

Editor
NINEL REVENCO



REUMATOLOGIE PEDIATRICĂ

Chişinău 2018

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului

Aprobat Ședința Consiliului Științific
Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului,
proces verbal nr. 7 din 29.09.2017.

Referenți științifici:

Dr. hab. șt. med., profesor universitar Liliana Groppa

Dr. hab. șt. med., profesor universitar Minodora Mazur

Redactor – Ala Rusnac

Machetare tehnică – Natalia Berebiuc

Reumatologie pediatrică / Revenco Ninel, Rotaru Natalia, Mazur-Nicorici Lucia
[et al.] ; ed.: Ninel Revenco ; ref. șt.: Liliana Groppa, Minodora Mazur. – Chișinău :
S. n., 2018 (Tipogr. "Reclama"). – 276 p. : fig., tab.

Bibliogr.: p. 226-232 (111 tit.). – 300 ex.

ISBN 978-9975-58-147-9.

CZU 616.72-002.77-053.2

R 48



În viața noastră de zi
trebuie să ne dăm seama
că nu fericirea ne face recunoscători,
ci RECUNOȘTINȚA
NE FACE FERICIȚI.

Albert Clarke



CITEȘTE.
Numai citind mereu
creierul tău
va deveni un laborator nesfârșit
de idei și imagini.

Mihai Eminescu

AUTORII:

- REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Director Departament Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”; Vice-director cercetare, transfer tehnologic, inovații, IMSP Institutul Mamei și Copilului.
- ROTARU Natalia, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Șef catedră Radiologie și imagistică
- MAZUR-NICORICI Lucia, dr. șt. med., conferențiar universitar
- MĂTRĂGUNĂ Neli, dr. șt. med., conferențiar universitar, Sef secție Pediatria nr. 2, IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”
- COJOCARU Svetlana, dr. șt. med., conferențiar universitar
- BICHIR-THOREAC Lilia, dr. șt. med., conferențiar universitar
- ROMANCIUC Lilia, dr. șt. med., conferențiar universitar
- CRACEA Angela, dr. șt. med., asistent universitar
- EREMCIUC Rodica, asistent universitar
- FOCA Silvia, medic pediatru
- CRIVCEANSCHI Maxim, asistent universitar
- BOGONOVSKI Livia, doctorand
- IACOMI Vladimir, doctorand





CUPRINS

1. Criterii clinice și funcționale în evaluarea copilului cu artrită (N. Revenco, N. Rotaru, M. Crivceanschi, V. Iacomì)	7
1.1. Metode instrumentale de diagnostic	21
2. Sindromul de displazie a țesutului conjunctiv: clasificare, aspecte epidemiologice, clinice și diagnostic (L. Romanciuc)	39
3. Mineralizarea osoasă în maladiile reumatice la copii (S. Foca)	52
4. Dereglările sistemului endocrin în afecțiunile reumatice (R. Eremciuc)	61
5. Artrita juvenilă idiopatică	84
5.1. Stresul oxidativ și impactul în maladiile reumatice (A. Cracea)	88
5.2. Riscul cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică (L. Bogonovschi)	104
6. Dermatomiozita juvenilă	135
7. Vasculitele sistemice (formele juvenile)	145
7.1. Boala Schönlein-Henoch	157
7.2. Boala Kawasaki	159
7.3. Periarteriita nodoasă	162
7.4. Arteriita Takayasu	165
8. Lupus eritematos sistemic	167
8.1. Misterul trecutului biomarkerilor și lumina viitorului lor în lupus eritematos sistemic (L. Mazur-Nicorici)	169
9. Sclerodermia sistemică	182
10. Febra reumatismală acută	196
11. Endocardita infecțioasă la copii (N. Mătrăgună, S. Cojocaru, L. Bichir-Thoreac)	204
12. Vaccinarea în maladiile inflamatorii cronice	221
13. Bibliografie	226
14. Anexe	233
▪ Diagnosticul diferențial la copiii cu poliartrită și cu febră	233
▪ Diagnosticul diferențial în coree	234
▪ Semnele clinice comune pentru faringita streptococică	235
▪ Profilaxia primară a febrei reumatismale acute: tratamentul recomandat în faringita streptococică, IDSA Guideline 2012	236
▪ Autoanticorpii în maladiile reumatice	237
▪ Maladiile asociate cu factor reumatoid	238
▪ Chestionar de evaluare a pacientului cu Artrită juvenilă idiopatică inițial	239
▪ Chestionar de evaluare a statusului funcțional	240
▪ Aprecierea capacității funcționale după Steinbrocker	241
▪ Scorul JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)	242

▪ Scorul intoleranței la Methotrexat (MISS)	243
▪ Formularul de consultație și evidență a copilului cu Artrită Reactivă la pediatru reumatolog	244
▪ Determinarea scorului de activitate în artrita reactivă (DAREA)	248
▪ Chestionarul SLEDAI pentru monitorizarea activității Lupusului eritematos sistemis	249
▪ SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)	251
▪ Formularul de consultație și evidență a copilului cu Dermatomiozită juvenilă la pediatru reumatolog	253
▪ Scoruri utilizate în Dermatomiozită juvenilă	255
▪ Aprecierea gradului activității miozitei: Myositis Disease Activity Assesment Tool (MDAAT), 2005	256
▪ Testarea forței musculare - Manual Muscle Testing (Kendall, 1993)	257
▪ Scorul de apreciere a miozitelor în copilărie (CMAS)	258
▪ Evaluarea interdisciplinară standardizată a pacienților cu vasculite ANCA-asociate (Granulomatoza Wegener)	261
▪ Scorul Birmingham pentru gradul de activitate al vasculitelor	262
▪ Scorul Rodnan modificat	264
▪ Imagini pacienți cu maladii reumatice	265

CRITERII CLINICE ȘI FUNCȚIONALE ÎN EVALUAREA COPILULUI CU ARTRITĂ

TERMINOLOGIA

Artralgia – algia (durerea) simptom care apare în inflamarea articulației (unele dereglări pot lipsi);

Artrita/artropatia – boala care se manifestă prin inflamarea articulației în urma unei infecții microbiene;

Condropatia – proces ce duce la pierderea cartilajului;

Monoartrita – artrita unei articulații;

Oligoartrita – artrita cu afectarea de la două până la patru articulații (sau grupelor de articulații mici, de exemplu: articulațiile mâinii);

Poliartrita – artrita cu afectarea a mai mult de cinci articulații (sau grupelor articulare);

Sinovita – inflamarea sinovialei articulației evidente clinic;

Capsulita – inflamarea/afectarea capsulei;

Tenosinovita – inflamarea pachetului tendinos;

Tendinita – inflamarea tendonului;

Bursita – inflamarea bursei sinoviale;

Entesopatia – inflamarea/afectarea entezisului (locul de inserție a tendoanelor și ligamentelor de os);

Miopatia – afectarea mușchilor;

Miozita – inflamarea mușchilor;

Subluxație – suprafețele articulare sunt în contact, luxație parțială;

Luxație – deplasarea unui os din articulația lui.

EXAMINAREA ARTICULAȚIILOR

Examinarea sistemului musculo-scheletal la copii cu maladii reumatice se bazează pe următoarele:

- acuzele pacientului
- anamneza
- examinarea sistemului musculo-scheletal
- determinarea stării generale
- efectuarea examenului paraclinic (radiografia articulațiilor, ultrasonografia articulară și a organelor interne, examinări de laborator, alte metode instrumentale).

ACUZELE

Acuzele de bază ale copiilor cu maladii reumatice sunt **durerile articulare - artralgiile** care reprezintă simptomul principal al pacienților cu afectarea articulațiilor și bolile difuze ale țesutului conjunctiv. Pentru determinarea intensității durerii se poate utiliza următoarea gradație:

- 0 – lipsa durerii;
- I – durere minimă, care nu scade capacitatea de muncă și nu necesită tratament, somnul nu este dereglat;
- II – durere moderată, care scade capacitatea de muncă, reduce posibilitatea de autodeservire, dar este sensibilă la analgezice, ceea ce permite un somn normal;
- III – durere puternică, aproape permanentă, care duce la dereglări de somn, care se cupează slab sau deloc cu preparate analgezice, dar cu o sensibilitate medie la preparatele morfince. Această durere poate fi cauza pierderii complete a capacității de muncă;
- IV – durere insuportabilă, pacientul, din frica de a nu-și intensifica durerea, nu acoperă articulația cu plapuma.

Intensitatea durerii, de asemenea, poate fi stabilită conform gradației de la 0 până la 10 cm (scala vizuală analogă a durerii). Pacientului i se propune să-și amintească cea mai puternică durere suportată vreodată, de exemplu, în urma unei lovituri, căderi, traume, iar intensitatea durerii suportate să o puncteze până la 10 cm, lipsa durerii – 0 cm. Prezența durerii articulare este comparată cu cea mai puternică din anamneză și este expusă direct proporțional pe rigla gradată în intervalul de la 0 la 10 cm.

În timpul colectării anamnezei cu atenție mai detaliată se va **caracteriza durerea prin:**

- numărul de articulații dureroase: mono-, oligo- (până la 4 articulații) sau poliartrită (mai mult de 5 articulații);
- simetricitatea afectării articulațiilor;
- la care articulație a debutat durerea;
- semnele de inflamație: generale (febra) și locale (hiperemia și febra locală la nivelul articulației);
- este prezentă limitarea mișcărilor din cauza durerii, la palparea articulației apar dureri?
- intensitatea durerii: ușoară, medie sau maximă;
- momentul apariției durerii – în repaus, la mișcări, ziua, noaptea, factorii care ameliorează sau intensifică durerea.

Caracteristica durerii poate fi de:

- tip inflamator – durerea este mai accentuată în repaus sau la începutul mișcărilor. Durerea în articulații apare mai des dimineața sau în cea mai

mare parte noaptea (criteriu clinic pentru artrita juvenilă, artrita reactivă);

- tip mecanic – durerile în articulații apar în timpul mișcărilor; cu cât pacientul merge mai mult, cu atât durerile devin mai accentuate (criteriu clinic caracteristic pentru procese degenerative);
- tip permanent – durerea în articulații este puternică, istovitoare, brusc se accentuează noaptea (legată de osteodistrucția și necroza osului, însoțită de hipertensiune intraosasă). Durerea articulară permanentă (ziua și noaptea) apare în metastazele tumorilor în oase.

De remarcat și caracterul apariției durerilor:

- ✓ **debut acut** – simptomele apar în decurs de câteva ore până la câteva zile. Debutul este acut în artrita infecțioasă (septică) – în decurs de câteva ore. Timp de câteva zile se dezvoltă artrita din artrita reactivă.
- ✓ În evoluția **subacută** a bolii simptomele artritei se dezvoltă lent – în decurs de o lună; o astfel de caracteristică are artrita juvenilă, artrita tuberculoasă și bolile difuze ale țesutului conjunctiv.

Una din acuzele pacienților cu maladii reumatice poate fi **redoarea articulației**, mai pronunțată dimineața – *redoare matinală*. Durata ei poate fi de la câteva minute până la câteva ore. În afară de acest tip, există și *redoarea generală* – simptomul care reflectă starea coloanei vertebrale. Redoarea generală poate fi atestată în ansamblu sau doar la unul din diferitele niveluri: cervical, toracic sau lombar.

Caracterul durerii: lent progresiv, rapid progresiv, fără progresare, în pusee fără progresare, în pusee cu progresare, recidivantă cu progresare, recidivantă cu regresare.

Localizarea durerii – cel mai des corespunde cu articulația afectată, dar uneori poate iradia, de exemplu, în afectarea articulației coxo-femorale, durerea apare la nivelul articulației genunchiului, în regiunea lombară, inghinală, fesieră. În caz de picior plat durerea iradiază în articulația talo-crurală, în articulația genunchiului și în articulația coxo-femurală, în spondilita toracică durerea apare în regiunea lombară etc.

