



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Vasculitele ANCA asociate la adult**

**Protocol clinic național**

**PCN-320**

*Chișinău, 2018*

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii  
Moldova din 22.11.2017, proces verbal nr. 4**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii  
Moldova nr.383 din 07.03.2018 cu privire la aprobarea  
Protocolului clinic național „Vasculitele ANCA asociate la adult”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Liliana Groppa</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Svetlana Agachi</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Larisa Rotaru</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Elena Deseatnicova</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ala Pascari-Negrescu</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Eugeniu Russu</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Serghei Popa</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Daniela Cepoi-Bulgac</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”

**Recenzenti oficiali:**

<b>Victor Ghicavii</b>	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Vladislav Zara</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
<b>Maria Cumpănă</b>	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
<b>Diana Grosu-Axenti</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT .....</b>	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ .....</b>	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ .....</b>	<b>5</b>
A.1. Diagnosticul .....	5
A.2. Codul bolii (CIM 10) .....	5
A.3. Utilizatorii: .....	5
A.4. Scopurile protocolului .....	5
A.5. Data elaborării protocolului .....	5
A.6. Data următoarei revizuirii .....	5
A.7. Lista autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului .....	5
A.8. Definițiile folosite în document .....	6
A.9. Informația epidemiologică .....	7
<b>B. PARTEA GENERALĂ .....</b>	<b>8</b>
B.1. Nivelul de asistență medicală primară .....	8
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (reumatolog) .....	9
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească .....	10
<b>C. 1. ALGORITME DE CONDUITĂ .....</b>	<b>12</b>
C.1.1. Algoritmul de diagnostic al vasculitelor ale vaselor mici .....	12
C.1.2. Principiile tratamentului vasculitelor ANCA asociate .....	133
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR .....</b>	<b>144</b>
C.2.1. Clasificarea SS .....	14
C.2.2. Conduita pacientului cu VAA .....	14
C.2.2.1. Anamneza .....	15
C.2.2.2. Examenul fizic .....	15
C.2.2.3. Investigațiile paraclinice în VAA .....	16
C.2.2.4. Diagnosticul diferențial .....	18
C.2.2.5. Criteriile de spitalizare .....	18
C.2.2.6. Tratamentul .....	18
C.2.2.7. Supravegherea pacienților .....	21
C.2.3. Complicațiile VAA .....	22
C.2.4. Stările de urgență .....	24
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....</b>	<b>26</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară .....	26
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu .....	26
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile de reumatologie ale spitalelor municipale și republicane .....	27
<b>E. INDICATORII DE PERFORMANȚĂ CONFORM SCOPURILOR PROTOCOLULUI .....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>31</b>
Anexa 1. Scorul activității BVAS .....	291
Anexa 2. Recomandări privind utilitatea clinică a testării ANCA anticorpilor .....	32
Anexa 3. Ajustarea dozelor Ciclofosfamidei în dependență de vârsta și funcția renală .....	32
Anexa 4. Medicamentele principale folosite în tratamentul VAA .....	272
Anexa 5. Formular de consultație la medicul de familie pentru pacienții cu VAA .....	283
Anexa 6. Ghidul pacientului cu VAA .....	294
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>37</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>ACR</b>	Colegiul American al Reumatologilor ( <i>American College of Rheumatology</i> )
<b>ALT</b>	Alaninaminotransferaza
<b>ANCA</b>	Anticorpi față de citoplasma neutrofilelor
<b>AST</b>	Aspartataminotransferaza
<b>AZA</b>	Azatioprina
<b>BVAS</b>	Scorul Birminham al activității vasculitelor ( <i>Birminham Vasculities Activity Score</i> )
<b>BCR</b>	Boală cronică renală
<b>CD20</b>	Antigenul CD20 a B limfocitelor
<b>CYC</b>	Ciclofosfamida
<b>DEXA</b>	Densitometria osoasă prin raze X duale
<b>DLCO</b>	Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon ( <i>Diffusing capacity of carbon monoxide</i> )
<b>ECG</b>	Electrocardiografia
<b>EcoCG</b>	Ecocardiografia
<b>EULAR</b>	Liga Europeană de combatere a reumatismului ( <i>European League Against Rheumatism</i> )
<b>FCC</b>	Frecvența contracțiilor cardiace
<b>FEGDS</b>	Fibroesofagogastroduodenoscopia
<b>GEPA</b>	Granulomatoză eozinofilică cu poliangeită
<b>GPA</b>	Granulomatoză cu poliangeită
<b>IECA</b>	Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotenzinei
<b>Ig</b>	Imunoglobulină
<b>EUVAS</b>	Grupul European de Studiu al Vasculitelor.
<b>K/DOQI</b>	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>MPO</b>	Mieloperoxidaza
<b>NYHA</b>	Asociația cardiologilor din New York( <i>New York Heart Association</i> )
<b>ORL</b>	Otorinolaringologie
<b>PAM</b>	Poliangeita microscopică
<b>PCR</b>	Proteina C reactivă
<b>PET</b>	Tomografie prin emisie de pozitroni ( <i>Positron Emission Tomography</i> )
<b>PR3</b>	Proteinaza 3
<b>TA</b>	Tensiunea arterială
<b>TC</b>	Tomografia computerizată
<b>T/S</b>	Trimetoprim/sulfametoxazol
<b>USG</b>	Ultrasonografia
<b>VAA</b>	Vasculite ANCA asociate
<b>VSH</b>	Viteza de sedimentare a eritrocitelor

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, constituit din specialiștii Disciplina de reumatologie și nefrologie ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind vasculitele sistemice ANCA asociate și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocol național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea Ministerului Sănătății al Republicii Moldova pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul național.

## A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

### A.1. Diagnosticul: Vasculitele ANCA asociate la adult

Exemple de formulare a diagnosticului:

1. Granulomatoză cu poliangiită, PR3-ANCA pozitivă, formă sistemică, activitate înaltă (scorul BVAS 32) cu afectarea tractului respirator superior (rinită, complicată cu perforarea septului nasal), pulmonilor (noduli multipli bilateral), rinichilor (glomerulonefrită rapid-progresantă, BCR V(K/DOQI)).

2. Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită, ANCA negativă, formă localizată, remisiune medicamentos controlată, cu afectarea tractului respirator superior (polipoză nasală), pulmonilor (astm bronșic, infiltrate labile în antecedente), sistemului nervos periferic (mononeurită multiplex), tegumentelor (purpură palpabilă în antecedente).

### A.2. Codul bolii (CIM 10): M30.1, 31.3, 31.8-31.9

#### A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- Centrele de sănătate (medici de familie);
- Centrele medicilor de familie (medici de familie);
- Centrele consultative raionale (medici reumatologi);
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și medici reumatologi);
- Secțiile de boli interne ale spitalelor regionale și republicane (medici interniști);
- Secțiile de reumatologie ale spitalelor regionale și republicane (medici reumatologi).

#### A.4. Scopurile protocolului:

1. A spori numărul pacienților cu VAA, care *beneficiază de educație în domeniul VAA* în instituțiile de asistență medicală primară și în instituțiile de asistență medicală de staționar
2. A spori proporția pacienților cu VAA *cu diagnosticul precoce de VAA*
3. A spori *calitatea examinării clinice și paraclinice* a pacienților cu VAA
4. A spori numărul de pacienți cu VAA *la care boala este tratată adecvat și complex*

### A.5. Data elaborării protocolului: 2018







### A.6. Data revizuirii: 2020

### A.7. Lista autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Dr. Liliana Groppa, doctor habilitat în științe medicale, Profesor universitar	Șef al Disciplinei de reumatologie și nefrologie ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Svetlana Agachi, doctor în științe medicale	Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologie ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Larisa Rotaru, doctor în științe medicale	Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologie ai Universității de Stat de

	Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Elena Deseatnicova, doctor în științe medicale	Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologie ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Ala Pascari-Negrescu, doctor în științe medicale	Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologie ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Eugeniu Russu, doctor în științe medicale	Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologie ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Serghei Popa, doctor în științe medicale	Conferențiar universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologie ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dr. Daniela Cepoi-Bulgac	Asistent universitar al Disciplinei de reumatologie și nefrologie ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

### Protocolul a fost discutat și aprobat

Denumirea	Numele și semnătura
Comisia Științifico-Metodică de Profil „Reumatologia”	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

### A.8. Definițiile folosite în document

**Vasculite ANCA asociate (VAA)** sunt vasculite cu puține depozite imune sau lipsa lor, predominant afectând vasele mici (ex. capilarele, venulele, arteriolele și mici arterii), asociate cu prezența anticorpilor ANCA (MPO-ANCA sau PR3-ANCA). Nu toți pacienții sunt ANCA pozitivi.

Trei boli distincte au fost identificate în cadrul acestora: granulomatoza cu poliangită, granulomatoza eozinofilică cu poliangită și poliangita microscopică.

**Granulomatoza cu poliangită (GPA), fosta Granulomatoza Wegener** - este o inflamație granulomatos-necrotizantă cu afectarea predilectă a tractului respirator superior și inferior, afectând predominant vasele mici și medii (ex. capilare, venule, arteriole, arterii și vene). Glomerulonefrita necrotizantă este comună.

**Granulomatoza eozinofilică cu poliangită (GEPA) fosta Vasculita Churg-Strauss** - este o inflamație hipereozinofilică și necrotizantă ce implică frecvent tractul respirator, cu vasculită necrotizantă preferențial ale vaselor mici și medii, asociată cu astm și eozinofilie. ANCA sunt prezente mai frecvent la dezvoltarea glomerulonefritei.

**Poliangiita microscopică (PAM)** este o vasculită necrotizantă cu puține depozite imune sau lipsa lor, predominant afectând vasele mici (ex. capilarele, venulele, arteriolele), dar putând

include și pe cele medii, caracterizată prin glomerulonefrita necrotizantă care este foarte comună și frecvent asociată cu capilarita pulmonară. Inflamația granulomatoasă este absentă.

### **A.9. Informația epidemiologică[4, 5,10]**

Vasculitele ANCA asociate sunt înregistrate în toată lumea, la toate rasele, dar cu predominarea la rasa albă. Vârsta medie la stabilirea diagnosticului este în jurul de 48-50 ani. Raportul între sexe e aproximativ 1. Sunt considerate maladii rare, dar cu un potențial letal sporit.

