în polimialgia reumatică	16
	6.2.3. Tratamentul bazat pe dovezi în poliarterita nodoasă	17
	6.2.4. Tratamentul bazat pe dovezi în granulomatoza Wegener	18
	6.2.5. Tratamentul bazat pe dovezi în purpura Henoch-Schönlein	20
	6.2.6. Tratamentul bazat pe dovezi în vasculitele de hipersensibilizare	21
	6.2.7. Tratamentul bazat pe dovezi în vasculita crioglobulinemică	22
	6.2.8. Tratamentul bazat pe dovezi în vasculita retiniana	23
	6.2.9. Tratamentul bazat pe dovezi în boala Behçet	23
DISCUȚII		25
CONCLUZII		27
LISTA ABREVIERILOR FOLOSITE ÎN TEXT		30
BIBLIOGRAFIE		31

CAPITOLUL I. INTRODUCERE

1.1. GENERALITĂȚI ȘI MOTIVAȚIA LUCRĂRII

Vasculitele sistemice sunt afecțiuni caracterizate prin inflamația și distrucția peretelui vascular. Expresia clinică depinde tipul de vas afectat și de organele interesate. Orice tip de vas, din orice organ poate fi afectat și aceasta generează o mare varietate de simptome și semne clinice. Sindroamele vasculitice pot avea o mare varietate de forme clinice de prezentare, de la forme ușoare, localizate, până la forme severe, amenințătoare de viață, cu interesare multisistemică. Inflamația și necroza peretelui vascular rezultă dintr-un răspuns imun aberant, cauzat de infecții, medicamente, boli autoimune; adesea factorul declanșant rămâne necunoscut.

Evoluția naturală a acestor afecțiuni este marcată de o morbiditate și mortalitate considerabile și de frecvente recăderi.

În ultimile decade, terapia sindroamelor vasculitice a suferit modificări semnificative prin introducerea corticosteroizilor și apoi a ciclofosfamidei, ceea ce a determinat schimbări radicale în evoluția și prognosticul lor, transformându-le din afecțiuni acute, potențial fatale, în afecțiuni cronice, cu o evoluție ondulantă, cu remisiuni și recăderi. Aceasta a dus la acumularea de morbiditate, generată de evoluția bolii și efectele secundare ale medicației.

Terapia are ca scop inducerea remisiunii, menținerea acesteia și prevenirea recăderilor, cu un minim de complicații și efecte secundare.

Regimurile terapeutice actuale pun în balanță beneficiile tratamentului, cu efectele secundare ale medicației și urmăresc reducerea dozei totale de ciclofosamidă și a duratei de administrare a acesteia, prin administrarea unor doze mari, dar pe perioade mai scurte, în pulsterapie. În același scop, pentru menținerea remisiunii, se încearcă înlocuirea ciclofosfamidei, cu alte imunosupresoare, cu efecte adverse mai puțin severe. Regimurile terapeutice inițiale, folosite pentru inducerea remisiunii clinice, sunt evaluate din perspectiva eficienței în inducerea remisiunii, dar și a menținerii acesteia.

Alături de corticosteroizi și ciclofosamidă, agenți biologici ca: anticorpi anti-TNF- α (infliximab – Remicade), receptori solubili de TNF- α (etanercept – Enbrel), anticorpi monoclonali antilimfocit B (rituximab – Rituxan, Maptera) au început să fie folosiți în unele forme de boală.

Aprecierea justă a schemelor de tratament indicate presupune evaluarea cu acuratețe a organelor specific afectate și determinarea corectă a extinderii și severității bolii. Tendința actuală este de a găsi instrumente standard de evaluare a gravității fiecărui caz în parte. În acest sens au început să fie folosiți scorul Birmingham de activitate a bolii (BVAS), indicele de leziune (VDI), indicele de extensie a bolii (DEI) și scorul celor cinci factori (FFS).

La aproximativ 250 de ani de la descrierea primului caz de boală, de Michaelis și Martani, sindroamele vasculitice continuă să rămână un subiect plin de controversă, de necunoscute și să pună la încercare clinicienii, prin dificultățile de diagnostic și tratament. Acesta este motivul care m-a determinat să aleg acest capitol de patologie ca subiect al tezei de doctorat.

Lucrarea își propune să realizeze o sinteză a informațiilor acumulate în acest domeniu și să evalueze unele regimuri actuale folosite în tratamentul acestor boli, din perspectiva inducerii remisiunii clinice, a prevenirii recăderilor, a complicațiilor și a evoluției spre deces. Lucrarea evaluează de asemenea valoarea indicilor de activitate, severitate și extindere a bolii, în conducerea terapiei.

CAPITOLUL II. VASCULITELE SISTEMICE

2.1. CONSIDERAȚII GENERALE. DEFINIȚIE. ISTORIC

Vasculitele sunt afecțiuni caracterizate prin inflamația și distrucția peretelui vascular. Inflamația poate interesa orice tip de vas (vene, capilare și mai ales artere), de orice calibru și cu

orice topografie, având consecințe generale - simptome și semne ce exprimă inflamația - și de ordin local, rezultând din ischemia țesuturilor irigate de vasul interesat.

În 1755 Michaelis și Martani au recunoscut primul caz de vasculită sistemică. Mai târziu, în 1866, Küssmaul și Maier descriau, la un tânăr croitor de 27 de ani, o afecțiune caracterizată prin nefrită, mononevrită multiplex și dureri abdominale pe care au numit-o periarterita nodoasă. În 1903, Ferrari renumește boala, poliarterită nodoasă, subliniind caracterul transmural și polifocal al inflamației.

2.2. CLASIFICAREA SINDROAMELOR VASCULITICE

Cu toate progresele realizate în înțelegerea etiopatogenezei, clinicii și tratamentului lor, clasificarea și criteriile diagnostic ale vasculitelor sistemice fac obiectul unor preocupări actuale ale clinicienilor.

Detectarea anticorpilor anticitoplasma polimorfonuclearelor neutrofile (ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies) în unele vasculite sistemice a permis individualizarea unui grup distinct de vasculite - vasculitele ANCA asociate: sindromul Churg-Struss, granulomatoza Wegener și poliangiita microscopică.

În 1992, la Chapel Hill a fost ales drept criteriu de clasificare mărimea vaselor afectate, dar s-au luat în discuție și alte criterii: clinice, histopatologice, prezența unor markeri imuni cum ar fi anticorpii anti-citoplasma neutrofilelor.

Clasificarea Chapell Hill a vasculitelor (sursa British Medical Journal nr. 320/2000)

• Vasculitele vaselor mari	- Arterita cu celule gigante - Arterita Takayasu
• Vasculitele vaselor medii	- Poliarterita nodoasă - Boala Kawasaki
• Vasculitele vaselor mici ANCA pozitive	- Granulomatoza Wegener - Sindromul Churg-Strauss - Poliangeita microscopică
• Vasculitele vaselor mici ANCA negative	- Purpura Henoch-Schönlein - Vasculitele din crioglobulinemii - Vasculitele cutanate leucocitoclastice - Boala anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară

2.3. ETIOPATOGENIA VASCULITELOR SISTEMICE

Deși există multe neclarități în etiopatogenia vasculitelor sistemice, au fost identificate diverse modalități patogenice care caracterizează diferite tablouri clinice, sugerând existența mai multor mecanisme de producere a vasculitelor sistemice.

Mecanismele patogenetice suspectate să producă leziunea vasculară includ:

- formarea complexelor imune circulante patogene
- anticorpi anticeleulă endotelială
- ANCA și/sau lezarea celulelor endoteliale mediată de neutrofile
- lezarea celulelor endoteliale mediată de limfocitele T

- infecția directă a celulelor endoteliale

Localizarea și tipul lezării tisulare depinde de proprietatea fiecărui pat vascular. Diferitele tipuri de sindroame vasculitice rezultă din varietatea tipului de răspuns al celulelor endoteliale, varietatea proceselor imunopatologice și de proprietățile fiecărui pat vascular, care determină localizarea bolii.

Patogeneza vasculitelor

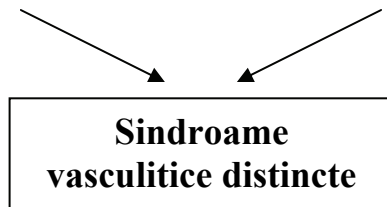
(după R.M. Valente, S. Hall, J.D. O'Duffy and D.L.Conn)

Mecanisme specifice pentru injuria, liza și alterarea funcției celulei endoteliale

- formarea / depunerea complexelor imune activatoare de C' sau ADCC
- infecția directă a celulelor endoteliale
- procoagulare
- anticorpi anticelulă endotelială
- leziuni mediate de ANCA, prin intermediul neutrofilelor
- injuria celulei endoteliale dependentă de celule T, macofage și HLA
- proprietățile unice ale fiecărui pat vascular

Mecanisme comune mediatore de vasculite, care depind de alterarea funcției celulei endoteliale

- producerea locală sau sistemică de citokine și mediatori ai inflamației
- activarea celulei endoteliale
- transmigrarea permisivă a celulelor și proteinelor
- vasoreactivitatea
- promovarea răspunsului imun / și inflamator



2.4. DIAGNOSTIC CLINIC

Diagnosticul trebuie suspiciat în prezența fie a unei ischemii neexplicate, cum ar fi angina pectorală, ischemia membrelor, claudicația, ischemia mezenterică și ischemia cutanată, mai ales când survine la pacienții tineri, fără factori de risc pentru ateromatoză, fie a unei disfuncții multiple de organ, la pacienți cu boala sistemică, mai ales în prezența altor semne clinice sugestive.

Atunci când este suspectată o vasculită, diagnosticul este elaborat în mai multe etape:

- excluderea cauzelor secundare sau condițiilor care mimează vasculitele.
- determinarea organului afectat și estimarea mărimii vasului interesat
- distingerea tipului specific de vasculite, pe baza informațiilor de mai sus și semnelor clinice.

2.5. DIAGNOSTIC PARACLINIC

Testele de laborator au mai mică valoare în diagnostic, dar sunt importante în determinarea organelor afectate și în excluderea prezenței altor boli.

Testele de rutină includ, VSH, fibrinogen, proteina C reactivă, tabloul sanguin complet, ureea sanguină, nivelul transaminazelor și sumarul de urină. Alături de acestea sunt necesare

determinări ale factorului reumatoid, anticorpilor antinucleari, crioglobulinelor. Asocierea infecției cu virusul hepatitei B sau C, cu sindroame vasculitice, impun determinarea markerilor pentru detectarea acestor afecțiuni. Determinarea crioglobulinelor este esențială pentru diagnosticul vasculitelor din crioglobulinemii.

Anticorpii anticitoplasma neutrofilelor: modelul c-ANCA sunt prezenți în granulomatoza Wegener, modelul p-ANCA este asociat cu mai multe vasculite, dar nu este specific pentru niciuna dintre ele: poliangeita microscopică, sindromul Churg-Strauss, poliarterita nodoasă.

Testele ANCA negative nu exclud boala.

Determinarea în dinamică a titrului ANCA este utilă în evaluarea evoluției bolii, dar trebuie remarcat că nu există o corelare perfectă între valorile titrului ANCA și evoluția bolii: creșterea titrului ANCA este o predicție pentru exacerbarea evoluției bolii numai la 24% din pacienții care au fost în remisie; a fost descris un subset de pacienți cu persistența ANCA după inducerea remisiunii în vasculitele sistemice necrotizante.

Confirmarea suspiciunii clinice de vasculită necesită în mod uzual arteriografie, biopsie sau ambele.

2.6. PRINCIPIILE GENERALE DE TRATAMENT

Ca și în alte afecțiuni cronice, terapia are ca obiective inducerea remisiunii clinice, menținerea remisiunii și prevenirea recăderilor.

Pentru stabilirea corectă a regimurilor terapeutice, evaluarea cu acuratețe a organelor afectate și a severității bolii este foarte importantă. Evaluarea presupune determinarea organelor specific afectate, aprecierea severității răspunsului inflamator, determinarea leziunilor care sunt consecința vasculitei și excluderea unor boli posibile care mimează vasculita.

Tratamentul agresiv de la debutul bolii este esențial într-un număr mare de sindroame vasculitice.

Tratamentul este determinat în primul rând de tipul și severitatea organelor afectate și de rata de progresie a bolii.

Tratamentul inițial al semnelor de inflamație din vasculita sistemică include doze mari de corticosteroizi, o dată pe zi sau în doze divizate. Corticoterapia în doze mari este adesea administrată intravenos, ca pulsterapie cu metilprednisolon.

Terapia imunosupresoare este indicată în următoarele situații:

- progresia rapidă a bolii, cu afectare viscerală semnificativă, în special afectarea renală, intestinală și cardiacă.
- boala refractară la corticoizi.
- imposibilitatea de a reduce dozele de corticosteroizi la nivele tolerabile care să controleze evoluția bolii.

Terapia imunosupresivă, în particular ciclofosfamidă – per os 1-2mg/kgc/zi sau i.v., în pulsterapie 0,5-1g/m² suprafață corporală – la interval de o lună, azatioprina -1mg/kgc/zi sau metotrexat - 0,3mg/kg/săptămână, trebuie să fie continuată 1an după ce boala a fost controlată. Doza de citostatice este redusă progresiv, după o perioadă de 6-12 luni, cu monitorizarea recurențelor bolii.

