

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ

**CONSIDERAȚII CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ASUPRA  
VASCULITELOR SISTEMICE CU DETERMINĂRI  
PULMONARE**

**REZUMAT**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:  
PROF. UNIV. DR. VALENTIN CÎRLIG

STUDENT-DOCTORAND:  
DR. GINA-ANA CIOLAN

CRAIOVA  
2018

## Cuprins

<b>Partea I- Partea Generala</b> .....	<b>4</b>
<b>Capitolul I. Introducere</b> .....	<b>5</b>
1.1. Definitii. Motivatia lucrarii.....	5
<b>Capitolul II. Vasculitele sistemice</b> .....	<b>5</b>
2.1.Consideratii generale. Istoric.....	5
2.1.5. A-2-a Conferinta Internationala pentru revizuirea nomenclaturii vasculitelor(CHCC) .....	6
<b>2.2.3. Vasculita vaselor mici-ANCA asociate</b> .....	<b>6</b>
2.2.3.1.Granulomatoza cu poliangeita/fosta Granulomatoza Wegener-GPA.....	6
2.2.3.2. Poliangeita microscopica-PMA .....	6
2.2.3.3. Granulomatoza eozinofilica cu poliangeita( fosta boala Churg Strauss)-GEPA.....	6
<b>Capitolul III. Epidemiologia si patogenia vasculitelor sistemice cu determinare pulmonara</b> .....	<b>7</b>
3.1. Incidenta si prevalenta vasculitelor sistemice cu determinare pulmonara.....	7
3.2. Varsta si sexul .....	7
3.6. ANCA-anticorpii anticitoplasma neutrofilica si celulele implicate in patogenia vasculitelor sistemice cu determinare pulmonare.....	7
<b>Capitolul IV. Clinica, diagnostic, tratament, evolutie si prognostic</b> .....	<b>8</b>
4.1. Manifestari clinice si paraclinice ale vasculitelor sistemice cu determinare pulmonara.....	8
4.1.2. Explorarea paraclinica in vasculitele sistemice .....	8
4.2.Diagnosticul si tratamentul vasculitelor sistemice cu determinare pulmonara....	8
4.3. Evolutia bolii si calitatea vietii .....	8
<b>Partea a-II-a Partea Speciala</b> .....	<b>10</b>
<b>Capitolul V. Contributii personale</b> .....	<b>11</b>
<b>5.1. Obiectul si scopul studiului</b> .....	<b>11</b>
5.1.1.Studiu individual .....	11

5.1.2. Ipoteza de studiu .....	11
5.1.4.Relevanta proiectului .....	12
<b>5.2. Carnetul Vasculiticului .....</b>	<b>12</b>
<b>5.4. Date obtinute .....</b>	<b>12</b>
<b>5.4.1. Caracteristicile lotului de studiu .....</b>	<b>12</b>
5.4.1.1. Distributia lotului de pacienti in functie de datele demografice .....	13
5.4.1.2. Distributia pe ani a cazurilor din lotul de studiu.....	14
5.4.1.3. Motivele prezentarii si simptomatologia prezentata .....	15
5.4.1.4. Investigatii paraclinice in lotul de studiu.....	15
5.4.1.5. Tratamentul pacientilor cu vasculite sistemice in lotul studiat .....	16
5.4.1.6. Recaderi si decese in lotul studiat .....	16
5.4.1.7.1 Testarea ANCA si tipul de boala.....	16
<b>5.6. Discutii.....</b>	<b>17</b>
<b>5.7. Concluzii studiului .....</b>	<b>20</b>
<b>Note bibliografie.....</b>	<b>23</b>

**Partea I**  
**Partea Generală**

## **Partea I - Partea Generală**

### **Capitolul I. Introducere.**

#### **1.1. Definitii. Motivatia lucrarii.**

Vasculitele sistemice sunt afectiuni caracterizate prin inflamatie si distructia peretelui vascular. Poate fi afectat orice tip de vas din orice organ, generand o mare varietate de semne si simptome. Manifestarile clinice pot depinde atat de vasul afectat cat si de organele interesate. Vasculitele pot avea o varietate de manifestari clinice, de la forme usoare localizate, pana la forme severe, amenintatoare de viata. Din punct de vedere histopatologic se caracterizeaza prin triada: inflamatie leucocitara, ocluzie vasculara trombotica si necroza fibrinoida a vaselor sanguine. Sunt boli complicate atat din punct de vedere al diagnosticului cat si al tratamentului si supravegherii pe termen lung. Diagnosticul este dificil datorita afectarii multiorganice si necesitatii unei colaborari permanente intre multiple specialitati, iar tratamentul este dificil din prisma medicatiei pe care pacientul o primeste, urmata de cele mai multe ori de reactii adverse severe, precum si perioadei lungi de administrare.

Evolutia naturala acestor boli este marcata de morbiditate si mortalitate crescute precum si de frecvente recaderi.

Tratamentul sindroamelor vasculitice a suferit modificari in ultimele decade, prin introducerea corticosteroizilor si ulterior a ciclofosfamidei, ce a determinat schimbari radicale in evolutia si prognosticul lor, transformandu-le din afectiuni acute, amenintatoare de viata, in afectiuni cronice, cu evolutie ondulanta, cu recaderi si remisiuni. Terapia are drept scop inducerea remisiunii, mentinerea acesteia si prevenirea recaderilor, cu efecte secundare si complicatii minime.

O data cu finalizarea acestei lucrari, speram in realizarea unui Program National al Vasculitelor si al unui Carnet al Vasculiticului.

