

## CUPRINS

Introducere.....	2
Partea teoretică.....	3
Scopul și obiectivele studiului.....	3
Material și metodă-considerații generale.....	4
Rezultate și Discuții.....	8
Concluzii.....	15
Bibliografie selectivă.....	18

**Cuvinte cheie: artrita idiopatică juvenilă, modalitate de debut, diagnostic precoce, tratament stadializat**

## INTRODUCERE

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) este cea mai frecventă boală reumatică pediatrică, având o incidență care variază între 0,8 și 22 la 100.000 de copii. AIJ poate determina importante morbidități cronice incluzând hipotrofia ponderală, întârzierea pubertății, afectarea mobilității articulare și în final ankiloză. De asemenea, este asociată cu numeroase complicații, cum ar fi pericardita, pleurezia, osteopenia, amiloidoza, sindromul de activare macrofagică și cea mai importantă, uveita<sup>[1]</sup>.

Evoluția formelor de AIJ este imprevizibilă, de cele mai multe ori este ondulantă, perioadele de activitate fiind despărțite prin perioade de remisiune. Artrita persistă și la vârsta adultă, continuând să determine durere, impotență funcțională și dizabilitate.

Dezvoltarea normală a copiilor cu AIJ reprezintă obiectivul fundamental al medicilor. Acesta presupune un control eficient al bolii printr-un diagnostic precoce, din primele stadii ale bolii, și un tratament prompt adecvat subtipului de boală. Medicul trebuie să evalueze permanent procesul inflamator, prezența complicațiilor, eficacitatea tratamentului, precum și impactul psihosocial al bolii și al tratamentului asupra copilului și familiei<sup>[2]</sup>.

Rezultatele studiilor din ultimii ani sugerează că tratamentul precoce și agresiv cu *DMARD* (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) poate întârzia sau opri apariția eroziunilor și poate crește probabilitatea de intrare în remisiune. Terapia farmacologică optimă implică recunoașterea subtipurilor de boală, care au etiologie, patologie, prognostic și răspuns diferit la tratament<sup>[2]</sup>.

Pe de altă parte, clinica Artritei Idiopatice Juvenile este polimorfă, mimând în stadiile inițiale afecțiuni mai mult sau mai puțin grave, existând riscul ca diagnosticul de certitudine să se stabilească în al doilea timp, uneori la ani distanță de debutul bolii.

Astfel, o mai bună evaluare de la primele semne de boală, ce se poate realiza cu prilejul primelor internări, va conduce la un diagnostic corect și complet, permițând instituirea celui mai adecvat tratament pentru tipul de AIJ.

Considerăm că modalitatea de debut și evoluția a AIJ prezintă un interes deosebit atât pentru medicul practician pediatru sau reumatolog, cât și pentru domeniul cercetării acestei boli, reprezentând o motivație pentru dorința de a studia aceste aspecte ale afecțiunii.

Acest studiu furnizează informații cu aplicabilitate practică, care urmăresc stabilirea conduitei terapeutice în funcție de profilul copilului cu AIJ (stabilit pe baza modalității de debut, predispoziției genetice, tabloului clinic și paraclinic) și de evoluția ulterioară a cazului. Scopul este de a crește calitatea sistemului de evaluare a persoanelor cu AIJ și, implicit, a conduitei terapeutice, tema centrală constând în aprecierea impactului modalității de debut asupra evoluției ulterioare a AIJ.

## **PARTEA TEORETICĂ**

Este consacrată analizei cunoștințelor actuale din literatura de specialitate care vizează definiția și clasificarea AIJ, epidemiologia și etiopatologia, manifestările clinice și explorările paraclinice, diagnosticul pozitiv și diferențial, evoluțiile și complicațiile bolii. Un capitol special este dedicat terapiei artritei juvenile, începând cu antiinflamatoarele nesteroidiene și steroide, medicația remisivă și biologică, dieta și fizioterapia, terapia ocupațională și psihoterapia, precum și tratamentul stadial al diferitelor subgrupe de AIJ.

## **SCOPUL ȘI OBIECTIVELE LUCRĂRII**

Scopul lucrării constă în eficientizarea diagnosticului de artrită idiopatică juvenilă (AIJ), prin studierea particularităților clinice, imunologice, radiologice și a evoluției bolii în funcție de tratamentul de fond instituit.

### **Obiective:**

1. Analiza factorilor epidemiologici (date demografice, antecedente personale fiziologice, alți factori declanșatori) la pacienții cu AIJ.
2. Analiza clinico-biologică și evolutivă a pacienților cu AIJ.
3. Impactul modalității de debut în AIJ asupra evoluției pacienților.
4. Analiza terapiei administrate pacienților cu AIJ.

## **MATERIAL ȘI METODĂ – considerații generale**

Lotul studiat a cuprins un număr de 173 de pacienți, internați în perioada 2000-2009 în Clinicile de Pediatrie din Craiova, Tîrgu-Jiu, Rîmnicu Vîlcea, și în perioada 2000-2006 la Institutul de Ocrotire a Mamei și Copilului „Alfred Rusescu” București. Studiul a fost clinicostatistic retrospectiv în perioada 2000-2004, prin selectarea datelor din foile de observație și din fișele de urmărire, și prospectiv în perioada 2005-2010.

### **Substudiul I**

Lotul a inclus 173 de pacienți aflați în evidența Clinicilor de Pediatrie din Craiova, Tîrgu-Jiu, Rîmnicu Vîlcea și a Institutului de Ocrotire a Mamei și Copilului „Alfred Rusescu” București. Substudiul I a avut un caracter mixt: retrospectiv pentru perioada 01/01/2000-31/12/2004, prin selectarea datelor din foile de observație și din fișele de urmărire, și prospectiv pentru perioada 2005-2010.

Pacienții cu AIJ au fost selectați după criteriile ILAR: a) Artrita sistemică; b) Oligoartrita persistentă; c) Oligoartrita extensivă; d) AIJ poliarticulară seropozitivă; e) AIJ poliarticulară seronegativă; f) Artrita asociată entezitei; g) Artrita psoriazică; h) Artritele nediferențiate.

