

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

DEPARTAMENTUL PEDIATRIE

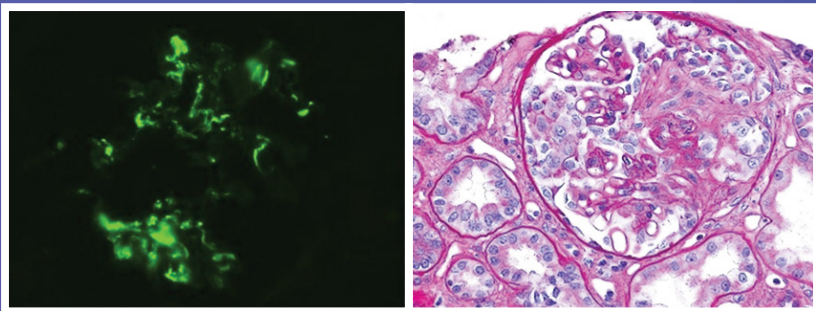
COMPENDIU

VASCULITE PRIMARE SISTEMICE LA COPIL

Revenco Ninel
Cracea Angela

Bogonovski Livia
Eremciuc Rodica
Foca Silvia

Grin Olesea
Nedealcova Elena



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

DEPARTAMENTUL PEDIATRIE

COMPENDIU VASCULITE PRIMARE SISTEMICE LA COPIL



Chișinău 2025

Compendiul a fost discutat și aprobat la ședința Departamentului Pediatrie (proces-verbal nr. 8 din 09.04.2025), la Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 2 din 29.05.2025) și la Consiliul de Management al Calității al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 10 din 04.07.2025) și recomandat pentru editare.

Colectivul de autori:

Revenco Ninel, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șefa Departamentului Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

Cracea Angela, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

Bogonovski Livia, doctor în științe medicale, asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

Eremciuc Rodica, doctor în științe medicale, asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

Foca Silvia, doctor în științe medicale, medic reumatolog pediatru, IMSP Institutul Mamei și Copilului,

Grin Olesea, medic reumatolog pediatru, IMSP Institutul Mamei și Copilului,

Nedalcova Elena, student-doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Recenzenți:

Mazur-Nicorici Lucia, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Disciplina Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

Romanciuc Lilia, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Redactor: Maria Marian

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Vasculite primare sistemice la copil: compendiu / Revenco Ninel, Cracea Angela, Bogonovski Livia [et al.] ; Univesitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie. – Chișinău : Taicom (Ridgeone Group), 2025. – 145 p. : fig., tab. Cerințe de sistem: PDF Reader.

Aut. indicați pe verso p. de tit. – Bibliogr.: p. 104-107 (35 tit.).

ISBN 978-9975-58-330-5 (PDF).

616.13/.16-053.2-002-07-08(075.8)

V-31

Cuprins

Introducere	5
Abrevieri	6
Capitolul 1. GENERALITĂȚI ÎN VASCULITELE PRIMARE SISTEMICE LA COPII.....	8
1.1. Definițiile vasculitelor primare sistemice la copii	8
1.2. Epidemiologia vasculitelor primare sistemice la copii	9
1.3. Clasificarea vasculitelor primare sistemice la copii.....	10
1.4. Criterii de diagnostic ale vasculitelor primare sistemice la copii.....	15
1.5. Examenul fizic al vasculitelor primare sistemice la copii.....	17
Capitolul 2. VASCULITE PRIMARE SISTEMICE CU AFECTAREA VASELOR DE CALIBRU MARE, MEDIU ȘI MIC.....	20
2.1. Vasculite primare sistemice cu afectarea vaselor de calibru mare	20
2.2. Vasculite primare sistemice cu afectarea vaselor de calibru mediu	22
2.3. Vasculite primare sistemice cu afectarea vaselor de calibru mic.....	26
Capitolul 3. VASCULITE PRIMARE SISTEMICE ANCA POZITIVE.....	29
3.1. Vasculite primare sistemice ANCA pozitive.....	29
3.2. Diagnosticul diferențial al vasculitelor primare sistemice la copii	52
Capitolul 4. TRATAMENTUL, PROGNOSTICUL, COMPLICAȚIILE ȘI SUPRAVEGHEREA PACIENȚILOR CU VASCULITE PRIMARE SISTEMICE	54
4.1. Tratamentul vasculitelor primare sistemice la copii	54
4.2. Prognosticul vasculitelor primare sistemice la copii	62
4.3. Complicațiile vasculitelor primare sistemice la copii	62
4.4. Supravegherea pacienților cu vasculite primare sistemice.....	63
Capitolul 5. CAZURI CLINICE ALE PACIENȚILOR CU VASCULITE PRIMARE SISTEMICE	65
5.1. Boala Kawasaki incompletă cu afectare cardiacă severă	65
5.2. Granulomatoza cu poliangeită la copil	79
5.3. Poliangeita microscopică la copil	93
Bibliografie selectivă	104
Anexe	108

INTRODUCERE

Vasculitele reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate printr-un proces inflamator localizat la nivelul pereților vasculari.

Vasculitele sunt afecțiuni relativ rar întâlnite în practica pediatrică. Raritatea acestor boli, simptomatologia polimorfă, dificultatea de a diferenția manifestările bolii active de sechelele cicatriceale ireversibile, necesitatea unor proceduri investigaționale sau terapeutice specializate, decizia unui tratament agresiv ca și posibilitatea de înrolare în trialuri clinice a pacienților cu boala refractară, sugerează instituirea și dezvoltarea unor centre de expertiză specializate pentru îngrijirea acestor bolnavi.

Examenul fizic minuțios al copiilor cu vasculite primare sistemice permite evidențierea semnelor clinice: manifestărilor generale, manifestărilor la nivelul tegumentelor și mucoaselor, afectărilor osteo-articulare, cardiovasculare, renale, gastrointestinale, pulmonare, neurologice, oculare.

Pacienții cu vasculită necesită urmărire pe termen lung, recurențele fiind oricând posibile, la fel, și complicațiile care impun intervenții urgente de specialitate.

Principiile de tratament pentru vasculita sistemică primară la copii acordă prioritate stabilirii corecte a diagnosticului. Planurile de tratament sunt ulterior adaptate în funcție de activitatea bolii, severitatea și analiza risc-beneficiu.

Scopul lucrării este descrierea vasculitelor primare sistemice cu determinarea definițiilor, epidemiologiei, clasificării, criteriilor de diagnostic, tratamentului, prognosticului, complicațiilor și supravegherii pentru ameliorarea diagnosticului timpuriu.

Obiectivele lucrării sunt ameliorarea cunoștințelor despre definițiile, epidemiologia, clasificarea, criteriile de diagnostic ale vasculitelor primare sistemice la copii, precum și despre tratamentul, prognosticul, complicațiile și supravegherea pacienților cu vasculite primare sistemice.

Beneficiarii: rezidenții, doctoranzii, secundarii clinici și medicii care sunt implicați în supravegherea și tratamentul copiilor și adolescenților.

ABREVIERI

AAV – Vasculitele asociate cu anticorpi anti citoplasmă neutrofile (ANCA)

ACR – Colegiul American de Reumatologie

Ac – Anticorpi

AJI – Artrita juvenilă idiopatică

AGA – Angeita granulomatoasă alergică

AHA – Asociația Americană a Inimii

AINS – Antiinflamatoare nesteroidiene

ALAT – Alaninaminotransferază

AMP – Asistență medicală primară

ANA – Anticorpi antinucleari

ANCA – Anticorpi anti citoplasmă neutrofile

ASAT – Aspartataminotransferază

BK – Boala Kawasaki

BVAS – Scorul Birmingham de apreciere a activității vasculitelor

c-ANCA – Anticorpi anti-proteinaza 3

CIC – Complexe imune circulante

CT – Tomografie computerizată

CSS – Churg-Strauss sindrom

DMJ – Dermatomiozită juvenilă

ECG – Electrocardiografie

EGPA – Granulomatoza eozinofilică cu poliangită

FCC – Frecvența contracțiilor cardiace

FR – Factor reumatoid

GPA – Granulomatoza cu poliangită

GW – Granulomatoza Wegener

HLA-B8 – Locusurile sistemului major de histocompatibilitate clasa 1

HLA-DR2, DR3 – Locusurile sistemului major de histocompatibilitate clasa 2

IC – Insuficiență cardiacă

Ig – Imunoglobuline

ILAR – Liga Internațională de Combatere a Reumatismului

IMSP – Instituția Medico-Sanitară Publică

IM și C – Institutul Mamei și Copilului

IRM – Investigația prin Rezonanță Magnetică

LES – Lupus eritematos sistemic

MRA – Artrita reumatoidă malignă

MS RM – Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

NCGN – Glomerulonefrita necrozantă cu semilune cu limitare renală

PAM – Poliangeita microscopică

PAN – Poliarterita nodoasă

p-ANCA – Anticorpi anti-mieloperoxidază

PCN – Protocol clinic național

PSH – Purpura Henoch-Schönlein

RUV – Radiația ultravioletă

SATI – Secția anestezie și terapie intensivă

TAd – Tensiune arterială diastolică

TAs – Tensiune arterială sistolică

VHB – Virus hepatitic B

VHC – Virus hepatitic C

VSH – Viteza de sedimentare a hematiilor



Capitolul 1. GENERALITĂȚI ÎN VASCULITELE PRIMARE SISTEMICE LA COPII

1.1. Definițiile vasculitelor primare sistemice la copii

Vasculitele reprezintă un grup de boli caracterizate prin afectare vasculară care constau în infiltrate inflamatorii și necroza pereților vasculari cu alterarea consecutivă a fluxului circulator. Consecințele vasculare ale inflamației și necrozei conduc la apariția distrugerii peretelui vascular (perforație și hemoragie în țesuturile învecinate) și a leziunilor endoteliale (tromboză și ischemie/infarctizare a țesuturilor dependente).

Vasculita IgA (IgAV; cunoscută anterior sub numele de purpură Henoch-Schönlein) este o vasculită a vaselor de calibru mic cu depozite imune de Ig A, ce se caracterizează printr-o tetradă de manifestări clinice: purpură palpabilă fără semne de coagulopatie, dureri abdominale, artrită sau artralgie și afectare renală.

Poliarterita nodoasă – vasculită necrozantă multisistemică care afectează arterele medii și mici din piele, rinichi, nervi periferici, mușchi și tub digestiv.

Boala Kawasaki – vasculită idiopatică care afectează arterele medii și mici asociată cu sindrom ganglionar și mucocutanat cu afectarea frecventă a arterelor coronariene.

Arterita Takayasu – inflamație granulomatoasă a aortei și ale ramurilor sale care conduce la ischemie vasculară.

Boala Behcet – vasculită multisistemică caracterizată prin ulceratii orale și genitale recurente, dureroase, asociate cu uveită, cu modificări inflamatorii cutanate, articulare, neurologice, vasculare și gastrointestinale.

Granulomatoza Wegener – inflamație granulomatoasă a tractului respirator și vasculită necrozantă a vaselor mici și medii, cu glomerulonefrită necrozantă frecventă.

Sindromul Churg-Strauss – inflamație granulomatoasă cu multe eozinofile a tractului respirator, vasculită necrozantă a vaselor mici și medii, asociată cu astm și eozinofilie.

Poliangeita microscopică – vasculită necrozantă cu depozite imune puține sau absente a vaselor mici, cu glomerulonefrită necrozantă foarte frecventă și capilarită pulmonară.

1.2. Epidemiologia vasculitelor primare sistemice la copii

Vasculitele reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin existența unui proces inflamator localizat la nivelul pereților vasculari. Vasculitele sunt afecțiuni relativ rar întâlnite în practica pediatrică. Cu excepția purperei Schönlein-Henoch și, poate, a bolii Kawasaki, mulți pediatri nu se vor întâlni niciodată cu un caz de vasculită.

IgA vasculita este cea mai comună vasculită întâlnită la copil, cu o incidență raportată de 3-26,7 cazuri la 100 000, o vasculită leucocitoclastică a vaselor mici mediată de complexe imune IgA, care clasic prezintă tetrada: purpură palpabilă nontrombocitopenică, dureri abdominale colicative, artrită, afectare renală. PSH are o prevalență semnificativ mai mare la copil, dar cazurile întâlnite la adolescent și adult par să aibă o mai mare tendință pentru determinarea unor leziuni semnificative renale.

Boala Kawasaki (BK) este a doua cea mai comună boală sistemică de tip vasculitic la copii, după vasculita cu IgA. BK este mai frecventă în rândul copiilor japonezi (308/100 000) sub vârsta de cinci ani, un risc care este independent de geografie. În Marea Britanie, un sondaj epidemiologic indirect a indicat o incidență de 9,2/100 000 copii sub 5 ani, cu o suprareprezentare a cazurilor chinezești și japoneze, dar un sondaj recent epidemiologic direct al Unității Britanice de Supraveghere Pediatrică sugerează o incidență de 4,55/100 000 copii sub 5 ani. În SUA, incidența este de aproximativ 25/100 000 copii. Este important de menționat că BK este cea mai frecventă cauză de boală cardiacă dobândită la copii în țările dezvoltate, provocând anevrisme ale arterelor coronare (AAC) la circa 25% din pacienții netratați din cauza vasculitei coronariene. Studiile clinice arată că acest procent scade la aproximativ 4% cu tratamentul cu imunoglobulină intravenoasă (IVIG), deși studiile recente sugerează rezultate mai slabe la sugari cu vârsta sub 12 luni. Mortalitatea variază în funcție de populație: 0,015% în Japonia; 0,17% în SUA și 0,36% în Marea Britanie. BK rămâne o cauză importantă de boală cardiacă pe termen lung în rândul adulților. Complexitatea și heterogenitatea prezentării BK, diagnosticul diferențial larg și lipsa unui test de diagnostic pot reprezenta bariere importante în stabilirea unui diagnostic prompt.

Arterita Takayasu debutează la vârstă tânără (între 10 și 40 ani) și afectează, cu predilecție, sexul feminin (80-90% din pacienți sunt femei). Ea înregistrează cea mai crescută prevalență în Asia, Europa și SUA, incidența bolii fiind estimată la 1-3 cazuri noi pe an la un milion de locuitori.

Incidența **sindromului Churg-Strauss** este estimată la 2,4 cazuri la un million de locuitori, iar pentru poliangiita microscopică - la 3,6 cazuri și pentru granulomatoza Wegener - la 10 cazuri.

Raritatea acestor boli, simptomatologia polimorfă, dificultatea de a diferenția manifestările bolii active de sechelele cicatriceale ireversibile, necesitatea unor proceduri investigaționale sau terapeutice specializate, decizia unui tratament agresiv ca și posibilitatea de înrolare în trialuri clinice a pacienților cu boala refractară, sugerează instituirea și dezvoltarea unor centre de expertiză specializate pentru îngrijirea acestor bolnavi.

Pacienții cu vasculită necesită urmărire pe termen lung, recurențele fiind oricând posibile, la fel, și complicațiile care impun intervenții urgente de specialitate.

1.3. Clasificarea vasculitelor primare sistemice la copii

Clasificarea Vasculitelor primare sistemice

(International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides 2012)

Vasculitele vaselor mari (aorta și ramurile sale):

1. Arterita temporală cu celule gigante
2. Arterita Takayasu

Vasculitele primare ale vaselor medii:

1. Poliarterita nodoasă (PAN)
2. Boala Kawasaki

Vasculitele primare ale vaselor mici:

- Vasculitele ANCA asociate:
 1. Granulomatoza Wegener (GW) sau Granulomatoza cu poliangiită (GPA)
 2. Sindromul Churg-Strauss (CSS) sau Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (EGPA)
 3. Poliangiita microscopică (PAM)
- Vasculite mediate de complexe imune
 1. Boala anti-membrană bazală glomerulară
 2. Vasculita crioglobulinemică esențială
 3. Purpura Henoch-Schönlein - Ig A mediată
 4. Vasculita hipocomplementică (vasculita anti c1q)

Vasculitele cu afectarea vaselor de diferit calibru:

1. Boala Behcet
2. Sindromul Cogan

Vasculita unui singur organ:

1. Angeita leucocitoclastică cutanată
2. Arterita cutanată
3. Vasculita primară a SNC
4. Aortita izolată
5. Altele

Vasculitele asociate altor boli sistemice:

1. Vasculita lupică
2. Vasculita reumatoidă
3. Vasculita din cadrul sarcoidozei
4. Altele

Vasculite asociate unei etiologii probabile:

1. Hepatita virală C asociată vasculitei crioglobulinemice
2. Hepatita virală B asociată vasculitelor
3. Aortita sifilitică
4. Vasculitele medicamentoase ANCA asociate
5. Vasculitele din cadrul malignităților
6. Altele

Clasificarea vasculitelor la copil

(După Dedeoglu F, Sundel RP, modificat după Hunder GG, Wilking AP, 2005)

I. Vasculite primare**A. Boli ale vaselor mari**

- Arterita Takayasu

B. Boli ale vaselor (de dimensiuni) medii

- Poliarterita nodoasă
- Cutanată
- Sistemică
- Sindromul Cogan
- Boala Kawasaki

C. Boli ale vaselor mici

- Purpura Schönlein-Henoch
- Vasculite de hipersensibilizare
- Angeita primară a SNC

D. Vasculite ANCA – pozitive

- Granulomatoza Wegener (GW) sau Granulomatoza cu poliangită (GPA)
 - Sindromul Churg-Strauss (CSS) sau Granulomatoza eozinofilică cu poliangită (EGPA)
 - Poliangita microscopică (PAM)
- II. Vasculite secundare
- A. Vasculite determinate de infecții
- Hepatite virale
 - Infecții cu virusurile herpetice (VEB, CMV, varicela)
- B. Vasculite secundare bolilor de colagen
- Dermatomiozita
 - Lupusul eritematos sistemic
 - Artrita reumatoidă
 - Vasculita urticariană hipocomplementică
- C. Vasculite determinate de hipersensibilitatea la medicamente
- D. Vasculite legate de malignități
- E. Vasculite post-transplant de organe
- F. Sindroame pseudovasculitice
- Mixom
 - Endocardită
 - Sindromul Sneddon
- G. Vasculite cu o componentă genetică puternică
- Sindrome febrile periodice
 - Boala Behcet

Tabelul 1. Clasificarea EUVAS a vasculitelor ANCA asociate (granulomatoase)

Categoria	Definiție
Localizată	Afectarea tractului respirator superior și/sau inferior fără implicare sistemică sau simptome generale
Sistemică precoce	Fără afectare de organ sau neamenințătoare de viață
Generalizată	Afectare renală sau de alt organ, creatinina serică $<500\mu\text{mol/l}$ ($5,6\text{mg/dl}$)
Severă	Insuficiența renală sau de alt organ, creatinina serică $>500\mu\text{mol/l}$ ($5,6\text{mg/dl}$)
Refractară	Boala progresivă care nu răspunde la glucocorticoizi și ciclofosamidă

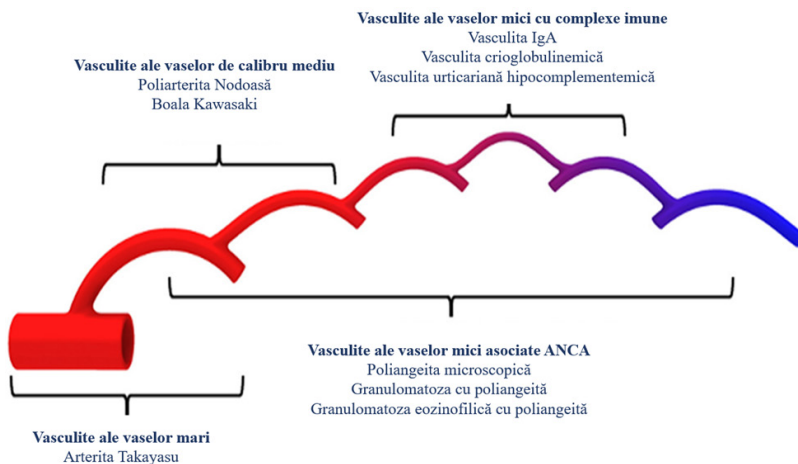


Figura 1. Clasificarea vasculitelor sistemice conform diametrului vaselor afectate.

[Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revizuit International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. In: Arthritis Rheum. 2013, 65(1), pp. 1–11]

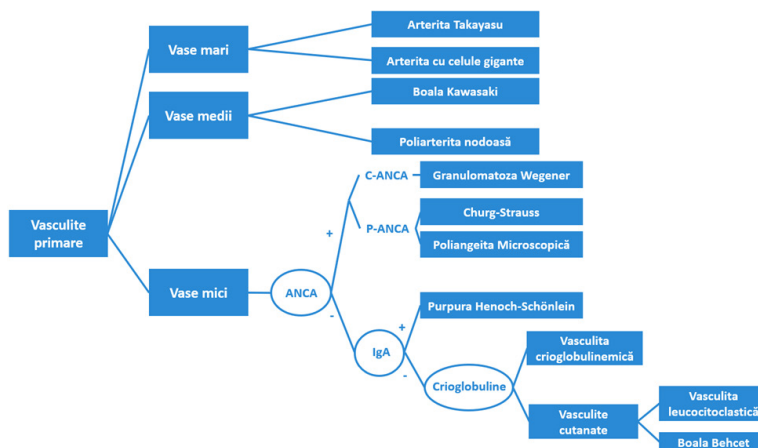


Figura 2. Algoritm de diagnostic al vasculitelor primare.

[Alexandre Sacchetti Bezerra, Afonso César Polimanti, Rafael Vilhena de Carvalho Fürst, João Antônio Corrêa. Algorithm for diagnosis of primary vasculitides. In: J Vasc Bras. 2019, 18, p. 20180092]

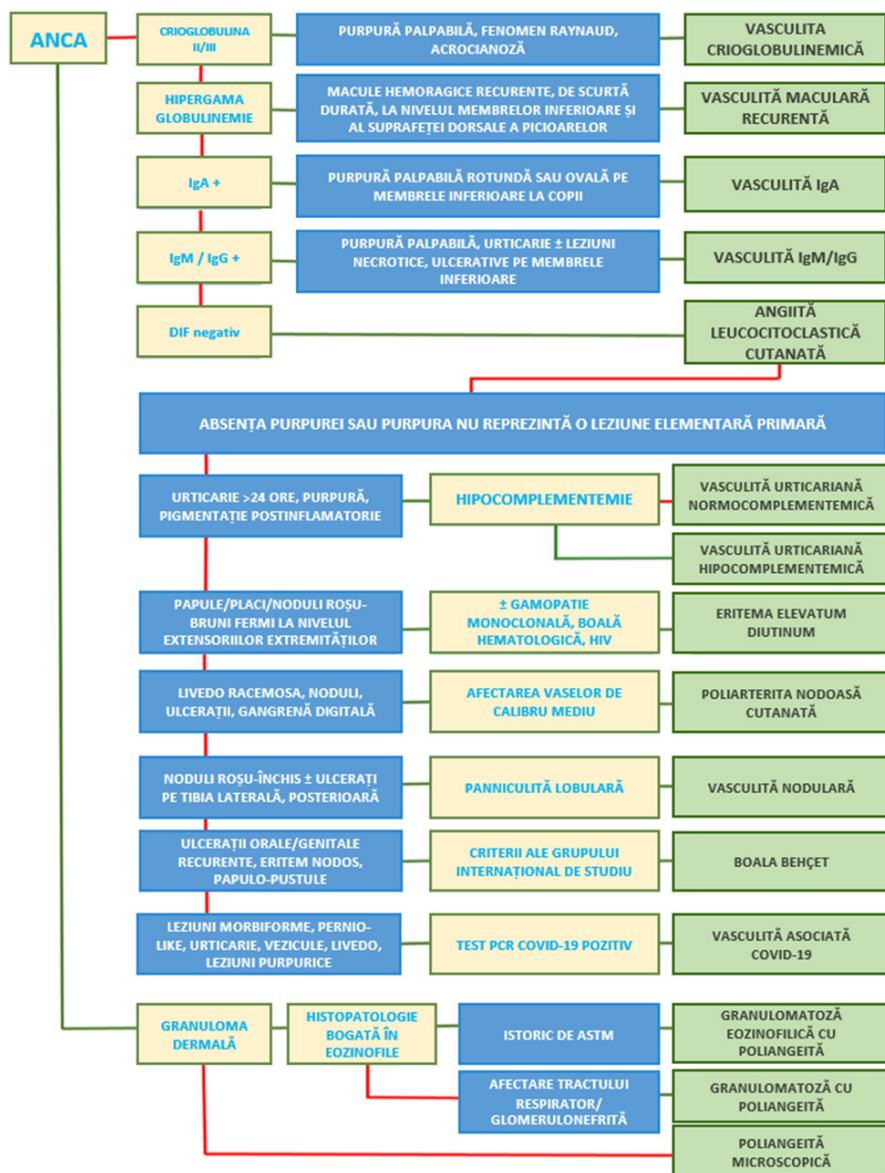


Figura 3. Algoritmul de diagnostic al vasculitelor.

[Erkan Alpsoy. Cutaneous vasculitis; An algorithmic approach to diagnosis. In: *Frontiers in Medicine*. 2022, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1012554>]

Săgeata verde înseamnă „da”, iar săgeata roșie înseamnă „nu”.

ANCA, anticorpi anti citoplasmă neutrofile;

Ig, imunoglobulina; DIF, imunofluorescență directă.

1.4. Criterii de diagnostic ale vasculitelor primare sistemice la copii

Arterita Takayasu (EULAR/PRINTO/PReS 2008):

Anomalii angiografice ale aortei sau ramurilor acesteia și ale arterelor pulmonare (anevrism/dilatație, îngustare, ocluzie sau îngroșare a peretelui arterial care nu se datorează displaziei fibromusculare) și cel puțin una dintre următoarele:

- Deficit de puls (pulsul pe artera periferică diminuat/inegal sau lipsa pulsului) și/sau claudicație indusă de activitate
- Diferența tensiunii arteriale sistolice >10 mmHg pe artere la orice membre
- Sufluri arteriale pe aortă și/sau ramurile sale majore
- Hipertensiune arterială
- Reactanți de fază acută crescuți (viteza de sedimentare a hematiilor sau proteina C-reactivă)

Boala Kawasaki (EULAR/PRINTO/PReS 2008; AHA 2017):

Febră cu durată de 5 sau mai multe zile și cel puțin patru dintre următoarele cinci caracteristici:

1. Conjunctivită – congestie conjunctivală bulbară bilaterală, de regulă fără exudat
2. Modificări ale buzelor sau ale mucoasei bucale – buze roșii fisurate, limbă de căpșună sau eritem difuz al orofaringelui
3. Rash – eritem maculopapular, eritrodermie difuză sau eritem multiform
4. Modificări ale extremităților periferice – eritem și edem al palmelor și tălpilor în faza acută și descuamarea periunghială în faza subacută
5. Limfadenopatie cervicală, adesea >1,5 cm, de obicei unilaterală

(Pacienții cu febră și mai puțin de patru dintre criteriile de mai sus pot fi, de asemenea, diagnosticați cu boala Kawasaki dacă anomaliile arterelor coronariene sunt detectate fie prin ecocardiografie 2D, fie prin angiografie coronariană)

Poliarterita nodoasă (EULAR/PRINTO/PReS 2008):

Anomalii ale unei artere de dimensiuni mici sau medii (vasculită necrozantă la biopsie sau anevrisme, stenoze sau ocluzii care nu se datorează displaziei fibromusculare prin angiografie) și cel puțin una dintre următoarele caracteristici sistemice:

- Afectarea pielii (livedo reticularis la nivelul trunchiului sau extremităților, noduli subcutanați sensibili, infarcte cutanate superficiale sau profunde)
- Mialgie, astenie sau sensibilitate musculară
- Hipertensiune arterială
- Neuropatie periferică (neuropatie periferică senzorială sau mononevrită motorie multiplexă)
- Afectarea rinichilor (proteinurie, hematurie sau cilindri hematici, creșterea ureei sau creatininei serice, rata de filtrare glomerulară mai mică de 50% din valoarea normală pentru vârstă)

Granulomatoza cu poliangită sau Granulomatoza

Wegener (EULAR/PRINTO/PReS 2008):

Necesită 3 dintre următoarele 6 caracteristici:

1. Inflamație granulomatoasă a peretelui unei artere, în zona perivasculară sau extravasculară la biopsie
2. Afectarea căilor respiratorii superioare (afectare purulentă cronică/recurentă sau secreții nazale cu sânge sau cruste, epistaxis recurent, perforare a septului nazal/deformare a șei nasului sau inflamație cronică/recurentă a sinusurilor)
3. Stenoza laringotraheobronșică
4. Afectare pulmonară (radiografia toracică sau tomografia computerizată evidențiază noduli, cavități sau infiltrate fixe)
5. Afectarea rinichilor (hematurie, proteinurie sau cilindri hematici sau glomerulonefrită pauci-imună necrozantă)
6. Pozitivitatea p-ANCA sau c-ANCA

Boala Churg-Strauss: (ACR)

1. Antecedente de astm bronșic
2. Eozinofilie peste 10% din numărul de leucocite
3. Mono- sau polineuropatie, care poate fi atribuită unei vasculite sistemice
4. Infiltrate pulmonare tranzitorii sau migratoare ce pot fi atribuite vasculitei sistemice
5. Sinuzită acută sau cronică evidențiată clinic sau radiologic
6. Infiltrație eozinofilică extravasculară la examenul histopatologic
7. Diagnosticul pozitiv este susținut de prezența a patru criterii (sensibilitate 85%, specificitate 99,7%).

Purpura Henoch-Schönlein (IgA vasculită) (EULAR/PRINTO/PreS 2008):

Purpura (de obicei palpabilă) sau peteșii (fără trombocitopenie) localizate cu predominanță pe membrele inferioare și una sau mai multe dintre următoarele:

- Dureri abdominale difuze
- Vasculită leucocitoclastică sau glomerulonefrită proliferativă cu depunerea predominantă de IgA
- Artrită sau artralgie
- Afectarea rinichilor (hematurie, cilindri hematici sau proteinurie)

**FACTORI DE RISC AI VASCULITELORE
PRIMARE SISTEMICE LA COPII**

Factorii de risc ai vasculitelor primare sistemice:

- Infecții virale, bacteriene
- Medicamente
- Antigene tumorale
- Reacții alergice
- Susceptibilitate genetică.

Toți copiii cu susceptibilitate genetică de vasculite primare sistemice (copii din familiile cu un istoric de Vasculite primare sistemice, hipergamaglobulinemie, prezența ANA, alte maladii ale țesutului conjunctiv; copii cu exprimarea HLA-B5, B15, Bw, B51; anomalii ale complementului: deficiențe ale C1, C1q, C3 și al.) vor necesita supraveghere în depistarea precoce a semnelor clinice de vasculite primare sistemice și tratament corect și oportun al oricăror infecții, evitarea medicamentelor, alergenilor.

1.5. Examenul fizic al vasculitelor primare sistemice la copii

- Determinarea stării generale;
- Evidențierea semnelor clinice comune de vasculite primare sistemice:
 - Manifestări generale – febră prelungită, fatigabilitate, anorexie, pierdere ponderală;
- Manifestări la nivelul tegumentelor și mucoaselor:
 - Purpura Henoch-Schonlein – elemente maculopapuloase roze care se albesc la presiune, dar evoluează către purpură palpabilă cu schimbarea culorii de la roșu la brun-ruginiu, uneori leziunile pot conflua, purpura tinde să apară în valuri cu durată de 3-10 zile la intervale de la câteva zile la 3-4 luni;

- Granulomatoza Wegener – purpură palpabilă, ulcerații, vezicule;
 - Poliarterita nodoasă – purpură palpabilă, edeme, livedo, infarctizări, noduli dureroși pe traiectul arterelor;
 - Boala Kawasaki – modificări ale mucoasei bucofaringiene: hipertemie faringiană, cheilită, limbă zmeurie; modificări cutanate la nivelul extremităților: eritem și edem palmoplantar sau descuamație periungheală; rash polimorf fără vezicule la nivelul trunchiului;
 - Arterita Takayasu – erythema induratum, eritem nodos;
 - Boala Behcet – ulcerații bucale dureroase, ulcerații genitale, eritem nodos, noduli acneiformi, erupții papulo-pustuloase pseudofoliculitice.
- Afectări osteo-articulare:
- Purpura Henoch-Schönlein – artrite afectând cel puțin două articulații periferice, caracterizate prin durere, tumefacție, exudat, revărsatul articular este seros, nehemoragic și dispare după câteva zile fără sechele articulare;
 - Granulomatoza Wegener – artralгии, mialгии, sinovită;
 - Poliarterita nodoasă – mialгии, artralгии, artrită;
 - Boala Kawasaki – artrită;
 - Arterita Takayasu – mialгии, artrită;
 - Boala Behcet – artrită.
- Afectări gastrointestinale:
- Purpura Henoch-Schönlein – dureri abdominale frecvente colicative, hemoragii oculte în scaun în 50% dintre cazuri, diaree, hemoragii gingivale, invaginație ileoileală, hepatosplenomegalie;
 - Sindromul Churg-Strauss – gastroenterită eozinofilică;
 - Poliarterita nodoasă – dureri abdominale, pierdere ponderală, dereglări hepatice (arterita și tromboza mezenterică);
 - Boala Kawasaki – diaree, hepatită, hidrops vezicular.
- Afectarea renală – proteinurie, hematurie, glomerulonefrită necrozantă, nefropatia IgA, insuficiență renală.
- Afectare cardiovasculară – aritmii cardiace, pericardită, endocardită, miocardită, afectare coronariană, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă;
- Boala Kawasaki – miocardită cu tahicardie și scăderea funcției ventriculare, pericardită, dilatații anevrismale și formare de trombi, infarcte miocardice, dilatații coronariene ușoare difuze sau anevrismale, moarte subită;

- Arterita Takayasu – cardiomiopatie dilatativă, miocardită, pericardită, sufluri la nivelul carotidei, subclaviei, pulsurile radiale diminuate sau absente, ischemia membrului afectat, hipertensiune arterială în afectarea arterei renale.
- Afectare neurologică – convulsii, hemipareze, comă, accidente vasculare cerebrale, neuropatii periferice sau craniene, deficiențe motorii și senzoriale, psihoză.
- Afectare pulmonară:
 - Granulomatoza Wegener – tuse cronică, rinoree, ulcerarea mucoasei și distrucția osoasă cu perforarea septului nazal și prăbușirea cartilajelor de susținere a nasului (nas în șa), hemoptizie și dispnee, otită medie, laringită subglotică, pleurezie;
 - Sindromul Churg-Strauss – rinită, polipoză nazală, astm, pneumonie eozinofilică cronică;
 - Poliarterita nodoasă – pneumonie interstițială.
- Alte manifestări – orhite cu hemoragii scrotale (vasculită scrotală cu durere locală și hemoragie).
- Manifestări oculare:
 - Granulomatoza Wegener – pseudotumori retroorbitale, proptosis;
 - Poliarterita nodoasă – hemoragie retiniană până la cecitate;
 - Boala Kawasaki – congestie conjunctivală bulbară bilateral;
 - Boala Behcet – uveită sau vasculită retiniană până la cecitate.
- Determinarea Scorului Birmingham pentru gradul de activitate al vasculitelor.
- Evaluarea interdisciplinară standardizată a pacienților cu vasculite ANCA-asociate (Granulomatoza Wegener)
- Determinarea semnelor de insuficiență cardiacă, renală, respiratorie



Capitolul 2. VASCULITE PRIMARE SISTEMICE CU AFECTAREA VASELOR DE CALIBRU MARE, MEDIU ȘI MIC

2.1. Vasculite primare sistemice cu afectarea vaselor de calibru mare

Arterita Takayasu

Arterita Takayasu este o vasculită cronică a vaselor mari care afectează predominant aorta și ramurile sale principale. Arterita Takayasu este caracterizată printr-o panarterită granulomatoasă, iar procesul inflamator poate duce, în cele din urmă, la stenoză a vaselor de sânge, dilatare sau anevrism. Arterita Takayasu infantilă (c-TA) implică, de obicei, aorta și arterele renale, subclaviculare și carotide. Deși Arterita Takayasu la adult este raportată la nivel mondial cu cea mai mare incidență în Asia de Est, incidența la copii rămâne necunoscută. Vârsta medie de debut este de 12 ani până la 14 ani, deși c-TA a fost raportată în copilărie. c-TA apare mai frecvent la fete, cu un raport de 3:1 dintre fete și băieți.

Diagnosticul precoce al c-TA este o provocare din cauza simptomelor de prezentare nespecifice. Biopsiile vaselor mari deseori nu sunt fezabile, astfel încât diagnosticul se bazează pe simptomele clinice și pe imagistica de confirmare. Simptomele frecvente la diagnosticare sunt nespecifice, incluzând starea generală de rău, pierderea în greutate și cefaleea. Artrita și artralgia sunt observate mai frecvent la arterita Takayasu infantilă decât la adult. Hipertensiunea arterială este o constatare frecventă și o discrepanță între măsurătorile tensiunii arteriale la 4 extremități, deseori este indicator pentru c-TA. Claudierea și pulsurile diminuate sau absente sunt adesea observate distal de vascularizația afectată, subliniind importanța evaluării pulsului la 4 extremități.