Deseori pacienții cu maladii reumatice acuză **deformații, tumefiere și hiperemie** articulară cu limitarea mișcărilor active și pasive, mai rar, dar în timpul efortului fizic pot apărea crepitații, însoțite de durere. În limitele normei mișcărilor în articulații trebuie să fie libere, fără sunete și indolare.

Durerile la nivelul mușchilor – **mialgiile** – sunt caracteristice atât pentru pacienții cu afectarea articulațiilor, cât și pentru cei cu maladii reumatice cu afectarea țesutului muscular. De asemenea, la acești pacienți pot apărea dureri în regiunea ligamentelor, tendoanelor și la nivelul inserției tendoanelor pe oase (**entezite**).

EXAMINAREA ARTICULAȚIILOR

Articulațiile pot fi clasificate în fibroase, cartilaginoase sau sinoviale. Articulațiile fibroase (sinartrozele) sunt acelea în care oasele sunt separate prin țesut conjunctiv cartilaginos. Articulațiile cartilaginoase (amfiartrozele) sunt articulațiile în care structurile sunt separate prin țesut cartilaginos. Articulațiile sinoviale (diartrozele) sunt articulații cu spațiu articular, membrană sinovială între suprafețele articulare.

Clasificația articulațiilor

<i>Tip</i>	<i>Caracteristica</i>	<i>Maladiile posibile</i>
Fibroase	Separare prin țesut fibros	Lipsa
Cartilaginoase	Separare prin țesut cartilaginos	Spondilita anchilozantă
Sinoviale	Separare prin țesut sinovial	Artrita juvenilă

Examenul articulațiilor pumnului

Examen în repaus: suprafața externă - modificarea culorii pielii, tumefiere (sinovită, tenosinovită), deformare, atrofie, poziție; suprafața palmară - modificarea culorii pielii, tumefiere (tenosinovită); lateral, falangele extinse ruptură de tendoane, deformare (subluxație palmară și a articulațiilor metacarpofalangiene).

Examen în mișcare

Palpația: febră locală, palparea articulațiilor radioulnare inferioare, metacarpofalangiene II-V, interfalangiene II-V, policelui.

Examenul articulației cotului

Examen în repaus: modificarea pielii, tumefiere (sinovită, bursită, noduli), deformare (valgus, varus, subluxație), poziție.

Examen în mișcare: flexie, extensie, supinație, pronație.

Palpația externă: febră, tumefiere, durere, crepitație, deformare, noduli.

Palpația internă: febră, tumefiere, durere, hipermobilitate, crepitație, mișcări pasive (supinație, pronație, flexie, extensie), durere periepicondilară.

Examenul articulației umărului

Examen în repaus: anterior (pielea, tumefiere, atrofie, poziție), posterior (atrofie).

Examen în mișcare: "mâinile după cap", "mâinile la spate", arc dureros.

Palpația: articulația sternoclaviculară (crepitație, subluxație, durere, tumefiere, febră locală), articulația acromioclaviculară (crepitație, durere, tumefiere, febră locală), articulația umărului (exudat, durere în regiunea capsulei articulare anterioare, adducție activă, adducție pasivă), durere periarticulară.

Mișcări active la rezistență: durere, slăbiciune, rotație externă, rotație internă, supinația palmei.

Examenul coloanei vertebrale

Examenul pacientului în poziție orizontală: mobilitatea capului, mobilitatea cutiei toracice, curburile coloanei, scolioză, mușchii, pielea.

Examenul pacientului în timpul mersului

Examenul pacientului în timpul mișcării (limitare, durere): în poziție orizontală: flexie (testul Șober), extensie, flexie laterală; șezând pe scaun (rotație toracolombară); sectorul cervical (flexie, extensie, flexie laterală, rotație).

Palpația pacientului culcat pe pat: hiperestezie, mușchii (tonus, durere), tendoanele (durere).

Testele de provocare: ridicarea piciorului în extensie, ridicarea ambelor picioare în extensie.

Examen neurologic: putere, reflexe, sensibilitate.

La necesitate examenul detaliat al altor sisteme.

Examenul articulației coxofemorale

Examenul pacientului în poziție verticală: anterior (deplasarea bazinului, deformația rotatorie), lateral (lordoza lombară exprimată), posterior (scolioză, atrofie, deplasarea bazinului). Testul Trendelenburg.

Examenul pacientului în timpul mersului: mers antalgic, mersul Trendelenburg.

Examenul pacientului în poziție culcată: culoarea pielii, tumefiere, deformare, testul Toms (flexie fixată), diferență în lungimea picioarelor (reală și aparentă); palpația; mișcările (flexie, adducție, abducție, rotație internă și externă, extensie).

Examenul articulației genunchiului

Examenul pacientului în poziție verticală: anterior (deformație valgus, varus), lateral (genu recurvatum, subluxație posterioară a gambei), posterior (chist subpatelar).

Examenul mersului.

Examenul pacientului în poziție culcat: examen general (starea pielii, tumefiere, atrofia quadricepsului, deformație, poziție), palpația (febră locală, tumefiere, durere, crepitație), palpație în timpul flexiei (crepitație, limitarea mișcării, durere), extensie pasivă, palpația în poziția genunchiului în flexie (durere, ente-sopatie, bursită, fosa subpatelară), starea ligamentelor (testele de efort).

Examenul articulațiilor tălpii

Examenul pacientului în poziție verticală: tumefiere, deformare, pielea, unghiile.

Examenul pacientului în timpul mersului.

Examenul pacientului în poziție culcată: examenul tălpilor, spațiilor inter-

falangiene, palpația (febră locală, tumefiere, durere), mobilitatea (limitare, durere, crepitație), palpația articulațiilor mici ale tălpii și interfalangiene, palpația punctelor de inserție a tendoanelor, fasciei, tendonului Achilian, teste la stabilitate anterioară și laterală.

ANAMNEZA BOLII

În colectarea anamnezei este important de specificat, cum a debutat boala, la câți ani au apărut pentru prima dată artralgiile și dacă nu au fost precedate de infecția nazo-faringiană, intestinală, urinară. De asemenea, au importanță influența factorilor fizici (insolație, suprarăceală, vibrație, efort fizic, condiții nocive habituale), patologii asociate (obezitate, diabet zaharat, tireotxicoză, leucemii, tumori maligne etc.), antecedentele patologice: traume, intervenții chirurgicale. Dacă pacientul suferă timp îndelungat de afectarea articulațiilor, trebuie specificat cum a decurs boala, factorii care ameliorează sau agravează boala, frecvența recidivelor, la cât timp de la debut au apărut deformările articulare, eficacitatea tratamentului administrat și dacă au apărut complicații sau reacții adverse.

Examinarea aparatului locomotor

Examinarea aparatului locomotor este o procedură complexă, care trebuie efectuată având o pregătire specială, examinând pacientul în picioare, culcat, așezat și în timpul mersului. Astfel, examinând atât ținuta, caracterul mersului, viteza mișcării, prezența deformațiilor articulare, cât și o eventuală prezență a contracturilor, aceasta formează o impresie generală a prezenței patologiei aparatului locomotor și a posibilităților funcționale articulare.

Prezența unei dureri acute determină bolnavul să adopte o poziție forțată, antalgică, expresia feței arată sugestiv o frică de durere.

La examinarea bolnavilor respectivi trebuie atrasă o atenție sporită asupra masei corporale (în cazul alimentării excesive mai des putem observa guta și osteoartroza). În cazul masei corporale normale se atestă mai frecvent sindromul hipermobilității articulare. Chiar de la prima adresare la medic la bolnav se pot depista scolioza, cifoza, deformarea articulară. Bolnavii cu patologii reumatice ca artrite, anchiloze și contracturi articulare adoptă deseori poziții forțate. Din aceasta rezultă schimbarea axului normal al mâinilor și picioarelor. În limitele normale axul longitudinal al mâinii trece prin centrul capului humerusului, radiusului și al ulnei. La devierea axului antebrățului față de braț sub un unghi deschis în interior – *varus*, în exterior – *valgus*. Axul membrului inferior trece prin crista iliacă anterioară superioară, prin marginea interioară a patelei și a halucelui. Devierea axului duce la schimbarea acestei linii. Dacă unghiul este deschis în interior, se formează *genu varum*, dacă în exterior – *genu valgus*.

Examinarea obișnuită începe din sus în jos – de la articulațiile temporo-mandibulare, sterno-claviculare, apoi articulațiile membrelor superioare, ale corpului, ale membrelor inferioare, concomitent comparând articulațiile afectate cu cele sănătoase. La fel, trebuie atrasă atenția asupra poziției membrului, schimbării configurației și a conturului articulațiilor, culorii și turgorului pielii deasupra acesteea, hiperemiei, pigmentării, posibilelor erupții, noduli, cicatrici, procese atroifice, sclerotice ale ligamentelor, pielii și edemului zonelor cutanate adiacente.

Unul din principalele simptome ale patologiei articulare este tumefierea, care este determinată de efuziunea intraarticulară, îngroșarea sinoviei, țesuturilor moi periarticulare. La edemul țesuturilor moi periarticulare tumefierea nu are contururi regulate, este difuză, localizată superficial. Edemul moale, elastic pe o arie limitată a țesuturilor periarticulare denotă prezența unei bursite.

Indicele tumefierii redă gradarea tumefierii care se examinează în 28 de articulații:

- 0 – lipsa tumefierii
- 1 – tumefiere minimă
- 2 – tumefiere evidentă
- 3 – tumefiere pronunțată.

Schimbarea formei articulației poate fi considerată ca o deformație sau defigurație. Defigurația este schimbarea temporară a formei articulare, care este de obicei în corelație cu edemul, tumefierea sau atrofia țesuturilor moi. Deformația reprezintă schimbări mai accentuate, deformări permanente ale formei articulare rezultând din schimbări în sistemele osoase, contracturi persistente, afectări ale aparatului musculo-ligamentar, luxații și subluxații. La fel, poate fi prezentă deviația axului de la poziția fiziologică.

Palparea poate scoate în evidență următoarele aspecte:

- hipertermia
- hipersensibilitatea
- tumefierea
- acumularea de lichid
- prezența nodulilor în țesuturile moi și mărirea în dimensiuni a burselor
- durerea pe traiectul ligamentelor și în locurile de inserție pe os.

Palparea articulațiilor se efectuează în stare de repaus și în timpul mișcărilor active și pasive. În timpul palpării, mâna stângă se localizează pe articulație, iar cu mâna dreaptă producem flexii și extensii. Se palpează mai întâi articulația sănătoasă, apoi cea afectată.

Pentru precizarea localizării procesului patologic și punctelor dureroase ale articulației examinate se exercită o presiune mai mare cu vârfurile degetelor

în regiunea fantei articulare. Capsula îngroșată și inflamată se palpează acolo unde nu este acoperită de stratul muscular gros.

Un simptom important în patologia articulară este **durerea**, care poate fi pusă în evidență la palpare și care se manifestă printr-o intensitate diferită. Poate fi ușoară, moderată sau puternică.

Deosebim 3 grade de intensitate a durerii în timpul palpării:

- 0 – lipsa durerii;
- 1 – durere minimă;
- 2 – durere de intensitate medie, se schimbă mimica feței;
- 3 – durere de intensitate mare, bolnavul se depărtează în mod reflex de la examiner.

Fiziologic, în articulație se află o cantitate mică de lichid sinovial, dar care nu poate fi constatată prin palpare. Sporirea cantității de lichid liber în articulație se determină prin prezența fluctuației.

Palparea în timpul mișcării poate oferi informație referitoare la sunetele patologice, cum ar fi crepitațiile și pocnetele. Pocnitura care se aude de la distanță este un fenomen fiziologic, deseori indolor, bilateral. Crepitațiile fine, de obicei, sunt asociate cu niște procese inflamatorii cronice și pot fi observate la proliferarea vilozităților capsulei sinoviale, în schimb, crepitațiile cele groase sunt asociate cu degenerescența progresivă a cartilajului din contul frecării suprafețelor articulare denivelate. Pocnetele și crepitațiile la mișcare însoțite de durere indică prezența unui proces patologic.