Lotul total a fost împărțit, în funcție de forma de AIJ, în:

- pacienți cu forma de artrită nediferențiată
- pacienți cu forma sistemică
- pacienți cu forma oligoarticulară extensivă
- pacienți cu forma oligoarticulară persistentă
- pacienți cu forma poliarticulară seropozitivă
- pacienți cu forma poliarticulară seronegativă
- pacienți cu spondilartropatie

Substudiul I a urmărit:

1. Analiza factorilor epidemiologici (date demografice, antecedente personale fiziologice, alți factori declanșatori) la pacienții cu AIJ.
2. Analiza clinico-biologică și evolutivă a pacienților cu AIJ.

### 3. Analiza terapiei administrate pacienților cu AIJ.

#### **Criterii de selecție a pacienților**

##### Criterii de includere în studiu:

- acordul pacientului de participare;
- vârsta 16 ani;
- pacienții să fie diagnosticați cu artrită idiopatică juvenilă conform criteriilor ILAR (Liga Internațională contra reumatismului) de la Durban din 1997, revizuite la Edmonton în 2001.

##### Criterii de excludere:

- *pentru artrita sistemică:* a) alte boli cu manifestări sistemice; b) psoriazis sau anamneza familială pozitivă la rudele de grad I; c) artrita la un băiat cu HLA-B27 pozitiv mai mare de 6 ani; d) spondilita ankilozantă, artrita asociată cu entezita, sacroileita asociată cu boala inflamatorie a intestinului, sindrom Reiter sau anamneza familială pozitivă pentru acestea; e) FR pozitiv la două determinări succesive.
- *pentru artrita pauciarticulară:* a) cazurile cu istoric familial de psoriazis; b) istoric familial pozitiv pentru HLA-B27; c) cazurile cu factor reumatoid pozitiv; d) cazurile cu criterii de AIJ sistemică; e) spondilita ankilozantă, artrita asociată cu entezita, sacroileita asociată cu boala inflamatorie a intestinului, sindrom Reiter sau anamneza familială pozitivă pentru acestea.
- *pentru artrita psoriazică:* a) prezența factorului reumatoid; b) prezența AIJ sistemice; c) spondilita ankilozantă, artrita asociată cu entezita, sacroileita asociată cu boala inflamatorie a intestinului, sindrom Reiter sau anamneza familială pozitivă pentru acestea; d) artrita la un băiat cu HLA-B27 pozitiv mai mare de 6 ani.
- *pentru artrita poliarticulară FR pozitivă:* a) psoriazis sau anamneza familială pozitivă la rudele de grad I; b) prezența AIJ sistemice; c) spondilita ankilozantă, artrita asociată cu entezita, sacroileita asociată cu boala inflamatorie a intestinului, sindrom Reiter sau anamneza familială pozitivă pentru acestea; d) artrita la un băiat cu HLA-B27 pozitiv mai mare de 6 ani.
- *pentru artrita poliarticulară FR negativă:* a) cazurile cu istoric familial de psoriazis; b) istoric familial pozitiv pentru HLA-B27; c) cazurile cu factor reumatoid pozitiv; d) cazurile cu criterii de AIJ sistemică; e) spondilita ankilozantă, artrita asociată cu entezita, sacroileita asociată cu boala inflamatorie a intestinului, sindrom Reiter sau anamneza familială pozitivă pentru acestea.
- *pentru artrita asociată entezitei:* a) prezența factorului reumatoid; b) prezența AIJ sistemice; c) psoriazis sau anamneza familială la rudele de grad I.

## **Substudiul II**

Substudiul II a fost prospectiv, desfășurat în perioada 01/01/2005- 01/01/2010, pe 3 loturi de pacienți din cele trei categorii mai frecvente de forme AIJ:

- Lotul S – 15 pacienți cu forma sistemică de AIJ;
- Lotul P – 15 pacienți cu forma poliarticulară de AIJ;
- Lotul O – 15 pacienți cu forma oligoarticulară de AIJ.

Pacienții cu AIJ au fost selectați după criteriile ACR, la care au fost evaluați factorii clinici, de laborator și radiologici de la debutul bolii.

Substudiul II a urmărit impactul modalității de debut în AIJ asupra evoluției pacienților.

Reevaluarea pacienților s-a efectuat la 1 an, 2 ani și 3 ani, după un protocol special, care a inclus aprecierea stării generale, gradul de activitate al bolii, afectarea articulară conform statusului funcțional sau modificărilor radiologice.

### **Parametrii monitorizați**

Diagnosticul de artrită juvenilă a fost sugerat de anamneză, examenul clinic și confirmat de investigațiile de laborator, astfel încât toți pacienții s-au supus criteriilor ILAR de la Durban din 1997 revizuite la Edmonton în 2001.

Prin **anamneza** pacienților am urmărit:

- parametri demografici și antropometrici: vârstă, sex, mediu de proveniență;
- antecedente heredo-colaterale semnificative: poliartrită reumatoidă, reumatism articular acut, spondilită anchilozantă, psoriazis, sacroileită, uveită etc.;
- antecedente personale fiziologice: greutatea la naștere, durata alimentației la sân;
- antecedente personale patologice: infecții repetate în primii ani de viață, factor declanșator;
- simptomatologie: artralgiile, numărul articulațiilor dureroase, numărul articulațiilor tumefiate, numărul articulațiilor cu mișcări limitate, durata redorii articulare matinale, astenia fizică, slăbiciune musculară, prezența manifestărilor extrarticulare;
- am utilizat, de asemenea, alte date obținute anamnestic: vârsta pacienților la care a debutat boala și vechimea afecțiunii, prezența bolilor asociate și a manifestărilor extraarticulare (elemente susținute prin investigații paraclinice), medicația anterioară.

La **examenul obiectiv** am evidențiat: starea generală, curbele termică și ponderală, numărul articulațiilor dureroase, numărul articulațiilor tumefiate, numărul articulațiilor cu mișcări limitate, numărul articulațiilor cu anchiloză, prezența manifestărilor extraarticulare (astenia, slăbiciunea musculară, adenopatiile, hepatomegalia / splenomegalia, mialgiile, hipo/atrofia musculară, rashul, uveita, noduli subcutanați, pleurezia, pericardita, afectarea tendoanelor), evaluarea statusului funcțional, starea neuro-psihică.

