



**VASCULITELE
SYSTEMICE
ALE VASELOR MICI**

**Denumirea vasculitelor adoptată de Conferința Internațională de
Consens al Nomenclaturii Vasculitelor de la Chapel-Hill 2012
(International Chapel Hill Consensus Conference on the
Nomenclature of Vasculitidis – CHCC 2012)**

Vasculitele vaselor mici

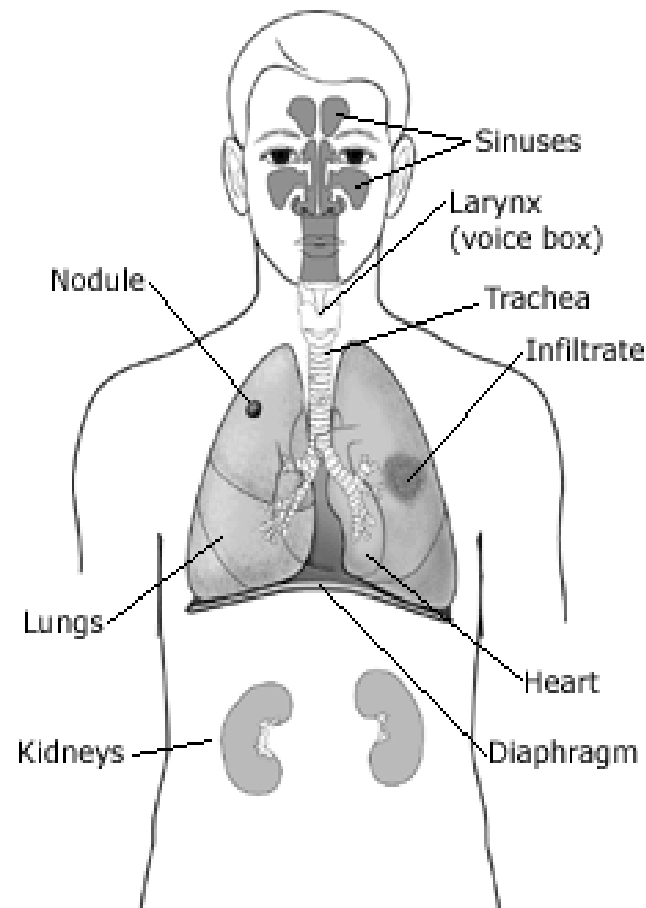
Vasculitele ANCA – asociate

- *Poliangiita microscopică*
- *Granulomatoza cu poliangiită (Wegener)*
- *Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (Churg-Strauss)*

Vasculite cu complexe imune

- *Boala cu anticorpi anti – membrană bazală glomerulară (anti GBM)*
- *Vasculita crioglobulinemică*
- *IgA- vasculita (Henoch-Schoenlein)*
- *Vasculita hipocomplementemică urticarială (anti-C1q vasculită)*

Vasculitele ANCA – asociate



Vasculitele ANCA – asociate

- *Poliangiita microscopică, Granulomatoza cu poliangiită (Wegener), Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (Churg-Strauss)*
- Sunt membrii unui grup din cauza prezenței manifestărilor clinico-paraclinice comune:
 - Afectarea preferențială a vaselor mici (arteriole, capilare, venule)
 - Leziuni glomerulare similare (semilune, necroză focală, modificări pauci-umune)
 - Tendința la prezența a sindromului pulmo-renal
 - Prevalența crescută a anticorpilor ANCA

Granulomă necrotizantă

- Sinusită
- Stenoză subglotică
- Noduli pulmonari
- Pseudotumor orbital

Wegener

MPA

- Capilarită pulmonară
- Glomerulonefrită
- Neuropatie sensorială
- Mononeurită multiplex