Crepitația intraarticulară trebuie diferențiată de crepitația periarticulară a ligamentelor, a tendoanelor și a mușchilor apărută ca rezultat al glisării pe suprafața osoasă. În tendovaginita crepitantă pocniturile groase se aud mai superficial. În artrita juvenilă însă depistăm niște pocnituri mai fine și îndelungate.

La sfârșit se palpează ligamentele, tendoanele, mușchii, ganglionii limfatici. La palparea mușchilor atragem atenția asupra consistenței, tonusului și prezenței durerii sau a atrofiei.

Auscultarea articulațiilor are o importanță secundară în raport cu examinarea și palparea. Se realizează doar în timpul mișcării, fonendoscopul se plasează de obicei la nivelul fantei articulare și bolnavul este rugat să efectueze flexia și extensia în articulație, concomitent evaluându-se timpul apariției sunetelor patologice, durata și caracterul acestora. În limitele normei la auscultarea articulației zgomote nu se aud, în caz de proces patologic se auscultă zgomote de caracter diferit.

Raport clinic al examinării articulare

- Numărul articular – numărul de articulații în care a fost depistată durere la palpare.
- Numărul articulațiilor tumefiate.

- Durata redorii matinale exprimată în ore sau minute.
- Diametrul articulațiilor interfalangiene proximale – se măsoară cu un aparat special numit „Naprometru”, în degetele II-V se calculează sumar pentru ambele mâini.
- Diametrul articulației genunchiului – se măsoară cu panglica centimetrică.
- Forța de strângere a mâinii – se determină cu un dispozitiv special, dinamometru. Pacientul efectuează procedura de 3 ori pentru fiecare mână și se face media.
- Timpul necesar pentru parcurgerea unei distanțe de 15 metri (se utilizează în patologia articulară a membrilor inferioare).

Examinarea coloanei vertebrale

Examinarea coloanei vertebrale, ca și articulațiile membrilor, include studiul acuzelor, anamnezei, examenul obiectiv cu utilizarea unor teste speciale pentru elucidarea simptomaticei și a restricțiilor de mobilitate.

Acuzele: de obicei, se evidențiază vertijuri, parestezii în mâini, senzație de greutate, oboseală, disconfort, dureri în diferite locuri ale coloanei ce apar în urma unor mișcări, a unor eforturi statice sau altele. Se precizează intensitatea, localizarea, timpul apariției, durata, acțiunea factorilor externi, repausul.

Anamneza bolii – timpul trecut de la prima acuză, factorii care au declanșat patologia, durata patologiei, starea generală în timpul remisiilor și acutizărilor, sindroamele principale, procedurile terapeutice utilizate. Este necesar de aflat ce substrat morfologic stă la baza patogeniei maladiei: discurile intervertebrale, ligamentele, mușchii. Se indică locul afectat, se stabilește rezistența individuală la efort, caracterul și gradul mișcărilor, se notează practicarea sportului, prezența unor traume, ereditatea.

Examenul obiectiv – la inspecție se urmărește postura, poziția corpului, a membrilor, a capului, caracterul mișcărilor, forma coloanei vertebrale. Există curburi fiziologice ale coloanei vertebrale în proiecție sagitală: înainte – lordoză caracteristică pentru coloana vertebrală cervicală și lombară și în urmă – cifoză caracteristică pentru coloana vertebrală toracică și sacrală. În patologie poate fi forma cifotică, când coloana are curbura în urmă sau dreaptă – fără curburile fiziologice. La inspecție se utilizează puncte de reper, de exemplu, protuberanțele osoase: procesul mastoid al osului temporal, apofizele spinoase, unghiul mandibular inferior, omoplatul, aripile osului iliac.

Pe suprafața posterioară a gâtului și a toracelui drept punct de reper servesc apofizele spinale C3 și C4. Articulația dintre atlant (C1) și axis (C2) se află pe linia care unește vârful procesului mastoid cu procesul spinos C2 mai medial de mușchiul sternocleidomastoidian. T3 se află pe marginea liniei mediane a

scapulei, T7 – în dreptul unghiului inferior scapular, L4 este linia trasată prin vârful cristelor iliace și S1 – la nivelul apofizelor inferioare posterioare ale oaselor iliace.

Puncte de reper pe partea laterală sunt procesele laterale C1 care se palpează sub vârful procesului mastoid, iar la C2 cu 1,5 cm mai jos. Marginea inferioară C2 se află pe linia unghiului mandibular. Procesul lateral C6 se palpează la nivelul cartilajului cricoid; T2 – la nivelul sternului; L4-L5 – la nivelul liniei care unește cristele iliace.

Se examinează conturul corpului, simetria liniei cefei, umerilor, omoplaților, bazinului. Asimetria omoplaților și a umerilor se determină prin măsurarea distanței de la procesul spinos până la unghiul intern al omoplatului atât din dreapta, cât și din stânga. Simetricitatea bazinului se stabilește în baza măsurării distanței dintre apofizele spinoase din dreapta și stânga până la apofiza xifoidă a sternului. Asimetria osului sacral se determină prin măsurarea distanței dintre punctele superioare ale sacrului până la apofiza spinală L5.

În proiecție frontală coloana vertebrală a unei persoane sănătoase nu are curburi. Devierea coloanei vertebrale în proiecție frontală se numește scolioză. Devierea laterală a coloanei vertebrale se determină prin abaterea liniei mediane de la verticală la aplecarea corpului înainte. Prezența scoliozei se mai depistează cu ajutorul firului cu plumb și prin delimitarea conturilor.

Palparea coloanei vertebrale se efectuează în poziție verticală pe apofizele spinoase cu degetul mediu al mâinii drepte. Prezența durerii la palpare ne demonstrează un proces patologic în segmentul respectiv. Pentru precizarea locului afecțiunii, pacientul este culcat pe abdomen pe un suport tare și se efectuează mișcări tangențiale pe două vertebre în segmentul afectat. În segmentele C3-C4-C5 durerile iradiază în gât, în urechi, în ceafă. În segmentele C5-C6-C7-T1 durerea iradiază în umăr, C6-C7 – în al 2-lea și al 3-lea deget al mâinii, T2- T6 – în regiunea brațului și a antebrățului, T6-T10 – pe traiectul spațiilor intercostale, T10-T11-T12-L1 – în regiunea inghinală, cea fesieră și în coapsă.

Durerea din coloana vertebrală mai poate fi cauzată de afecțiunea organelor interne. De exemplu, de durerea în segmentele C6-C7 – se face responsabilă de mastoidita, esofagita, migrena, T3-T6 – în afecțiunile inimii, T6-T7 – stomacul, T10-T11 – vezica biliară, T10-T12 – rinichii, L3 – ovarele, L4 – uterul, S4-S5 – vezica urinară și rectul. Durerea difuză resimțită la palparea coloanei vertebrale poate fi cauzată de afecțiunea mușchilor.

Mobilitatea coloanei vertebrale se determină din poziție inițială, adică bolnavul stă drept în poziție verticală, umerii la un nivel, genunchii dreپți, tălpile piciorului paralele, capul drept, privirea pacientului orientată înainte. Mobilitatea generală se determină prin flexii efectuate înainte și lateral, în limitele normale, la flexia anterioară coloana capătă aspect de arc continuu, iar degetele ating

podeaua. La limitarea flexiei se măsoară distanța dintre vârful degetelor medii și podea. La efectuarea flexiilor laterale, degetele lunecă pe partea exterioară a coapsei, vârfurile degetelor medii ajungând la nivelul genunchilor. La o eventuală limitare a mobilității, la fel, se măsoară distanța până la podea.

Pentru măsurarea gradelor de flexiune și extensie se folosește un raportor. Gradul de mobilitate sumar în segmentul cervical se formează din măsurarea unghiului de flexiune a capului, extensiei, înclinărilor laterale și rotației. Pentru persoane cu vârsta de până la 65 de ani acest unghi constituie 70° , cel lateral – 35° , unghiul de rotație $80-90^\circ$. Pentru persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani acest unghi scade.

Mai puțin mobilă este partea toracică a coloanei vertebrale, având aici posibilitatea efectuării mișcărilor înainte și înapoi, mobilitatea fiind posibilă în segmentele T1-T2 și T11-T12. Limitarea mișcărilor în partea toracică a coloanei vertebrale se stabilește utilizând proba Ott.

La examinarea funcțională a coloanei lombare, la început în poziție verticală, se determină configurația, apoi se efectuează mișcări active în această regiune prin flexia, extensia corpului anterior, posterior, lateral. Mobilitatea coloanei lombare este determinată de segmentele L4-L5-S6.

Articulațiile sacro-iliace se supun cu greu palpării. Pentru constatarea schimbărilor patologice sunt utilizate diverse teste de diagnosticare.

Teste diagnostice pentru elucidarea sindromului dureros și limitarea mobilității coloanei vertebrale

1. Determinarea durerii pe traiectul apofizelor spinoase și în punctele paravertebrale.

2. Simptomul Forestier – pentru estimarea ținutei. Bolnavul se lipește cu spatele de perete cu călcâiele, corpul și capul, în mod normal de perete trebuie să se lipească călcâiele, scapulele și ceafa. La bolnavii cu spondiloartrită anchilozantă, cu boala Forestier, în urma dezvoltării cifozei coloanei vertebrale, nu are loc atingerea niciunui punct de perete.

3. Determinarea mobilității în segmentul cervical al coloanei vertebrale. La nivelul vertebrei C7 se măsoară în sus 8 cm și se înseamnă, după care bolnavul este rugat să aplece capul maximal în jos și din nou se măsoară aceeași distanță. La persoanele sănătoase această distanță se mărește cu 3 cm, când are loc afectarea segmentului cervical această distanță se mărește neînsemnat sau nu se schimbă. La bolnavii cu spondiloartrită anchilozantă, la persoanele cu gâtul scurt proba nu este informativă.

4. Proba bărbie-stern, în limitele normale, bărbia la flexia anterioară a capului se atinge liber de stern. La afectarea segmentului cervical al coloanei vertebrale între bărbie și stern rămâne o distanță de diferite dimensiuni.

5. Proba Ott – pentru determinarea mobilității segmentului toracic al coloanei vertebrale. De la nivelul vertebrei C7 se măsoară în jos 30 cm și se înseamnă, pacientul este rugat să flecteze maximal toracele anterior și se repetă aceleași măsurări, în mod normal această distanță se mărește cu 4-5 cm, la bolnavii cu spondiloartrită anchilozantă datele nu se schimbă.

6. Limitarea excursiei cutiei toracice – pentru determinarea procesului patologic în articulațiile costo-vertebrale; cu ajutorul unei bande centimetrice se măsoară la nivelul coastei IV în timpul inspirației și expirației, în limitele normale diferența este de 6-8 cm, în caz de anchiloză a articulației costo-vertebrale, la măsurarea perimetrului la nivelul coastei IV în inspir și expir diferența nu depășește 1-2 cm. În caz de emfizem pulmonar proba nu este informativă.

7. Proba Tomaier – pentru determinarea mobilității coloanei vertebrale. Pacientul este rugat să flecteze corpul anterior cu mâinile întinse, până se atinge degetul III de pământ; în mod normal distanța dintre deget și pământ trebuie să fie 0, în cazul limitării mobilității coloanei vertebrale, distanța se mărește.

8. Proba Schober – pentru determinarea mobilității în segmentul lombar al coloanei vertebrale. La nivelul vertebrei L5 se măsoară în sus 10cm și se înseamnă, la flexia maximă a corpului anterior se repetă aceeași măsurare, în limitele normale distanța la a doua măsurare se mărește cu 4-5 cm, în cazul afectării coloanei vertebrale distanța practic nu se schimbă.