În ultimii ani au fost încercați cu succes agenți biologici ca: anticorpi anti-TNF- α - infliximab (Remicade) sau receptori solubili de TNF- α – etanercept (Enbrel) în terapia unor forme severe de vasculite. Micofenolat mofetil (Cellcept) este foarte eficient pentru menținerea remisiunii, în vasculitele ANCA asociate. Rata recăderilor cu MMF este de numai 9%. Pentru vasculitele ANCA asociate inducerea remisiunii și menținerea acesteia s-a realizat cu rituximab (Rituxan), care produce depleția limfocitelor B. Acesta scade și titrul anticorpilor ANCA. În granulomatoza Wegener, ca alternativă pentru menținerea remisiunii s-a folosit leflunomidul (Arava), în asociere cu prednison.

CAPITOLUL III. SINDROAME VASCULITICE PRIMARE

3.1. VASCULITELE VASELOR MARI

3.1.1. Arterita Takayasu-Onishi

Este o vasculită granulomatoasă ce se caracterizează prin inflamația peretelui arterelor mari și medii, avînd o predilecție pentru arcul aortei și emergența vaselor mari, carotide și subclavii.

Criteriile ACR pentru diagnosticul arteritei Takayasu

- 1 – Debut sub vârsta de 40 de ani
- 2 – Claudicație la cel puțin o extremitate, mai ales la membrele superioare
- 3 – Scăderea pulsului la arterele brahiale, uni- sau bilateral
- 4 – Diferența mai mare de 10mmHg între tensiunea arterială sistolică la cele două brațe
- 5 – Sufluri sistolice pe carotidă sau pe aorta abdominală
- 6 – Imagine arteriografică de stenoză sau ocluzie, difuză sau segmentară, la nivelul aortei, ramurilor sale primare sau arterelor mari ale membrelor, neimputabilă aterosclerozei, displaziei fibromusculare

Diagnosticul este pus în prezența a cel puțin 3 criterii

Tratament

Tratamentul de elecție este prednisonul sau echivalentele acestuia, dozele uzuale fiind de 1mg/kg corp/zi, în medie 40-60 mg/zi. Cînd simptomele și VSH-ul au fost controlate, dozajul se reduce gradual, pînă la dozele minime eficiente. Folosirea pe termen lung a glucocorticoizilor poate preveni progresia bolii. În cazurile rezistente la glucocorticoizi, se pot folosi metotrexatul (25mg/săptămîină), ciclofosfamida sau azatioprina.

3.1.2. Arterita cu celule gigante (AGC) și polimialgia reumatică (PMR)

Arterita cu celule gigante este o vasculită granulomatoasă care afectează predominant ramurile craniene ale arterelor care pornesc din crosa aortei, dar cu posibila interesare și a altor artere și chiar a venelor.

Polimialgia reumatică este un termen introdus de Barber pentru a defini un sindrom caracterizat prin durere și redoare matinală la nivelul maselor musculare ale centurilor cu durată de 1 lună sau mai mult, asociate cu fenomene generale și creșterea VSH-ului.

Criteriile ACR pentru diagnosticul arteritei cu celule gigante

- 1 - Debut după vârsta de 50 de ani
- 2 - Cefalee localizată, cu debut recent sau care și-a schimbat recent caracterul
- 3 - Sensibilitate sau hipopulsatilitate la nivelul arterei temporale, neimputabilă aterosclerozei arterelor cervicale
- 4 - VSH peste 50 mm la 1h
- 5 - Semne histologice la biopsia arterei temporale: infiltrat parietal cu predominența mononuclearelor sau reacție granulomatoasă, cu celule gigante mononucleare.

Diagnosticul se pune în prezența a trei din criteriile menționate.

Tratament și prognostic

AGC /PMR sunt deosebit de sensibile la corticoterapie. Chiar dacă nu scurtează durata bolii, corticoterapia previne complicațiile vasculare la bolnavii cu AGC și ameliorează calitatea vieții la cei cu PMR izolată. O dată ce diagnosticul de AGC a fost pus, corticoterapia trebuie introdusă imediat în doze de 40-60 mg. de prednison /zi sau echivalente. Pulsul i.v. cu metilprednisolon, 250mg/zi - 5 zile, trebuie încercat la pacienții cu scăderea recentă a vederii. Doza inițială trebuie continuată pînă la remiterea simptomelor și semnelor și pînă la normalizarea datelor de laborator. În mod obișnuit aceasta durează 2 pînă la 4 săptămîni. Ulterior doza trebuie redusă progresiv, cu maxim 10% din doza de atac, la fiecare 1-2 săptămîni pînă la doza de întreținere de 10-20mg/zi. VSH și proteina C-reactivă, sunt investigații de laborator folosite în supravegherea evoluției bolii. Pornind de la rolul citokinelor în patogeneza bolii, s-au încercat în

formele severe, fără răspuns la corticoterapie, agenți anticitokinici – infliximab (Remicade) și etanercept (Enbrel).

3.2. VASCULITELE VASELOR MEDII

3.2.1. Poliarterita nodoasă (PAN)

Este o vasculită necrotizantă multisistemică a arterelor musculare mici și mijlocii, afectarea arterelor renale și viscerale fiind caracteristică.

Criteriile ACR (1990) pentru diagnosticul PAN

- 1 - scăderea în greutate cu mai mult 4 kg de la debutul bolii
- 2 - livedo reticularis la nivelul trunchiului sau extremităților
- 3 - durere sau sensibilitate testiculară, independentă de traumatisme, infecții sau alte cauze decelabile
- 4 - mialgii, astenie sau sensibilitatea maselor musculare la nivelul membrelor inferioare
- 5 - mononeuropatie sau polineuropatie
- 6 - dezvoltarea HTA
- 7 - creșterea ureei sau creatininei serice, nelegată de deshidratare sau uropatie obstructivă
- 8 - prezența AgHBs sau a anticorpilor anti-HBs în ser
- 9 - anevrisme sau ocluzii ale arterelor viscerale la arteriografie, neimputabile aterosclerozei, displaziei fibromusculare sau altor boli neinflamatoare
- 10 - infiltrat granulocitar în peretele arterelor mici și medii

Diagnosticul pozitiv necesită prezența a cel puțin 3 criterii (sensibilitate 82,2% și specificitate 86,6%).

Tratament

Tratamentul poliarteritei depinde de extinderea bolii, rata de progresiune, gradul inflamației, vârsta pacientului și factorii de comorbiditate. Pentru pacienții cu forme mai ușoare de boală, tratamentul cu prednison (40-60 mg/zi) administrat oral, este suficient. O alternativă a corticoterapiei orale este pulsterapia cu metilprednisolon în doze de 250-1000mg/zi, 3-5 zile consecutiv, după care se continuă cu preparate orale. Imunosupresoarele pot fi adăugate în tratament când evoluția inițială a vasculitei este rapid progresivă, cu afectarea organelor interne și afectarea lor este semnificativă, când doza de prednison, administrată zilnic, nu controlează activitatea și progresia bolii sau când prednisonul nu poate fi redus la niveluri tolerabile care să controleze boala. Eșecul la corticoterapie și ciclofosamidă reprezintă o indicație pentru plasmafereză.

3.2.2. Boala Kawasaki

Suferința este înscrisă în rândul vasculitelor, deoarece în aproximativ 10% din cazuri se produce inflamația peretelui coronarelor. Este foarte răspândită în Japonia. Poate apărea la orice vârstă, dar peste 80% din cazuri survin la copil, în jurul vârstei de 5 ani.

Criterii de diagnostic în boala Kawasaki

- 1 - Febră cu durată mai mare de 5-7 zile, care nu răspunde la antibiotice
 - 2 - Congestie conjunctivală bilaterală
 - 3 - Exantem: eritem difuz al mucoasei bucale, limbă de zmeură, buze roșii, uscate și fisurate
 - 4 - Exantem polimorf la nivelul trunchiului, fără vezicule sau cruste
 - 5 - Modificări la nivelul extremităților :
 - eritem palmo-plantar - în stadiul inițial al bolii
 - edem indurativ al mâinilor și picioarelor – în stadiul inițial
 - descuamarea pulpei degetelor – în convalescență
 - 6 - Adenopatie cervicală nesupurată, cu ganglion de cel puțin 1,5 cm. diametru
- Pentru diagnostic sunt necesare cel puțin 5 criterii

Tratament

Ca antiinflamator se folosește aspirina, în doze de 100mg/kg/zi timp de 14 zile, urmată de 3-5mg/kg/zi mai multe săptămâni, în funcție de evoluția VSH-ului și a trombocitozei. Glucocorticoizii sunt contraindicați pentru că favorizează trombozele, agravează leziunile anevrismale și împiedică reparația lor cicatriceală datorită efectului antifibroblastic.

Administarea i.v. de gamaglobulină are efect prompt asupra manifestărilor acute ale bolii și reduce mult instalarea anevrismelor coronariene.

3.3. VASCULITELE VASELOR MICI ANCA ASOCIATE

3.3.1. Granulomatoza Wegener (GW)

Boala este caracterizată prin leziuni granulomatoase necrotizante la nivelul tractului respirator superior și inferior, glomerulonefrită și frecvent vasculită a arterelor și venelor de calibru mic. Existența a două tipuri de leziuni sugerează că această afecțiune se produce prin dublu mecanism, reunind cele două moduri de hipersensibilizare: umorală (complexe imune) și celulară.

Criteriile ACR (1990) pentru diagnosticul GW

- 1 - sediment urinar activ (hematii >5 pe câmp de mare rezoluție și cilindrii hematici)
- 2 - noduli, infiltrate fixe, cavități evidențiate de radiografia pulmonară
- 3 - ulcerații bucale, rinoree purulentă și sanguinolentă
- 4 - vasculita granulomatoasă necrozantă demonstrată în fragmentele biotice obținute
- 5- hemoptizii (acest criteriu a fost adăugat în 1990 și crește sensibilitatea și specificitatea celor 4 criterii tradiționale)

Diagnosticul pozitiv necesită două din cele cinci criterii (sensibilitate 87,1% și specificitate 93,6%).

Tratament și prognostic

Tratamentul de elecție în granulomatoza Wegener este ciclofosfamida, administrată oral în doze de 2mg/kg/zi; în cazul afectării nervoase sau pulmonare severe cu hipoxemie, se pot folosi doze înalte, până la 4mg/kg/zi pentru inducerea remisiunii. O alternativă la terapia orală, cu efecte toxice mai puțin frecvente și mai puțin severe, o reprezintă pulsterapia i.v. cu ciclofosfamidă, în doze de 1g/m²/lună. Acest regim trebuie menținut timp de 6 luni.

La începutul tratamentului se indică administrarea simultană cu glucocorticoizi. Se folosește prednison, inițial în doze de 1mg/kg/zi, în administrare zilnică, în prima lună de tratament, după care se trece la administrare alternativă și reducerea dozelor până la întrerupere, după 6 luni.

Răspunsul la tratament poate fi apreciat în funcție de evoluția semnelor clinice, a nivelului VSH-ului, proteinei C reactive, a valorii indicilor de leziune (VDI) și a scorului Birmingham de activitate vasculitică.

Trimetoprim –sulfametoxazol poate fi util în tratamentul GW, mai ales la formele limitate la tractul respirator superior.

3.3.2. Poliangeita microscopică

CHCC a definit PAM ca o vasculită sistemică necrotizantă negranulomatoasă, cu depozite reduse de imunoglobuline (pauciimuna), care interesează electiv vasele de calibru microscopic - arteriole, capilare, venule, dar cu posibila interesare a arterelor de calibru mic și mediu.

Cadrul clinic clasic este cel al unui sindrom reno-pulmonar. Alteori boala poate interesa un singur organ, în particular rinichiul (vasculita limitată la rinichi - RLV); interesarea renală este aproape constantă. Unii pacienți sunt asimptomatici la debut sau au macro- sau microhematurie și HTA izolată. Toți pacienții dezvoltă în scurt timp o insuficiență renală rapid progresivă, cu o evoluție în cea mai mare parte din cazuri spre insuficiență renală terminală.

Afectarea pulmonară: se manifestă ca o hemoptizie care variază de la striații hematice până la expectorație cu sânge pur, dispnee până la hipoxemie severă și anemie.

Examinările de laborator - indicatorii de laborator pentru inflamație sistemică includ: VSH crescut, proteina C reactivă (CRP) pozitivă, anemie și trombocitoza;

Afectarea renală se manifestă prin hematurie și/sau proteinurie adesea de rang nefrotic și este prezentă în mai mult de 90% din cazuri; creatinemia la debut este de aproximativ 2,6mg/dl.

Caracteristic pentru afecțiune este prezența anticorpilor ANCA. Aproximativ 60% din pacienți au p-ANCA (anti-MPO) și 40% au c-ANCA (anti-PR3); nivelul ANCA se corelează cu fazele de activitate ale bolii, astfel încât creșterea titrului lor la un pacient în remisiune, trebuie să ridice suspiciunea de recidivă a bolii în scurt timp; și CRP, datorită rapidei sale variabilități în raport cu stadiul de activitate al bolii, poate fi utilă în monitorizarea evoluției și este utilizată în clinică, la fel ca și VSH-ul ca și criteriu pentru definirea remisiunii.