## **Capitolul II. Vasculitele sistemice**

### **2.1. Consideratii generale. Istoric.**

Vasculitele sunt clasificate in primare si secundare. Vasculitele primare reprezinta un grup de boli, de etiologie neprecizata, cu manifestari clinice diferite in functie de tipul vasului afectat si de extensia bolii. Vasculitele secundare apar in contextul altor boli, care preced diagnosticul de vasculita.

#### **Istoric**

Primul caz de vasculita sistemica a fost descris de catre Michaelis si Martani in anul 1755. Nomenclatura a fost schimbata si in anul 2012, o data cu conferinta internationala pentru revizuirea nomenclaturii vasculitelor, CHCC 2012[9].

#### **2.1.5. A 2 a Conferința internațională pentru revizuirea nomenclaturii vasculitelor**

2012, Chapel Hill, o noua intalnire ce are drept scop revizuirea nomenclaturii vasculitelor primare ANCA asociate. S-a dorit schimbarea denumirii unora dintre vasculite, in mare parte pentru a exista concordanta de termeni cu celelalte doua vasculite primare[23]. Clasificarea CHCC 2012 nu este încă unanim acceptata.

#### **2.2.3. Vasculita vaselor mici-ANCA asociate.**

##### **2.2.3.1. Granulomatoza cu poliangeita- GPA- fosta granulomatoza Wegener.**

GPA se caracterizează prin granuloame necrotizante la nivelul tractului respirator superior și inferior, glomerulonefrita focala si vasculită necrotizantă[130,131,132,133], modificari ce au fost identificate histopatologic la pacientii decedati cu afectare ORL, renala si pulmonara. GPA s e caracterizeaza clinic prin triada: afectarea căilor respiratorii superioare, inferioare și afectare renala.

### **2.2.3.2. Poliangeita microscopică-PMA.**

Vasculită necrotizantă ce afectează capilarele, venulele și arteriolele dintr-un organ sau mai multe(plămâni, rinichii, pielea, ficatul, splina, inima, sistemul muscular).

### **2.2.3.3. Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită -GEPA- fostul sindromul Churg-Strauss**

GEPA este caracterizată prin 3 faze clinice: rinită alergică și astm, astm tipic cu debut tardiv, infiltrare eozinofilică, cu eozinofilie atât periferică și tisulară, faza a 3-a de vasculită sistemică propriu zis a vaselor mici cu inflamație granulomatoasă.

## **Capitolul III. Epidemiologia și patogenia vasculitelor sistemice cu determinare pulmonară.**

### **3.1. Incidența și prevalența vasculitelor sistemice cu determinare pulmonară**

Vasculitele sistemice sunt boli rare, greu de diagnosticat și tratat. De-a lungul timpului au survenit modificări importante în clasificările și denumirile vasculitelor.

O dată cu apariția algoritmului care utilizează criteriile obținute prin consensuri(ACR, CHCCși EMA) situația epidemiologică începe să prindă contur. În aceste condiții epidemiologia trebuie luată cu titlu mai mult informativ până la această dată.

### **3.2. Vârsta și sexul**

Vasculitele sistemice cu determinare pulmonară sunt boli cu incidența mai crescută la femei decât la bărbați. Debutul bolii pare să fie în jurul vârstei de 50 ani[41,42,43,44]. Sunt boli, precum vasculita cu IgA cu debut cel mai adesea în copilărie.

### **3.6. ANCA-anticorpi anticitoplasma neutrofilică și celulele implicate în patogenia vasculitelor sistemice cu determinare pulmonară**

ANCA-anticorpii anticitoplasmă neutrofilică, celulele endoteliale, sistemul complement, limfocitele T și B au un rol foarte important în patogenia vasculitelor sistemice cu determinare pulmonară [158,159,160].

ANCA au fost descriși pentru prima dată în anul 1982 [62]. Tipul citoplasmatic, cANCA se caracterizează printr-o colorație difuză, granulară a citoplasmei la imunofluorescență indirectă, iar tipul perinuclear se caracterizează prin colorarea nucleului, zonei perinucleare sau ambele. Colorația pozitivă, care nu poate fi clasificată ca citoplasmatic sau perinuclear se definește ca fiind atipică. Tipul citoplasmatic se datorează anticorpilor antiproteinază 3 (PR3), iar tipul perinuclear se datorează anticorpilor antimieloperoxidază (MPO).

## **Capitolul IV Clinica, diagnostic, tratament, evoluție și prognostic**

### **4.1. Manifestări clinice și paraclinice ale vasculitelor sistemice**

Vasculitele sistemice cu determinări pulmonare sunt boli rare, cu diagnostic greu, atât datorită manifestărilor clinice ce se pot suprapune peste alte patologii, cât și tratamentului urmat de multe reacții adverse și cu o incidență, de asemenea rară. Examenul clinic complet și atent asociat cu o anamneză amănunțită sunt extrem de importante în diagnosticul vasculitelor, ținând seama de multitudinea de semne și simptome care pot fi întâlnite în diverse alte patologii.

#### **4.1.2. Explorarea paraclinică în vasculitele sistemice cu determinare pulmonară**

Anamneza corectă și completă, examenul fizic atent și explorările paraclinice caracteristice stau la baza diagnosticului pozitiv al vasculitelor. Pentru susținerea diagnosticului de vasculită este necesar să excludă alte boli [143,157], precum și să existe suspiciune clinică foarte mare. Prima boală cu care se face diagnosticul diferențial este cancerul. Diagnosticul final este pus pe baza examenului histopatologic [144,145,146].



Investigațiile minim invazive sunt preferate atât de către pacienți cât și de clinicieni, însă examenul histopatologic rămâne „gold” standard în diagnosticul vasculitelor. Un rol important îl are biopsia pulmonară în diagnosticul vasculitelor[163.164].