Incidența GPA variază de la 2,1 la 14,4 persoane la un million de locuitori, iar prevalența de la 46 la 184 persoane la un million.

Incidența anuală a GEPA este de 0,5-3,7 persoane la un million de locuitori, iar prevalența de 11 persoane la un million.

Incidența anuală a PAM este estimată la 2,4-10,1 persoane la un million de populație. Prevalența este 25,1 persoane la un million de locuitori.

Supraviețuirea pentru 5 ani este de 74-91% pentru GPA, 45-76% pentru PAM și 60-97% pentru GEPA.

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.1. Nivelul de asistență medicală primară</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motivele (repere)</b>	<b>Pașii (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
<b>1.1. Profilaxia primară a vasculitelor ANCA asociate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea primară a VAA nu este încă posibilă</li> </ul>	
<b>1.2. Profilaxia secundară a vasculitelor ANCA asociate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Micșorarea numărului de exacerbări a VAA</li> <li>Prevenirea implicării altor organe și sisteme în procesul patologic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitarea contactului cu frigul, fumul de țigară, agenți toxici, prevenirea expunerii la stres psiho-emoțional</li> <li>Terapia precoce și adecvată a bolii (<i>casetele 10-16, tabelul 3</i>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
<b>2.1. Suspectarea diagnosticului de VAA</b>  Vezi C.2.2.1. – C.2.2.4. Algoritmul C.1.1.	Recunoașterea semnelor VAA (modificări ale tractului respirator superior persistente, dispnee neexplicabilă, neuropatii periferice etc.), cât și suspectarea atingerilor organelor interne, în special ai rinichiilor, sunt importante în stabilirea diagnosticului precoce	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (<i>caseta 6</i>)</li> <li>Examenul fizic (<i>caseta 7</i>)</li> <li>Examenul paraclinic (<i>tabelul 2, anexa 2</i>)</li> <li>Diagnosticul diferențial (<i>casetele 8</i>)</li> <li>Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate (<i>caseta 1, anexa 1</i>)</li> </ul>
<b>2.2. Deciderea consultului specialistului reumatolog și/sau spitalizării pentru confirmarea diagnosticului de VAA</b> C.2.2.5.		<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandarea consultației specialistului pacienților cu VAA depistată sau suspectată</li> <li>Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 9</i>)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul C.2.2.6.</b>		
<b>3.1. Tratamentul nemedicamentos</b>	Modificarea stilului de viață permite evitarea afectărilor sistemice grave și a complicațiilor	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectuează medicul de familie (<i>caseta 13</i>)</li> </ul>
<b>3.2. Tratamentul medicamentos</b>		
3.2.1. Tratament imunosupresiv de inducere a remisiunii	Se indică cât mai precoce după stabilirea diagnosticului de VAA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inițial se indică de medic specialist (<i>caseta 14</i>)</li> </ul>
3.2.2. Tratament imunosupresiv de menținere a remisiunii	Se indică tuturor pacienți cu VAA pe minimum 24 luni	Inițial se indică de medic specialist ( <i>caseta 15</i> ), iar monitorizarea toxicității medicamentoase efectuează medicul de familie conform recomandărilor medicului specialist
3.2.3. Tratamentul complicațiilor	Se indică la toți pacienții cu	Inițial se indică de medic specialist



	complicațiile VAA și a tratamentului (adăugător la terapia imunosupresorie)	(caseta 16)
<b>4. Supravegherea</b>		
4.1. Supravegherea cu evaluarea activității bolii, afectărilor organelor și sistemelor în cadrul VAA C.2.2.7.	Supravegherea va permite depistarea precoce a atingerilor viscerale prin proces autoimun și determinarea insuficiențelor organelor afectate.	<b>Obligatori</b> (caseta 17)
4.2. Deciderea schimbării terapiei		Numai conform recomandărilor specialistului
<b>5. Recuperarea</b>		
		Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor

## B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (reumatolog)

Descriere (măsuri)	Motivale (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Diagnosticul</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului de VAA, aprecierea severității și gradului activității bolii C.2.2.1. – C.2.2.4.	Recunoașterea semnelor ale VAA și diagnosticarea atingerilor organelor interne sunt importante în stabilirea diagnosticului, indicarea tratamentului adecvat precoce și evaluarea ulterioară a pacienților	<b>Obligatori</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (caseta 6)</li> <li>• Examenul fizic (caseta 7)</li> <li>• Examenul paraclinic (tabelul 2, anexa2)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (caseta 8)</li> <li>• Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate (caseta 1, anexa 1)</li> </ul>
<b>2. Tratamentul C.2.2.6.</b>		
<b>Algoritmul C.1.2.</b>		
<b>2.1. Tratamentul nemedicamentos</b>	Modificarea stilului de viață permite evitarea afectărilor sistemice grave și a complicațiilor	Efectuează medicul de familie (caseta 13)
<b>2.2. Tratamentul medicamentos</b>		
2.2.1. Tratament imunosupresiv de inducere ai remisiunii	Se indică cât mai precoce după stabilirea diagnosticului de VAA. Alegerea medicației depinde de severitate, activitatea bolii, prezența afectărilor cu risc vital. Durata recomandabilă este de minimum 6-12 luni până la obținerea remisiunii	<b>Obligatori:</b> (caseta 14, tabelul 3, anexa3) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamidum</li> <li>• Rituximabum</li> <li>• Methotrexatum</li> <li>• Mycophenolate mofetil</li> <li>• Corticosteroizi (doze mari sau medii)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprinum</li> <li>• Leflunomidum</li> <li>• Corticosteroizi (doze medii sau mici)</li> <li>• Plasmafereză</li> </ul>
2.2.2. Tratamentul de menținere a	Se indică la toți pacienții după	<b>Obligatori</b> (caseta 15, tabelul 3):

remisiunii	obținerea remisiunii cu o durată de minimum 24 luni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximabum</li> <li>• Methotrexatum</li> <li>• Azathioprinum</li> <li>• Corticosteroizi (doze mici)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mycophenolate mofetil</li> <li>• Leflunomidum</li> </ul>
2.2.3. Tratamentul complicațiilor	Se indică la toți pacienții cu complicațiile bolii sau a tratamentului (adăugător la terapia imunosupresorie și vasculară)	<b>Obligatoriu</b> dacă sunt prezente ( <i>caseta 16</i> )
<b>3. Decizia asupra tacticii de tratament: staționar sau ambulatoriu</b> C.2.2.5.	Determinarea necesității spitalizării	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 9</i>)</li> </ul>
<b>4. Tratament în condiții de ambulatoriu</b>	Indicat pacienților cu VAA inactivă sau cu activitate minimală în lipsa afectărilor sistemice grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustarea tratamentului pentru asigurarea controlului activității VAA</li> <li>• Intervenții educaționale pentru sănătate</li> </ul>
<b>5. Supravegherea temporală</b> C.2.3. – C.2.4.		<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicațiile bolii sau a tratamentului (<i>casetele 18-19</i>)</li> <li>• Stările de urgență (<i>caseta 20</i>)</li> <li>• Cazuri de rezistență la tratament</li> </ul>

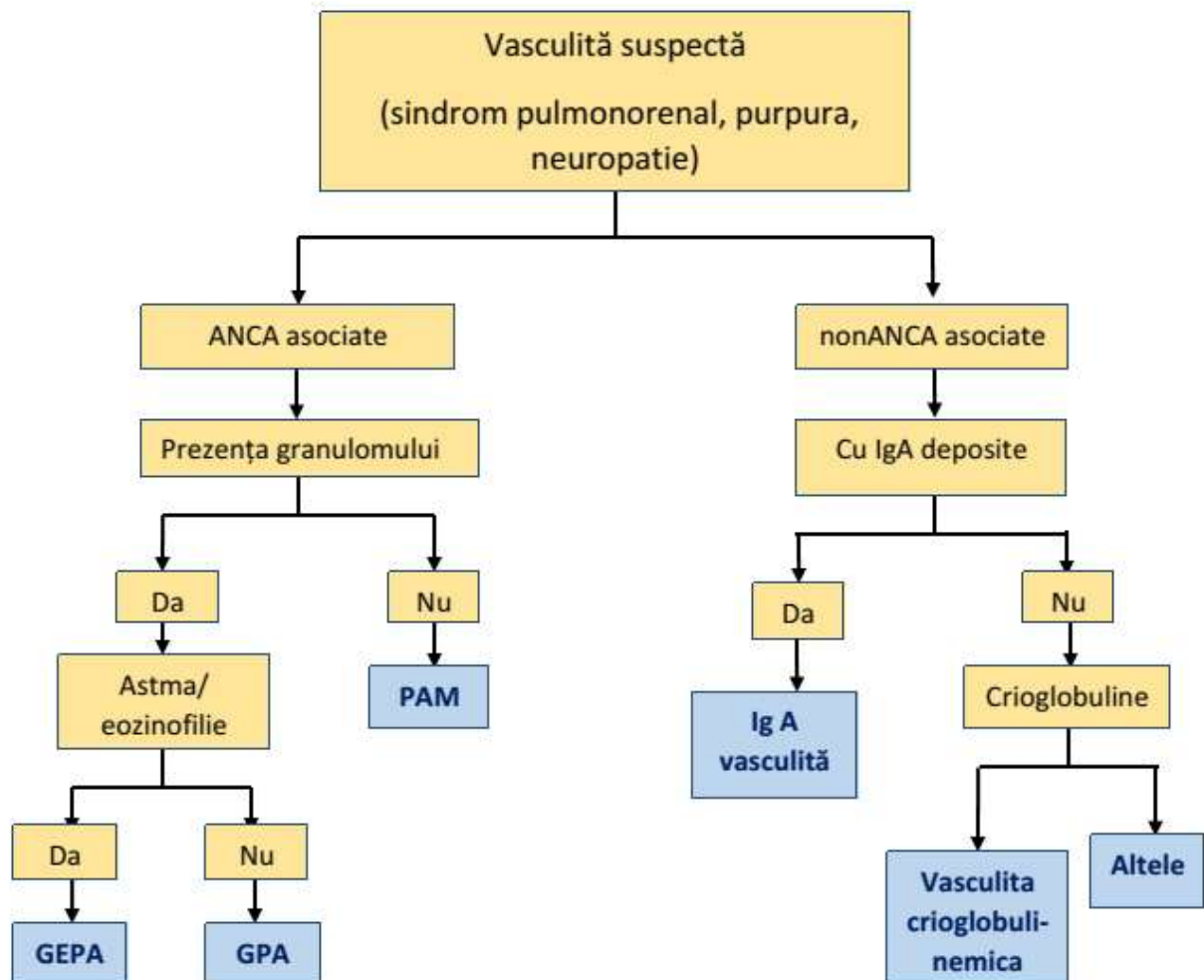
### B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Spitalizarea</b> C.2.2.5	Stabilirea diagnosticului precoce și a tacticii de tratament adecvat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea în secțiile de reumatologie a spitalelor municipale și republicane</li> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare în secții de reumatologie (municipale, republicane) <i>caseta 9</i></li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului, aprecierea severității și gradului activității al VAA C.2.3.1. – C.2.3.4.	Recunoașterea semnelor VAA și diagnosticarea atingerilor organelor interne sunt importante în stabilirea diagnosticului, indicarea tratamentului adecvat precoce și evaluarea ulterioară a pacienților	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 6</i>)</li> <li>• Examenul fizic (<i>caseta 7</i>)</li> <li>• Examenul paraclinic (<i>tabelul 2, anexa 2</i>)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>casetele 8</i>)</li> <li>• Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate (<i>caseta 1, anexa 1</i>)</li> </ul> <b>Recomandabile:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultațiile specialiștilor (neurolog, nefrolog,</li> </ul>