Clasificarea CHCC pune accentul pe examenul histopatologic în ceea ce privește diferențierea PAM de alte forme de vasculită sistemică.

Biopsia renală este cea mai folosită; caracteristic în PAM este leziunea inflamatoare care interesează vasele glomerulare și mai puțin arteriolele și arterele interlobulare. Cadrul histopatologic este caracterizat de tromboze segmentare și de glomerulonefrita extracapilară (cu semilune în diverse stadii de evoluție: celulare și sclerotice), necrotizantă (necroză fibrinoidă). Sărăcia depozitelor de imunoglobuline și componente ale sistemului complement la nivelul glomerulilor a definit caracterul paucimun al acestui cadru histopatologic.

Tratament

Tratamentul convențional constă din doze înalte de steroizi: bolus i.v. de metilprednisolon în doze de 15mg/kg.corp, în 60 min.- 3 zile consecutiv, urmat de prednison per os, 1mg/kg.corp, într-o singură administrare zilnică. După ce s-a obținut remisiunea, definită în baza criteriilor clinice, trebuie inițiată scăderea dozelor și apoi suspendarea steroizilor, în 9-12 luni, în absența recidivelor.

Ciclofosfamida trebuie asociată la corticosteroizi, la pacienții care au un factor de prognostic prost din cei menționați. Inițial se administrează bolus i.v. 0,6 mg./m², în fiecare luna -1an, apoi per os, 1,5-2 mg/kg.corp/zi.

3.3.3. Angeita alergică și granulomatoasă (boala Churg-Strauss)

Criteriile ACR pentru diagnosticul bolii Churg-Strauss

- antecedente de astm bronșic
- eozinofilie peste 10% din numărul de leucocite
- mono- sau polineuropatie, care poate fi atribuită unei vasculite sistemice
- infiltrate pulmonare tranzitorii sau migratoare ce pot fi atribuite vasculitei sistemice
- sinuzită acută sau cronică evidențiată clinic sau radiologic
- infiltrație eozinofilică extravasculară la examenul histopatologic

Diagnosticul pozitiv este susținut de prezența a patru criterii (sensibilitate 85%, specificitate 99,7%)

Tratament și prognostic

Terapia cu glucocorticoizi crește supraviețuirea la 5 ani la peste 50% din pacienți. Doza inițială de 40-60mg. prednison în doze divizate sau doze echivalente din alt glucocorticoid este de obicei suficientă pentru controlul bolii. În lipsa răspunsului la glucocorticoizi sau la pacienții care se prezintă cu formă multisistemică fulminantă, este indicat un tratament combinat cu ciclofosamidă 100-200 mg/24h și prednison la două zile, care poate da o rată înaltă a remisiunilor complete, similar cu PAN.

În cazurile grave, de insuficiență respiratorie sau la pacienții care nu au răspuns la combinația prednison și imunosupresive, se face pulsterapie cu metilprednisolon sau cu ciclofosamidă.

Determinarea eozinofiliei și a VSH-ului sunt utile în evaluarea activității bolii și aprecierea duratei terapiei.

3.4. VASCULITELE VASELOR MICI ANCA NEGATIVE

3.4.1. Vasculite prin hipersensibilizare

Acest tip de afecțiuni desemnează un grup eterogen de boli caracterizate printr-un sindrom vasculitic ce se asociază cu reacție de hipersensibilizare la un antigen, cum ar fi agenți infecțioși, medicamente, substanțe de origine exogenă sau endogenă. Caracteristica principală a acestui grup de boli constă în afectarea vaselor mici, arteriole, capilare și cu predilecție venule postcapilare. Dintre acestea, purpura Henoch-Schönlein și vasculitele hipocomplementemice sunt cele mai frecvente.

Histopatologie

Sunt caracterizate histopatologic de necroza fibrinoidă a peretelui vascular și reacție inflamatorie transmurală, localizate la nivelul vaselor mici predominant venule postcapilare și mai rar capilare și arteriole.

Tratament

În formele ușoare sau cu purpură limitată, fără afectarea organelor interne și fără semne generale, este suficient un tratament nespecific. Prednisonul se administrează în doze de 10-60 mg/zi, iar atunci când modificările clinice s-au remis, doza trebuie redusă progresiv, până la întrerupere. În cazurile refractare la tratament, sau la care evoluția este spre modificări ireversibile, se poate încerca un agent citotoxic cum este ciclofosfamida, în dozele folosite pentru vasculitele sistemice. În cazurile fulminante, a fost folosită cu oarecare succes plasmafereza.

Dacă se recunoaște un stimul antigenic ca factor precipitant, acesta trebuie să fie îndepărtat. Infecțiile microbiene trebuie tratate, medicamentele cauzatoare de vasculită trebuie întrerupte. Dacă vasculita este asociată altor boli, tratamentul acestora determina și remiterea vasculitei.

3.4.1.1. Purpura Henoch-Schönlein (PHS)

Este o vasculită (venulită) leucocitoclastică generalizată, cu afectarea predominantă a pielii, tractului gastrointestinal și rinichiului.

Criteriile ACR pentru diagnosticul purpurei Henoch-Schönlein

- 1- Purpură palpabilă non-trombocitopenică
- 2- Debut sub vârsta de 20 ani
- 3- „Angor intestinal”: dureri abdominale difuze, agravate de mese, diaree sanguinolentă
- 4- Infiltrate cu granulocite în vasele mici

Pentru diagnostic sunt necesare cel puțin două criterii

Tratament

Formele comune de boală nu necesită decât tratament simptomatic: repaus, acid acetilsalicilic, antihistaminice. Bolnavilor cu recurențe tegumentare multiple, cu afectări viscerale severe, li se recomandă corticoterapie, în doze inițiale de 1mg/kg/zi.

3.4.2. Vasculita hipocomplementemică (V.H.)

Semnul distinctiv al vasculitei hipocomplementemice este erupția cutanată urticariană. Erupția poate să apară în orice parte a pielii, dar fața, membrele superioare și trunchiul pot să fie mai frecvent afectate. Este obișnuită o poliartrită inflamatorie nedistructivă. Durerile abdominale se pot asocia cu greață, vărsături și sensibilitate la palparea abdomenului, dar fără sângerări rectale. Afectarea renală este relativ benignă, manifestându-se ocazional cu proteinurie, hematurie și cilindrii hematici. Diagnosticul este sugerat de prezența urticariei cronice și

hipocomplementemiei Pacienții sunt tratați satisfăcător cu antiinflamatorii nesteroidiene sau glucocorticoizi. Medicamentele citotoxice sunt folosite în cazuri selecționate, când terapia cu glucocorticoizi nu a putut fi redusă la doze rezonabile.

3.4.3. Vasculitele din crioglobulinemii (VC)

Vasculita crioglobulinemică este întâlnită în crioglobulinemiile mixte (tipul II și III), care reprezintă formele cele mai frecvente de boală (50% din cazuri). Manifestările clinice nu sunt date de precipitarea la rece a globulinelor, ci de efectul inflamator al complexelor imune circulante. Aceste proteine pot activa calea clasică a complementului.

Semnele histopatologice în VC sunt cele ale vasculitelor necrotizante cu leucocitoclazie. Afectează peretele capilarelor, arteriolelor și arterelor de calibru mic sau mediu.

Evoluează cu purpură palpabilă, nepruriginoasă localizată invariabil la nivelul membrelor inferioare. Survine în episoade explozive, recurente, precipitate de ortostatism prelungit și expunere la frig. Afectarea articulară se manifestă sub formă de artralгии sau artrite, oligoarticulare și recurente, distribuite la nivelul gleznelor, genunchilor și mâinilor. Hematuria și proteinuria traduc afectarea glomerulară ușoară, care poate să evolueze uneori cu insuficiență renală acută. HTA complică afectarea renală și este adesea dificil de controlat. Afectarea plămânului se poate asocia cu hemoragia pulmonară.

Leziunile coronariene sunt localizate distal, pe coronarele mici, cu diametru sub 1mm și determină infarct miocardic și tulburări de repolarizare pe ECG.

Cei mai mulți pacienți cu forme ușoare, incluzând afectarea cutanată, dureri articulare și astenie, răspund la corticoterapie prelungită în doze mari: 40-60mg/24 ore. Pacienții cu afectare renală sau a altor organe, beneficiază de metilprednisolon i.v., imunosupresoare citotoxice în asociere cu corticosteroizi sau plasmafereză.

Formele asociate cu infecție cu virus B și C beneficiază de tratament cu interferon.

CAPITOLUL IV. SINDROAME VASCULITICE SECUNDARE

4.1. VASCULITELE NEOPLAZICE

Sindroamele vasculitice pot fi asociate cu neoplaziile în 5% din cazuri. Se asociază mai frecvent cu hemopatiile maligne, decât cu tumorile solide. Boala Hodgkin, limfoamele nonhodgkin și sindroamele mielodisplazice sunt cele mai frecvente hemopatii maligne asociate cu sindroame vasculitice.

Venulita leucocitoclastică la nivelul pielii este cea mai frecventă manifestare, dar se pot întâlni și alte vasculite sistemice.

Tabloul clinic mai include și glomerulonefrită, mononevrita multiplex și leziuni viscerale cu sedii diferite.

O asociere particulară este între leucemia cu celule păroase și poliarterita nodoasă.

4.2. VASCULITELE DIN BOLILE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Printre bolile țesutului conjunctiv, vasculitele pot să apară cel mai des la pacienții cu poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic și sindrom Sjögren. Poate de asemenea să apară, dar mai rar, în dermatomiozită, boală mixtă de țesut conjunctiv și policondrita recidivantă.

CAPITOLUL V. ALTE SINDROAME VASCULITICE

5.1. VASCULITA IZOLATĂ A SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Se caracterizată prin afectarea strictă a arterelor mici și medii ale creierului și măduvei spinării.

Prezentarea bolii poate fi foarte variată, dar triada cefalee, alterarea funcțiilor mentale și deficite motorii multifocale sunt sugestive. Anomaliile neurologice non focale includ: confuzie, demență, somnolență sau comă, care pot fi întrerupte de perioade prelungite de aparentă remisie. Anomaliile focale survin pe parcursul evoluției. Prezentarea sub forma unor accidente vasculare cerebrale a devenit mai frecventă. Hemoragia cerebrală este o complicație mai rară. Rar, vasculita se limitează la măduva spinării. Semne sistemice, ca febră, scădere în greutate, artralгии și mialgii sunt neobișnuite și apar în mai puțin de 20% din cazuri.

Lichidul cefalorahidian evidențiază pleiocitoză și nivel crescut al proteinelor. Rezonanța magnetică este sensibilă, evidențiind modificări în 80% din cazuri. Semnele angiografice clasice includ alternanța zonelor de stenoză cu cele de dilatație a vaselor sanguine, realizând aspectul de „șirag de mărgelă”, anevrisme și neregularități ale vaselor sanguine. Întrucât diagnosticul nu poate fi pus 100% prin angiografie, se preferă biopsia creierului și leptomeningelui.

Tratamentul cu glucocorticoizi și ciclofosamidă a redus mortalitatea acestei afecțiuni.

5.2. SINDROMUL COGAN

Tabloul clinic include aortită, vasculite ale arterelor mici și medii, artralгии/artrite, hepatosplenomegalie, limfadenopatie și rash. Vasculita sistemică activă se asociază cu febră, scădere în greutate.

Examinarea oftalmologică evidențiază keratita interstițială nonsifilitică și ocazional uveită și conjunctivită. În evoluție survin pierderea auzului, hemoragii gastrointestinale și insuficiență aortică valvulară.

Creșterea VSH, leucocitoza, anemia și trombocitoza sunt cele mai frecvente anomalii de laborator la pacienții cu boală activă. Angiografia convențională poate să demonstreze vasculita, care nu se distinge de PAN și dilatarea aortei la origine, cu insuficiență valvulară aortică.

Glucocorticoizii sunt de bază în terapia acestei afecțiuni. Medicamentele topice tratează cu succes manifestările oculare. Terapia sistemică este indicată pentru disfuncția audiovestibulară. Dozele mari de corticoizi au fost recomandate pentru vasculitele sistemice active.

5.3. TROMANGEITA OBLITERANTĂ (BOALA BÜRGER)

Principala manifestare o reprezintă trombozele vasculare, astfel încât boala nu este o vasculită clasică. Încadrarea în grupul vasculitelor se datorează răspunsului inflamator intens la nivelul trombului și faptului că este prezentă o vasculită a vasa vasorum de la nivelul peretelui arterial.

5.4. BOALA BEHÇET

Boala Behçet este o vasculită sistemică, cu prinderea arterelor și venelor de orice mărime, caracterizată prin ulcerații recurente orale și genitale și afectare oculară.

Examenul histopatologic evidențiază o vasculită a vaselor mici, mai ales venule.