9. Indicele vertebral (I.V). Pentru determinarea I.V se adună următoarele măriri (cm): distanța dintre bărbie – fosa jugulară a sternului în extensia maximală a capului, proba Ott, proba Schober, excursia cutiei toracice; din suma obținută se scade indicele probei Tomaier (cm). Indicele vertebral este de aproximativ 27 - 30 cm (individual) și se evaluează în dinamică, scăderea I.V demonstrează progresia limitării mobilității în coloana vertebrală.

Simptomele caracteristice pentru sacroileită

1. Simptomul Kușelevski (I) – pacientul se află în decubit dorsal pe un suport tare, medicul cu ambele mâini face mișcări de compresie la nivelul creștelor iliace, în caz de proces inflamator în articulația sacro-iliacă apar dureri în osul sacru.

2. Simptomul Kușelevski (II) – pacientul se află în decubit lateral, medicul efectuează mișcări de compresie pe osul iliac, bolnavul simte durere în osul sacru.

3. Simptomul Kușelevski (III) – pacientul se află în decubit dorsal, un picior este flectat în articulația genunchiului și deplasat lateral, medicul cu o mână efectuează mișcări de apăsare asupra genunchiului, în timp ce cu altă mână compresează osul iliac opus, astfel bolnavul simte dureri în regiunea articulației sacro-iliace. Aceeași examinare se repetă cu piciorul opus.

4. Simptomul Makarov (I) – cu ajutorul ciocănașului la nivelul articulației sacro-iliace se efectuează mișcări percutorii, în consecință apare durerea.

5. Simptomul Makarov (II) – pacientul se află în decubit dorsal, medicul apucă picioarele bolnavului mai sus de articulația talo-crurală, mușchii picioarelor sunt relaxați, apoi brusc efectuează mișcări de respingere și apropiere a picioarelor, în urma cărora apar dureri în articulația sacro-iliacă.

METODE DE EXAMINARE A MUȘCHILOR SCHELETALI

La inspecția mușchilor se compară simetricitatea grupelor de mușchi dreaptă și stângă, prezența atrofiei (amiotrofiei); aceste schimbări demonstrează implicarea mușchilor în procesul patologic. Amiotrofia poate fi ușoară, moderată și gravă. În majoritatea patologiilor cu implicarea articulațiilor are loc atrofia difuză a mușchilor, atrofia locală este caracteristică pentru afectarea mecanică a ligamentelor și mușchilor sau a nervilor. Palparea mușchilor se efectuează când pacientul este relaxat, fiind metoda de bază în determinarea tonusului muscular, în caz de rigiditate a mușchilor și contracturi. Percuția mușchilor determină punctele dureroase și conglomerate de mușchi care sunt dureroase la percuție. Puterea musculară se determină cu o forță opusă, depusă de pacient. Pentru evaluarea stării mușchilor coapsei, bolnavul se află în decubit dorsal cu piciorul ridicat, medicul efectuează mișcări de apăsare, la care pacientul răspunde prin opunerea rezistenței. Pentru determinarea forței musculare a mușchilor flexori ai coapsei pacientul flectează piciorul în articulația genunchiului, medicul efectuează mișcări de deflecție, întâmpinând rezistența mușchilor flexori ai coapsei. Metode analogice de evaluare a forței musculare a mușchilor flexori și extensori se aplică și la membrele superioare.

Gradația forței musculare poate fi considerată de la nivelul 0 până la nivelul 5

Nivelul	Caracterul forței musculare
0	Nu se atestă contracții musculare
1	Contracții vizibile sau palpabile în repaus
2	Mișcări în lipsa forței de greutate
3	Mișcări pentru a învinge forța de greutate
4	Mișcări contra forței de greutate și a unei rezistențe exterioare
5	Forța musculară normală, mișcare împotriva unei rezistențe exterioare de intensitate sporită.

Stabilirea obiectivă a caracteristicilor mușchilor cum ar fi oboseala, excitația, tonusul, forța se face cu ajutorul ergometriei, electromiografiei, miotonometriei și electrotonometriei. Tonusul și forța musculară sunt interdependente și proporționale. Mărirea forței mușchilor hipotrofiați demonstrează normalizarea

tonusului muscular. Forța musculară se determină dimineața, deoarece oboseala sau alți factori au influență asupra forței musculare. Pentru măsurarea forței se folosește dinamometrul, datele finale se compară cu datele precedente, pentru evaluarea în dinamică sau compararea cu datele unei persoane sănătoase. Pentru evaluarea forței mâinii pacientul stă așezat pe un scaun în fața mesei, pe care se află un dinamometru; pacientului i se indică să strângă dinamometrul de 2-3 ori cu mâna, rezultatul cu date mai bune se consideră final. Forța mușchilor extensori ai corpului se măsoară cu dinamometrul, pacientul se flectează anterior, menținând picioarele drepte, apucă mânerul dinamometrului și revine în poza inițială. Se efectuează 2-3 măsurări și se calculează media. Pentru estimarea comparativă se socotește forța relativă, forța mușchilor extensori ai corpului la 1 kg din masa corpului pacientului. La oamenii sănătoși, în medie, forța relativă este de aproximativ 2-2,5 kg.

LICHIDUL SINOVIAL

Culoarea – în mod normal galben-deschis, în afecțiunile degenerativ-distrofice – galben-deschis, galben, culoarea paiului, în cazul afecțiunilor cu caracter inflamator – de la galben-deschis până la maro, culoarea lămâii, roz, gri.

Cantitatea – 0,2-2 ml, în patologia articulațiilor 3-25 ml și mai mult.

Transparența – se deosebesc 4 niveluri de transparență: transparent, semi-transparent, turbure moderat, turbure intens.

Compoziția celulară – în limitele normale citoza nu depășește $0,18 \times 10^9/l$, prezența celulelor stratului membranei sinoviale și leucocite, în mod normal predomină monocitele și limfocitele (până la 75%), cantitatea de neutrofile polimorfo-nucleare de la 0 la 25%, sinoviocite de la 0 la 12%.

Sedimentul – în mod normal lichidul sinovial nu formează sediment, în caz de proces inflamator la articulații sedimentul este obligatoriu, de regulă, sunt fragmente de celule membranoase, striuri fibrinoase, fibre de collagen, cristale, fragmente de cartilaj și ale membranei sinoviale, care se formează în procesul de distrucție.

Densitatea cheagului de mucină – în mod normal cheagul de mucină este dens, în afecțiunile cu caracter inflamator fiind friabil sau moderat friabil, în cele neinflamatorii – dens moderat.

Vâscozitatea lichidului sinovial se determină prin diferite metode. În examinările de rutină vâscozitatea se stabilește după lungimea firului de mucină. Se deosebesc 3 niveluri de vâscozitate: joasă – până la 1 cm, moderată – până la 5 cm, înaltă – mai mult de 5 cm. Conform parametrilor normali vâscozitatea lichidului sinovial este înaltă, în afecțiunile cu caracter neinflamator – moderată, în cele inflamatoare – joasă. De asemenea, există metode instrumentale de determinare a vâscozității lichidului sinovial – vâscozimetre Ostwald și Bishop.

Citoza – într-o eprubetă care conține 0,4 ml de soluție izotonică se adaugă 0,02 ml de lichid sinovial, numărarea celulelor se efectuează în camera de numărare, în afecțiunile neinflamatorii numărul de celule nu depășește 3×10^9 , în cele inflamatorii de la 3 până la 50×10^9 , în afecțiunile septice citoza depășește 50×10^9 .

Sinoviocitograma – în afecțiunile articulare cu caracter neinflamator în lichidul sinovial predomină limfocite până la 80% , în procesele inflamatorii – neutrofile până la 90%.

Ragocite – conform parametrilor normali lichidul sinovial nu conține ragocite, în procesele neinflamatorii și spondiloartropatiile seronegative cantitatea ragocitelor constituie de la 2 până la 15% din numărul total de celule. În artrita reumatoidă cantitatea ragocitelor este de 40% și mai mult, în dependență de nivelul inflamator local.

Cristalele din lichidul sinovial se identifică cu ajutorul microscopului. Se identifică cristale urați și pirofosfat de calciu, care au caracteristici optice opuse. Cristalele de hidroxiapatită sunt de dimensiuni foarte mici, de aceea pot fi vizualizate doar la microscopul electronic.

Proteina totală – în limitele normale, conținutul de proteine în lichidul sinovial este de 15-20%, în procesele inflamatorii – 35-48 g/l, în artrita reumatoidă – până la 60 g/l.

Factorul reumatoid și proteina C reactivă – în limitele normale în lichidul sinovial factorul reumatoid nu se depistează, în afecțiunile articulațiilor cu caracter neinflamator se poate depista în titre mici – 1:20-1:40, în caz de artrită reumatoidă seropozitivă titrul factorului reumatoid depășește 1:40. Nivelul proteinei C reactive în lichidul sinovial în afecțiunile articulare neinflamatorii este de 0,001 g/l, în cele inflamatorii – de la 0,01 g/l până la 0,06 g/l și mai mult.

METODE INSTRUMENTALE DE DIAGNOSTIC

Un rol important în diagnosticul bolilor reumatice au **metodele radiologice de cercetare** a articulațiilor și organelor interne. Este necesar de remarcat că afectarea articulațiilor la debut are perioada roentghen-negativă, primele schimbări specifice (osteoporoză, eroziuni, chisturi) sunt vizibile radiologic peste câteva săptămâni sau luni de la debutul semnelor clinice. În unele boli reumatice pot apărea schimbări timpurii ale unor articulații, de aceea este necesar de efectuat radiografia mâinilor și picioarelor în caz dacă se suspectează artrita reumatoidă, iar în caz de spondiloartropatie anchilozantă – radiografia articulației ilio-sacrale.

Scintigrafia scheletală. Examinarea izotopică a articulațiilor cu introducerea intravenoasă a pirofosfatului și tehneciului marcat – concentrația mărită a izotopului se fixează pe o foaie de hârtie sub formă de scintigramă. Acumularea izotopului este proporțională cu procesul inflamator din articulație, datorită scintigrafiei este posibil diagnosticul timpuriu al artritelor, sinovitelor, diagnosticul diferențial între afecțiunile degenerative și inflamatorii ale articulațiilor.

Artroscopia – examinarea vizuală a cavității articulare cu ajutorul artroscopului; este o metodă de diagnostic în caz de monoartrită a articulației genunchiului. Examinarea e puțin traumatică, informativă în determinarea stării cartilajului articular, membranei sinoviale, afectarea meniscului și aparatului ligamentar. Metoda permite efectuarea biopsiei țesuturilor cu analiza morfologică. Caracteristica artritei reumatoide: artrită erozivă cu hiperplazia și extravazarea vilozităților sinoviale în cavitatea articulară, extinderea țesutului granular pe cartilaj sub formă de panus, distrugerea țesutului cartilajinos, îngustarea spațiului articular, schimbări fibroase. Prin intermediul artroscopiei este posibilă intervenția chirurgicală – îndepărtarea țesutului granular, introducerea preparatelor medicamentoase.

Ultrasonografia articulațiilor – are importanță diagnostică; în momentul trecerii vibrațiilor ultrasonografice se determină proprietățile structurale și fizice ale mediului examinat.