Churg-
Strauss

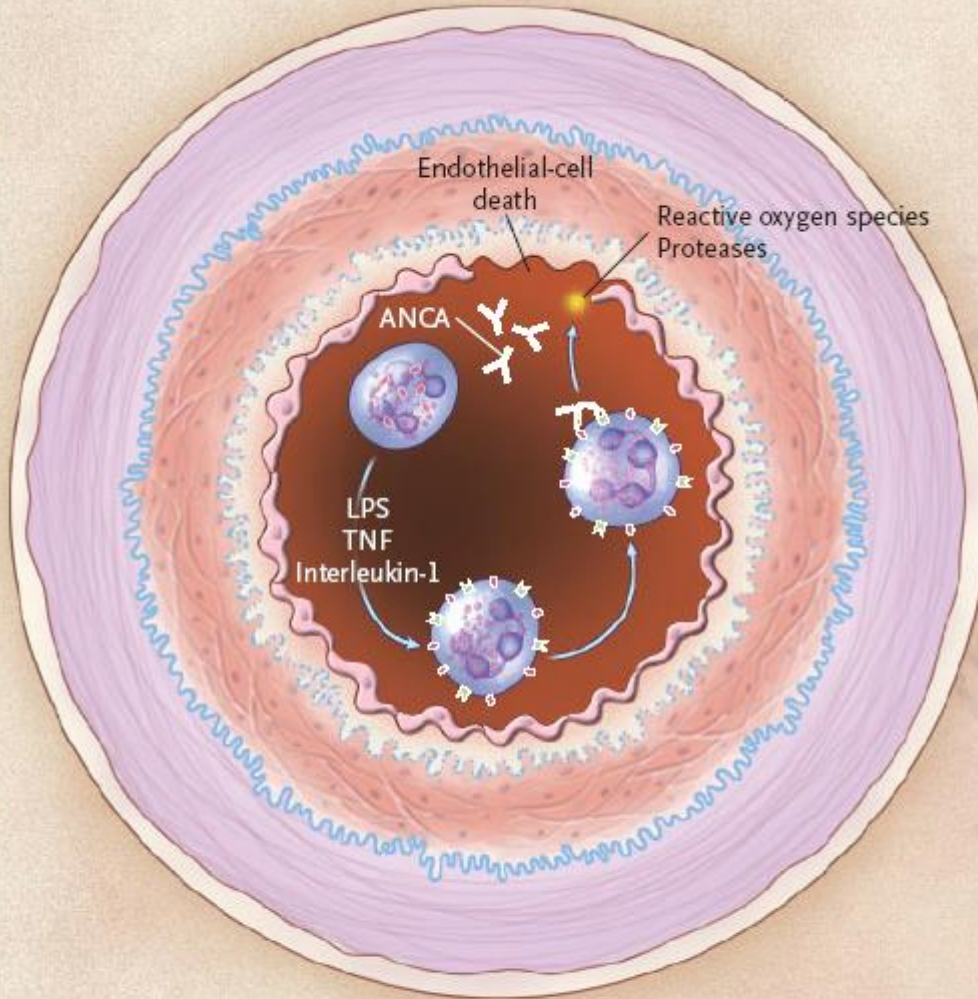
Hypereosinophilia

- Astma
- Infiltrate pulmonare
- Miocardită

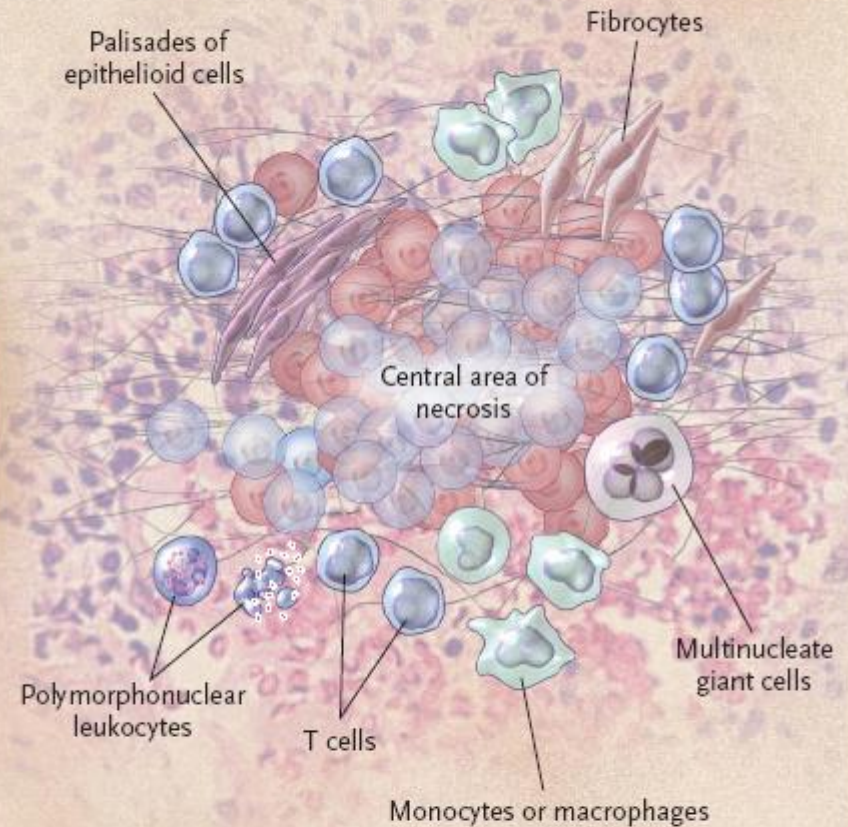


**GRANULOMATOZĂ CU
POLIANGIITĂ
(VASCULITA WEGENER)
(GP)**

Vasculitis



Granuloma



Spectrum of Wegener's Granulomatosis.

The pathogenic mechanisms of the vasculitis (left) — which are related to the role of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) — are well established. The principal cell involved is the polymorphonuclear leukocyte. By contrast, the granuloma (right) presents a variable histologic picture involving multiple types of cells whose specific roles are not clear. LPS denotes lipopolysaccharide.

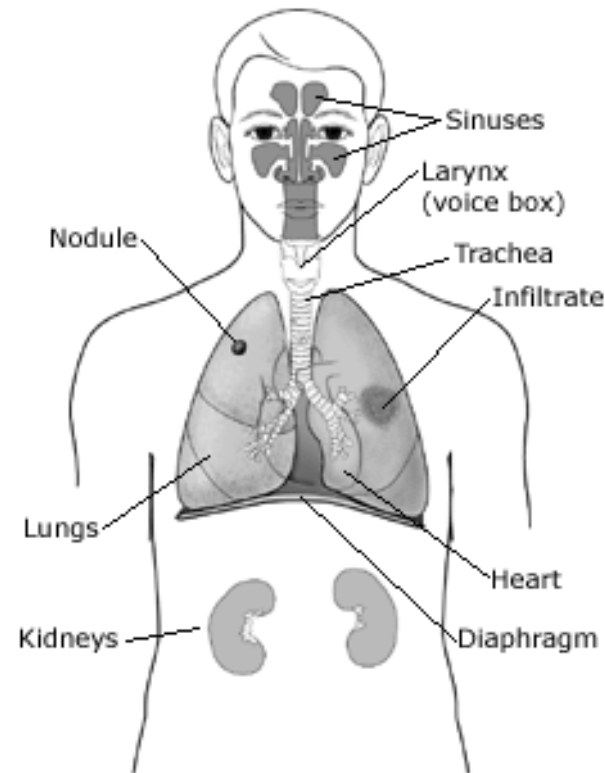
GP: Epidemiologia

- GP afectează aproape egal ambele sexe
- Se înregistrează la pacienții de orice vârstă (media 41 ani; variații între 9 și 78 ani)
- Mai frecvent se observă la rasa albă (97%)
- Prevalența GP a fost estimată la aproximativ 3 cazuri la 100 000 persoane (e posibilă subestimarea prevalenței)

GP: Tabloul clinic

Triada clasică:

- Afectarea căilor respiratorii superioare
- Afectarea căilor respiratorii inferioare
- Afectarea renală