Manifestările cutaneomucoase - prezența ulcerațiilor aftoase reprezintă condiția obligatorie pentru diagnostic. Manifestările oculare constau din irită, uveită anterioară asociată cu hipopion, uveită posterioară, ocluzii ale vaselor retinei și nevrită optică. Manifestările articulare sunt reprezentate de artite și artralгии

Trombozele venoase pot fi superficiale sau profunde. Afectarea arterială este rară și se prezintă ca aortită, anevrism arterial periferic și tromboze arteriale sistemice sau pulmonare.

Afectarea sistemului nervos central este mai frecventă în Europa și SUA. Cel mai frecvent afectat este trunchiul cerebral, tractul piramidal și nervii cranieni III, IV și VI. Bolnavii pot prezenta accidente vasculare cerebrale focale sau multifocale, cu multiple consecințe: sindrom piramidal, ataxie cerebeloasă, sindrom pseudobulbar, demență. Afectarea renală constă din glomerulonefrită și amiloidoză, cu sindrom nefrotic.

Manifestările cardiace sunt rare: leziuni valvulare, miocardită, pericardită, infarct miocardic.

Tratament

Manifestările cutaneomucoase se tratează cu corticoterapie intralezională, colchicină 1-2mg/zi. Afectarea articulară se poate trata cu antiinflamatoare nesteroidiene, colchicină, sulfasalazină. Uveita anterioară beneficiază de midriatice și corticosteroizi topici. Uveita posterioară, afectarea SNC și vasculita vaselor mari necesita tratament cu imunosupresoare: ciclofosamidă 0,5-1mg/m²/lună, i.v.sau 1-2mg/kg/zi sau clorambucil 0,1-0,2mg/kg/zi. Pentru controlul bolii active se folosește corticoterapia sistemică.

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL VI. TRATAMENTUL BAZAT PE DOVEZI ÎN VASCULITELE SISTEMICE

6.1. MATERIAL ȘI METODĂ

Terapia vasculitelor sistemice, modul în care aceasta influențează evoluția bolii și mortalitatea, frecvența și severitatea efectelor secundare au fost studiate pe un lot de 169 de bolnavi internați în perioada 2000 – 2004, în Spitalul Clinic „Sf. Maria” și Institutul de Medicina Internă „Prof. Gh. Lupu”; un caz a fost confirmat la Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor – Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

Criterii de eligibilitate: diagnosticul de vasculită a fost stabilit pe baza unor criterii clinice, completate cu cele imunologice și în unele cazuri, cu cele histologice;

Criteriile de excludere au fost: vârsta mai mică de 18 ani și mai mare de 80 de ani, tratament citostatic în ultimul an; mai multe afecțiuni autoimune asociate; cancere asociate; valori ale creatininei > de 5,7mg/dl; gravidele.

Astfel, din lotul inițial de 169 bolnavi, doi au fost excluși, fiind diagnosticați cu neoplazii. Structura grupului studiat este prezentată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr.1 – Componenta pe sex și grupe de vârstă a lotului studiat

Vârstă Sex	18 - 29	30 - 39	40 -49	50 - 59	60 și peste 60	Total
Femei	11	19	10	18	46	104
Bărbați	8	8	11	14	22	63
Total	19	27	21	32	53	167

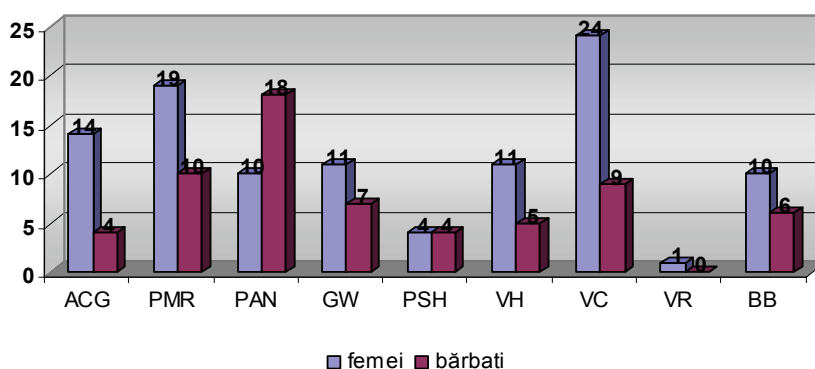
Metoda folosită a fost studiul retrospectiv al foilor de observație și a documentelor anexate lor, a bolnavilor internați în clinicile menționate, cu urmărirea la aceștia a următorilor parametrii: repartiția pe sexe și grupe de vârstă; tipurile de vasculită sistemică și frecvența acestora în lotul studiat; frecvența manifestărilor clinice; vechimea bolii și evoluția clinică, cu evaluare paraclinică; asocierea anomaliilor imunologice, mai ales c-ANCA și p-ANCA, cu gravitatea

bolii; asocierea cu alte afecțiuni care pot influența evoluția; determinarea în dinamică a indicilor de activitate, severitate și extindere a bolii; tratamentul în funcție de forma clinică și severitatea vasculitei; tratamentul afecțiunilor asociate, urmărirea evoluției sub tratament pe criterii clinice și paraclinice; urmărirea complicațiilor și prognosticului sub tratament; evaluarea efectelor secundare ale terapiei.

Structura grupului studiat a fost următoarea: 18 bolnavi cu arterită cu celule gigante (10,7%); 29 cu polimialgie reumatică (17,3%); 28 bolnavi cu poliarterită nodoasă (16,7%); 18 cazuri cu granulomatatoză Wegener (10,7%); 8 bolnavi cu purpură Henoch-Schönlein (4,7%); 16 bolnavi cu vasculite de hipersensibilizare (9,6%); 33 de bolnavi cu vasculită crioglobulinemică (19,7%); 1 caz de vasculită retiniană (0,6%); 16 cu boală Behçet (9,5%) – fig.1.

Diagnosticul fiecărei forme de vasculite a fost stabilit după criteriile indicate de Colegiul American de Reumatologie și după modificările propuse de Chapell Hill Consensus Conference.

Fig.1 Distribuția pe forme clinice și sexe a cazurilor studiate



Aprecierea activității și severității bolii s-a făcut determinând unul sau mai mulți indicatori de activitate și gravitate a bolii: scorul Birmingham de activitate a vasculitelor (BVAS: Birmingham Vasculitis Activity; indicele de extindere al leziunilor (DEI: The Disease Extent Index); indicele de leziune vasculitică (VDI: Vasculitis Damage Index).

Informații despre prognosticul bolnavilor cu poliarterită nodoasă s-au obținut prin determinarea scorului celor cinci factori (FFS: Five-Factor Score)

Remisiunea completă este definită ca absența completă a semnelor clinice și de laborator de boală activă, cel puțin trei luni. BVAS indică absența semnelor noi sau de acutizare a bolii și prezența semnelor de activitate persistentă a bolii la nu mai mult de un item.

Remisiunea parțială este considerată ca ameliorarea evidentă a semnelor clinice și cu cel puțin 50% a parametrilor de laborator, minim trei luni.

Recăderile majore sunt definite ca recurența sau apariția pentru prima dată a cel puțin unuia din cei 24 de itemi din scorul Birmingham care indică amenințarea funcțiilor organelor vitale. Recurența sau prima apariție a cel puțin altor trei itemi din scorul Birmingham de activitate vasculitică constituie **recurențe minore**.

Tratament - ca și în alte boli cronice sistemice, terapia are ca obiective inducerea remisiunii clinice, menținerea acesteia și prevenirea recăderilor, cu minimum de morbiditate și mortalitate datorate bolii sau terapiei. Schemele terapeutice utilizate au fost diferite, în funcție de forma clinică de vasculită și de severitatea acesteia, de localizarea și întinderea leziunilor vasculare, de stadiul clinic de evoluție. Tratamentul a constat în corticoterapie, imunosupresoare, antiinflamatoare nesteroidiene, antimalarice de sinteză, colchicină, plasmafereză

Evaluare - bolnavii au fost evaluați la 1, 2, 3, 6, 12, la 18 luni de la inițierea tratamentului și când au survenit recăderi. Evaluarea a constat din determinarea VSH, hemoleucogramă, proteina C reactivă, AST, creatinemie și glicemie precum și a BVAS, a VDI și DEI, în acele afecțiuni în care acești indicatori sunt aplicabili.

Efectele adverse ale medicației - folosirea imunosupresoarelor și a corticoterapiei în doze mari, cu administrare prelungită, a impus monitorizarea atentă a bolnavilor, pentru a surprinde apariția efectelor secundare ale medicației.

Morbiditate și mortalitate - bolnavii au fost supravegheați pentru a diagnostica eventualele complicații ale bolii: insuficiență renală, insuficiență respiratorie, ischemii coronariene sau periferice, hemoragii digestive, neuropatii.

6.2. REZULTATE

6.2.1. Tratamentul bazat pe dovezi în arterita cu celule gigante

Arterita temporală a fost diagnosticată la 18 bolnavi din lotul studiat, reprezentând 11% din totalul bolnavilor evaluați. Principalele manifestări clinice ale bolnavilor evaluați au fost: cefalee 10b (55,5%); dureri la nivelul centurilor: 6b (33%); claudicație de maseteri: 4b (22%); anomalii vizuale: 4b (22%). Aceste manifestări au fost asociate cu manifestări clinice generale: febră, alterarea stării generale.

Investigațiile de laborator au evidențiat sindrom inflamator cu VSH crescut la 16b (100%), fibrinogen crescut, proteina C reactivă pozitivă și hiperalfaglobulinemie.

Biopsia de arteră temporală a pus în evidență îngroșarea neuniformă a peretelui arterial prin fibroză subintimală în tunica medie, infiltrat inflamator cu limfocite, plasmocite, celule macrofagice gigante, edem subintimal, sufuziuni hemoragice ce disecă tunica medie, limitanta elastică internă, cu discontinuități – 4b (22%)

Examenul oftalmologic a decelat: diplopie tranzitorie 1b (5,5%); scăderea acuității vizuale 2b (11%); examenul fundului de ochi a evidențiat paloare și edem al discului optic, pete vătuite.

Examen neurologic: polineuropatie senzitivă periferică - 5b; accident vascular ischemic – 1b (5,5%)

Aprecierea activității bolii s-a făcut după existența sindromului inflamator. Prezența afectării oculare la 4% din bolnavi, a constituit un factor de gravitate și prognostic prost și a impus tratament de urgență. Remisiunea clinică este definită prin dispariția simptomatologiei și remiterea sindromului inflamator. Efectul tratamentului s-a monitorizat după valorile VSH-ului.

Tratament: inducerea remisiunii clinice s-a realizat cu prednison 60mg/zi la 15 bolnavi. La 3 bolnavi, care asociau manifestări oculare, s-a administrat pulsterapie cu metilprednisolon, 250 mg/zi - 5 zile, urmată de administrarea orală de prednison, 60 mg/zi.

Evoluție - bolnavii au fost evaluați la 1, 2, 3, 6, 12 și 18 luni, urmărind evoluția simptomatologiei, valorile hemoglobinei și VSH-ului.

Remisiunea clinică s-a instalat la toți bolnavii în prima lună de tratament. Evoluția ulterioară a bolnavilor a fost favorabilă; doar 2 (11%) bolnavi din grupul studiat au făcut recăderi la 12 luni.

6.2.2. Tratamentul bazat pe dovezi în polimialgia reumatică

În grupul celor 167 de bolnavi evaluați, 29 au fost diagnosticați cu polimialgie reumatică, reprezentând 17,5% din grupul bolnavilor evaluați. Manifestările musculoscheletale, artralгии: 18 (62%), artrite: 8 (27,5%), dureri la nivelul centurilor scapulo-humerală și pelviană: 21 (72,4%) s-au asociat cu manifestări generale la 9b (31%).

Analizele de laborator au confirmat diagnosticul: VSH-ul a fost crescut la 28b (95,5%); fibrinogenul a avut crescut: 19b (65,5%); proteina C reactivă a fost pozitivă la 16b (55%).

Tratament: inducerea remisiunii clinice s-a făcut diferențiat, în funcție de severitatea afecțiunii:

- un grup 11b de bolnavi, cu forme severe de boală, au făcut pulsterapie cu metilprednisolon, în doze de 125mg/zi – 3 zile, urmată de administrarea orală de prednison 20mg/zi
- un grup de 18b, cu forme moderate sau ușoare de boală, au urmat tratament cu medrol 8mg/zi.

Tratamentul de întreținere s-a făcut cu medrol 4mg/zi, cu reducerea progresivă a dozelor și a fost menținut 1an. Ulterior corticoterapia a fost înlocuită cu antiinflamatorii nesteroidiene (ketoprofen sau meloxicam).

Evoluție: bolnavii au fost evaluați la 1, 2, 3, 6, 12 și 18 luni.

Remisiunea clinică s-a instalat în prima lună de tratament la toți bolnavii și s-a menținut pe toată perioada de supraveghere, la 17 din cei 18 bolnavi cu forme moderate sau ușoare de boală, care au beneficiat de tratament cu prednison pe cale orală. Un bolnav a făcut recădere la 1an, la încercarea de a suprima cortizonul. În grupul bolnavilor tratați cu metilprednisolon în puls, remisiunea s-a instalat din prima luna de tratament la toți bolnavii. Ulterior 4 au făcut recăderi, iar restul au avut o evoluție favorabilă, pe toată perioada de observare.