**Explorările paraclinice** efectuate la pacienții luați în studiu au fost:

**A. biologice și biochimice:** hemograma completă (hemoglobina=Hb, indici eritrocitari, leucocite, trombocite), reactanți de fază acută (VSH, CRP, fibrinogen), electroforeza proteinelor serice;

**B. determinări imunologice:** factorul reumatoid (FR), anticorpii antinucleari (AAN), imunograma, complementul seric, tipizare HLA;

**C. Alte analize serologice și biochimice :** transaminazele, ureea, creatinina, examenul sumar de urină, hipocalcemia, sideremia.

**D. imagistice:** examenul radiologic al articulațiilor afectate, radiografia pulmonară, ecografia abdominală, ecografia musculoscheletală, ecografia cardiacă, scintigrafia articulară, rezonanța magnetică nucleară, tomografia computerizată craniană.

**E. Alte investigații:** examen oftalmologic, puncția articulară, EKG, examen cardiologic.

**Evaluarea activității bolii** s-a realizat utilizând indicele DAS28.

**Evaluarea capacităților funcționale** s-a efectuat cu ajutorul indicelui CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) și a clasificării Steinbroker.

**Evaluarea distrucției articulare și extraarticulare** s-a efectuat utilizând indicele JADI-A, respectiv JADI-E.

### **Analiza statistică**

Analiza statistică a datelor a urmat protocolul unui studiu clinic observațional și a fost efectuată cu ajutorul programului EpiInfo (CDC Atlanta).

Analiza s-a realizat atât la nivelul lotului global, cât și pe loturi de interes, în raport cu obiectivele studiului. Compararea diferențelor între două grupuri s-a făcut folosind testul *t*-Student, pentru loturile ce provin din distribuții normale, sau testul nonparametric Mann-Witney *U*, atunci când presupunerea distribuției normale nu a fost plauzibilă. Pentru compararea între

trei sau mai multe grupuri s-a folosit analiza de varianță (ANOVA) pentru variabilele distribuite normal, respectiv testul nonparametric Kruskal-Wallis, în cazul variabilelor fără distribuție normală. Variabilele calitative au fost descrise prin frecvența absolută sau procentuală. Compararea între grupuri s-a realizat prin testul  $\chi^2$  sau Fischer exact.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Artrita idiopatică juvenilă înglobează o serie de procese patologice care au o caracteristică comună: artrita inflamatorie persistentă timp de minim 6 săptămâni fără o cauză cunoscută.

În România, incidența AIJ în 2004 a fost de 9,12/100.000 de locuitori<sup>[3]</sup>. În studiul de față s-a constatat un trend ondulatoriu al incidenței AIJ, astfel nivelul maxim a fost atins în 2007 (27 pacienți – 15,6%), aproximativ egal cu cel din 2001 și 2006 (26 pacienți – 15%).

Trecând în revistă studiile în domeniu, forma sistemică are o pondere de 10-20%, forma poliarticulară seronegativă de 20%, forma poliarticulară FR+ 5%, forma oligoarticulară 30-40%, artrita asociată entezitei 10-15%, iar artrita nediferențiată 10%<sup>[4]</sup>.

Rezultatele studiului în ceea ce privește diferitele tipuri de AIJ se corelează parțial cu rezultatele altor studii. Astfel, forma sistemică a fost atestată la 15% dintre pacienți, forma poliarticulară seronegativă la 27,2%, forma poliarticulară FR+ la 4,6%, forma oligoarticulară extensivă 5,2%, forma oligoarticulară persistentă la 42,8%, spondilartropatiile la 3,5% din cazuri, iar artrita nediferențiată 1,7%.

AIJ afectează cu preponderență sexul feminin, dar variază în funcție de forma de AIJ. Astfel, în forma pauciarticulară și în forma poliarticulară, sex ratio este 3:1<sup>[4]</sup>. În contrast, frecvența este egală în forma sistemică<sup>[5]</sup>, iar în spondilartropatii prezintă o preponderență a băieților cu sex ratio = 9:1. Datele din studiu arată că fetele au fost de 1,2 ori mai frecvent afectate decât băieții. Analiza în funcție de formele de AIJ a relevat că sexul feminin a fost afectat preponderent în forma poliarticulară, în special forma poliarticulară FR+ (F/M=3:1) și forma oligoarticulară (F/M=1,3:1). Sexul masculin a fost afectat preponderent în forma de artrită nediferențiată (100%) și spondilartropatii (F/M=1:2), iar în forma sistemică diferențele nu au fost semnificative (F/M=1,1:1).



AIJ poate debuta la orice vîrstă, dar prezintă anumite particularități în funcție de tipul de artrită: forma sistemică are două vîrfuri de incidență, unul la 2-3 ani și altul între 11-12 ani; forma oligoarticulară este frecventă la vîrsta de 1-4 ani; forma poliarticulară seronegativă este frecventă în preadolescență, iar forma seropozitivă după vîrsta de 8 ani<sup>[4]</sup>.

Aceste date sunt evidențiate și în studiu, la vîrste mici - sub 5 ani - debutează în special forma sistemică (46%), urmată de forma oligoarticulară extensivă (33,33%), celelalte forme prezentând cea mai mare incidență la grupa de vîrstă 11-14 ani. Vîrsta cea mai mică la debut a fost înregistrată la forma sistemică - 2 ani.

Există controverse privind rolul jucat de alimentația la sân în dezvoltarea AIJ. Majoritatea cercetătorilor susțin rolul protectiv al laptelui matern<sup>[5-6]</sup>, acest lucru fiind evidențiat și în studiul nostru, 65% din pacienți fiind alimentați la sân sub 6 luni.

Ipoteza bolii familiale este susținută în studiu, contrar datelor din literatură<sup>[7]</sup>, mai ales pe linia rudelor de gradul II (56,76%), în special a celor paterne (62%); dintre părinți, dominantă este deținută pe linia maternă (mama – 63 %, tata – 37%) .

În afară de predispoziția genetică, care are un rol important în patogenia AIJ, se discută în literatura de specialitate despre un șir de factori ai mediului ambiant care declanșează afecțiunea<sup>[5][7]</sup>. Rezultatele studiului arată că cel mai frecvent factor declanșator a fost infecția intercurrentă – 20 cazuri (52,63%), urmată de traumatisme – 16 cazuri (42,1%) și efort fizic – 2 cazuri (5,26%).