Nu există un diagnostic de laborator specific al c-TA, deși viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este, de obicei, crescută la diagnostic și poate fi un marker util al activității bolii. Imagistica confirmă de obicei diagnosticul de c-TA. Angiografia este standardul de aur, dar este invazivă și nu detectează pereții vaselor îngroșate, ceea ce poate fi un semn precoce de inflamație. Tomografia computerizată (CT) și angiogramele prin rezonanță magnetică (MRA) sunt alternative mai puțin invazive care detectează modificările diametrului luminal și îngroșarea peretelui vasului. Anomaliile angiografice ale aortei sau ale principalelor sale ramuri și arterelor pulmonare sunt criterii obligatorii printre cele de clasificare validate pentru c-TA propuse de European

League Against Rheumatism (EULAR), Pediatric Rheumatology European Society (PRES) și Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) (Tabelul 2).

Tabelul 2. Criteriile de clasificare pentru Arterita Takayasu în copilărie

(Liga Europeană Împotriva Reumatismului/Organizația
Internațională de Studii de Reumatologie Pediatrică/
Societatea Europeană de Reumatologie Pediatrică)

Criteriu	Caracteristici
Anomalii angiografice (criteriu obligatoriu) plus unul dintre următoarele:	Angiografia aortei sau a ramurilor sale principale și a arterelor pulmonare (anevrism/dilatație, îngustare, ocluzie sau perete arterial îngroșat)
1. Deficit de puls sau claudicație	Pierderea/scăderea/inegalitatea pulsului pe arterele periferice Claudicare: durere musculară focală indusă de activitatea fizică
2. Diferența tensiunii arteriale	Diferența la 4 membre a tensiunii arteriale sistolice > 10 mmHg la orice membru
3. Suflu arterial	Suflu arterial pe arterele mari
4. Hipertensiune arterială	Tensiunea arterială sistolică sau diastolică > 95-a percentile pentru înălțime
5. Reactanții de fază acută crescuți	Viteza de sedimentare a hematiilor >20 mm/h sau Proteina C-reactivă - orice valoare peste normal

[Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. In: Ann Rheum Dis. 2010, 69(5), pp. 798–806]

Scopul tratamentului în c-TA este controlul inflamației vaselor și prevenirea leziunilor ireversibile vasculare și ale organelor. Corticosteroizii sunt terapie de primă linie. Totuși, jumătate dintre copii au nevoie de un imunosupresor suplimentar. Tratamentul c-TA cu medicamente antireumatice sintetice modificatoare ale bolii (csDMARD) și DMARD biologic (bDMARD)

include ciclofosamidă, azatioprină, metotrexat, micofenolat mofetil (MMF), infliximab, și tocilizumab. Studii recente sugerează că inhibitorii factorului de necroză tumorală- α (TNF- α) și inhibarea interleukinei (IL)-6 cu tocilizumab pot fi opțiuni promițătoare pentru boala refractară. Într-una dintre cele mai mari cohorte, supraviețuirea la 2 ani fără erupții a fost semnificativ mai mare cu bDMARD (80%) față de csDMARD (43%). DMARD biologic sunt din ce în ce mai utilizați în c-TA.

2.2. Vasculite primare sistemice cu afectarea vaselor de calibrul mediu

Boala Kawasaki

Boala Kawasaki este o vasculită sistemică cu afectarea vaselor medii și una dintre cele mai frecvente vasculite din copilărie. Cauza Bolii Kawasaki rămâne necunoscută, dar variația sezonieră a incidenței sugerează un posibil declanșator viral. Epidemiologia Bolii Kawasaki variază geografic. Japonia are cea mai mare incidență a Bolii Kawasaki la 330 de cazuri/100.000 de copii pe an, care a crescut de-a lungul timpului. Incidența a fost relativ stabilă în Statele Unite, la 20 de cazuri la 100.000 de copii spitalizați sub 5 ani. Mai mult de 75% dintre copiii afectați au sub 5 ani, cu o vârstă medie de diagnostic de 3 ani. Băieții sunt afectați mai frecvent decât fetele.

Boala Kawasaki netratată este o boală trifazică. Prima fază se caracterizează prin febră mare în combinație cu alte caracteristici clinice, incluzând conjunctivita bulbară neexudativă, afectarea limbică bilaterală, afectarea mucoaselor orofaringiene, erupții cutanate, limfadenopatie cervicală anterioară unilaterală și modificări ale extremităților periferice. În timpul fazei subacute (2-4 săptămâni după diagnostic), descuamarea mâinilor și picioarelor poate fi singura caracteristică evidentă clinic. Aneurismele arterei coronare (CAA) se dezvoltă, de asemenea, în această fază. Faza finală sau de convalescență este de obicei asimptomatică.

Copiii cu Boala Kawasaki prezintă, de obicei, dovezi ale inflamației cu VSH și proteina C reactivă (CRP) crescute și leucocitoză. Numărul de trombocite poate fi normal la debutul bolii, dar de obicei este semnificativ crescut în a doua săptămână de boală. Piuria sterilă poate fi prezentă, dar este de origine uretrală, astfel încât o probă de urină poate fi normală. Dacă se suspectează Boala Kawasaki, evaluarea în timp util a anomaliilor cardiovasculare trebuie efectuată cu o ecocardiogramă. Un diagnostic de Boala Kawasaki depinde de criteriile clinice.

Criteriile de clasificare pentru boala Kawasaki
(Liga Europeană Împotriva Reumatismului/Societatea
Europeană de Reumatologie Pediatrică)

Febră care persistă cel puțin 5 zile (criteriu obligatoriu) plus 4 dintre următoarele:

1. Modificări ale extremităților periferice
2. Exantem polimorf
3. Conjunctivită bilaterală
4. Modificări ale buzelor și cavității bucale: hiperemia mucoasei bucale și faringiene
5. Limfadenopatie cervicală

În prezența afectării arterelor coronare și a febrei, mai puțin de 4 dintre celelalte 5 criterii sunt suficiente.

[Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides.

In: Ann Rheum Dis. 2006, 65(7), pp. 936–941]

Imunoglobulina intravenoasă (IgIV), 2 g/kg și aspirina sunt terapii de primă linie pentru boala Kawasaki. Anevrismele arterei coronare reprezintă o morbiditate majoră a bolii Kawasaki și reprezintă principala cauză a bolilor cardiace dobândite la copii în țările occidentale. Tratamentul cu IgIV reduce de 5 ori dezvoltarea anevrismelor arterei coronare și ar trebui să fie administrată în decurs de 10 zile de la debutul febrei. Până la 20% dintre copii nu reușesc să răspundă la terapia inițială cu IgIV și, de obicei, IgIV este dozată din nou. Datorită inflamației continue, acești pacienți prezintă un risc mai mare de sechele cardiace.

Determinarea riscului pacientului de a fi rezistent la IgIV și de a dezvolta anevrisme ale arterei coronare este importantă în contextul deciziilor inițiale de tratament, inclusiv pentru luarea în considerare a terapiei adjuvante cu corticosteroizi sau inhibitori de TNF- α .

Un model recent dezvoltat pentru predicția riscului de a dezvolta anevrisme ale arterei coronare la copiii cu boala Kawasaki din America de Nord a inclus:

- scorul Z al arterei coronare stângi anterioare descendente sau drepte mai mare sau egal cu 2,0;
- vârstă mai mică de 6 luni;
- rasă asiatică;

- Proteina C-reactivă mai mare sau egală cu 13 mg/dL.

Este necesar un studiu prospectiv pentru a determina utilitatea predictivă a modelului în informarea utilizării precoce a corticosteroizilor și /sau a inhibitorilor TNF- α în boala Kawasaki.

Pentru a facilita uniformitatea îngrijirii, inițiativa Hub unic și Punct de acces pentru reumatologie pediatrică în Europa (SHARE) a publicat recomandările bazate pe dovezi și pe consens pentru diagnosticul și tratamentul vasculitelor pediatrice precum boala Kawasaki. Inițiativa SHARE recomandă utilizarea de corticosteroizi la copiii care sunt rezistenți la IgIV. O analiză Cochrane din 2017 a bolii Kawasaki a constatat că adăugarea de corticosteroizi la schemele de tratament a redus apariția anevrismelor arterei coronare, durata febrei, timpul pentru normalizarea vitezei de sedimentare a hematiilor și Proteinei C-reactive și durata spitalizării. Analiza subgroupurilor a arătat cel mai mare beneficiu al corticosteroizilor la pacienții de rasă asiatică, cei cu scoruri de risc mai mari și pacienții care au primit un curs mai lung de corticosteroizi. Corticosteroizii sunt indicați pentru boala Kawasaki refractară la tratament și ca terapie adjuvantă precoce la IgIV pentru pacienții cu risc mai mare de rezistență la tratament și/sau anevrisme ale arterei coronare.

De asemenea, a existat interes pentru terapie cu inhibitori de TNF- α pentru boala Kawasaki rezistentă la tratament. Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (RCT), adăugarea de infliximab la terapia primară a dus la o rezolvare mai rapidă a febrei și o îmbunătățire mai mare a markerilor inflamatori. Terapia adjuvantă timpurie cu infliximab, totuși, nu a redus rezistența la tratament sau afectările coronariene la 5 săptămâni de urmărire. Ca și în cazul corticosteroizilor, sunt necesare studii suplimentare pentru a determina rolul inhibitorilor TNF- α în tratamentul bolii Kawasaki. În prezent, nu există dovezi solide că inhibitorii TNF- α modifică afectările arterelor coronare în boala Kawasaki.

Poliarterita nodoasă

Poliarterita nodoasă (PAN) este caracterizată prin inflamația necrozantă a arterelor mici și mijlocii. Spectrul bolii variază de la boala cutanată autolimitată până la forma sistemică care poate pune viața în pericol, cu afectare multiorganică. PAN sistemică reprezintă 3% din vasculitele din copilărie în Statele Unite ale Americii. PAN apare cel mai frecvent la copiii de vârstă școlară și nu există predispoziție în funcție de gen.

Etiologia PAN clasică este neclară. Recent, vasculita necrozantă asemănătoare PAN a fost descrisă în asociere cu tulburări monogenice. În deficiența adenozin deaminazei 2 (DADA2) din cauza mutațiilor cu pierderea funcției în

CERC1, apare o vasculopatie asemănătoare PAN. Copiii mici prezintă febră intermitentă, accidente vasculare cerebrale, erupții cutanate livedoide, hepatosplenomegalie și anomalii imune ușoare. O asociere între febra mediteraneană familială (FMF) și PAN este, de asemenea, din ce în ce mai apreciată. Copiii cu febră mediteraneană familială și PAN au, de obicei, o vârstă mai fragedă la debut, hematoame mai frecvente și un prognostic general mai bun decât cei cu PAN. Vasculopatia sugarului asociată cu răspunsul genelor la stimulatorul de interferon (SAVI) este o boală autoinflamatoare caracterizată prin vasculopatie severă și boala pulmonară interstițială. Descoperirea formelor monogenice de vasculită asemănătoare PAN poate oferi o perspectivă asupra căilor implicate în patogeneza PAN clasică.

Cele mai frecvente manifestări clinice ale PAN la copii sunt febra, mialgiile și manifestările cutanate. Afectarea cutanată are o varietate de aspecte, livedo reticularis fiind cel mai frecvent. Nodulii subcutanați fixați, sensibili, infarctele pielii, dar și autoamputația pot fi prezente în timpul evoluției bolii.

Imagistica în PAN relevă aneurisme, stenoză sau ocluzie, care reflectă vasculita necrozantă caracteristică bolii. Angiografia este standardul de aur, dar IRM și TC sunt modalități imagistice mai puțin invazive care sunt din ce în ce mai utilizate. Modificările angiografice fac parte din criteriile de clasificare a PAN la copii conform EULAR/PRINTO/PRES. Deși markerii inflamatori nespecfici sunt de obicei crescuți, anticorpul antinucleari (ANA) și anticorpul anti-citoplasmă neutrofile (ANCA) sunt de obicei negativi.

Tabelul 3. Criteriile de clasificare pentru Poliarterita nodoasă la copii

(Liga Europeană Împotriva Reumatismului//Organizația
Internațională de Studii de Reumatologie Pediatrică/
Societatea Europeană de Reumatologie Pediatrică)

Criteriu	Caracteristici
Histopatologie	Vasculită necrozantă a arterelor de dimensiuni medii sau mici
Anomalii angiografice	Aneurism, stenoză sau ocluzie a arterelor de dimensiuni medii sau mici
Histopatologie sau anomalie angiografică (criteriu obligatoriu) plus 1 dintre următoarele:	

1. Afectarea pielii	Livedo reticularis, noduli cutanați sau infarcte cutanate superficiale sau profunde
2. Mialgie sau sensibilitate musculară	Durere sau sensibilitate musculară
3. Hipertensiune arterială	Tensiunea arterială sistolică sau diastolică > 95-a percentilă pentru înălțime
4. Neuropatie periferică	Neuropatie periferică senzorială sau mononevrită motorie multiplex
5. Afectare renală	Proteinurie > 0,3 g/24 h sau > 30 mmol/mg, raport albumină/creatinină în urină

[Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. In: Ann Rheum Dis. 2010, 69(5), pp. 798-806]

Corticosteroizii sunt un element de bază al terapiei PAN. Ciclofosfamida poate fi luată în considerare pentru inducerea remisiunii. Un studiu clinic randomizat recent, care a comparat eficacitatea micofenolat mofetilului cu ciclofosfamida pentru inducerea remisiunii în PAN la copii, a constatat că ratele de remisiune au fost similare. DMARD biologic, cum ar fi inhibitori de TNF- α și rituximab, se pare că este eficient inclusiv în tratamentul bolii refractare. Pentru vasculita monogenă asemănătoare PAN este recomandat, ca și tratament, inhibitorii TNF- α .

2.3. Vasculite primare sistemice cu afectarea vaselor de calibr mic

Vasculita cu imunoglobulina A

Vasculita cu IgA (IgAV), numită anterior purpură Henoch-Schönlein (HSP), este o vasculită leucocitoclastică care afectează predominant vasele mici. IgAV este cea mai frecventă vasculită pediatrică, reprezentând aproximativ jumătate din cazurile de vasculită sistemică din copilărie în Statele Unite ale Americii. IgAV afectează în mare parte copiii mici sub 10 ani. Există rapoartări de IgAV la sugari care, de obicei, are o evoluție mai blândă. IgAV este mai frecventă la băieți decât la fete. IgAV apare pe tot parcursul anului, dar s-au

observat variații sezoniere, cel mai mare număr de cazuri apar în timpul iernii, de obicei după o infecție respiratorie.

IgAV este o tetradă clinică de purpură palpabilă, artrită, dureri abdominale și glomerulonefrită. Peteșiile non-trombocitopenice și purpura pe fese și picioare sunt caracteristice. Criteriile EULAR/PRINTO/PRES pentru purpura Henoch-Schönlein (acum numită Vasculita cu imunoglobulina A) necesită prezența purperei palpabile predominant pe membrele inferioare. Dacă este prezentă erupția cutanată caracteristică, diagnosticul este simplu. Dacă purpura este atipică, atunci pentru diagnostic este necesar de efectuat biopsia. Simptomele gastrointestinale și artrita/artralgia pot preceda modificările cutanate cu până la 2 săptămâni, ceea ce face diagnosticul mai dificil. Simptomele gastrointestinale variază de la dureri colicative abdominale până la perforație intestinală. O complicație gastrointestinală rară, dar gravă, este invaginația intestinală. Afectarea renală apare la aproximativ o treime dintre pacienții cu IgAV, de obicei în decurs de 6 luni de la debut, iar 2% dintre copii dezvoltă boală renală în stadiu terminal.

Tabelul 4. Criteriile de clasificare pentru purpura Henoch-Schönlein

(Liga Europeană Împotriva Reumatismului//Organizația
Internațională de Studii de Reumatologie Pediatrică/
Societatea Europeană de Reumatologie Pediatrică)

Criteriu	Caracteristici
Purpură (criteriu obligatoriu) și cel puțin 1 dintre următoarele:	Purpură sau peteșii, predominant la nivelul membrelor inferioare (nu sunt legate de trombocitopenie)
1. Dureri abdominale	Dureri colicative difuze abdominale cu debut acut evaluate prin anamneză și examen fizic. Poate include invaginație și sângerare gastrointestinală
2. Histopatologie	Vasculita leucocitoclastică cu depozite de IgA sau glomerulonefrită proliferativă cu depozite de IgA

3. Artrită sau artralгии	Artrită cu debut acut (tumefiere articulară sau durere articulară cu limitarea mișcărilor) Artralgia cu debut acut (durere articulară fără tumefiere articulară sau limitarea mișcărilor)
4. Afectare renală	Proteinurie > 0,3 g/24 h sau > 30 mmol/mg, raportul albumină/creatinină în urină

[Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. *EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. In: Ann Rheum Dis. 2010, 69(5), pp. 798–806]*

Valorile trombocitelor în sânge sunt normale sau crescute, astfel deosebim IgAV de purpura cauzată de trombocitopenie. IgA serică este crescută în faza acută a bolii la aproximativ jumătate dintre pacienți. Dacă diagnosticul este incert, efectuăm biopsia cutanată care demonstrează vasculită leucocitoclastică cu depunere de IgA.

La pacienții cu simptome mai severe, prednisonul reduce intensitatea durerilor abdominale și articulare în comparație cu placebo. În cazurile severe de IgAV care necesită spitalizare, corticosteroizii sunt asociați cu îmbunătățirea manifestărilor gastrointestinale. O meta-analiză a pacienților tratați cu corticosteroizi versus îngrijiri de susținere a descoperit că corticosteroizii au dus la o creștere de 5 ori a ameliorării durerii abdominale în 24 de ore.

Boala renală este o complicație relativ rară, dar potențial severă a IgAV. Cu toate acestea, datele disponibile în prezent nu susțin administrarea corticosteroizilor pentru a preveni boala renală. Copiii necesită o monitorizare atentă a implicării renale, în special în primele luni după stabilirea diagnosticului atunci când riscul este cel mai mare. Pacienții care dezvoltă afectare renală trebuie tratați cu corticosteroizi ca terapie de primă linie, fie oral, fie intravenos în pulsterapie (IV), în funcție de severitatea nefritei. Ca și în cazul altor vasculite sistemice ale vaselor mici, inițiativa SHARE recomandă pulsterapie intravenos cu metilprednisolon și ciclofosamidă pentru nefrita IgAV severă. Plasmafereza poate fi indicată pentru glomerulonefrita rapid progresivă (RPGN). Azatioprina, ciclosporina, micofenolat mofetilul și ciclofosfamida pot fi administrate în caz de nefrita IgAV moderată sau pentru terapie de întreținere.



Capitolul 3. VASCULITE PRIMARE SISTEMICE ANCA POZITIVE

3.1. Vasculite primare sistemice ANCA pozitive

Introducere

Vasculitele asociate cu anticorpi anti-citoplasmă neutrofile (ANCA) sunt un grup heterogen de afecțiuni autoimune rare care provoacă o inflamație a vaselor de sânge cu diverse manifestări clinice. Vasculitele asociate cu anticorpi anti-citoplasmă neutrofile (ANCA) includ trei patologii principale: Granulomatoza cu poliangită (GPA; cunoscută și ca Granulomatoza Wegener), Granulomatoza eozinofilică cu poliangită (EGPA; cunoscută și ca Sindromul Churg-Strauss) și Poliangita microscopică (PAM). Alte boli ANCA asociate sunt vasculita indusă de medicamente și vasculita renală limitată.

Etiologie

Legătura dintre aceste sindroame clinice (GPA, EGPA și PAM) și anticorpii anti-citoplasmă neutrofile (ANCA) a fost stabilită în anul 1988, când s-a descoperit că serurile pacienților cu glomerulonefrită cu semilună se asociază cu neutrofile în două modele recunoscute: perinuclear sau difuz în toată citoplasma. O examinare ulterioară a arătat că acele modele reflectă două tipuri de anticorpi: pANCA anticorpi anti-mieloperoxidază (MPO) și cANCA anticorpi anti-proteinaza 3 (PR3). Sindroamele clinice menționate mai sus sunt, de obicei, pozitive pentru oricare dintre acești anticorpi, dar nu pentru ambii.

Epidemiologie

Vasculitele asociate cu anticorpii anti-citoplasmă neutrofile (ANCA) sunt boli rare, incidența raportată fiind de 10-20 de cazuri la un milion de persoane. GPA este cea mai frecventă boală dintre cele trei tipuri, cu o incidență de 5-10 cazuri la un milion de persoane și o incidență maximă la vârsta mijlocie (aproximativ 55 de ani). PAM este mai puțin frecventă decât GPA, cu un raport de sex masculin la sex feminin de 2:1, iar EGPA este cea mai rară dintre toate.

Fiziopatologie

Vasculitele asociate cu anticorpii anti-citoplasmă neutrofile (ANCA) (AAV) afectează predominant vase mici (artere, arteriole, venule și vene) în orice organ al corpului. Faza acută a vasculitelor ANCA asociate (AAV) se

caracterizează prin vasculită necrozantă cu neutrofile și monocite infiltrante. În câteva zile, neutrofilele sunt supuse leucocitoclaziei și dispar, pentru a fi înlocuite cu leucocite mononucleare, inclusiv macrofage, monocite și limfocite T. Din punct de vedere imunopatologic, AAV se caracterizează prin absența sau lipsa depunerii de imunoglobuline în pereții vaselor, ceea ce indică faptul că patogeniza AAV este diferită de patogeniza vasculitei, care are o depunere extinsă de imunoglobuline în peretele vasului, indicând vasculita cu complexe imune.

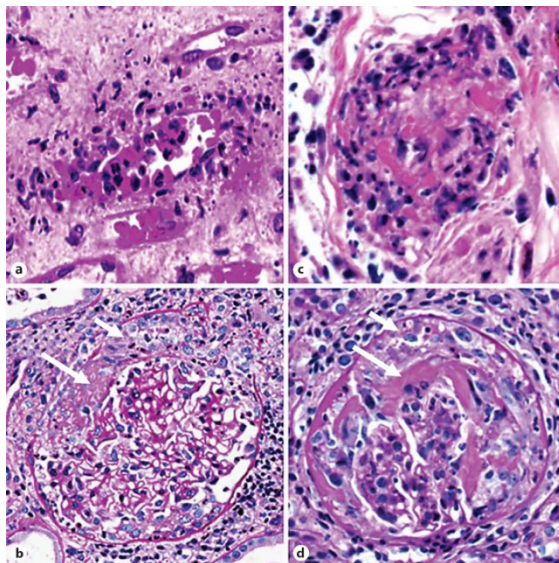


Figura 4. Patologia AAV.

a, c Angeită leucocitoclastică acută la un pacient cu AAV (a) și un șoarece cu un model de AAV indus prin injectarea de IgG anti-MPO (c). Atât în a, cât și în c, un vas mic are un influx mural și perivascular de leucocite, inclusiv numeroase neutrofile, dintre care unele sunt supuse leucocitoclaziei. b, d glomerulonefrita necrozantă cu semilune cu limitare renală (NCGN) la un pacient cu AAV (b) și la un șoarece cu un model de AAV indus prin injectarea de IgG anti-MPO (d). Observați fibrina din spațiul lui Bowman (săgeți lungi) și semiluna celulară (săgeți scurte).

Cele două antigene țintă majore pentru ANCA la pacienții cu vasculită sunt mieloperoxidaza (MPO) și proteinaza 3 (PR3) din granulele neutrofililor și lizozomii monocitelor. O altă țintă de autoantigen este proteina membranară asociată lizozomal 2 (LAMP2).

Ca și în cazul majorității bolilor autoimune, etiologia și patogeneză AAV sunt, fără îndoială, multifactoriale, cu contribuții ale factorilor genetici, expunerilor de mediu, infecțiilor, caracteristicilor sistemului imunitar înăscut și adaptativ și intensității și duratei leziunii. Diferiți factori etiologici și sinergici pot duce la AAV, care pot influența fenotipurile clinicopatologice la pacienți. Patogenia AAV urmează modelul general al altor boli inflamatorii autoimune prin faptul că există un început, în care este generat răspunsul autoimun patogen aberant; o fază activă de leziune, mediată de leucocite efectoare care, în cazul AAV, sunt predominant neutrofile și o fază de răspuns la leziune, care, în AAV, implică predominant monocite, macrofage și limfocite T.

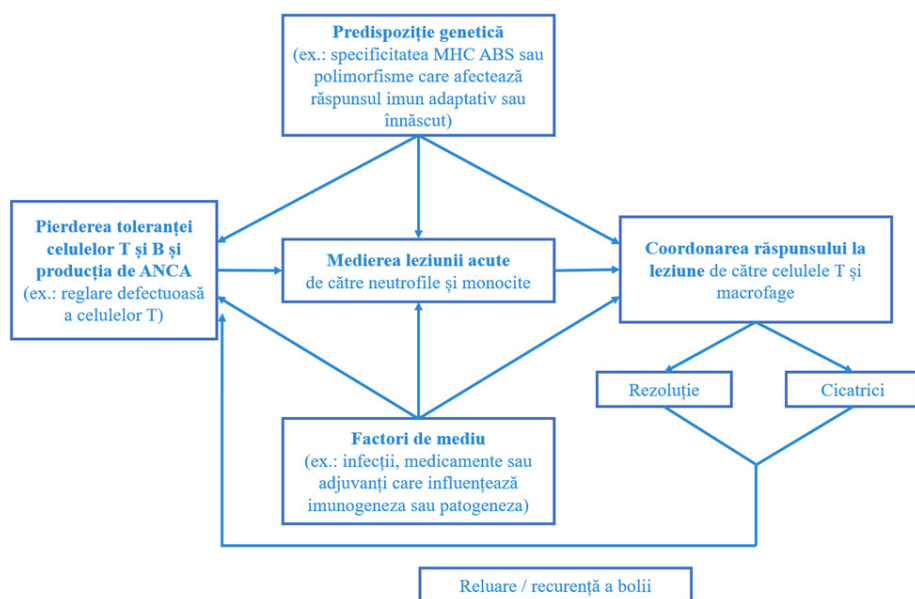


Figura 5. Influențele multifactoriale asupra patogenezei AAV

[Jennette și Falk].

MCH = Complex major de histocompatibilitate;

ABS = locul de legare a antigenului.

Dacă leziunea acută este ușoară, se va vindeca complet (de exemplu, dispariția completă a unei erupții purpurice). Dar, dacă refacerea completă a acesteia nu este posibilă, se creează adesea cicatrici, ceea ce poate duce la disfuncție reziduală (de exemplu, leziune glomerulară necrozantă care duce la cicatrizare glomerulară cu insuficiență renală reziduală și proteinurie). Pacienții cu AAV

în faza activă au debuturi asincrone cu multiple leziuni acute care apar în mai multe organe, fiecare leziune evoluând prin faza acută, apoi cronică, probabil pe o perioadă de timp de 1 sau 2 săptămâni. Inducerea terapeutică a remisiunii are ca rezultat încetarea noilor valuri de leziuni acute și permite tuturor leziunilor să progreseze spre cicatrizare sau rezoluție. Recidiva presupune inițierea unor noi valuri de leziuni acute.

Mecanismul patogen descrie o secvență de evenimente care nu se întâmplă o dată în cursul AAV, ci continuă să apară în mai multe locuri atâta timp cât există AAV în faza activă. Astfel, dacă un pacient continuă să aibă boală activă, vor apărea noi leziuni în faza acută inițială în orice moment până este indusă remisiunea.

Dovezi clinice care susțin patogenitatea ANCA

O serie de observații clinice susțin patogenitatea ANCA. Bansal și Tobin au raportat un caz de trecere transplacentară a MPO-ANCA de la o mamă cu PAM la un nou-născut care a dus la hemoragie pulmonară neonatală și boală renală în câteva zile după naștere. Acest raport oferă dovezi clinice directe pentru rolul patogen al MPO-ANCA la om, dar nu au fost raportate exemple suplimentare ale acestui fenomen și a fost descrisă nașterea unui nou-născut sănătos în ciuda transferului transplacentar de MPO-ANCA de la o mamă cu PAM.

Vasculita cu afectarea vaselor mici ANCA asociată se caracterizează prin inflamație vasculară care este strâns corelată cu prezența ANCA în circulația sangvină. Fie MPO-ANCA, fie PR3-ANCA sunt prezente la 90% dintre pacienții cu GPA, PAM, EGPA și NCGN cu limitare renală. În general, valori ridicate de ANCA sunt prezente la pacienții cu boală activă, iar valorile scad în timpul terapiei.

O altă observație la om care susține un rol patogen al ANCA este asocieră strânsă a dezvoltării bolii ANCA cu tratamentul medicamentos specific, inclusiv propiltiouracil, minociclină, pimagedină, hidralazină. Remisiunea renală apare, de obicei, la acești pacienți după încheierea utilizării medicamentului, tratamentul imunosupresor și declinul ANCA.

Terapiile direcționate care reduc autoanticorpii și epuizează celulele B sunt tratamente eficiente în AAV, susținând un rol patogen pentru ANCA. De exemplu, pacienții care au suferit îndepărtarea ANCA circulantă prin plasmafereză au avut un risc mai mic de progresie spre boală renală în stadiu terminal la un an decât pacienții care nu au primit plasmafereză. Mai mult, epuizarea celulelor B - de exemplu, cu anticorpi anti-CD20 - este eficientă în inducerea remisiunii și menținerea remisiunii. Acest efect benefic al tratamentelor țintite cu

anticorpi și celule B la pacienții cu AAV susține un rol patogen pentru ANCA circulant.

Dovezi *in vitro* care susțin și elucidează patogenitatea ANCA

Numeroase studii *in vitro* au demonstrat că ANCA activează atât neutrofilele, cât și monocitele. Incubarea MPO-ANCA sau PR3-ANCA cu neutrofile umane normale care au fost activate de stimuli proinflamatori, cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF)- α , lipopolizaharida bacteriană (LPS) sau anafilatoxina complementară C5a, induce o explozie respiratorie care generează oxigen toxic, radicalii liberi și degranularea care, la rândul lor, eliberează numeroase enzime distructive pentru a provoca leziuni și moartea celulelor endoteliale cultivate.

ANCA sunt predominant autoanticorpi de clasă IgG care pot angaja receptorii Fc γ R și se pot lega la antigenele ANCA (cum ar fi MPO și PR3) la suprafața neutrofilelor amorsate, ducând la activarea neutrofilelor. Angajarea Fc γ R pare a fi principalul factor de activare. Amorsarea neutrofilelor determină translocarea autoantigenului la suprafața celulelor, astfel încât F(ab')₂ din ANCA poate interacționa cu autoantigenele. Fosforilarea protein-kinazei activate de mitogen p38 și kinazei reglate de semnalul extracelular sunt implicate în amorsarea și activarea neutrofilelor, iar blocarea protein-kinazei activate de mitogen previne această amorsare și activare. Simvastatina, un inhibitor al 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A, este capabilă să inhibe degranularea neutrofilelor indusă de ANCA. Aceste descoperiri *in vitro* susțin un rol patogen pentru ANCA.

Monocitele, de asemenea, conțin antigenele ANCA MPO și PR3 și pot fi activate *in vitro* de ANCA în mod similar neutrofilelor, rezultând o producție de citokine proinflamatorii, inclusiv proteina chemoatractantă monocitară 1 (MCP-1, cunoscută și ca CCL2) și IL-8. IL-8 poate atrage și activa neutrofilele și, astfel, ar putea amplifica leziunile mediate de neutrofile. MCP-1 atrage monocite și macrofage și ar putea participa la tranziția leziunii vasculare induse de ANCA de la inflamația predominant bogată în neutrofile la inflamația predominant bogată în monocite și/sau macrofage, inclusiv inflamația granulomatoasă. Monocitele sunt vizibile la locurile de inflamație vasculară ANCA încă din primele 1 sau 2 zile și există dovezi pentru activarea sistemică a monocitelor la pacienții cu boală activă asociată ANCA.

Dovezi pe modelul animal care susțin și elucidează patogenitatea ANCA

Cea mai convingătoare dovadă că autoanticorpii cu specificitate pentru autoantigenele ANCA recunoscuți sunt patogeni provine de la modelele animale de AAV. Au fost descrise mai multe modele animale de boli cauzate de ANCA. Primul descris și cel mai pe larg studiat este un model pe șoarece, dezvoltat de Xiao și colab.

În funcție de factorii de modulare, cum ar fi infecția sau modificarea capacităților imune înnăscute, șoarecii pot fi induși să prezinte capilarită hemoragică alveolară pulmonară sau granulomatoză necrozantă. Astfel, anticorpii anti-MPO, în absența celulelor T funcționale, sunt suficienți pentru a provoca leziuni acute practic identice cu AAV uman. Celulele T sunt importante în inducerea și maturarea inițială a răspunsului autoimun ANCA, în amplificarea leziunii acute și în răspunsul cronic la leziunea acută.

Inducerea glomerulonefritei necesită atât anticorpi anti-MPO, cât și neutrofile MPO-pozitive în circulație.

De asemenea, a fost raportat un model pe șobolan care susține un rol patogen pentru ANCA.

Niciun model convingător de PR3-AAV nu a fost acceptat pe scară largă, deși au fost propuse mai multe modele.

Neutrofilele ca celule efectoare în patogenia AAV

Dovezile clinice și studiile *in vitro* sugerează că neutrofilele sunt celule efectoare importante în patogeneza AAV umană. În biopsiile renale de la pacienți, neutrofilele activate sunt prezente în glomerulii afectați, iar numărul de neutrofile intraglomerulare activate se corelează cu severitatea leziunii renale, reflectată în valorile de creatinină serică. *In vitro*, ANCA poate activa neutrofilele amorțate de citokine, provocând o explozie oxidativă, degranulare, eliberare de citokine inflamatorii și deteriorarea celulelor endoteliale.

Neutrofilele sunt celule efectoare-cheie în patogeneza NCGN mediată de MPO-ANCA. Neutrofilele joacă un rol major în patogeneza NCGN indusă de anti-MPO. Astfel, strategiile terapeutice pentru reducerea neutrofilelor circulante sunt benefice pentru pacienții cu NCGN indusă de ANCA. Această constatare nu exclude posibilitatea ca monocitele să contribuie la inducerea sau progresia leziunii.

Citokinele și chemokinele în patogenia AAV

Dovezile clinice și experimentale indică faptul că stimulii proinflamatori, de exemplu cei induși de infecții, pot fi un factor sinergic în debutul, recurența

și exacerbarea AAV. AAV apare și recidivează mai des iarna și primăvara, când există o incidență mai mare a infecțiilor. *In vitro*, IgG anti-MPO induce o explozie respiratorie de neutrofile murine mai eficient după amorsarea cu stimuli proinflamatori cum ar fi TNF- α , LPS sau C5a. Tratamentul anti-TNF a atenuat agravarea mediată de LPS a glomerulonefritei induse de IgG anti-MPO.

Complementul în patogeneza AAV

Experimentele pe modele de animale au demonstrat un rol major al complementului în patogeneza AAV, activarea complementului nu a fost suspectată ca un factor patogen major, din cauza deficitului relativ de depunere a componentelor complementului la locurile de inflamație vasculară și glomerulonefrită în AAV.

Calea alternativă de activare a complementului joacă un rol patogen critic în NCGN indus de ANCA, iar căile clasice și ale lectinei nu sunt necesare.

O serie de observații ulterioare la pacienții cu AAV susțin un rol pentru activarea complementului în patogeneză, inclusiv dovezi pentru activarea complementului la locurile tisulare ale inflamației vasculare și detectarea biomarkerilor pentru activarea complementului în plasmă și urină. De exemplu, complexul de atac al membranei complementului C3d și factorul B sunt detectați în locurile de leziune ale pacienților cu AAV. Studiile clinice au raportat că valorile plasmatice ale C3a, C5a, C5b-9 solubil și factorul Bb au fost mai mari în AAV faza activă decât în AAV în remisie. Valorile de factor H al complementului plasmatic, un regulator al căii alternative de activare a complementului, au fost semnificativ mai mici la pacienții cu AAV faza activă în comparație cu pacienții cu AAV în remisiune și, de asemenea, valorile plasmatice ale factorului H au fost invers corelate cu valorile circulante ale C3a, C5a și Sc5b-9 și corelate pozitiv cu valorile circulante ale C3.

Pe baza studiilor pe modele animale, activarea C5 și angajarea receptorului C5a (C5aR) pe neutrofile ar trebui să fie evenimente critice în inducerea bolii ANCA. Angajarea C5a a C5aR are un rol critic în patogeneză și blocarea C5aR/CD88 ar putea avea un beneficiu terapeutic pentru pacienții cu AAV și glomerulonefrită.