#### **4.2. Diagnosticul și tratamentul vasculitelor sistemice cu determinare pulmonară.**

Colaborarea medicilor de diverse specialități (pneumologi, reumatologi, nefrologi, dermatologi, anatomopatologi) este recomandată unanimă pentru pacienții diagnosticați cu vasculite[89].

Medicamentele folosite în tratarea acestor boli, precum corticosteroizii și medicația imunosupresoare citotoxică au reacții adverse semnificative. Datorită reacțiilor adverse importante au apărut scoruri și indexuri necesare cuantificării activității bolii, pentru stabilirea unui tratament cât mai exact.

#### **4.3. Evoluția și calitatea vieții**

Evoluția vasculitelor ANCA asociate nu este cunoscută în totalitate nici în acest moment. Nu există tratament care să vindece boala însă influențează semnificativ mortalitatea și calitatea vieții. În absența tratamentului mortalitatea ajunge la 80% la un an[116]. În urma tratamentelor combinate supraviețuirea la 10 ani poate ajunge la 75%[44].

Tratamentele actuale îmbunătățesc supraviețuirea, însă calitatea vieții rămâne nesatisfăcătoare. Reacțiile adverse frecvente, recaderile și evoluția către insuficiența respiratorie sau renală duc la afectarea severă a calității vieții.

**Partea a II-a**  
**Partea Specială**

## **Capitolul V. Contributii personale**

### **5.1. Obiectivul si scopul studiului**

Datorita numarului constant in crestere de pacienti cu afectare pulmonara, renala, cutanata, pacienti tineri in marea lor majoritate, la care diagnosticul de cele mai multe ori este tardiv sau ingreunat, cu evolutie catre insuficienta respiratorie, insuficienta renala cu hemodializa temporara sau definitiva si hemoragie difuza pulmonara, al caror tratament este insotit de multiple reactii adverse, am inceput acest studiu.

Colaborarea multidisciplinara pentru diagnosticul corect si complet al acestor afectiuni este cheia unei evolutii favorabile, unui diagnostic cat mai rapid si a unei supravietuiri cat mai lungi.

#### **5.1.1. Studiu individual:**

In aceasta lucrare se are in vedere un studiu prospectiv si retrospectiv asupra pacientilor diagnosticati cu vasculite sistemice cu determinari pulmonare internati sau consultati in Institutul Marius Nasta din Bucuresti, in sectia de nefrologie a Institutului Clinic Fundeni, sectia de reumatologie a Spitalului Clinic CFR2 si sectia de nefrologie a SUUB in perioada ianuarie 2006-martie 2017.

Evaluarea pacientilor se face conform protocoalelor actuale de diagnostic( clinice, biologice, radiologice si histopatologice), terapeutic si evolutiv.

Studiul va fi bazat pe datele obtinute din foile de observatie clinica precum si alte documente medicale (bilete de externare, buletine de analiza obtinute in urma consultarilor interdisciplinare (reumatologie, nefrologie, dermatologie), acte necroptice precum si rapoarte ale investigatiilor computer tomograf.

#### **5.1.2. Ipoteza de studiu:**

1. Optimizarea diagnosticului si tratamentului vasculitelor cu determinari pulmonare ca urmare a unei priviri critice asupra diagnosticului.
2. Aprecierea calitatii vietii si duratei de supravietuire a pacientilor cu vasculite

sistemice cu determinari pulmonare in functie de momentul diagnosticului si tratamentul instituit.

### 3. Criterii de selectie ale candidatilor pentru transplant pulmonar.

Pacientii au fost monitorizati prin examen clinic, biologic la inceputul tratamentului, la 3 si 6 luni pe parcursul tratamentului sau la nevoie, pentru 3 dintre pacientii inclusi in studiu.

Pentru pacientii la care am folosit date din foile de observatie si alte documente medicale acordul pentru acest studiu a fost obtinut de la medicul curant al pacientului, iar pentru pacientii diagnosticati, consultati si tratati pe parcursul acestui studiu acordul l-am obtinut personal fara constrangerea de vreun fel a pacientului. Pacientii si-au dat acordul pentru toate investigatiile efectuate, acorduri semnate in serviciile in care acestea s-au efectuat. Investigatiile au fost necesare pentru diagnostic sau monitorizare si nici decum nu au fost efectuate pentru a contribui la studiu. Nu au fost facute publice date personale ale pacientilor.

#### **5.1.4. Relevanta proiectului:**

Se urmareste promovarea unei abordari diagnostice si terapeutice in concordanta cu standardele internationale. Terapia adecvata rezulta dintr-un diagnostic corect, tratament corect, complet si rapid.

## **5.2. Carnetul Vasculiticului**

Chiar daca sistemul informational este destul de sarac privind cazurile de vasculite sistemice cu determinari pulmonare, majoritatea cazurilor intalnindu-se in serviciile de nefrologie si reumatologie, dorim punerea bazelor unui Program National de Vasculite care ar asigura o urmarire mai atenta a acestor cazuri, precum si realizarea unui Carnet al Vasculiticului. Carnetul Vasculiticului urmeaza a fi publicat dupa finalizarea acestei lucrari .

## **5.4. Date obtinute.**

### **5.4.1. Caracteristicile lotului de studiu.**

Pacientii inclusi in studiu au fost diagnosticati cu vasculite sistemice cu determinari pulmonare. Au fost exclusi din studiu pacientii cu diagnostic incert si pacientii care nu se puteau prezenta la evaluare conform indicatiilor. In total au facut parte din acest studiu 61 pacienti.