În substudiul I, la 76,3% cazuri, preponderant forma pauciarticulară, diagnosticul de AIJ a fost stabilit la distanță de momentul debutului. La 65 de cazuri (37,57%) diagnosticul a fost reprezentat de alte afecțiuni care intră în discuție în diagnosticul diferențial al bolii. De asemenea, în concordanță cu alte studii, un număr semnificativ de cazuri (15,6%) au fost diagnosticate și tratate incorect de către un medic ortoped<sup>[8]</sup>.

Afectarea articulară a reprezentat modalitatea de debut pentru 147 de pacienți (84,97%), manifestările generale pentru 25 de pacienți (14,45%) și manifestările oculare la 1 caz (0,57%).

Doar în 59 de cazuri (34,1%) debutul AIJ a fost brusc, cel mai frecvent – 114 cazuri (65,89%) modul său de manifestare fiind insidios. Raportarea modului de debut a AIJ la forma de manifestare a bolii arată că boala a debutat brusc în special în cazul artritei sistemice (100%). Alți autori au constatat, de asemenea, că AIJ are un debut insidios în 55-70% din cazuri<sup>[9]</sup>.

Efectuând analiza afectării articulare, am constatat că sunt afectate toate articulațiile, cu o preponderență mai mare a articulațiilor mari în special a genunchilor (71%), urmată de afectarea articulațiilor tibiotarsiene (42%). Frecvența afectării articulare este în funcție de tipul de artrită.

În forma sistemică este afectat în principal genunchiul – 14 cazuri (53,84%), urmat de articulațiile tibiotarsiene și cot cu 7 cazuri (26,92%). În forma poliarticulară seronegativă au fost afectate în special articulațiile mici: interfalangiene –31 cazuri( 65,95%), metacarpiene – 23 cazuri (48,93%), metatarsiene – 10 cazuri (21,27%), dar și articulațiile mari: genunchi –27 cazuri ( 57,44%), tibiotarsiene – 25 cazuri (53,19%). În forma poliarticulară FR+ au fost afectate în special articulațiile interfalangiene, metacarpiene și genunchi –5 cazuri ( 62,5%). În formele oligoarticulare extensivă și persistentă, dar și în artrita nediferențiată, sunt afectate preponderent articulațiile mari. Afectarea coloanei vertebrale a fost consemnată pentru o treime din cazuri (33,52%), în timp ce Godeau raportează o afectare de 50%<sup>[10]</sup>.

Manifestările extraarticulare, alături de afectarea articulară, ocupă un rol important în AIJ, fiind caracteristice pentru anumite forme de boală. Aceste manifestări se regăsesc totdeauna în forma sistemică și mai rar în forma poliarticulară. De asemenea, cu o frecvență redusă pot fi prezente și în formele oligoarticulare.

Febra a fost prezentă în studiul nostru la 62 % din pacienți. În forma sistemică, febra a fost prezentă sub formă de crize febrile la toți pacienții, tot aici înregistrându-se și cota maximă de 41°C. În formele poliarticulare s-au înregistrat valori medii în 75-78% din cazuri, iar în formele oligoarticulare valori scăzute sub formă de subfebrilități.

Hepatosplenomegalia a fost prezentă în studiu la 27,75% din copii. Datele din literatură arată o frecvență crescută a splenomegaliei comparativ cu hepatomegalia<sup>[10-11]</sup>, în timp ce în substudiul I a predominat afectarea hepatică.

Afectarea musculară a fost consemnată pentru 1/3 din pacienți la diverse nivele: mialgii 15,61%, hipo/atrofia musculară 11,56% și spasmul muscular 8,67%. Frecvența hipo/atrofiei musculare a fost înaltă în forma sistemică și formele poliarticulare. Mialgiile au fost prezente în studiu la 30% din pacienți cu forma sistemică, ceea ce reprezintă un procent ușor crescut față de 25% prezent în studiul lui Yeh<sup>[12]</sup>.

Afectarea cutanată a fost consemnată pentru 18,49% pacienți. Erupțiile cutanate au fost prezente la 57% din copiii cu forma sistemică în studiul lui Seth<sup>[13]</sup> și la 89% în studiul lui

Lammle<sup>[11]</sup>. Aceste date concordă cu datele din studiu, unde rash-ul a fost prezent într-un procent de 76,92% în forma sistemică.

Uveita a fost prezentă în substudiul I doar la formele oligoarticulare extensivă și persistentă (22,2%, respectiv 9,5%), majoritatea fiind de sex feminin (66,66%). Corelația între AAN, forma de AIJ și uveită ne arată prezența uveitei în forma oligoarticulară la pacienții cu AAN prezenți. Menționăm că la un caz semnele clinice ale uveitei au fost prima manifestare a AIJ, acestea precedând semnele clinice de afectare articulară.

Pleurezia este rară în AIJ, fiind întâlnită în forma sistemică la 13% din pacienți în studiul lui Yeh<sup>[12]</sup> și la 25-33% în studiul lui Lammle<sup>[11]</sup>. Pleurezia a fost prezentă la 23,08% din copiii cu forma sistemică din substudiu I, ceea ce reprezintă 3,47% din totalul copiilor cu AIJ. Aceste rezultate corespund și cu un studiu condus de Atreya, care descrie prezența patologiei pulmonare (pleurezie și afectare difuză interstițială) la 4% dintre copiii cu AIJ, toți având forma sistemică<sup>[14]</sup>. Pericardita exudativă a fost prezentă în studiu la 6,36% din copii, în cea mai mare parte fiind prezentă în forma sistemică – 8 cazuri (30,77%).

Inflamația cronică, tratamentul prelungit cu corticoizi, complicațiile, au un impact deosebit asupra dezvoltării fizice, psihice, cognitive și psihosociale a copiilor cu AIJ<sup>[15-16]</sup>. În substudiul I, afectarea neuro-psihică a fost prezentă la 25,4% dintre copii, mai frecvent fiind afectate forma sistemică și formele poliarticulare.