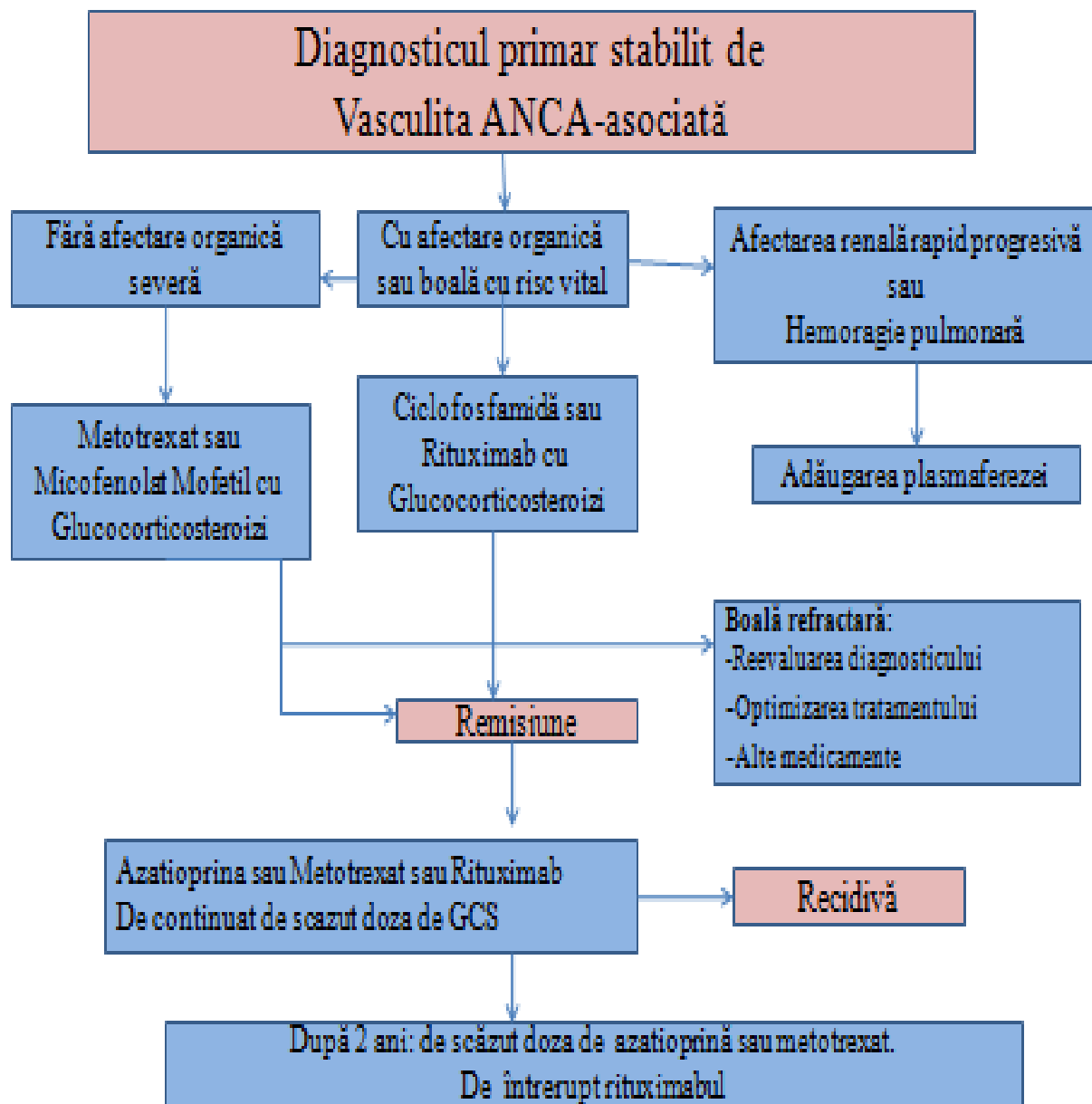
		endocrinolog, etc.) • Investigații recomandate de specialiști
<b>3. Tratamentul medicamentos C.2.2.6. Algoritmul C.1.2.</b>		
3.1. Tratament imunosupresiv de inducere ai remisiunii	Se indică cât mai precoce după stabilirea diagnosticului de VAA. Alegerea medicației depinde de severitate, activitatea bolii, prezența afectărilor cu risc vital. Durata recomandabilă este de minimum 6-12 luni pînă la obținerea remisiunii	<b>Obligatori:</b> ( <i>caseta 14, tabelul 3, anexa3</i> ) • Cyclophosphamidum • Rituximabum • Methotrexatum • Mycophenolate mofetil • Corticosteroizi (doze mari sau medii) <b>Recomandabil:</b> • Azathioprinum • Leflunomidum • Corticosteroizi (doze medii sau mici) • Plasmafereză
3.2. Tratamentul de menținere a remisiunii	Se indică la toți pacienții după obținerea remisiunii cu o durată de minimum 24 luni	<b>Obligatori</b> ( <i>caseta 15, tabelul 3</i> ): • Rituximabum • Methotrexatum • Azathioprinum • Corticosteroizi (doze mici) <b>Recomandabil:</b> • Mycophenolate mofetil • Leflunomidum
3.3. Tratamentul complicațiilor	Se indică la toți pacienții cu complicațiile VAA sau a tratamentului (adăugător la terapia imunosupresorie)	<b>Obligatori</b> dacă sunt prezente ( <i>caseta 16</i> )
<b>4. Externarea cu îndrumarea la nivelul primar pentru tratament și supraveghere continuă</b>		Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: • Diagnosticul definitiv desfășurat; • Rezultatele investigațiilor și consultațiilor efectuate; • Recomandările pentru pacient; • Recomandările pentru medicul de familie.

## C. 1. ALGORITME DE CONDUITĂ

### C.1.1. Algoritmul de diagnostic al vasculitelor vaselor mici



### C.1.2. Principiile tratamentului VAA[10]



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea VAA [4,5,10]:

#### Caseta 1. Clasificarea VAA

##### Conform ANCA reactivității:

- PR3-ANCA pozitivi
- MPO-ANCA pozitivi
- ANCA-negativi.

##### Conform severității (clasificare EUVAS):

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

##### Conform activității:

- Boală activă (se calculează scorul Birmingham (BVAS) (vezi anexa 1))
- Remisiune:
  - remisiune medicamentos controlată (se consideră atunci când doza prednisolonului e  $\leq 10$  mg/zi și BVAS  $\leq 1$  timp de  $\geq 6$  luni)
  - remisiune drug-free (se consideră atunci când  $\geq 6$  luni boala este sub control fără orice medicație imunosupresorie)
- Recidivă (minoră, majoră)
- Boală refractară

#### Caseta 2. Criteriile diagnostice ale GPA [4]:

Diagnosticul pozitiv al GPA se stabilește conform criteriilor propuse de **Colegiul American de Reumatologie (ACR) în 1990** și include:

1. Schimbări inflamatorii a cavității nasale și bucale (ulcere, eliminări nasale purulente și/sau hemoragice)
2. Modificări Rg în pulmonii (noduli, infiltrate, cavități)
3. Modificări în sedimentul urinar (microhematuria)
4. Rezultatele biopsiei (inflamație granulomatoasă în pereții vasculari sau peri-, extravascular)

Pentru un diagnostic veritabil sunt necesare cel puțin 2 criterii.

#### Caseta 3. Criteriile diagnostice ale GEPA conform ACR, 1990 [4]:

1. Astm bronșic
2. Eozinofilie  $>10\%$
3. Mono-sau polineuropatie
4. Infiltrate pulmonare labile
5. Sinuzită (dureri sau opacități sinusale)
6. Histologic – eozinofile extravascular.

Pentru diagnostic sunt necesare minimum 4 criterii.

### C.2.2. Conduita pacientului cu vasculite ANCA asociate

#### Caseta 4. Obiectivele procedurilor de diagnostic în VAA

- Confirmarea diagnosticului de VAA cu determinarea nozologiei clinice
- Aprecierea implicării organelor și sistemelor în procesul pathologic
- Determinarea severității bolii
- Evaluarea stării funcționale a organelor afectate
- Determinarea activității bolii

### **Caseta 5. Procedurile de diagnostic în VAA**

- Anamnestic
- Examenul clinic
- Investigații de laborator, inclusiv imunologice
- Examenul radiologic a cutiei toracice
- Biopsia țesuturilor afectate

#### **C.2.2.1. Anamneza [2, 4, 6]:**

### **Caseta 6. Factori favorizanți pentru dezvoltarea VAA:**

- Factori infecțioși, în special *Staphylococcus aureus*
- Studiile epidemiologice au demonstrat că expunerea la unii agenți precum silica, dust, metale grele sau solvenți organici a fost remarcată la pacienții cu GPA pînă la stabilirea diagnosticului, dar numărul lor a reprezentat mai puțin de 10% dintre toate cazurile
- Anamneza heredocolaterală agravată pentru maladii autoimune.