#### 5.4.1.1. Distributia lotului de pacienti in functie de date demografice.

Din cei 61 de pacienti inclusi in studiu la inceputul acestuia, 29(47%) au fost femei, iar 32(53%) barbati, date care nu se suprapun pe literatura de specialitate, unde distributia pare sa fie ceva mai mare la sexul feminin[45, 117, 127].

In lotul studiat barbatii predomina fata de femei cu un procent de aproximativ 4% (fig.nr. 3).

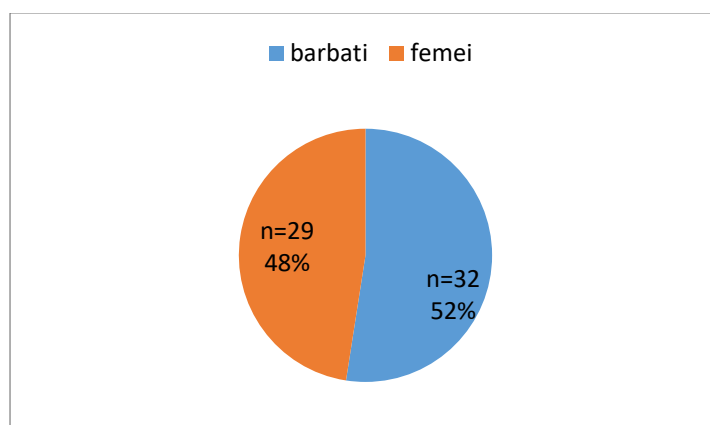


Figura nr. 3 Distribuția pacienților pe sexe(număr de cazuri și procent)

#### Varsta pacientilor la data includerii in studiu:

In acest studiu au fost inclusi pacienti adulti, de ambele sexe, care nu au avut patologie psihiatrica dovedita in trecut, nu au fost gravide sau femei care alapteaza. Pacientii au avut varste cuprinse intre 19 si 79 ani.

Din cei 61 pacienti inclusi in studiu, pacientii cu varsta de peste 50 ani au fost majoritari, 37 pacienti(60.65%) asa cum reiese si din literatura de specialitate, fata de 24 de pacienti cu varsta sub 50 ani.

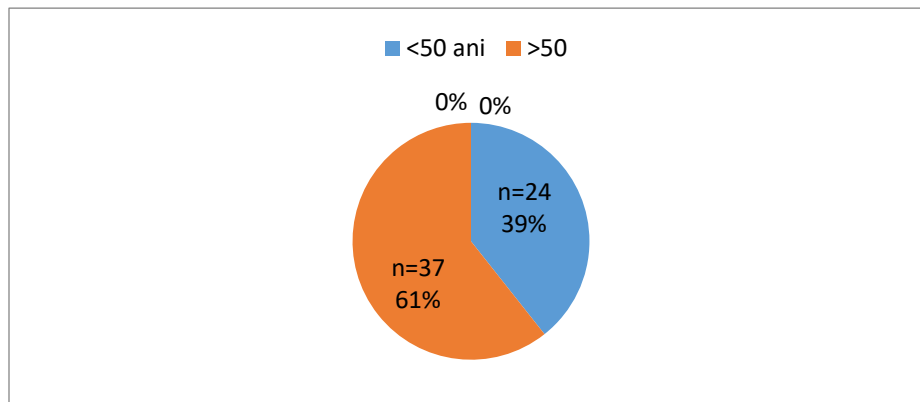


Figura nr.5 Distributia pacientilor sub si peste 50 de ani din lot(numar si procent)

#### 5.4.1.2. Distributia pe ani a cazurilor de vasculita sistemica cu determinari pulmonare

Dupa cum reiese din graficul de mai jos, media anuala a cazurilor de vasculita sistemica cu determinare pulmonara a fost de 5.08 cazuri/an, confirmand faptul ca vasculitele sistemice sunt boli rare cu diagnostic dificil. Toti cei 12 ani de studiu fiind dupa anul 2000, probabil datorita accesului mai facil la investigatii specifice, colaborarii multidisciplinare si nu in ultimul rand datorita educatiei si accesului la informatie al pacientilor.

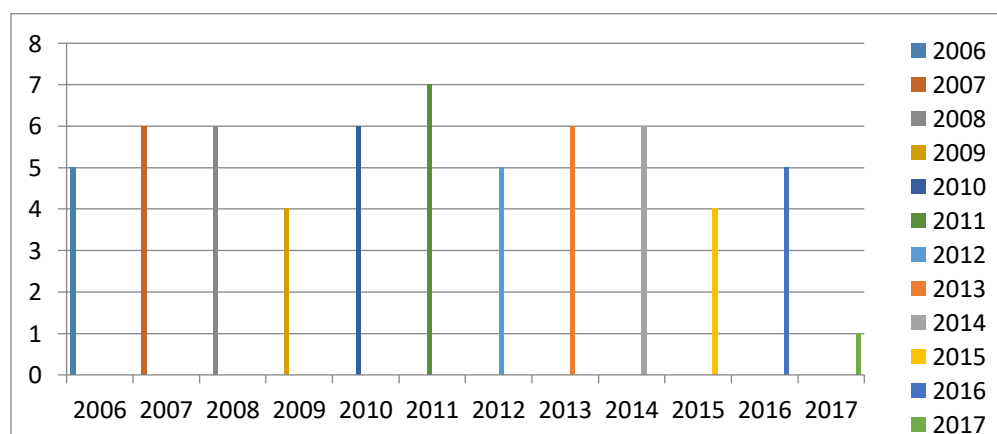


Figura nr. 12 Distributia pe ani a cazurilor cu vasculita sistemica cu determinari pulmonara

In lotul studiat au fost inclusi pacienti diagnosticati cu vasculita sistemica cu

determinare pulmonara dupa cum urmeaza: 34(55.73%) pacienti cu PMA, 12(19.67%) pacienti cu GPA, 8(13.10%) pacienti cu GEPA, 4(6.55%) pacienti cu vasculita asociata bolilor sistemice( 3(75%) pacienti cu vasculita lupica, 1(1.63%) pacient cu vasculita sarcoidotica), 1(1.63%) pacient cu vasculita sistemica cu crioblobulinemie si VHC, 1(1.63%) pacient cu poliarterita nodoasa, 1(1.63%) pacient cu purpura Henoch-Schonlein( vasculita cu IgA).