Anemia a fost prezentă în studiu la 56,06% din copii cu AIJ, cu precădere în forma sistemică (92,3%), urmată de formele poliarticulare. Într-un studiu din anul 1983, Lammle raportează o leucocitoză de 90% în forma sistemică<sup>[11]</sup>, ceea ce corespunde cu datele din studiu, unde leucocitoza a fost prezentă la 84,6% din copii. Trombocitoza a fost prezentă în substudiul I cu precădere la forma sistemică (84,6%).

VSH a fost crescut pentru toate AIJ. Cea mai mare valoare a VSH a fost 145 și a fost înregistrată în forma sistemică. Media VSH a fost maximă în forma sistemică (78,58). Fibrinogenul și proteina C reactivă au fost, de asemenea, crescute în toate formele de AIJ cu preponderență în forma sistemică.

În substudiul I, FR a fost pozitiv la toți copiii în forma poliarticulară FR+, la 1 caz cu formă sistemică, și a înregistrat valori modice în formele oligoarticulare. AAN au fost prezenți într-un procent mai mic de 40%, atât în formele oligoarticulare extensivă (37,5%), respectiv persistentă (24,59%), dar și în forma poliarticulară seronegativă (4,76%).

Modificările indicilor sistemului imun din alte studii arată o creștere la nivelul componentului al treilea al complementului(C<sub>3</sub>)<sup>[17]</sup> și o creștere a concentrației globulinelor serice corelată cu activitatea inflamatorie<sup>[18]</sup>.

Hipercomplementemia a fost înregistrată în studiu la 38 de cazuri din 60 de determinări. Electroforeza proteinelor serice a pus în evidență hipoalbuminemia și hiperglobulinemia serică, reprezentată în special de creșteri ale gama (γ) globulinelor 54% și α<sub>2</sub> globulinelor 53,2%. Creșterea globulinelor serice s-a înregistrat cu precădere în forma sistemică și formele poliarticulare, acolo unde activitatea inflamatorie este mai intensă.

Atât hiperglobulinemia IgM cât și hiperglobulinemia IgG au înregistrat o frecvență mare în forma poliarticulară FR+ 50%, respectiv 75%, urmată de forma sistemică. Concentrația IgA nu a prezentat modificări semnificative la formele de AIJ.

Analiza sistemului de histocompatibilitate HLA nu este o investigație de rutină, însă poate aduce date valoroase. Din totalul de 7 cazuri cu antigen HLA B27 prezent, 6 cazuri s-au înregistrat în spondilartropatii (100%) și 1 caz în artrita nediferențiată. Au fost efectuate și 3 analize HLA B18 și 1 HLA DR4, dar toate au fost negative.

Rezultatele studiului confirmă ipoteza etiopatogenică, acceptată de anumiți autori, care arată că la un organism care are un teren genetic, intervenția unui factor de mediu declanșează boala, care este autoîntreținută prin mecanisme imune<sup>[19-20]</sup>.

Radiografia osoasă poate să evidențieze modificările articulare din stadiile precoce ale bolii. Un studiu efectuat de van Rosuum în 2003 la copii cu AIJ arată că, la aproximativ 2 ani de la momentul diagnosticului, 50% dintre copii prezentau anomalii radiologice, 28% prezentând diminuarea spațiului articular, iar 15% eroziuni articulare<sup>[21]</sup>.

Rezultatele investigațiilor imagistice din substudiul I au relevat modificări ale radiografiei articulare în 44,08% din radiografiile efectuate. Modificările radiologice s-au înregistrat cu precădere în forma poliarticulară FR+ 75%, cea mai frecventă modificare fiind osteoporoza. Este important faptul că la 4,04% dintre copii a fost stabilită radiologic clasa funcțională 4 după Steinbroker, cei mai mulți copii având clasa funcțională 2 (17,2%).

În substudiul I, au prezentat deformări articulare un număr de 19,65%, cele mai multe fiind înregistrate în forma poliarticulară FR+ (62,5%), urmată de forma sistemică (34,61%). Alte complicații au fost prezente la 43 pacienți (24,85%), fiind datorate atât evoluției naturale a

bolii, dar mai ales medicamentele folosite (în special a corticoterapiei) pe o perioadă mare de timp. Cele mai frecvente au fost hipotrofia ponderală (62,8%) și hipercorticismul terapeutic (53,5%).

*Evaluarea capacităților funcționale* efectuată cu ajutorul clasificării Steinbroker a înregistrat la copiii cu AIJ o frecvență mai mare în clasa funcțională 2 Steinbroker 107 copii (61,8%), urmată de clasa funcțională 3 cu 51 copii (29,5%). Deficitul funcțional cel mai frecvent este constatat în forma sistemică și forma poliarticulară FR+.

În raport cu valoarea indicelui compozit DAS 28, structura lotului global în studiu a fost dominată de AIJ cu activitate medie (62,5%) și AIJ cu activitate mică (25,4%). Media cea mai mare a indicelui DAS28 este prezentă în formele poliarticulare, urmate de forma sistemică. Activitatea bolii, reprezentată de scorul DAS28, se corelează atât cu modul de debut ( $p=0,000$ ), cât și cu forma de artrită ( $p=0,000$ ).

În substudiul I au fost utilizate antiinflamatoarele nesteroidiene la toți pacienții, folosindu-se cu precădere diclofenacul și aspirina. Corticoterapia s-a aplicat unui număr de 98 pacienți (56,64%), cu precizarea că s-a efectuat în toate formele de AIJ, dar a fost maximă în forma sistemică și poliarticulară FR+. În 3 cazuri de formă oligoarticulară persistentă corticoterapia s-a administrat intraarticular cu rezultate favorabile, ceea ce concordă cu datele din literatură<sup>[22-24]</sup>. De asemenea, deși recomandările sunt pentru utilizarea puls-terapiei cu corticoizi doar în forma sistemică<sup>[23-24]</sup>, a fost utilizată în studiul nostru și în formele poliarticulare.

Methotrexatul (MTX) s-a administrat unui număr de 42 pacienți (24,27%), cel mai des se consemnează pentru cazurile de AIJ poliarticulară. Durata medie a tratamentului cu MTX a fost 8,3 luni.

Sulfasalazina s-a administrat pentru 13 pacienți (7,51%), în spondilartropatii fiind înregistrat procent maxim de administrare. *Imunosupresoarele* au fost utilizate în 9 cazuri (5,2%). Cel mai frecvent utilizat a fost Tauredonul – 5 cazuri, urmat de ciclofosamidă cu 2 cazuri și respectiv hidroxiclorochina – 1 caz.