#### **C.2.2.2. Examenul fizic [2, 4, 6]**

### **Caseta 7. Regulile examenului fizic în VAA:**

- *Manifestări generale:*
  - ✓ pierderea ponderală
  - ✓ febră
  - ✓ fatigabilitate.
- *Afectarea organelor ORL:*
  - ✓ GPA debutează, de obicei, cu o rinită cu eliminări purulente – hemoragice, rezistentă la tratament, însoțită frecvent cu ulcerarea mucoasei nasale care se poate complica cu perforarea nasului și deformarea nasului în “șă”. Proces ulcero-necrotic se dezvoltă paralel în sinusurile paranasale, trahee, faringe, urechi (dureri, otită, surditate), pe mucoasa cavității bucale (stomatită ulceroasă, ulcere ale limbii, gingivită), laringe (cu formarea stenozei subglotice).
  - ✓ În GEPA se pot dezvolta sinusită, rinită, polipoză sinusală, dar prognosticul este mai bun comparativ cu GPA.
  - ✓ Afectarea organelor ORL în PAM nu este caracteristică.
- *Afectarea pulmonilor:*
  - ✓ Pentru GPA sunt specifice infiltrate multiple, bilaterale, fixe cu tendința spre distrucție cu formarea cavităților, noduli unici sau multipli. Mai rar se înregistrează pleurezii, hemoragii pulmonare, limfadenopatie mediastinală (foarte rar).
  - ✓ În PAM hemoragia alveolară difuză este cea mai frecventă manifestare dintre cele pulmonare. Manifestările clinice variază de la dispnee ușoară și anemie pînă la hemoragie masivă pulmonară cu hipoxie cu un debut acut.
  - ✓ Specificul GEPA este astmul bronșic care debutează în jurul de 40 ani, este deseori sever, necesită corticoterapie inhalatorie sau sistemică; precede semnele vasculitei cu pînă la 10 ani. În cursul bolii se pot observa infiltrate pulmonare cu eosinofile, care pot fi uni- sau bilaterale și sunt labile și migratorii; pleurezii uni- sau bilaterale, cu caracter de exudat, bogat în eosinofile (mai mult de 80%), iar biopsia pleurală poate demonstra vasculita. Hemoragia pulmonară se datorează capilaritei pulmonare, se manifestă prin hemoptizii, infiltrate, anemie.
- *Afectarea renală:*
  - ✓ leziunile renale în VAA sunt de tipul glomerulonefritei necrotizante, rapid-progresante, manifestate cel mai frecvent prin sindrom nefritic acut (hematurie, proteinurie, azotemie)
  - ✓ insuficiența renală este prezentă de la început la majoritatea pacienților și progresează rapid în absența tratamentului adecvat.
- *Afectarea ureterală:*
  - ✓ stenoze ureterale inferioare, uni- sau bilaterale, mai rar, stenoze pieloureterale. Stenozele sunt cauzate de vasculita pereților ureterali sau a grăsimii periureterale. Se manifestă prin dureri abdominale și/sau anurie, uneori sunt asimptomatice

- ✓ stenozele pot rezulta în insuficiență renală postrenală (obstructivă).
- *Afectarea oculară:*
  - ✓ cheratită
  - ✓ ulcere corneene
  - ✓ sclerită, episclerită
  - ✓ uveită
  - ✓ neurita n.optic
  - ✓ tromboză a arteriilor și a venelor retiniene
  - ✓ proptoză (deplasarea globului ocular înainte și în jos), specifică formelor granulomatoase
  - ✓ distrucția ochiului și a orbitei din cauza inflamației granulomatoase retrobulbare.
- *Afectarea aparatului locomotor:*
  - ✓ artralgi
  - ✓ mialgii
  - ✓ rareori, artrite neerozive și nedeformante.
- *Afectarea cordului:*
  - ✓ afectarea cardiacă are o frecvență variabilă, dar evoluție gravă
  - ✓ se afectează pericardul (pericardită, rareori exudativă), miocardul (granuloame sau infiltrate cu eozinofile), coronarele (rar - stenoze, microaneurisme, tromboze)
  - ✓ insuficiența cardiacă instalată este, de obicei, severă și progresează rapid.
- *Afectarea sistemului nervos:*
  - ✓ sunt caracteristice neuropatii periferice, mononeurită multiplă, manifeste prin dureri cu arsură și parestezii, care preced tulburările sensitive sau/și motorii. Afectează predilect membrele inferioare, mai rar cele superioare și nervii cranieni
  - ✓ răspîndirea granuloamelor din nas și sinusuri intracerebral poate contribui la apariția simptomelor patologice din partea hipofizei (diabet insipid) și a nervilor cranieni
  - ✓ afectarea sistemului nervos central să întâlnește mult mai rar (8%). Se pot produce accedente cerebrale, hemoragii, epilepsie, tulburări cognitive.
- *Afectarea cutanată și a mucoaselor:*
  - ✓ sunt nespecifice și se înregistrează la aproximativ jumătate dintre pacienți
  - ✓ se poate înregistra purpura palpabilă, fenomenul Raynaud, piodermia gangrenosum, ulcere, cangrenă digitală, papule, vezicule, bule hemoragice, noduli subcutani
  - ✓ la pacienți cu GPA au fost observate ulcere ale limbii, palatului dur, gingivită hipertrofică.
- *Afectarea digestivă:*
  - ✓ se dezvoltă datorită vasculitei sau/și granuloamelor ale mucoasei digestive, uneori cu aspect pseudopolipoid
  - ✓ se manifestă prin dureri abdominale, grețuri, vome, melenă, steatoree
  - ✓ sunt posibile ulcere, perforări, hemoragii digestive.

**Tabelul 1. Frecvența manifestărilor clinico-paraclinice în dependență de tipul VAA [2, 4, 6]**

<b>Manifestarea clinico-paraclinică</b>	<b>GPA</b>	<b>PAM</b>	<b>GEPA</b>
Afectarea organelor ORL	90-95%	Nu e specifică	50-60%
Afectarea pulmonilor	54-85%	20%	30%
Hemoragii alveolare	5-15%	10-50%	1-3%
Glomerulonefrită	51-80%	60-90%	10-25%
Afectarea digestiva	1-5%	30%	30-50%
Afectarea oculară	35-52%	1-5%	1-5%
Afectarea sistemului nervos	20-50%	60-70%	70-80%
Afectarea cordului	8-16%	10-15%	10-15%
Afectarea cutanată	33-46%	60%	50-60%
Eosinofilia	rar	rar	e specifică
Astm bronșic	nu e specific	nu e specific	e specific
Inflamație granulomatoasă	e specifică	nu e specifică	e specifică
PR3 ANCA	70-90%	10-30%	1-2%



MPO ANCA	5-10%	70-90%	30-70%
----------	-------	--------	--------

**C.2.2.3. Investigațiile paraclinice în vasculitele ANCA asociate [2,4,5,6,8, 10]**

**Tabelul 2. Investigații de laborator și paraclinice în VAA**

<b>Investigații de laborator și paraclinice în SS</b>	<b>Semnele sugestive pentru SS</b>	<b>AMP</b>	<b>Nivel consultativ</b>	<b>Staționar</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>
Hemoleucograma	Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Sumaru de urină	Pentru excluderea afectărilor renale	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Ureea, creatinina	Determinarea funcției renale	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Probele funcționale renale	Determinarea funcției renale	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Bilirubina, ALT, AST	Determinarea implicării ficatului, a hepatotoxicității medicamentoase	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Echilibrul acido-bazic și electrolitic	Determinarea severității insuficienței renale			<b>R</b>
Proteina C reactivă	Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
Imunoglobulina E	Confirmarea GEPA			<b>R</b>
Imunoglobuline A, G, M	Excluderea hipoinmunoglobulinemiei pînă la tratamentul cu rituximab și la pacienții cu infecții recurente			<b>O</b>
Anticorpi specifici	ANCA, PR3 – ANCA, MPO - ANCA		<b>R</b>	<b>O</b>
Însămînțarea din nasofaringe	Determinarea prezenței Staphilococcus aureus		<b>R</b>	<b>O</b>
Cercetarea radiologică a cutiei toracice în 2 incidente	Determinarea implicării pulmonilor, pleurei, cordului în proces patologic	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
ECG, EcoCG	Determinarea implicării cordului în proces patologic	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
USG organelor interne	Determinarea implicării organelor interne în proces patologic	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>O</b>
USG articular	Aprecierea severității implicării aparatului locomotor în procesul patologic		<b>R</b>	<b>R</b>
TC (TC spiralată) a pulmonilor	Determinarea precoce a implicării pulmonilor în proces patologic		<b>O</b>	<b>O</b>
Lavașul bronhoalveolar	Excluderea alveolitei fibrozante			<b>R</b>
Cercetarea radiologică a intestinului	Determinarea implicării intestinului în proces patologic			<b>R</b>
FEGDS	Determinarea complicațiilor bolii sau celor medicamentoase		<b>R</b>	<b>R</b>
DEXA	Diagnosticarea osteoporozei secundare	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>O</b>
Biopsia țesuturilor afectate	Pentru confirmarea diagnosticului			<b>R</b>
PET CT	Pentru confirmarea diagnosticului și efectuarea diagnosticului diferențial			<b>R</b>
Consultația specialiștilor – nefrolog, pulmonolog, oftalmolog etc.	Pentru efectuarea diagnosticului diferențial	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>

**Nota: O-obligatoriu, R-recomandabil**

#### ***C.2.2.4. Diagnosticul diferențial [4,6]***

##### **Caseta 8. Diagnosticul diferențial a VAA:**

- Vasculitele secundare în cadrul maladiilor difuze a țesutului conjunctiv (artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, miopatii inflamatorii idiopatice, sindromul Sjogren)
- Sindromul paraneoplasic
- Infecții sistemice, în special endocardita infecțioasă
- Vasculite medicamentos induse (ex. propylthiouracil, alopurinol, hydralazine, cocaine, levamisol)
- Alte vasculite sistemice, inclusiv boala Behcet, arteriita Takayasu, arteriita gigantocelulară, boala Kawasaki, vasculita crioglobulinemică, vasculita IgA asociată și poliarteriita nodoasă
- Afectarea renală, pulmonară, cutanată, neurologică de altă genă (de exemplu, tuberculoză, sarcoidoză, glomerulonefrite etc.)
- Situații ce mimează vasculitele, ex. sindromul antifosfolipidic, embolism cu colesterol, mixoma atrială și altele.