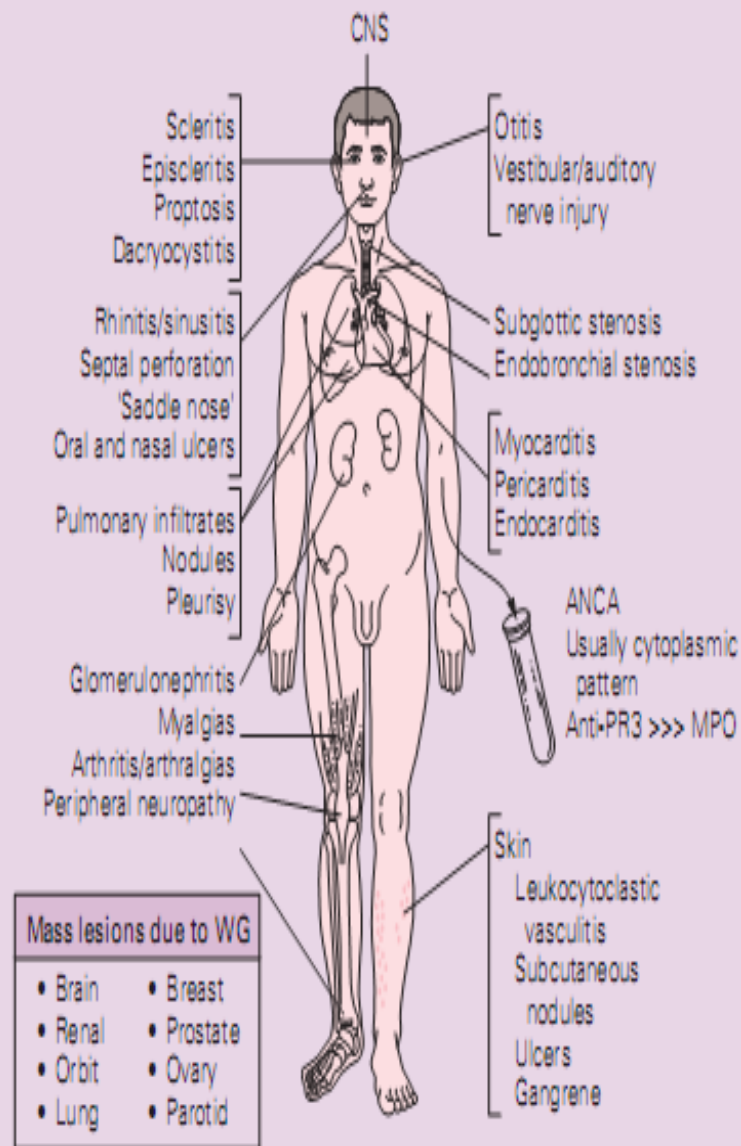
Manifestările clinice

- Simptoame constituționale

Afectarea:

- Cutanată
- Neurologică
- Oculară
- Gastrointestinală
- Pulmonară
- Tractului respirator superior
- Renală
- Cardiovasculară
- Musculoscheletală

INDIVIDUAL ORGAN SYSTEM INVOLVEMENT IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS



Manifestările constituționale

Sunt cronice, dar nespecifice

- Febră, transpirații nocturne
- Fatigabilitate, somnolență, apatie
- Inapetență
- Scăderea masei corporale

Tractul respirator

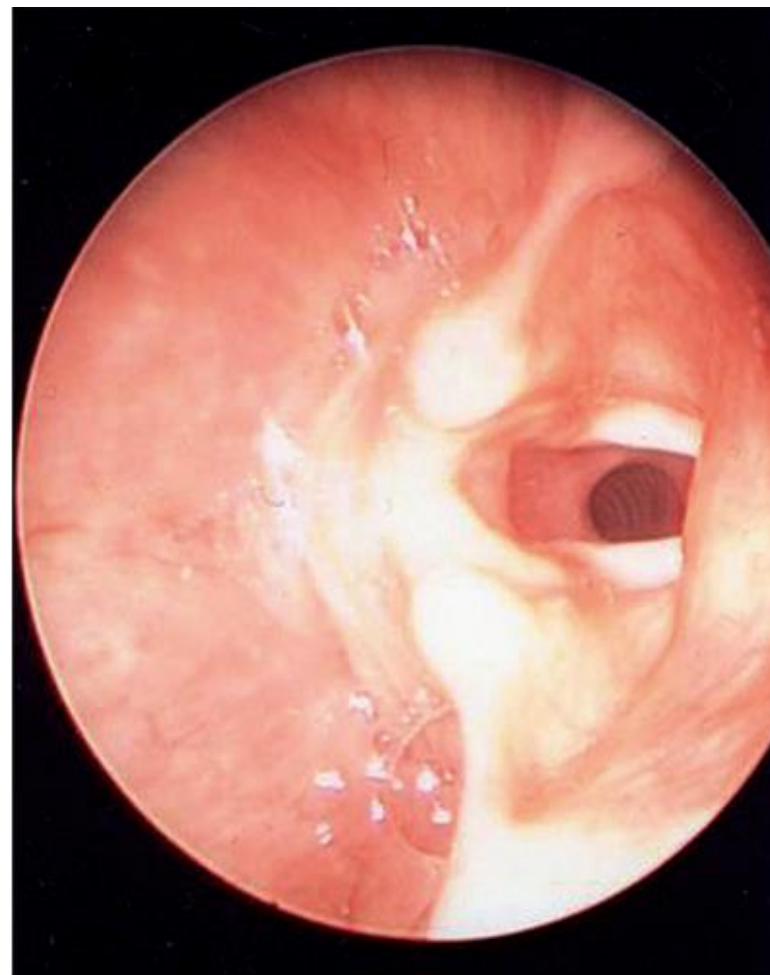
- **Superior**

- Eliminări purulente nasale
- Ulcerații nasale cu epistaxis / necroză/perforare a septului nasal
- Deformarea nasului în „șa“
- Otită media / hipoacuzia
- Inflamația traheală și scleroza subglotică: stridor și stenoze căilor respiratorii