6.2.3. Tratamentul bazat pe dovezi în poliarterita nodoasă

Diagnosticul de poliarterită nodoasă a fost stabilit la 28 de bolnavi (16,7%). El a fost sugerat de manifestări clinice: renale la 39% din bolnavi, neurologice la 39%, articulare la 32% și cutanate la 28,5% din bolnavi. Starea generală a fost interesată în 7% din cazuri. Investigațiile paraclinice au confirmat diagnosticul: VSH-ul și fibrinogenul au fost crescute în 86% din cazuri, proteina C reactivă a fost pozitivă în 50% din cazuri. Afectarea renală s-a manifestat prin albuminurie în 39% din cazuri, hematurie 28,5% din cazuri și retenție azotată în 35,7% din cazuri. Determinarea ANCA a evidențiat prezența p-ANCA în 47,5% din cazuri, iar Ag HBS a fost pozitiv în 30,5% din cazuri.

Biopsie cutanată: necroză fibrinoidă afectând arterele medii, cu infiltrat transmural cu polimorfonucleare, trombuși în lumenul arterial, din care unii organizați, hialinizați, la 3 b (10%) din bolnavi.

Severitatea bolii a fost apreciată după „vasculitis damage index”(VDI). VDI a fost în medie 2,5, cu limite între 5 și 1.

Tabelul nr.2 Severitatea bolii după “vasculitis damage index” în PAN

Tipul de scor VDI	Nr. pacienți	Limitele scorului
Scor VDI total ≥ 5	2	5 - 1
Scor VDI sistemic ≥ 2	1	2 -1
Scor VDI al leziunilor critice ≥ 1	3	1 -0

Prognosticul bolii a fost apreciat după scorul celor cinci factori (FFS), care a avut valori medii de 0,7, cu limite între 0 - 2.

Tratament

Schemele terapeutice folosite au fost diferite, în funcție de severitatea bolii:

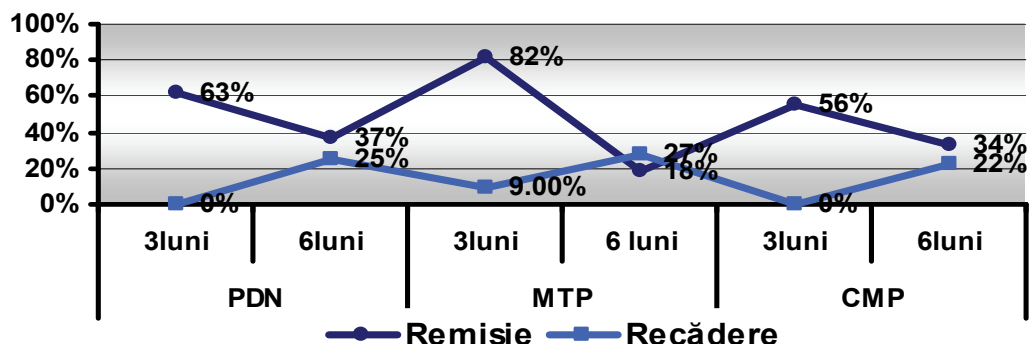
- formele ușoare, cu interesare cutanată, a sistemului osteo-articular sau a sistemului nervos periferic: prednison, per os, 1mg/kg corp/zi – 4-8 săptămâni, urmată de reducerea progresivă a dozelor, cu 5 mg la 2 săptămâni - 8 bolnavi (28,5%)
- formele cu afectare renală progresivă, gastro-intestinală, nervos-centrală sau cardiacă: pulsterapie cu metilprednisolon 1g, 3-5 zile succesiv, urmată de administrarea prednisonului pe cale orală 11b (39,3%) – sau ciclofosfamidă, cu administrare endovenoasă, în puls, 2mg/m2/lună, 6 luni, urmată de administrarea orală a acesteia, 9 b (32,2 %)

Evoluție

Bolnavii au fost evaluați la 1, 2, 3, 6, 12, 18 luni de la inițierea tratamentului și când au survenit recăderi. Remisiunea clinică s-a obținut în 96,4% din cazuri, la 3 sau la 6 luni. Recăderile au fost mai frecvente la 6 luni în toate loturile. Bolnavii cu forme ușoare, tratați cu prednison au făcut recădere în proporție de 25% din cazuri. În grupul bolnavilor cu forme severe, recăderile au fost mai frecvente la bolnavii tratați cu metilprednisolon, comparativ cu cei tratați

cu ciclofosfamidă, la un indice de activitate al bolii aproximativ egal: 27% în grupul cu metilprednisolon, față de 22% în grupul tratat cu ciclofosfamidă.

Fig.2 Frecvența remisiilor și recăderilor în PAN în grupurile studiate



Complicații

Pe parcursul tratamentului au apărut crize severe, prelungite de dureri miocardice, cu agravarea modificărilor electrocardiografice preexistente și cu semne biologice de necroză miocardică la 2 b (7%). Alte complicații observate pe parcursul evoluției bolii au fost apariția hipertensiunii arteriale secundare la 6 b (21,5%) insuficiența renală cronică la 5b (18 %) și gangrena degetelor de la membrele inferioare în 2 cazuri (7 %).

Complicațiile legate de tratament au fost cistita hemoragică – 1b (3,5%), tuberculoză pulmonară miliară - 1b (3,5%) și fibroza pulmonară – 1b (3,5 %), legate de tratamentul cu ciclofosfamidă.

Tratamentul cu corticosteroizi a determinat leucopenie la 4b (14,2%), osteoporoză la 7 bolnavi (25%), sindrom Cushing la 2 bolnavi (7%).

6.2.4. Tratamentul bazat pe dovezi în granulomatoza Wegener

Din cele 167 de cazuri cu vasculită sistemică, 18 cazuri au fost diagnosticate cu granulomatoză Wegener, reprezentând 10,7% din totalul cazurilor.

Diagnosticul de granulomatoză Wegener a fost pus pe baza manifestărilor clinice și a fost confirmat pe date paraclinice și biopsii, respectând criteriile ARA și Chapel Hill Consensus Conference. Afectarea renală a survenit în 61% din cazuri, interesarea căilor respiratorii superioare a fost observată în 61%; acestea s-au asociat cu manifestări articulare în 88% din cazuri și cutanate în 61%. Starea generală a fost interesată în 44,5% din cazuri –fig.3.

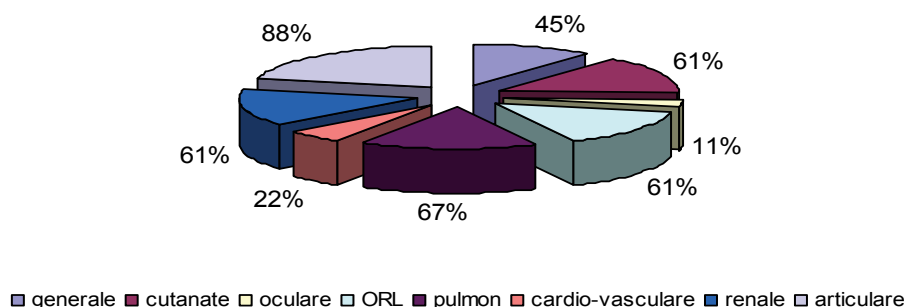
Diagnosticul a fost confirmat de investigații paraclinice : VSH cu valori crescute la 17b (94,5%); fibrinogen cu valori crescute la 100% din bolnavi, proteina C reactivă intens pozitivă (+++) la 83,3%. Retenție azotată, tradusă prin valori crescute ale ureei și creatininei (50%). Anticorpii ANCA: 55,5% din cazuri au avut anticorpii anti-Proteinaza 3 (c-ANCA) pozitivi, susținând diagnosticul de granulomatoză Wegener.

Radiografia toracică a evidențiat noduli pulmonari uni- sau bilaterali, în unele cazuri excavați în 33% de cazuri, aspecte confirmate și de tomografia computerizată pulmonară.

Laringofibroscopia a evidențiat existența stenozei circulare subglotice la 2b (11%).

Ultrasonografia traheală a arătat, într-un caz, prezența unor noduli calcificați și infiltrația peretelui traheal, în regiunea subglotică, cu reducerea lumenului traheal la acest nivel.

Fig. 3 Frecvența manifestărilor clinice în GW în lotul studiat



Tomografia computerizată, RMN a regiunii orbitale au evidențiat prezența unui proces pseudotumoral, inflamator, retroorbital stâng, într-un caz (5,5%).

Biopsia de mucoasa nazală a evidențiat leziuni de tip granulomatos și vasculitic doar la 2b (11%); în celelalte cazuri biopsia de mucoasă nazală a evidențiat prezența de eroziuni, ulceratii ale mucoasei, infiltrate hemoragice și inflamatorii, hiperplazie glandulară de tip mucosecretor.

Aprecierea activității bolii s-a făcut folosind scorul Birmingham de activitate a vasculitelor (BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score), iar severitatea bolii a fost apreciată după „vasculitis damage index”(VDI).

Tabelul nr. 3 Activitatea bolii după BVAS în GW

Tipul de scor BVAS	Media scorului	Limitele scorului
BVAS boală acută sau agravată	12,8	22 - 4
BVAS activitatea bolii persistentă	1,6	0 - 2

Tabelul nr. 4 Severitatea bolii după “vasculitis damage index” în GW

Tipul de scor VDI	Nr. pacienți	Limitele scorului
Scor VDI total >5	10	6 - 3
Scor VDI sistemic >2	8	3-1
Scor VDI al leziunilor critice >1	11	2-1

Prognosticul a fost apreciat folosind indicele de extindere a leziunilor (The Disease Extent Index - DEI); severitatea afectării renale, vârsta bolnavilor în momentul diagnosticului constituie alți factori de prognostic.

Indicele de extindere a leziunii a avut valoarea medie de 7,7, cu limite cuprinse între 4 – 11; bolnavii cu valori peste medie au avut prognostic prost.

Tratament

Remisiunea a fost indusă folosind ciclofosamidă cu administrare endovenoasă, în puls, în doze de 1g/m²/lună, asociat cu pulsterapie cu metilprednisolon, 250mg/zi -5zile – 6 luni. Toți pacienții au primit aceeași schemă de tratament pentru obținerea remisiunii.

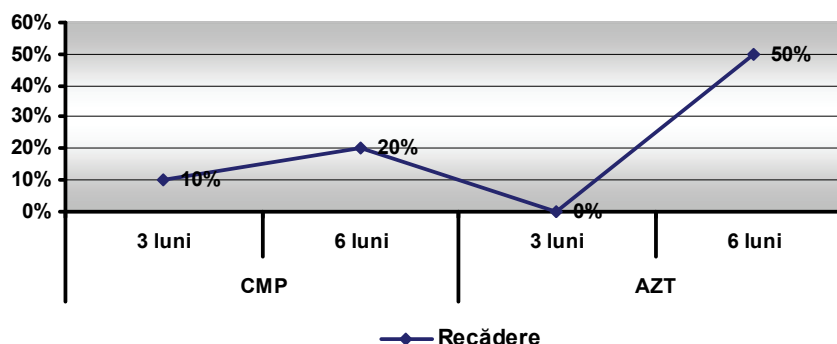
După inducerea remisiunii, bolnavii au primit tratament de întreținere:

- un grup de 10 bolnavi au fost tratați cu ciclofosamidă în administrare orală – 2 mg/kgcorp/zi timp de 1an și prednison 1mg/kg corp/zi, cu reducerea progresivă a dozelor; BVAS mediu 15,9
- un alt grup de 8 bolnavi, au fost tratați cu azatioprina per os - 2mg/kg corp/zi și prednison 1mg/kg corp/zi, cu reducerea progresivă a dozelor; BVAS mediu 9,3.

Co-trimoxazolul (160 mg trimethoprim și 800mg sulfamethoxazol administrat oral la 12 ore) a fost asociat la 12 (55,5%) din bolnavi pentru profilaxia infecțiilor de căi respiratorii, considerate factor trigger în producerea recăderilor.

Evoluție - bolnavii au fost evaluați la 1, 2, 3, 6, 12, 18 luni de la inițierea tratamentului și când au survenit recăderi.

Fig.4 Frecvența recăderilor în GW în grupul studiat



Pulsterapia asociată, ciclofosfamidă –metilprednisolon a indus remisiunea în 94,5% din cazuri. Azatioprina a fost mai puțin eficientă în prevenirea recăderilor decât ciclofosfamida (50% vs 30%), deși valorile indicelui BVAS au fost mai mari la bolnavii care au continuat terapia de întreținere cu ciclofosfamidă per os.

Recăderile au fost mai frecvente la grupul fără asocierea co-trimoxazolului: 40% în grupul cu co-trimoxazol asociat, comparativ cu 50% fără această asociere.

Recăderile au fost tratate cu aceeași schemă de tratament

Complicații

În perioada de inducere a remisiunii, s-a produs suprainfecția infiltratului pulmonar cu Moraxella – într-un caz (5,5%), ceea ce a impus asocierea de antibioterapie (Fortum 3g/zi, 7 zile și ciprofloxacina 1g per os.). Aceasta reprezintă o complicație a bolii, dar poate fi datorată și tratamentului cu ciclofosfamidă.