#### **5.4.1.3. Motivele prezentarii in clinica si simptomatologia prezentata**

Toti pacientii inclusi in lotul de studiu au fost simptomatici in momentul diagnosticului.

Simptomatologia generala a fost prezenta la toti cei 61de pacienti reprezentata prin scadere ponderala: 42(68.85%) dintre pacienti, astenie fizica toti cei 61(100%) de pacienti, febra/subfebra 19(31.15%) pacienti, fatigabilitate 4(6.55%) pacienti.

Simptomatologia respiratorie a fost de asemenea prezenta la toti pacientii inclusi in studiu, tinand seama de faptul ca acestia au fost trimisi de catre medicul de familie sau medicul specialist catre serviciul de pneumologie.

#### **5.4.1.4. Investigatii paraclinice efectuate la pacientii din lotul de studiu**

##### **Detectia ANCA si diagnosticul de vasculita.**

c si p ANCA au fost efectuati la toti cei 61 pacienti inclusi in studiu, chiar daca nu sunt pozitivi in 100% din cazurile de vasculite. ANCA au fost identificati prin imunofluorescenta indirecta, numai 6 dintre pacienti au efectuta testare ELISA. 42(68.85%) dintre pacienti au fost ANCA pozitivi de la prima testare, 3(4.91%) pacienti s-au pozitivat la a 2-a si a 3-a testare, iar 16(26.22%) pacienti s-au mentinut negativi la testari repetate.

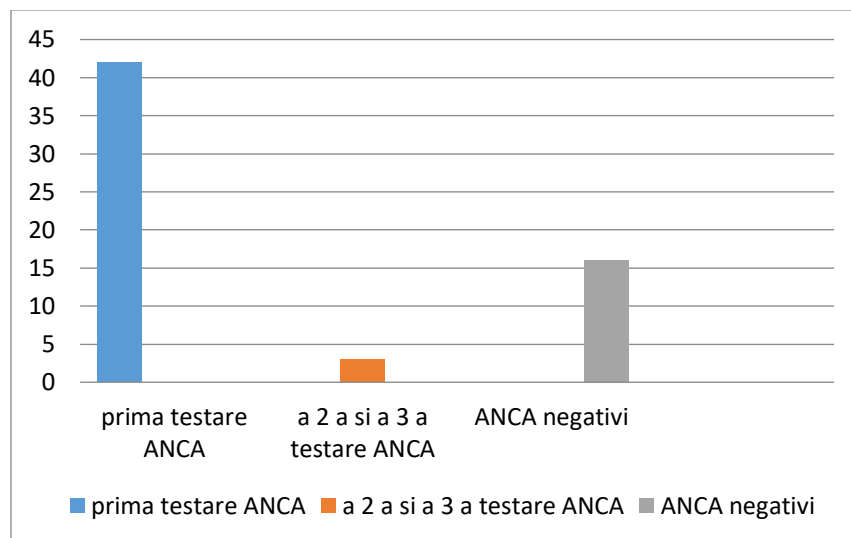


Figura nr.28 Detectia ANCA la pacientii inclusi in studiu

#### 5.4.1.5. Tratamentul vasculitelor sistemice cu determinari pulmonare in lotul studiat

Pacientii din lotul de studiu au primit cu toti medicatie imunosupresoare, simpla sau combinatie cortizon si Ciclofosfamida. Terapie unica cu cortizon oral au primit 5(8%) dintre pacientii din lotul de studiu. Restul pacientilor, 56(92%), au beneficiat de terapie combinata cortizon oral si Ciclofosfamida. Toti pacientii au primit pulsterapie cu Ciclofosfamida.

#### 5.4.1.6. Recaderi si decese in lotul de studiu

Din cei 61 de pacienti inclusi in lotul de studiu, au decedat 12 pacienti, pacienti care au avut recaderi pe parcursul supravegherii intre 1 si 3. Un singur pacient cu 2 recaderi a supravietuit.

Decesele au survenit in primele 3 luni de la diagnostic la 4 dintre pacienti, 1 pacient a decedat la 5 luni de la diagnostic, 2 pacienti au decedat la 12 luni, 2 pacienti la 18 luni, 2 pacienti la 36 luni, 1 pacient la 60 luni.



#### **5.4.1.7.1. Testarea ANCA si tipul de boala.**

Pe parcursul studiului au fost testati ANCA prin imunofluorescenta indirecta toti pacientii. Numai 45 dintre acestia au fost gasiti pozitivi. c ANCA pozitivi au fost 17 pacienti(37.77%), iar p ANCA pozitivi au fost 28 pacienti(62.23%). p ANCA au fost pozitivi preponderent fata de c ANCA si fata de pacientii ANCA negativi.

Cu toate ca prognosticul pacientilor diagnosticati cu vasculite sistemice s-a schimbat semnificativ incepand cu anii 2000, rata de deces este in continuare ridicata. Din cele 12 decese ce au survenit in lotul de studiu, 4 (33.33%) pacienti au decedat in primele 3 luni de la diagnostic.