Deformarea specifică a nasului



Stenoza regiunii subglotice



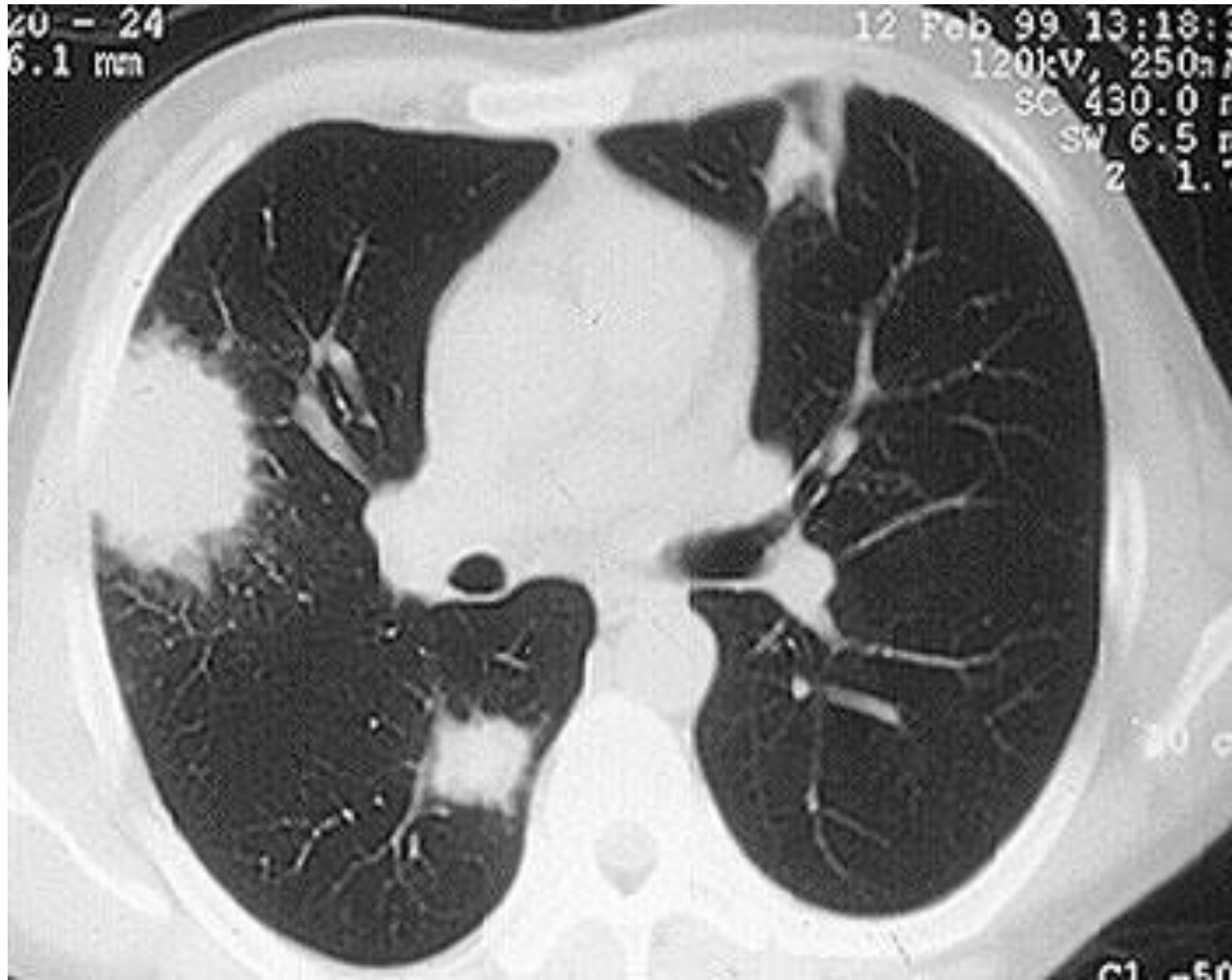
Tractul respirator

- **Inferior**

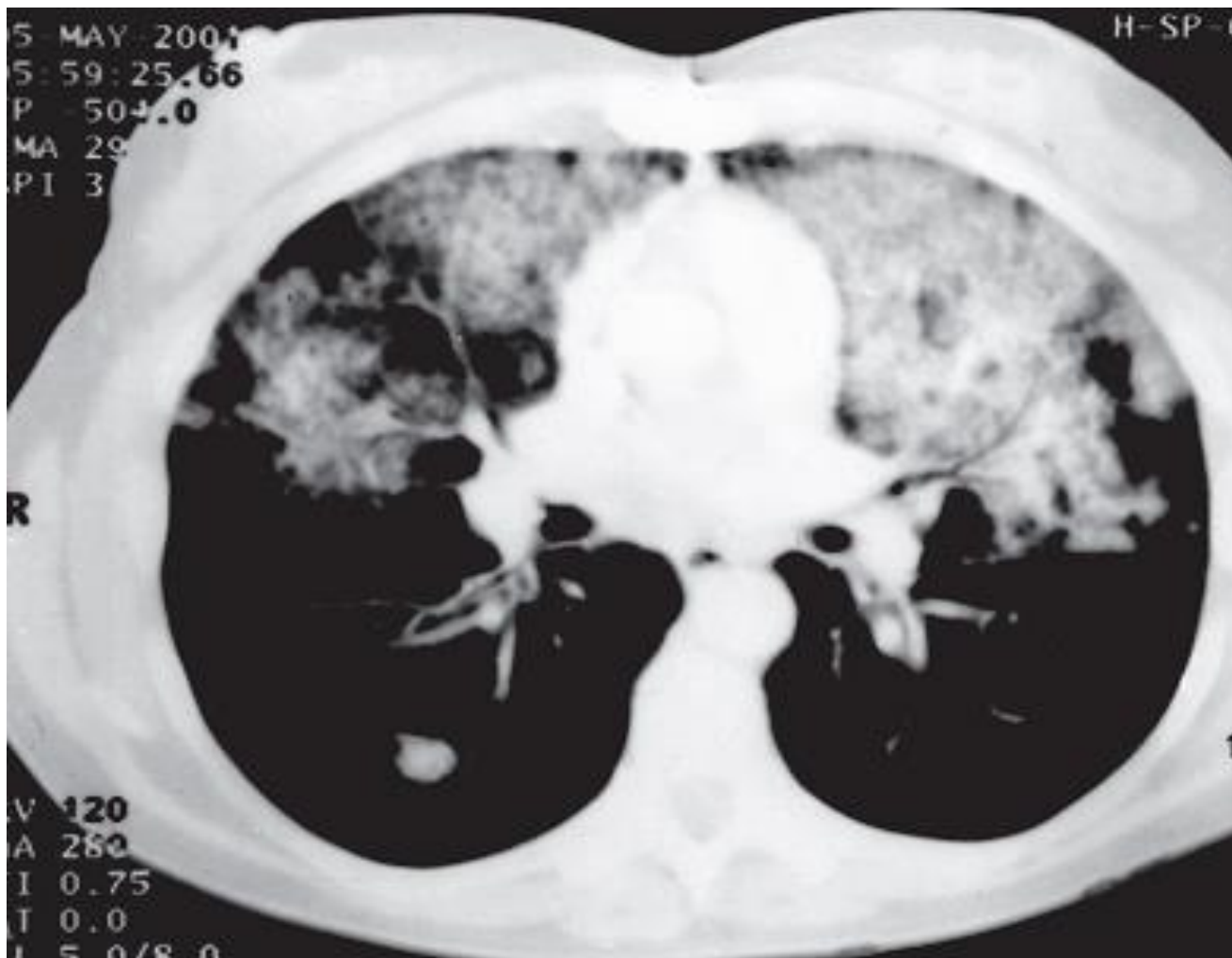
- Infiltrate pulmonare focale, noduli
- Leziuni cavitare
- Hemoragii pulmonare masive sau hemoptizie - cauzate de capilarita alveolară