#### ***C.2.2.5. Criteriile de spitalizare***

##### **Caseta 9. Criteriile de spitalizare a pacienților cu VAA:**

- Stabilirea diagnosticului
- Tratament imunosupresiv intensiv parenteral
- Dezvoltarea complicațiilor bolii și/sau a tratamentului aplicat
- Boli concomitente severe/avansate
- Determinarea gradului de incapacitate de muncă

#### ***C.2.2.6. Tratamentul [1,4, 5,9,10]***

##### **Caseta 10. Momentele principale în colaborarea medic-pacient**

- Educația pacienților
- Determinarea comună a scopului propus
- Monitorizarea de sine stătătoare a stării sale (pacientul este învățat se recunoască agravarea simptomelor bolii sau apariția celor noi)
- Control sistematic de către medic a stării actuale a bolii, revederea tratamentului și a respectării de către pacient a recomandărilor efectuate
- Elaborarea planului individual de tratament (se recomandă și familiarizarea cu efectele adverse principale a tratamentului)

##### **Caseta 11. Obiectivele unui management adecvat al VAA**

- Diagnostic precoce
- Inițierea rapidă a tratamentului
- Inducerea precoce ai remisiunii pentru prevenirea leziunilor organice
- Menținerea remisiunii cu posibilitatea unei eventuale anulări al medicației
- Profilaxia toxicității medicamentoase.

##### **Caseta 12. Scopurile tratamentului VAA**

- Micșorarea simptomatologiei
- Prevenirea progresiei și a recidivelor bolii
- Determinarea și tratamentul precoce a complicațiilor
- Minimalizarea disabilității pacienților

##### **Caseta 13. Tratamentul nemedicamentos al VAA**

- Interzicerea vaccinării, cu excepția vaccinării contra gripei și infecției pneumococice
- Dieta hipoalergică, hiposodată
- Evitarea stresului, supraefortului, suprarăcelii
- Metode contraceptive eficiente
- Sanarea focarelor de infecție.

**Tabelul 3. Managementul pacienților cu vasculite ANCA asociate conform recomandărilor EULAR, 2016 [10]**

<b>N/O</b>	<b>Recomandarea</b>	<b>Nivelul recomandării</b>	<b>Gradul recomandării</b>
1.	Se recomandă ca pacienții cu vasculită primară a vaselor mici și medii să fie gestionați de sau în colaborare cu centrele de experți	<b>3</b>	<b>C</b>
2.	O biopsie pozitivă susține puternic diagnosticul de vasculită și să recomandă să însoțească procedura de diagnostic și evaluarea suplimentară pentru pacienții suspecți de vasculită	<b>3</b>	<b>C</b>
3.	Pentru inducerea remisiunii la pacienții nou diagnosticați cu afectări organice severe cu risc vital se recomandă tratamentul combinat cu corticosteroizi și Cyclophosphamidum sau Rituximabum	<b>1 pentru GPA/PAM, 3 pentru GEPA</b>	<b>A pentru GPA/PAM, C pentru GEPA</b>
4.	Pentru inducerea remisiunii la pacienții fără afectări severe organice se recomandă tratamentul combinat cu corticosteroizi și Metotrexatum sau Mycophenolate mofetil	<b>1</b>	<b>B pentru Metotrexat, C pentru Micofenolat mofetil</b>
5.	Pentru recidive majore cu afectări organice severe sau risc vital se recomandă tratamentul combinat, similar tratamentului cazurilor severe noudiagnosticate, cu corticosteroizi și Cyclophosphamidum sau Rituximabum	<b>1 pentru GPA/PAM, 3 pentru EGPA și CYC, 4 pentru GEPA și RTX</b>	<b>A pentru GPA/PAM, C pentru GEPA și CYC, C pentru GEPA și RTX</b>
6.	Plasmafereza este recomandată pacienților cu nivelul seric al creatininei $\geq 500$ mmol/L (5.7 mg/dL) ca rezultatul glomerulonefritei rapid-progresante la cei cu debut recent sau cu recidive. Plasmafereza, la fel, poate fi recomandată în cazurile cu hemoragie alveolară difuză	<b>1</b>  <b>3</b>	<b>B</b>  <b>C</b>
7.	Pentru susținerea remisiunii se recomandă tratamentul combinat cu corticosteroizi în doze mici și unul dintre următorii: Azathioprinum, Rituximabum, Methotrexatum sau Mycophenolate mofetil	<b>1B pentru GPA/PAM 3 pentru GEPA și AZA</b>	<b>A pentru GPA/PAM, C pentru GEPA și AZA</b>
8.	Se recomandă continuarea terapiei de susținere a remisiunii cel puțin 24 luni după obținerea remisiunii	<b>4</b>	<b>D</b>
9.	Pentru pacienții refractari la terapia de inducere a remisiunii se recomandă trecerea de la Cyclophosphamidum la Rituximabum sau de la Rituximabum la Cyclophosphamidum. Acești pacienți trebuie supravegheați în strânsă colaborare sau trimiși la centrele de experți, pentru evaluare și posibila înrolarea în studii clinice	<b>3</b>	<b>C</b>
10.	Se recomandă ca deciziile privind modificarea terapiei în VAA să fie bazate în primul rând pe evaluarea clinică comprehensivă și nu doar testarea ANCA	<b>4</b>	<b>D</b>
11.	Se recomandă investigarea pacienților tratați cu Cyclophosphamidum în caz de hematurie persistentă inexplicabilă	<b>2B</b>	<b>C</b>
12.	Hipoimunoglobulinemia poate fi prezentă după tratamentul cu Rituximabum. Se recomandă testarea nivelelor imunoglobulinelor serice pînă la fiecare cură	<b>3</b>	<b>C</b>

	de Rituximab și la pacienții cu infecții recurente		
13.	Se recomandă evaluarea periodică a riscului cardiovascular la pacienții cu VAA	<b>2B</b>	<b>B</b>
14.	Se recomandă ca pacienților cu VAA să se explice verbal clar despre natura bolii, opțiunile terapeutice, efectele adverse ale tratamentului, despre prognosticul de scurtă și de lungă durată	<b>3</b>	<b>C</b>
15.	Se recomandă că după terapia de inducere a remisiunii, pacienții cu VAA să fie evaluați pentru prezența și impactul comorbidităților asociate cu boala de bază. Pacienții trebuie sfătuiți unde ei pot obține tratamentul sau suportul necesar pentru aceste condiții.	<b>4</b>	<b>D</b>

#### **Caseta 14. Tratamentul de inducere ai remisiunii**

##### **Obligatoriu:**

- Cyclophosphamidum\* oral 2mg/kg/zi (max 200mg/zi) sau pulsterapie parenterală pot induce remisia în vasculitele ANCA asociate. Administrarea pulsterapiei poate fi mai eficientă și mai sigură decât terapia orală, dar pare a fi asociată cu un risc mai mare de recidivă a bolii. Terapia de inducție trebuie continuată până la obținerea unei remisii stabile care se obține de obicei după 3-6 luni. Există mai multe scheme de tratament, pentru pulsurile cu Cyclophosphamidum\*. Grupul EUVAS recomandă un regim de administrare intravenoasă a Cyclophosphamidum\* în doze de 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. Reducerea dozelor de Cyclophosphamidum\* se impune la persoanele vârstnice (<60ani) și la cei cu funcție renală alterată (tabel 5).
- Rituximabum (anticorp antilimfocit B, antiCD20, o doză/săptămână, 4 doze, 375 mg/m<sup>2</sup>) în studii a dovedit că nu este inferior terapiei cu Cyclophosphamidum\* și este chiar superior acesteia în tratamentul recăderilor bolii.
- Glucocorticoizii în combinație cu terapia imunosupresivă, fac parte din toate schemele tratamentului de inducție aplicat în cazul vasculitelor ANCA asociate. Se administrează Prednisolonum sau Metilprednisolonum în doze ≤ 1mg/kg/zi (max 60-80mg/zi). Doza 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 se poate încerca după 15 luni de la inițierea terapiei. Decizia de a iniția corticoterapia cu puls terapia intravenoasă cu Metilprednisolonum (1000mg/zi, 3 zile consecutive) depinde de severitatea bolii; ea va fi continuată cu administrarea orală a glucocorticoidului în doze de 1mg/kg/zi.

##### **Recomandabil:**

- Methotrexatum (oral sau parenteral), în asociere cu glucocorticoizii reprezintă o alternativă mai puțin toxică a Cyclophosphamidum\* pentru inducerea remisiei în vasculitele ANCA asociate fără afectare organică și neamenințătoare de viață. Doza inițială, de 15mg/săpt, dacă este bine tolerată, va fi crescută în următoarele 1-2 luni până la 20-25 mg/săpt. La pacienții cu afectare pulmonară, poate dura mai mult până la obținerea remisiei cu Methotrexatum decât cu Cyclophosphamidum\*. Pacienții tratați cu metotrexat trebuie să beneficieze de suplimentare cu acid folic sau acid folinic. Methotrexatum trebuie monitorizat conform protocoalelor standard.
- Mycophenolate mofetil (2g/zi). Utilizat în studii ce vizau menținerea remisiei, Mycophenolate mofetil este una din opțiunile terapiei remisive alternative în boala refractară.
- 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 Cyclophosphamidum\* și Prednisolonum pentru ameliorarea funcției renale. Nu a fost demonstrată o îmbunătățire a supraviețuirii globale și nu se cunosc beneficiile la pacienții cu o boală renală mai puțin severă. Nu au fost studiate efectele schimbului de plasmă asupra manifestărilor extra-renale.

**Nota:** \*- medicamente care actual nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor din Republica Moldova

### Caseta 15. Tratamentul de menținere a remisiei:

Terapia care menține remisia trebuie continuată cel puțin 24 luni.