Studiile *in vitro* și *in vivo* susțin secvența patogenă pentru leziunea vasculară acută a AAV. Neutrofilele în repaus au autoantigenul ANCA ținută sechestrat în granule citoplasmice. Expunerea la factori de amorsare, de exemplu citokine induse de o infecție sinergică sau factori flogogeni eliberați prin activarea complementului, determină amorsarea neutrofilelor cu eliberarea de antigene ANCA (de exemplu, MPO și PR3) pe suprafața neutrofilelor și în micromediul din jurul neutrofilelor.

Dacă ANCA sunt prezenți în plasmă, se leagă de antigenele ANCA și activează neutrofilele prin angajarea FcγR și legarea F(ab')₂ la suprafața celulei neutrofile. Neutrofilele activate de ANCA eliberează factori care activează calea alternativă a complementului, care generează C5a, un chemoatractant pentru acumularea mai multor neutrofile la locul de activare. C5a primește, de asemenea, neutrofilele care sosesc pentru activarea de către ANCA. Neutrofilele activate aderă și pătrund în pereții vaselor și eliberează radicali toxici de oxigen și enzime distructive care provoacă apoptoza și necroza neutrofilelor, precum și a celulelor și matricei adiacente peretelui vaselor.

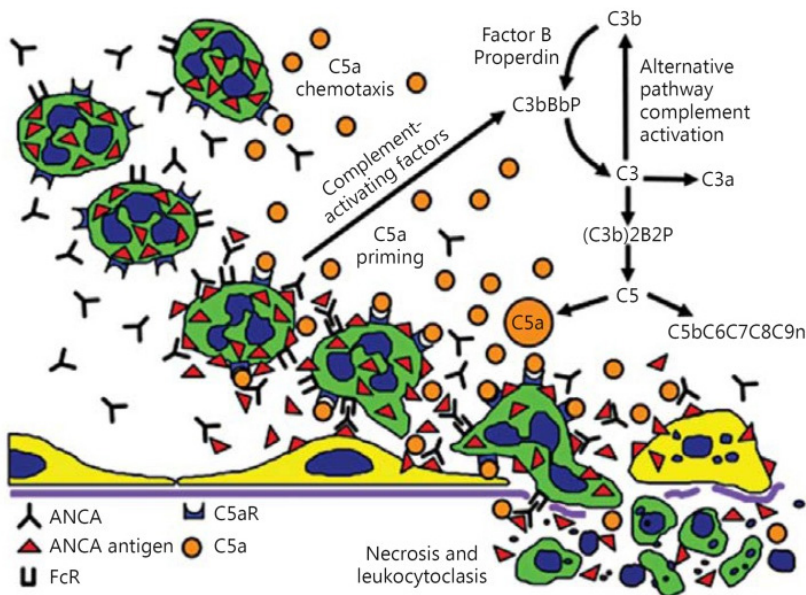


Figura 6. Secvență patogenă pentru leziunea vasculară acută în AAV [Jennette et al.].

Începând din stânga sus, neutrofilele în repaus au autoantigene ANCA sechstrate în granulele citoplasmatică. Expunerea la factori de amorsare, de exemplu citokine induse de infecție sau factori flogogeni eliberați prin activarea complementului, determină amorsarea neutrofilelor cu eliberarea de antigene ANCA (de exemplu, MPO și PR3) pe suprafața neutrofilelor și în micromediul din jurul neutrofilelor. ANCA se leagă de antigenele ANCA și activează neutrofilele prin angajarea FcγR și legarea F(ab')₂ la suprafața celulei neutrofile. Neutrofilele activate de ANCA eliberează factori care activează calea alternativă

a complementului, care generează C5a, un chemoattractant pentru neutrofile. C5a primește, de asemenea, neutrofilele care sosesc pentru activarea de către ANCA. Neutrofilele activate aderă și pătrund în pereții vaselor și eliberează radicali toxici de oxigen și enzime distructive care provoacă apoptoza și necroza neutrofilelor, precum și a celulelor adiacente peretelui vasului și a matricei.

Același proces patogen ar putea provoca leziunea inițială a granulomatozei necrozante extravasculare a GPA și EGPA. O afecțiune proinflamatoare sinergică, cum ar fi o infecție sau o alergie, ar putea atrage neutrofile amorsate în țesutul extravascular. Dacă ANCA sunt prezente în lichidul interstițial extravascular, neutrofilele amorsate ar fi activate de ANCA, care ar iniția o amplificare inflamatorie care provoacă o leziune necrozantă distructivă. Leziunea acută ar iniția un răspuns la leziune de către monocite care se transformă în macrofage (inclusiv celule gigantice) și recrutează celule T, care sunt celulele constitutive ale inflamației granulomatoase.

Celulele T în patogenia ANCA

Celulele T sunt, fără îndoială, implicate în geneza răspunsului autoimun ANCA, atât prin ajutorul activ al celulelor B de către celulele T pentru a induce un răspuns autoanticorp patogen cu producerea de anticorpi de subclasa IgG, cât și prin suprimarea inefficientă a răspunsului autoimun ANCA de către celulele T reglatoare. Free și colab. au observat că pacienții cu AAV au atât întrerupere a rețelei de celule T de reglare supresoare, cât și o frecvență crescută a unui subset distinct de celule T efectoare proinflamatorii.

Grupul de cercetare Kitchen și Holdsworth a folosit un model de șoarece pentru a studia rolurile potențiale patogenice pentru celulele T în AAV. ANCA induce infiltrarea glomerulară de neutrofile și depunerea de MPO. Celulele CD4-pozitive anti-MPO recunosc ulterior MPO ca un antigen plantat în glomeruli și leziunile glomerulare sunt amplificate.

Aceiași cercetători au investigat rolul celulelor T CD4-pozitive autoreactive specifice MPO într-un alt model de șoarece de glomerulonefrită. Neutrofilele activate de ANCA nu numai că induc leziuni, ci și depun MPO în glomeruli, permițând celulelor T CD4-pozitive anti-MPO autoreactive să participe la inducerea leziunilor glomerulare.

Asociația genetică în AAV

O influență genetică a fost sugerată de aparițiile familiale și o frecvență mai mare la rudele de gradul I.

O asociere puternică a alelei HLA-DRB1*15 a fost găsită în boala PR3-ANCA, cu un risc de 73,3 ori mai mare la pacienții afro-americieni. HLA-DRB1*1101 și DRB1*1202 au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu PAM și, respectiv, GPA.

SNP-urile din loci HLA-DP, SERPINA1 (gena care codifică α 1-antitripsină, un inhibitor major al PR3) și PRTN3 (gena care codifică PR3) au fost puternic asociate cu PR3-ANCA și un SNP în HLA-DQ a fost asociat mai semnificativ cu MPO-ANCA. PR3-AAV și MPO-AAV sunt boli autoimune distincte genetic. Asociațiile puternice ale bolii PR3-ANCA și MPO-ANCA cu molecule HLA distincte sugerează că răspunsurile imune determinate de HLA împotriva PR3 și MPO au un rol central în patogeneza bolii ANCA.

Un model de soarece de AAV a demonstrat, de asemenea, o influență marcată a fondului genetic asupra susceptibilității și severității NCGN induse de anti-MPO. Severitatea NCGN este mediată de diferențele determinate genetic în capacitatea neutrofililor de a fi activate de către anti-MPO. Diferențele de severitate a bolii observate sunt rezultatul interacțiunilor genice multiple, mai degrabă decât a unui singur efect genic.

Imunogeneza răspunsului autoimun ANCA

Au fost propuse mai multe ipoteze pentru natura și originea autoantigenelor care induc răspunsul ANCA patogen, inclusiv expunerea la antigeni exogeni, cum ar fi agenți patogeni infecțioși și medicamente, autoantigene endogene. De fapt, pot exista multiple mecanisme diferite care pot induce un răspuns autoimun patogen.

Mai mulți agenți microbieni, cum ar fi *Staphylococcus aureus* și virusul Ross River, au fost implicați în patogeneza AAV. Mimicria moleculară dintre bacterii și autoantigene a fost propusă ca mecanism pentru inducerea ANCA patogenă. Kain și colab. au raportat prezența anticorpilor la LAMP2 în circulația pacienților cu AAV. LAMP2 uman este localizat în neutrofile, celulele endoteliale și alte tipuri de celule, iar epitopul care este recunoscut de ANCA are omologie completă cu FimH, o moleculă de adeziune bacteriană.

Infecția cu bacterii fimbriate purtătoare de FimH poate declanșa răspunsuri autoimune reactive încrucișate la LAMP2 și poate cauza AAV.

Un alt mecanism propus pentru geneza ANCA patogenă este inițierea răspunsului autoimun de către peptide care sunt complementare autoantigenelor. Pacienții cu AAV PR3-ANCA au nu numai anticorpi circulanți împotriva peptidelor PR3 (anti-PR3), ci și anticorpi împotriva peptidelor antisens. Celulele T cu memorie specifice împotriva unei peptide antisens PR3 au fost detectate la pacienții cu PR3-ANCA. Peptidele sens PR3 și peptidele antisens

[PR3 complementar (c-PR3)] sunt codificate de catena sens și, respectiv, catena antisens a genei PR3. Anticorpii idiotipici împotriva c-PR3 pot induce anticorpi anti-idiotipici care reacționează cu PR3 original.

Histopatologie

Examenul histopatologic arată puține depozite de imunoglobulină și complement sau absența lor și, prin urmare, sunt numite vasculite pauci-imune.

GPA: biopsia din țesutul pulmonar arată dovezi de vasculită și formare de granulom necrozant, care este caracteristică acestei boli. Cu toate acestea, biopsia de rinichi nu evidențiază granuloame.

PAM: biopsia evidențiază capilarită fără formare de granuloma, modificări leucocitoclastice și glomerulonefrită cu semilune în rinichi.

EGPA: biopsia evidențiază vasculită necrozantă cu infiltrate eozinofile și granuloame eozinofile.

Manifestări clinice

În cazul vasculitelor asociate cu anticorpi anti-citoplasmă neutrofile (ANCA), pacientul prezintă oboseală, febră și scădere în greutate. Cu toate acestea, vasculitele ANCA asociate prezintă diverse sindroame clinice.

Următoarele caracteristici sugerează AAV:

- Erupecie cutanată purpurică („vasculitică”) însoțită de febră (<20%)
- Simptome respiratorii (45%): hemoptizie, dificultăți de respirație (care poate sugera o hemoragie alveolară); dificultăți progresive de respirație/tuse (care pot sugera fibroză pulmonară); astm refractar/dependent de steroizi
- Simptome de afectare a urechilor, nasului și orofaringelui (45%): sinusită sau otită persistentă, pierderea auzului/durerea de urechi, colapsul punții nazale (un semn tardiv al bolii foarte avansate), stenoză traheală subglotică cu dispnee, stridor
- Simptome oculare (<20%): sclerită, diplopie cu proptoză (cauzată de masa granulomatoasă retroorbitală)
- Simptome de afectare a sistemului nervos (30%): parestezie/slăbiciune în concordancă cu mononevrita multiplex sau alte neuropatii periferice
- Afectarea renală (65%): creșterea creatininei serice (sau scăderea eGFR), proteinuria

Granulomatoza cu poliangită (GPA; cunoscută și ca Granulomatoza Wegener) implică de obicei căile respiratorii superioare și inferioare, dar și rinichii. Simptomele de afectare a tractului respirator superior include: epistaxis, ulcerări nazale, sinusite și otita medie cronică. Deteriorarea cartilajului nazal

poate cauza deformarea caracteristică a șei nasului. Simptomele de afectare a căilor respiratorii inferioare secundare nodulilor pulmonari și hemoragiei alveolare pot fi uneori severe și fatale. Rareori poate provoca stenoză traheală.

Afectarea renală poate provoca insuficiență renală rapid progresivă. Pacientul poate prezenta hipertensiune arterială, proteinuria, hematurie și leucociturie.

Aproximativ 90% dintre pacienții cu GPA cu afectare multisistemică au ANCA pozitivi. Astfel, absența ANCA nu exclude diagnosticul.

Tabelul 5. Criteriile de clasificare pentru granulomatoza cu poliangeită la copii

(Liga Europeană Împotriva Reumatismului/Organizația
Internațională de Studii de Reumatologie Pediatrică/
Societatea Europeană de Reumatologie Pediatrică)

Criteriu	Caracteristici
1. Histopatologie	Inflamație granulomatoasă a peretelui unei artere sau în zona perivasculară sau extravasculară
2. Afectarea căilor respiratorii superioare	Secreții nazale cronice purulente sau sangvine sau epistaxis/cruste/granuloame recurente Perforarea septului nazal sau deformarea șei nasului Inflamație cronică sau recurentă a sinusurilor
3. Afectare laringotraheobronșică	Stenoză subglotică, traheală sau bronșică
4. Afectare pulmonară	Radiografie toracică sau tomografie computerizată care arată prezența nodulilor, cavităților sau infiltratelor fixe
5. Afectare renală	Proteinurie > 0,3 g/24 h sau > 30 mmol/mg, raport albumină/creatinină în urină
6. ANCA	ANCA pozitivitate prin imunofluorescență sau prin ELISA

Poliangeita microscopică (PAM) provoacă vasculită necrozantă (fără formarea de granulom) a vaselor mici și se manifestă frecvent ca glomerulonefrită

care se manifestă cu semne și simptome de insuficiență renală acută. Implicarea rinichilor este aproape omniprezentă în PAM.

Implicarea plămânilor este mai puțin frecventă decât în GPA. Se manifestă ca capilarită, provocând sângerări alveolare severe. De asemenea, poate provoca fibroză pulmonară.

Aproximativ 90% dintre pacienți sunt ANCA pozitivi.

Uneori, boala este limitată doar la afectarea renală (fără imunoglobuline și depuneri de complemente) și uneori numită PAM renal limitat.

Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (EGPA; cunoscută și ca Sindromul Churg-Strauss). Pot fi leziuni granulomatoase eozinofilice care implică pielea, inima, tractul gastrointestinal, iar implicarea sistemului nervos periferic este, de asemenea, frecventă.

ANCA, atât PR3, cât și MPO au fost asociate cu frecvențe variabile la acești pacienți.

Vasculita ANCA indusă de medicamente. Multe expuneri la medicamente sunt legate de dezvoltarea vasculitei (cum ar fi propiltiouracil, metimazol, carbimazol, hidralazină și minociclină). Adesea provoacă artralгии, oboesală și erupții cutanate. Cu toate acestea, poate apărea întreaga gamă de caracteristici clinice, inclusiv insuficiența renală rapid progresivă și hemoragia alveolară.

Diagnosticul

Diagnosticul AAV este adesea întârziat sau omis, deoarece afecțiunea nu are caracteristici patognomonice și majoritatea simptomelor prezente sunt fie generale - și, prin urmare, pot fi diagnosticate greșit ca o altă boală sistemică - sau mai specifice, dar atribuite unor boli mai frecvente, cum ar fi sinusita, astm sau sclerită. EGPA poate prezenta dificultăți de respirație și respirație șuierătoare și este adesea diagnosticată greșit ca astm refractar sau frecvent recidivant. Persoanele cu mialgie pot fi diagnosticate greșit ca având polimialgie și, deoarece este indicat tratamentul cu corticosteroizi, diagnosticul corect este întârziat până când apar alte simptome. Granulomatoza cu poliangeită cu leziuni pulmonare poate fi diagnosticată greșit ca și cancer pulmonar.

Diagnosticul poate fi, de asemenea, întârziat sau omis atunci când simptomele de afectare multiorganică nu sunt recunoscute ca manifestări ale unei singure boli. Un pacient poate merge la ORL (pentru cruste nazale), oftalmologie (pentru sclerită) și neurologie (pentru neuropatia periferică).

Există o diferență majoră în ceea ce privește rezultatele pacienților. Atunci când diagnosticul este întârziat sau omis, pacientul fiind netratat, doar unul din 10 pacienți supraviețuiește peste doi ani. Cu toate acestea, dacă este recunoscut

prompt, AAV răspunde bine la tratamentul imunosupresor și are un prognostic asemănător altor boli inflamatorii cronice. În studiile randomizate controlate, 60-90% dintre pacienți intră în remisiunea bolii, iar supraviețuirea la 2 ani este de 90-97%.

Diagnosticul AAV este clinic, susținut de date serologice și histologice. Cheia diagnosticului este recunoașterea promptă a unei boli inflamatorii atunci când apar mai multe simptome, mai ales dacă este implicat mai mult de un sistem de organe.

Hemoragia alveolară poate fi greu de recunoscut și este devastatoare dacă este omisă. Hemoragia alveolară se poate prezenta cu hemoptizie, dar acest simptom este absent în 50% din cazuri. Unii pacienți cu hemoragie alveolară extinsă vor prezenta doar dificultăți de respirație sau tuse. Pacienții cu hemoptizie plus alte caracteristici ale AAV necesită spitalizare pentru a exclude hemoragia pulmonară. Toți ceilalți pacienți cu suspiciune de vasculită și dispnee sau tuse trebuie să aibă o hemoleucogramă completă pentru determinarea valorilor de hemoglobină.

Diagnosticul vasculitei necesită un indice ridicat de suspiciune din cauza rarității bolii și a afectării multisistemice a vasculitei. Anamneza și examenul fizic detaliat sunt cheia în gestionarea vasculitei. Este necesară o analiză completă pentru a stabili diagnosticul, a exclude alte cauze și a evalua severitatea bolii și implicarea organelor. Pentru a stabili diagnosticul, este necesară o combinație de evaluare clinică cu testarea serologică, iar o biopsie tisulară confirmă de multe ori diagnosticul.

Investigațiile de primă linie sprijină un diagnostic de AAV prin evaluarea unui răspuns inflamator cronic sau a insuficienței renale sau prin testarea diagnosticului diferențial, cum ar fi infecția și cancerul. Având în vedere natura multisistemică a AAV și diagnosticul diferențial larg, se solicită următoarele investigații în cazurile de suspectare a AAV:

- Analiza urinei (hematurie, proteinurie, raportul urinar proteină:creatină sau albumină:creatinină sugerează glomerulonefrită)
- Hemoleucograma completă (anemie normocitară/trombocitoză/eozinofilie din cauza inflamației cronice; anemie microcitară în hemoragie ocultă, în hemoragia alveolară de grad scăzut sau afectarea intestinului; scăderea rapidă a hemoglobinei în hemoragia alveolară acută)
- Ureea și electroliții (creșterea creatininei serice/scăderea eGFR)
- Albumina serică (poate fi scăzută din cauza inflamației sau a proteinuriei în sindromul nefrotic)

- Proteina C reactivă sau viteza de sedimentare a hematiilor (ambele au o valoare ridicată în caz de inflamație)
- Teste ale funcției hepatice, calciu
- Radiografia toracică (pot fi leziuni nodulare, fibrotice sau infiltrative în AAV; de exclus cancerul pulmonar sau infecția)
- Testarea ANCA

AAV se poate prezenta ca boală limitată de organe, fără simptome sistemice. Majoritatea pacienților cu glomerulonefrită izolată nu prezintă simptome până când insuficiența renală avansează. Astfel, luați în considerare AAV la pacienții cu eGFR în scădere cu hematurie și proteinurie, chiar dacă nu au simptome și rezultatele hemoleucogramei și proteinei C reactive sunt normale.

Pacienții cu hematurie sau proteinurie au o probabilitate mare de a avea AAV. Această probabilitate este de ~2% dacă apar izolat, crescând la 85% dacă există concomitent boală sinusală și pulmonară.

Testarea ANCA îmbunătățește certitudinea diagnosticului pentru pacienții cu o probabilitate mare de boală. Cu toate acestea, până la 10% dintre pacienții cu vasculită sunt ANCA negativi. În schimb, rezultate fals pozitive pot apărea în populația generală și în asocieri cu infecții, malignități și boli gastrointestinale și renale autoimune. Biopsiile de rinichi sau plămâni pot confirma un diagnostic de AAV sau exclude cancerul.

Pacienții cu GPA pot demonstra un model c-ANCA (cu anticorpi anti-PR3 pozitivi) suplimentar la semnele și simptomele vasculitei. Deși prezența semnelor și simptomelor clinice tipice cu serologie pozitivă este suficientă pentru diagnostic, este necesară confirmarea prin biopsie tisulară din cauza riscului ridicat al tratamentului. Biopsia tisulară în GPA demonstrează vasculită cu granuloame necrozante, cu excepția biopsiei de rinichi, care demonstrează doar dovezi de vasculită fără granuloame.

În PAM, serologia este adesea pozitivă pentru anticorpii anti-MPO cu un model p-ANCA.

În EGPA, serologia poate fi pozitivă pentru MPO sau PR3. Cu toate acestea, aproximativ 40% dintre pacienți sunt ANCA negativi. Caracteristicile EGPA evidențiază că pacienții au eozinofilie în sângele periferic și țesuturile implicate. Absența eozinofiliei ar trebui să pună la îndoială diagnosticul.

În vasculita asociată ANCA indusă de medicamente este prezent istoricul medicației. Multe medicamente sunt legate de această afecțiune, inclusiv propiltiouracil, metimazol, carbimazol, hidralazină, minociclină, alopurinol, penicilamină, procainamidă, tiamazol, clozapină, fenitoină, rifampicină, cefotaximă, izoniazidă și indometacină.

Pacienții trebuie, de asemenea, să fie supuși testării pentru anticorpi antinucleari și anticorpi anti-membrană bazală glomerulară, deoarece lupusul eritematos sistemic (LES) și sindromul Goodpasture pot prezenta semne și simptome clinice similare. De asemenea, ar trebui exclusă infecția, deoarece endocardita infecțioasă și hepatita cronică se pot prezenta în mod similar.

Evaluarea activității bolii include verificarea markerilor inflamatori, a persistenței anticorpilor ANCA, a funcției renale (uree și electroliți, cuantificarea proteinelor din urină, microscopia urinei). Activitatea bolii poate fi monitorizată prin instrumente clinice precum Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS).

Anticorpii anti-citoplasmă neutrofilă (ANCA) sunt autoanticorpi care vizează neutrofilele. În vasculita asociată ANCA, ANCA se leagă în mod specific de două proteine care se găsesc în mod normal în citoplasma neutrofililor. Cele două proteine sunt numite proteinază 3 (PR3) și mieloperoxidază (MPO). Pacienții cu vasculită asociată ANCA au, de obicei, autoanticorpi împotriva PR3 (PR3-ANCA) sau MPO (MPO-ANCA), dar nu ambii. În granulomatoza cu poliangită (GPA, Wegener) 95% dintre pacienți sunt ANCA pozitivi la diagnostic, iar GPA este cel mai frecvent asociat cu PR3-ANCA (~65% pacienți). În poliangita microscopică (PAM), 90% dintre pacienți sunt ANCA pozitivi la diagnostic, de obicei cu MPO-ANCA (~55% pacienți). Cu toate acestea, în granulomatoza eozinofilică cu poliangită (EGPA, Churg-Strauss) doar 40% dintre pacienți sunt ANCA pozitivi la diagnostic, de obicei MPO-ANCA.

ANCA nu sunt doar un marker măsurabil la pacienții cu vasculită asociată ANCA, ci sunt autoanticorpi nocivi care sunt direct implicați în deteriorarea vaselor mici de sânge. Legarea ANCA de neutrofilele din sânge are ca rezultat: 1. eliberarea de substanțe toxice din neutrofile care provoacă deteriorarea pereților vaselor mici de sânge 2. migrarea neutrofililor prin pereții vaselor de sânge ce provoacă inflamații în țesuturile înconjurătoare 3. eliberarea de factori de semnalizare care atrag mai multe neutrofile, perpetuând inflamația și distrugerea vaselor mici de sânge. ANCA sunt capabile să provoace vasculită. În plus, medicamentele, inclusiv propiltiouracil, hidralazină și penicilamină, au fost asociate cu dezvoltarea ANCA și vasculită. Oprirea medicației duce, de obicei, la îmbunătățirea clinică și la dispariția ANCA din sânge.

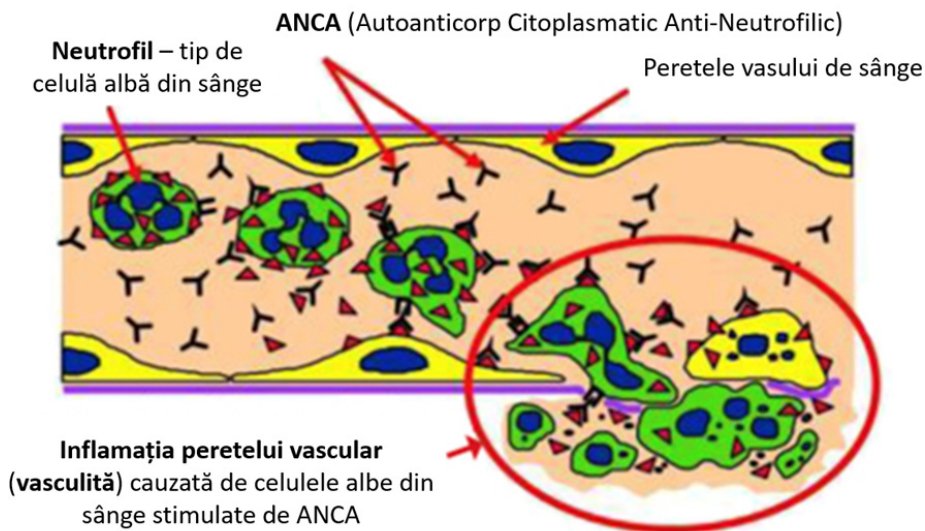


Figura 7. Activarea neutrofilelor indusă de ANCA, provocând inflamarea peretelui vascular sangvin

Testarea ANCA

Testele de sânge ANCA sunt efectuate prin două metode: imunofluorescență indirectă (IIF) și test imunosorbant legat de enzime (ELISA). Imunofluorescența indirectă identifică ANCA prin colorarea modelelor cu neutrofile. Colorarea ANCA în întreaga citoplasmă neutrofilă (model C-ANCA) apare, de obicei, cu un PR3-ANCA. Colorarea în jurul nucleului celular (model perinuclear) apare, de obicei, cu MPO-ANCA. Testarea de imunofluorescență oferă un rezultat pozitiv sau negativ. În schimb, ELISA este o tehnică care permite măsurarea valorilor de PR3 sau MPO-ANCA. Din punct de vedere istoric, imunofluorescența a fost folosită pentru screeningul pacienților pentru ANCA, urmată de ELISA pentru a măsura cantitatea de PR3-ANCA sau MPO-ANCA prezentă.

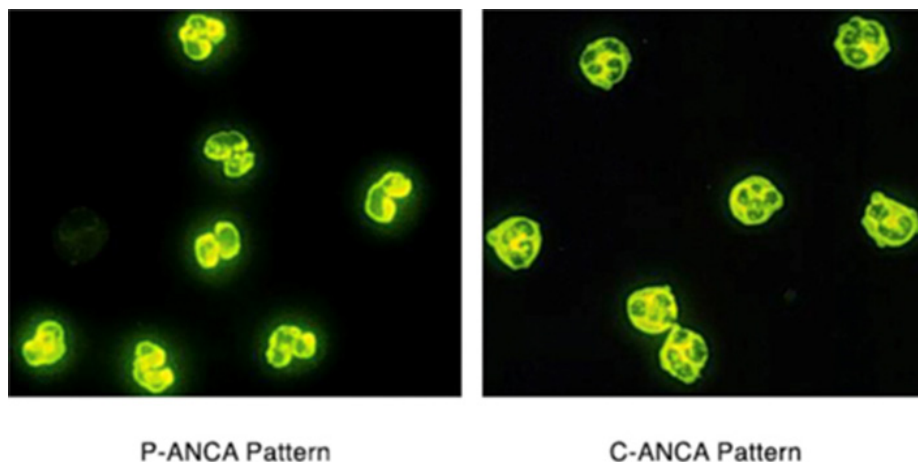


Figura 8. Testarea ANCA prin Imunofluorescență indirectă

Testarea ANCA la momentul diagnosticării vasculitei asociate ANCA este foarte utilă. Un test de imunofluorescență C-ANCA pozitiv sau un rezultat puternic pozitiv al testului ELISA PR3-ANCA sau MPO-ANCA este foarte suspect pentru diagnosticul de vasculită asociată ANCA. Cu condiția ca un pacient să aibă caracteristici clinice de vasculită, testul ANCA pozitiv ajută la confirmarea diagnosticului împreună cu rezultatele biopsiei tisulare. Introducerea testării ANCA în Marea Britanie în anii 1980 a fost asociată cu o creștere semnificativă a diagnosticului de vasculită asociată ANCA, probabil pentru că testele ANCA au permis identificarea corectă a mai multor cazuri de vasculită asociată ANCA.

După ce a fost stabilit un diagnostic de vasculită asociată ANCA, testarea regulată a sângelui pentru ANCA face parte din îngrijirea clinică de rutină. Pacienții cu PR3-ANCA la diagnosticare au un risc mai mare de recidivă pe termen lung (50% recidivă la 5 ani) comparativ cu cei cu MPO-ANCA la diagnostic (risc de recidivă de 20-30% la 5 ani). De obicei, ambele valori de PR3-ANCA și MPO-ANCA scad în timpul tratamentului și majoritatea, dar nu toți pacienții, devin ANCA negativi în mai multe luni. Testarea ANCA poate fi foarte utilă pentru unii pacienți individuali pentru a prezice momentul unei recidive, cu trecerea de la ANCA negativ la ANCA pozitiv sau o creștere a valorilor ANCA care prezice recidiva. O minoritate de pacienți suferă recidive atunci când sunt ANCA negativi, iar alții dezvoltă recidivă fără o creștere semnificativă a valorilor ANCA. Rezultatele testelor ANCA sunt interpretate întotdeauna împreună cu evaluarea clinică și alte rezultate ale testelor de sânge, cum ar fi markerii

inflamatori (PCR, VSH), măsurarea funcției renale și verificarea urinei pentru hematurie și proteinurie.

Tabelul 6. Semnificația anticorpilor anti-citoplasmă neutrofile (ANCA)

ANCA		
c-ANCA	p-ANCA	x-ANCA
citoplasmatic (c-ANCA), — caracterizat prin fluorescența granulară citoplasmatică difuză, cu accentuare centrală interlobulară; — antigenul este reprezentat de proteinaza 3 (PR3), un component atât al granulațiilor azurofile din celulele mieloid, cât și al lizozomilor monocitari.	perinuclear (p-ANCA), — caracterizat prin fluorescența perinucleară (inelară) omogenă, fără fluorescență citoplasmatică; — principalul antigen este mieloperoxidaza (MPO), o proteină a granulațiilor neutrofile implicată în procese metabolice cum ar fi generarea de radicali de oxigen. Acest pattern apare din cauza migrării antigenelor încărcate pozitiv (cationice) în timpul fixării cu etanol spre membrana nucleară care este încărcată negativ. Atunci când în loc de etanol se utilizează formalina pentru fixarea neutrofilelor, antigenul țintă este imobilizat și se obține o fluorescență citoplasmatică.	atipic ANCA (x-ANCA), — caracterizat prin fluorescența perinucleară neomogenă; — antigenele implicate sunt cathepsina G, elastaza, lactoferina, catalaza, enolaza, lizozimul, BPI (proteina bactericidă care crește permeabilitatea) sau alte antigene necunoscute. Spre deosebire de aspectul p-ANCA tipic, atunci când în loc de etanol se utilizează formalina pentru fixarea neutrofilelor, nu se obține fluorescența.

Se asociază în mod specific cu boala Wegener. În cazul unei boli active cu vasculită sistemică, glomerulonefrita necrotizantă și inflamație de tip granulomatos a tractului respirator, sensibilitatea clinică a c-ANCA este de 85-90%. În lipsa afectării renale, sensibilitatea clinică este de numai 75%. Titrul anticorpilor c-ANCA se corelează cu gradul de activitate a bolii; după terapia imunosupresoare titrul anticorpilor scade foarte mult sau se obține un rezultat negativ. c-ANCA mai pot apărea în poliangeita microscopică și în sindromul Churg-Strauss, însă cu o prevalență redusă (45% și, respectiv 10%).	Apar tipic în glomerulonefrita rapid progresivă idiopatică, sindromul Churg-Strauss, poliangeita microscopică și panarterita nodosă clasică (sensibilitate clinică de 65%, 60%, 45% și respectiv 15%). Peste 90% din cazurile confirmate bioptic de glomerulonefrită necrotizantă pauci-imună sunt p-ANCA pozitive. p-ANCA se mai depistează la unii pacienți cu o anumită formă de sclerodermie, caracterizată prin hemoragie pulmonară și insuficiență renală normotensivă; lupus eritematos sistemic, cu sau fără nefrită lupică; sindrom Goodpasture.	Se asociază cu hepatite autoimune, colangita sclerozantă primitivă, bolile inflamatorii intestinale (colita ulcerosă și boala Crohn), sindromul Felty.
--	--	---

Specific pentru proteinaza 3 (PR3) Antigenul proteinaza 3 (PR3) este o serin-protează de 29 kDa care se găsește în neutrofilele umane sub forma unui triplet proteic.	Specific pentru mieloperoxidaza (MPO) Mieloperoxidaza (MPO) este o enzimă ce se găsește în granulațiile primare ale neutrofilelor și în lizozomii monocitelor. MPO catalizează conversia peroxidului de hidrogen în hipoclorit și acid hipocloros; sunt necesare modificări postranșionale pentru a genera enzima activă din leucocite.	
Valorile anticorpilor corelează cu activitatea bolii, fiind crescut în puseele de activitate și scăzut în perioadele de remisiune.	Valorile anticorpilor corelează cu activitatea bolii, fiind crescut în puseele de activitate și scăzut în perioadele de remisiune.	

Indicații pentru biopsia renală

[Peter Schnuelle. *Renal Biopsy for Diagnosis in Kidney Disease: Indication, Technique, and Safety*. In: *J Clin Med*. 2023, 12(19), pp. 6424]

1. Biopsia rinichiului nativ pentru a diagnostica o boală renală necunoscută
2. Sindromul nefrotic
 - cu excepția sindromului nefrotic în debut cu dovezi de PLA2-R-Ac
3. Proteinurie >1–2g/24h cu sau fără hipertensiune arterială
 - cu excepția proteinuriei/albuminuriei asociate cu diabetul zaharat în prezența retinopatiei diabetice dovedite
4. Creșterea progresivă a creatininei serice cu dovezi microscopice de acantocite și/sau cilindri hematici
5. Boli sistemice (imunologice sau paraneoplazice) cu suspiciune de afectare renală

- de exemplu, dovezi clinice/serologice ale vasculitei sistemice c/p-ANCA pozitive și PR3-/MPO-Ac pozitive
 - de exemplu, dovezi clinice/serologice de lupus eritematos sistemic (LES)
 - de exemplu, dovezi serologice ale gamopatiei monoclonale
6. Insuficiență renală de etiologie neclară (dacă rinichii au dimensiuni normale la ecografie)
 7. Piurie/cilindri leucocitari/proteinurie de grad ușor
 - de exemplu, nefrită interstițială indusă de medicamente
 - de exemplu, nefrită interstițială legată de boli autoimune (sarcoidoză, boală legată de IgG4)
 8. Biopsie renală repetată pentru a examina severitatea leziunii sau progresia unei boli renale deja cunoscute
 9. Non-răspuns la o terapie stabilită
 - de exemplu, rezistența la steroizi cu leziuni glomerulare minime
 10. Monitorizarea terapiei
 - de exemplu, clarificarea dacă terapia imunosupresoare trebuie intensificată sau poate fi suspendată în cazuri individuale de LES sau vasculită asociată ANCA
 11. Activitatea recurentă a bolii
 - de exemplu, evaluarea leziunilor active/cronice (cicatrice) înainte de reluarea terapiei imunosupresoare
 12. Biopsia grefei renale
 13. Toate condițiile rinichiului nativ
 14. Considerații speciale pentru transplantul de rinichi
 15. Nefuncționarea primară după transplant
 - Diferențierea necrozei tubulare acute (ATN) de rejecția precoce
 16. Deteriorarea rapidă a funcției grefei, în special atunci când se suspectează rejecția grefei
 - Gradația conform clasificării Banff cu privire la prognostic și tratament
 - Tipul de rejecție (celular/mediat de anticorpi)
 - Diferențierea leziunilor active/cronice
 17. Elucidarea non-răspunsului la terapia de rejecție
 - Ghidul pentru terapia imunosupresoare intensificată
 - Detectarea/excluderea cauzelor infecțioase (nefropatie BK-poliom)
 18. Deteriorarea funcției grefei în evoluție cu sau fără proteinurie > 1–2 g/24 h

- Diferențierea respingerii cronice active/respingerea cu debut tardiv/fibroza tubulointerstițială (IFTA)
 - Diagnosticul bolii renale recurente
 - Recunoașterea toxicităților medicamentoase (toxicitatea inhibitorului calcineurinei)
19. Controlul biopsiilor la momente predeterminate (numai în contextul studiilor clinice)

Abrevieri:

PLA2-R-Ac: anticorpi anti-receptori ai fosfolipazei A2

c-ANCA: anticorpi anti-neutrofili citoplasmatici

p-ANCA: anticorpi perinucleari anti-neutrofili citoplasmatici

PR3-Ac: anticorpi anti-proteinaza 3

MPO-Abs: anticorpi anti-mieloperoxidază

LES: lupus eritematos sistemic

IgG4: imunoglobulina G4.