*Etanercept(Enbrel)* reprezintă, până la aceasta dată, singurul tratament biologic aprobat pentru AIJ în România, la bolnavii cu forma poliarticulară sau sistemică<sup>[25]</sup>. *Enbrel* a fost utilizat în studiu la 13 pacienți (7,51%). Cea mai mare frecvență de utilizare este în forma poliarticulară FR+ cu 25%, urmată de forma sistemică cu 19,23%. Evoluția sub tratament a fost favorabilă, în special în forma poliarticulară, 6 pacienți fiind în remisie clinică și biologică.

Următoarea etapă a fost aprecierea evoluției bolii timp de 3 ani în funcție de particularitățile la debut ale AIJ.

Conform studiului lui Viola din 2005, după 5 ani de urmărire, 38% din copii cu AIJ au dizabilități conform clasificării Steinbrocker (st II-IV), 0,6% fiind în stadiul IV<sup>[26]</sup>. În substudiul II dizabilitatea a fost prezentă la 53,33% (stadiu II-IV Steinbrocker), 20% având dizabilitate mare stadiul III-IV, 2,22% fiind în stadiul IV. La 3 ani de la diagnostic, modificările radiologice articulare au fost evidențiate la 42,22% pacienți, în timp ce Selvaag raportează 81%<sup>[27]</sup>.

Media cea mai mare a indicelui DAS28 a fost înregistrată în forma poliarticulară la 1 an de la diagnostic (5,2807), dar cea mai mare valoare a indicelui a fost înregistrată în forma sistemică (6,97). Valorile DAS 28 finale sunt mai mari la sexul feminin, ceea ce evidențiază faptul că sexul feminin este un factor de prognostic nefavorabil.

La 3 ani de la momentul diagnosticului scorul CHAQ are o medie de 0,423, nu prezintă dizabilități un număr de 16 pacienți (35,55%), iar CHAQ între 0,5-1,5 este prezent la 8 pacienți (17,77%). De asemenea, nu există cazuri cu dizabilitate mare CHAQ>1,5. În studiu, scorul CHAQ se corelează cu valoarea VSH, modificările radiologice și scala vizuală analoagă pentru părinți și medic.

În substudiul II, la 3 ani de la debut, distrucția articulară evidențiată prin scorul JADI-A este prezentă la 15 pacienți (33,33%), iar distrucția extrarticulară evidențiată prin scorul JADI-E a fost prezentă la 24 pacienți (53,33%). Cea mai frecventă afectare extraarticulară a fost hipotrofia staturo-ponderală prezentă la 15 pacienți (33,33%), ceea ce se corelează cu alte studii<sup>[26][28]</sup>. Russo efectuează un studiu pe forma sistemică timp de 2 ani și raportează că 38% din pacienți au distrucție articulară și 19% au distrucție extrarticulară<sup>[28]</sup>. Procentul mare de afectări extraarticulare din studiu poate fi explicat prin stabilirea tardivă a diagnosticului de AIJ, precum și întârzierea folosirii medicației remisive.

La nivelul lotului total de pacienți cu AIJ din studiu, JADI-A se corelează cu scorul articular, CHAQ, scala vizuală analoagă pentru părinți și medic. Scorul articular se corelează pozitiv cu distrucția articulară, astfel încât un scor articular crescut reprezintă un factor de prognostic prost pentru evoluția ulterioară a cazurilor de AIJ. JADI-E se corelează pozitiv cu clasificarea Steinbrocker, indicele DAS 28, VSH și dizabilitatea funcțională.

În substudiul II s-a observat, asemănător datelor din literatură, că la forma sistemică cu cât vârsta este mai mică, cu atât evoluția este mai proastă ulterior<sup>[29]</sup>, la celelalte forme cu cât vârsta la debut este mai mare peste 12 ani, cu atât evoluția este mai proastă<sup>[30]</sup>.

La nivelul lotului global de AIJ din substudiul II, remisia a fost prezentă la 13 pacienți (28,88%) la 3 ani de la momentul diagnosticului, rezultat asemănător unui studiu din 2005 care evidențiază 26% pacienți în remisie și 75% tratați cu medicație remisivă<sup>[27]</sup>. Copiii cu oligoartrită au cea mai mare rată de remisiune la 5 ani de 36-84%, formele poliarticulare și sistemică înregistrând o rată mult mai mică<sup>[9]</sup>. Aceasta se corelează cu substudiul II, unde forma oligoarticulară a înregistrat cea mai mare rată de remisie la 3 ani - 80%.

## CONCLUZII

1. Din totalul de 173 de copii cu AIJ, forma sistemică a fost atestată la 15% dintre pacienți, forma poliarticulară seronegativă la 27,2%, forma poliarticulară FR+ la 4,6%, forma oligoarticulară extensivă la 5,2%, forma oligoarticulară persistentă la 42,8% , spondilartropatiile la 3,5% din cazuri și artrita nediferențiată la 1,7%.

2. AIJ afectează cu preponderență sexul feminin, dar variază în funcție de formă. Sexul feminin a afectat preponderent forma poliarticulară, în special forma poliarticulară FR+ (F/M=3:1) și forma oligoarticulară (F/M=1,3:1).

3. Forma sistemică și oligoarticulară extensivă debutează la vârste mici - sub 5 ani, celelalte forme prezentând cea mai mare incidență la grupa de vârstă 11-14 ani. Vârsta cea mai mică la debut a fost înregistrată la forma sistemică - 2 ani.

4. Perioada calculată ca diferență între vârsta la momentul debutului și vârsta la momentul diagnosticului AIJ a variat de la câteva zile la 4 ani, diferența medie cea mai mare (cca 15 luni) se consemnează pentru forma oligoarticulară extensivă. Pacienții cu forma sistemică au fost diagnosticați mai rapid datorită debutului bolii mai agresiv.

5. Diagnosticul de AIJ a fost stabilit la distanță de momentul debutului la 76,3% cazuri, preponderant în forma pauciarticulară, un număr semnificativ de cazuri (15,6%) fiind diagnosticate și tratate incorect de către un medic din serviciul de Ortopedie Pediatrică.