#### Obligatoriu:

- **Methotrexatum (20-25mg/kg/săpt)** a fost folosit eficient ca terapie de menținere după obținerea remisiei cu ciclofosamidă (dacă creatinina serică <130μmol/l sau 1,5 mg/dl)
- **Mycophenolate mofetil (2 gr/zi)**
- **Azatioprinum (2mg/kg/zi)** este mai sigură decât ciclofosfamida oral, dar la fel de eficace în prevenirea recăderii timp de 18 luni
- **Rituximabum** (2 doze de 1000 mg la 6 luni)
- **Glucocorticoizii în doze mici**, de obicei în doze zilnice ≤ 10mg (dozele minime necesare care controlează simptomele sistemice)

#### Recomandabil:

- Un punct de controversă în tratamentul AAV este tratamentul cu Sulfamethoxazolum/Trimethoprimum (T/S) 800/160 mg/zi. Unele studii au arătat o reducere a ratei recăderilor la pacienții care au asociat și tratament cu T/S față de cei fără, unele lucrări sugerând o legătură cu statusul de purtător nazal de Stafilococ auriu. T/S a scăzut rata recăderilor la pacienții cu GPA și ca atare este recomandat pacienților cu recăderi frecvente. Totuși, T/S nu poate fi considerat un substitut pentru tratament imunosupresiv. Acesta trebuie luat în considerare pentru profilaxia infecției cu *Pneumocystis carinii* la pacienții sub tratament cu Cyclophosphamidum\* sau alte imunosupresive citostatice.

**Nota:** \*- medicamente care actual nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor din Republica Moldova

### Caseta 16. Tratamentul complicațiilor terapiei VAA

- Indiferent de schema de administrare a pulsurilor de Cyclophosphamidum\* ele trebuie asociate cu medicație antiemetică (Metoclopramidum), Mesnum\* (2-mercaptoethanesulfonat de sodiu), consum crescut de lichide și/sau administrare intravenoasă de fluide. Mesnum\* este benefică și la pacienții care primesc Cyclophosphamidum\* oral continue.
- Monitorizarea Cyclophosphamidum\* trebuie să se facă conform protocoalelor standard. În ambele căi de administrare, este necesară modificarea dozelor sau întreruperea Cyclophosphamidum\* dacă apare leucopenie acută sau dacă leucopenia este progresivă. În caz de leucopenie stabilă, se poate menține un nivel de imunosupresie, dar trebuie monitorizat mai atent (mai des) hemoleucograma. Este încurajată profilaxia împotriva *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut ca *Pneumocystis carinii*) la toți pacienții tratați cu Cyclophosphamidum\*; când nu există contraindicații, cu Sulfamethoxazolum/Trimethoprimum (800/160mg în zilele alternative sau 400/80mg zilnic).
- Ghidurile locale de prevenție a osteoporozei induse de glucocorticoizi trebuie urmărite la toți pacienții.

**Nota:** \*- medicamente care actual nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor din Republica Moldova

#### C.2.2.7. Supravegherea pacienților

### Caseta 17. Supravegherea pacienților cu VAA

- Numărul vizitelor la medic depinde de forma clinică a bolii, frecvența exacerbărilor și gradul de activitate a maladiei
- După exacerbare și după inițierea sau modificarea tratamentului imunosupresiv vizitele la medic se fac peste 2-4 săptămâni
- Pacienții ce administrează tratament imunosupresiv necesită a monitorizare continuă ce privește dezvoltarea efectelor adverse ale medicației (hemoleucograma (monitorizată de 2 ori pe lună) și transaminazele (monitorizate o dată pe lună))
- Pacienții ce administrează tratament per os cu glucocorticosteroizi sunt incluși în grupul de risc pentru osteoporoză (vezi protocolul respectiv).

### C.2.3. Complicațiile vasculitelor ANCA asociate

#### Caseta 18. Complicațiile VAA

- Perforarea septului nazal
- Hemoragie alveolară difuză
- Insuficiență respiratorie acută
- Insuficiență renală
- Insuficiență cardiacă
- Ulcere, necroze, gangrene digitale
- Cecitate
- Surditate
- Hemoragie digestivă
- Accedente cerebrale acute

#### Caseta 19. Complicațiile terapiei VAA:

- Toxicitatea gonadală a imunosupresorilor, în special ai Cyclophosphamidum\*
- Mielotoxicitatea
- Infecții secundare severe
- Cistita hemoragică, indusă de Cyclophosphamidum\*
- Cancer vezicii urinare și alte neoplazii
- Ulcere tractului digestiv
- Hepatotoxicitatea
- Osteoporoză secundară
- Diabet zaharat coerticosteroidindus

*Nota: \*- medicamente care actual nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor din Republica Moldova*

### C.2.4. Stările de urgență

#### Caseta 20. Stări de urgență în VAA:

- Hemoragie alveolară necesită tratament imunosupresiv agresiv. Plasmafereza, la fel, poate fi recomandată în cazurile cu hemoragie alveolară difuză. Pentru a preveni agravarea hemoragiei se recomandă de a folosi ca substituent nu numai albumina, dar și plasmă proaspăt congelată.
- Insuficiență renală rapid-progresantă necesită tratament imunosupresiv agresiv, tratament simptomatic (antihipertensive, diuretice etc.). Plasmafereza este recomandată pacienților cu nivelul seric al creatininei  $\geq 500$  mmol/L (5,7 mg/dL) ca rezultatul glomerulonefritei rapid-progresante la cei cu debut recent sau cu recidive. Hemodializa este rezervată pacienților cu insuficiență renală terminală.
- Afectarea SNC prin accedente cerebrale acute sau meningite (vezi protocoalele respective)
- Pseudotumoare retroorbitală
- Stenoza subglotică necesită rezolvare chirurgicală
- Gangrenele necesită debridare chirurgicală sau amputare, asociată cu terapia vasodilatatorie, antiagregantă, antibacteriană.

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p><b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medic de familie</li> <li>• Asistenta medicului de familie</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonometru</li> <li>• Fonendoscop</li> <li>• Electrocardiograf</li> <li>• Radiograf</li> <li>• Laborator clinic pentru determinarea: hemoleucogramei, urogramei</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniștii canalelor de calciu (Nifedipinum, Amlodipinum)</li> <li>• Diuretice de ansă (Furosemidum, Torasemidum)</li> <li>• Inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei (Enalaprilum, Lisinoprilum și al.)</li> <li>• Inhibitorii receptorilor angiotenzinei II (Eprosartanum, Valsartanum și al.)</li> <li>• Glucocorticosteroizi (Prednisolonum, Metilprednisolonum)</li> <li>• Inhibitorilor pompei protonice (Omeprazolom, Lansoprazolum)</li> <li>• Antiemetice (Metoclopramidum)</li> </ul>
<p><b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medic reumatolog</li> <li>• Medic ORL</li> <li>• Medic pulmonolog</li> <li>• Medic nefrolog</li> <li>• Medic oftalmolog</li> <li>• Medic neurolog</li> <li>• Medic imagist</li> <li>• Medic laborant</li> <li>• Asistente medicale</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonometru</li> <li>• Fonendoscop</li> <li>• Electrocardiograf</li> <li>• Radiograf</li> <li>• Spirograf</li> <li>• Ultrasonograf</li> <li>• Fibrogastroscoop</li> <li>• Laborator clinic pentru determinarea: hemoleucogramei, urogramei, indicilor biochimici</li> <li>• Laborator imunologic</li> <li>• Laborator microbiologic</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniștii canalelor de calciu (Nifedipinum, Amlodipinum)</li> <li>• Diuretice de ansă (Furosemidum, Torasemidum)</li> <li>• Inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei (Enalaprilum, Lisinoprilum, Ramiprilum și al.)</li> <li>• Inhibitorii receptorilor angiotenzinei II (Eprosartan, Valsartan și al.)</li> <li>• Glucocorticosteroizi (Prednisolonum, Metilprednisolonum)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamidum*</li> <li>• Methotrexatum</li> <li>• Inhibitorilor pompei protonice (Omeprazolum, Lansoprazolum)</li> <li>• Antiemetice (Metoclopramidum)</li> <li>• Antibacteriene (antibiotice de spectru larg, Sulfamethoxazolum/Trimethoprimum)</li> </ul>
<b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile de reumatologie ale spitalelor municipale și republicane</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medic reumatolog</li> <li>• Medic nefrolog</li> <li>• Medic ORL</li> <li>• Medic funcționalist</li> <li>• Medic imagist</li> <li>• Medici laboranți</li> <li>• Asistente medicale</li> <li>• Acces la consultații calificate: neurolog, gastrolog, oftalmolog, endocrinolog, pneumolog, chirurg, stomatolog</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonometru</li> <li>• Fonendoscop</li> <li>• Electrocardiograf</li> <li>• Eco-cardiograf cu regim Doppler</li> <li>• Cabinet radiologic</li> <li>• Tomograf computerizat spiralat</li> <li>• Spirograf</li> <li>• Glucometru portabil</li> <li>• Ultrasonograf</li> <li>• Fibrogastroscoop</li> <li>• Laborator clinic pentru determinarea: hemoleucogramei, urogramei, indicilor biochimici</li> <li>• Laborator imunologic</li> <li>• Laborator microbiologic</li> <li>• Serviciul anatomo-patologic cu citologie</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamidum*</li> <li>• Methotrexatum</li> <li>• Glucocorticosteroizii (Prednisolonum, Metilprednisolonum)</li> <li>• Azathioprinum</li> <li>• Mycophenolate mofetil</li> <li>• Rituximabum</li> <li>• Diuretice de ansă (Furosemidum, Torasemidum)</li> <li>• Atagoniștii canalelor de calciu (Nifedipinum, Amlodipinum)</li> <li>• Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (Enalaprilum, Lisinoprilum, Ramiprilum și al.)</li> <li>• Inhibitorii receptorilor a angiotenzinei II (Eprosartanum, Valsartanum)</li> <li>• Blocantele receptorilor H<sub>2</sub> histaminergici (Famotidinum)</li> <li>• Inhibitorii pompei protonice (Omeprazolum, Lansoprazolum)</li> <li>• Antiemetice (Metoclopramidum)</li> <li>• 2-mercaptoethanesulfonat de sodiu (Mesnum*)</li> <li>• Antibacteriene (antibiotice de spectru larg, Sulfamethoxazolum/Trimethoprimum)</li> </ul>