Contraindicații pentru biopsia renală percutanată

[Peter Schnuelle. Renal Biopsy for Diagnosis in Kidney Disease: Indication, Technique, and Safety. In: J Clin Med. 2023, 12(19), pp. 6424]

- ✓ Tulburări de coagulare
- ✓ Trombocitopenie (numărul de trombocite $<120 \times 10^3/\mu\text{L}$)
- ✓ Hipertensiune arterială necontrolată medicamentos
- ✓ Rinichi hiperecogeni mici la ecografie
- ✓ Incapacitatea pacientului de a urma instrucțiunile
- ✓ Incapacitatea pacientului de a oferi consimțământul informat
- ✓ Anomalie anatomică/rinichi în formă de potcoavă
- ✓ Chisturi bilaterale multiple
- ✓ Hidronefroză
- ✓ Infecție renală activă/pielonefrită sau abces perirenal
- ✓ Infecția pielii la locul de inserare a acului

3.2. Diagnosticul diferențial al vasculitelor primare sistemice la copii

Tabelul 7. Diagnosticul diferențial pentru vasculita sistemică primară la copii

Categoria	Criteriile
Infecțiile	• Bacterii/fungi: endocardita bacteriană acută, meningo-cocemia, infecțiile cu streptococul de grup A, scarlatina, sindromul șocului toxic stafilococic • Virusuri: virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV), citomegalovirusul (CMV), Virusul Epstein-Barr (EBV), Parvovirusul B19, virusul Herpes simplex (HSV), virusul varicella-zoster (VZV), SARS-CoV-2, rujeola • Altele: tuberculoza, sifilisul, leishmanioza, tifosul, variola, rickettsioza, leptospiroza
Tumori	• Limfomul • Leucemia • Neuroblastomul generalizat • Histiocitoza • Tumori cerebrale
Bolile inflamatorii autoimune/sistemice	• Lupusul eritematos sistemic • Dermatomiozita juvenilă • Sclerodermia sistemică • Artrita juvenilă idiopatică • Sindromul Sjögren • Febra reumatismală acută • Sarcoidoza • Crioglobulinemia • Boala inflamatorie intestinală
Expunerea la droguri și toxine	• Leflunomida • Agenții anti-TNF • Agenții antitiroidieni • Antimicrobienele • Diureticele • Anticonvulsivantele • Cocaina • Marijuana

Condițiile neinflama- torii	• Neurofibromatoza • Trombocitopenia • Sindromul antifosfolipidic • Tromboza • Fenomenul Raynaud • Coarctația de aortă
Altele	• Eritemul polimorf, urticaria • Glomerulonefritele de altă geneză • Sindromul Goodpasture • Imunodeficiența, boala Castelman • Endocarditele, miocarditele, pericarditele de altă geneză • Afectările neurologice de altă geneză (epilepsia etc.) • Afectările pulmonare de altă geneză • Mixomul atrial



Capitolul 4. TRATAMENTUL, PROGNOSTICUL, COMPLICAȚIILE ȘI SUPRAVEGHEREA PACIENȚILOR CU VASCULITE PRIMARE SISTEMICE

4.1. Tratamentul vasculitelor primare sistemice la copii

Principiile de tratament pentru vasculita sistemică primară la copii acordă prioritate stabilirii corecte a diagnosticului. Planurile de tratament sunt ulterior adaptate în funcție de activitatea bolii, severitatea și analiza risc-beneficiu.

Tratamentul vasculitelor asociate cu anticorpi anti-citoplasmă neutrofile (ANCA) începe cu inducerea remisiunii pentru a evita sau a încetini implicarea organelor. Definiția remisiunii a fost standardizată de grupul Societății Europene de Vasculită/Liga Europeană împotriva Reumatismului (EUVAS/EULAR), care este o activitate a bolii nedetectabilă folosind un instrument de scor recunoscut, cum ar fi Scorul Birmingham de apreciere a activității vasculitelor (BVAS).

Inducerea remisiunii se face, de obicei, de ciclofosamidă în pulsterapie și cu doze mari de steroizi. Dacă boala pune viața în pericol sau este prezentă afectarea severă a rinichilor, plasmafereza este utilizată împreună cu tratamentul de inducție. Rituximabul intravenos este utilizat pentru inducerea remisiunii, deoarece are mai puține efecte secundare decât ciclofosfamida, oferind concomitent același efect terapeutic (studiile au arătat că rituximabul are aceeași eficacitate ca și ciclofosfamida în inducerea remisiunii). La pacienții care prezintă recidivă, studiul RAVE (rituximab versus ciclofosamidă pentru vasculita asociată ANCA) a demonstrat că rituximabul este superior ciclofosfamidei. În acest studiu, 67% dintre pacienți au obținut remisie după 6 luni, comparativ cu 42% dintre pacienții tratați cu ciclofosamidă. Uneori, inducerea remisiunii se poate face cu metotrexat sau micofenolat de mofetil, dar acest tratament este aplicat unei minorități de pacienți care nu au dovezi de afectare a organelor sau atunci când boala nu pune viața în pericol.

Mentținerea remisiunii se face, de obicei, fie cu metotrexat, fie cu azatioprină. Deși nu există un consens cu privire la durata de întreținere, acesta este, de obicei, administrat timp de 18-24 de luni pentru a evita recidiva.

AAV se tratează cu terapii imunosupresoare, cum ar fi glucocorticoizi, ciclofosamidă, rituximab, azatioprină, metotrexat și micofenolat de mofetil.

Tratamentele adjuvante vizează reducerea riscului de infecții, în special pneumocistă, osteoporoză, diabet și boli cardiovasculare.

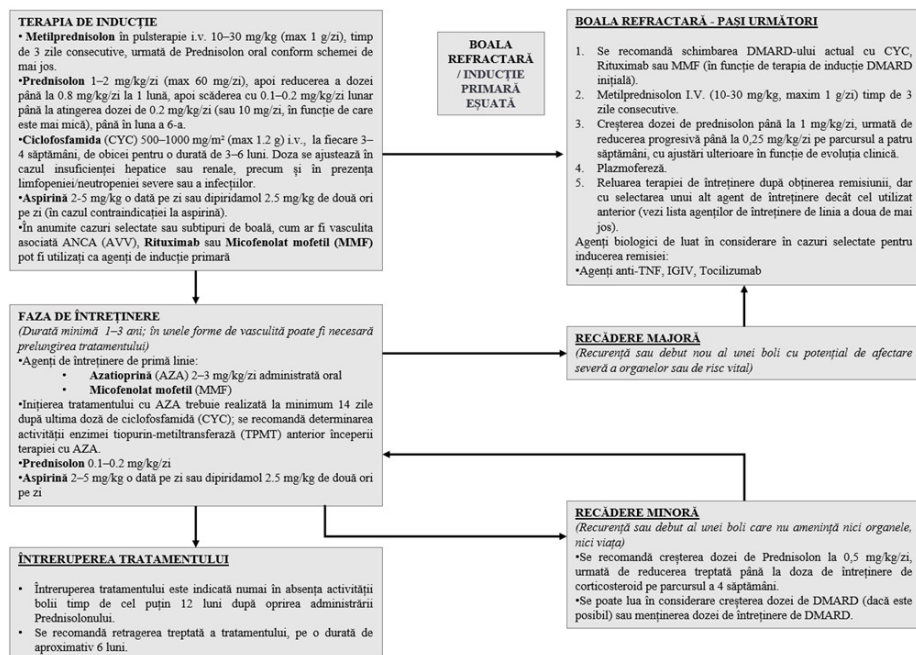


Figura 9. Abordarea terapeutică standard a terapiei vasculitelor sistemice severe

Boala Kawasaki

Terapia ar trebui să fie inițiată înainte de a 10-a zi de febră și, de preferință, în primele 7 zile, pentru a reduce riscul anevrismelor arterelor coronariene de la 20% la 5%.

Terapia standard constă în aspirină și imunoglobulină intravenoasă (IVIG). Se pot lua în considerare imunosupresoare suplimentare, inclusiv corticosteroizi, pentru afecțiuni care nu răspund la două doze de IVIG, pentru cazuri severe de boala Kawasaki (BK) sau pentru BK atipică.

Terapia farmacologică include:

- **Aspirină:**
 - Se începe cu aspirină de la doză moderată până la doză mare (30–100 mg/kg/zi), administrată în patru prize pe zi (maximum 4 g/zi).
 - La 48 de ore după dispariția febrei, se administrează aspirină în doză mică (3–5 mg/kg/zi), exercitând efect antiagregant plachetar prin

- inhibarea sintezei tromboxanului A₂ și prostaciclinei. Dacă ecocardiografia la 6-8 săptămâni nu evidențiază anevrisme ale arterei coronare, administrarea de aspirină în doză mică poate fi întreruptă.
- Se continuă administrarea aspirinei la doza mică până când markerii inflamației (VSH, CRP, trombocitoza) s-au normalizat sau se continuă mai mult timp dacă există implicare cardiacă.
- **IVIG:**
 - Se începe cu 2 g/kg într-o singură perfuzie.
 - Se administrează a doua doză dacă febra continuă mai mult de 36 de ore după tratament.
- **Corticosteroizi și alte imunosupresoare:**
 - Pentru pacienții cu febră persistentă după IVIG și/sau vasculită severă, pot fi indicate corticosteroizi și alte imunosupresoare, inclusiv medicamente anti-TNF-α sau ciclosporină.
- **Anticoagulante:**
 - Aceste medicamente sunt necesare pentru pacienții cu anevrisme coronariene mari sau tromboză arterială coronariană.
 - Se pot folosi aspirină, clopidogrel, dipiridamol, warfarină și/sau heparină cu greutate moleculară mică.

Granulomatoza Wegener

Tratamentul de elecție este Ciclofosfamida, administrată oral în doze de 2mg/kg/zi; în cazul afectării nervoase sau pulmonare severe cu hipoxemie, se pot folosi doze mari, 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 Ciclofosamidă, 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 Prednisolon, 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 valorilor VSH-ului, proteinei C reactive, a valorii indicilor de leziune și a scorului Birmingham de activitate vasculitică.

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

Boala Churg-Strauss

Terapia cu glucocorticoizi crește supraviețuirea la 5 ani la peste 50% din pacienți. Doza inițială de 40-60mg. Prednisolon 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 Ciclofosfamidă 100-200 mg/24h și Prednisolon la două zile, care poate da o rată înaltă a remisiunilor complete.

În cazurile grave, de insuficiență respiratorie sau la pacienții care nu au răspuns la combinația Prednisolon și imunosupresive, se face pulsterapie cu Metilprednisolon sau cu Ciclofosfamidă. Determinarea valorilor de eozinofile și a VSH-ului sunt utile în evaluarea activității bolii și aprecierea duratei terapiei.

Arterita cu celule gigante

Glucocorticoizii (GC) reprezintă tratamentul de bază pentru arterita cu celule gigante și arterita Takayasu.

Recent, inhibitorul receptorului interleukinei-6 (IL-6R) Tocilizumab a devenit parte din tratamentul standard.

Poliarterita nodoasă

Tratamentul depinde de extinderea bolii, nivelul de progresie, gradul inflamației, vârsta pacientului și factorii de comorbiditate.

Pentru pacienții cu forme mai ușoare de boală, tratamentul cu Prednisolon (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 Prednisolonul nu poate fi redus la niveluri tolerabile care să controleze boala. Eșecul la corticoterapie și Ciclofosfamidă reprezintă o indicație pentru plasmafereză.

Arterita Takayasu

Tratamentul de elecție este Prednisolonul sau echivalentele acestuia, dozele uzuale fiind de 1mg/kg corp/zi, în medie 40-60 mg/zi. Când simptomele și VSH-ul au fost corijate, dozajul se reduce gradual, până la dozele minime eficiente. Folosirea pe termen lung a glucocorticoizilor poate preveni progresia bolii.

În cazurile rezistente la glucocorticoizi, se pot folosi Metotrexatul (25mg/săptămână), Ciclofosfamida sau Azatioprina.

Purpura Henoch-Schönlein (IgA vasculita)

Majoritatea pacienților primesc tratament simptomatic.

Terapia este frecvent utilizată pe baza prezentării clinice, cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pentru pacienții cu dureri articulare și/sau abdominale cu scop analgezic și antiinflamator.

Acetaminophen (Paracetamol) - 10-15 mg/kg/doza, per os, fiecare 4-6 ore, maximum 5 zile;

Ibuprofenum - 40 mg/kg/zi, fracționat în 3 prize sau Naproxenum - 7,5 mg/kg/doză în 2 prize.

Steroizii sunt utilizați pentru pacienții cu dureri abdominale severe, sindrom nefrotic persistent, hemoragii gastrointestinale severe, edem tisular sever, edem scrotal sever, implicarea sistemului nervos central și hemoragii pulmonare. Prednisolonul se utilizează în doză de 1 mg/kg/zi - 2 săptămâni, ulterior micșorându-se doza treptat pentru încă 2 săptămâni până la anulare.

Pacienții cu nefrită din cadrul Purpurei Henoch-Schönlein, care nu răspund la glucocorticoizi, pot fi candidați pentru alte terapii imunosupresoare, cum ar fi ciclofosamidă, micofenolat mofetil sau rituximab.

Pentru vasculitele sistemice primare simptomele sunt adesea cronice sau recurente, necesitând utilizarea steroizilor ca bază de tratament pentru menținerea remisiunii. Cu toate că steroizii de sine-stătător pot fi suficienți pentru cazurile ușoare, cazurile mai severe necesită adesea terapie combinată cu ciclofosamidă. Pacienții cu diverse vasculite sistemice pediatrice refractare la terapia convențională sau care se confruntă cu recăderi frecvente pot beneficia de alți agenți imunosupresori, cum ar fi metotrexat și azatioprină și medicamente biologice (de exemplu, inhibitori de TNF, rituximab și tocilizumab).

Tratamentul medicamentos de inducție al Vasculitelor primare sistemice

- Glucocorticoizii în doze mari,
- Ciclofosfamida,
- Metotrexatul,
- Azatioprina,
- Micofenolat mofetil,
- Rituximabul,
- Anti TNF α ,
- Plasmafereză.

Terapia de inducție trebuie întreruptă după instalarea remisiunii (în medie 3-6 luni).

Glucocorticosteroizi

Glucocorticoizii în doze mari, monoterapie sau în combinație cu terapia imunosupresivă, fac parte din toate schemele tratamentului de inducție aplicat în cazul vasculitelor cu afectarea vaselor medii și mici.

Prednisolonum sau Methylprednisolonum – recomandat în doze 1mg/kg/zi (max 60-80mg/zi). Doza mare inițială trebuie menținută timp de 1 lună și nu trebuie redusă la mai puțin de 15mg/zi în următoarele 3 luni. În perioadele de remisie sunt necesare doze ≤ 10 mg/zi. Renunțarea lent progresivă la Prednisolon se poate încerca după 1,5 luni de la inițierea terapiei. Decizia de a iniția corticoterapia cu pulsterapia intravenoasă cu Metilprednisolon depinde de severitatea bolii; ea va fi continuată cu administrarea orală a glucocorticoidului în doze de 1mg/kg/zi.

Imunosupresoarele

Ciclofosfamidum. Este recomandat în terapia de inducție a vasculitelor primare generalizate (intravenos sau oral) în asociere cu doze mari de glucocorticoizi.

Ciclofosfamida orală 2mg/kg/zi (max 200mg/zi) și Prednisolonul 1mg/kg/zi (max 60mg/zi) pot induce remisia. Terapia de inducție trebuie continuată până la obținerea unei remisii stabile care se instalează, de obicei, după 3-6 luni.

Ciclofosfamida intravenos - 15mg/kg (max 1,2g) la fiecare 2 săptămâni pentru primele 3 pulsuri, urmate de perfuzii la fiecare 3 săptămâni pentru următoarele 3-6 pulsuri.

Efectele secundare:

- cardiotoxicitate, pericardită exudativă, insuficiență cardiacă congestivă;
- intoleranța digestivă (greață, vomă, anorexie);
- stomatită;
- cistită hemoragică, sterilitate;
- leucopenie, trombocitopenie;
- toxicitate hepatică, icter;
- nefrotoxicitate;
- malignități secundare.

Se va monitoriza hemoleucograma (leucopenie acută sau leucopenie progresivă), probele hepatice, renale.

Methothrexatum - oral sau parenteral, în asociere cu glucocorticoizii reprezintă o alternativă mai puțin toxică a Ciclofosfamidei pentru inducerea

remisiei. Doza - 15mg/săpt. Pacienții tratați cu Metotrexat trebuie să beneficieze de suplimentare cu Acid folic 1mg/zi.

Efectele secundare:

- toxicitate hepatică (greață, vomă, anorexie, diaree, icter, creșterea transaminazelor);
- toxicitate pulmonară;
- efecte oncogene;
- nefropatie;
- fatigabilitate, cefalee, febră, frisoane, alopecie, fotosensibilitate;
- stomatită, enterită;
- cistită;
- anomalii de pigmentație, urticarie;
- artralгии, hiperuricemie;
- depresie medulară.

Se va monitoriza hemoleucograma, albumina serică, transaminazele, radiografia pulmonară, markerii hepatici virali B și C, HIV.

Azathioprinum - 2mg/kg/zi, este mai sigură decât Ciclofosfamida oral, dar la fel de eficace în prevenirea recăderii timp de 18 luni.

Efectele secundare:

- intoleranța digestivă (greață, vomă, diaree);
- toxicitate hepatică (creșteri ALAT, ASAT, uneori sindrom colestatic sever);
- în funcție de terenul genetic, uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, frisoane, insuficiență renală, pancreatită, hepatită;
- supresie medulară cu creșterea riscului de infecții (leucopenie, trombocitopenie);
- creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame.

Rituximab este un anticorp monoclonal biologic anti-CD-20, îndreptat împotriva limfocitelor B. Prin depleția limfocitelor B se elimină sursa de ANCA, considerând rolul patogenetic al acestor autoanticorpi cu scopul de a

ameliora boala. Rituximabul a fost dovedit fiind eficient în mai multe cazuri la pacienții cu boală refractară și la pacienții cu contraindicație la ciclofosfamidă.

Micofenolat mofetil - imunosupresant, utilizat în cazurile refractare de vasculite în doze de 600mg/m², nedepășind doza de 2g/zi.

Plasmafereza este recomandată pacienților selectați cu boală renală severă rapid progresivă (creatinina serică >500μmol/l sau 5,65mg/dl) ca adjuvant în terapia orală zilnică cu Ciclofosfamidă și Prednisolon pentru ameliorarea restantului renal.

Tratamentul de menținere a remisiei: glucocorticoizii în doze mici, Azatioprina, Leflunomid sau Metotrexat. Din cauza toxicității terapiei pe termen lung cu Ciclofosfamidă nu se recomandă ca terapie de menținere a remisiei.

Glucocorticoizii - în doze mici, de obicei în doze zilnice ≤ 10mg (dozele minime necesare care controlează simptomele sistemice), pentru o perioadă de 6-18 luni.

Azathioprinum - 2mg/kg/zi, este mai sigură decât Ciclofosfamida oral, dar la fel de eficace în prevenirea recăderii timp de 18 luni.

Efectele secundare:

- intoleranța digestivă (greață, vomă, diaree);
- toxicitate hepatică (creșteri ALAT, ASAT, uneori sindrom colestatic sever);
- în funcție de terenul genetic, uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, frisoane, insuficiență renală, pancreatită, hepatită;
- supresie medulară cu creșterea riscului de infecții (leucopenie, trombocitopenie);
- creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame.

Methothrexatum - 15mg/kg/săpt, folosit eficient ca terapie de menținere după obținerea remisiei cu Ciclofosfamidă.

Leflunomidum - 20-30mg/zi

Efectele secundare:

- hipertensiune arterială;
- intoleranța digestivă (greață, vomă, diaree, dureri abdominale);
- cefalee, vertij;
- leucopenie, pancitopenie;

- toxicitate hepatică, icter;
- urticarie, alopecie.

Acidul acetilsalicilic în doze mici (75-150mg/zi) este recomandată pacienților cu arterită temporală datorită riscului crescut de evenimente trombotice cerebrovasculare sau cardiovasculare.

4.2. Prognosticul vasculitelor primare sistemice la copii

Prognosticul vasculitei ANCA asociată a fost îmbunătățit de la 80% mortalitate la vârsta de 1 an la remisie prelungită, iar mortalitatea a scăzut la 10%.

Recidivele sunt frecvente și observate frecvent la pacienții cu GPA, care reapar la mai mult de 50% dintre pacienți în decurs de 5 ani.

4.3. Complicațiile vasculitelor primare sistemice la copii

Complicațiile sunt cauzate fie de boala în sine, fie de tratament.

Complicațiile bolii includ implicarea organelor, cum ar fi plămânii, rinichii și nervii periferici.

Complicațiile tipice ale Vasculitelor primare sistemice:

- Hipertensiune arterială
- Insuficiența cardiacă congestivă
- Infarctul miocardic
- Tromboza intracavitară
- Endocardita infecțioasă
- Aneurisme coronariene
- Boala arterială coronariană
- Tromboze sau stenoze vasculare
- Boli cerebrovasculare
- Sechele neurologice
- Hemoragie pulmonară
- Stenoze subglotice
- Insuficiență respiratorie
- Aneurisme hepatice
- Insuficiență renală
- Leziuni mutilante ale nasului, orbitelor
- Cecitate
- Ulcere bucale
- Invaginație intestinală

- Surditate unilaterală

Complicațiile posibile în urma tratamentului medicamentos:

- Toxicitate pulmonară
- Toxicitate hepatică
- Toxicitate hematologică – Insuficiența medulară
- Toxicitate gastroenterologică
- Toxicitate nefrologică – Cistita chimică
- Toxicitate oculară
- Osteoporoză
- Malignitate
- Insuficiență gonadală
- Diabet zaharat

4.4. Supravegherea pacienților cu vasculite primare sistemice

Pe parcursul spitalizării zilnic se va monitoriza temperatura corpului, frecvența respiratorie, pulsul, tensiunea arterială, leziunile tegumentare și ale mucoaselor, statusul articular, numărul de articulații dureroase și tumefiate, semnele hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace sau respiratorii, progresia sindromului anemic, apariția semnelor clinice și paraclinice de insuficiență renală, a semnelor de focar neurologic, dar și complicațiile digestive.

Periodic, la intervale de 3-6 luni, se verifică:

- greutatea, înălțimea;
- hemoleucograma;
- proteina C-reactivă;
- ECG;
- ecocardiografia;
- ecografia renală;
- radiografia cardiopulmonară – o dată pe an.

1. Periodicitatea supravegherii pacienților cu Vasculite primare sistemice de către medicul de familie se efectuează:

- În primul an de supraveghere – o dată la 3 luni;
- În următorii ani (în caz de evoluție stabilă) – o dată la 6 luni;
- Evidența la medicul de familie – copiii cu boală aflată în remisiune și care nu necesită continuarea unei terapii de fond, pacienții cu forme ușoare;

- Cooperarea cu alți specialiști – psiholog, nefrolog, neurolog, oftalmolog, gastroenterolog etc.
2. Periodicitatea supravegherii pacienților cu Vasculite primare sistemice de către reumatolog are loc:
- În primul an de supraveghere – o dată la 1-3 luni (individualizat);
 - În următorii ani (în caz de evoluție stabilă) – o dată la 3-6 luni.

În caz de apariție a semnelor de acutizare a bolii, a reacțiilor adverse la tratament sau a complicațiilor, medicul de familie și reumatologul va direcționa pacientul în secția specializată – Reumatologie pediatrică.



Capitolul 5. CAZURI CLINICE ALE PACIENȚILOR CU VASCULITE PRIMARE SISTEMICE

5.1. Boala Kawasaki incompletă cu afectare cardiacă severă

Introducere

Boala Kawasaki (BK) este cea mai frecventă vasculită a vaselor de calibru mediu la copii, având o etiologie necunoscută și o predilecție pentru afectarea coronariană. În absența tratamentului adecvat, până la 25% dintre pacienți dezvoltă aneurisme ale arterelor coronare, ceea ce face din BK principala cauză de boală cardiacă dobândită la copii în țările dezvoltate.

Diagnosticul este clinic, bazat pe criteriile stabilite de American Heart Association (AHA, 2017). Formele incomplete sau atipice ale BK sunt dificil de recunoscut, în special la sugari <6 luni, ceea ce duce frecvent la întârzierea tratamentului și creșterea riscului de complicații cardiovasculare severe [1,2].

Cazul prezentat ilustrează o formă severă de BK incompletă la un sugar de 3 luni, cu afectare vasculară extinsă și manifestări cardiace marcate, diagnosticat tardiv și tratat conform recomandărilor actuale pentru formele severe de boală [2].

CAZ CLINIC | PACIENTA - O FETIȚĂ ÎN VÂRSTĂ DE 4 LUNI

Acuze

Febră persistentă înaltă ($\geq 39,0^{\circ}\text{C}$), agitație pronunțată, congestie conjunctivală bilaterală non-purulentă și însoțite de fotofobie.

Istoricul bolii

Debutul bolii la vârsta de 3 luni cu sindrom febril persistent și conjunctivită bulbară bilaterală non-purulentă, cu durată de 25 de zile. Febra a persistat pe fundalul tratamentului antibacterian.

Pacienta a fost inițial diagnosticată cu bronhopneumonie bilaterală polisegmentară, complicată cu insuficiență respiratorie severă. A urmat tratament antibacterian cu spectru larg (Ceftriaxon, Cefotaxim asociat cu Azitromicină, Meropenem, Vancomicină și Amikacin) și corticoterapie sistemică cu prednisolon. Evoluția clinică nefavorabilă: persistă sindrom febril prelungit ($\leq 39,5^{\circ}\text{C}$).

De menționat că în dinamica la 5 săptămâni de evoluție, copilul a prezentat descumare periungheală.

Evoluția atipică a maladiei a impus reevaluarea diagnosticului și diferențierea cu patologii inflamatorii sistemice, justificând astfel continuarea investigațiilor detaliate.



Figura 1. Descumarea tegumentară în ziua a 50-a de evoluție a bolii



Figura 2. Descumarea tegumentară în ziua a 58-a de evoluție a bolii

Anamneză fiziologică

Copil născut din sarcina a IV-a și nașterea a IV-a, la termen (40 de săptămâni de gestație) cu greutatea 3010 g și lungimea 52 cm.

A fost vaccinată conform programului național de imunizare doar în maternitate (HepB-0, BCG1).

Screeningul auditiv neonatal a fost efectuat, cu rezultate în limite normale. Alimentația a fost exclusiv la sân.

Examen obiectiv

- Starea generală a copilului este gravă, condiționată de sindrom febril prelungit (~25 zile), agitație. Frecvența contracțiilor cardiace – 200 bătăi/min, SpO₂ – 96%, Frecvența respiratorie – 39 respirații/min, temperatura corporală – 38,5°C.
- Sistemul nervos (status psihoneurologic): Copilul este agitat, neliniștit, necooperant la examinare.
- Greutatea – 6000 g (percentila 29, z-score: -0,56); lungimea – 61 cm (percentila 31, z-score: -0,51); perimetrul cranian – 40 cm (percentila 32, z-score: -0,47).
- Tegumente: Pielea este palidă, curată. Mucoasele sunt roze, curate.
- Sistemul limfatic: Ganglionii limfatici sunt mobili, nedureroși la palpare.

- Forma craniului este normală, fără deformații vizibile. Cutia toracică are o formă cilindrică, fără anomalii structurale evidente. Extremitățile sunt calde, curate.
- Sistemul muscular: tonus muscular păstrat.
- Ochii: congestie conjunctivală moderată, bilateral, fără secreții, fotofobie.
- Sistemul respirator: tuse absentă, respirația nazală este liberă. Auscultația pulmonară relevă respirație diminuată bilateral, fără raluri.
- Sistemul cardiovascular: zgomotele cardiace aritmice.
- Sistemul gastrointestinal: Cavitata bucală: Vestibulul faringian roz, curat. Abdomenul balonat. Ficatul palpabil la +1,0 cm sub rebordul costal drept. Splina nepalpabilă. Scaunul este de consistență terciformă, prezent în scutec.
- Sistemul reno-urinar: Micțiunile sunt frecvente, scutecul este umed în mod constant.

Considerații diagnostice:

- Imunodeficiență primară?
- Sindrom autoinflamator?
- Boala Kawasaki (forma incompletă)?
- Infecție bacteriană persistentă (sepsis)?
- Cardiomiopatie?

Tabelul 1. Date paraclinice pe parcursul bolii

Parametrul	Ziua 10	Ziua 25 (prima internare în s. Reumatologie)	Ziua 32	Ziua 43	Ziua 52
Hemoglobină (g/l)	94	90	92	93	103
Eritrocite ($10^{12}/L$)	2.9	3.1	3.2	3.2	3.6
Leucocite ($10^9/L$)	15.4	19.8	16.8	15.05	16.9
Neutrofile (%)	64.2	62.7	55.9	44.4	70.0
Limfocite (%)	25.6	29.0	31.4	45.1	27.0
Granulații toxice		+			+
Trombocite ($10^9/L$)	799	990	600	800	707
VSH (mm/h)	47	63	16	28	7
ALAT (U/L)	13.0	10.8	11.6	10.20	23.1

ASAT (U/L)	18.3	20.2	22.6	22.70	30.3
Bilirubina totală (μmol/l)	7.8	7.5	7.8	7.30	8.7
Creatinină (μmol/L)	40	44	48	45.0	50.0
Uree (mmol/L)	1.9	2.4	2.5	2.3	3.0
Albumina (g/L)			34.8		44.1
Potasiu (mmol/l)	5.64	5.81	5.64	5.48	5.5
Sodiu (mmol/l)	140.0	137.0	143		145.0
Fier (μmol/L)		2.73	5.18	5.70	20.31
Feritină (ng/ml)			244.7	127.4	
GGTP (U/L)		149	130	72	53
LDH (U/L)		170	188	159.0	164.0
Glucoză (mmol/L)		6.7	4.21	3.42	4.0
Fibrinogen (g/L)		5.9	7.04	4.51	2.77
D-Dimer (mg/L)			2.4	3.00	3.6
PCR (μg/ml)	108.1	> 200.0	27.5	18.9	17.2
PCT (ng/mL)	0.35	0.58	0.32	0.28	
Troponina cardiacă				0.17	
NT-proBNP (pg/mL)				115.0	

- Investigarea bacteriologică a sputei (ziua a 15-a de boală): Floră comensală a căilor respiratorii superioare;
- Investigarea bacteriologică a sângelui la sterilitate (ziua a 15-a de boală): Fără creștere bacteriană;
- Investigarea bacteriologică a lichidului cefalorahidian (ziua a 18-a de boală): Fără creștere bacteriană și după îmbogățire pe medii de cultură;
- Sumarul urinei: leucocite – 18-20 c/v; transparentă;
- Investigarea bacteriologică a sângelui la sterilitate (ziua a 30-a de boală): Fără creștere bacteriană;
- Investigarea Panelului gastrointestinal prin metoda PCR Real-time – negativ;
- Investigația din faringe prin metoda PCR Real-time – negativ;
- Determinarea anticorpilor anti-Chlamydia pneumoniae IgG, M – negativ;
- Determinarea anticorpilor anti-Mycoplasma pneumoniae IgG, M – negativ;
- Electrocardiograma (ziua a 25-a de boală): Ritm aritmic. Frecvența contracțiilor cardiace – 210 bătăi/minut. Axa electrică: verticală. Tahicardie paroxistică

supraventriculară. Hiperfuncția ventriculului stâng. Bloc parțial de ramură dreaptă a fascicului His. Dereglări de repolarizare.

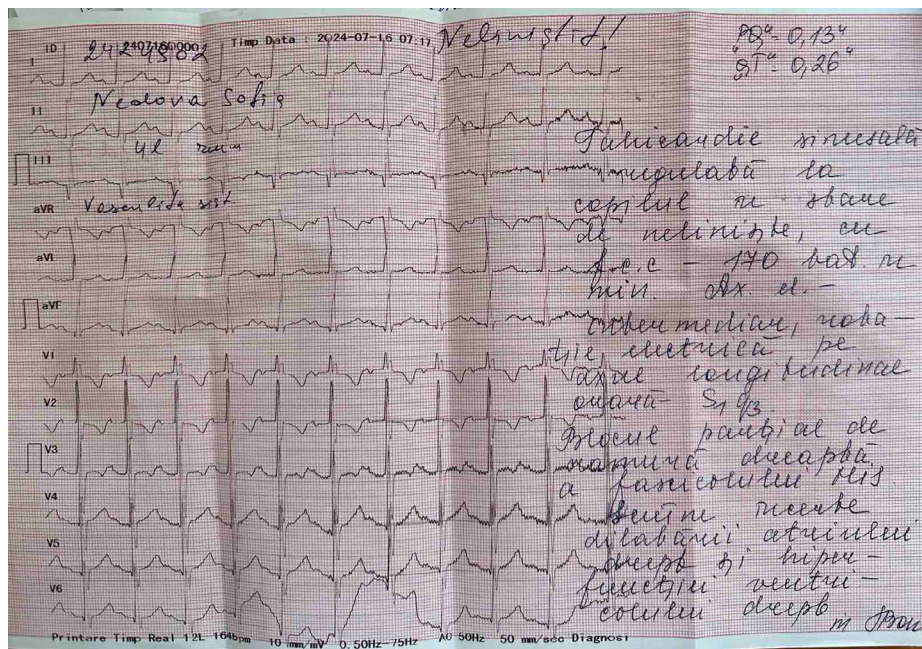


Figura 3. Electrocardiograma (ziua a 43-a de boală)

- Ecocardiografia (ziua a 25-a de boală): Tahicardie (222 bătăi/min). Septul interatrial – întrerupere de ecou 4,0 mm, flux mozaical. Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Funcția de pompă a miocardului ventriculului stâng este în limite normale (fracția de ejeție a ventriculului stâng – 70%). Foramen ovale patent. Cordaj fals în cavitatea ventriculului stâng. Insuficiență mitrală gradul II. Insuficiența valvei tricuspide gradul I-II. Insuficiența valvei pulmonare gradul I. Hipertensiune pulmonară moderat-severă (PSAP 50 mmHg).

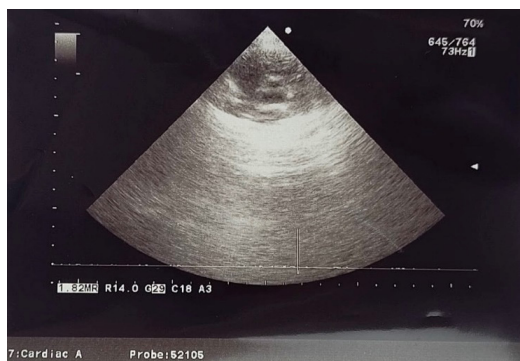


Figura 4. ECOCORD (ziua a 29-a de boală)

- Ecocardiografia (ziua a 29-a de boală): Funcția de pompă a miocardului ventriculului stâng – în limitele normale (fracția de ejeție a ventriculului stâng – 71%). Frecvența cardiacă – 158 bătăi/min. Insuficiență mitrală gradul II. Hipertensiune pulmonară ușor-moderată (PSAP 40 mmHg). Arterele coronariene: artera coronariană stângă cu diametrul 3,0 mm, pereții îngroșați.
- Ultrasonografia organelor abdominale: Ficatul: lobul drept – 71 mm (+1,0 cm), lobul stâng – 28 mm, conturul regulat, ecogenitatea sporită, stuctura omogenă. Vezica biliară: lungimea – 26 mm, lățimea – 6 mm. Inflexiune în gât, contractată. Splina: lungimea – 50 mm, lățimea – 28 mm, stuctura omogenă.
- Ultrasonografia tractului urinar: Rinichiul drept: lungimea – 58 mm, lățimea – 24 mm, parenchimul – 8 mm, bazinetul – 3 mm. Rinichiul stâng: lungimea – 59 mm, lățimea – 25 mm, parenchimul – 9 mm, bazinetul – 5 mm. Contur clar, dispuși simetric. Vezica urinară: volumul – 30 cm³, pereții – 3 mm.