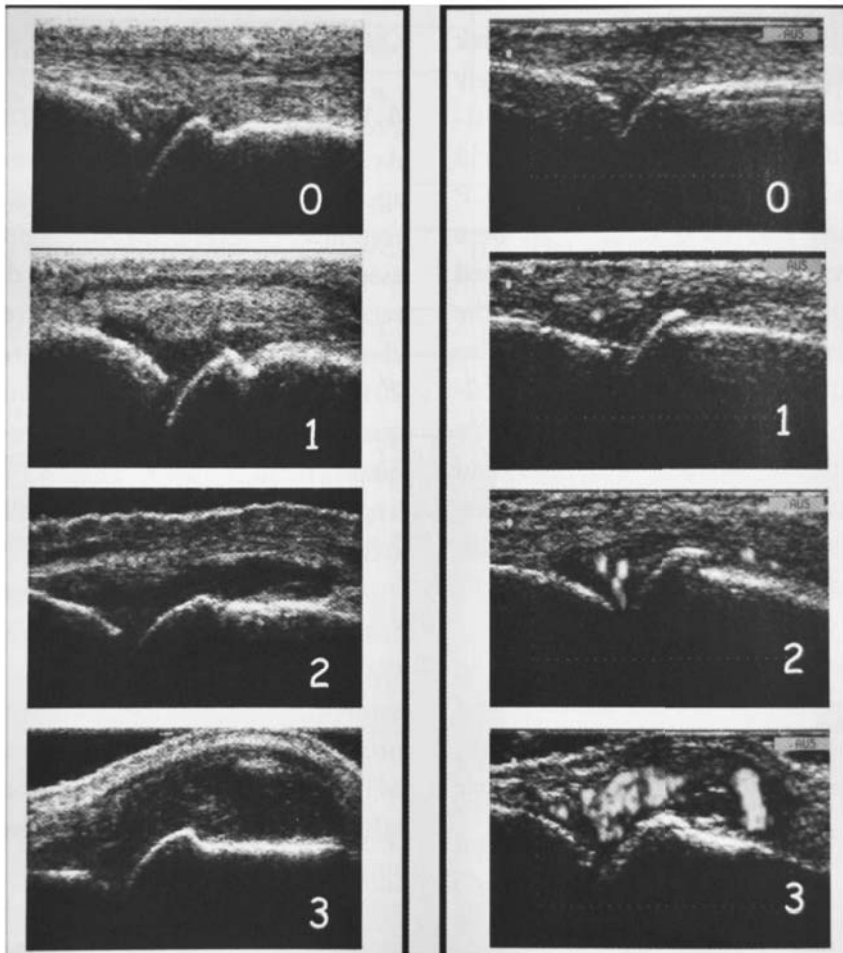
Avansarea recentă în domeniul sonografiei, inclusiv prin introducerea sondelor performante, mai sensibile în evaluarea musculoscheletală pediatrică, au stimulat utilizarea sporită a acestei modalități în evaluarea patologiei articulare la copii. Ultrasonografia prezintă idealul non-invaziv în evaluarea sistemului musculoscheletal pediatric, în mare parte pentru posibilitatea sa de a vizualiza structuri intraarticulare precum cartilajul și sinoviala îngroșată fără a necesita utilizarea altor tehnici imagistice care au la bază razele X. Sonografia prezintă o înaltă sensibilitate în aprecierea efuziunii articulare. Multiple articulații pot fi evaluate concomitent și pot fi examinați chiar și copiii foarte mici fără a necesita sedare. Deasemenea, aceasta poate fi utilizată pentru ghidarea aspirației sau injectării articulare a medicației.

Prezența maselor intraarticulare poate fi detectată cu ajutorul sonografiei, chiar dacă prezența lor este deseori nespecifică. Tendoanele și ligamentele pot fi evaluate cu ajutorul sondelor cu frecvență înaltă. Tendoanele normale prezintă structură fibrilară ecogenică. Fluidul din cadrul tecii sinoviale prezintă un tablou imagistic de halou anecoic care înconjoară tendonul, pe când îngroșarea sinovialei apare drept îngroșare hipoecoică în jurul tendonului. Sonografia posedă o rezoluție spațială înaltă, astfel, permite o vizualizare detaliată a structurilor mici precum tecile tendoanelor flexorilor sau entezisul tendoanelor extensorilor și ligamentelor colaterale a falangelor. Vizualizarea acestor structuri a sporit

înțelegerea complexității sistemului musculoscheletal în aceste zone. Anatomia vasculară poate fi evaluată prin combinarea sonografiei cu efectele Doppler. Hiperemia sinovială, de exemplu, se prezintă ultrasonografic prin creșterea semnalului Doppler. Sonografia, deasemnea, poate fi utilizată pentru evaluarea altor modificări periarticulare a țesuturilor moi, inclusiv a chisturilor popliteale sau alte formațiuni ale țesuturilor moi.

Astfel, avantajele ultrasonografiei în evaluarea musculoscheletală pediatrică sunt: metodă non-ionizantă, relativ ieftină, accesibilă, permite evaluarea poli-articulară, permite evaluarea în timp și nu necesită sedare.

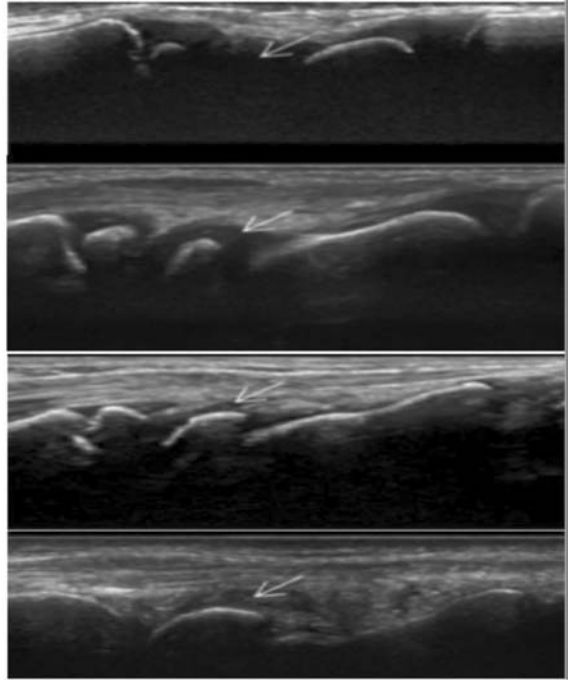
Hipertrofie sinovială/ Power Doppler Efuziune articulară



*Scoruri ultrasonografice (gray-scale și power Doppler)
pentru articulațiile metacarpofalangiene.*

(Bijlsma și colab., EULAR Textbook on Rheumatic Diseases, 2nd Edition, 2015)

- Grad 0 Os epifizar non-osificat,
oase scurte sau patela
- Grad 1 Centre de osificare mici
Cartilaj dominant
Zona de creștere vizibilă
- Grad 2 Centre de osificare largi
Cartilaj subțire
Zona de creștere vizibilă
- Grad 3 Osificare completă



*Tabloul ultrasonografic al osificării fiziologice.
(Collado și colab., OMERACT Group)*

Actualmente, dezavantajul metodei este lipsa unei standardizări în evaluarea sonografică a articulațiilor la copii, precum și lipsa datelor normative. Ultima reprezintă o importanță majoră pentru delimitarea clară a datelor patologice obținute, de cele normale.

Cele mai frecvente utilizate scoruri sunt cele semicantitative. Pentru gray-scale în sinovită se utilizează următorul scor: Grad 0 = absența hipertrofiei sinoviale vizibile, Grad 1 = hipertrofie sinovială hipoecogenă ușoară, Grad 2 = hipertrofie sinovială hipoecogenă moderată (cu unele rectificări privind tumefierea hipoecogenă deasupra liniei oaselor adiacente), Grad 3 = hipertrofie sinovială hipoecogenă marcantă (cu unele rectificări privind aceasta drept extindere spre una din cele două diafize sau mai multe). Adicional, pentru inflamația articulațiilor mici este utilizat scorul pentru power Doppler, astfel: 0 = absența semnalului Doppler, 1 = până la 3 semnale vasculare solitare sau 2 vase solitare și un semnal confluent, 2 = moderat, semnalul ocupă <50% din sinovială, 3 = marcant, semnalele vasculare ocupă ≥50% din aria sinovială.

Diferența principală dintre articulația copilului și cea a adultului se datorează procesului continuu a dezvoltării scheletale. În timp ce scheletul adultului

este complet osificat (cu excepția porțiunii cartilajului articular), la copii există o diversă cantitate de cartilaj hialin și fibrocartilaj adițional la cartilajul articular. La naștere, centrele primare de osificare sunt deja prezente în diafizele oaselor lungi, pe când centrele de osificare secundare în unele epifize se vor dezvolta ulterior. În unele zone, precum capul humeral, se vor dezvolta centre de osificare secundară multiple și aparența neregulată (inclusiv și întreruperea integrității acestor centre de osificare) urmează a nu fi apreciate drept patologice. Același principiu se referă și pentru oasele scurte cu apariția în timp a unui sau mai multor centre de osificare. Progresul osificării va fi influențat de progresul individual al maturății.

Prezența unor cantități variabile de cartilaj pot crea dificultăți semnificative în interpretarea radiografică articulară, acesta fiind bine delimitat prin evaluare sonografică. În dependență de vârsta copilului, cartilajul anecogen sau hipocogen va defini conturul osos în cadrul articulațiilor, comparativ cu conturul hiperecoic a osului complet osificat al adulților. Tehnica minuțioasă de scanare sonografică este absolut esențială pentru asigurarea diferențierii clare a cartilajului de posibila atestare a fluidului intraarticular, care poate fi deasemenea anecogen sau hipocogen. Cartilajul articular nu este compresibil, comparativ cu fluidul intraarticular, iar localizarea anatomică și forma ariei anecogene va permite diferențierea între aceste două entități.

Placa de creștere este vizualizată drept linie anecogenă sau hipocogenă care separă osul epifizar de cel metafizar. Cartilajul propriu zis poate prezenta puncte hiperecogene care reprezintă canale vasculare. Acestea sunt structuri fiziologice la copii și nu se interpretează drept leziuni. OMERACT Ultrasound Group (The Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) a recunoscut importanța descrierii calitative și cantitative a evaluării sonografice musculoscheletale la copiii sănătoși și recent a publicat un set de definiții și recomandări

Distrucția articulară, și în special pierderea cartilajului reprezintă unul din cei mai importanți parametri radiografici în cadrul inflamației articulare. Evaluarea sonografică a cartilajului a fost tradițional apreciată prin măsurarea grosimii lui, însă, nu este clar dacă aceasta este cea mai bună metodă de evaluare a cartilajului distrus.

În dependență de localizare, prezența centrelor neregulate de osificare epifizară vor crea dificultăți pentru obținerea măsurărilor precise în pediatrie. Studiile de evaluare a grosimii cartilajului la copiii sănătoși au estimat coeficienți de variație foarte mari, în special articulația radio-carpiană, care limitează utilitatea aprecierii grosimii cartilajului, în special la copiii mici.

Considerații EULAR-PreS în utilizarea imagisticii în diagnosticul și managementul AJI în practica clinică.

(Colebatch-Bourn și colab., Annals of Rheumatic Diseases, 2015)

	Considerații	Clasa de indicație	Nivelul de evidență	Nivelul de consens, media NRS 0–10 (interval)
1	US și IRM sunt superioare examinării clinice în evaluarea inflamației articulare; aceste tehnici trebuie luate în considerație pentru detectarea cu acuratețe a inflamației, în diagnostic și aprecierea extinderii implicării articulare.	3b	C	9.07 (6–10)
2	Când există dubii clinico-diagnostice, RC, US sau IRM pot fi utilizate pentru a spori certitudinea diagnosticului de AJI contrar manifestărilor clinice solitare.	3b	C	9.43 (9–10)
3	Dacă detecția dereglărilor structurale este necesară, RC poate fi utilizată. Cu toate că IRM sau US pot fi utilizate pentru detecția leziunilor mai precoce comparativ cu RC.	3b	C	8.71 (5–10)
4	În AJI imagistica poate servi drept beneficiu special pe lângă evaluarea clinică de rutină la examinarea anumitor articulații, în special utilizarea IRM în detectarea inflamației articulației temporo-mandibulare și implicării axiale.	3b	C	9.64 (8–10)
5	Imagistica în AJI poate fi considerată drept indicator al prognosticului. Leziunea vizualizată la RC poate fi folosită pentru predicția distrucției articulare ulterioare. Inflamația persistentă evaluată US sau IRM poate fi predictivă pentru distrucția articulară ulterioară.	4	C	9.07 (5–10)
6	În AJI, US și IRM poate fi util în monitorizarea activității bolii și răspunsului curativ luând în considerație sensibilitatea comparativă cu examinarea clinică. IRM trebuie considerat pentru monitorizarea afectării axiale și a articulației temporo-mandibulare.	3b	C	9.07 (7–10)
7	Evaluarea periodică a leziunii articulare trebuie considerată. Modalitatea imagistică utilizată este dependentă de articulație.	3b	C	8.29 (5–10)
8	US poate fi folosit pentru plasarea exactă a injecțiilor intra-articulare.	3b	C	9.64 (8–10)
9	US și IRM pot detecta inflamația în prezența bolii clinic inactive; aceasta poate induce monitorizarea.	3b	C	8.86 (5–10)

- Clasa de indicații și nivelul de evidență sunt bazate pe sistemul Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
- Clasa de indicații, 1a–5; scara nivelului de evidență; A–D. NRS, scara de evaluare numerică (0–10; 0=dezacord total, 10=acord absolut).
- RC, radiografie convențională; AJI, artrită juvenilă idiopatică; US, ultrasonografie; IRM, imagistică prin rezonanță magnetică.