Alte complicații datorate bolii, care au fost observate la bolnavii evaluați au fost: insuficiența renală cronică - 4b (22%), stenoza traheală - 2 cazuri (11%) și păbușirea piramidei nazale - 2 cazuri (11%).

Efectele secundare ale tratamentului medicamentos au constat din leucopenie 4b (22,2%), osteoporoză – 6b (33%), sindrom Cushing iatrogen – 4b (22%), fibroză pulmonară - 2 b (11%). Nu s-au înregistrat modificări ale glicemiei.

6.2.5. Tratamentul bazat pe dovezi în purpura Henoch – Schönlein

Purpura Henoch-Schönlein a fost diagnosticată la 8 b (4,7%). Purpura palpabilă prezentă la toți bolnavii – 100% din cazuri, artritele prezente la 50% din bolnavi, manifestările renale la 25% din bolnavi și afectarea digestivă cu hemoragii digestive în 25% din cazuri au fost principalele manifestări clinice. Sindromul inflamator (VSH crescut în 75% din cazuri, fibrinogen crescut la 62,5% din cazuri și proteina C reactivă în 50% din bolnavi), IgA crescute în 62,5% din cazuri au fost principalele modificări de laborator. Afectarea renală s-a tradus prin hematurie și proteinurie în 25% din cazuri.

Biopsia cutanată a evidențiat depozite de complement și IgA în capilarele dermice la 2b (25%)

Tratament

Protocolul terapeutic a fost diferențiat după severitatea bolii:

- 4b cu forme ușoare de boală au fost tratați cu prednison 60 mg/kg/zi sau medrol 32mg/zi, cu reducerea progresivă a dozelor, după obținerea remisiunii clinice.
- 2b cu hemoragie digestivă (melenă) a beneficiat de tratament cu metilprednisolon 250mg/zi, 5zile, în puls, urmat de administrarea orală de prednison
- 2b cu afectare renală au fost tratați cu ciclofosfamidă 1g/m2 suprafață corporală/lună și metilprednisolon 250mg/zi – 5 zile, în puls, urmat de ciclofosfamidă 50mg/zi și prednison 1mg/kg corp/zi, pe cale orală

Durata tratamentului a fost îndelungată. Dozele mari inițiale au fost menținute până la ameliorarea simptomatologiei, după care au fost reduse treptat. Tratamentul a continuat 6 luni de la inducerea remisiunii clinice.

Evoluție - evaluarea clinică și biologică a bolnavilor s-a făcut la 1, 2, 3, 6, 12 și 18 luni de la inițierea tratamentului și la apariția recăderilor.

Rezultatele tratamentului au fost apreciate urmărind evoluția bolii, instalarea remisiunii clinice și apariția recăderilor.

Evoluția bolnavilor a fost favorabilă, cu remiterea purperei și a manifestărilor articulare la 1 lună de la inițierea terapiei la 4 bolnavi din grupul celor cu forme ușoare de boală; 1 bolnav (25%) din acest grup a avut o evoluție marcată de reapariția purperei și a manifestărilor articulare la 6 luni de la inducerea remisiunii clinice.

Bolnavii cu manifestări digestive sau renale au avut o evoluție lent favorabilă, cu remiterea semnelor clinice și biologice la două luni de la inițierea terapiei. Evoluția ulterioară a fost favorabilă.

Complicații - nu s-au înregistrat complicații ale bolii. Reacția adversă la administrarea imunosupresoarelor a fost leucopenia, notată la 2b (25%).

6.2.6. Tratamentul bazat pe dovezi în vasculitele de hipersensibilizare

La 16 bolnavi (9,5%) au fost diagnosticate alte vasculite de sensibilizare. Manifestările clinice care au orientat diagnosticul au fost: purpură palpabilă: 100% din bolnavi, artralгии: 75% din cazuri, hemoragie digestivă: 12,5%.

Confirmarea diagnosticului s-a făcut în baza următoarelor date paraclinice: VSH cu valori crescute la 56% din bolnavi; fibrinogen cu valori crescute: 43,75% din cazuri, proteina C reactivă pozitivă: 43,75% din cazuri; IgA a avut valori crescute la 18,75% din bolnavi.

Biopsie cutanată: infiltrat cu polimorfonucleare la nivelul peretelui vascular și perivascular.

Tratament

Bolnavii au fost grupați în funcție de severitatea afecțiunii lor:

- 12b au avut forme ușoare de boală și au fost tratați cu prednison 1mg/kg corp/zi; după inducerea remisiunii, dozele de prednison se scad treptat
- 1b cu manifestări digestive a urmat tratament cu metilprednisolon 250mg/zi – 5 zile, în pulsterapie; întreținerea s-a făcut cu prednison 1mg/kg corp/zi sau medrol în doze echivalente
- 3b au avut forme mai severe de boală, cu determinare renală și au beneficiat de pulsterapie cu ciclofosfamidă 1g/m2 suprafață corporală/lună asociată cu metilprednisolon 250mg/zi - 5 zile; menținerea remisiunii s-a făcut cu ciclofosfamidă 50mg/zi și prednison 1mg/kg corp/zi.

Evoluție - rezultatele tratamentului au fost apreciate în funcție de evoluția bolii, de instalarea remisiunii clinice și apariția recăderilor; bolnavii au fost evaluați la 1, 2, 3, 6, 12 și 18 luni.

În grupul bolnavilor cu forme ușoare de boală evoluția clinică a fost favorabilă, cu instalarea remisiunii clinice și biologice la o lună de la inițierea tratamentului. Evoluția ulterioară a fost favorabilă, fără apariția recăderilor pe perioada de supraveghere.

În grupul celor 4 bolnavi cu forme severe de boală, evoluția a fost favorabilă, cu remiterea semnelor clinice și de laborator în prima lună de tratament. Unul din bolnavii din acest grup a avut o recădere la 6 luni de la instalarea remisiunii clinice.

Complicații - nu s-au observat complicații ale bolii. Medicația a determinat leucopenie la 3b (32%).

6.2.7. Tratamentul bazat pe dovezi în vasculita crioglobulinemică

Vasculita crioglobulinemică a fost diagnosticată la 33 de bolnavi, reprezentând 19,7% din totalul bolnavilor evaluați. Cele mai frecvente manifestări clinice care au orientat diagnosticul au fost cutanate în 97% din cazuri, articulare în 57,5% din cazuri, renale în 45% din cazuri, neurologice în 39% din cazuri. Starea generală a fost afectată în 155 din cazuri. Crioglobulinele prezente la 100% din cazuri au confirmat diagnosticul. S-a asociat sindrom inflamator (VSH crescut la 76% din bolnavi, fibrinogen la 78,8% din bolnavi, proteina C reactivă la 33% din bolnavi). Retenția azotată a fost prezentă la 18% din cazuri. Infecția cu virusul hepatitei C s-a asociat în 36% din cazuri.

Capilaroscopia a evidențiat anse capilare filiforme spastice, cu densitate și conformație normale: 1b (3%)

Aprecierea gravității bolii, în formele asociate cu infecție cu virusul hepatitei C, s-a făcut calculând scorul Birmingham de activitate a vasculitelor. Afectările viscerale constituie factori de prognostic sever.

Tratamentul a fost diferențiat în funcție de formele clinice de boală:

- formele ușoare, cu afectare cutanată și articulară – au fost tratate cu prednison, per os, în doze de 40 - 60 mg/zi, cu reducerea progresivă a dozelor: 9b (27,2%)
- formele severe 24b (72,8%), cu determinări viscerale sau manifestări cutanate severe, au fost tratate cu:

1. metilprednisolon 250mg/zi - 5 zile, cu administrare endovenoasă, în puls, urmată de administrarea de metiprednisolon pe cale orală, cu scăderea progresivă a dozelor - 12b (50%)

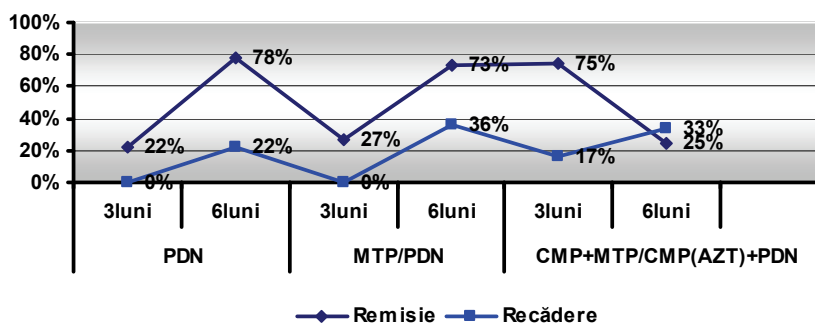
2. puls cu ciclofosamidă 1g/m²/lună și metilprednisolon 250mg/zi -5 zile, urmate fie de administrarea pe cale orală de ciclofosamidă 1mg/kgcorp/zi și prednison - 5b (41,6%), fie de administrarea orală de azatioprină 2mg/kg corp/zi – 7bolnavi (58,3%)

Asocierea cu infecția cu virusul hepatitic C a necesitat asocierea interferonului.

Pacienții au fost supravegheați pentru a surprinde efectele secundare ale medicației. Administrarea ciclofosfamidei s-a făcut sub controlul hemogramei.

Evoluție - bolnavii au fost evaluați la 1, 2, 3, 6, 12, 18 luni de la inițierea tratamentului și când au apărut recăderi. În formele ușoare de boală, prednisonul a fost eficient în 100% din cazuri în inducerea remisiunii, iar recăderile au survenit doar în 22% din cazuri. În formele severe, 75% din bolnavii tratați cu pulsterapie asociată, ciclofosamidă și metilprednisolon au intrat în remisie clinică, comparativ cu numai 27% din bolnavii tratați numai cu metilprednisolon. Recăderile au fost mai frecvente în grupul bolnavilor care au continuat terapia de întreținere cu azatioprină (57% în grupul cu azatioprină vs 40% în grupul cu ciclofosamidă)

Fig. 5. Frecvența remisiilor și recăderilor în vasculita crioglobulinemică în grupul studiat



Complicații - în grupul bolnavilor cu vasculite crioglobulinemice s-au observat următoarele complicații datorate bolii: gangrena degetelor de la membrele inferioare – 5b (15%); fibroză pulmonară și insuficiență respiratorie la 3b (9%); insuficiență renală și hipertensiune arterială secundară – 3b (9%); hemoragie digestivă superioară -1b (3%); neuropatii senzitive la 6b (18%).

Complicațiile determinate de administrarea corticosteroizilor au fost: diabet zaharat iatrogen într- un caz (3%); sd. Cushing 2 cazuri (6%); leucopenie – 7b (21%); osteoporoză – 7b (21%). Într-un caz (3%) a crescut susceptibilitatea la infecții, cu apariția unei pneumonii acute.

6.2.8. Tratamentul bazat pe dovezi în vasculita retiniană

La una din bolnave (0,6%) a fost diagnosticată vasculită retiniană bilaterală.

Bolnava a acuzat dureri oculare, scotoame și scăderea acuității vizuale la ochiul stâng. Examinările de laborator: fără sindrom inflamator (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă în limite normale), anticorpi anti-Toxocara negativi; anticorpi anti-Toxoplasma IgM negativi, anticorpi anti-Toxoplasma IgG pozitivi; anticorpi p-ANCA și c-ANCA absenți; testele serologice pentru leptospira, listeria, brucella, virusul hepatic B, virusul hepatic C și cytomegalovirus negative.

Examenul oftalmologic: acuitatea vizuală normală, polul anterior normal.

Examenul fundului de ochi: OD - aspect normal; OS - discretă estompare a conturului papilar; exudat vechi în vitrosul mijlociu; reflexul vascular alterat, aspect compatibil cu diagnosticul de vasculită retiniană periferică.

Examenul angiofluoroscopic a evidențiat, la nivelul ambilor ochi, pe traiectul ramurilor venoase, aspect discontinuu al calibrului vascular, cu difuziunea perivasculară a colorantului (aspect de vasculită retiniană periferică în fază activă).

Perimetria computerizată este normală.

RMN cerebral și al orbitei este normal.

În urma investigațiilor s-a pus diagnosticul de vasculită retiniană bilaterală și s-a indicat pulsterapie cu metilprednisolon 1g/zi, trei zile/lună. Pulsterapia a fost continuată încă 6 luni și a fost urmată de terapie orală cu medrol 16mg/zi, cu reducerea progresivă a dozelor.

Evoluția clinică a fost lent favorabilă, cu remiterea progresivă a simptomelor oculare. Examenul angiofluoroscopic efectuat în dinamică, a evidențiat persistența modificărilor vasculare la 3 luni. La 8 luni de la inițierea tratamentului, vasele retiniene au aspect angiofluoroscopic normal, fără difuziunea perivasculară a colorantului. Peripapilar se descrie o mică zonă de hiperfluorescență, interpretată ca aspect sechelar. Angio- RMN aspect normal. Bolnava a fost evaluată 2 ani de la inducerea remisiunii clinice și a avut o evoluție favorabilă, fără recăderi.