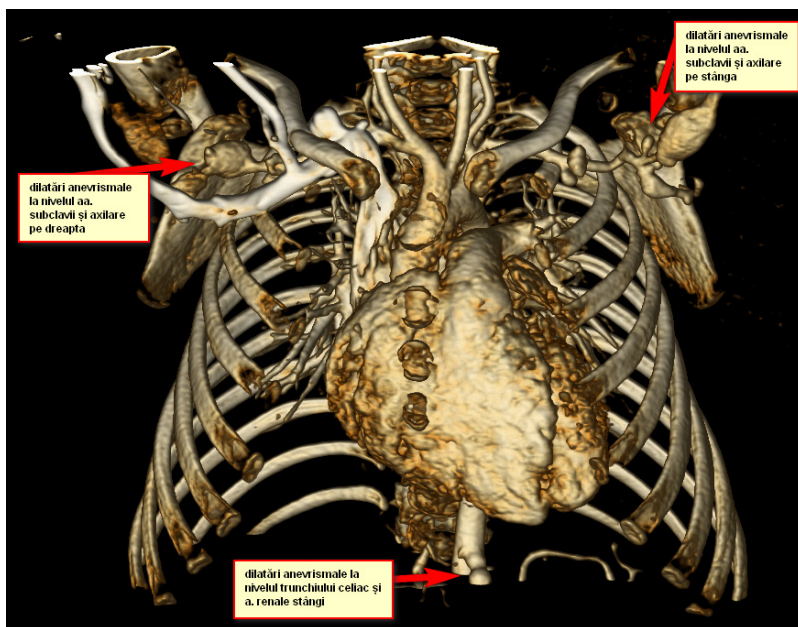


Figura 5. Imagine 3D evidențiind prezența multiplelor dilatări aneurismale (în limitele scanării) la nivelul arterelor subclavii și axilare bilateral, trunchiului celiac și arterei renale stângi

- Ultrasonografia cavității pleurale: În cavitatea pleurală bilateral la momentul examinării lichid liber absent.

- Angio-CT cord (ziua a 29-a de boală): Date imagistice CT sugestive pentru prezența multiplelor dilatări anevrismale (în limitele scanării) la nivelul aa. subclavii și axilare bilateral, a. coronariene stângi, trunchiului celiac și a. renale stângi – posibil în cadrul malădiei Kawasaki? Absența modificărilor patologice la nivelul cordului și vaselor magistrale. Infiltrație pneumonică polisegmentară bilaterală în rezorbție incompletă.

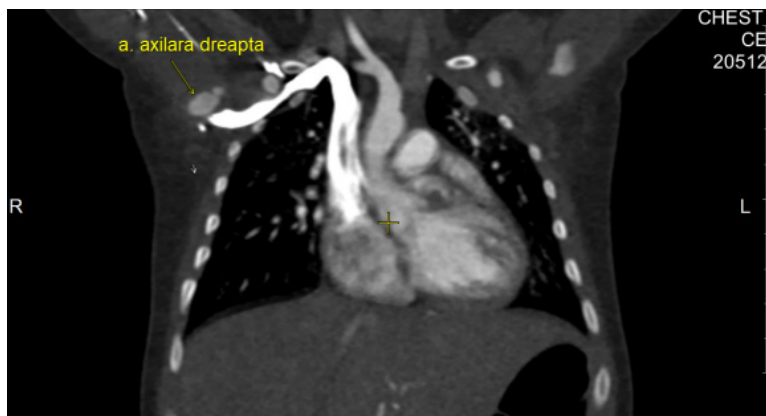


Figura 6. Angio-CT evidențiind un anevrism al arterei axilare drepte.

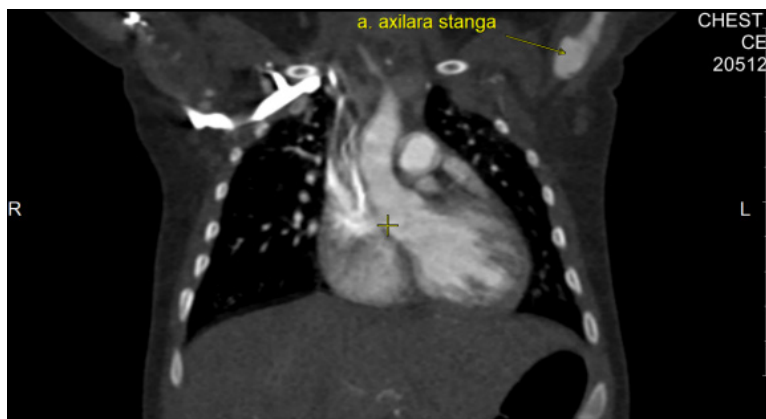


Figura 7. Angio-CT evidențiind un anevrism al arterei axilare stângi.

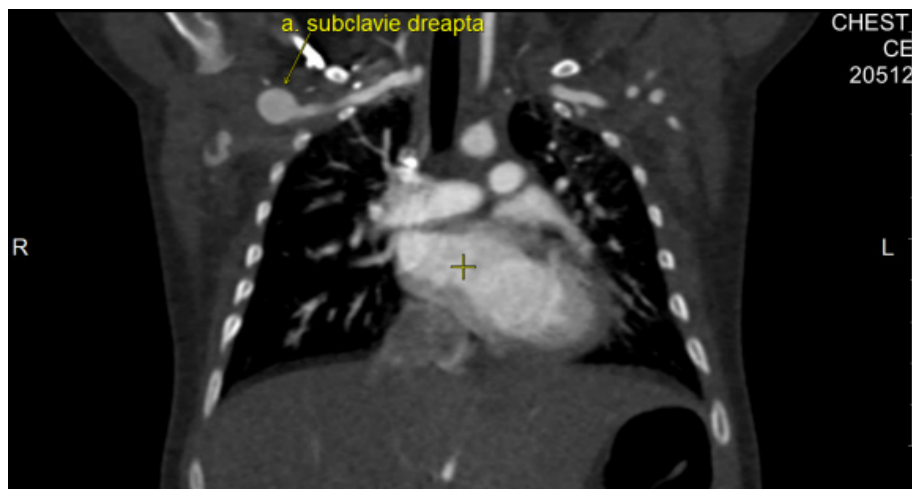


Figura 8. Angio-CT evidențiind un anevrism al arterei subclaviei drepte.

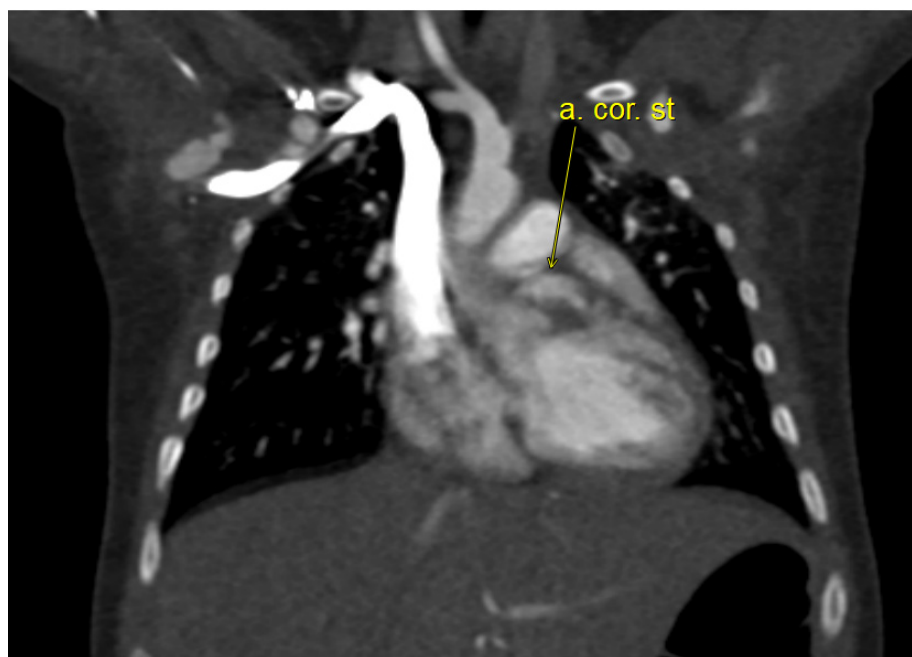


Figura 9. Angio-CT evidențiind un anevrism al arterei coronariene stângi.

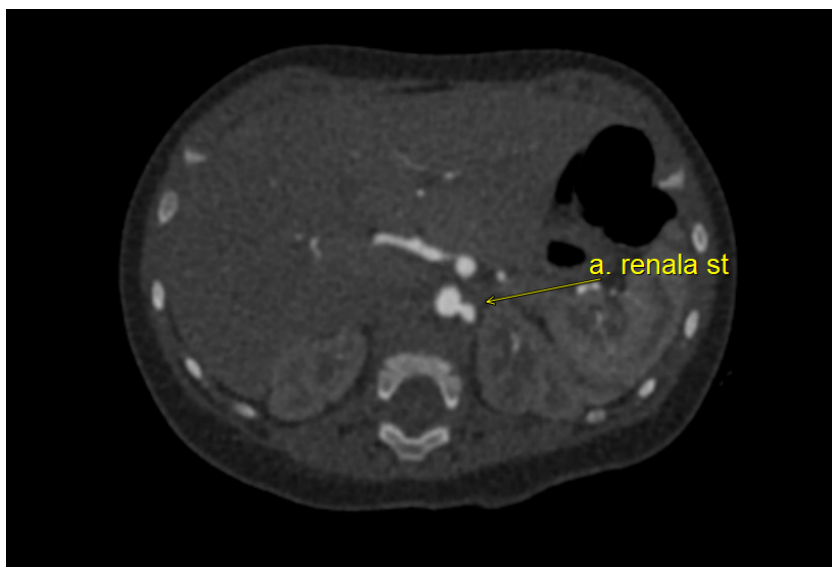


Figura 10. Angio-CT evidențiind un anevrism al arterei renale stângi.



Figura 11. Angio-CT evidențiind un anevrism al trunchiului celiac.

- **Consult cardiocirurg (ziua a 30-a de boală):** Pacienta a fost evaluată în cadrul **secției de chirurgie cardiovasculară**, având la bază **date anamnestice, clinice și investigaționale**, inclusiv reevaluarea ecocardiografică.

Constatări:

- Insuficiență mitrală gradul III (moderată-severă).
- Insuficiență tricuspidiană gradul II-III.
- Suspiciune de foramen ovale patent (FOP) sau defect septal atrial mic (DSA) – posibil un canal atrioventricular parțial.
- Angio-CT: confirmă prezența multiplelor dilatări anevrismale la nivelul arterelor mari, fără indicație imediată pentru tratament chirurgical.

Recomandări:

- Reevaluare ecocardiografică peste 1 lună.
- Tratament medicamentos:
 - Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IEC): Captopril.
 - Diuretic antagonist al aldosteronului: Spironolactonă.

Tabelul 2. Argumentarea diagnosticului clinic conform criteriilor AHA 2017

Criterii clinice și paraclinice (AHA 2017)	Prezent (+/-)
Vârstă (<6 luni – factor de risc crescut)	+
Febră ≥5 zile fără altă explicație	+
Criterii clinice (≥2 pentru formă incompletă)	
• Conjunctivită bilaterală non-purulentă	+
• Modificări ale mucoasei orale (buze fisurate, limbă zmeurie)	-
• Modificări periferice ale extremităților (descuamare periungheală în faza subacută)	+(prezentă la 5 săptămâna de evoluție)
• Erupecie cutanată polimorfă	-
• Limfadenopatie cervicală unilaterală (>1.5 cm)	-
Parametri de laborator	
• Proteina C-reactivă (CRP ≥ 30 mg/L)	+(>200 mg/L)
• VSH (≥40 mm/h)	+(63 mm/h)

• Anemie normocitară normocromă	+ (Hb=87 g/L)
• Trombocitoză ($>450 \times 10^9/L$ după 7 zile de febră)	+ ($990 \times 10^9/L$)
• Leucocitoză ($>15 \times 10^9/L$)	+ ($19,8 \times 10^9/L$)
• Leucociturie sterilă (≥ 10 leucocite/c.v)	+ (18-20 c/v)

Complicații cardiovasculare evidențiate ecocardiografic/angiografic

• Anevrism coronarian (Z-score ≥ 5 , <10)	+ (artera coronariană stângă, dimensiune absolută <8 mm)
• Dilatări anevrismale vasculare	+(subclavii bilateral, axilare bilateral, trunchiul celiac, renală stângă)
• Insuficiență valvulară mitrală moderată-severă (gradul III)	+
• Insuficiență valvulară tricuspidiană moderată (gradul II-III)	+
• Hipertensiune pulmonară moderată (PSAP ≥ 35 mmHg)	+ (PSAP=50 mmHg)

Anomalii cardiace congenitale asociate

• Foramen ovale patent (FOP) sau DSA mic	+
• Suspiciune canal atrioventricular parțial (CAP)	+

Agenda:

- 4 criterii clinice
- 6 criterii paraclinice
- 5 complicații cardiovasculare

Diagnosticul clinic conform criteriilor AHA (2017):

Vasculită sistemică cu afectarea vaselor medii – Boală Kawasaki incompletă, confirmată clinic prin prezența febrei persistente ≥ 5 zile fără altă etiologie identificată, asociată cu factorul de risc reprezentat de vârsta pacientului (<6 luni) și îndeplinirea a două criterii clinice obligatorii pentru forma incompletă: conjunctivită bilaterală non-purulentă și modificări periferice specifice (descuamare periungheală apărută în faza subacută, documentată în a 5-a săptămână de evoluție). Suplimentar, diagnosticul este susținut de modificări

paraclinice marcate: inflamație sistemică severă (PCR >200 mg/L, VSH 63 mm/h), anemie normocitară normocromă, trombocitoză marcată, leucocitoză și leucociturie sterilă.

Diagnosticul a fost consolidat prin identificarea complicațiilor cardiovasculare severe, inclusiv dilatări anevrismale multiple (artera coronariană stângă – anevrism mediu, Z-score ≥ 5 și < 10 , precum și implicarea bilaterală a arterelor subclavii și axilare, trunchiului celiac și arterei renale stângi), insuficiență valvulară mitrală moderat-severă, insuficiență tricuspidiană moderată și hipertensiune pulmonară moderată, în contextul unor defecte cardiace congenitale asociate (foramen ovale patent/defect septal atrial mic și suspiciune de canal atrioventricular parțial).

Astfel, diagnosticul clinic final este stabilit și consolidat în deplină conformitate cu criteriile actuale ale American Heart Association (AHA, 2017).

Tratament

➤ Metilprednisolon (Metipred)

- Doză: 0,8 mg/kg de două ori pe zi i.v. timp de 5-7 zile sau până la normalizarea PCR; ulterior, doza a fost conversată la prednisolon oral 2 mg/kg/zi, urmată de reducerea treptată a dozei.
- Indicație: Scăderea inflamației sistemice în forme severe de boală Kawasaki, în special cele refractare la tratamentul convențional sau cu afectare cardiovasculară semnificativă.

➤ Aspirină (acid acetilsalicilic)

- Doză inițială: 30–50 mg/kg/zi, administrată oral în 4 prize, în faza acută, până la remiterea febrei.
- Doză de întreținere: 3–5 mg/kg/zi, în doză unică, timp de minimum 6-8 săptămâni, până la reevaluarea ecocardiografică.
- Indicație: Prevenirea formării trombozelor și reducerea inflamației vasculare în boala Kawasaki cu afectare coronariană.

➤ Captopril (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei – IEC)

- Doză: 0,1–0,3 mg/kg/doză, administrată oral, de trei ori pe zi.
- Indicație: Reducerea postîncărcării ventriculare, cu efect benefic asupra insuficienței mitrale moderate-severe și îmbunătățirea funcției cardiace.

➤ Spironolactonă (diuretic antagonist al aldosteronului)

- Doză: 1 mg/kg/zi, administrată oral, o dată dimineața.
- Indicație: Controlul hipertensiunii pulmonare moderate și managementul retenției hidrosaline asociate afectării cardiace.

➤ Enoxaparină (heparină cu greutate moleculară mică – HBPM)

- Doză: 1 mg/kg/doză, administrată subcutanat la fiecare 12 ore.
- Indicație: Profilaxia evenimentelor trombotice la pacienții cu anevrisme coronariene, prezentând risc crescut de coagulare intravasculară.

Implicații teoretice ale cazului prezentat

Definiție și diagnostic

Boala Kawasaki incompletă (incomplete Kawasaki disease – IKD) este o variantă atipică a vasculitei sistemice, caracterizată prin afectarea vaselor de calibru mediu, în special a arterelor coronariene. IKD este suspectată la sugarii sub șase luni care prezintă febră inexplicabilă cu durată de peste șapte zile, precum și la pacienții de orice vârstă cu febră de minimum cinci zile, însoțită de doar două sau trei criterii clinice clasice ale bolii Kawasaki.

Excluderea altor afecțiuni cu manifestări clinice similare este esențială înainte de stabilirea diagnosticului de IKD, întrucât întârzierea diagnosticului poate crește riscul de complicații cardiovasculare.

Importanța identificării precoce

- Detecția timpurie a IKD este esențială pentru prevenirea complicațiilor.
 - Boala Kawasaki incompletă prezintă dificultăți de diagnostic la sugari, iar întârzierea instituirii tratamentului adecvat poate crește riscul de afectare cardiacă severă.
 - O anamneză detaliată și un examen clinic minuțios sunt fundamentale pentru identificarea precoce a manifestărilor bolii.
 - Ecocardiografia Doppler color a inimii și a vaselor mari este recomandată pentru confirmarea implicării vasculare și ghidarea managementului terapeutic.

Anevrismele arterelor periferice (PAAs)

- Afectarea vasculară periferică este rară, dar semnificativă.
 - Anevrismele arterelor periferice (PAAs) apar la sub 5% dintre pacienții cu boala Kawasaki, fiind mai frecvent localizate la nivelul arterelor axilare, brahiale și iliace.
 - În cazuri rare, aceste anevrisme pot evolua spre tromboză arterială și ischemie distală, necesitând supraveghere intensivă.
 - Monitorizarea pe termen lung este esențială, deoarece PAAs pot regresa spontan, dar există și riscul de progresie către ocluzii vasculare.

Complicațiile cardiovasculare acute

- Anomalii ale arterelor coronariene (CAAs).
 - CAAs (dilatări, aneurisme, stenoze coronariene) reprezintă cele mai frecvente complicații cardiovasculare acute ale bolii Kawasaki.
 - Incidența afectării coronariene:
 - 25% dintre pacienți dezvoltă CAAs fără tratament adecvat.
 - >50% dintre sugarii <6 luni prezintă anomalii coronariene în faza acută a bolii.
 - Factori de risc pentru CAAs:
 - Vârsta <12 luni.
 - Febră prelungită ≥ 14 zile.
 - Diagnostic tardiv sau tratament întârziat cu imunoglobulină intravenos (IVIG).
 - Evoluție:
 - Aneurismul tinde să crească progresiv în primele 4–6 săptămâni.
 - Aproximativ 50% dintre CAAs regresează la diametrul normal în următorii doi ani, dacă tratamentul este inițiat precoce.
- Alte complicații cardiovasculare acute:
 - Sindromul de șoc Kawasaki – caracterizat prin hipotensiune severă și disfuncție multiorganică.
 - Disfuncție ventriculară – poate necesita suport inotrop și monitorizare intensivă.
 - Regurgitare valvulară – afectează predominant valva mitrală și valva tricuspidiană, necesitând monitorizare ecocardiografică frecventă.
 - Efuziune pericardică – poate necesita drenaj pericardic în cazurile severe.

Particularitatea cazului

1. **Diagnostic tardiv:** stabilirea diagnosticului la a 28-a zi de evoluție a bolii a reprezentat un factor de risc major pentru dezvoltarea anevrismelor coronariene și a complicațiilor cardiovasculare severe.
2. **Comorbiditate: Malformație cardiacă congenitală**

Concluzii

- Diagnosticul prompt și inițierea tratamentului sunt esențiale pentru reducerea mortalității asociate cu boala Kawasaki incompletă și dezvoltarea anevrismelor coronariene.

- Administrarea imunoglobulinei intravenos (IVIG) în primele 10 zile de boală – ideal înainte de ziua 7 – reduce incidența anevrismelor coronariene de până la 5 ori comparativ cu pacienții netratați.
- Monitorizarea specializată pe termen lung este necesară pentru pacienții cu dilatări anevrismale, deoarece aceștia prezintă un risc crescut de evenimente trombotice și ischemie miocardică.

Bibliografie

1. Gorelik M, Chung SA, Ardalan K, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022, 74(4), pp. 538-548. doi:10.1002/acr.24838
2. De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman BM, Kone-Paut I, Lahdenne P, McCann L, Pilkington C, Ravelli A, van Royen-Kerkhof A, Uziel Y, Vastert B, Wulffraat N, Kamphuis S, Brogan P, Beresford MW. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. In: *Rheumatology (Oxford)*. 2019, 58(4), pp. 672-682. doi: 10.1093/rheumatology/key344. PMID: 30535127.
3. Jane W Newburger. Cardiovascular sequelae of Kawasaki disease: Clinical features and evaluation. In: *UpToDate*, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2023.
4. Jane W Newburger. Cardiovascular sequelae of Kawasaki disease: Management and prognosis. In: *UpToDate*, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2022.
5. Robert Sundel. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. In: *UpToDate*, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2022.

5.2. Granulomatoza cu poliangieită la copil

CAZ CLINIC

Acuze

Fetiță de 9 ani se internează cu următoarele acuze: febră recurentă 38,5°C – 40°C, cefalee, stări de lipotemie, vertij, dureri abdominale, epistaxis.

Istoricul bolii

Durata bolii de aproximativ un an, cu febră recurentă (38,5°C – 40°C) asociată cu simptomatologie respiratorie de tip superior (rinoree, strănut, tuse

iritativă) pentru care a primit cure de antibiotice și antivirale. În anamneză pacienta prezintă cefalee intermitentă, stări lipotimice, vertij, dureri abdominale, periodic epistaxis, cu debut de aproximativ un an. Cu 2 săptămâni în urmă a suportat o infecție respiratorie acută complicată cu otită medie acută, tratată cu cefalosporine timp de 7 zile, dar fără ameliorare.

Investigațiile paraclinice efectuate ambulator au evidențiat:

- Hemoleucograma: anemie (Hemoglobina – 104 g/l, eritrocite – $3,4 \times 10^{12}/l$), leucocitoză ($9,7 \times 10^9/l$) cu 10% forme nesegmentate și eozinofilie (11%), VSH accelerat – 56 mm/h;
- Sumarul urinei: proteinurie – 0,18 g/l, leucocite – 6-7/câmp, eritrocite nemodificate – 48-52/câmp, eritrocite modificate – 10-13/câmp;
- Urina după Neciporenco: leucocite – $1,4 \times 10^6/l$, eritrocite – $20,8 \times 10^6/l$, cilindri – $0,5 \times 10^6/IL$, prezența levurilor (++);
- Ecografie renală: parenchim renal cu ecogenitate crescută, sugestiv pentru nefrită.

Pe parcursul internării în secția specializată, pacienta a continuat să prezinte subfebrilitate. În ziua a 7-a, starea acesteia s-a înrăutățit: febră $39,2^{\circ}C$, sindrom inflamator sistemic sever, cu creșterea VSH la 57 mm/h, Proteina C reactivă de 55 ng/mL.

Testele imunologice au notat:

- C3, C4 în limite normale;
- Anti-ANA pe celule Hep2 – 1:100 (pozitiv);
- Anti-pANCA – slab pozitiv > 1:10, cANCA – negativ, Ac MPO pozitiv > 1:10, Ac PR3 – negativ, ADNdc – negativ.

La ziua a 10-a de internare, pacientă prezintă următoarele rezultate ale investigațiilor paraclinice: VSH - 60 mm/h, PCR - 79 mg/dL, Ca ionizat - 3,62 mg/dl (3,8 – 4,8 mg/dl), urea - 7 mmol/l (1,79 - 6,43 mmol/l), vit.D - 12,98 (30 - 100 ng/ml), IgE - 477,9 (N< 100), creatinina serică - 87,0 mcmol/l (28 - 80 mcmol/l), feritina serică - 149,6 ng/ml (7 - 84 ng/ml), procalcitonina - 0,18 ng/ml (< 0,20 ng/ml), Proteinuria 24 ore - 0,28 g/l.

Aceste rezultate au fost sugestive pentru diagnosticul de vasculită sistemică cu afectarea vaselor mici ANCA-pozitivă, manifestată prin: hematurie microscopică, proteinurie minimă, anemie, reactanți de fază acută crescuți (PCR – 79 mg/dL, VSH – 60 mm/h).

Anamneza fiziologică

Pacienta este născută din prima sarcină și prima naștere, la termen (40 de săptămâni de gestație). Sarcina a evoluat fără complicații. La naștere, a avut o

greutate de 3350 g și o lungime de 53 cm. A fost vaccinată conform programului național de imunizare. Ultimul vaccin efectuat la vârsta de 7 ani – VPO5, DT, ROR2.

Anamneza patologică

- IRVA frecvente
- Anemie gr. I, timp de un an
- Epistaxis periodic, timp de aproximativ un an
- Lipotimie, timp de aproximativ un an

Examenul obiectiv

Parametrii vitali: FCC 88 bătăi/min, SpO₂ 98%, FR 22 respirații/min, temperatura corporală 38,5°C, TA 90/60 mmHg.

Starea generală: Copilul prezintă stare gravă, condiționată de persistența sindromului febril și datelor paraclinice (VSH în creștere, PCR în creștere, creatinina crescută). Stabilă din punct de vedere hemodinamic.

Sistemul nervos (status psihoneurologic): Copilul este calm, cooperant pe parcursul examinării.

Dezvoltarea fizică: Normostenică (IMC – 17,1, p50, -0,07z).

Tegumente: Roz-pale, curate. Mucoasele sunt roz, curate. Nu există edeme periferice. Cearcăne periorbitale absente.

Sistemul limfatic: Ganglionii limfatici sunt mobili și nedureroși la palpare.

Craniu: Forma craniului este normală, fără deformări vizibile. Cutia toracică are o formă cilindrică, fără anomalii evidente. Extremitățile sunt calde și curate.

Sistemul muscular: Nu prezintă particularități.

Sistemul respirator: FR 22/min, SpO₂ 98%, tuse absentă, respirație nazală liberă.

Sistemul cardiovascular: Frecvența cardiacă – 88 bătăi/min. Zgomotele cardiace sunt ritmice, sonore. Suflu sistolic la apex. TA 90/60 mmHg.

Sistemul gastrointestinal: Cavitățile bucale: Vestibulul faringian este roz și curat. Abdomenul este suplu și nedureros la palpare. Ficatul este palpabil la rebordul costal drept. Splina nu este palpabilă.

Sistemul reno-urinar: Micțiuni rare și dureroase.

Tabelul 1. Date paraclinice

Data	La internare	La a 10-a zi (înainte de inițierea terapiei cu Rituximab)
Hemoglobina, g/l	104	83
Eritrocite, $\times 10^{12}/l$	3.4	2.8
Leucocite, $\times 10^9/l$	9.7	14.81
Neutrofile, %	52	80,6
Forme tinere		Nesegmentate-13% Metamielocite - 2%
Trombocite, $\times 10^9/l$	490	419
VSH, mm/h	56	60
PCR, g/dl	55	79
Proteinuria 24h g		0,28
Creatinina serică, $\mu\text{mol}/l$	107	87
eGFR (formula Schwartz) ml/ min/1.73m ²	63.16	63.18
Ureea, mmol/l	6.4	7
Colesterol, mmol/l	5.2	5.2
Procalcitonina,	0.18	0.18
Sumarul urinei	Eritrocite nemodifica- te – 48-52 c/v ; modifi- cate 10-13 c/v, Proteina – 0.18g/l	Eritrocite nemodificate – 32-26 c/v ; modificate – 8-10 c/v Proteina - 0.11 g/l

- CT pulmonar: Multiple opacități intrapulmonare în hiperatenuare de tip sticlă mată, distribuite difuz bilateral, subpleurale și intraparenchimotoase, relativ clar conturate, polimorfe după configurație, unele cu

tendință spre confluere, neomogene, cu diametrul maximal - 1.8 cm, pe dreapta - în proiecția S3, S5, S7, S8, S10, pe stânga - în proiecția S1/2, S3, S5, S9, S10, nu se determină distrucție internă focalizată.

- CT cerebrală: Date imagistice CT sugestive pentru absența modificărilor intracerebrale. Formațiune polipoasă în sinusul maxilar drept. Pansinusita hipertrofică.
- Cu scop diagnostic, s-a efectuat Biopsia renală în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria", Iași, România. S-a determinat IgA negativ, IgM intens pozitiv, IgG pozitiv glomerular, fibrinogen intens pozitiv glomerular, C1q pozitiv glomerular, C3 pozitiv glomerular și vascular. Histopatologic – fragmentele incluse la parafină au suferit un proces de degradare și nu s-au putut examina decât două fragmente foarte mici; acestea surprind patru glomeruli dintre care un glomerul normal, un glomerul cu semilună fibro-celulară și doi glomeruli sclerozați; atrofia tubilor din vecinătatea glomerulilor sclerozați; bogat infiltrat inflamator polimorf în interstițiu. Concluzie: Glomerulonefrită asociată vasculitei cu ANCA, categoria III – cu semilune fibroase, subtipul mixtă.

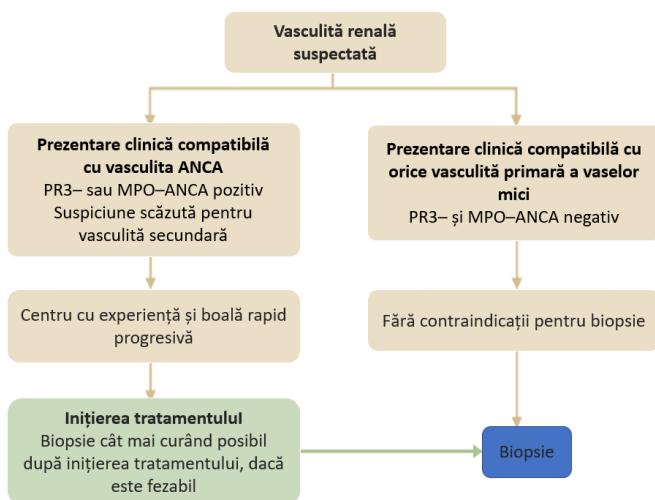


Figura 1. Strategia biopsiei renale în caz de suspecție a vasculitei.

[KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline
for the Management of Glomerular Diseases]

Notă: ANCA, anticorpi anti-citoplasmă neutrofile;

MPO, mieloperoxidaza; PR3, proteinaza 3.

Considerații diagnostic

Nefrită tubulo-interstițială acută

Vasculită sistemică cu afectarea vaselor mici ANCA pozitivă

Tabelul 2. Diagnosticul conform criteriilor ACR/EULAR 2022

[2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis]

	Criterii		Pacient
Manifestări clinice	Nazal <i>cruste, rinoree, ulcere, hiperemie, perforație</i>	-3	-3
Manifestări de laborator, imagistice, serologice	- pANCA sau MPO pozitive	+6	+6
	- Imagistica cutiei toracice <i>Fibroză/ILD prezentă</i>	+3	+3
	- Glomerulonefrita pauci-imună la biopsia renală	+3	+3
	- cANCA sau PR3 pozitive	-1	-
	- Eozinofilie $1 \times 10^9/l$	-4	-
Scorul	<i>Scorul total 6 itemi 5 =MPA</i>		9

Nota: cANCA, anticorpi anti-citoplasmă neutrofile citoplasmatică, pANCA, PR3 proteinaza-3, MPO, mieloperoxidaza, GN, Glomerulonefrita, ILD, patologie pulmonară interstițială

Diagnosticul clinic:

- Vasculită primară sistemică cu afectarea vaselor de calibru mic ANCA pozitivă.
- Poliangeita microscopică cu afectare renală (glomerulonefrita acută asociată vasculitei cu ANCA, categoria III – cu semilune fibroase, subtipul mixt, confirmat histologic), pulmonară (prezența nodulilor, infiltratelor confirmate prin CT), ORL (cruste nazale și sinusită hipertrofică confirmată prin CT), anomalii autoimune (anti MPO, pANCA pozitivi), prognostic rezervat.
- Boală cronică renală, stadiul II K/DOQI (RFG 63,18 ml/min/1,73m³).

Tratament

Conform recomandărilor din European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative (2019) și KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases (2021), având în vedere afectarea organelor vitale (plămâni și rinichi), precum și vârsta pacientei, se indică inițierea terapiei de inducere a remisiei cu Rituximab în doză de 375 mg/m^2 , administrată o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni.

Tabelul 3. Aspecte de selectare între terapia cu rituximab și ciclofosamidă pentru inducerea remisiei pacienților cu AAV.

[KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases]

Rituximab de preferință	Cyclophosphamidă de preferință
• Copii și adolescenți • Femei în premenopauză și bărbați în perioada fertilă • Adulți • Glucocorticosteroizi în doză mică • Boală recidivantă • Vasculită PR3-ANCA	• Accesul dificil la Rituximab • Glomerulonefrită severă (Creatinina serică $>4 \text{ mg/dl}$ [$354 \mu\text{mol/l}$])

Notă: AAV, vasculite ANCA - asociate; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofile; GN, glomerulonefrită; PR3, proteinaza 3; SCr, creatinina serică.

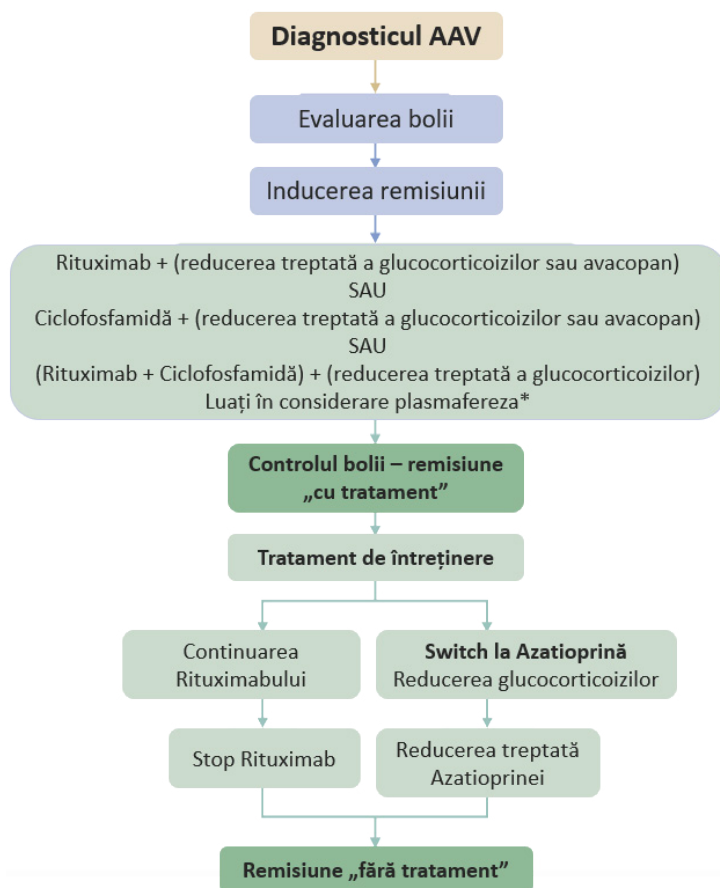


Figura 2. Managementul terapeutic al AAV.

**[KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline
for the Management of Glomerular Diseases]**

Notă: AAV, vasculite ANCA-asociate; ANCA, anticorpi anti-citoplasma neutrofile.

- Metipred (metilprednisolon): indicat pentru a controla inflamația și pentru a induce remisia bolii, în special în fazele acute ale bolii. De asemenea, în cadrul terapiei de puls, pentru a obține un răspuns rapid. Inițial s-a administrat puls-terapie 250 mg – 3 zile, ulterior 0,8 mg/kg, cu scăderea dozei ulterioare.
- Dipyridamol: dezagregant, utilizat pentru prevenirea formării trombilor și pentru îmbunătățirea circulației sanguine. Doza: 25 mg de 3 ori/zi – îndelungat.

- Enalapril: Este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), indicat pentru protecția rinichilor, prin reducerea presiunii arteriale și protejarea funcției renale. Doza: 1,25 mg – dimineața, îndelungat
- Rituximab (RTX): Este un anticorp monoclonal care vizează limfocitele B, fiind utilizat în tratamentele pentru vasculita ANCA pozitivă, mai ales în formele severe sau refractare la alte tratamente. Rituximab ajută la inducerea remisiei în aceste cazuri prin scăderea activității imune a bolii și controlul procesului inflamator. Doza: 375 mg/m², administrată o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni pentru inducerea remisiei, ulterior o dată la 6 luni pentru menținerea remisiei.