O alternativă a aprecierii grosimii cartilajului, poate fi evaluarea suprafeței articulare. Studiile la adulți au demonstrat semnele precoce ale distrucției cartilajului, fiind lezarea suprafeței sale.

Activitatea metabolică în sistemul musculoscheletal la copii în timpul creșterii, coincide cu fluxul sanguin osos și articular. Fluxul sanguin poate fi detectat prin sonografia Doppler și necesită a fi diferențiat de fluxul patologic, acesta fiind un semn al sinovitei active. Fluxul Doppler sporit la adulți reprezintă un predictor structural distructiv. Astfel, în contextul artritei inflamatorii, un grad semnificativ de semnale Doppler pot fi detectate intraarticular cu excepția recesului sinovial. În cadrul multor articulații precum a cotului, radio-carpiană, genunchiului sau talo-crurale, spațiul intracapsular include țesuturi conjunctive cu localizare în cadrul capsule, dar extern sinovialei. Semnalele Doppler între aceste țesuturi nu trebuie interpretate drept semne de sinovită deoarece ele pot fi fiziologice. Același fenomen se aplică și asupra vaselor de nutriție care pătrund direct intraosos astfel, traversând spațiul sinovial.

Chiar dacă, radiografia în AJI va demonstra modificările cronice și apariția distrucției ca consecință a maladiei, sonografia poate fi foarte sensibilă în aprecierea activității bolii și utilă în monitorizarea răspunsului la tratament. Ecografia articulară prezintă o valoare înaltă în diagnosticul precoce, detecția bolii subclinice, precum și demonstrarea remisiei. Noile metode de tratament în cadrul AJI, au condus la îmbunătățirea răspunsului la tratament, inclusiv a stopării progresiei maladiei. Sonografia Doppler s-a dovedit a corela bine cu datele histologice de evidență a inflamației la adulți și predicția deteriorării structurale. Datele preliminare de asemenea sugerează că ultrasonografia la copiii ce suferă de AJI poate demonstra sinovita subclinică. Limitările sonografiei includ insuficiența datelor normative la copii și utilizarea scorurilor semicantitative care nu au fost validate în pediatrie.

Cunoștințele despre localizarea receselor sinoviale în diverse articulații sunt esențiale și ultrasonografia gray-scale poate demonstra fluid sinovial în aceste recese drept structură anecogenă (uneori hipoecogenă), compresibilă. Hipertrofia sinovială va fi vizualizată drept structură hipoecogenă ce captează recesul și prezența semnalelor Doppler în aria de hipertrofie va indica inflamația activă. Un exemplu de anatomie articulară complexă prezintă articulația talo-

crurală. Rooney și colab. au descris rezultatele vizualizării tumefierii gleznei la pacienții cu AJI. Până la 50% din copii au prezentat tenosinovită, exclusiv, fără implicarea articulațiilor tibio-talare sau subtalare. Documentarea activității inflamatorii este importantă în pregătirea intervențiilor cum ar fi injectarea intra-articulară a medicației, care vor beneficia de ghidare ultrasonografică.

Actualmente, au fost definite puține poziții standart de scanare sonografică aplicate în reumatologia pediatrică. Chiar dacă utilizarea pozițiilor aplicate la adulți pot fi puțin relevante pentru pacientul pediatric, acestea pot asigura o evaluare mai detaliată articulară.

Evaluarea răspunsului la tratament

La adulți, studiile au arătat răspuns sonografic excelent la modificările curative și activitatea bolii, însă există puține trial-uri pediatrice prospective la moment pentru a face corelarea datelor. Eich și colab. au utilizat ultrasunetul și IRM pentru a determina prezența efuziunii, panusului osos, chisturilor popliteale și limfadenopatiei la 10 copii cu AJI cu afectarea a 15 articulații (11 articulații ale genunchilor și 4 articulații coxofemorale) până la și după terapia intra-articulară.

Examinarea clinică și ultrasonografică a avut loc la o săptămână și la o lună, iar IRM – la o lună. Comparând acuratețea diagnostică a ultrasunetului și IRM pentru aprecierea răspunsului la tratament, autorii au ajuns la concluzia că ultrasunetul posedă o sensibilitate comparabilă cu cea a IRM în demonstrarea efuziunii articulare și panusului osos. Totodată, diferențierea dintre aceste două metode a fost dificilă, în special în examenul articulației coxofemorale. Collado și colab. afirmă că la pacienții cu poliartrită ce încep tratamentul pentru artrita activă, aprecierea unui număr mic de articulații prin ultrasonografia gray-scale și Doppler a fost mult mai sensibilă la modificări comparativ cu un număr mai mare de articulații.

Sonografia în artrita postinfecțioasă

Chiar dacă această formă de artrită des prezintă o rezoluție rapidă și nu ajunge în atenția reumatologului, sonografia poate fi utilă în special în implicarea anumitor articulații cum ar fi coxo-femurală. Sinovita tranzitorie apare frecvent în cadrul articulației coxo-femorale. Robben și colab. au demonstrat că ultrasonografia șoldului la acești copii se va prezenta prin distensia capsulei prin creșterea diametrului antero-posterior, distensia fiind datorată exclusiv fluidului și nu hipertrofiei sinovialei.

În pofida disponibilității terapiei sistemice efective, injecțiile intraarticulare reprezintă o măsură terapeutică importantă atât pentru patologia oligoarticulară sau în tratamentul sinovitei reziduale la pacienții cu patologie poliartriculară sau sistemică. Pe lângă, determinarea cu precizie a implicării articulare până la injectare, sonografia permite cu siguranță și precizie accesul la aproape toate recesele articulare. Foițele tendoanelor pot fi abordate fără riscul aplicării

intra-tendinoase a glucocorticoizilor, deasemenea și articulațiile subtalare, coxofemorale, care sunt dificil de accesat fără ghidarea imagistică. Practica clinică a demonstrat precizie sporită în accesarea receselor sinoviale respective. Posibilitatea de documentare corectă a depozitării medicației prezintă un avantaj în plus. Pentru articulația temporomandibulară și sacroiliacă, o opțiune de ghidare imagistică prin alte modalități ar fi tomografia computerizată.

Sonografia în artrita asociată cu entezită

Entezisul reprezintă o structură relativ complexă cu multiple componente printre care tendonul propriu-zis, fibrocartilajul, bursa subtendinoasă și inserția fibrelor tendinoase pe os. Toate aceste structuri pot fi vizualizate ultrasonografic.

Tabloul sonografic al entezitelor include pierderea ecostructurii fibrilare normale a tendonului și îngustarea fusiformă neregulată. Sonografia a adăugat informații interesante despre procesele patologice care se petrec în entezita la adulți, de exemplu, prin demonstrarea localizărilor topografice distincte a entezitelor la inserția distală a tendonului Achilles și eroziunilor în localizările proximale, probabil ca consecință a forțelor compressive și de tracțiune. La adulți, semnalele Doppler apropiate de cortexul osos se consideră absolut specifice pentru spondiloartropatii, chiar dacă acestea pot fi observate în examinarea traumatismlor post-activitate fizică. Prin utilizarea sonografică de Power Doppler, Tse și colab. au demonstrat posibilitatea sonografiei color de a preciza îmbunătățirea vascularizării sporite a inserției corticale osoase a entezisului și de-a lungul sinovialei adiacente la copiii cu artrită asociată cu entezită. Din punct de vedere practic semnalele Doppler sunt foarte sensibile la compresiune, care pot fi înregistrate în cadrul elongării tendonului, astfel încât, aprecierea sonografică a entezisului necesită a fi efectuată prin angulare diferită a sondei ultrasonografice la nivelul articulației.

Sonografia în artrita psoriatică

Sonografia cu evaluarea Doppler este mult mai sensibilă decât examinarea clinică pentru detecția modificărilor la nivelul mâinilor și articulațiilor radiocarpene, împreună cu entezita calcaniană la adulții cu artrită psoriatică și este un instrument sigur de apreciere a răspunsului articular la terapia cu agenți biologici. Având o rezoluție excelentă, sonografia este propusă pentru analiza structurilor foarte mici, inclusiv entezisurile tendoanelor extensorilor a degetelor și ligamentelor colaterale. Cercetările curente în artrita psoriatică au adus rezultate interesante privind corelațiile morfologice a dactilitei observate în acest grup. Taboul ultrasonografic al falangelor include pe lângă sinovită și tenosinovită, paratenovita tendoanelor extensorilor și entezita tendoanelor extensorilor și ligamentelor colaterale.

Densitometria osoasă – se utilizează în diagnosticarea osteoporozei, care se întâlnește mai ales la bolnavii reumatici vârstnici, mai frecvent se aplică me-

todele densitometrice bazate pe principiile cantitative ale tomografiei computerizate și ultrasonografiei.

Osteodensitometria este investigația paraclinică de măsurare a densității osoase prin care se poate stabili diagnosticul de osteoporoză. Osteodensitometria DEXA este cea mai modernă și folosește raze X de densități diferite ce străbat osul, permițând aprecierea gradului de reducere a densității osoase; nu este dureroasă și se poate efectua la mai multe nivele, cel mai frecvent la nivelul șoldului (col femural – cel mai expus fracturării osteoporotice), coloanei vertebrale lombare și antebrăului. Scorurile obținute permit diagnosticarea osteopeniei sau osteoporozei, ce beneficiază de abordare terapeutică diferită. DXA (Dual energy X-ray Absorbtiometry) reprezintă în prezent standardul de referință prin care se măsoară densitatea minerală osoasă (respectiv conținutul de calciu), principalul factor în precizarea riscului de fractură. Principiul metodei are la bază atenuarea a două fascicule de raze X de energii diferite la trecerea prin medii cu densități diferite, permițând separarea țesutului osos de țesutul moale înconjurător. Nu este nevoie de o pregătire specială: pacientul poate mânca înainte, în timpul examenului rămâne îmbrăcat (se îndepărtează obiectele de metal – capse, fermoare, monede, bancnote, piercing, elastic gros) care se suprapun pe segmentul ce urmează a fi examinat. Investigația poate fi făcută la cel puțin 7 zile după o examinare cu substanța de contrast (CT, RMN, tranzit baritat) sau scintigrafie; în ziua examinării se evită administrarea comprimatelor de calciu.

Densitometria osoasă cu ultrasunete (QUS= Quantitative Ultrasound) este o metodă de apreciere a masei osoase la nivelul scheletului periferic: calcaneu, tibie, antebră, falange. Densitometria osoasă la copii este efectuată pentru a evalua țesutul osos, pentru a controla dezvoltarea mineralizării scheletului osos, determinarea riscului individual de fracturi, evaluarea masei osoase la copiii cu fracturi și monitorizarea eficacității terapiei.