*Nota: \*- medicamente care actual nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor din Republica Moldova*



## E. INDICATORI DE PERFORMANȚĂ CONFORM SCOPURILOR PCN

No	Scopurile protocolului	Indicatori	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori numărul pacienților cu VAA, care <i>beneficiază de educație în domeniul vasculitelor ANCA asociate</i> în instituțiile medico-sanitare	Ponderea pacienților cu VAA veniți în instituțiile medico-sanitare pe parcursul ultimilor 3 luni cărora în mod documentat li s-a oferit informație în domeniul <i>vasculitelor ANCA asociate</i> (discuții, ghidul pacientului cu VAA etc.) în %	Numărul pacienților cu VAA veniți în instituțiile medico-sanitare pe parcursul ultimilor 3 luni cărora în mod documentat li s-a oferit informație în domeniul <i>vasculitelor ANCA asociate</i> (discuții, ghidul pacientului cu SS etc.) pe parcursul ultimului an $\times 100$	Numărul total de adresări în instituțiile medico-sanitare pe parcursul ultimilor 3 luni a pacienților cu diagnostic confirmat de VAA, pe parcursul ultimului an
2.	A spori ponderea pacienților prin VAA <i>cu diagnosticul precoce de vasculite ANCA asociate</i>	Ponderea pacienților cu diagnosticul precoce de <i>vasculite ANCA asociate</i> în %	Numărul pacienților cu diagnostic confirmat de VAA la care diagnosticul a fost stabilit în primele 6 luni de la apariția simptomelor pe parcursul ultimului an $\times 100$	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de VAA, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an
3.	A spori <i>calitatea examinării clinice și paraclinice</i> a pacienților cu VAA	Ponderea pacienților cu VAA cărora li s-a efectuat volumul necesar de examinări clinico-paraclinice cum pentru stabilirea diagnosticului de <i>vasculite ANCA asociate</i> așa și pentru evaluarea dinamică a bolii în %	Numărul pacienților cu VAA cărora li s-a efectuat volumul necesar de examinări clinico-paraclinice cum pentru stabilirea diagnosticului de <i>vasculite ANCA asociate</i> așa și pentru evaluarea dinamică a bolii pe parcursul ultimului an $\times 100$	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de VAA, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an
4.	A spori numărul de pacienți cu VAA <i>la care boala este tratată adecvat și complex</i>	Ponderea pacienților cu VAA la care boala a fost tratată adecvat și complex în %	Numărul de pacienți cu VAA la care boala a fost tratată adecvat și complex pe parcursul ultimului an $\times 100$	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de VAA, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an

## ANEXE

### Anexa 1. Scorul Birmingham pentru gradul de activitate al vasculitelor (versiunea 3) [7]

Nume:

Data nașterii:

Scor total:

Evaluator:

Data evaluării:

Bifați 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/înrautățită în primele 4 săptămâni), vă rugăm să bifați "BOALĂ PERSISTENTĂ" în dreapta jos.		
Este prima evaluare a pacientului?			Da <input type="radio"/> Nu <input type="radio"/>		
		Fără <input type="radio"/>	Boală activă <input type="radio"/>		
				Fără <input type="radio"/>	Boală activă <input type="radio"/>
1. Manifestări generale		<input type="radio"/>		6. Cardiovascular	
Mialgii			<input type="radio"/>	Lipsa pulsului	
Artralгии/artrite			<input type="radio"/>	Boală valvulară	
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$			<input type="radio"/>	Pericardită	
Scădere în greutate $\geq 2\text{kg}$			<input type="radio"/>	Dureri cardiace ischemice	
				Cardiomiopatie	
				Insuficiență cardiacă congestivă	
2. Manifestări cutanate		<input type="radio"/>		7. Abdominal	
Infarct			<input type="radio"/>	Peritonită	
Purpură			<input type="radio"/>	Diaree cu sângerare	
Ulcer			<input type="radio"/>	Durere abdominală ischemică	
Gangrene			<input type="radio"/>		
Alte vasculite cutanate			<input type="radio"/>		
3. Mucoase/Ochii		<input type="radio"/>		8. Renal	
Ulcere bucale			<input type="radio"/>	Hipertensiune	
Ulcere genitale			<input type="radio"/>	Proteinurie $>1+$	
Anexite			<input type="radio"/>	Hematurie $\geq 10/$	
Exoftalmie semnificativă			<input type="radio"/>	Creatinină serică 125-249 $\mu\text{mol/L}$	
Sclerită/Episclerită			<input type="radio"/>	Creatinină serică 250-499 $\mu\text{mol/L}$	
Conjunctivită/Blefarită/Keratite			<input type="radio"/>	Creatinină serică $\geq 500 \mu\text{mol/L}$	
Vedere încețoșată			<input type="radio"/>	Creșterea creatininei serice $>30\%$ sau	
Orbire bruscă			<input type="radio"/>	scăderea clearance-ului la creatinină	
Afecțiuni retiniene (vasculită/tromboză/exsudat/hemoragii)			<input type="radio"/>	$>25\%$	
4. ORL		<input type="radio"/>		9. Sistem nervos	
Sângerări nazale/cruste/ulcere/granuloame			<input type="radio"/>	Cefalee	
Afecțarea sinusurilor paranazale			<input type="radio"/>	Meningită	
Stenoză subglotică			<input type="radio"/>	Stare confuzională	
Surditate de transmisie			<input type="radio"/>	Convulsii (nedatorate hipertensiunii)	
Surditate neurosenzorială			<input type="radio"/>	Accident vascular cerebral	
				Leziuni ale măduvei spinării	
				Paralizie de nervi cranieni	
				Neuropatie senzorială periferică	
				Mononevrita multiplex	
5. Respirator		<input type="radio"/>		10. Altele	
Wheezing			<input type="radio"/>	a.	
Noduli sau cavități			<input type="radio"/>	b.	
Pleurezie			<input type="radio"/>	c.	
Infiltrate			<input type="radio"/>	d.	

Afectare endobronșică Hemoptizie masivă/hemoragie alveolară Insuficiență respiratorie	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	BOALĂ PERSISTENTĂ (bifați aici dacă toate anomaliile sunt din cauza bolii persistente)	<input type="checkbox"/>
--	---	---	--------------------------

**Notă:** Scorul Birmingham de Activitate al Vasculitelor (BVAS) este un formular de măsurare a activității bolii, împărțit în 9 categorii principale (semne generale, cutanate, mucoase și ochi, ORL, pulmonar, cardiovascular, abdominal, renal, sistem nervos și altele), în fiecare dintre ele fiind incluse semne și simptome specifice de afectare vasculitică a aceluși organ.

Se punctează fiecare semn/ simptom caracteristic, cu un punctaj maxim care poate fi dat pentru fiecare compartiment în parte. Acest scor ne arată nivelul de afectare la momentul diagnosticului și ajută urmărirea evoluției în timp a pacientului și compararea acestei evoluții cu a altor pacienți.

## Anexa 2. Recomandări privind utilitatea clinică a testării ANCA anticorpilor

- Se recomandă testarea combinată prin imunofluorescență și ELISA pentru determinarea anticorpilor contră PR3 și MPO. Pozitivarea izolată (fără manifestări clinice) nu confirmă diagnosticul de VAA
- Chiar și cu testarea riguroasă nu toți pacienții cu VAA pozitivează ANCA anticorpilor. ANCA anticorpilor sunt pozitivi la 90-95% dintre pacienții cu forma sistemică ai GPA, la 70-80% dintre cei cu forma limitată ai GPA, la 70% dintre pacienții cu PAM, la 40-50% dintre cei cu GEPA și la 70-80% dintre pacienții cu vasculite limitate renale
- La persoanele cu maladii sistemice (care pot mima VAA), în special infecțiile, malignitățile și maladii reumatice sistemice poate fi observată pozitivarea ANCA anticorpilor
- Cu toate că ambele metode (imunofluorescență și ELISA) sunt recomandate pentru testarea ANCA anticorpilor, ELISA este considerată ca având o specificitate mai înaltă
- Nu se recomandă ca aprecierea activității bolii și deciziile terapeutice să depindă de titrurile ANCA anticorpilor.

## Anexa 3. Ajustarea dozelor de ciclofosfamidă în pulsterapie în dependență de vârsta și funcția renală

Vârsta (ani)	Creatinina 1,7-3,4 mg/dl	Creatinina 3,4-5,6 mg/dl
<60	15 mg/kg/puls	12,5 mg/kg/puls
60-70	12,5 mg/kg/puls	10 mg/kg/puls
>70	10 mg/kg/puls	7,5 mg/kg/puls

## Anexa 4. Medicamentele principale folosite în tratamentul VAA

Exemple de medicamente	Dozaj	Doza zilnică	Numărul de administrări zilnice
Cyclophosphamidum*	50, 100, 200, 500 și 1000 mg	50-1000 mg/zi	1-2
Methotrexatum	2,5 și 10 mg	7,5-15 mg/săpt.	1-4 ori pe săptămână
Prednisolonum	1,5, 10 mg 25, 30, 40 mg	2,5-100 mg	1-2
Metilprednisolonum	4, 16, 32, 100 mg 8, 20, 40, 100, 125,	2-1000 mg	1-2

	250, 500 și 1000 mg		
Rituximabum	10 mg/ml	o doză/săptămână, 375 mg/m <sup>2</sup>	4 doze
Mofetil micofenolat	250, 500 mg	1000-2000 mg	2
Nifedipinum	10, 20 mg	10-30 mg/zi	3
Amlodipinum	5, 10 mg	5-20 mg/zi	1
Enalaprilum	2,5, 5, 10, 20 mg	5-40 mg/zi	2
Lizinoprilum	5, 10, 20 mg	5-20 mg/zi	1
Losartanum	12,5, 50 mg	12,5-100 mg/zi	1
Eprosartanum	400 mg	400-800 mg	1

*Nota: \*- medicamente care actual nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor din Republica Moldova*