Noduli la CT



Hemoragie pulmonară



Afectarea renală

- 80% dintre pacienți dezvoltă glomerulonefrită
- Afectarea renală poate să manifeste prin glomerulonefrită rapid-progresantă, rezultând în insuficiența renală (netratați acești pacienți au o durată de viață pînă la 5 luni)
- 42% dintre pacienți cu GP dezvoltă insuficiență renală cronică
- GN se caracterizează prin:
 - Necroză fibrinoidă focală
 - Formarea semilunelor – predictor de progresie rapidă spre insuficiență renală
 - Absența/paucititatea de depozite Ig/C3/C4

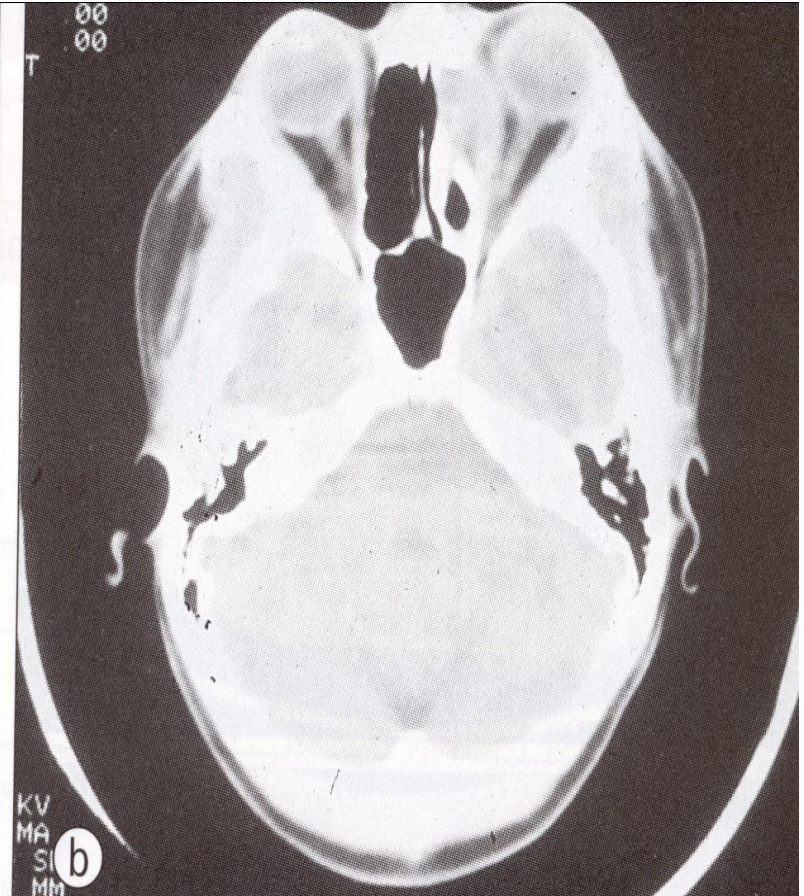
Manifestări oculare

- Conjunctivită
- Episclerită, sclerită
- Uveită
- Vasculita nervului optic
- Ocluzia arteriilor retiniene
- Ocluzia ductului nasolacrimonial
- Proptoză

Sclerită



Proptoza



Manifestări cutanate

- Manifestările cutanate sunt variate și nespecifice, afectează mai frecvent membrele inferioare
- Purpura palpabilă sau ulcere cutanate (45%); ulcerațiile pot se agrava pînă la pyoderma gangrenosum
- Peteșii, vesicule, pustule, bule hemoragice, livedo reticularis, necroze digitale etc.



Manifestări orale:

- a) ulcere dolore ale limbii
- b) fenomenul „strawbery gums“ cauzat de inflamația gingivală





- **Manifestări neurologice**

- Mononeuritis multiplex cauzată de inflamația arteriolelor mici epineurale arterioles contribuind la ischemie neurală
- Polineuropatie sensorimotorie
- Pareza nervelor craniene

- **Afectări digestive**

- Ulcerații ischemice
- Perforari
- Invaginare intestinală
- Pancreatită

Manifestări musculoscheletale

- Mialgii
- Artralгии, de obicei, poliarticulare și simetrice cu afectarea articulațiilor mici și medii
- Artrite cu afectarea predilectă a articulațiilor mari, dar rareori cu caracter deformant

Criteria diagnostice (ACR, 1990)

- Schimbări inflamatorii a cavității nasale și bucale (ulcere dureroase sau nedureroase, eliminări nasale purulente și/sau hemoragice)
- Modificări Rg în pulmoni (noduli, infiltrate fixe, cavități)
- Modificări în sedimentul urinar (hematurie sau cilindri hematici)
- Rezultatele biopsiei (granuloame, vasculită leucocitoclastică și necroză)

Pentru un diagnostic veritabil sunt necesare cel puțin 2 criterii.

Diagnosticul pozitiv

Modificările paraclinice, ca și în altele vasculite, sunt în marea majoritate nespecifice, dar importante pentru aprecierea activității bolii și a stării funcționale ale organelor afectate!