Cele mai frecvente indicații sunt:

- utilizarea sistematică pe termen lung a glucocorticosteroizilor;
- patologia cronică condiționată de tulburări ale procesului de absorbție intestinală, afecțiuni intestinale inflamatorii, anorexie nervoasă, fibroză chistică;
- boli reumatice;
- insuficiență renală cronică;
- boala pulmonară obstructivă cronică;
- astmul bronșic;
- deficiența hormonului de creștere;
- hipogonadismul primar sau secundar;
- imobilizare timp îndelungat;
- osteogeneza imperfectă și alte boli ereditare (sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan);

- fracturi în anamneză: fracturi de compresie ale vertebrelor; două sau mai multe fracturi ale oaselor tubulare; una sau mai multe fracturi periferice cu sarcină minimă.

Electromiografia (EMG) reprezintă o investigație neurofiziologică complementară examenului clinic, ce se efectuează pentru evaluarea nervilor periferici sau a activității musculare, prin intermediul căreia se studiază activitatea bioelectrică la nivelul mușchiului striat, în stare de repaus și contracție, respectiv în condiții normale și patologice. Denumirea corectă este electroneuromiografie și testarea poate cuprinde două părți: studiul conducerii nervoase și miografia.

Studiul conducerii nervoase se realizează prin înregistrarea răspunsului muscular după aplicarea unui stimul electric de mică intensitate pe traiectul nervului cercetat. Electromiografia presupune înregistrarea activității electrice în mușchi, cea generată spontan sau consecutiv contracției musculare.

Instrumentar

Electromiografalul este format din: electrozi de culegere, sistem de amplificare, sistem de afișare, difuzor și sistem de stimulare. Electrozii pot fi de două tipuri: de suprafață și de profunzime. Electrozii de suprafață sunt de fapt plăcuțe de argint, două din ele fiind aplicate la 4-5 cm distanță unul de altul pe tegumentul de deasupra mușchiului necesar de a fi evaluat. Electrozii de profunzime sunt reprezentați de ace cu diametru variat (în funcție de mușchiul studiat), sterile, inserate la nivelul mușchiului studiat după dezinfectia locală a tegumentelor.

Sistemul de amplificare are rolul de a mări amplitudinea biocurenților, având o importanță deosebită mai ales în înregistrarea biocurenților ce iau naștere spontan și a căror amplitudine este foarte mică, de ordinul a 100 μ V.

Stimulodetecția se utilizează pentru examinarea parametrilor UM, precum și parametrii funcționali neuromusculari (excitabilitatea și conductibilitatea nervoasă). Stimularea se face prin impulsuri cu durata de 100-200 ms și cu o intensitate variind între 60-100 V, în funcție de particularitățile somatice ale



Osteodensitometru DEXA



Densitometru osos ultrasonografic

subiectului. În funcție de intensitatea contracției musculare, există trei tipuri de trasee: simplu, intermediar (simplu accelerat) și interferențial.

Tehnica de examinare în EMG

Explorarea EMG trebuie să se efectueze într-o poziție comodă pentru bolnav, fără atitudini forțate, pentru a permite o bună relaxare musculară. Temperatura camerei în care se face explorarea trebuie să fie de 21-24 de grade, la temperaturi mai scăzute traseul EMG suferă modificări determinate de contracții musculare (frisoane).

Riscuri

Aplicarea de curent electric poate determina disconfort local, în funcție de parametrii curentului utilizat, însă prin colaborare corectă medic - pacient pot fi evitate reacțiile adverse de durată. De asemenea, efectuarea acestei investigații la pacienții cu pacemaker sau aparat Holter poate determina disfuncția acestora.

În ceea ce privește electromiografia cu ac, deși examinarea este considerată invazivă, disconfortul creat prin înțepare este minim. Se utilizează ace de unică folosință ceea ce elimină riscul transmiterii de infecții pe cale parenterală. Deoarece există risc minim de sângerare, examinarea cu ac se poate face numai la pacienții care nu sunt sub tratament anticoagulant și care nu prezintă risc hemoragic semnificativ. În timpul acestei părți a examinării poate fi atins un vas de sânge mai important și în acest caz medicul trebuie informat în cel mai scurt timp posibil despre reacțiile adverse observate după investigație: edem, durere.

Contraindicații

Nu sunt admiși pacienții cu tratament anticoagulant în curs, diateză hemoragică, infecții extinse ale pielii, pacemaker. În vederea examinării, pacientului trebuie să-i fie efectuat hemoleucograma și INR (International Normalized Ratio), rezultate din ultima lună.

Indicații

Electroneuromiografia se recomandă în evaluarea paraliziiilor de nervi periferici, neuropatii, radiculopatii, plexopatii și a afecțiunilor musculare.

Pattern-uri patologice înregistrate EMG	
Pattern miopatic fără activitate spontană	Miopatie inflamatorie tratată Cauze endocrine Mitocondriale Vasculite Metabolice Toxice
Pattern miopatic mixt (cu complexe polifazice/trifazice foarte largi)	Polimiozită Distrofie musculară cu hipertrofia fibrelor Leziuni neurogenice asociate Amiloidoză

Pattern miopatic cu fibrilații	Polimiozită Dermatomiozită Miozite virale Hipotiroidism Infecția HIV
Pattern miopatic cu descărcări miotonice	Distrofii miotonice Miopatii cronice Inflamatorii
Unități miopatică cu interferențe scăzute	Orice afecțiune musculară în faza terminală Mitocondriale
Pattern EMG normal	Utilizarea cronică de steroizi Congenitale Boli de stocaj a glicogenului sau lipidelor (între atacuri)

Toate metodele de examinare a bolnavului reumatologic sunt necesare de efectuat în dinamică, cu o analiză complexă și compararea cu datele precedente, este necesar de subliniat posibilitatea combinării patologiilor reumatice sau transformarea unei boli în altă formă nozologică.

Metode de imagistică utilizate în diagnosticul și monitorizarea artritei juvenile idiopatică

Metodele imagistice au frecvent un rol-cheie în stabilirea prezenței, severității și a gradului de răspândire a maladiei articulare, dar pot fi utilizate și pentru monitorizarea complicațiilor bolii, pentru excluderea altor diagnostice, precum și pentru evaluarea răspunsului la tratament. Imagistica facilitează stabilirea unui diagnostic precoce și vizualizarea modificărilor inflamatorii, inclusiv a sinovitelor și a afectării osteocondrale.

Radiografiile reprezintă instrumentul imagistic standart de diagnosticare a AJI, însă au o sensibilitate joasă (50%) și o specificitate moderată (85%) în detectarea distrucției cartilajului.

Atât RMN, cât și ultrasonografia pot detecta hipertrofia sinovială, eroziunea cartilajului și efuziunea articulară a articulațiilor periferice, precum și răspunsul la tratament al copiilor cu AJI.

Ultrasonografia este mai puțin sensibilă decât RMN în evaluarea modificărilor țesuturilor moi (sensibilitate 62%) și a pierderii de cartilaj (sensibilitate 60%).

În ansamblu, RMN este metoda imagistică de elecție în evaluarea articulațiilor copiilor cu AJI. Cu toate acestea, ultrasonografia constituie un instrument imagistic inițial foarte bun de investigare a copiilor de vârstă mică care ar necesita sedare pentru efectuarea RMN.

Radiografia

Radiografia convențională nu este efectivă în vizualizarea modificărilor la nivel de țesuturi moi, care reprezintă precursori ai degenerării cartilajului la pacienții cu AJI. Mai mult, sistemele de scoruri radiografice disponibile în evaluarea AJI sunt puțin consistente și dispun de o veridicitate slabă a criteriilor, deoarece nu sunt luate în considerație sex-ul și vârsta pacientului. Cu toate acestea, în multe centre aceasta rămâne procedura standart în evaluarea imagistică a progresării bolii la pacienții cu AJI, cu un rol tot mai important al ultrasonografiei și RMN.

O varietate de semne radiografice pot fi vizualizate în maladiile articulare. Semnele specifice vor depinde de modificările morfologice, cronicitatea bolii și răspunsul la tratament. Este recomandată o abordare sistemică a interpretării datelor imagistice în cazul articulațiilor – o abordare populară fiind “ABCDS”-ul maladiei articulare, care include parametrii de evaluare a articulației Aliniere, Densitatea Osoasă și alte modificări osoase, Pierderi de cartilaj, Distribuția maladiei (monoarticulară, oligoarticulară sau poliarticulară) și Modificări la nivel de țesuturi moi.

Modificările precoce includ inflamația țesuturilor moi, osteopenia și efuziunea. Reacția periostală poate fi ocazional vizualizată. În mod tipic, osteopenia este inițial periarticulară, răspândindu-se în timp. Aceasta poate fi subtilă și este mai bine recunoscută în comparație cu extremitatea contralaterală, dacă nu este afectată. În maladii cu evoluție îndelungată, poate avea loc pierderea uniformă de țesut osos cu cortex subțire.

Manifestările radiografice ale Artritei Juvenile Idiopatice
Exemple de Aliniere Subluxație atlanto-axială Coxa valga sau varus Deformarea degetelor, inclusiv în butonieră sau în gât de lebădă Genunchi în valgus Haluce în valgus
Densitatea Osoasă Osteoporoză juxtaarticulară Osteoporoză difuză tardivă Translucență metafizară în bandă Reacție periostală adiacentă articulațiilor mici afectate
Spațiile articulare și cartilajele Eroziuni tardive, pot avea aspect decorticat Îngustarea spațiului cartilagos(tardiv) Anchiloză (în special a coloanei vertebrale, articulațiilor carpiene)
Distribuția Monoarticulară, oligoarticulară sau poliarticulară

Anomalii de creștere

Oasele mici afectate sunt mai scurte decât în normă
 Creșterea excesivă(alungirea) oaselor lungi afectate
 Maturarea avansată a epifizelor afectate
 Epifize largi
 Micrognație (cu creastă mandibulară)
 Protruzionarea acetabulului
 Vertebre cervicale mici și fuzionate
 Oase carpale angulare anormale
 Rotula pătrată
 Creasta intercondilară largă (reprezintă și un semn al hemofiliei)

Țesuturile moi

Efuziune și distensie articulară
 Noduli
 Calcificări periarticulare (probabil datorită injecțiilor cu corticosteroizi)

*Johnson K. Gardner – Medwin J. Childhood arthritis : classification and radiology.
 Clin Radiol. 2002:57:47 – 58*

Efuziunea articulară este frecvent întâlnită, atât în maladii articulare inflamatorii, cât și neinflamatorii. Un semn al efuziunii articulare este plenitudine în regiunea suprapatelară, care este mai bine vizualizată lateral. La cot, genunchi și gleznă, pernuțele și liniile de grăsime adiacente au o localizare anormală. Reacția periostală, dacă este prezentă, este mai des vizualizată la falange, oase metacarpiene și metatarsiene, dar și în oasele tubulare lungi. Îngustarea spațiului articular poate fi cauzată de pierderea cartilajului. La pacienții cu AJI, îngustarea este de obicei uniformă. La unii pacienți cu poliartrită sau artrită sistemică cu factorul reumatoid pozitiv se poate manifesta boala erozivă precoce.

Eroziunile osoase sunt de obicei localizate la marginile articulare, în locurile neacoperite, dar și în locul de inserție a tendoanelor. Eroziunea osoasă poate fi observată și în artrita septică sau hemofilică, ca răspuns inflamator la hemoragia intraosoasă.

Deformările degetelor, fie în butonieră sau în gât de lebădă, pot fi manifestări ale diferitor maladii, inclusiv AJI.

Spre deosebire de pacienții adulți cu maladii articulare inflamatorii, eroziunile osoase sunt mai puțin frecvente la copii, deoarece centrul de osificare este înconjurat nu doar de cartilaj articular, dar și de cartilajul epifizei și cartilajul de creștere. În rezultat, este nevoie de o pierdere semnificativă de cartilaj înainte de a putea vizualiza eroziunile osoase radiologic. Prin urmare, RMN este un instrument diagnostic mai important în cazul copiilor comparativ cu adulții, pentru a putea detecta eroziunile cartilajului articular sau epifizar înainte de apariția eroziunilor osoase.