#### **5.6. Discuții**

In studiul „Consideratii clinico-epidemiologice asupra vasculitelor sistemice cu determinare pulmonara” am incercat sa aduc date noi cu privire la epidemiologia, clinica, diagnosticul si tratamentul acestor boli si necesitatea colaborarii interdisciplinare in astfel de cazuri.

Lotul de studiu a fost constituit din 61 pacienti adulti, fiind urmarit din punct de vedere clinic, biologic, imagistic si functional.

Tinand seama de incidenta relativ scazuta la nivel mondial a acestor afectiuni, lotul de studiu a avut un numar important de cazuri, cu mentiunea derularii lui pe o perioada lunga de timp(12 ani). Numarul important de cazuri regasindu-se in faptul ca Institutul Marius Nasta este centrul de excelenta pentru boli pulmonare, printre care si vasculitele sistemice, pacientii provenind atat din Bucuresti cat si din alte zone ale tarii. In acest moment in Institutul Marius Nasta aproximativ 60% dintre pacienti provin din celelalte judete ale tarii.

Ideea acestei lucrari a pornit de la necesitatea diagnosticului rapid si corect, a tratamentului incorect instituit in cele mai multe dintre cazuri, precum si necesitatea de infiintarea a unui Program National al Vasculitelor si Carnetul Vasculiticului.

Media anuala a cazurilor de vasculita sistemica cu determinare pulmonara a fost de 5.08 cazuri/an, confirmand faptul ca vasculitele sistemice sunt boli rare cu diagnostic

difficil, cu un numar de 7 cazuri in anul 2007. Pe parcursul anilor de studiu distributia a fost uniforma.

Aproximativ 40% din pacientii inclusi in lotul de studiu, au avut varste cuprinse intre 50-59 ani, vasculitele fiind considerate in literatura de specialitate, boli cu debut la varsta medie[41, 42, 43, 45]. Pacientii cu GPA si PMA au varste din toate decadele, pacientii cu GEPA sunt numai pacienti tineri cu varsta maxima de 41 ani, iar pacientii cu vasculite asociate bolilor sistemice sunt pacienti cu varste peste 50 ani. Numarul mic al pacientilor cu Vasculita cu IgA si poliarterita nodoasa nu poate fi luat in calcul statistic.

Distributia pe sexe pare sa fie in favoarea sexului feminin[45, 117, 127], insa la cei 61 de pacienti inclusi in lotul de studiu situati a fost diferita, majoritatea cazurilor studiate fiind de sex masculin(32 pacienti).

In lotul studiat, pacientii cu PMA au fost aproximativ 56%(34 cazuri), 12 pacienti cu GPA (aproximativ 20%), iar 13% au fost pacienti diagnosticati cu GEPA, restul pacietilor au fost in numar mic pentru a aduce date importante statistic.

Din cei 61 pacienti inclusi in lotul de studiu, 27 au avut debut al simptomelor primavara, 7 pacienti au avut debutul bolii vara, 12 pacienti au avut debutul simptomatologiei toamna, iar 15 au avut debutul simptomatologiei iarna. Dupa cum reiese, debutul bolii este mai frecvent primavara, date care nu se suprapun pe literatura de specialitate, neexistand dovezi cu privire la variatia sezoniera a vasculitelor cat si legatura cu factorii infectiosi.

Toti pacientii inclusi in lotul de studiu au fost simptomatici in momentul diagnosticului. Simptomatologia generala predominanta a fost astenia fizica prezenta la toti cei 61 pacienti. Pacientii cu GPA au avut o prevalenta mai mare a simptomatologiei generale fata de pacientii cu PMA, insa pacientii cu PMA au avut simptomatologie specifica semnificativ mai mare fata de pacientii cu GPA.

Simptomatologia respiratorie a fost predominanta la lotul de studiu, 58(95.08) de pacienti din cei 61 au prezentat tuse, iar simptomatologia renala a fost prezenta la 86% dintre pacienti.

Radiografia pulmonara a fost una dintre investigatiile paraclinice de baza in diagnosticul si monitorizarea evolutiei pacientilor cu vasculite sistemice cu determinare pulmonara. Modificarile radiologice au fost intalnite la 89% dintre pacienti inclusi in studiu.

c si p ANCA au fost efectuati la toti cei 61 pacienti inclusi in studiu, chiar daca nu sunt pozitivi in 100% din cazurile de vasculite. 42 dintre pacienti au fost ANCA pozitivi de la prima testare, 3 pacienti s-au pozitivat la a 2 a si a 3 a testare, iar 16 pacienti s-au mentinut negativi la testari repetate. c ANCA au fost identificati la 17 din cei 45 pacienti, p ANCA pozitiv au fost identificati la 28 din cei 45 pacienti ANCA pozitivi. p ANCA au fost identificati la pacientii diagnosticati cu Sindrom Churg- Strauss si cu poliangeita microscopica, iar c ANCA au fost identificati mai frecvent la pacientii cu granulomatoza cu poliangeita.

Vasculitele sistemice sunt caracterizate de diagnosticul dificil, multiple reactii adverse precum si multiplele recaderi. Confirmarea diagnosticului de vasculita sistemica este confirmarea histopatologica. Latenta diagnostica a fost in lotul de studiu intre 6 saptamani si 190 de saptamani, cu o medie de  $28.2 \pm 37.89$  saptamani.

Pacientii din lotul de studiu au primit cu toti medicatie imunosupresoare de tipul cortizonului sau Ciclofosfamidei. Terapie unica cu cortizon oral au primit 5 dintre pacientii din lotul de studiu. Restul pacientilor, 56(91.80%), au beneficiat de terapie combinata cortizon oral si Ciclofosfamida. Toti pacientii au primit pulsterapie cu Ciclofosfamida.