- **Hemoleucograma:** anemie normocromă, leucocitoză neutrofilă, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor
- **Cercetarea biochimică a serului:** creșterea proteinei C reactive, ureei, creatininei
- **Urograma:** hematurie și cilindri hematici
- **Cercetări imune:** uneori factor reumatoid pozitiv, depistarea anticorpilor ANCA

Diagnosticul pozitiv

Modificări specifice

- Depistarea c-ANCA clasice (reacția ELISA pozitivă pentru proteinaza 3) cu specificitate 98%
- Unii pacienți cu GPA pot expresa ANCA perinucleară (p-ANCA) specifică pentru mieloperoxidază (MPO)
- Biopsia din zonele afectate

Biopsia

- Modificări bioptice specifice se consideră triada - **vasculită, granuloma și zone mari de necroză**
- Se prelevează din:
 - Sinuse
 - Nas
 - Palatul dur
 - Rinichi (glomerulonefrită cu semilune)
 - Pulmoni (numai secții mari de țesut pulmonar obținut prin toracoscopie sau prin biopsie deschisă a pulmonilor)



POLIANGIITA MICROSCOPICĂ (MPA)

Poliangiita Microscopică (MPA)

- MPA pentru prima dată a fost descrisă ca nozologie separată de Davson și al. în 1948 ca un subgrup al poliarteriitei nodoase cu prezența glomerulonefritei necrotizante segmentale.

Definiția

Chapel Hill International Consensus Criteria definește MPA astfel:

- *Vasculite necrotizantă cu puține depozite imune sau lipsa lor, predominant afectând vasele mici (ex. capilarele, venulele, arteriolele)*
- *Poate fi prezentă arterita necrotizantă a arterelor mici și medii*
- *Este comună glomerulonefrita necrotizantă*
- *Capilarita pulmonară frecvent se dezvoltă*
- *Inflamația granulomatoasă este absentă.*

MPA: Manifestări clinice

- *Debutul* poate fi insidios cu artralгии sau hemoptizii, care poate preceda cu luni apariția manifestărilor sistemice
- *Manifestările generale* cele mai frecvente sunt febra și alterarea stării generale

MPA: Afectarea renală

- Suferă 100 % dintre pacienți
- Leziunile renale în MPA sunt de tipul glomerulonefritei necrotizante
- Leziunile renale sunt practic similare celor din GPA, manifestate prin sindrom nefritic acut
- Insuficiența renală este prezentă de la început la majoritatea pacienților și progresează rapid în absența tratamentului adecvat

MPA: Afectarea ureterală

- Stenoze ureterale inferioare, uni- sau bilaterale
- Mai rar, stenoze pieloureterale
- Stenozele sunt cauzate de vasculita pereților ureterali sau a grăsimii periureterale
- Se manifestă prin dureri abdominale și/sau anurie, uneori sunt asimptomatice
- Pot rezulta în insuficiență renală postrenală (obstructivă)

MPA: Afectarea pulmonară

- Este specifică MPA și se înregistrează la jumătate dintre pacienți
- Hemoragie alveolară difuză (HAD) este cea mai severă manifestare dintre cele pulmonare
- Manifestările clinice variază de la dispnee ușoară și anemie pînă la hemoragie masivă pulmonară cu hipoxie cu un debut acut
- Histopatologic e specifică capilarita pulmonară

Hemoragie pulmonară în MPA



MPA: Alte manifestări clinice

- Artralgii, mialgii
- Purpura și alte erupții cutanate
- Diaree, dureri abdominale, hemoragii digestive
- Sinuzită, dureri faringiene, ulcerații bucale
- Episclerită
- Afectarea SNP și SNC
- Pericardită, miocardită

MPA: Manifestări clinice

Manifestări clinice	Frecvența
Simptome constituționale	76-79
Febră	50-72
Afectarea renală	100
Artralgii	28-65
Purpura	40-44
Afectarea pulmonară	50
Afectarea neurologică	28
Afectarea organelor ORL	32

MPA: Diagnostic

- **Hemoleucograma:** anemie normocromă, normocitară, uneori eosinofilie (15%), VSH crescut
- **Cercetarea biochimică a serului:** creșterea proteinei C reactive, ureei, creatininei
- **Urograma:** hematurie și cilindri hematici, proteinurie
- **Cercetări imune:** factorul reumatoid pozitiv (50%), mai rar ANA pozitivi (20%), depistarea anticorpilor ANCA

MPA: Diagnostic

- Depistarea ANCA (75%) de tip **p-ANCA, antiMPO** (60%), mai rar c-ANCA, antiPR3 (15%)

! Titrurile ANCA indică și pronosticul bolii

MPA: Diagnostic


- Probleme în diagnostic
 - Prezentare clinică variabilă (predominarea afectării renale)
 - Semne histologice nespecifice (absența granulomului)
 - Asocieră imperfectă cu prezența p-ANCA (anti-MPO); c-ANCA (anti-PR3) poate fi prezentă la unii pacienți cu MPA

Prognosticul

Poate fi estimat prin scorul **FFS** (five factors score), aplicabil și pentru PAN și GEPA:

- Proteinuria > 1 gr/24ore
- Creatinina serică > 1,5 mg/dl
- Cardiomiopatie
- Afectare digestivă severă
- Afectarea SNC

Mortalitatea la 5 ani este de 12% în absența oricărui criteriu de gravitate; constituie 26% la prezența unui criteriu și atinge 46% la prezența 2 și mai multe criterii.



**GRANULOMATOZĂ
EOSINOFILICĂ CU
POLIANGIITĂ
(CHURG-STRAUSS)
(EGPA)**

Granulomatoză Eosinofilică cu poliangiită (Churg-Strauss)

- *Inflamație hipereozinofilică ce implică frecvent tractul respirator, cu vasculită necrotizantă preferențial la nivelul vaselor mici și medii, asociată cu astm și eozinofilie.*
- *ANCA sunt mai frecvenți atunci când este prezentă glomerulonefrita.*

EGPA: Particularități clinice

- EGPA se caracterizează cu trei faze distincte
 1. Prodromală, dominată de manifestări alergice și astm bronșic
 2. Perioada cu prezența eosinofiliei și a infiltratelor pulmonare, care poate preceda diagnosticul de vasculită cu 3-7 ani
 3. Vasculita sistemică cu manifestări generale (febra, alterarea stării generale) și specifice bolii

EGPA: Afectarea pulmonară

- **Astmul bronșic** debutează în jurul de 40 ani, este deseori sever, necesită corticoterapie inhalatorie sau sistemică; precede semnele vasculitei cu pînă la 10 ani
- **Infiltrate pulmonare cu eosinofile** apar în 30-70%, pot fi uni- sau bilaterale, sunt labile și migratorii
- **Pleureziele** se observă în 20-30% dintre cazuri, uni- sau bilaterale, cu caracter de exudat, bogat în eosinofile (mai mult de 80%), iar biopsia pleurală poate demonstra vasculita
- **Hemoragia pulmonară** se datorează capilaritei pulmonare, se manifestă prin hemoptizii, infiltrate, anemie; uneori pentru diagnostic sunt necesare CT și lavajul bronho-alveolar

EGPA: Afectarea renală

- Afectarea renală în EGPA este rară (15-20%)
- Este similară cu cele din MPA și GPA – glomerulonefrită rapid-progresantă
- Se asociază cu prezența antiMPO și are un prognostic nefavorabil
- Au fost descrise și stenoze ureterale.