6.2.9. Tratamentul bazat pe dovezi în boala Behçet

Boala Behçet a fost diagnosticată la 16 bolnavi (9,5%) din grupul de 167 de bolnavi cu vasculite sistemice. Principalele manifestări clinice care au sugerat diagnosticul de boala Behçet au fost: afte bucale sau genitale în 100% din cazuri, manifestări cutanate în 56% din cazuri, tromboflebite în 44% din cazuri, manifestări articulare la 31% din bolnavi. Starea generală a fost interesată la 31% din bolnavi.

Investigațiile paraclinice și examenele de specialitate au evidențiat următoarele modificări: VSH cu valori crescute la 87,5% din bolnavi, anemie la 25% din bolnavi.

ECG: ischemie subendocardică : 3b (19%) și bloc atrioventricular gr.I : 1b (6,3%)

Examenul neurologic: polineuropatie senzitivomotorie 6b (38%)

Examen oftalmologic: uveită posterioară 3b (19%); iridociclită: 6b (38%); corioretinită maculară 1b (6,3%)

Asocierea aftelor bucale și genitale recurente, a patergiei, a manifestărilor cutanate de tipul pseudofoliculite, papulopustule și eritem nodos, cu uveite, iridociclite au permis diagnosticul de boală Behçet.

Indicele de leziune vasculitică a permis aprecierea gravității cazurilor evaluate. Valorile acestuia au fost cuprinse între 4 și 1, cu o medie de 2,2.

Tratament

Bolnavii au fost grupați după severitatea bolii și au primit tratament diferențiat, în funcție de aceasta. Astfel:

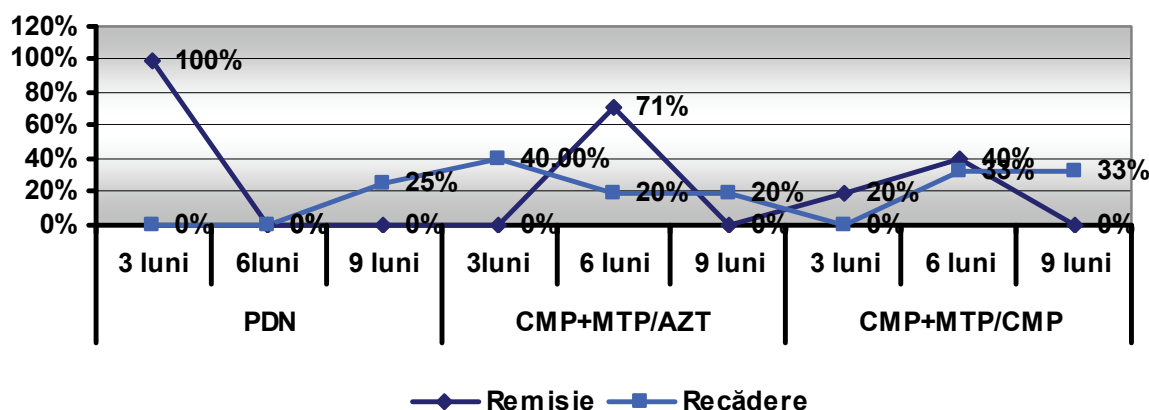
1. formele cu manifestări cutaneomucoase și articulare au fost tratate cu prednison 1mg/kg corp/zi și colchicină 1mg/zi - 4b (25%); VDI=2
2. formele cu afectare oculară de pol posterior, cu afectarea sistemului nervos central, a aparatului cardiovascular au făcut pulsterapie cu ciclofosamidă 1g/m2/lună și metilprednisolon 125mg/zi – 5 zile, urmate de administrarea orală de azatioprină 100mg și prednison - 7b (44%); VDI=4,2
3. în formele cu tromboze venoase recurente s-au administrat ciclofosamidă 1g/m2/lună și metilprednisolon 125mg/zi – 5 zile, urmate de administrarea orală de ciclofosamidă 100mg și prednison - 5b (31%); s-au asociat anticoagulante; VDI=3,8

Evoluție - evaluarea bolnavilor s-a făcut la 1, 2, 3, 6, 12 și 18 luni de la inițierea terapiei și când au survenit recăderi. În formele ușoare de boală, prednisonul a fost suficient în inducerea remisiunilor clinice, iar la 25% din bolnavii au reapărut semnele clinice de boală după 9 luni.

În formele severe, asocierea ciclofosamidei cu metilprednisolonul a fost doar parțial eficientă, remisia clinică fiind indusă doar în proporție de 66,6% din cazuri; recăderile au fost frecvente în această subgrupă, survenind la 75% din bolnavii la care se instalase remisiunea. Bolnavii tratați în faza de remisie cu azatioprină și prednison au făcut mai frecvent recăderi - 57% decât cei tratați cu ciclofosamidă și prednison – 40% (fig.6), deși valorile VDI au fost mai mari în grupul care a urmat tratament de întreținere cu ciclofosamidă.

Complicații - în grupul bolnavilor cu boală Behçet, s-a înregistrat apariția unui bloc atrio-ventricular de gradul I, ca și complicație a bolii la un bolnav (6%) și a insuficienței venoase cronice la 3b(19%). Complicațiile tratamentului au fost reprezentate de sindrom Cushing iatrogen la 4b (25%) și de osteoporoză la 5b (31%).

Fig. 6. Frecvența remisiunilor și recăderilor în boala Behçet în grupul studiat



DISCUȚII

Vasculitele sistemice reprezintă un grup mare și heterogen de entități clinicopatologice, caracterizate prin inflamația peretelui vascular; orice tip de vas poate fi afectat, ceea ce se reflectă și în varietatea mare de simptome și semne clinice.

Evoluția naturală a vasculitelor sistemice netratate este rapid progresivă, de regulă fatală, cu supraviețuire la 5 ani de numai 10%. Corticosteroizii au crescut supraviețuirea la 5 ani la 55%; creșterea ratei de supraviețuire la 5 ani a continuat după introducerea ciclofosfamidei, la 82%.

Deși este extrem de eficace, utilizarea ciclofosfamidei este grevată de efectele adverse severe ale acestui medicament: supresie medulară, infecții severe bacteriene și virale (virusul Herpes Zoster), cistită hemoragică, neoplazii, amenoree precoce.

Regimurile actuale urmăresc reducerea dozei totale de ciclofosfamidă și a duratei administrării acesteia, prin administrarea unor doze mai mari, dar pe perioade mai scurte, în pulsterapie și menținerea remisiunii cu alte imunosupresoare (azatioprină, metotrexat), cu efecte adverse mai puțin severe.

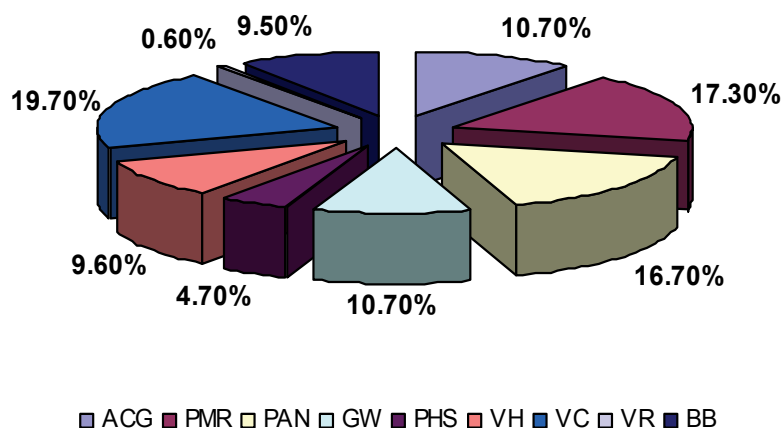
Evaluarea cu acuratețe a organelor specific afectate și determinarea severității bolii este extrem de importantă pentru o justă apreciere a schemelor terapeutice indicate. Aceasta include detectarea organelor afectate, aprecierea severității răspunsului inflamator și evaluarea consecințelor leziunilor determinate de vasculite, realizate prin determinarea indicilor de activitate a bolii (BVAS), indicele de leziune (VDI), indicele de extindere a leziunii (DEX), scorul celor cinci factori (FFS).

Rezultatele terapiei au fost apreciate din perspectiva instalării remisiunii clinice și a recăderilor și din perspectiva evoluției spre insuficiență renală cronică, spre leziuni specifice de organ cu caracter ireversibil și spre deces.

Am inclus în studiu un număr de 167 de bolnavi, diagnosticați și tratați în perioada 2000 – 2004 în Spitalul Clinic „Sfânta Maria” – secția de Medicină internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Gh. Lupu” – secția de Medicină Internă și Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor.

Pacienții au fost grupați după forma clinică de boală, iar diagnosticul a fost elaborat după simptomele și semnele clinice, modificările biochimice, imunologice și histopatologice, respectând criteriile Colegiului American de Reumatologie și modificările propuse la Chapell Hill Consensus Conference. Frecvența formelor clinice în grupul de bolnavi studiat este ilustrată în fig. 7.

Fig. 7. Distribuția pe forme clinice a cazurilor studiate



Principalele manifestări clinice au fost: articulare – 64% din cazuri, cutanate – 50% din cazuri, renale – 25% din cazuri, pulmonare – 10%, neurologice – 19%, digestive – 6,6% din cazuri. Manifestările menționate au survenit în contextul unor simptome clinice generale la 4% din bolnavi – tabelul nr.5.

Tabelul nr. 5. Frecvența principalelor manifestări clinice în lotul studiat, pe grupe de afecțiuni

Manifestările clinice	Număr bolnavi %							
	GW	PAN	VC	B.B.	ACG	PMR	VH	VR
Generale	44,5%	7%	15%	31%	11%	31%	25%	
Cutanate	61%	28,5%	97%	56%			100%	
Mucoase				100%				
Articulare	88%	32%	57,5%	31%	77,5%	89,5%	75%	
Af. Centurilor					33%	31%		
Orl	61%						33%	
Oftalmologice	11%			25%	22%			100%
Cardiace	4%		3%	12,5%				
Vasculare		10%		44%				
Pulmonare	12%	7%	12%					
Renale	61%	39%	45%				20%	
Digestive		7%	3%				33%	
Neurologice		39%	39%	6,3%	33%	3,5%		
Claud. Maseteri					22%	22%		

Anticorpii ANCA au fost determinați la 52 de cazuri, reprezentând 31% din pacienții studiați; în 27% din cazuri au fost pozitivi anticorpii anti – Proteinaza 3; anticorpii anti - mieloperoxidază au fost pozitivi de asemenea în 27% din cazuri, iar în 46% din cazuri anticorpii anticitoplasma neutrofilelor au fost negativi.

Existența sindromului inflamator a constituit un semn de boală activă și a influențat regimurile terapeutice folosite. În acest sens VSH-ul a fost crescut la 88% din cazuri, iar proteina C reactivă a fost pozitivă la 69,5% din bolnavi.

Schemele de tratament folosite au fost diferite în funcție de forma clinică de vasculită și de severitatea afecțiunii fiecărui caz în parte, de tipul și severitatea organelor afectate, de rata de progresie a bolii. Principalele regimuri terapeutice folosite în grupul de bolnavi studiat au fost:

- pulsterapie cu metilprednisolon - 42 b (25%); pulsterapie cu ciclofosamidă: 9b (5,4%); pulsterapie cu ciclofosamidă și metilprednisolon, urmată de terapie de întreținere cu ciclofosamidă și prednison: 26b (15,5%); pulsterapie cu ciclofosamidă și metilprednisolon, urmată de azatioprină și prednison, pentru întreținere: 21b (12,5%); prednison: 69b (41,6%).

Cu aceste scheme terapeutice, remisiunea clinică a fost indusă la 90% din bolnavi, iar recăderile au apărut în 23,8% din aceste cazuri. Cel mai bine au răspuns la tratament vasculitele din crioglobulinemii, arterita cu celule gigante și polimialgia reumatică, vasculitele de hipersensibilizare și vasculita retiniană. Cele mai slabe rezultate ale terapiei s-au obținut în boala Behçet. Recăderile au survenit mai frecvent în boala Behçet, vasculitele din crioglobulinemii și granulomatoza Wegener.

Ciclofosfamida administrată în pulsterapie, singură sau asociată cu metilprednisolonul a fost eficientă în obținerea remisiunii clinice, dar nu a prevenit recăderile și instalarea complicațiilor. Eficiența ciclofosamidei în inducerea remisiunii și în prevenirea recăderilor, în poliarterita

nodoasă și granulomatoza Wegener este prezentată în tabelul de mai jos, în comparație cu alte studii.

Tabelul nr. 6. Eficiența ciclofosfamidei în inducerea și menținerea remisiunii clinice, în studiul personal, comparativ cu alte studii

Studiu	Număr pacienți	Perioada de supraveghere în luni	Remisii	Recăderi
PAN - Adu și colab. 1997	54	40	63%	47%
Gayraud și colab. 1997	25	60	77%	18%
Personal	18	34	100%	38%
GW - Adu și colab. 1997	54	54	63%	47%
Guillemin 1997	50	50	89%	52%
Haubitz și colab	47	47	100%	40%
Personal	18	18	94,5%	38%

În grupul bolnavilor cu c-ANCA pozitiv recăderile au fost mai frecvente decât la bolnavii cu anticorpi p-ANCA: 60% vs 6,25%.