6. Studiul evidențiază rolul protectiv al laptelui matern, 65% din pacienți au fost alimentați la sân până la vârsta 6 luni.

7. Ipoteza bolii familiale a fost susținută mai ales pe linia rudelor de gradul II (56,76%), în special a celor paterne (62%); pe linia rudelor de grad I dominantă este deținută pe linia maternă (mama – 63 %, tata – 37%).

8. Infecția intercurrentă a fost cel mai frecvent factor declanșator 20 cazuri (52,63%), urmată de traumatisme – 16 cazuri (42,1%) și efort fizic – 2 cazuri (5,26%).

9. Debutul AIJ a fost brusc în 59 de cazuri (34,1%), fiind caracteristic formei sistemice, și insidios în 114 cazuri (65,89%).

10. Afectarea articulară a reprezentat modalitatea de debut pentru 147 de pacienți (84,97%), manifestările extraarticulare pentru 25 de pacienți (14,45%) și manifestările oculare la 1 caz (0,57%). Efectuând analiza afectării articulare, am constatat că sunt afectate toate articulațiile, afectarea coloanei vertebrale fiind evidențiată pentru o treime din cazuri (33,52%).

Frecvența afectării articulare este în funcție de forma de artrită.

11. Manifestările extraarticulare sunt asociate formei sistemice și mai rar formei poliarticulare și oligoarticulare.

12. Uveita a fost prezentă la formele oligoarticulare, majoritatea fiind de sex feminin și având AAN prezenți.

13. Afectarea sistemului nervos a fost prezentă la 25,4% dintre copiii lotului studiat, mai frecvent fiind afectate forma sistemică și formele poliarticulare.

14. Reactanții de fază acută (VSH, CRP, fibrinogen, globulinele serice) au fost crescuți în toate formele de AIJ, cele mai mari valori înregistrându-se în forma sistemică. Leucocitoza, asociată cu diverse grade de neutrofilie cu devierea la stânga a formulei leucocitare, și trombocitoza sunt caracteristice formei sistemice de AIJ. Hiperglobulinemia IgM și IgG au înregistrat o frecvență mare în forma poliarticulară FR+ și forma sistemică.

15. Antigenul HLA B27 a fost prezent la 7 cazuri: 6 cazuri s-au înregistrat în spondilartropatii (100%) și 1 caz în artrita nediferențiată.

16. Modificări radiologice s-au înregistrat la 44,08% din cazuri, cu o frecvență crescută în forma poliarticulară FR+, urmată de spondilartropatii și forma sistemică. La 4,04% dintre copii a fost stabilită radiologic clasa funcțională 4 după Steinbroker ceea ce indică prezența ankilozelor și deformărilor articulare.



17. Au prezentat deformări articulare un procent de 19,65%, cele mai multe cazuri fiind înregistrate în forma poliarticulară FR+ (62,5%), urmată de forma sistemică (34,61%) și forma poliarticulară seronegativă (34,04%).

18. Complicațiile au fost prezente la 24,85% din pacienți, fiind datorate atât evoluției naturale a bolii, dar și datorită medicației folosite (în special a corticoterapiei) pe o perioadă mare de timp. Trebuie evitate dozele mari și administrarea în cure prelungite a glucocorticoizilor la copii.

19. *Evaluarea capacităților funcționale* efectuată cu ajutorul clasificării Steinbroker a înregistrat la copiii cu AIJ o frecvență mai mare a cazurilor din clasa funcțională 2 Steinbroker cu 107 copii (61,8%), urmată de clasa funcțională 3 cu 57 copii (29,5%). Deficitele funcționale cel mai frecvent s-au constatat în forma sistemică și forma poliarticulară FR+.

20. Structura lotului global, în funcție de valoarea indicelui DAS28, a fost dominată de AIJ cu activitate medie (62,5%) și AIJ cu activitate mică (25,4%). Media cea mai mare a indicelui DAS28 este prezentă în formele poliarticulare, urmate de forma sistemică.

21. Corticoterapia s-a aplicat unui număr de 98 pacienți (56,64%), mai ales în forma sistemică și poliarticulară FR+, dar s-a efectuat și în toate formele de AIJ.

22. În formele severe de AIJ, refractare la tratamentul cu medicamente remisive, Enbrelul, singur sau în asociere cu methotrexat, a demonstrat efecte favorabile.

23. În substudiul II dizabilitatea a fost prezentă la 53,33% (stadiu II-IV Steinbroker), 20% având dizabilitate mare stadiul III-IV, 2,22% fiind în stadiul IV. O explicație a procentelor crescute din lotul de studiu poate fi numărul mic de pacienți admiși în studiu, stabilirea tardivă a diagnosticului de AIJ, precum și utilizarea piramidei terapeutice, cu întârzierea folosirii medicației remisive.

24. La 3 ani de la diagnosticare, afectarea radiologică a fost evidențiată la 19 pacienți (42,22%), cea mai afectată formă fiind cea poliarticulară 10 cazuri (22,22%).

25. La 3 ani de la momentul diagnosticului scorul CHAQ are o medie de 0,423, un număr de 16 pacienți (35,55%) nu prezintă dizabilități și nu există cazuri cu dizabilitate mare CHAQ>1,5. Scorul CHAQ se corelează cu valoarea VSH, modificările radiologice, scala vizuală analoagă pentru părinți și medic.

26. La nivelul lotului total de pacienți cu AIJ din studiu, JADI-A se corelează cu scorul articular, CHAQ, scala vizuală analogă pentru părinți și medic. JADI E se corelează pozitiv cu clasificarea Steinbrocker, indicele DAS 28, VSH și CHAQ.

27. Scorul articular crescut, sexul feminin, nivelul ridicat al VSH, vârsta mică la debut în forma sistemică, vârsta peste 12 ani la celelalte forme reprezintă factori de prognostic nefavorabil.

28. La nivelul lotului global de AIJ din substudiul II remisia a fost prezentă la 13 pacienți (28,88%) la 3 ani de la momentul diagnosticului.