EGPA: Afectarea neurologică

- **Afectarea neurologică periferică** afectează 50-75% din pacienți. Sunt prezente dureri cu arsură și parestezii, care preced tulburările sensitive sau/și motorii. Afectează predilect membrele inferioare, mai rar cele superioare și nervii cranieni.
- **Afectarea sistemului nervos central** să întâlnește mult mai rar (8%). Se pot produce accedente cerebrale, hemoragii, epilepsie, tulburări cognitive.

EGPA: Afectarea cutanată

Manifestările cutanate se observă la 40-70% dintre pacienți și se datorează granuloamelor și/sau vasculitei.

- Purpura palpabilă este înregistrată la 50% dintre pacienți;

Mai rar:

- Noduli (pe scalp, degete, cot)
- livedo reticularis
- sindromul Raynaud
- gangrene digitale



EGPA: Afectări digestive

- Apar la 30% dintre pacienți
- Se dezvolt datorit vasculitei sau/și granuloamelor ale mucoasei digestive, uneori cu aspect pseudopolipoid

Se manifestă prin:

- dureri abdominale
- grețuri, vome
- melenă, steatoree
- ulcere, perforări

EGPA: Afectări cardiace

- *Afectarea cardiacă* are o frecvență variabilă, dar evoluție gravă
- Se afectează pericardul (pericardită, rareori exudativă), miocardul (granuloame sau infiltrate cu eozinofile), coronarele (rar - stenoze, microaneurisme, tromboze)
- Insuficiența cardiacă instalată este, de obicei, severă și progresează rapid.

EGPA: Afectări ale aparatului locomotor

- artralгии,
- mialгии,
- rar - artrită articulațiilor mari, nonerozivă.

EGPA: Afectări organelor ORL

- sinusită
- rinită
- polipoză sinusală
- Prognosticul este mai bun comparativ cu GPA.

EGPA: Afectări oculare

- uveită,
- vasculită retiniană,
- noduli conjunctivali,
- pseudotumori retroorbitale,
- neurita n. optic.

EGPA: Diagnostic

- **Hemoleucograma:** eosinofilie marcată, anemie, VSH crescut
- **Cercetarea biochimică a serului:** creșterea proteinei C reactive; majorarea ureei, creatininei în cazuri cu afectarea renală
- **Urograma:** hematurie și cilindri hematici, proteinurie în caz de afectare renală
- **Cercetarile imune:** ANCA se depistează în 60% dintre cazuri, mai frecvent p-ANCA (antiMPO)

EGPA: Diagnostic

- Lavajul bronhoalveolar depistează lichid bogat în eozinofile
- Radiografia pulmonilor poate observa infiltrate migratorii, bilaterale

EGPA: Diagnostic

Biopsia

Se pot observa 3 tipuri de leziuni, dar care rare ori se gasesc simultan:

- Vasculită necrotizantă ale arterelor și venelor de calibru mic, cu leziuni segmentare și infiltrat bogat în eosinofile
- Infiltrat tisular cu eozinofile
- Granuloame extravasculare, constituite dintr-un centru necrotic și o coroană din celule epitelioid

Criteria de diagnostic (ACC, 1990)

1. Astm bronșic
 2. Eozinofilie $>10\%$
 3. Mono-sau polineuropatie
 4. Infiltrate pulmonare labile
 5. Sinizită (dureri sau opacități sinusale)
 6. Histologic – eozinofile extravascular.
- Pentru diagnostic sunt necesare minimum 4 criterii.

TABLE IV. Clinical features of the medium- and small-vessel vasculitides

	WG	MPA	CSS	PAN
Sinus disease	+++	-	++	-
Subglottic stenosis	++	-	-	-
Asthma	-	-	+++	-
Pulmonary nodules	+++	+	+	-
Cavitary lung disease	++	-	-	-
Alveolar hemorrhage	++	++	+	-
Glomerulonephritis	+++	+++	+	-
Renal artery involvement	-	-	-	++
Neuropathy	+	+	++	+++
Cardiac involvement	+	+	++	+
Granuloma formation	+++	-	++	-
Eosinophilia	-	-	+++	-
ANCA positivity	+++	+++	+	-
Microaneurysm formation	-	-	-	++

Tratamentul vasculitelor ANCA

- Netratate se caracterizează cu un pronostic foarte rezervat
 - 90% decedează în primii 2 ani
 - Cauza principală a decesului este stadiul terminal al insuficienței renale

Principiile tratamentului

- Educația pacientului
- Tratament nemedicamentos
- Tratament medicamentos
- Metode extracorporale
- Profilaxia complicațiilor, cauzate de terapia medicamentoasă

Tratamentul nemedicamentos

- Interzicerea vaccinării
- Dieta hipoalergică, hiposodată
- Evitarea stresului, supraefortului, suprarăcelii
- Metode contraceptive eficace
- Sanarea focarelor de infecție