Tabelul 4. Evoluția bolii pe durata terapiei cu Rituximab

Perioada	La 4 zile după RTX N1	La 7 zile după RTX N1	La 4 zile după RTX N2	La 6 zile după RTX N2	La 6 zile după RTX N3	La 1 lună după RTX N4	La 3 luni după RTX N4
Hemoglobina, g/l	93	96	98	100	103	106	118
Eritrocite, x10 ¹² /l	3.4	3.4	3.74	3.4	3.43	3.41	4.03
Leucocite, x10 ⁹ /l	12.92	11.1	22.08	16.56	11.33	9.97	12.83
Neutrofile, %	79	74		77.3	63.7	69.3	66.2
Forme tinere	Nes 12% Metamiel 3%	Nes 9% Metamiel 2%		Nes 13% Metamiel 2%			Nes-9% Metamiel -1%
Trombocite, x10 ⁹ /l	680	364	580	508	417	339	419
VSH, mm/h	32	20	30	30	20	10	15
PCR, g/dl	5.5		8.06		negativ	negativ	negativ
Proteinuria 24h, g		0.17		0.04		0.26	0.46
Creatinina serică, μmol/l	98	89	88.04	110	115	108	103

eGFR (formula Schwartz) ml/ min/1.73m ²	68.96	72.6	76.77	61.44	58.77	63.51	72
Ureea, mmol/l	11.2	12.1	15.3	14.1	15.6	13.4	12.4
Colesterol, mmol/l				4.9	4.5	6.2	6.85
Sumarul urinei	Proteine 0.26g/l Eritrocite nemodific 40-44 c/v Leucocite 4-6 c/v		Proteine 0,23 g/l Eritrocite nemodific 20-25 c/v Leucocite 5-15 c/v	Proteine 0.20 g/l Eritrocite nemodif 18-20 c/v Leucocite 4-6 c/v	Proteine 0.18 g/l Eritrocite nemodific 18-20 c/v Leucocite 2-4 c/v	Proteine 0.18 g/l Eritrocite nemodific 1-2c/v Lecocite 6-8 c/v	Proteine 0.18 g/l Eritrocite nemodific 1-2c/v Lecocite 4-6 c/v

Noțiuni teoretice

Definiția conform ACR/EULAR 2022: Vasculita sistemică ANCA pozitivă include un grup de tulburări caracterizate prin inflamarea vaselor mici și medii ale sângelui, cu prezența ANCA, care sunt anticorpi direcționați împotriva unor componente ale neutrofilelor. Diagnosticul este confirmat prin analiza serologică pentru ANCA și, de obicei, prin evidențierea unui model caracteristic de afectare a vaselor mici pe baza imagisticii și biopsiilor de țesuturi afectate.

Epidemiologia conform ACR/EULAR 2022:

- Incidența vasculitei ANCA pozitivă variază în funcție de regiune și grupurile de vârstă, dar este estimată între 10 și 20 de cazuri la un milion de persoane pe an.
- Majoritatea cazurilor apar la adulți, în special între 40 și 60 de ani, deși pot afecta și tinerii și persoanele vârstnice.
- Granulomatoza cu poliangieită (GPA) este cea mai frecventă formă, urmată de vasculita microscopică și, într-o măsură mai mică, vasculita eozinofilică (EGPA).
- Bărbații sunt ușor mai afectați decât femeile în ceea ce privește GPA și vasculita microscopică, dar există o prevalență mai mare a EGPA în rândul femeilor.

Criteriile de diagnostic pentru vasculita sistemică ANCA pozitivă conform ACR/EULAR 2022 sunt detaliate în ghidurile actualizate și se bazează pe combinația de semne clinice, investigații de laborator și, uneori, biopsii.

1. Criterii clinice (simptome și semne):

- Manifestări respiratorii: tuse cronică, hemoptizie, dificultăți respiratorii, infiltrate pulmonare, cavități pulmonare.
- Manifestări renale: insuficiență renală, proteinurie, hematurie, creșterea creatininei serice.
- Manifestări ORL: sinusită cronică, leziuni nazale, perforații septale, otită medie.
- Manifestări cutanate: erupții cutanate, ulceratii, purpură.
- Manifestări sistemice: febră, oboseală, pierdere în greutate, dureri musculare, artralgii.

2. *Criterii de laborator:*

- Prezența ANCA: Testarea serologică pentru ANCA este esențială. Cel mai frecvent, în GPA și MPA, se găsesc ANCA cu pattern c-ANCA (pentru PR3) și p-ANCA (pentru MPO).
- VSH și CRP: Markeri de inflamație crescuți, dar nu sunt specifici pentru vasculită.
- Biopsii: Biopsia de țesut afectat (de obicei rinichi, plămâni sau nas) poate confirma inflamația vaselor mici și poate ajuta la diagnostic.

3. *Criterii imagistice:*

- Imagini radiologice pulmonare: Infiltrate pulmonare, cavități sau leziuni nodulare sunt frecvente în GPA.
- Afectarea renală: Posibilitatea unui diagnostic precoce de vasculită poate fi susținută de teste de imagistică pentru a observa afectarea renală.

4. *Criterii histopatologice:*

- Biopsie tisulară: Diagnosticul final este de obicei confirmat de biopsii de țesut afectat, precum rinichi sau plămâni, care arată vasculită cu inflamație granulomatoasă sau infiltrate eozinofile.

5. *Scorul de diagnostic (ACR/EULAR 2022):*

- În cadrul ACR/EULAR 2022, pentru a stabili diagnosticul de vasculită ANCA pozitivă, se acordă puncte pe baza manifestărilor clinice și a rezultatelor de laborator, iar un scor mai mare de 5 puncte este considerat sugestiv pentru diagnostic.

Glomerulonefrita (GN) asociată ANCA se caracterizează printr-o formă necrotizantă și/sau semilunară, fără depuneri semnificative de complexe imune detectabile prin imunofluorescență sau microscopie electronică. Leziunile necrotice pot varia de la mici și segmentare până la extinse, cu semilune circumferențiale mari (Fig. A și B). În unele cazuri, necroza poate duce la ruperea

capsulei Bowman, declanșând un răspuns inflamator tubulointerstițial marcat. În absența altor afecțiuni renale subiacente, glomerulii neafecțați și regiunile non-necrotice ale glomerulilor afectați au un aspect morfologic normal. Mai rar, pacienții pot prezenta și vasculită renală extraglomerulară (Fig. C și D). Deși GN asociată ANCA este pauci-imună, pot fi observate cantități mici de IgG sau C3, iar prezența acestora a fost corelată cu o formă mai severă a bolii. De asemenea, poate apărea o inflamație bogată în neutrofile la nivelul vaselor medulare (angeită medulară), fie în mod izolat, fie în asociere cu afectarea cortexului renal prin GN și vasculită (Fig. D). Spre deosebire de granulomatoza cu poliangeită (GPA) și poliangeita microscopică (MPA), eozinofilica cu poliangeită (EGPA) se caracterizează printr-o inflamație intensă, bogată în eozinofile, în granuloamele care înconjoară vasculita necrotizantă a vaselor interlobulare și de calibru mai mare.

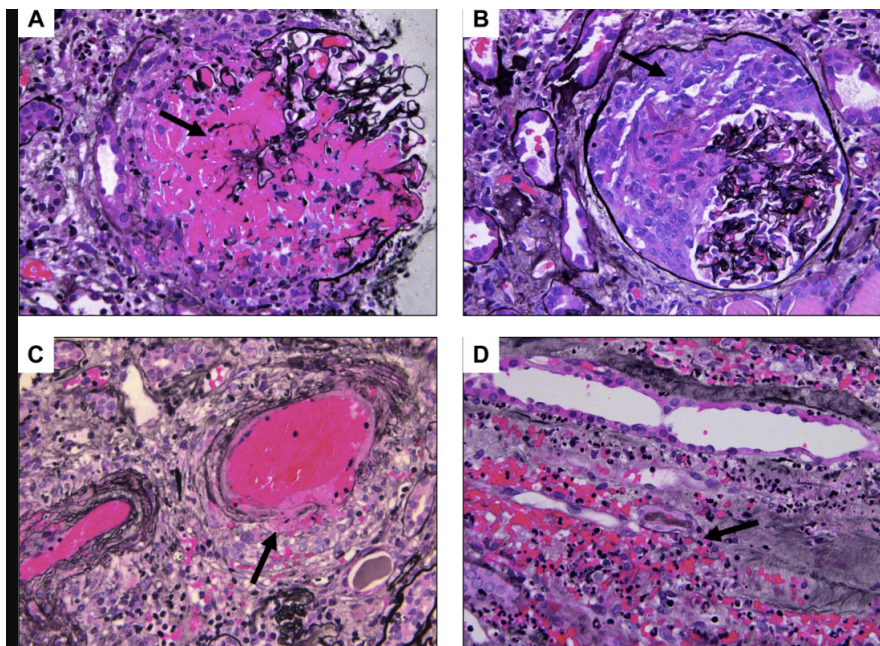


Figura 3. Aspectul morfologic al Glomerulonefritei asociată cu ANCA

Boala renală este frecvent întâlnită în vasculitele asociate cu ANCA (AAV) și reprezintă principalul factor predictor al mortalității. Pacienții cu o rată de filtrare glomerulară (RFG) sub 50 ml/min au un risc de 50% de a dezvolta insuficiență renală sau deces în decurs de 5 ani.

Manifestarea renală tipică este cea a unei glomerulonefrite rapid progresive, caracterizată prin declin accelerat al funcției renale, proteinurie subnefrotică, hematurie microscopică și hipertensiune arterială, evoluând pe parcursul a câtorva zile până la câteva luni. Biopsia renală indică de obicei o glomerulonefrită necrotizantă pauci-imună cu formare de semilune. În cazul pacienților cu MPO-ANCA, boala poate avea o evoluție mai lentă, cu leziuni renale ireversibile, precum glomeruloscleroză și fibroză interstițială, ceea ce limitează răspunsul la tratamentul imunosupresor. Deși GN semilunară necrotizantă este în general pauci-imună, peste 50% dintre biopsii evidențiază depuneri de complexe imune, asociate cu niveluri crescute de proteinurie și un procent mai mare de glomeruli afectați de semilune.

Inițierea promptă a terapiei este crucială pentru prevenirea progresiei către insuficiență renală, indiferent de valoarea ratei de filtrare glomerulară (GFR) la momentul diagnosticului. Remisiunea bolii renale este definită prin stabilizarea sau îmbunătățirea nivelului creatininei serice (Scr) și dispariția hematuriei. Proteinuria poate persista chiar și în remisie, reflectând leziunile structurale reziduale cauzate de vasculită. Recidiva vasculitei renale reprezintă, de asemenea, un predictor semnificativ al insuficienței renale. În absența unui biomarker fiabil pentru detectarea recidivelor, monitorizarea atentă a nivelului creatininei serice și a reapariției hematuriei rămâne esențială pentru managementul pe termen lung al pacienților cu AAV.

Particularitatea cazului clinic

Fetiță de 9 ani internată în secție specializată cu acuze la febră recurentă (38,5°C – 40°C), cefalee, stări de lipotemie, vertij, dureri abdominale și epistaxis. Aceasta are un istoric de aproximativ un an cu febră recurentă asociată cu simptome respiratorii superioare (rinoree, strănut, tuse iritativă), tratate cu antibiotice și antivirale, dar fără ameliorare semnificativă. În urma investigațiilor efectuate (teste imunologice, CT pulmonară, biopsie renală) s-a stabilit diagnosticul clinic de: *Vasculită primară sistemică cu afectarea vaselor de calibru mic ANCA pozitivă. Poliangeita microscopică cu afectare renală (glomerulonefrita acută asociată vasculitei cu ANCA, categoria III – cu semilune fibroase, subtipul mixt, confirmat histologic), pulmonară (prezența nodulilor, infiltratelor confirmate prin CT), ORL (cruste nazale și sinusită hipertrofică confirmată prin CT), anomalii autoimune (anti MPO, pANCA pozitivi), prognostic rezervat. Boală cronică renală, stadiul II K/DOQI (RFG 63,18 ml/min/1,73m³).*

S-a inițiat terapia pentru inducerea remisie clinice cu Rituximab 375 mg/m², realizând 4 cure (la interval de o săptămână). La debutul bolii, a fost administrată puls-terapie cu Metipred (250 mg, 3 doze), cu inițierea ulterioară

a tratamentului oral cu Metipred (0,8 mg/kg), cu reducerea treptată a dozei. După 6 luni, s-a obținut un răspuns clinic și paraclinic favorabil, cu un scor BVAS de 3/64 (boală minim activă - persistența hematuriei). Având în vedere severitatea bolii, subtipul histologic al glomerulonefritei și vârsta pacientei, s-a decis inițierea terapiei de menținere cu Rituximab 250 mg/m², administrat la interval de 4-6 luni.

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID: _____ Date of birth: _____ Total score: _____

Assessor: _____ Date of assessment: _____

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes ☐	No ☐
None	Active disease	None	Active disease
1. General Myalgia ☐ Arthralgia / arthritis ☐ Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ☒ Weight loss $\geq 2\text{ kg}$ ☒		6. Cardiovascular Loss of pulses ☐ Valvular heart disease ☐ Pericarditis ☐ Ischaemic cardiac pain ☐ Cardiomyopathy ☐ Congestive cardiac failure ☐	
2. Cutaneous Infarct ☐ Purpura ☐ Ulcer ☐ Gangrene ☐ Other skin vasculitis ☒		7. Abdominal Peritonitis ☐ Bloody diarrhoea ☐ Ischaemic abdominal pain ☐	
3. Mucous membranes / eyes Mouth ulcers ☐ Genital ulcers ☐ Adnexal inflammation ☐ Significant proptosis ☐ Scleritis / Episcleritis ☐ Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis ☐ Blurred vision ☐ Sudden visual loss ☐ Uveitis ☐ Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage) ☐		8. Renal Hypertension ☐ Proteinuria $>1+$ ☐ Haematuria $\geq 10\text{ RBCs/hpf}$ ☒ Serum creatinine $125\text{--}249\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Serum creatinine $250\text{--}499\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Serum creatinine $\geq 500\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$ ☐ *Can only be scored on the first assessment	
4. ENT Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata ☒ Paranasal sinus involvement ☐ Subglottic stenosis ☐ Conductive hearing loss ☐ Sensorineural hearing loss ☐		9. Nervous system Headache ☐ Meningitis ☐ Organic confusion ☐ Seizures (not hypertensive) ☐ Cerebrovascular accident ☐ Spinal cord lesion ☐ Cranial nerve palsy ☐ Sensory peripheral neuropathy ☐ Mononeuritis multiplex ☐	
5. Chest Wheeze ☐ Nodules or cavities ☐ Pleural effusion / pleurisy ☐ Infiltrate ☐ Endobronchial involvement ☐ Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage ☐ Respiratory failure ☐		10. Other a. ☐ b. ☐ c. ☐ d. ☐	
		PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) ☐	

Figura 4. Scorul Birmingham al activității vasculitei (versiunea 3)

Bibliografie recomandată

1. B, Hellmich., B, Sanchez-Alamo., J, H., Schirmer et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update.
2. G, Eknayan., N, Lameire., et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney International*. 2024, 105(Suppl 3S), pp. 71–116.
3. Sreih, AG., Cronin, K., Shaw, DG., et al. Diagnostic delays in vasculitis and factors associated with time to diagnosis. In: *Orphanet J Rare Dis*. 2021, 16, p. 184.
4. Van, Daalen., E, Wester, Trejo., et al. Developments in the histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis. In: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020, 15, pp. 1103-1111.
5. Kronbichler, A., Shin, JI., Lee, KH., et al. Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis. In: *Autoimmun Rev*. 2020, 19, p. 102495.
6. Trivioli, G., Gopaluni, S., Urban, ML et al. Slowly progressive anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis: clinico-pathological characterization and outcome. In: *Clin Kidney J*. 2020, 14, pp. 332-340.

5.3. Poliangieita microscopică la copil

Granulomatoza cu poliangieită la copil – provocări diagnostice și management terapeutic

Introducere

Granulomatoza cu poliangieită (GPA), cunoscută precum Granulomatoza Wegener este o vasculită sistemică cu afectarea vaselor mici și medii. Este caracterizată prin inflamația granulomatoasă a căilor respiratorii superioare și inferioare, glomerulonefrită necrozantă pauci-imună și vasculită care implică alte organe.

Prezentăm cazul clinic al pacientei B., internată în Clinica de Reumatologie a IMSP IMșiC pentru diagnostic diferențial a maladiilor autoimune sistemice. În cadrul spitalizării copilul este investigat clinic, paraclinic, imagistic. S-a monitorizat evoluția clinică în dependență de tratamentul administrat, precum și evaluarea clinico-paraclinică la distanță.

CAZ CLINIC I PACIENTA - O FETIȚĂ ÎN VÂRSTĂ DE 10 ANI

Acuze

Sindrom febril persistent, refractar la tratament cu o durată de 3 săptămâni, cefalee, ataxie, sindrom articular non-inflamator.

Istoricul bolii

Pacienta prezintă o evoluție de 5 ani, începută cu apariția grețurilor matinale, care au devenit din ce în ce mai frecvente pe parcurs. De 2-3 ori pe an, apăreau episoade de vomă, tratate simptomatic. În ultimele 2 luni, au început să apară vărsături matinale asociate cu trecerea din poziția clinostatică în ortostatică. Starea s-a agravat, cu intensificare vomelor și durerilor abdominale. Pacienta a fost internată în spitalul raional, unde a urmat un tratament (neprecizat), însă nu s-a observat nicio ameliorare a stării. A fost transferată ulterior în secția de gastroenterologie, unde, după reechilibrarea hidro-electrolitică, vomele au cedat. Totodată, pacienta a fost diagnosticată cu sinusită maxilară și pneumonie de etiologie stafilococică (*Staphylococcus aureus*), tratată cu antibioterapie, însă răspunsul clinic a fost parțial. Luând în considerare îmbunătățirea stării generale, pacienta a fost externată la domiciliu. La o zi după externare, a apărut febra, care a persistat timp de o săptămână. Pacienta s-a prezentat la DMU și a fost internată în secția de reumatologie pentru stabilirea diagnosticului și a planului terapeutic. Nu au fost identificate alte aspecte anamnestice personale sau eredocolaterale relevante.

Anamneză fiziologică

Copil născut din sarcina a II-a și nașterea a II-a, la termen (39 de săptămâni de gestație) cu greutatea 3200 g și lungimea 52 cm.

A fost vaccinată doar în maternitate conform programului național de imunizare.

Alimentată la sân până la vârsta de 2 luni, ulterior alimentație artificială cu amestec adaptat.

Examenul obiectiv

- Stare generală: Gravă, reacție adecvată la mediu.
- Sistem nervos: Conștiința clară, labilitate emoțională. Memorie păstrată, gândire adecvată, dispoziție obișnuită, somn liniștit. Reflexe fiziologice, sindrom meningial absent, dermografism alb.
- Dezvoltarea fizică: Întârziată, constituție astenică. Masa – 27 kg (-1,52 SDS, p6), talia – 147 cm (0,46 SDS, p68), IMC = 18,1 (-2,89 SDS). Tegumente palide, calde, umbre sub ochi, țesut adipos subdezvoltat.

- Sistemul limfatic: Ganglionii limfatici nu se palpează.
- Sistemul osteo-articular: Fără deformații vizibile. Cervicalgii periodice. Artralгии la genunchi bilateral, la effort fizic. Redoare matinală absentă.
- Sistemul muscular: Forță musculară păstrată, slăbiciune la febră. Mișcări articulare obișnuite.
- Organele senzitive: Conjunctive roze, acuitate vizuală normală, auz păstrat, miros obișnuit.
- Sistemul respirator: FR = 18/min, SpO₂ = 98%. Tuse absentă, respirație nazală liberă. Murmur vezicular, sunet pulmonar clar.
- Sistemul cardiovascular: FCC = 110 bpm, TA = 85/50 mmHg. Zgomote cardiace ritmice, tahicardice, suflu fin la baza cordului.
- Sistemul digestiv: Cavități bucală curată, istm faringian roz. Abdomen moale, sensibil epigastric. Ficat palpabil +1,0 cm, splina nepalpabilă. Scaun format, regulat.
- Sistemul reno-urinar: Micții obișnuite, semn de tapotament negativ bilateral.

Considerații diagnostice:

- Sindrom febril prelungit?
- Septicemie determinată de stafilococul aureus cu focar neprecizat?
- Maladie difuză a țesutului conjunctiv?
- Vasculită sistemică?
- Maladie hematooncologică?

Date paraclinice pe parcursul bolii

- Rezultatele analizelor de laborator au evidențiat o leucocitoză cu deviere marcată spre stânga și prezența mielocitelor și metamielocitelor, trombocitoză, anemie ușoară și granulație toxică la nivelul eritrocitelor.
- Reactanții de fază acută au fost marcat sporiți, cu o valoare a proteinei C-reactive de 96mg/dl.
- În sumarul de urină a fost depistată proteinurie ușoară și prezența cilindrilor granuloși.
- Analizele imunologice pentru factorul reumatoid, antristreptolizina O, anticorpi antinucleari au fost negative.
- Testele de screening pentru vasculite sistemice la acel moment au demonstrat un titru incert de anticorpi anti-cANCA.
- Prin hemocultură a fost depistată prezența *S. aureus*.

În baza datelor clinico-paraclinice, s-a inițiat tratament antibacterian conform sensibilității. Ulterior, din a 21-a zi de boală, copilul a raportat prezența eliminărilor sanguinolente și crustelor nazale (fig. 1).

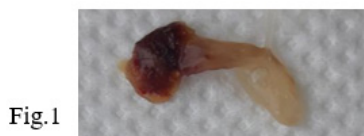


Fig.1

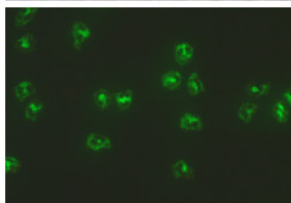


Fig.2

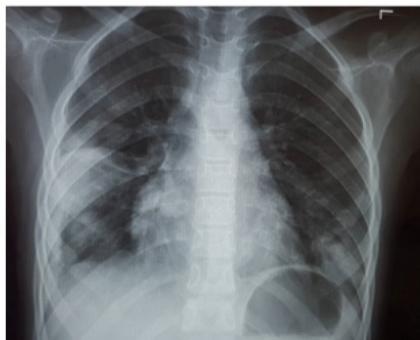


Fig.3

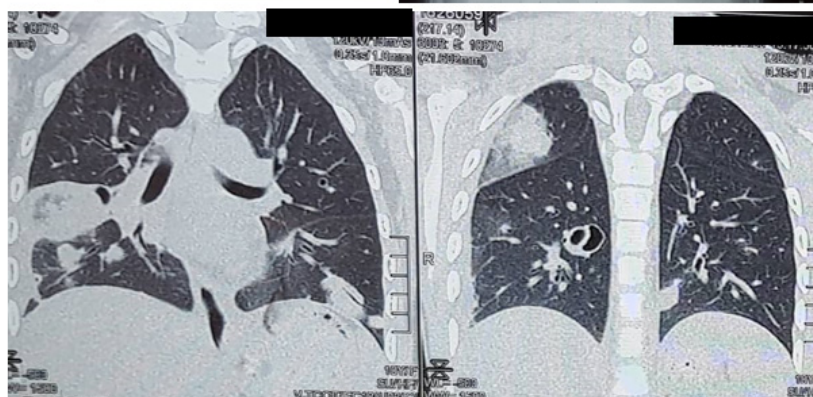


Fig.4

- La radiografia pulmonară în dinamică, pe clișeu se vizualizau bilateral multipli noduli și cavități (fig. 3).
- La tomografia computerizată s-a confirmat prezența nodulilor pulmonari cu zone de necroză și hemoragii (fig. 4).
- Testele de screening și confirmare repetate a vasculitelor sistemice prin metoda de imunofluorescență indirectă au fost evaluate puternic pozitiv (fig. 2), cu un titru sporit de anticorpi anti PR3 (antiPR3=103 vs 11 la testul inițial, titrul pozitiv se consideră >10).
- Biopsia pulmonară a relevat o structură polimorfă predominantă de procese exudative vasculare asociate cu cele hemoragice la nivelul vascular, edem, cu implicarea rețelei vasculare de calibru mic și mediu prin leziunile exudativ-fibrinoase, acumulări de granulocite inclusiv la nivelul peretelui vascular cu reacții limfocitar-granulocitare perivascularare pe unele arii fiind observate procese interstițiale sclerogen-colagene.

Ultimile fiind prezente în mici focare ce atestă mici structuri pseudoangiomatiche sclerogene micronodulare cu o rețea perifocală ectaziată. Pleura, de asemenea, este în divers raport marcată prin edem, necroză focară fibrinoasă, procese sclerogene focare. Arborele bronșic fără particularități inflamatorii. Unele vase în divers raport cu prezența trombilor. *Notă:* Particularitățile atestate sunt sugestive pentru afecțiunile de origine autoimună marcantă prin angeita vasculară (granulomatoza Wegener) pulmonară caracteristice subtipului cicatricilor fibroase cu schimbări acute exudative predominante la moment.

Tratament și evoluție

Având în vedere persistența simptomelor, dar și prezența a 4 criterii pentru granulomatoză cu poliangită s-a decis inițierea tratamentului imunosupresiv pentru inducerea remisiei (Fig. 5). În urma tratamentului aplicat, febra a cedat, însă tabloul hematologic periferic se agravează consecutiv tratamentului imunosupresant cu *Ciclofosfamidă*.

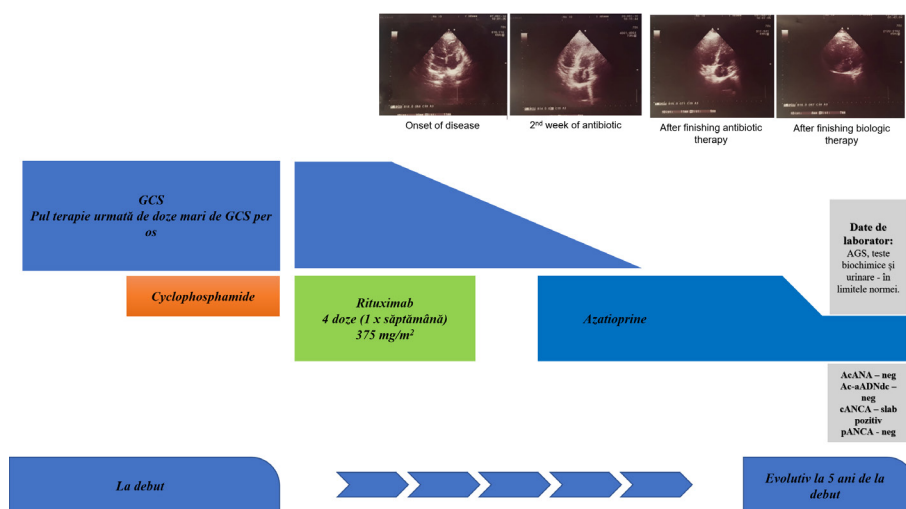
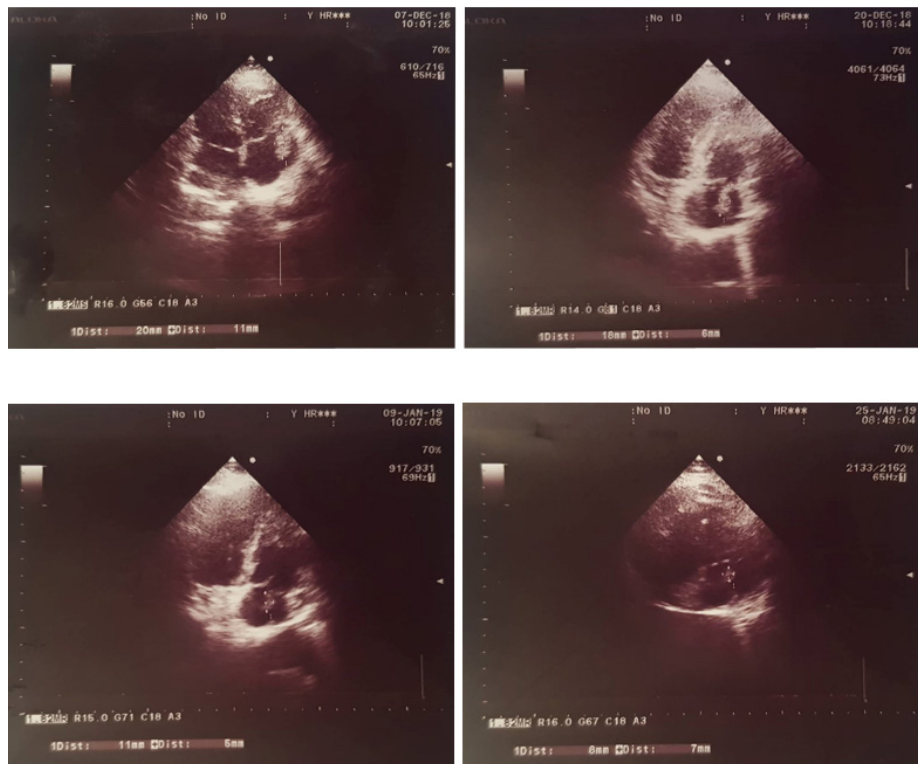


Figura 5. Opțiunile de tratament imunosupresiv administrat

Conform ghidurilor internaționale, s-a decis escaladarea tratamentului la următoarea treaptă – tratament biologic cu *Rituximab*. Însă datorită apariției unui suflu nou în focarul valvei tricuspide a fost solicitată repetat ecografia cardiacă. S-a depistat prezența unei vegetații pe valva tricuspidă cu dimensiuni de 21x11 mm (Fig. 6). Hemocultura repetată a demonstrat reapariția stafilococului auriu (tulpină cu altă sensibilitate). S-a inițiat tratament antibacterian

(AB) cu *Vancomicină* conform recomandărilor ghidului ESC (*European Society of Cardiology*) timp de 4 săptămâni. În dinamică s-au constatat dimensiunile vegetației în regresie, hemoculturile ulterioare fiind negative.



Finisarea tratamentului AB

Finisarea tratamentului biologic

Figura 6. Evoluția modificărilor ecocardiografice în funcție de tratamentul administrat

După finisarea tratamentului antibacterian au fost efectuate 4 perfuzii endovenoase cu Rituximab cu dinamică clinico-paraclinică pozitivă. Evaluarea în dinamică la 6 luni de la debutul bolii (2 luni după tratamentul biologic cu Rituximab) a constatat remisia clinico-paraclinică a vasculitei sistemice cu afectarea vaselor mici și medii, ANCA-pozitivă, granulomatoza Wegener cu afectarea căilor respiratorii superioare (sinusită, cruste nazale), inferioare (afectare pulmonară – noduli pulmonari cu zone de necroză și hemoragii), anomalii autoimune (anti-cANCA pozitiv, anti-PR3 puternic pozitiv) complicată cu endocardita bacteriană cu vegetații la nivelul valvei tricuspide (20x11mm).

Implicații teoretice ale cazului prezentat

Granulomatoza cu poliangeită (GPA), cunoscută precum Granulomatoza Wegener este o vasculită sistemică cu afectarea vaselor mici și medii. Este caracterizată prin inflamația granulomatoasă a căilor respiratorii superioare și inferioare, glomerulonefrită necrozantă pauci-imună și vasculită care implică alte organe [1,2,4].

Incidența GPA la copii este de 0.28-0.64 cazuri la 100000. Se manifestă preponderent în decada a II-a a vieții [1,4,9]. Având în vedere manifestările nespecifice și debutul adesea insidios, latența dintre debutul bolii și stabilirea diagnosticului este în mediu de 4.8 luni (0-67). Patogenetic, GPA este considerată o boală multifactorială. Precum și alte boli poligenice sistemice autoimune, GPA cel mai probabil este rezultatul factorilor genetici (care predispun la pierderea toleranței față de celulele proprii) și factori triggeri (de mediu). Au fost propuse câteva teorii care corelează prezența infecției și autoimunitatea la pacienți cu GPA [2,6,7].

Odată cu revizuirea nomenclaturii de la *Chapel Hill Consensus Conference* din anul 2012, s-au stabilit următoarele criterii de diagnostic:

1. Implicarea căilor respiratorii superioare (eliminări cronice purulente sau sanguinolente sau epistaxis/cruste/granuloame recurente; perforația de sept nazal sau deformarea nasului în formă de ș; sinusită cronică sau recurentă);
2. Implicarea pulmonară (prezența pe clișeu radiologic sau tomografic a nodulilor, cavităților sau infiltratelor fixe);
3. Implicarea renală (proteinurie >0.3g/24h; hematuria sau cilindri eritrocitari >5 c/v; glomerulonefrită pauci-imună necrotizantă);
4. Inflamația granulomatoasă (inflamația granulomatoasă a peretelui arterial sau în zona perivasculară/extravasculară a arterei sau arteriolei);
5. Stenoză laringo/traheo/bronșică (subglotică, traheală sau glotică);
6. ANCA (prezența anticorpilor ANCA sau MPO/PR3).

Astfel, la momentul desfășurării cazului prezentat, clinic se aplicau criteriile ACR (*American College of Rheumatology*) pentru stabilirea diagnosticului GPA/GW, conform cărora sunt necesare prezența a cel puțin 3 din 6 criterii sus-menționate [4,10].

În 2022, Colegiul American de Reumatologie (ACR) și Liga Europeană Împotriva Reumatismului (EULAR) au publicat criterii de clasificare actualizate pentru GPA, bazate pe datele din studiul DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis).

Tabelul 1. Criteriile de clasificare ACR/EULAR 2022 pentru GPA [8]

<i>Criterii clinice</i>	<i>Scor</i>
• Implicarea pasajelor nazale: prezența scurgerilor sangvinolente, ulcerățiilor, crustelor, congestiei, obstrucției sau perforației septale.	+3
• Afectare cartilaginoasă (inflamația cartilajului urechii sau nasului, voce răgușită sau stridor, afectare endobronșică sau deformare a rădăcinii nasului)	+2
• Pierderea auzului: hipoacuzie conductivă sau neurosenzorială.	+1
<i>Criterii de laborator, imagistice și la biopsie</i>	
• Test pozitiv pentru cANCA sau anticorpii anti-PR3	+5
• Noduli pulmonari, mase sau cavități: observate la imagistica toracică.	+2
• Granulom sau inflamație granulomatoasă sau celule gigantice: evidențiate la biopsie.	+2
• Inflamația, consolidarea sau efuziunea la nivelul sinusurilor nazale/paranazale, sau mastoidită la teste imagistice	+1
• Glomerulonefrită pauci-imună, evidențiată la biopsie.	+1
• Test pozitiv pentru pANCA sau anticorpii anti-MPO	-1
• Eozinofilie sanguină, în număr $\geq 1 \times 10^9/l$	-4
<i>Aplicare și interpretare:</i> Sumează scorul pentru cele 10 criterii, dacă sunt prezente. Un scor total ≥ 5 este necesar pentru clasificarea GPA.	

Retrospectiv, dacă am aplica aceste criterii de clasificare în cazul clinic prezentat, pacienta sumează 13 puncte, după cum urmează: implicarea pasajelor nazale (+3); test pozitiv pentru cANCA și anticorpii anti-PR3 (+5); noduli, mase și cavități pulmonare (+2); date de granulom și inflamație granulomatoasă la biopsie pulmonară (+2) și modificări inflamatorii la nivelul sinusurilor nazale/paranazale (+1).

Este cunoscut, că celulele țintă pentru anticorpii antineutrofilici în GPA sunt neutrofilele care prezintă pe suprafața sa receptori pentru proteinaza 3 (PR3). S-a demonstrat, că pacienții cu GPA au un număr sporit de PR3 pe membrana neutrofilică în comparație cu persoanele sănătoase. De asemenea, expresia sporită a anticorpilor anti-proteinază 3 sunt asociate cu severitatea bolii și rata acutizărilor. Astfel, inflamația căilor respiratorii superioare provocată de stafilococ auriu induce producerea de citokine, ceea ce la rândul său joacă

un rol crucial în inițierea și menținerea procesului patologic la pacienții cu GPA [2,6,9].

În calitate de factor trigger un rol deosebit o are infecția cu *Staphylococcus aureus* (fig. 7). *Staphylococcus aureus* este o cauză importantă a bacteriemiei atât comunitare, cât și nozocomiale [5,6,7]. Majoritatea cazurilor de bacteriemie la copii este asociat cu o sursă localizată a infecției (ex.: infecții ale oaselor, articulațiilor, pneumonie, infecțiile țesuturilor moi și ale pielii). Importanța acelei bacterii este demonstrată prin următoarele constatări:

- Portajul *S. aureus* este asociat cu riscul major de recădere la pacienții cu GPA;
- Riscul redus de recădere la pacienții cu tratament antibacterian profilactic antistafilococic;
- Rata înaltă de infecții respiratorii acute care precedează sau acompaniază debutul sau acutizarea de GPA.