Pe parcursul studiului au decedat 12 pacienti si s-au inregistrat 13 recaderi. Decesele s-au datorat hemoragiei digestive superioare, insuficientei multiple de organ, hemoragiei alveolare difuze cu insuficienta respiratorie si accident rutier. Pacientii au avut intre 1 si 3 recaderi, un singur pacient cu 2 recaderi a supravietuit.

Decesele au survenit in primele 3 luni de la diagnostic la 4 dintre pacienti, 1 pacient a decedat la 5 luni de la diagnostic, 2 pacienti au decedat la 12 luni, 2 pacienti la 18 luni, 2 pacienti la 36 luni, 1 pacient la 60 luni. 50% dintre pacientii decedati au fost diagnosticati cu PMA, semnificativ statistic. Pacientii cu PMA au decedat pana in 3 ani de la diagnostic, in schimb pacientii cu GPA au decedat la 8 ani de la diagnostic. Diferenta este semnificativa statistic cu  $p=0.06$  intre cele doua tipuri de boala.

Cu toate ca prognosticul pacientilor diagnosticati cu vasculite sistemice s-a schimbat semnificativ incepand cu anii 2000, rata de deces este in continuare ridicata.

Din cei 61 pacienti inclusi in lotul de studiu diagnosticati cu vasculite sistemice cu determinare pulmonara, 13 pacienti au prezentat intre 1-3 recaderi. 6 pacienti diagnosticati cu GPA au prezentat recaderi, 3 pacienti diagnosticati cu PMA, 2 pacienti

diagnosticati cu GEPA si 2 pacienti diagnosticati cu vasculita in cadrul bolilor de sistem.

In ultimii ani, prognosticul vasculitelor sistemice cu determinare pulmonara s-a schimbat o data cu initierea terapiei cortizonice orale si a Ciclofosfamidei, insa reactiile adverse nu sunt deloc de neglijat. S-a obtinut scaderea mortalitatii si ameliorarea calitatii vietii prin adaptarea tratamentului la stadiul de boala si administrarea de medicamente cu toxicitate redusa[117].

### 5.7. Concluziile studiului

Vasculitele sistemice sunt afectiuni caracterizate prin inflamatie si distructia peretelui vascular. Orice tip de vas poate fi afectat, din oricare organ, determinand o varietate importanta de semne si simptome. Din punct de vedere clinic manifestarile pot fi dependente de vasul afectat cat si de organele interesate.

Vasculitele pot avea o varietate de manifestari clinice, de la forme usoare localizate, pana la forme severe, amenintatoare de viata. Sunt boli complicate atat din punct de vedere al diagnosticului cat si al tratamentului si supravegherii pe termen lung. Diagnosticul vasculitelor este dificil datorita afectarii multiorganice si necesitatii unei colaborari permanente intre multiple specialitati, iar tratamentul este dificil din prisma medicatiei pe care pacientul o primeste, urmata de cele mai multe ori de reactii adverse severe, precum si perioadei lungi de administrare si prezenta recaderi. Vasculitele sunt boli dificil de diagnosticat si tratat. Diagnosticul pozitiv poate prinde contur o data cu excluderea cancerelor si a bolilor infectioase. Diagnosticul de certitudine, standardul de aur, ramane examenul histopatologic. Manevrela putin invazive sunt preferate de catre clinicieni si pacienti de o potrivea, ori de cate ori este posibil.

Simptomatologia este adesea nespecifica, motiv pentru care de cele mai multe ori pacientul se prezinta la medic in stadii avansate de boala. Prognosticul pacientilor diagnosticati cu vasculite se regaseste in timpul scurt de stabilire al diagnosticului precum si de momentul initierii terapiei. Accesul mai facil al pacientului la consultatie, diagnostic si tratament de specialitate, in ultimii ani, pare sa stea la baza cresterii incidentei acestor boli, precum si cresterea accesului la informatie a pacientilor.

Manifestarile respiratorii sunt frecvent intalnite, dupa cum a reiesit si din lotul de

studiu. Pacientii pot prezenta tuse cu sau fara expectoratie, hemoptizii mici pana la hemoptizii masive amenintatoare de viata si insuficienta respiratorie. Suferinta renala este adesea intalnita, manifestata prin hematurie microscopica si macroscopica, oligurie pana la anurie si insuficienta renala acuta. Afectiunile ORL pot fi manifestate prin epistaxis, rinite, sinuzita si otalgii. Exteriorizarea de sange, prin hemoptizie, hematurie sau epistaxis este de cele mai multe ori momentul intalnirii pacientului cu medicul.

Din punct de vedere biologic, pacientii cu vasculite sistemice prezinta anemie moderata catre severa, sindrom inflamator important cu mentinerea valorilor peste limita maxima chiar si dupa initierea terapiei, sindrom de retentie azotata, leucocitoza cu neutrofilie si eozinofilie. Determinarea ANCA poate aduce informatii utile in diagnosticul vasculitelor, chiar daca nu sunt pozitivi la 100% din cazuri. Pacientii pot fi pozitivi la prima testare, se pot pozitiva sau pot ramane negativi la testari repetate. In lotul de studiu c ANCA au fost identificati la 17(37.77%) din cei 45 pacienti, p ANCA pozitiv au fost identificati la 28(62.22%) din cei 45 pacienti ANCA pozitivi.

Speranta de viata a crescut o data cu introducerea tratamentelor combinate, cortizon si Ciclofosfamida, iar supravietuirea la 10 ani a ajuns la 75%, tinand seama ca in absenta tratamentului mortalitatea ajungea la 80% la 1 an[44,116]. Multiplele reactii adverse ale terapiei imunosupresoare, precum si numeroasele studii la nivel celular si molecular pot sta la baza terapiilor noi cu MMF si Rituximab. Tratamentul rapid si corect al vasculitelor, face ca acestea sa devina boli cronice cu evolutie prelungita fata de evolutia inevitabila catre deces in absenta tratamentului. Tratamentul imunosupresor, terapia unica sau combinata face ca supravietuirea sa creasca insa asociat cu multiple reactii adverse si cresterea riscului de cancer si infectii.