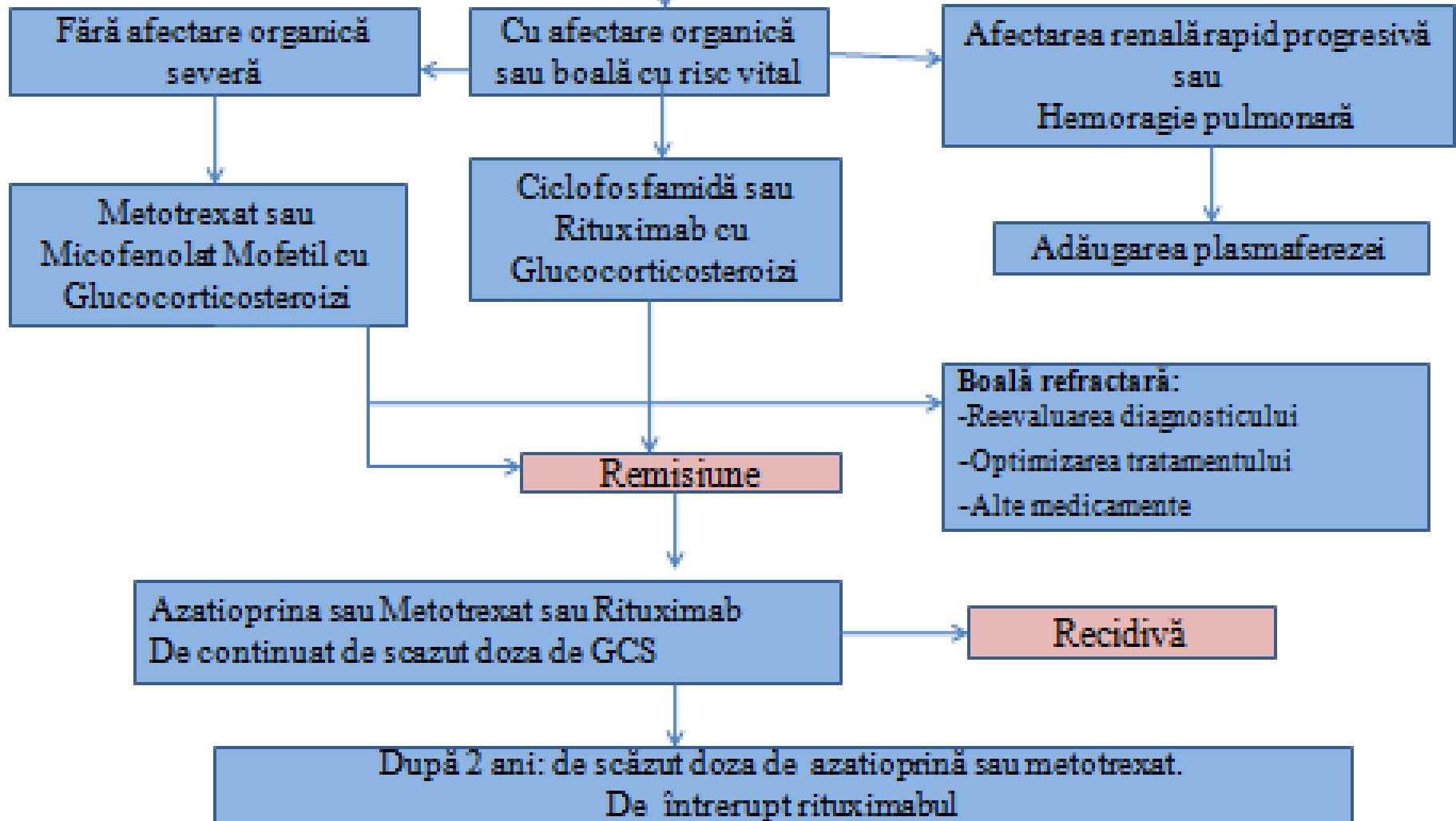
Tratamentul medicamentos

- **Imunosupresoarele citostatice** (de elecție – Ciclofosfamida; Metotrexatul, Azatioprina, Mofetil micofenolat, Leflunomid)
- **Corticosteroizii**
- **Terapia biologică** (Rituximab) în cazuri refractare

Tratamentul vasculitelor ANCA

- **Tratamentul medicamentos este compus din 3 faze:**
 - Inducerea remisiunii
 - Menținerea remisiunii
 - Tratamentul recidivelor

Diagnosticul primar stabilit de Vasculita ANCA-asociată



Tratament

- **Inducerea remisiunii:**
 - Ciclofosfamid 2mg/kg în zi, po x 3-6 luni
[sau 15 mg/kg, i/v, fiecare 2 săpt x3, apoi fiecare 3 săpt. x 6-12 luni]
 - Prednisolon 1mg/kg în zi per os sau puls terapia
- **Mentținerea remisiunii** (minimum 2 ani)
 - Metotrexat 10-25 mg în săpt. po + folați
 - Azatioprina 2mg/kg în zi, po
 - Mycophenolate mofetil 1.5 g în zi, po
 - Leflunomide 20-30 mg în zi, po

Metode extracorporale

- **Plasmafereza** (4l/zi, 7-10 zile), ameliorează pronosticul hemoragiilor pulmonare. Pentru a preveni agravarea hemoragiei se recomandă de a folosi ca substituent nu numai albumina, dar și plasmă proaspăt congelată
- **Hemodializa** este rezervată pacienților cu insuficiență renală terminală

Profilaxia complicațiilor

- **Toxicitatea gonadală** a Ciclofosfamidei: la femei – agoniștii gonadotropinreleasing hormone; la bărbați – crioconservarea lichidului seminal
- **Mielotoxicitatea** – monitorizarea hemoleucogramei la fiecare 1-2 săpt. În caz de leucopenie – inițierea tratamentului profilactic antifungic (Fluconazol) și anti Pneumocystis carinii (Trimetoprim/sulfametoxazol)

Profilaxia complicațiilor

- **Cistita hemoragică**, indusă de Ciclofosamid, poate fi prevenită prin hidratare abundentă în ziua perfuziei și indicarea uromitexanului (Mesna)
- Profilaxia **ulcerelor tractului digestiv** (inhibitorii pompei de proton), **hepatotoxicității** (hepatoprotectoare)
- Profilaxia **osteoporozei**

Concluzii

- Vasculitele ANCA-asociate sunt rare, dar cu potențial de risc vital
- Vasculitele ANCA-asociate se prezintă cu sindromul pulmono-renal și posibil alte manifestări sistemice neurologice, oculare și cutanate
- MPA și GPA sunt dificil de diferențiat când tabloul clinic este incomplet
- EGPA pare a fi o nozologie mai distinctă
- Tratamentul este similar și indicat precoce deseori efectiv
- Recidivele rămân una dintre problemele serioase

Algoritmul diagnostic al vasculitelor vaselor mici

Vasculită suspectă (sindromul pulmonorenal, purpura, neuropatia)