29. Sperăm ca rezultatele noastre să contureze profilul AIJ în zona monitorizată, sugerând opțiunile terapeutice care să determine evoluția favorabilă a acestei boli. Stabilirea unui diagnostic precoce și stabilirea tipului de AIJ permite individualizarea, monitorizarea bolnavilor și instituirea celui mai adecvat tratament pentru tipul de AIJ.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Reiff A.O. - *Juvenile Rheumatoid Arthritis: new perspectives in treatment*. Medscape Rheumatology. 2008 . Posted 03.28.2008. <http://www.medscape.org/viewarticle/571688>.
2. Lehman T.J. - *Optimizing the management of Juvenile Idiopathic Arthritis*. Medscape Rheumatology 2008 [www.medscape.org/viewarticle/578225-2](http://www.medscape.org/viewarticle/578225-2).
3. Iagăru N. - *Artrita juvenilă idiopatică-experiența noastră în tratamentul cu etanercept (date preliminare)*. Pediatru.ro 2006; 3: 28-33.
4. Sherry D., Rabinovich E., Poduval M. - *Juvenile Idiopathic Arthritis*. 08.12.2011 <http://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview>
5. Justine A., Ellis Munro J.A., Ponsonby A.L. - *Possible environmental Determinants of juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum 2008 sep 15;59(9):1314-21. [Medline]
6. Carlens C., Jacobsson L.T., Brandt L., and co. - *Perinatal characteristics, early life infections, and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis*. Ann Rheum Dis 2009;68:1159-64. [Medline]
7. Zeff A.; Shear E.S.; Thompson S.D.; Glass D.N.; Prahalad S. - *Familial autoimmunity: maternal parent-of-origin effect in juvenile idiopathic arthritis*. Clinical rheumatology 2008; 27(2):241-4.

8. Cuesta I.A, Kerr K, Simpson P, Jarvis JN - *Subspecialty Referrals for Pauciarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis*. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; feb 154(2): 122-5.
9. Adib N; Silman A; Thomson W - *Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: II. predictors of outcome in juvenile arthritis*. Rheumatology (Oxford,England) 2005;44(8):1002-7. Abstract
10. Godeau P., Herson S., Piette J.C. avec collaborator - *Traité de Médecine*. Médecine-Sciences Flammarion Paris 2004;2247-2251.
11. [Lämmle B](#), [Schröder E](#), [Steiger U](#) - *Systemic chronic juvenile arthritis (Still's disease) in adults. Review of the literature*. [Schweiz Med Wochenschr](#). 1983 Jan 29;113(4):126-37. Abstract
12. [Yeh TL](#), [Huang FY](#), [Shyur SD](#), [Chen TL](#), [Lee CS](#), [Huang DT](#) - *Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever*. [J Microbiol Immunol Infect](#). 2010 Jun;43(3):169-74. Abstract
13. [Seth V](#), [Kabra SK](#), [Semwal OP](#), [Jain Y](#) - *Clinico-immunological profile in juvenile rheumatoid arthritis--an Indian experience*. [Indian J Pediatr](#). 1996 May-Jun;63(3):293-300. Abstract
14. [Athreya BH](#), [Doughty RA](#), [Bookspan M](#), [Schumacher HR](#), [Sewell EM](#), [Chatten J](#) - *Pulmonary manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. A report of eight cases and review*. [Clin Chest Med](#). 1980 Sep;1(3):361-74.
15. Bailey KM , McDonagh JE, Prieur AM - *Systemic juvenile idiopathic arthritis presenting in a young child with long term disability as an adolescent*. Ann Rheum Dis 2004;63:1544-1548.
16. [Huygen AC](#), [Sinnema G](#) - *Psychological and social aspects of juvenile chronic arthritis*. [Tijdschr Kindergeneeskd](#). 1991 Oct;59(5):173-8. Abstract
17. Jarvis JN, Pousak T, Krenz M, Iobidze MV, Taylor H- *Complement activation and immune complexes in juvenile rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 1993, 20:114-117.
18. Harris E.D. Jr., Budd R.C., Firestein G.S. & co - *Kelley's Textbook of Rheumatology*, vol. II, Elsevier Saunders 2005:1579-1595.
19. Miranda-Carús M E, Benito-Miguel M, Balsa A and co- *Peripheral blood T lymphocytes from patients with early rheumatoid arthritis express RANKL and interleukin-15 on the cell surface and promote osteoclastogenesis in autologous monocytes*. Arthritis & Rheumatism, 54: 1151–1164. doi: 10.1002/art.21731 Article first published online: 30 MAR 2006
20. Rivenco N- *Unele aspecte contemporane în etiopatogenia Artritei Idiopatice Juvenile*. Arta Medica 2007; nr1(22):5-8.

21. van Rossum MA, Zwinderman AH, Boers M, Dijkmans BA, van Soesbergen RM, Fiselier TJ and co - *Radiologic features in juvenile idiopathic arthritis: a first step in the development of a standardized assessment method.* [Arthritis](#) Rheum. 2003 Feb;48(2):507-15.
22. Cleary AG, Murphy HD, Davidson J - *Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis.* *Arch Dis Child.* 2003;88:192-196.
23. Hashkes PJ, Laxer RM - *Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis.* *JAMA* 2005;294:1671-1684.
24. Ionescu Ruxandra - *Tratamentul medical al artritei juvenile idiopatice.* *JAMA-RO* 2006; vol4: 71-73
25. Boloşiu H.D- *Recomandari pentru utilizarea medicamentelor biologice in artrita juvenila idiopatica .* *Pediatru.ro* 2006; 3: 44-45.
26. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N and co- *Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis.* *Arthritis & Rheumatism* July 2005. [Volume 52, Issue 7:](#) 2092–2102.
27. Selvaag AM, Flatø B, Dale K, Lien G, Vinje O, Smerdel-Ramoya A, Førre Ø - *Radiographic and clinical outcome in early juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: a 3-year prospective study.* *J Rheumatol.* 2006 Jul;33(7):1382-91. Epub 2006 Jun 1.
28. Lakshmi N M, Peterson M, Hassett AL , Lehman T- *Burden of childhood-onset arthritis.* *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010; 8: 20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2914068/>
29. Ilowite N.T- *Developments in Pediatric Rheumatology.* 2005 Medscape <http://www.medscape.org/viewarticle/520062>
30. Iagăru N. - *Reumatologie Pediatrică .*Ed Amaltea , 2003 : 121-165.