Insuficiența renală s-a instalat la 10% din bolnavi; ischemia periferică a survenit la 5,3% din cazuri și a determinat amputația membrului inferior la 1 bolnav; ischemia coronariană a survenit la 1% din bolnavi, iar 1,7% din bolnavi au făcut pericardită. Stenoza subglotică s-a dezvoltat la 1,2% din bolnavi, iar insuficiența respiratorie a survenit la 3% din cazuri.

Medicația a fost în general bine tolerată, efectele adverse au fost reduse: leucopenia reversibilă a fost notată în 14,3% din cazuri; la 0,6% din bolnavi, cistita hemoragică a determinat întreruperea tratamentului imunosupresor. Bolnavii tratați cu ciclofosfamidă în studiul Reinhold-Keller au făcut cistite hemoragice în proporție de 12%, sindroame mielodisplazice: 8% și neoplasme solide: 5%.

În 1,7% din cazuri corticoterapia și imunosupresoarele au determinat suprainfecții bacteriene, într-un caz cu b. Koch. Infecțiile sunt un factor major care contribuie la morbiditate și mortalitate și adesea mimează acutizarea bolii sau se prezintă cu semne atipice. În studiul Gayraud, infecțiile au fost notate în 12,9% din cazuri. Diabetul zaharat iatrogen – 0,6% din cazuri, sindromul Cushing – 7,2% din cazuri și osteoporoza - 19% din cazuri au constituit efectele secundare ale corticoterapiei.

CONCLUZII

Vasculitele sistemice sunt afecțiuni rare, cu o mare varietate și complexitate a formelor clinice de prezentare. Lipsa unor semne patognomonice, testele limitate de diagnostic fac dificilă recunoașterea și terapia lor.

Tratamentul urmărește să inducă și să mențină remisiunea clinică, aceasta cu preservarea funcțiilor organelor importante și cu minimum de efecte secundare.

În ultimii ani terapia a suferit modificări radicale prin introducerea unor regimuri terapeutice noi, care au influențat favorabil evoluția bolii, au crescut rata supraviețuirilor și au îmbunătățit calitatea vieții acestor bolnavi.

Diagnosticul celor 167 de bolnavi luați în studiu a fost stabilit pe baza unor criterii clinice, completate cu cele biologice, imunologice, imagistice și în unele cazuri și histologice, ținând cont de criteriile de diagnostic ale Colegiului American de Reumatologie și de modificările propuse la Chapell Hill, Carolina de Nord.

Rezultatele terapiei au fost apreciate pe fiecare grup de afecțiuni în parte, din punctul de vedere al instalării remisiunilor clinice, al apariției recăderilor, al interesării ireversibile a organelor și al apariției efectelor adverse.

1. În arterita cu celule gigante și polimialgia reumatică, valorile VSH, fibrinogenului și proteinei C reactive au fost criterii eficiente pentru identificarea formelor active de boală. În formele ușoare de boală, eficiența prednisonului în inducerea și menținerea remisiunii clinice a fost de 100%. Pulsterapia cu metilprednisolon nu și-a dovedit superioritatea în obținerea remisiunilor și prevenirea recăderilor.

2. Poliarterita nodoasă – anticorpii p-ANCA au fost pozitivi doar la 47,5% din bolnavii testați, iar la 42% din bolnavi, ANCA au fost negativi, sugerând lipsa de sensibilitate a acestor anticorpi în diagnosticul bolii. Indicele de leziune vasculitică este util în aprecierea severității bolii și în conducerea terapiei. Valorile mari ale VDI se corelează cu forme severe de boală. În funcție de VDI, în formele ușoare de boală, cu VDI 1,5, a fost indicat prednison, iar în formele severe, cu VDI 4,4, s-a folosit pulsterapia cu metilprednisolon sau ciclofosfamidă, urmate de prednison și respectiv ciclofosfamidă, pe cale orală. Schemele folosite au indus remisiunea clinică în toate cazurile, dar au fost mai puțin eficiente în prevenirea recăderilor, 18% din bolnavi au avut recădere. Recăderile au fost mai frecvente la bolnavii cu VDI peste 4. Ciclofosfamida este superioară prednisonului în menținerea remisiunii clinice și în prevenirea complicațiilor (22% din cazuri în grupul cu ciclofosfamidă vs 81% în grupul cu prednison). Scorul celor cinci factori (FFS) este valoros în aprecierea prognosticului bolii, valorile mai mari ale acestuia, corelându-se cu o evoluție mai severă și prognostic mai sever. Bolnavii care au asociat infecție cu virusul hepatitei B au avut o evoluție mai severă.

3. Granulomatoza Wegener – anticorpii c-ANCA au fost pozitivi în 55,5% din cazuri; prezența acestora nu este obligatorie pentru diagnostic; determinarea valorilor c-ANCA în dinamică a permis diagnosticul de remisiune și surprinderea precoce a recăderilor. Scorul de activitate a vasculitelor Birmingham este eficient în precizarea stadiilor active de boală. Pentru aprecierea severității și extinderii bolii, indicele de leziune vasculitică (VDI) și indicele de extindere a bolii (DEX) sunt valoroși, valorile mari ale acestora corelându-se cu o severitate mai mare și cu interesarea mai multor organe. Ciclofosfamida a fost eficientă în inducerea remisiunii clinice, aceasta instalându-se în 100% din cazuri. Azatioprina nu este mai eficientă în prevenirea recăderilor decât ciclofosfamida, dar are mai puține efecte secundare și reduce timpul de expunere la ciclofosfamidă.

4. Vasculitele din crioglobulinemii - pentru formele care asociază infecție cu virusul hepatitei C, activitatea și severitatea bolii pot fi apreciate folosind scorul de activitate a vasculitelor Birmingham (BVAS) și indicele de extindere a bolii (DEX). Bolnavii cu forme active, severe de boală au valori mari, peste medie, a acestor indicatori. Pentru formele ușoare de boală, prednisonul a fost suficient pentru inducerea remisiunilor, dar nu a reușit să prevină apariția recăderilor, acestea survenind în proporție de 22% din cazuri. În formele severe, asocierea ciclofosfamidei cu metilprednisolonul în pulsterapie, a fost superioară administrării metilprednisolonului singur. Azatioprina este mai puțin eficientă decât ciclofosfamida în prevenirea recăderilor.

5. Purpura Henoch-Schönlein și vasculitele de hipersensibilizare – în formele ușoare de boală, prednisonul a fost suficient pentru inducerea și menținerea remisiunii. În formele cu hemoragii digestive asociate, metilprednisolonul în puls, urmat de administrarea orală a acestui preparat a fost eficient în 100% din cazuri în inducerea și menținerea remisiunii. Afectarea renală a impus administrarea ciclofosfamidei în puls, urmată de administrarea orală. Rata recăderilor a fost mică, de 20% din cazuri.

6. Vasculita retiniană – în aceasta formă localizată de boală, VSH-ul este un indicator fidel pentru aprecierea activității bolii. Pulsterapia cu metilprednisolon este suficientă pentru obținerea remisiunii clinice și profilaxia reapariției activității bolii.

7. Boala Behçet – în aprecierea severității bolii, indicele de leziune vasculitică este deosebit de valoros, valorile mari ale acestuia corelându-se bine cu asocierea determinărilor oculare și a trombozelor venoase recurente. Pentru formele ușoare de boală, prednisonul este eficient pentru inducerea remisiunii clinice, dar nu previne apariția recăderilor. În formele severe de boală, asocierea metilprednisolon cu ciclofosfamidă în puls, este parțial eficientă, remisia instalându-se doar la 66,6% din bolnavi. Întreținerea în aceste cazuri s-a făcut cu ciclofosfamidă sau azatioprină. Ciclofosfamida este superioară azatioprinei în prevenirea recăderilor. Bolnavii cu evoluție mai severă și cu o frecvență mai mare a recăderilor au VDI cu valori mai mari, peste medie.

Medicația a fost bine tolerată. Efectele adverse au fost reduse: leucopenie reversibilă în 14,3% din cazuri, cistită hemoragică în 0,6% din cazuri, suprainfecții bacteriene în 1,7% din cazuri.

Cu toate că vasculitele sistemice sunt afecțiuni potențial amenințătoare de viață, morbiditatea și mortalitatea acestora poate fi prevenită, dacă aceste afecțiuni sunt recunoscute și tratate la timp. Diagnosticul precoce este necesar pentru instituirea la timp a terapiei, înainte de extinderea bolii și apariția complicațiilor.

Rezultatele studiului susțin conceptul unui tratament agresiv pentru formele active de boală și mai puțin agresiv pentru menținerea remisiunii. Reducerea expunerii inițiale la imunosupresoare este necesară și pentru potențialele recăderi de mai târziu, care impun reintroducerea imunosupresoarelor în doze mari.

Scorul Birmingham de activitate a vasculitei, indicele de leziune vasculitică și de extindere a leziunilor, alături de valorile VSH-ului, fibrinogenului și proteinei C reactive sunt instrumente eficiente în aprecierea activității, extinderii și severității bolii.

LISTA ABREVIERILOR FOLOSITE ÎN TEXT

ACG	arterita cu celule gigante
ADCC	citotoxicitatea celulară anticorpodependentă
ANA	anticorpi antinucleari
ANCA	antineutrphil cytoplasmic antibodies - anticorpi anticitoplasma neutrofilelor
AR	artita reumatoidă
BACNS	angiopatia benigna a sistemului nervos central
BB	boala Behçet
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
C	complementul
C3a, C5a	fractiile de complement
CH50	complementul hemolitic 50
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CIC	complexe imune circulante
CMP	ciclofosamidă
DEI	Disease Extent Index
ECG	electrocardiogramă
EMG	electromiograma
FFS	Five-Factor Score
FR	factor reumatoid
FvW	factorul von Willebrandt
GW	granulomatoza Wegener
HBV	virusul hepatitei B
HCV	virusul hepatitei C
HIV	virusul imunodeficienței umane
HLG	hemoleucogramă
HTA	hipertensiune arterială
IACNS	angiita izolată a sistemului nervos central
ICAM	InterCellular Adhesion Molecule
IFN-alfa	interferonul alfa
IgA	imunglobulia A
IgG	imunglobulina G
IgM	imunglobulinaM
IL-1	interleukina 1
INF-gama	interferonul gama
IRC	insuficiența renală cronică
IRp	Insuficiența respiratorie

LBA	lavaj bronhoalveolar
LES	lupus eritematos sistemic
MMF	micophenolat mofetil
MPA	poliangeita microscopică
MPO	mieloperoxidaza
MTP	metilprednisolon
PACNS	angiita primară a sistemului nervos central
PAF	factorul de activare plachetar
PAN	poliarterita nodoasă
PDN	prednison
PMN	polimorfonucleare
PMR	polimialgia reumatică
PSH	purpura Henoch-Schölein
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SNC	sistemul nervos central
SNP	sistemul nervos periferic
TAC	tomografia axial computerizată
TcD4	limfocite T helper
TLC _o	factorul de transfer gazos prin membrana alveolocapilară
TNF alpha	factorul de necroză tumorală alpha
VC	vasculita din crioglobulinemii
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VDI	Vasculitis Damage Index
VR	vasculita reumatoidă
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor

BIBLIOGRAFIE

1	Bacon PA	Therapy of vasculitis. J Rheumatol 1994;21:788-790.
2	Exley A.R., Bacon P.A., Luqmani R. A., Kitas G.D., Carruthers D.M., Moots R	Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI) , British Journal of Rheumatology, 1998; 37: 57 -63
3	Fauci A.S.	The vasculitis syndromes - in Harrison- Principles of internal medicine', 12 Ed. 1991; 291:1847-1856.
4	Gross W.L., Trabant A, Reinhold -Keller	Diagnosis and evaluation of vasculitis, Rheumatology 2000; 30;245-252
5	Gordon M, Luqmani RA, Adu D et al.	Relapses in patients with a systemic vasculitis Q J Med 1993; 86: 779 - 789
6	Horvat JR, Hoffman GS	Systemic vasculitis: Pitfalls in diagnosis and treatment. Hospital Med, 1997; 33: 10-28
7	Hunder G	Vasculitis: Diagnosis and terapy. Am.J.Med., 1996., 100 (2A).
8	Jayne D.	Evidence-based treatment of systemic vasculitis, Rheumatology: 39, 585 - 595
9	Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM	ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis, QJ Med. 1995; 88: 127 -133
10	Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al.	Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994; 37;187-192
11	Katz P, Fauci AS.	Systemic vasculitis. In Frank MM, Samter M, eds Samter's Immunologic disease, 5th ed Boston: Little, Brown, 1995: 849 - 864
12	Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J., Janssen B.A., Pall A., Emery P, Savage C., Adu D.	Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in system necrotizing vasculitis, QJ Med,:87: 671-678
13	Roane DW, Griger DR	An approch to diagnosis and initial management of systemic vasculitis. AFP Med, 1999
14	Robert M. Valente, Stephen Hall, J. Desmond O'Duffy, Doyle L. Conn	Vasculitic Syndromes, In Kelley WN,ed.- Textbook of Rheumatology, 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001, 1079 - 1132
15	Watts R.A., Scott D.G.I., Pusey C.D., Lockwood C.M.	Vasculitis - aims of therapy . An