Numarul deceselor se mentine ridicat, aproximativ 20%, din totalul pacientilor inclusi in studiu. Decesele au survenit in primele 3 luni de la diagnostic pentru 33.33% dintre pacienti. Mortalitate crescuta au pacientii cu boli severe la diagnosticare, cu varsta peste 50 ani, sex masculin, cu valoare mare a creatininei la diagnosticare, ANCA pozitivi si cu infectii in timpul tratamentului.

Colaborarea multidisciplinara in diagnosticul, tratamentul si supravegherea pacientilor diagnosticati cu vasculite sistemice ramane standardul de aur pentru acesti pacienti.

In concluzie, realizarea unui Program National al Vasculitelor si Carnetul Vasculiticului pot veni in ajutorul clinicienilor prin stabilirea protocoalelor de diagnostic, tratament si supraveghere, cat si in ajutorul pacientilor prin mai buna cunoastere a bolii.

**Cuvinte cheie: vasculite sistemice, diagnostic dificil, recadere, carnetul vasculiticului.**

## Note bibliografice:

9. **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees.** 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.: *Arthritis Rheum*, 2013.65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715.
23. **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees.** 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.: *Arthritis Rheum*, 2013.65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715.
41. **Koldingsnes W, Nossent H:** Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway.: *Arthritis Rheum*, 2000.43(11):2480-2487.
42. **Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S:** Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multi ethnic population in 2000: a capture-recapture estimate.: *Arthritis Rheum*, 2004.15;51(1):92-9.
43. **Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M:** Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden.: *Rheumatology*, 2007. 46(8):1326-37.
44. **Gordon M, Luqmani RA, Adu D, Greaves I, Richards N, Michael J, Emery P, Howie AJ, Bacon PA:** Relapses in patients with a systemic vasculitis. :*QJ Med*, 1993.86(12):779-89.
45. **Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL:** Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register: *Arthritis Rheum*, 2005.15;53(1):93-9.
62. **Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB:** Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus etiology? : *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982.

285,606.

63. **Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, Hagen EC, Jayne D, Jennette JC, Paspaliaris B, Pollock W, Pusey C, Savage C, Silvestrini R, van der Woude F, Wieslander J, Wiik A:** International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). : *Am J Clin Pathol*, 1999, Apr. 111(4):507-13.

89. **Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R și Group., European Vasculitis Study.** EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis.: *Ann Rheum Dis.*, 2009 Mar. 68(3):310-7. doi:10.1136/ard.2008.088096.

116. **Granulomatosis, Giant-cell Granuloma of the Respiratory Tract (Wegener's).** Walton EW.: *Br Med J.*, 1958. 2(5091):265–270.

117. **Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL:** An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients.: *Arthritis Rheum.* ,2000 May. 43(5):1021-32.

127. **Miron Alexandru Bogdan:** Pneumologie, Ed. Univ. "Carol Davila", Bucuresti, 2008, cap. 4 "Endoscopie bronșică-diagnostic", Emilia Crisan, 30-35.

130. **James W. Leatherman, Scott F. Davies and John Hoidal,** Alveolar Hemorrhage Syndromes: Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders., *M.D. Medicine (Baltimore)*. 1984 Nov; 63(6):343-60.

131. **Ronald J. Green, Stephen J. Rous, Sally A. Kraft, Gerald J. Berry, and Thomas A. Raffin,** Pulmonary Capillaritis and Alveolar Hemorrhage. *Chest* 1996; 110: 1305-16.

132. **Neves I, Marinho A, Melo N, Jesus JM, Moura CS, Bernades M, Vaz C.** Wegener's granulomatosis and alveolar hemorrhage- case report. *Acta Reumatol Port.* 2013 Oct-Dec; 38(4):295-8.

133. **Jose Cardenas-Garcia, Dimitrios Farmakiotis, Berta-Paola Baldovino and Peter Kim.** Wegener's granulomatosis in a middle-aged woman presenting with dyspnea, rash, hemoptysis and recurrent eye complaints: a case report. *Journal of Medical Case*



Reports 2012, 6:335 doi:10.1186/1752-1947-6-335 11.

143. **Gina Ciolan, Beatrice Mahler-Boca, Alina Croitoru, Bogdan Toader**, The Journal of the Romanian Society of Pneumology, vol. 67-no.1/2018/ISSN 2067-2993.

144. **Leung C et al.** Tuberculosis is associated with increased lung cancer mortality. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 May; 17(5):687-92.

145. **Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, Clossen S, Shier I, Menzies D, Greenaway C.** Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2017 Mar 1; 64(5):635-644.

146. **Cha SI, Shin KM, Lee JW, Lee SY, Kim CH, Park JY, Jung TH.** The clinical course of respiratory tuberculosis in lung cancer patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2009 Aug; 13(8):1002-7.

157. **Gina Ana Ciolan, Alexandra Stoica, Mara Amalia Balteanu**, Diagnostic Difficulties in a case of parasitosis with systemic dissemination. Current health sciences journal. Volume 41.2015.suppliment 6. Online edition ISSN 2069-4032. Printed edition ISSN: 2067-0656.

163. **Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS.** Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. Am J Surg Pathol., 1990 Jun. 14(6):555-64.

164. **Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, Fienberg R.** The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: a study based on 35 open lung biopsies. Hum Pathol., 1988 Sep. 19(9):1065-71.