Conform recomandărilor EULAR/ERA-EDTA, pacienții care se prezintă cu patologie a căilor respiratorii superioare și portaj cronic de *Staphylococcus aureus* pot fi eligibili pentru tratament topic cu antibiotice (precum mupirocină) pentru a preveni acutizările, dar și generalizarea infecției cu stafilococ [10].

La copiii sănătoși, bacteriemia stafilococică comunitară cel mai frecvent este asociată cu infecții musculoscheletale, pe când endocardita bacteriană este foarte rară. Circa 10% din cazuri de bacteriemie stafilococică rămân fără o sursă cunoscută. Tratamentul acestui tip de bacteriemie se efectuează cu antibiotice antistafilococice (oxacilină, nafcilină, cefazolin, clindamicină, vancomicină) pe o durată de 10-14 zile [5,7].

Endocardita bacteriană (EB) este o maladie rară în grupul pediatric, cu o incidență anuală de cca 0.5 per 100,000 cazuri. Tabloul clinic al EB este variabil și este clasificat în două grupuri majore: debut acut și subacut. Pacienții cu debut subacut prezintă acuze la subfebrilitate, fatigabilitate, artralгии, mialгии,

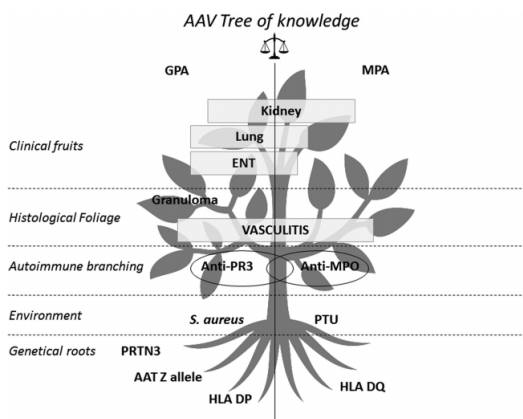


Figura 7. Arborele cunoașterii în vasculitele ANCA (Sursa: Millet A., 2014 [6])

pierdere ponderală, diaforeză. Pacienții cu EB acută prezintă sindrom febril cu valori înalte și risc major de complicații precum instabilitatea hemodinamică și insuficiența cardiacă. Datele clinice care sugerează EB sunt suflu nou apărut și fenomene trombotice. Tratamentul EB la copii variază în funcție de agentul patogen incriminat. În cazul EB prin *Staphylococcus aureus* tratamentul de elecție reprezintă *Vancomicina* în doză de 40 mg/kg/zi în 2-3 prize pe o durată de 4-6 săptămâni [3].

Pacienții cu GPA/WG manifestă un risc crescut de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, probabil datorită naturii vasculitei. Există riscul de a se produce insuficiență renală progresivă cu implicare renală și insuficiență respiratorie cu afectare pulmonară. Pacienții netratați au o rată scăzută de supraviețuire de numai 20% la 2 ani. Cu toate acestea, rata de supraviețuire de 2 ani pentru pacienții tratați este de aproximativ 90% [2,9].

Tratamentul cu Rituximab, în contextul vasculitelor ANCA, a fost aprobat în 2011 de către FDA pentru tratamentul granulomatozei cu poliangită și poliangitei microscopice. Studiul RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis) a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, care a evaluat eficacitatea și siguranța rituximabului comparativ cu terapia standard bazată pe ciclofosamidă și glucocorticoizi. Rezultatele au demonstrat că rituximab nu este inferior ciclofosamidei în inducerea remisiunii la pacienții cu GPA și PAM, inclusiv la cei cu forme severe ale bolii. Mai mult, la pacienții cu recăderi, rituximab s-a dovedit a fi superior ciclofosamidei în obținerea remisiunii. În ceea ce privește menținerea remisiunii, studiul MAINRITSAN a comparat rituximab cu azatioprina, evidențiind superioritatea rituximabului în prevenirea recăderilor la pacienții cu vasculite ANCA pozitive. Profilul de siguranță al rituximabului este considerat favorabil, cele mai frecvente reacții adverse fiind cele legate de perfuzia intravenoasă și o incidență ușor crescută a infecțiilor. Administrarea prealabilă a glucocorticoizilor intravenos poate reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie. Astfel, rituximab reprezintă o opțiune terapeutică eficientă și sigură pentru pacienții cu GPA, atât în inducerea, cât și în menținerea remisiunii, contribuind semnificativ la îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți [7,8,10].

Concluzii. Granulomatoza cu poliangită este o afecțiune multisistemică severă, cu afectare predominant pulmonară, renală și sistemică, asociată cu prezența ANCA. Inflamația cronică a căilor respiratorii superioare, adesea întreținută de *Staphylococcus aureus*, joacă un rol esențial în inițierea și menținerea procesului patologic, facilitând complicațiile interne severe. Diagnosticul precoce, bazat pe tabloul clinic, investigațiile imagistice și testele specifice, este

crucial pentru instituirea rapidă a terapiei imunosupresoare. Tratamentul biologic cu rituximab, alături de corticoterapie și profilaxie anti-infecțioasă, a demonstrat eficiență în obținerea remisiunii și prevenirea deteriorării ireversibile a organelor. Managementul multidisciplinar și monitorizarea continuă sunt esențiale pentru controlul bolii și reducerea riscului de recădere.

Bibliografie selectivă

1. Batu E.D., Bilginer Y. Classification of vasculitis in childhood. In: *Ann Paediatr Rheum.* 2016, 5, pp. 1-10.
2. Calatroni M., Oliva E., Gianfreda D. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. In: *Italian Journal of Paediatrics.* 2017, 43, p. 46.
3. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. In: *European Heart Journal.* 2015, 36, pp. 3075-3123.
4. Jenette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. In: *Arthritis&Rheumatism.* 2013, 65(1), pp. 1- 11.
5. Laudien M., Gadola S., Podschun R. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. In: *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2010, 28(1), Suppl.57, pp. 51-55.
6. Millet A., Pederzoli-Ribeil M., Guillevin L. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split the group? In: *Postgrad Med J.* 2014, 90, pp. 290-296.
7. Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B., Wedderburn L.R. Textbook of pediatric rheumatology 7th edition. Elsevier. 2016, pp. 484-489.
8. Robson J. C., Gatenby P. et al. American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2022, 81(3), pp. 315 – 320.
9. Unizony S., Villareal M., Miloslavsky E.M. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Based on ANCA type. In: *Ann Rheum Dis.* 2016, 75(6), pp. 1166-1169.
10. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. In: *Ann Rheum Dis.* 2016, pp. 1-12.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alexandre Sacchetti Bezerra, Afonso César Polimanti, Rafael Vilhena de Carvalho Fürst, João Antônio Corrêa. Algorithm for diagnosis of primary vasculitides. In: *J Vasc Bras.* 2019, 18, p. 20180092.
2. Andrew J. White. *The Washington Manual of Pediatrics*, third edition, Wolters Kluwer, 2023. ISBN: 978-1-9751-9058-3
3. Batu ED, Sonmez HE, Hazirolan T, et al. Tocilizumab treatment in childhood Takayasu arteritis: case series of four patients and systematic review of the literature. In: *Semin Arthritis Rheum.* 2017, 46(4), pp. 529–35. [PubMed] [Google Scholar]
4. Brogan PA, Arch B, Hickey H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in childhood polyarteritis nodosa: an open label, randomised, Bayesian, non-inferiority trial. In: *Arthritis Rheumatol.* 2021. 10.1002/art.41730. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. In: *Rheumatology.* 2019, 58(4), pp. 672–82. [PubMed] [Google Scholar]
6. de Graeff, N., Groot, N., Ozen, S., Eleftheriou, D., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Dolezalova, P., Feldman, B. M., Kone-Paut, I., Lahdenne, P., McCann, L., Pilkington, C., Ravelli, A., van Royen-Kerkhof, A., Uziel, Y., Vastert, B., Wulffraat, N., Kamphuis, S., Brogan, P., & Beresford, M. W. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. In: *Rheumatology.* 2019, 58(4), pp. 672–682. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key344>
7. Dedeoglu Fatma, Sundel PS. Vasculitis in children. In: *Pediatr Clin North Am.* 2005, 52, pp. 547-575 modificat după Hunder GG, Wilking AP. Classification of the vasculitides in children. Uptodate, 2005.
8. Erkan Alpsoy. Cutaneous vasculitis; An algorithmic approach to diagnosis. In: *Frontiers in Medicine.* 2022, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1012554>
9. Fan L, Zhang H, Cai J, et al. Clinical course and prognostic factors of childhood Takayasu's arteritis: over 15-year comprehensive analysis of 101 patients. In: *Arthritis Res Ther.* 2019, 21(1), p. 31. [PubMed] [Google Scholar]

10. Fatma Dedeoglu, Susan Kim. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): Clinical manifestations and diagnosis. In: *UpToDate*. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-clinical-manifestations-and-diagnosis>
11. Ginsberg S, Rosner I, Slobodin G, et al. Infliximab for the treatment of refractory polyarteritis nodosa. In: *Clin Rheumatol*. 2019, 38(10), pp. 2825–33. [PubMed] [Google Scholar]
12. Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, et al. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. In: *Pediatr Nephrol*. 2019, 34(8), pp. 1425–33. [PubMed] [Google Scholar] <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2014.103>
13. 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 AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. In: *Arthritis Rheum*. 2013, 65(1), pp. 1–11. [PubMed]
14. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. In: *Arthritis Rheum*. 2013, 65(1), pp. 1–11. [PubMed] [Google Scholar]
15. Jennette JC, Falk RJ. ANCAs are also anti-monocyte cytoplasmic autoantibodies. In: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015, 10, pp. 4–6. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. In: *Presse Med*. 2013, 42(pt 2), pp. 493–498. [PubMed] [Google Scholar]
17. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. In: *Nat Rev Rheumatol*. 2014, 10(8), pp. 463–73. [PubMed] [Google Scholar]
18. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. In: *Nat Rev Rheumatol*. 2014, 10(8), pp. 463–73.
19. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. In: *Nat Rev Rheumatol*. 2014, 10(8), pp. 463–73. [PubMed]

20. Jennette JC, Falk RJ. The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. In: *Clin Exp Rheumatol*. 2007, 25(suppl 44), pp. 52–56. [PubMed] [Google Scholar]
21. Lee JJY, Alsaleem A, Chiang GPK, et al. Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist. In: *Pediatr Rheumatol J*. 2019, 17(1), p. 31. [PubMed] [Google Scholar]
22. Morishita KA, Wagner-Weiner L, Yen EY, et al. Consensus treatment plans for severe pediatric antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. In: *Arthritis Care Res*. 2021. 10.1002/acr.24590. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. In: *Rheumatology*. 2019, 58(9), pp. 1607–16. [PubMed] [Google Scholar]
24. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. In: *Ann Rheum Dis*. 2010, 69(5), pp. 798–806.
25. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. In: *Ann Rheum Dis*. 2006, 65(7), pp. 936–941.
26. Peter Schnuelle. Renal Biopsy for Diagnosis in Kidney Disease: Indication, Technique, and Safety. In: *J Clin Med*. 2023, 12(19), p. 6424.
27. Rife E, Gedalia A. Kawasaki disease: an update. In: *Curr Rheumatol Rep*. 2020, 22(10), p. 75. [PubMed] [Google Scholar]
28. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, Jayne D, Mahr A, Westman K, Luqmani R. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. In: *Ann Rheum Dis*. 2015, 74(1), pp. 177–84. [PubMed]
29. Sag E, Batu ED, Ozen S. Childhood systemic vasculitis. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017, 31(4), pp. 558–75. [PubMed] [Google Scholar]
30. Sahin S, Hopurcuoglu D, Bektas S, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis: a 15-year experience from a tertiary referral center. In: *Int J Rheum Dis*. 2019, 22(1), pp. 132–9. [PubMed] [Google Scholar]
31. Seza Ozen. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative.

- In: *Rheumatology*. 2019, 58(9), pp. 1607–1616. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez041>
32. Son MBF, Gauvreau K, Tremoulet AH, et al. Risk model development and validation for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease in a North American population. In: *J Am Heart Assoc*. 2019, 8(11), p. e011319. [PubMed] [Google Scholar]
 33. Sundel RP. Kawasaki disease. In: *Rheum Dis Clin North Am*. 2015, 41(1), pp. 63–73. [PubMed] [Google Scholar]
 34. Wu EY, McInnis EA, Boyer-Suavet S, et al. Measuring circulating complement activation products in myeloperoxidase- and proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. In: *Arthritis Rheumatol*. 2019, 71(11), pp. 1894–903. [PubMed] [Google Scholar]
 35. Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, et al. TNF- α blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019, 8(8), p. Cd012448. [PubMed] [Google Scholar]

ANEXE

Tabelul 1. Recomandări transversale privind diagnosticul vasculitelor sistemice rare la copii

No.	Recomandare	LoE	SoR
1.	În cazul oricărui pacient pediatric cu inflamație sistemică în curs sau cu antecedente de inflamație sistemică inexplicabilă, diagnosticul de vasculită sistemică ar trebui luat în considerare, și se recomandă trimiterea la un reumatolog pediatru, în special în cazul prezenței afectării inexplicabile a organelor.	4	D
2.	Caracteristicile clinice în combinație cu dovezi de inflamație din analizele de laborator, care sugerează un sindrom vasculitic ce necesită trimiterea către un reumatolog pediatru, sunt incluse în următoarea listă neexhaustivă: • Febră de origine necunoscută • Erupecie cutanată vasculitică • Afectare a sistemului nervos periferic sau central • Artrită, mialgie, serozită inexplicabilă • Afecțiuni necunoscute pulmonare, gastrointestinale, cardiovasculare sau renale	4	D
3.	Când se suspectează vasculita, diagnosticul este adesea dificil, iar diagnosticul diferențial este variat. Evaluarea generală pentru diagnosticul unui sindrom vasculitic specific ar trebui să includă histologia țesutului, imagistica și determinarea ANCA.	4	D

În cazul fiecărui pacient la care se suspectează un sindrom vasculitic specific, investigațiile de bază, împreună cu măsurarea tensiunii arteriale, ar trebui să includă:

Hemoleucograma și reactanții de fază acută:

- Hemoleucograma completă, VSH, PCR, fibrinogen, protrombina (în cazul ischemiei în plăci la nivelul degetelor sau a pielii)
- Frotiu de sânge periferic

Biochimie:

- Funcția renală, funcția hepatică, CPK, LDH
- Testul urinar dipstick cu raport UA:UC sau UP:UC

Infecție:

- Screening de rutină pentru infecții pediatrice
- Titru de anticorpi anti-streptolizină O (ASLO) și/sau anti-DNAză b
- Statutul anticorpilor anti-VZV (virusul varicelo-zosterian)

4.

4

D

Teste imunologice:

- ANA, ENA (antigeni nucleari extracelulari), ANCA, anticorpi antifosfolipidici
- Imunoglobuline IgG/IgA/IgM/IgE
- Complementul (C3, C4)
- FR (în caz de nefrită sau boală pulmonară interstițială)
- Anticorpii anti-GBM (membrana bazală glomerulară)

Radiologic/alte investigații:

- Radiografie toracică
- Ecografie abdominală cu Doppler
- ECG; ecocardiografie
- Fotografii clinice digitale ale leziunilor

Atunci când se ia în considerare un sindrom vascular specific, este important să se țină cont de simptomele prezentate și să se efectueze teste specifice pentru a confirma diagnosticul:

Următoarele pot fi utile în cazul anormalităților tensiunii arteriale:

- Măsurători ale tensiunii arteriale la toate cele patru membre
- Monitorizarea tensiunii arteriale ambulatorii pe parcursul a 24 de ore

Următoarele pot fi utile dacă există dovezi/suspectiuni de implicare specifică a unor organe:

- Tomografie computerizată (de exemplu, torace, abdomen, creier)
 - Imagistică prin rezonanță magnetică (RMN)
 - Imagistică prin rezonanță magnetică cu angiografie (RMA) a aortei și principalelor ramuri
 - Angiografie selectivă cu contrast a arterelor viscerele
5. • Biopsie tisulară (de exemplu, piele, nas sau sinus, rinichi, nervul sural (safen), plămân, ficat, intestin, artera temporală, creier) 4 D
- Capilaroscopie a pliurilor unghiilor
 - Posibilă implicare osoasă/articulară: radiografie a zonelor suspecte
 - Simptome oculare: examen oftalmologic
 - Simptome pulmonare: scanare V/Q (ventilație/perfuzie)
 - Implicare renală: scanare cu Tc-99m DMSA
 - Simptome vasculare periferice: scanare cu ultrasunete Doppler a arterelor periferice
 - Neuropatie: studii de conducere nervoasă
 - Implicare cerebrală: RMN (rezonanță magnetică nucleară) și angiografie cerebrală cu contrast
 - Autoanticorpi specifici pentru organe (de exemplu, ASCAs, autoanticorpi specifici pentru creier/neuroni)
 - Crioglobuline sau crioprecipitați (expertiză tehnică necesară), în special dacă pielea este predominant afectată la nivel periferic

<i>Următoarele pot fi utile atunci când diagnosticul diferențial include malignitate:</i> • Biopsie a ganglionilor limfatici • Analiză a măduvei osoase (puncție sternală) • PET-CT		
<i>Următoarele pot fi utile atunci când diagnosticul diferențial include infecție:</i> • Test de screening pentru tuberculoză • PCR (reacție de polimerizare în lanț) pentru infecții virale (de exemplu, CMV, EBV, enterovirus, adenovirus, VZV, HBV, HCV) • Serologie pentru HIV, Rickettsiae, Borrelia burgdorferi, Mycoplasma • Serologie virală pentru Hepatita B și C, Parvovirus B19		
5.	• Crioglobuline sau crioprecipitați (expertiză tehnică necesară)	4 D
<i>Următoarele pot fi utile atunci când diagnosticul diferențial include sindroame autoinflamatorii:</i> • Analiză ADN pentru MEFV (febra mediteraneană familială), TNFRSF1A (sindromul febrei periodice asociate receptorului alfa TNE, TRAPS), MVK (deficiența de mevalonat kinază; anterior cunoscută sub numele de sindromul Hyper IgD, HIDS), NLRP3 (sindromul febrei periodice asociate cu criopirină, CAPS), NOD2 (mutații Crohn/Blau/sarcoidoză juvenilă), ADA2 (deficit de ADA2), screening genetic pentru SAVI (TMEM173) și CANDLE (PSMB8, 4 și 9, și alte gene ale proteasomului, dacă sunt disponibile).		
6.	În evaluarea clinică a suspiciunii de vasculită sistemică, ar trebui să aibă loc o evaluare structurată a mai multor organe.	4 D
7.	Pentru suspiciunea de vasculită sistemică, PVAS (Preliminary Vasculitis Damage Index) poate facilita evaluarea structurată a mai multor organe. PVAS poate fi găsit aici: http://ard.bmj.com/content/72/10/1628.short	3 C

8.	La momentul diagnosticului și în monitorizarea continuă a vasculitei sistemice, ar trebui efectuat un scor PVAS pentru a evalua activitatea bolii.	4	D
9.	La momentul diagnosticului și în monitorizarea continuă a vasculitei sistemice, ar trebui efectuată o evaluare multi-organică a leziunilor.	3	C
10.	În prezent, nu există un instrument validat pentru evaluarea leziunilor vasculitei pediatrice. PVDI, deși nevalidat, poate fi evaluat aici: http://www.mypan.org.uk/Training.html	4	D

SNP: sistemul nervos periferic; PVAS: scorul de activitate al vasculitei pediatrice; PVDI: indexul de leziuni al vasculitei pediatrice; SNC: sistemul nervos central; CFK: creatinfosfokinază; LDH: lactat dehidrogenază; UA: UC: raportul albuminei din urină la creatinina urinară; UP: UC; raportul proteinelor din urină la creatinina urinară; VZV: virusul varicela-zoster; CXR: radiografia toracică; ECG: electrocardiograma; MRA: angiografie prin rezonanță magnetică; V/Q: ventilație/perfuzie; DMSA: acid dimercaptosuccinic; ASCA: anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae; SAVI: vasculită a sugarului asociată cu înțepături; CANDLE: dermatoză neutrofilică cronică atipică cu lipodistrofie și temperatură crescută; LoE, nivel de dovezi; Ia: meta-analiza studiilor de cohortă; Ib: meta-analiza studiilor de caz-control; IIa: studii de cohortă; IIb: studii de caz-control; III: studii descriptive non-comparative; IV: opinie de expert; SoR: puterea recomandării; A: bazată pe dovezi de nivel 1; B: bazată pe dovezi de nivel 2 sau extrapolată din nivel 1; C: bazată pe dovezi de nivel 3 sau extrapolată din nivel 1 sau 2; D: bazată pe dovezi de nivel 4 sau extrapolată din nivel 3 sau 4, opinie de expert.

Tabelul 2. Recomandări specifice pentru clasificarea și diagnosticarea vasculitelor rare pediatrice

No.	Recomandare	LoE	SoR
<i>GPA și PAM</i>			
1.	Nu există criterii de diagnostic validate pentru GPA sau PAM.	4	D
2.	Există 2 criterii de clasificare diferite pentru GPA (granulomatoza Wegener): criteriile ACR și criteriile EULAR/PRINTO/PReS (Ankara 2008). Criteriile EULAR/PRINTO/PReS aprobate Ankara 2008 ar trebui utilizate pentru a clasifica GPA în populația pediatrică.	2A	C
3.	Nu există criterii de clasificare pentru PAM; este definită în nomenclatura Chapel Hill (2012). Deoarece nu există criterii separate de clasificare pentru copii, această definiție ar trebui utilizată atunci când se face referire la PAM în scopurile studiilor epidemiologice și/sau clinice.	4	D
4.	ANCA sunt importanți pentru diagnosticul VAA.	2A	C
5.	Este esențial să se includă testul ELISA (MPO și PR3) pentru detectarea ANCA; testul IF singur nu este suficient pentru detectarea ANCA.	3	C
6.	Testul ELISA (MPO și PR3) singur este mai fiabil pentru detectarea ANCA decât testul IF singur.	3	C
7.	Testele ANCA de rutină sunt o măsură nesigură a activității bolii și, prin urmare, nu ar trebui utilizate izolat în scopuri de monitorizare a bolii.	3	C
8.	Confirmarea histopatologică a diagnosticului de VAA este foarte dorită, dar nu ar trebui să întârzie începerea tratamentului la pacienții cu boală care amenință afectarea organelor sau viața.	4	D
9.	Biopsia țesuturilor țintă poate fi importantă pentru diagnosticarea și stadializarea VAA.	2A	C
10.	Imunohistochimia (IF) trebuie efectuată în mod obișnuit în toate probele de biopsie.	4	D

11.	Imagistica sinusurilor prin CT sau RMN poate fi utilă pentru diagnosticul GPA.	4	D
12.	Radiografia toracică este indicată tuturor pacienților cu VAA, urmată de o tomografie computerizată (CT) toracică în cazul constatării unor anomalii sau dacă preocuparea clinică privind implicarea pulmonară persistă, chiar dacă radiografia toracică este normală.	4	D
13.	Ar trebui efectuate teste de funcție pulmonară, inclusiv capacitatea de difuzie/transfer a plămânului pentru monoxidul de carbon (DLCO sau TLCO), la pacienții cu suspiciune de implicare pulmonară.	4	D
<i>EGPA (Granulomatoza Eozinofilică cu Poliangită sau sindrom Churg-Strauss)</i>			
1.	Deoarece nu există criterii de diagnostic sau de clasificare pentru EGPA (Churg-Strauss) la copii, definiția Chapel Hill (2012) ar trebui utilizată atunci când se face referire la EGPA în populația pediatrică.	4	D
2.	Diagnosticul diferențial al infecțiilor parazitare, hipereozinofiliei primare/sindromului hipereozinofilic și leucemiei eozinofilice ar trebui exclus la orice pacient pediatric la care se suspectează EGPA (Granulomatoza Eozinofilică cu Poliangită).	4	D
3.	Miocardita eozinofilică este o complicație importantă și potențial fatală în EGPA (Granulomatoza Eozinofilică cu Poliangită). Evaluarea atentă a inimii, inclusiv ECG (electrocardiograma) și ecocardiografia, pentru această manifestare specifică a organelor, este necesară la toți pacienții.	4	D
4.	Biopsia miocardică ar trebui luată în considerare la anumiți pacienți selectați.	4	D

PAN

1.	Există două seturi diferite de criterii de clasificare pentru PAN (poliangiita nodulară): criteriile ACR și criteriile EULAR/PRINTO/PReS (Ankara 2008). Criteriile EULAR/PRINTO/PReS - Ankara 2008 ar trebui utilizate pentru clasificarea PAN în populația pediatrică; vezi http://ard.bmj.com/content/69/5/798.full.pdf+html	2A	C
2.	Diagnosticul diferențial al PAN necesită luarea în considerare a sindroamelor autoinflamatorii ereditare, cum ar fi deficiența de ADA2, sindromul SAVI și sindromul CANDLE.	4	D
3.	De obicei, ANCA sunt negativi în PAN.	3	C
4.	Biopsia tisulară țintită trebuie efectuată la pacienții cu suspiciune de PAN.	3	C
5.	Datorită naturii neuniforme a bolii, absența modificărilor histopatologice caracteristice la biopsia tisulară nu exclude diagnosticul de PAN.	4	D
6.	Biopsia renală percutanată nu este de obicei indicată în PAN.	4	D
7.	Cateterul DSA este cea mai valoroasă procedură imagistică pentru diagnosticul PAN. DSA ar trebui efectuată în centre cu expertiză pediatrică specifică pentru acest test.	3	C
8.	În stadiile incipiente ale bolii sau după tratamentul cu corticosteroizi, arteriografia poate fi normală; acest lucru nu exclude diagnosticul de PAN.	4	D
9.	Angiografia CT poate fi utilă pentru diagnosticul PAN, dar este mai puțin sensibilă decât DSA și este asociată cu expunerea semnificativă la radiații. În prezent, angiografia RM nu are sensibilitate pentru diagnosticul de PAN.	4	D
10.	În cazurile suspiciunii afectării cerebrale este indicată o investigație prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală sau o angiografie prin rezonanță magnetică.	3	C

11.	În cazurile suspiciunii implicării cerebrale, angiografia cu cateter a creierului poate fi luată în considerare în cazuri selectate, deoarece leziunile, în special cele din circulația posterioară, pot fi omise pe ARM (angiografie prin rezonanță magnetică).	3	C
12.	În cazurile suspiciunii afectării cerebrale, biopsia cerebrală și/sau leptomeningeală poate fi luată în considerare în cazuri selectate, în discuție cu un centru de experți.	4	D
13.	Evidența indirectă a prezenței vasculitei arterelor de dimensiuni medii care afectează arterele renale poate fi obținută prin demonstrarea zonelor fragmentare în parenchimul renal cu captarea redusă a izotopilor la scanarea cu acid dimercaptosuccinic (DMSA) de Tc-99m a rinichilor.	4	D
14.	ECG și ecocardiografia pot fi utile pentru identificarea pericarditei, insuficienței valvulare, miocarditei sau anomaliilor arterelor coronare.	3	C

Arterita Takayasu

1.	Există două seturi diferite de criterii de clasificare pentru arterita Takayasu: criteriile ACR și criteriile EULAR/PRINTO/PRoS (Ankara 2008). Criteriile EULAR/PRINTO/PRoS - Ankara 2008 ar trebui utilizate pentru clasificarea arteritei Takayasu în populația pediatrică; vezi http://ard.bmj.com/content/69/5/798.full.pdf+html .	2A	C
2.	Reacții fazei acute sunt, de obicei, crescute în stadiile incipiente ale arteritei Takayasu, dar nivelurile normale ale reacțiilor fazei acute nu exclud diagnosticul de arterită Takayasu.	3	C
3.	În stadiile ulterioare ale bolii, reacții fazei acute pot să nu fie crescute, în ciuda activității continue a bolii.	3	C

4.	Alte teste care pot fi necesare pentru a exclude alte cauze care imită arterita Takayasu sau pentru monitorizarea bolii includ: • Măsurările tensiunii arteriale (în caz de stenoză semnificativă a arterei periferice) • Serologia la sifilis • Biopsie arterială țintită • Serologia la tuberculoză	4	D
5.	Tensiunea arterială la patru membre trebuie efectuată în mod regulat la toți pacienții cu arterită Takayasu.	4	D
6.	Supravegherea pentru leziunile organelor ar trebui să includă evaluarea oftalmologică, ecocardiografia și ECG la toți pacienții cu arterită Takayasu.	4	D
7.	Imagistica în arterita Takayasu necesită o abordare treptată care include mai multe tehnici imagistice. O prezentare generală a tehnicilor imagistice relevante pentru imagistica în arterita Takayasu cu avantaje și dezavantaje relevante este prezentată mai jos.	4	D
<i>Arterita Takayasu - opțiuni de imagistică a vaselor</i>			
RMN/ RMA și CTA	RMA și CTA au o valoare egală pentru imagistica lumenului vascular, dar RMA este preferabilă în cazul copiilor pentru a minimiza expunerea la radiații. RMN/RMA oferă, de asemenea, informații despre grosimea peretelui arterial, edem și întârziere în captarea gadoliniului (ultimele două de obicei indicând o boală activă).		
Doppler US	Ultrasunetele Doppler sunt utile pentru imagistica arterelor carotide și renale, dar nu pot acoperi arterele mai profunde și, de obicei, nu pot furniza o imagine completă a întregii aorte.		

PET-CT și PET-RMN	PET-CT este util pentru detectarea vasculitei active a vaselor mari dacă este pozitivă, dar un rezultat negativ nu exclude definitiv boala activă. Această modalitate nu poate fi folosită în mod obișnuit pentru monitorizarea regulată a activității bolii din cauza dozei ridicate de radiații. PET-RMN reprezintă o dezvoltare mai nouă și este preferată atunci când este disponibilă, deoarece combină avantajele ambelor tehnici (PET și RMN) fără expunerea la radiații ionizante.
Angiografia prin scădere digitală (angiografie cu cateter)	Angiografia prin scădere digitală (DSA) rămâne standardul de aur pentru obținerea imaginilor lumenului vascular. Această modalitate de imagistică rămâne deosebit de importantă atunci când se iau în considerare vasele mai mici (cu diametrul sub 5 mm, inclusiv arterele coronare) și pentru evaluarea procedurilor de revascularizare, cum ar fi angioplastia.
<i>Arterita Takayasu – opțiuni suplimentare de imagistică</i>	
Imagistica cardiacă și aortică	Este important să se evalueze întotdeauna inima, precum și aorta și ramurile majore (toracice și abdominale) în arterita Takayasu, căutând în mod specific: regurgitarea aortică, hipertrofia ventriculară secundară hipertensiunii, miocardita și implicarea coronariană. Ecocardiografia ar trebui să fie prima tehnică de imagistică cardiacă, urmată de rezonanța magnetică cardiacă (aceasta din urmă fiind deosebit de utilă pentru detectarea miocarditei).
Imagistica cerebrală	Este important să se ia în considerare imagistica cerebrală în toate cazurile. Schimbările parenchimale observate la rezonanța magnetică (RMN) pot sugera ischemie; angiografia prin rezonanță magnetică (RMA) a creierului este importantă pentru identificarea vasculitei cerebrale.

VAA: Vasculita asociată cu ANCA (anticorpi anti-neutrofilici citoplasmatici); EGPA: Granulomatoza cu poliangiită eozinofilică; GPA: Granulomatoza cu poliangiită; PAM: Poliangiită microscopică; PR3: Proteinază 3 (un antigen adesea asociat cu VAA); RMA: Angiografie prin rezonanță magnetică; CTA:

Angiografie cu tomografie computerizată; DSA: Angiografie prin scădere digitală (un tip de angiografie); PET-CT: Tomografie cu emisie de pozitroni - tomografie computerizată; PET-RMN: Tomografie cu emisie de pozitroni - imagistică prin rezonanță magnetică; LoE: Nivel de dovezi (nivelurile Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV reflectă diferite grade de calitate a evidențelor științifice); SoR: Puterea recomandării (A, B, C, D, reflectă nivelul de recomandare bazat pe nivelurile de dovezi).

Tabelul 3. Recomandări transversale privind tratamentul vasculitelor pediatrice rare

No	Recomandare	LoE	SoR
1.	Tratamentul vasculitei sistemice severe (o boală care poate pune în pericol organele sau viața pacientului) necesită o perioadă de terapie intensivă (terapie de inducție), urmată de o perioadă de terapie de întreținere mai puțin intensă.	4	D
2.	Deși datele limitate oferă mai puține recomandări specifice privind terapia de inducție pentru sindroamele vasculitice, o abordare generală pentru vasculita severă poate include tratament cu: • Corticosteroizi (metilprednisolon sau prednisolon) • Ciclofosamidă intravenos (CYC IV) • Plasmafereză	3	C
3.	Administrarea intravenoasă a ciclofosamidei (CYC) este preferată în comparație cu administrarea orală datorită toxicității reduse și eficacității crescute, precum și asigurării respectării tratamentului.	3	C
4.	Următorii agenți imunomodulatori ar trebui luați în considerare pentru întreținere în prima linie de tratament: AZA (azatioprină); MTX (metotrexat); MMF (micofenolat mofetil); RTX (rituximab) (pentru VAA).	3	C
5.	Agenții terapeutici din a doua sau a treia linie pentru inducție și/sau întreținere, care pot fi luați în considerare, includ: MMF (micofenolat mofetil), MTX (metotrexat), RTX (rituximab), agenți anti-TNF, IVIG (imunoglobulină intravenoasă) și/sau Tocilizumab.	3	C
6.	În cazul recidivei sau al eșecului terapiei de inducție primară, de obicei, este necesară o creștere a dozei de corticosteroizi (oral sau intravenos), și ar trebui luată în considerare schimbarea agentului modificador al bolii după excluderea neconformității.	4	D
7.	Nu există dovezi de nivel înalt cu privire la modul de întrerupere a terapiei de întreținere. Cu toate acestea, tratamentul poate fi redus treptat pe o perioadă de cel puțin 6 luni dacă un pacient a fost în remisie timp de cel puțin 12 luni sub terapie de întreținere.	4	D

8.	O schemă generală pentru tratamentul vasculitei sistemice severe este prezentată în Figura 1. Această schemă poate fi urmată pentru tratamentul vasculitei sistemice severe	4	D
9.	O schemă generală pentru tratamentul glomerulonefritei cu semilună/glomerulonefritei rapid progresive este prezentată în Figura 2. Această schemă poate fi urmată pentru tratamentul glomerulonefritei cu semilună/glomerulonefritei rapid progresive.	4	D
10.	În timpul tratamentului imunomodulator, alte aspecte importante ale managementului care ar trebui luate în considerare includ: • Agenții antiplachetari • Antibioticoprofilaxia (în special împotriva PJP - pneumocistis jiroveci pneumonia) • Profilaxia osteoporozei • Protecție gastrică (IPP - inhibitorii pompei de protoni)	4	D
11.	CYC ar trebui administrată împreună cu MESNA, cu excepția cazului în care există hipersensibilitate la acesta din urmă.	4	D
12.	Crioprezervarea spermei poate fi luată în considerare pentru toți bărbații postpubertali înainte de a primi CYC.	4	D
13.	Epoprostenolul intravenos ar trebui administrat în caz de gangrenă incipientă sau alte complicații critice severe de ischemie.	4	D

VAA: Vasculită asociată ANCA (anticorpi antineutrofili); IV: intravenos; PJP: Pneumonie cu Pneumocystis jiroveci; IPP: inhibitor de pompă de protoni; MESNA: 2-mercaptoetansulfonat Na (Na = sodiu); LoE: nivel de evidență; RTX: rituximab; 1A: meta-analiză a studiilor controlate randomizate; 1B: studiu controlat randomizat; 2A: studiu controlat fără randomizare; 2B: studiu quasi-experimental; 3: studiu descriptiv; 4 opinie de expert; SoR: puterea recomandării; A: bazată pe nivelul 1 de evidență; B: bazată pe nivelul 2 sau extrapolată din nivelul 1; C: bazată pe nivelul 3 sau extrapolată din nivelul 1 sau 2; D: bazată pe nivelul 4 sau extrapolată din nivelul 3 sau opinia de expert nivel 4.