#### **Anexa 5. Formular de consultație la medicul de familie pentru pacienții cu VAA**

<b>Factorii evaluați</b>	<b>Data</b>	<b>Data</b>	<b>Data</b>	<b>Data</b>
<b>Prezența ulcerelor nazale, bucale</b>				
<b>Dispnea (st. după NYHA)</b>				
<b>Hemoptizie (da/nu)</b>				
<b>Hematurie (da/nu)</b>				
<b>Temperatura corpului (°C)</b>				
<b>Masa corporală (kg)</b>				
<b>Diureza (ml/24ore)</b>				
<b>Erupții cutanate (da/nu)</b>				
<b>Evenimente infecțioase (da/nu)</b>				
<b>FCC (bătăi/minut)</b>				
<b>TA (mm Hg)</b>				
<b>Hemoleucograma</b>				
<b>VSH, PCR</b>				
<b>Sumarul de urină</b>				
<b>Ureea (mmol/l)</b>				
<b>Creatinina (mmol/l)</b>				
<b>Transaminazele (mmol/l)</b>				
<b>Glicemia</b>				
<b>ANCA</b>				
<b>Radiografia cutiei toracice în 2 incidente</b>				
<b>ECG</b>				

## **Anexa 6. Ghidul pacientului cu vasculitele ANCA asociate**

### ***Vasculitele ANCA asociate la adult (ghid pentru pacienți)***

#### **Cuprins**

Asistența medicală de care trebuie să beneficia

Vasculitele sistemice

Diagnosticarea vasculitelor sistemice

Tratamentul vasculitelor sistemice

#### **Introducere**

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu vasculitele ANCA asociate în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile adresate atât persoanelor cu vasculitele ANCA asociate, cât și membrilor familiei acestora sau celor ce doresc să afle mai multe despre această boală.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate. Nu sunt descrise în detalii maladia în sine sau analizele și tratamentul necesar. Aceste aspecte le puteți discuta cu cadrele medicale: medicul de familie, asistentă medicală. În ghid veți găsi exemple de întrebări pe care le puteți adresa pentru a obține mai multe explicații. Sunt prezentate, de asemenea, unele surse suplimentare de informații și sprijin.

#### **Indicațiile din ghidul pentru pacienți acoperă:**

- Modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are vasculite ANCA asociate
- Modul în care factorii stilului de viață și a mediului înconjurător pot să influențeze evoluția vasculitelor ANCA asociate
- Prescrierea medicamentelor pentru tratarea vasculitelor ANCA asociate
- Modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu vasculite ANCA asociate.

#### **Asistența medicală de care trebuie să beneficiați**

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să ia în considerație necesitățile și preferințele Dvs. personale și aveți dreptul să fiți informați pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate și înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este vasculită sistemică și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Informația pe care o primiți de la cadrele medicale trebuie să includă detalii despre posibilele avantaje și riscuri ale diferitor tratamente. Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați, precum și informațiile pe care le primiți despre acestea, trebuie să ia în considerație toate necesitățile religioase, etnice sau culturale pe care le puteți avea. Trebuie să se ia în considerație și alți factori suplimentari, cum sunt dezabilitățile fizice sau de citire, problemele de vedere sau auz sau dificultățile de citire sau vorbire.

#### **Vasculitele sistemice**

Vasculita este un termen general care se referă la inflamarea vaselor de sânge. Când vasele de sânge devin inflamate, fie pereții acestora se subțiază, fie vasele de sânge se îngroașă ori se îngustează. Vasculita poate afecta persoane de orice vârstă, dar există anumite tipuri de vasculita prezente mai des în cazul unor categorii de persoane. Vasculitele ANCA asociate afectează persoane de vârstă medie, dar și pe cei tineri și vârstnici. Cel mai des întâlnite forme de vasculite se pot limita doar la anumite organe. Exemplele includ vasculita care afectează pielea, ochiul, creierul sau anumite organe interne. Vasculitele ANCA asociate preferențial afectează plămânii și rinichii.

În general, cauzele vasculitelor rămân necunoscute. Există, totuși, presupuneri că cauzele își pot avea originea în unele infecții recente sau în curs, cum ar fi cele provocate de anumite virusuri. Ocazional, o reacție alergică la un anumit medicament poate declanșa vasculita. De asemenea, uneori, poate fi legată de alte boli ale sistemului imunitar pe care pacientul le-a avut în ultimele luni ori chiar în ultimii ani. De exemplu, ar putea fi o complicație a artritei reumatoide, a lupusului sau a sindromului Sjogren.

Vasculita poate fi, uneori, o afecțiune foarte gravă. Peretele vasului de sînge poate deveni atît de slab încat să se rupă, ceea ce provoacă sîngerari. Dacă un vas de sînge se inflamează, alimentarea cu sînge a zonei din corp pe care o deservește poate fi blocata partial sau chiar complet. Deoarece vasculita poate aparea în orice parte a corpului, orice țesut sau organ poate fi afectat.

Simptomele posibile difera extrem de mult, deoarece pot fi afectate organe foarte diferite ale corpului. De exemplu, dacă este implicată pielea, poate exista o erupție. Dacă pierderea vascularizatiei se produce la nivelul sistemului nervos, poate aparea o senzație de pierdere a simțurilor, iar apoi una de slabiciune musculară. Vasculita în creier poate provoca un accident vascular cerebral, iar în cazul vasculitei la inima se poate ajunge la un atac de cord. Inflamația vaselor de sînge din rinichi ar putea duce la anomalii, ce pot fi depistate doar cu ajutorul testelor de urina. Se poate ajunge, progresiv, pînă la insuficiența renală. Alteori, simptomele pot fi la fel de generale ca la multe alte afecțiuni – febra, pierderea poftei de mîncare, scădere în greutate, lipsa energiei.

#### **Măsuri de caracter general care previn apariția complicațiilor bolii:**

- Evitarea expunerii la frig și raze ultraviolete
- Protecție împotriva stresului emoțional
- Încetarea fumatului, alcoolului.

#### **Instruire și echipament**

Medicii de familie și asistentele medicale trebuie să fie instruiți cum să examineze un pacient cu vasculită sistemică.

#### **Diagnosticarea vasculitelor sistemice**

Medicul de familie sau reumatologul va stabili diagnosticul de vasculită sistemică și va aprecia severitatea bolii în baza rezultatelor examenului clinic și a rezultatelor testelor de laborator pe care le va indica obligator tuturor pacienților.

#### **Testele și analizele obligatorii**

Analizele trebuie să includă analize de sînge (generală, biochimică și imunologică), de urină. Radiografia cutiei toracice la fel va fi o parte componentă în stabilirea diagnosticului. Medicul va decide și necesitatea efectuării tomografiei computerizate și a lavajului bronhoalveolar. Mai este necesar efectuarea electrocardiografiei, ecocardiografiei, ultrasonografiei organelor interne, uneori cercetării radiologice a intestinului.

**După obținerea rezultatelor testelor și analizelor** medicul de familie sau reumatologul trebuie se discute datele obținute și să vă comunice modalitățile de tratament.

#### **Tratamentul medicamentos**

Tratamentul vasculitei depinde în întregime de diagnostic și de organele afectate. Tratamentul consta, în general, în medicamente cu corticosteroizi. Se folosește și alte imunosupresoare (ciclofosfamida, metotrexat etc.). Scopul acestui tip de terapie este de a suprima răspunsul imun anormal care a dus la deteriorarea vaselor de sînge. Succesul tratamentului este înșă strict legat de promptitudinea diagnosticului, dar și de monitorizarea atenta a eventualelor efecte secundare nedorite de la medicamente.

Informație despre boala Dumneavoastră puteți obține și pe site-urile următoare:

- [www.apaa.ro/](http://www.apaa.ro/) - Asociația pacienților cu boli autoimune
- [www.niams.nih.gov](http://www.niams.nih.gov) - National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases
- [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)-American College of Rheumatology
- [www.medguru.ro](http://www.medguru.ro)- portal medical

**Anexa 7. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU  
PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL "VASCULITE ANCA ASOCIATE LA ADULT"**

<b>FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC STANDARDIZAT "VASCULITE ANCA ASOCIATE LA ADULT"</b>		
	<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Numărul de înregistrare a pacientului din "Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e"	
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
6	Mediul de reședință	0=urban; 1=rural; 9=nu știu.
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat.
9	Numele medicului curant	
10	Categoria Vasculitelor ANCA asociate la adult	Granulomatoza cu poliangiită = <b>1</b> ; Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită = <b>2</b> ; Poliangiita microscopică = <b>3</b> .
<b>INTERNAREA</b>		
11	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
12	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
13	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
14	Secția de internare	Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2;
15	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea stării generale a pacientului	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
16	Evaluarea semnelor critice clinice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	Anamneza	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
18	Examenul fizic , incluzând evaluarea statutului funcțional	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Investigații paraclinice	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Activitatea VS	Boală activă =1; remisiune=2; recidivă= 3; boală refractară= 4
21	Aprecierea scorului de activitate al VS Birmingham	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
22	Aprecierea factorilor de risc	Au fost estimați după internare: nu = 0; da = 1
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR (pentru HCAP)</b>		
23	Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
24	Pacienții internați programat cu îndreptare de la CMF	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>		

25	Tratament cu steroizi	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26	Tratament imunosupresant	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
27	Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
28	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
29		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
<b>DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE</b>		
30	Decesul în spital	Nu = 0; Deces al persoanei cu VS = 1; Deces favorizat de VS= 2; Alte cauze de deces = 3; nu se știe = 9

## BIBLIOGRAFIE

1. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54:1153–60.
2. Homma S, Suzuki A, Sato K. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 667–71.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013; 65:1–11.
4. Merkel P, Mahr A. *Vasculities in Rheumatology*, edited by Marc C. Hochberg, 6th edition, Mosby-Elsevier, 2015, p.1271-1368.
5. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. doi:10.1093/rheumatology/ket445.  
[www.rheumatology.oxfordjournals.org](http://www.rheumatology.oxfordjournals.org)
6. Rahmattulla C, de Lind van Wijngaarden RA, Berden AE, et al. Renal function and ear, nose, throat involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prospective data from the European Vasculitis Society clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54:899–907.
7. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:899–905.
8. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:100–9.
9. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14:73.
10. Yates M, Watts R, Bajema M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 0:1–12.  
doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133.  
<http://ard.bmj.com/content/early/2016/06/23/annrheumdis-2016-209133.full.pdf+html>