**Tabelul 4. Recomandările specifice pentru
tratamentul vasculitelor rare la copii**

No.	Recomandare	LoE	SoR
GPA și PAM			
1.	Luând în considerare absența de dovezi în rândul copiilor și nivelul ridicat de evidență în studiile la adulți referitoare la VAA, recomandările EULAR privind VAA cu debut la adulți (2013) pot fi aplicate pacienților pediatrici cu VAA.	4	D
2.	Tratamentul cu un agent biologic poate fi indicat la pacienții cu VAA care prezintă afecțiuni critice ale unui organ sau cu boală potențial letală și care nu au răspuns la terapia standard pentru vasculită, sau la pacienții la care există suspекții privind toxicitatea CYC.	1b	B
3.	În cazul tratamentului cu un agent biologic, terapia depleției celulelor B ar trebui să fie tratamentul de prima alegere.	1b	B
4.	Se recomandă adăugarea cotrimoxazolului la tratamentul pentru VAA pentru a preveni infecțiile bacteriene, a PJP și pentru a ajuta la prevenirea recidivelor tractului respirator superior în cazul GPA.	1b	B
5.	Studiile clinice care implică pacienți pediatrici cu VAA sunt justificate; dat fiind caracterul rar al acestei boli în populația pediatrică, includerea copiilor în studiile la adulți poate fi acceptabilă în funcție de designul studiului/agentul terapeutic luat în considerare.	4	D
EGPA			
1.	Nu s-au observat recomandări specifice pentru EGPA. Pentru îndrumările generale privind tratamentul, consultați secțiunea: "Recomandări transversale privind tratamentul vasculitelor sistemice rare la copii".	4	D
PAN			
1.	Având în vedere absența de dovezi la copii și nivelurile mai ridicate de evidență în studiile la adulți privind PAN, tratamentul PAN sever la copii se bazează pe date pediatriche retrospective neprelucrate publicate și pe recomandările pentru pacienții cu PAN cu debut la adulți.	4	D

2.	La pacienții care prezintă afecțiuni cutanate, în absența inflamației sistemice severe și a implicării altor organe majore, tratamentul cu AINS și/sau corticosteroizi singuri poate fi adecvat, cu monitorizarea atentă a parametrelor clinici și de laborator pe măsură ce este redus.	4	D
3.	Administrarea unui agent biologic poate fi indicată la pacienții cu poliarterită nodoasă (PAN) care nu răspund la terapia cu agenți standard sau în situațiile în care există suspiecții legate de doza cumulativă de ciclofosamidă.	3	C
4.	În prezent, nu se poate face o recomandare fermă cu privire la alegerea agentului biologic de primă intenție în cazul poliarteritei nodoase (PAN); blocada TNF, terapia de depleție a celulelor B sau blocada IL-6 pot fi luate în considerare.	4	D
5.	După obținerea cu succes a inducerii remisiunii, terapia de menținere ar trebui administrată timp de 12-36 de luni în cazul poliarteritei nodoase (PAN), în funcție de evoluția clinică; unii pacienți pot necesita tratament chiar și pentru perioade mai îndelungate.	4	D
Arterita Takayasu			
1.	Având în vedere lipsa dovezilor în cazul copiilor și nivelul mai ridicat de dovezi în studiile la adulți referitoare la arterita Takayasu, recomandările EULAR privind vasculita cu afectarea vaselor mari cu debut la adult (care se referă la arterita Takayasu, nu la GCA) pot fi utilizate la pacienții pediatrici cu arterită Takayasu.	4	D
2.	Arterita Takayasu ar trebui gestionată într-un centru de experți datorită rarității bolii, disponibilității limitate a imaginilor specializate, chirurgiei vasculare specializate și a dificultăților asociate cu tratarea acestei afecțiuni (preluat din ghidurile pentru adulți).	4	D
3.	Monitorizarea terapiei ar trebui să fie clinică, susținută de măsurarea markerilor inflamatori și/sau imagistica corespunzătoare.	4	D
4.	Imagistica de urmărire cu RMN poate ajuta la evaluarea activității bolii.	3	C

5.	Hipertensiunea arterială sistemică este foarte frecventă în arterita Takayasu pediatrică. Tensiunea arterială ar trebui măsurată în mod corespunzător și interpretată utilizând graficele de centilă pentru vârstă, sex și înălțime, iar tratamentul ar trebui administrat adecvat.	4	D
6.	Tratamentul medical al hipertensiunii arteriale în arterita Takayasu poate fi dificil, deoarece hipertensiunea renovasculară s-ar putea să nu răspundă doar la terapia medicală; ar trebui căutat sfatul unui nefrolog pediatru specialist în tratarea hipertensiunii arteriale în arterita Takayasu.	4	D
7.	Este esențial să se ia în considerare implicarea cerebrovasculară semnificativă sau subclinică în gestionarea hipertensiunii arteriale sistemice. O scădere bruscă a tensiunii arteriale poate cauza leziuni majore ale sistemului nervos central din cauza perfuziei reduse.	4	D
8.	Dacă hipertensiunea arterială sistemică nu răspunde la managementul medical, pot fi necesare proceduri de revascularizare în arterita Takayasu.	3	C
9.	Trimiterea pentru evaluarea revascularizării chirurgicale poate fi considerată în cazurile de: • Hipertensiune cauzată de coarctăția stenozantă a aortei sau de boala renovasculară. • Ischemie a organelor sau ischemie a membrelor periferice. • Ischemie cerebrală. • Anevrisme aortice sau ale altor artere/cardiace, sau regurgitație aortică.	4	D
10.	Chirurgia în faza acută a bolii prezintă un risc semnificativ de reocluzie și de complicații procedurale, așa că ar trebui amânată până când faza acută este tratată, dacă este posibil. Aceste tehnici ar trebui efectuate doar în centre cu experiență în domeniu.	4	D
11.	Ciclofosfamida (pentru inducerea remisiunii) și/sau metotrexat (pentru atât inducție, cât și întreținere), în asocieră cu terapia cu corticosteroizi, pot ajuta la îmbunătățirea controlului bolii.	3	C

12.	Agenții de întreținere pentru arterita Takayasu includ metotrexat (MTX), azatioprină (AZA) și micofenolat mofetil (MMF).	3	C
13.	Utilizarea blocadei TNF, terapiei anti-IL-6 (tocilizumab) sau a RTX poate fi luată în considerare în funcție de caz; există rapoarte despre beneficii.	4	D
14.	Terapia antiplachetară și/sau anticoagulantă pot fi indicate.	4	D
15.	Studiile clinice care implică pacienți pediatrici cu arterită Takayasu sunt justificate.	4	D

VAA: Vasculită asociată cu ANCA (anticorpi antineutrofili); EGPA: Granulomatoza eosinofilică cu poliangită; GPA: Granulomatoza cu poliangită; PAM: Poliangită microscopică; LoE: Nivelul de evidență; RTX: Rituximab; PJP: Pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci*; 1A: Meta-analiză a studiilor controlate randomizate; 1B: Studiu controlat randomizat; 2A: Studiu controlat fără randomizare; 2B: Studiu quasi-experimental; 3: Studiu descriptiv; 4 opinie de expert; SoR: Puterea recomandării; A: Bazată pe nivelul 1 de evidență; B: Bazată pe nivelul 2 sau extrapolată din nivelul 1; C: Bazată pe nivelul 3 sau extrapolată din nivelul 1 sau 2; D: Bazată pe nivelul 4 sau extrapolată din nivelul 3 sau opinia de expert nivel 4.

Tabelul 5. Recomandările SHARE pentru diagnosticul și evaluarea BK

Recomandări BK – diagnostic	LoE	SoR
1. Există diferite criterii de diagnostic pentru boala Kawasaki (BK). Criteriile de diagnostic ale AHA ar trebui folosite pentru a diagnostica boala Kawasaki completă (vezi Tabelul 6)	4	D
2. Diagnosticul bolii Kawasaki ar trebui luat în considerare la orice copil cu o afecțiune febrilă exantematică și dovezi de inflamație, în special dacă persistă mai mult de 4 zile.	4	D
3. Diagnosticul și tratamentul pentru boala Kawasaki nu ar trebui amânate în următoarele situații: • Sunt prezente 5/6 dintre criteriile de diagnostic ale bolii Kawasaki înainte de ziua 5 a febrei; • Sunt prezente anevrisme coronariene (CAAs) sau dilatații coronariene; • Există dovezi de creștere persistentă (≥ 5 zile) a markerilor inflamatori și/sau febră persistentă, în special la sugari sau copii mai mici, fără altă explicație;	4	D
4. La un pacient la care se suspectă boala Kawasaki, dar încă nu s-au îndeplinit toate criteriile, următoarele semne clinice întăresc suspiciunea de boală Kawasaki: • Irascibilitate • Eritem și/sau indurație nou apărute la locul vaccinării BCG anterioare	4	D
5. Este recunoscut faptul că există cazuri incomplete de boală Kawasaki (care nu îndeplinesc criteriile AHA); totuși, acești pacienți pot fi în continuare expuși riscului de a dezvolta anevrisme coronariene, în special sugarii.	4	D
6. Criteriile ar trebui să fie elaborate și validate pentru a ajuta la diagnosticarea cazurilor incomplete de boală Kawasaki.	4	D
7. La copiii care prezintă mai puțin de cinci din cele șase criterii pentru boala Kawasaki ("KD incompletă"), cu dovezi de inflamație sistemică neexplicată (de exemplu, PCR crescută, VSH sau număr crescut de leucocite), ar trebui luată în considerare realizarea unui ecocardiografii.	3	D

8. Următoarele valori de laborator ar trebui să fie determinate: VSH, PCR, analiza completă a sângelui și funcția hepatică (bilirubina, AST, ALT), albumina, Na, funcția renală și analiza urinei. Feritina și fibrinogenul ar trebui luați în considerare dacă există preocupări referitoare la sindromul de activare a macrofagelor.	3	C
9. Analiza lichidului cerebrospinal poate fi importantă pentru a exclude meningita infecțioasă.	4	D
10. Următoarele valori de laborator pot fi importante în evaluarea stratificării riscului pentru rezistență la IVIG: Na scăzut, bilirubina crescută, ALT crescut, trombocitele scăzute, PCR crescută, albumină scăzută.	3	C
11. Următoarele valori de laborator pot fi importante în monitorizarea inflamației: VSH (înainte de administrarea IVIG), PCR și analiza completă a sângelui.	2B	C
12. Toți pacienții cu suspiciune la boala Kawasaki ar trebui să fie supuși ecocardiografiei și ECG la momentul inițial, imediat ce se suspectează diagnosticul.	1A	B
13. O ecocardiogramă efectuată la 2 săptămâni după prima administrare a IVIG, ar trebui să fie realizată la toți pacienții cu boală Kawasaki la care ecocardiograma inițială a fost normală și la care activitatea bolii a fost sistată.	1A	B
14. Toți pacienții cu boală Kawasaki ar trebui să fie supuși ecocardiografiei la 6-8 săptămâni de la debutul bolii.	2A	C
15. La pacienții cu inflamație activă (PCR în creștere sau persistent crescută și/sau semne și simptome persistente), ECG și ecocardiografia ar trebui efectuate cel puțin săptămânal pentru a monitoriza posibila dezvoltare a sechelelor cardiace.	2A	C
16. La pacienții la care se detectează anomalii coronariene la ecocardiografia inițială, ecocardiografia ar trebui să fie efectuată apoi cel puțin săptămânal pentru a monitoriza progresia până la stabilizarea clinică.	2A	C
17. La copiii cu anevrisme coronariene (AC), ECG și ecocardiografia ar trebui efectuate la interval de la 3 până la 6 luni, în funcție de severitatea CAA.	4	D

AHA: American Heart Association; ALT: alaninaminotransferază; AST: aspartataminotransferază; AC: anevrisme coronariene; IVIG: imunoglobulină intravenoasă; BK: boala Kawasaki; SHARE: Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe; Nivel de dovezi; 1A: meta-analiză a studiilor de cohort; 1B: meta-analiză a studiilor de caz-control; 2A: studii de cohort; 2B: studii de caz-control; 3: studiu descriptiv non-comparativ; 4 opinie de expert; SoR: puterea recomandării; A: bazat pe dovezi de nivel 1; B: bazat pe nivel 2 sau extrapolat din nivel 1; C: bazat pe nivel 3 sau extrapolat din nivel 1 sau 2; D: bazat pe nivel 4 sau extrapolat din nivel 3 sau opinia experților de nivel 4.

**Tabelul 6. Recomandările SHARE pentru
tratamentul bolii Kawasaki la copii**

Recomandări pentru tratamentul bolii Kawasaki	LoE	SoR
1. De îndată ce un pacient este diagnosticat cu boala Kawasaki, tratamentul ar trebui să fie inițiat. Acest lucru se aplică atât pentru cazurile complete, cât și pentru cele incomplete de BK.	1A	A
2. Tratamentul bolii Kawasaki ar trebui să includă administrarea de IVIG la o doză de 2 g/kg sub formă de infuzie unică.	1A	A
3. La pacienții non-japonezi, criteriile Kobayashi pot indica un risc de rezistență la IVIG dacă sunt "pozitive" (punctaj ≥ 4), dar nu pot exclude cu certitudine rezistența la IVIG dacă sunt "negative" (punctaj < 4).	2A	C
4. Toți pacienții diagnosticați cu boala Kawasaki și tratați cu IVIG ar trebui să primească tratament cu aspirină în doză de 30-50 mg/kg/zi până când febra s-a ameliorat timp de 48 de ore, simptomele clinice se îmbunătățesc și nivelurile de PCR scad.	2A	C
5. Doza de aspirină ar trebui ulterior redusă la o doză antiplachetară de 3-5 mg/kg o dată pe zi atunci când febra și inflamația s-au diminuat.	3	D
6. Dacă anevrismele persistă în faza de convalescență a bolii Kawasaki, terapia antiplachetară sub formă de aspirină în doză mică (3-5 mg/kg) ar trebui să fie continuată pe termen îndelungat, cel puțin până când anevrismele se rezolvă.	3	D
7. La pacienții cu anevrisme coronariene care se rezolvă, ar trebui să se ia în considerare administrarea pe termen lung a aspirinei (3-5 mg/kg/zi), luând în considerare raportul risc-beneficiu pentru fiecare pacient în parte.	4	D

8. Tratamentul cu corticosteroizi ar trebui administrat pacienților cu boală Kawasaki severă în următoarele situații: a. Cei care sunt rezistenți la IVIG, adică cu febră în curs sau inflamație persistentă sau semne clinice ≥ 48 de ore după administrarea IVIG sub formă de doză unică de 2 g/kg. O a doua doză de IVIG este la discreția medicului curant. b. Cei cu scor Kobayashi ≥ 5 (vezi Supplementary Table S5, disponibil online la Rheumatology). c. Cei cu caracteristici de sindrom hemofagocitar. d. Cei cu caracteristici de șoc. e. Cei care au vârsta sub 1 an. f. Cei care prezintă anevrisme coronariene și/sau periferice.	1A^b 1A 3 4 4 4 4 4	A C C D D D D D
9. Dacă sunt indicați corticosteroizii, următoarele scheme ar putea fi rezonabile: • Schema 1: Metilprednison 0,8 mg/kg de două ori pe zi, administrat intravenos timp de 5-7 zile sau până când nivelul de PCR revine la normal; apoi trecerea la Prednison/Prednizolon oral 2 mg/kg/zi și reducerea treptată în următoarele 2-3 săptămâni. • Schema 2: Metilprednison 10-30 mg/kg (până la maximum 1 g/zi) o dată pe zi timp de 3 zile, urmată de Prednison/Prednizolon oral 2 mg/kg/zi până în ziua a 7-a sau până când nivelul de PCR revine la normal; apoi reducerea treptată în următoarele 2-3 săptămâni.	2A	B
10. Blocatorii TNF-alpha (de exemplu, infliximab) ar trebui luați în considerare la pacienții cu boala Kawasaki care prezintă inflamație persistentă în ciuda tratamentului cu IVIG, aspirină și corticosteroizi, după consultarea cu o unitate de specialitate.	2A	C
11. Utilizarea medicamentelor DMARD cum ar fi Ciclosporina, Ciclofosfamida și Metotrexat, împreună cu Anakinra și Plazmofereza, nu poate fi recomandată, cu excepția cazurilor individuale, după consultarea cu o unitate de specialitate.	4	D

12. În prezența anevrismelor gigante (diametrul intern ≥ 8 mm sau scorul $Z \geq 10$ și/sau stenoza arterelor coronare), trebuie administrat warfarina (în plus față de aspirină), după inițierea tratamentului cu heparină; heparina poate fi sistată când se atinge un INR stabil între 2 și 3. Heparina cu greutate moleculară mică reprezintă o alternativă sigură, în special la sugarii mici, unde warfarinizarea în siguranță poate fi dificilă.	2B	C
13. Dacă apar simptome de ischemie sau obstrucție la un pacient cu boala Kawasaki, ar trebui consultat imediat un cardiolog pediatru, un cardiochirurg sau un radiolog intervențional (în funcție de expertiza disponibilă la nivel local).	4	D
14. Imunizarea cu toate vaccinurile ar trebui amânată pentru cel puțin 6 luni după un episod de boală Kawasaki tratat cu IV IG.	4	D

a. Tratamentul nu ar trebui amânat în timp ce se așteaptă realizarea ecocardiografiei. b. Nivelul de dovezi 1A și puterea recomandării A pentru această afirmație generală în legătură cu BK severă. CAA: anevrisme ale arterelor coronariene; HLH: limfocitocitoza hemofagocitară; IVIG: imunoglobulină intravenoasă; BK: boala Kawasaki; LoE: nivel de dovezi; SHARE: Centrul Unic și Punctul de Acces pentru Reumatologia Pediatrică în Europa; 1A: meta-analiză a studiilor randomizate controlate; 1B: studiu controlat randomizat; 2A: studiu controlat fără randomizare; 2B: studiu cu caracter quasi-experimental; 3: studiu descriptiv; 4: opinie de expert; SoR: puterea recomandării; A: bazat pe nivel 1 de dovezi; B: bazat pe nivel 2 sau extrapolat din nivelul 1; C: bazat pe nivel 3 sau extrapolat din nivelul 1 sau 2; D: bazat pe nivel 4 sau extrapolat din nivelul 3 sau 4 opinie de expert.

Tabelul 7. Recomandările SHARE pentru diagnosticul Vasculitei IgA

Numărul	Recomandări: Diagnostic	LoE	SoR
Criterii de clasificare			
1.	Criteriile Ankara 2008, având aprobarea EULAR/PRINTO/PreS, ar trebui utilizate pentru clasificarea IgAV (anterior cunoscută sub denumirea de Purpura Henoch-Schönlein).	2A	B
Utilizarea biopsiei			
2.	Biopsia cutanată, inclusiv colorația specifică pentru imunofluorescență IgA, trebuie efectuată în cazul erupțiilor cutanate atipice și/ sau pentru a exclude diagnostice alternative; biopsia cutanată nu este necesară la un pacient cu erupție cutanată purpurică tipică la nivelul membrelor inferioare și fese.	4	D
3.	Absența colorației pentru imunofluorescență IgA în cadrul biopsiei nu exclude diagnosticul de Vasculita IgA.	3	C
Evaluarea renală			
4.	Afectarea renală ar trebui investigată utilizând eGFR (rata de filtrare glomerulară estimată) și analize urinare (prezența hematuriei și raportul UP:UC sau raportul UA:UC).	2B	C
5.	Ar trebui consultat un nefrolog pediatru, dacă un pacient cu IgAV prezintă proteinurie moderată și/ sau RFG afectată.	4	D
6.	O biopsie renală ar trebui efectuată, dacă un pacient cu IgAV prezintă proteinurie severă (>250 mg/mmol timp de cel puțin 4 săptămâni; cu toate că o durată mai scurtă de proteinurie severă reprezintă, de asemenea, o indicație relativă pentru biopsie), proteinurie moderată persistentă (100-250 mg/mmol) sau RFG afectată.	2A	

Imagistica

7.	În cazul durerii abdominale severe, ar trebui efectuată o ecografie abdominală de către un ecografist cu experiență pediatrică pentru a exclude invaginația intestinală (intususcepție).	4	D
----	--	---	---

a. Proteinurie moderată: Raportul UP:UC este cuprins între 100 și 250 mg/mmol într-o probă de urină recoltată dimineața devreme.

b. RFG afectată: Rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) este mai mică de 80 ml/min/1,73 m².

c. Proteinurie persistentă: Aceasta se definește în funcție de severitate (vezi Tabelul 2 pentru definiții complete). Pentru proteinuria severă (>250 mg/mmol), biopsia renală poate fi considerată înainte de 4 săptămâni (indicație relativă pentru biopsie), iar persistența la acest nivel timp de >4 săptămâni este considerată o indicație absolută pentru biopsie renală.

SHARE: Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (Un punct central și punct de acces unic pentru reumatologia pediatrică în Europa)

LoE: Nivelul de evidență; 1A: Meta-analiză a studiilor de cohortă; 1B: Meta-analiză a studiilor de caz-control; 2A: Studii de cohortă; 2B: Studii de caz-control; 3: Studii descriptive non-comparative; 4: Opinie de expert; SoR: Puterea recomandării; A: Bazată pe nivelul 1 de evidență; B: Bazată pe nivelul 2 sau extrapolată din nivelul 1; C: Bazată pe nivelul 3 sau extrapolată din nivelul 1 sau 2; D: Bazată pe nivelul 4 sau extrapolată din nivelul 3 sau 4, opinie de expert; HSP: Purpura Henoch-Schönlein; IgAV: Vasculita IgA; PReS: Societatea Europeană de Reumatologie Pediatrică; UP:UC: Raportul proteină urinară:creatinină urinară; UA:UC: Raportul albumină urinară:creatinină urinară; eGFR: Rata de filtrare glomerulară estimată.

Tabelul 8. Definiții ale severității nefritei IgAV

Severitatea nefritei IgAV	Definiție
Ușoară	RFG normală și proteinurie ușoară sau moderată
Moderată	<50% semilune la biopsia renală și RFGd afectată sau proteinurie severă persistentă
Severă	>50% semilune la biopsia renală și RFGc afectată sau proteinurie severă persistentă
Proteinurie persistentă	• Raport UP:UC >250 mg/mmol timp de 4 săptămâni • Raport UP:UC >100 mg/mmol timp de 3 luni • Raport UP:UC >50 mg/mmol timp de 6 luni

a. GFR normal: $>80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. b. Proteinurie ușoară: Raport UP:UC $<100 \text{ mg/mmol}$ (într-o probă de urină luată dimineața devreme). c. Proteinurie moderată: Raport UP:UC $100\text{--}250 \text{ mg/mmol}$ (într-o probă de urină luată dimineața devreme). d. GFR afectată: $<80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. e. Proteinurie severă persistentă: $>250 \text{ mg/mmol}$ timp de cel puțin 4 săptămâni. Notă: Pentru cei care utilizează unități diferite, aceste conversii pot fi utilizate pentru a determina scorurile echivalente: $1 \text{ g/zi de proteinurie}$ (în colecția de urină de 24 de ore) = Raport UP:UC (Raportul UP:UC din urina de dimineața devreme) de 100 mg/mmol = Raport UA:UC (Raportul UA:UC din urina de dimineața devreme) de 70 mg/mmol . Aceasta se apropie de testarea cu dipstick de urină pentru proteinurie de 150 mg/dl , dar nu înlocuiește analiza de laborator a Raportului UP:UC sau UA:UC. IgAV: Vasculita IgA; GFR: Rata de filtrare glomerulară; UP:UC: Raportul proteină urinară:creatinină urinară; UA:UC: Raportul albumină urinară:creatinină urinară.

Tabelul 9. Recomandările SHARE pentru tratamentul IgA vasculitei

Numărul	Recomandări: Tratament	LoE	SoR
Analgezie			
1.	Pentru artropatie asociată cu IgAV, se recomandă prescrierea unei analgezii adecvate.	4	D
2.	AINS nu sunt contraindicate în cazul în care funcția renală este normală în IgAV	4	D
3.	Ar trebui prescrisă o analgezie adecvată pentru durerea abdominală asociată cu IgAV	4	D
Utilizarea CS			
Tratamentul cu corticosteroizi (CS) este indicat în cazul următoarelor situații:			
4.	• Orhita • Vasculita cerebrală • Hemoragia pulmonară • Alte manifestări severe ale vasculitei care pun în pericol organele sau viața pacientului	4	D
5.	La pacienții cu dureri abdominale severe și/sau sângerare rectală (în cazul cărora invaginarea intestinală a fost exclusă), se poate lua în considerare tratamentul cu CS	4	D
6.	Doza de CS oral (Prednisonă/Prednisolon) ar trebui să fie de 1-2 mg/kg/zi	4	D
7.	Dacă sunt indicați CS, se poate lua în considerare pulsterapia cu Metilprednisolon (de exemplu, 10–30 mg/kg cu o doză maximă de 1 g/zi, timp de trei zile consecutiv) în cazurile severe	4	D
8.	Tratamentul cu CS profilactic pentru a preveni dezvoltarea nefritei asociate cu IgAV nu este indicat	1B	A
Nefrita IgAV			
9.	Atunci când se inițiază tratamentul pentru nefrita asociată cu IgAV, ar trebui consultat un nefrolog pediatru	4	D

10.	În absența unor date solide de dovezi care să susțină tratamentul pentru nefrită, este urgent necesară desfășurarea unui studiu clinic randomizat controlat pentru tratamentul nefritei asociate cu IgAV	4	D
11.	Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) ar trebui luați în considerare în cazul nefritei asociate cu IgAV pentru a preveni/limita leziunile glomerulare secundare la pacienții cu proteinurie persistentă	4	D
12.	Prednisolonul oral ar trebui utilizat ca tratament de primă linie la pacienții cu nefrită ușoară asociată cu IgAV	4	D
13.	AZA, MMF și/sau pulsterapie cu Metilprednisolon pot fi utilizați ca tratament de a doua linie la pacienții cu nefrită asociată cu IgAV după biopsia renală.	4	D
14.	Prednisolonul oral și/sau pulsterapia cu Metilprednisolonul ar trebui utilizați ca tratament de primă linie la pacienții cu nefrită moderată asociată cu IgAV	4	D
15.	AZA, MMF sau CYC i.v. pot fi utilizați în tratamentul de primă sau a doua linie al nefritei moderate asociate cu IgAV	4	D
16.	Ciclosporina sau CYC oral nu pot fi recomandate în mod rutină în cazul nefritei moderate asociate cu IgAV	4	D
17.	La fel ca în alte vasculite sistemice severe cu afectarea vaselor mici, se recomandă CYC i.v. împreună cu pulsterapie cu Metilprednisolon și/sau Prednisolon oral ca tratament de primă linie la pacienții cu nefrită severă asociată cu IgAV.	4	D
18.	În combinație cu terapia cu steroizi, AZA și MMF pot fi utilizați ca tratament de menținere la pacienții cu nefrită severă asociată cu IgAV	4	D
19.	O abordare de tratament pentru nefrita asociată cu IgAV este enumerată mai jos în Figura 1.	4	D

Tabelul 9 rezumă recomandările SHARE referitoare la managementul general al IgAV. Aportul adecvat de lichide este esențial atunci când se iau AINS (antiinflamatoare nesteroidiene). SHARE: Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe; LoE: nivel de dovezi; 1A: meta-analiză a studiilor controlate randomizate; 1B: studiu controlat randomizat; 2A: studiu controlat fără randomizare; 2B: studiu cu caracter quasi-experimental; 3: studiu descriptiv; 4: opinie de expert [20]; SoR: puterea recomandării; A: bazat pe dovezi de nivel 1; B: bazat pe dovezi de nivel 2 sau extrapolat din nivel 1; C: bazat pe dovezi de nivel 3 sau extrapolat din nivel 1 sau 2; D: bazat pe dovezi de nivel 4 sau extrapolat din nivel 3 sau 4 opinie de expert [17]; IgAV: vasculita cu IgA; IECA: enzimă de conversie a angiotensinei

Tabelul 10. Recomandările EULAR 2023 pentru utilizarea imagistică în vasculita vaselor mari în practica clinică

Principii generale	LoA (0–10)	
	Medie (SD)	% cu LoA ≥ 8
A. În cazul pacienților cu suspiciune la arterita cu celule gigante (GCA), se recomandă efectuarea unui test de imagistică timpurie pentru a susține diagnosticul clinic de GCA, presupunând o expertiză înaltă și disponibilitate rapidă a tehnicii de imagistică. Imagistica nu ar trebui să întârzie începerea tratamentului.	9.1 (1.9)	88
B. Examinarea imagistică ar trebui efectuată de către un specialist bine pregătit, folosind echipament adecvat, proceduri operaționale standardizate și setări corespunzătoare.	9.8 (0.4)	100
C. La pacienții cu o suspiciune clinică crescută de arterită cu celule gigante (GCA) și un rezultat pozitiv la testul de imagistică, diagnosticul de GCA poate fi stabilit fără efectuarea unui test suplimentar (biopsie sau imagistică ulterioară). La pacienții cu o probabilitate clinică scăzută și un rezultat negativ la imagistică, se poate considera că diagnosticul de GCA este puțin probabil. În toate celelalte situații (inclusiv cazul unui rezultat de imagistică neconcludent), sunt necesare eforturi suplimentare pentru a stabili un diagnostic.	9.4 (1.0)	96

Recomandări	LoE		
1. Ecografia arterelor temporale și axilare ar trebui luată în considerare ca prima modalitate de imagistică pentru investigarea modificărilor inflamatorii ale peretelui arterial la pacienții cu suspiciune de arterită cu celule gigante.	1	9.6 (1.0)	96
2. Rezonanța magnetică de înaltă rezoluție sau PET cu FDG* pot fi folosite ca alternative la ecografie pentru evaluarea arterelor craniene† la pacienții cu suspiciune de arterită cu celule gigante.	1	9.4 (1.1)	88
3. FDG-PET*, alternativ RMN sau CT, poate fi utilizat pentru detectarea inflamației murale sau modificărilor luminale ale arterelor extracraniene la pacienții cu suspiciune de GCA.	1 (PET), 3 (CT), 5 (MRI)	9.6 (0.9)	92
4. La pacienții cu suspiciune de arterită Takayasu (TAK), rezonanța magnetică (MRI) pentru investigarea inflamației peretelui arterial sau a modificărilor luminale ar trebui utilizată ca prim test de imagistică pentru a stabili diagnosticul de TAK.	3	9.5 (0.8)	96
5. FDG-PET, CT sau ecografia pot fi utilizate ca modalități alternative de imagistică la pacienții cu suspiciune de arterită Takayasu (TAK). Ecografia are valoare limitată în evaluarea aortei toracice.	3 (CT) and 5 (PET și US)	9.7 (0.6)	100
6. Angiografia convențională nu este recomandată pentru diagnosticul de arterită cu celule gigante (GCA) sau arterită Takayasu (TAK), deoarece a fost înlocuită de modalitățile de imagistică menționate anterior.	5	9.8 (0.5)	100

7. În cazul unei suspiciuni de recidivă a GCA sau TAK, în special atunci când markerii de laborator ai activității bolii nu sunt de încredere, ecografiile, FDG-PET sau, alternativ, RMN pot fi luate în considerare pentru evaluarea anomaliilor vaselor. Imagistica nu este recomandată în mod obișnuit pacienților aflați în remisie clinică și biochimică.	5	9.3 (1.4)	88
8. La pacienții cu arterită cu celule gigante (GCA) sau arterită Takayasu (TAK), angiografia prin rezonanță magnetică (MRA), angiografia computerizată (CTA) sau ecografia arterelor extracraniene pot fi utilizate pentru monitorizarea pe termen lung a deteriorării structurale, în special la locurile de inflamație vasculară precedentă. Frecvența screening-ului, precum și metoda de imagistică aplicată, ar trebui să fie decise în mod individual.	5	9.5 (0.9)	96

Numerele din coloanele „LoA” indică media și deviația standard (între paranteze) a nivelului de acord (evaluat pe o scară de la 0=fără acord la 10=acord complet), precum și proporția membrilor grupului de lucru cu un scor de cel puțin 8/10.

Nivelul de dovezi (LoE) a fost evaluat conform Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 LoE22: LoE 1 indică o revizuire sistematică a studiilor transversale cu aplicare consecventă a standardului de referință și cu mascare; LoE 3 reflectă studii non-consecutive sau studii fără aplicarea consecventă a standardelor de referință; LoE 5 indică raționament bazat pe mecanism. Este posibilă retrogradarea sau promovarea nivelurilor de dovezi, așa cum este detaliat în referința 22.

*FDG-PET este adesea combinat cu tomografie computerizată cu doză mică sau angiografie cu tomografie computerizată, opțional cu rezonanță magnetică sau angiografie prin rezonanță magnetică.

†Arterele craniene: Rezonanța magnetică a capului poate vizualiza arterele temporale superficiale, auriculare posterioare, occipitale superficiale și arterele vertebrale, iar FDG-PET a capului poate vizualiza arterele temporale superficiale, faciale, maxilare, occipitale superficiale și arterele vertebrale.

CTA, tomografie computerizată cu angiografie; FDG-PET, tomografie de emisie de pozitroni cu fluorodezoxiglucoză [18F]; GCA, arterita cu celule gigante; LoA, nivelul de acord; LoE, nivel de evidență; LV-GCA, arterita cu celule gigante de vase mari; MRA, angiografie prin rezonanță magnetică; TAK, arterita Takayasu.

*Sursa: DeJaco, C., Ramiro, S., Bond, M., Bosch, P., Ponte, C., Mackie, S. L., Bley, T. A., Blockmans, D., Brolin, S., Bolek, E. C., Cassie, R., Cid, M. C., Molina-Collada, J., Dasgupta, B., Nielsen, B. D., De Miguel, E., Direskeneli, H., Duftner, C., Hočevár, A., Molto, A., ... Schmidt, W. A. (2023). EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Annals of the rheumatic diseases*, ar-2023-224543. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224543>*

Tabelul 11. Evaluarea interdisciplinară standardizată a pacienților cu vasculite ANCA-asociate (Granulomatoza Wegener)

Organ/sistem	Scor de extensie	Examinare standard
Tractul respirator superior (incluzând compartimentul oral și subglotic)	2	O.R.L.-ist; IRM cerebrală (sinoscopie, biopsie)
Plămâni	2	Radiografie, CT torace (bronhoscopie, biopsie)
Rinichi	2	Analize urinare, creatinină serică, ecografie (biopsie)
Afectare inflamatorie a ochiului	2	Oftalmolog; IRM cerebrală (angiografie cu fluorescență)
Cord	2	EKG, radiografie, ecocardiografie (scintigrafie cu thallium, angiografie coronariană, biopsie de miocard)
Cutanat	2	Dermatolog (biopsie)
Tractul gastrointestinal	2	Ecografie (endoscopie, inclusiv biopsie, angiografie)
Sistemul nervos periferic	2	Neurolog; EMG, ENG (IRM mușchi, biopsie)
Sistemul nervos central	2	Neurolog; IRM cerebrală (analiza LCR, angiografie, ecografie a vaselor intra și extra craniene)
Afectare osteoarticulară	2	Radiografie, ecografie articulară, scintigrafie (puncție articulară, EMG, IRM de mușchi, biopsie)
Simptome constituționale	1	Febră >38°C, scădere în greutate >10%, fatigabilitate, transpirații nocturne

Tabelul 12. Scorul Birmingham pentru gradul de activitate al vasculitelor (versiunea 3)

Nume:

Data nașterii:

Scor total:

Evaluator:

Data evaluării:

Bifați doar o singură căsuță dacă este atribută vasculitei active. Dacă nu sunt anomalii în secțiunea respectivă vă rugăm să bifați "Fără" pentru acel organ-sistem.			Dacă toate anomaliile sunt datorate bolii persistente (vasculită activă care nu este nouă/înăutătită în primele 4 săptămâni), vă rugăm să bifați " BOALĂ PERSISTENTĂ " în dreapta jos.		
Este prima evaluare a pacientului?			Da ☐		Nu ☐
	Fără	Boală activă		Fără	Boală activă
1. Manifestări generale Mialgii Artralгии/artrite Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Scădere în greutate $\geq 2\text{kg}$	☐	☐ ☐ ☐ ☐	6. Cardiovascular Lipsa pulsului Boală valvulară Pericardită Dureri cardiace ischemice Cardiomiopatie Insuficiență cardiacă congestivă	☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
2. Manifestări cutanate Infarct Purpură Ulcer Gangrene Alte vasculite cutanate	☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐	7. Abdominal Peritonită Diaree cu sângerare Durere abdominală ischemică	☐	☐ ☐ ☐

[illegible]

5. Respirator Wheezing Noduli sau cavități Pleurezie Infiltrate Afectare endobronșică Hemoptizie ma- sivă/hemoragie alveolară Insuficiență respiratorie	☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	10. Altele a. b. c. d.	☐	☐ ☐ ☐ ☐
			BOALĂ PERSISTENTĂ (bifați aici dacă toate ano- maliile sunt din cauza bolii persistente)		☐



Editat la Tipografia Taicom | Ridgeone Group SRL

Comanda Nr. 02/0725

Republica Moldova, or. Chişinău, str. Alexandru cel Bun, 111

taicom@taicom.md | www.taicom.md

022-227-368 | 067-713-082