Sechelele tardive ale AJI includ deformități epifizare, oase carpiene angulare anormale, precum și creastă intercondilară lărgită sau fuziunea prematură a metafizelor. Dereglările de creștere sunt mai frecvente în cazul debutului la o vârstă mai fragedă. Pierderea spațiului articular poate duce la dezvoltarea anchilozelor, în special la nivelul articulațiilor apofizelor coloanei vertebrale și a articulațiilor carpiene. Mai rar, anchiloza se poate dezvolta și la nivelul articulațiilor mari, inclusiv cea coxofemurală.

Dereglările de creștere ale articulațiilor temporomandibulare pot cauza micrognație și anomalii ale discului temporomandibular.

Deși radiografia ar trebui utilizată în evaluarea inițială a articulațiilor, tehnicile de imagistică secțională oferă posibilitatea de a vizualiza mult mai bine modificările anatomice și de a stabili un diagnostic.

Imagistica prin Rezonanță Magnetică Nucleară

RMN este un instrument optim pentru evaluarea dereglărilor țesuturilor moi și osteocondrale, cu un contrast superb al țesuturilor. RMN-ul cu contrast este foarte sensibil la detectarea procesului patologic activ și efectiv în detectarea precoce a pierderii de cartilaj, eroziunilor osoase și hipertrofiei sinoviale la copii și adolescenți.

Secvențele 3-dimensionale izovolumetrice permit vizualizarea structurilor cartilaginoase, inclusiv a cartilajului de creștere. Utilizarea substanței de contrast gadolinium poate ajuta la diferențierea cartilajului epifizar neosificat și la vizualizarea vaselor sanguine normale ale condroepifizei. RMN este util și la detectarea modificărilor sinoviei, inclusiv ca răspuns la tratament. Administrarea intravenoasă a substanței de contrast îmbunătățește vizualizarea membranei sinoviale îngroșate, în special dacă se utilizează tehnicile de supresie a țesutului adipos. Imaginile trebuie obținute imediat după injectarea contrastului, deoarece are loc o difuziune foarte rapidă a substanței de contrast din membrana sinovială în fluidul articular.

RMN are o sensibilitate mai mare în evaluarea clinică a implicării articulare specifice, inclusiv a articulației temporomandibulare, care adesea suferă modificări inflamatorii fără manifestări clinice.

Recent, studii clinice efectuate la adulți au demonstrat corelația dintre edemul măduvei osoase subcondrale la persoanele cu artrită inflamatorie, ce poate fi vizualizat prin RMN în semnal T1 diminuat și gradul de eroziune osoasă vizualizat radiografic.

Deși tehnica RMN este recunoscută drept electivă pentru pacienții cu AJI, nu există încă măsuri standartizate de evaluare și interpretare, motiv din care această tehnică imagistică este prea puțin utilizată atât în practica medicală, cât și în cercetare.

Adițional, imagistica articulațiilor în creștere este o provocare deoarece subțierea cartilajului articular poate fi deopotrivă un proces patologic, cât și unul fiziologic. Prin urmare, dereglările subcondrale precoce pot fi mascate la pacienții de vârstă mică datorită grosimii mai mari a cartilajului epifizar în aceste articulații, făcând această evaluare mai puțin eficientă. Există foarte puține scori de evaluare a modificărilor morfologice din AJI prin tehnica RMN.

Câteva tehnici RMN noi sunt luate în considerare pentru o evaluare mai bună a modificărilor sinoviale, cartilaginoase sau osoase. Acestea includ DWI – tehnica secvenței de difuzie, care evaluează alterarea difuziunii; imagistica de perfuzie, care poate fi utilă la detectarea ischemiei epifizare și la cuantificarea și monitorizarea inflamației sinoviale; vizualizarea cartilajului prin metoda gadolinium amplificată întârziată, ce poate evalua conținutul de proteoglicani utilizând încărcătura negativă a substanței de contrast administrate intravenos, precum și cuantificarea în T2, care permite vizualizarea schimbărilor microstructurale.

Ultrasonografia

Progresul recent în domeniul ultrasonografic include transductorii mai buni și mai multă experiență în domeniul evaluării mușchilor și sistemului osos la copii, stimulând utilizarea acestei tehnici pentru evaluarea bolilor articulare pediatrice. Aceasta se datorează capacității de a vizualiza cartilajul și îngroșarea membranei sinoaviale fără a utiliza radiațiile X. Ultrasonografia este foarte utilă în detectarea efuziunii articulare, în special la nivelul articulației coxofemorale și humerale, unde radiografia nu este suficient de eficientă. Anatomia vasculară poate fi evaluată în regim Doppler. Hiperemia membranei sinoviale poate determina amplificarea semnalului Doppler. Metoda Power Doppler poate detecta reziduurile maladiei mai eficient decât examinarea clinică și/sau RMN, atât în perioada activă a bolii, cât și în remisiunea AJI.

Ultrasonografia este utilă pentru vizualizarea chisturilor popliteale și a altor formațiuni, precum și pentru a ghida aspirarea și injectarea intraarticulară a substanțelor farmacologice.

Dezavantajele ultrasonografiei sunt legate de lipsa unor tehnici standart de vizualizare a articulațiilor în creștere, precum și imposibilitatea de a vizualiza componenta centrală a unor articulații.

Evaluarea imagistică a răspunsului terapeutic

Au fost efectuate studii de examinare a modificărilor radiografice înainte și după inițierea tratamentului, iar cele mai recente dintre ele au utilizat TC și/sau RMN pentru a descrie modificările articulare. A fost inițiată utilizarea unor măsuri cantitative ale activității bolii, precum măsurarea volumului sinovial.

Radiografia

Este utilă pentru vizualizarea creșterii epifizare exagerate și a osteopeniei după injectarea hexacetonidului de triamcinolonă. Lungimea carpiană, definită


drept lungimea radiometacarpiană în raport cu lungimea osului metacarpian II, analizată în graficul creșterii normale a oaselor carpiene, după cum a fost descrisă de Poznanski și colab., este un alt parametru utilizat pentru evaluarea post-terapeutică, creșterea lungimii carpiene fiind un indicator pozitiv.

Ultrasonografia

Eich și colab. au demonstrat că ultrasonografia este la fel de sensibilă ca RMN în detectarea efuziunii articulare și/sau a panus-ului, dar diferențierea acestora este dificilă, în special la nivelul articulației coxofemorale.

RMN

Deși TC poate demonstra îngustarea spațiului articular, eroziunile și aplazizarea condilară, RMN este la moment recunoscută drept metoda de elecție în documentarea modificărilor înainte și după tratament. Astfel, pot fi monitorizate eroziunile cartilajelor și oaselor, efuziunile articulare, panus-ul și volumul sinovial. Dintre toate metodele imagistice, RMN este cea mai sensibilă metodă de evaluare a modificărilor articulației temporomandibulare la pacienții pediatrici cu AJI, fiind utilizată drept standart de referință comparativ cu examinarea clinică și ultrasonografia. Ultrasonografia este mai puțin utilă decât examinarea clinică pentru a exclude artrita temporomandibulară activă la pacienții cu AJI.



SINDROMUL DE DISPLAZIE A ȚESUTULUI CONJUNCTIV: CLASIFICARE, ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE ȘI DIAGNOSTIC

DATE EPIDEMIOLOGICE

Incidența generală a displaziei de țesut conjunctiv în populație constituie, după mai mulți autori, între 26% și 80%, această diferență este legată de lipsa studiilor și a unor criterii generale comune.

Displazia de țesut conjunctiv nediferențiată este răspândită și în rândurile copiilor și adolescenților, datele unui studiu de cohortă pe un eșantion de 3000 de copii relevă o rată de 20% (după datele oferite de Neceaeva G.I., cu referire la perioada 1980-2010 în Federația Rusă).

Conform studiilor epidemiologice incomplete ce țin de bolile nediferențiate ale țesutului conjunctiv, prevalența poate fi estimată doar din datele unor studii mai înguste. Mosca et al. (1999) au remarcat că prevalența bolilor nediferențiate ale țesutului conjunctiv variază de la 10% până la 52% la pacienții care suferă de boli ale țesutului conjunctiv. Displazia nediferențiată poate evolua în forma diferențiată la 20-40% dintre pacienți, iar 50%-60% dintre cazuri rămân sub forma nediferențiată. Din totalul de pacienți, 10 până la 20% au semne clinice care în cele din urmă vor diminua și nu vor evolua în displazie diferențiată.

Conform datelor epidemiologice prezentate în mai multe studii privind hipermobilitatea articulară, cele cu referire la copii indică între 6,7% și 39,6%.

Clasificare, aspecte patogenetice și de diagnostic în sindromul de displazie a țesutului conjunctiv la copii

Conform ultimelor cercetări științifice în domeniu (Mosca et al.), definiția de **boli nediferențiate ale țesutului conjunctiv** include semne și simptome caracteristice maladiei, dar această definiție nu satisface în totalitate criteriile încadrate.

Deregările biosintezei și degradarea colagenului atât cantitativă, cât și calitativă determină spectrul simptomelor clinice ale bolilor, pentru denumirea cărora în Europa se folosește termenul de „boli ereditare ale colagenului” (*Hereditary Disorders of Collagen*) sau „boli genetice ale colagenului” (*Genetic Disorders of Collagen*). Studiile efectuate prin prisma subiectului în cauză necesită elucidarea termenilor și definițiilor utilizate. Astfel, conform recomandărilor clinice naționale propuse de Asociația Cardiologilor din Federația Rusă (Moscova, 2012), se impun următoarele definiții:

Boli ereditare ale țesutului conjunctiv - grupă eterogenă de boli, condiționată de mutații genetice ale proteinelor matricei extracelulare sau ale acelor proteine care participă în morfogeneza țesutului conjunctiv.

Termenul de „**displazie a țesutului conjunctiv**” poate fi utilizat atât ca noțiune mai largă, cât și ca noțiune cu sens mai îngust. În sens larg, noțiunea este sinonimul bolilor ereditare ale țesutului conjunctiv. În termeni mai restrânși, **displazia țesutului conjunctiv** reprezintă dereglări poligenetice-multifactoriale ale țesutului conjunctiv, care sunt comasate în fenotipuri pe baza reperelor exterioare sau/și celor viscerale.

În literatură, termenul de displazie a țesutului conjunctiv e utilizat ca sinonim al bolii ereditare a displaziei de țesut conjunctiv și chiar a devenit mai larg datorită faptului că termenului de displazie nediferențiată au început să i se atribuie și anumite semne ale disemбриogenezei.

Sindromul de displazie a țesutului conjunctiv este un sindrom nozologic de genă poligenică-multifactorială, care se manifestă prin semne fenotipice exterioare caracteristice displaziei, în asociere cu modificări displastice și clinice ale disfuncției unui sau mai multor organe interne. Acest sindrom are un caracter multifactorial congenital și este legat de dereglările de sinteză și metabolism ale colagenului sau altor proteine ale țesutului conjunctiv (elastina, fibrilina).

Elemente structurale ale țesutului conjunctiv sunt elementele celulare precum fibroblaști, macrofagi, labrocite. Matricea extracelulară este formată din fibre (colagen, elastină) și substanțe amorfe (glucozaminoglicanii și proteoglicanii). Funcțiile țesutului conjunctiv sunt următoarele: biomecanică, trofică, de apărare, plastică, de morfogeneza.

În sinteza celor 27 de tipuri de colagen participă 42 de gene și sunt descrise peste 1300 de mutații în 23 dintre acestea. Luând în considerare prezența extinsă a țesutului conjunctiv în organism, tocmai aceste dereglări constituie cauza complicațiilor survenite pe sisteme și organe-țintă: pielea, sistemul locomotor, cardiovascular și sistemul nervos.

Clasificarea Asociației Cardiologilor din New-York cu privire la patologia cordului și a vaselor mari (1989) evidențiază două grupe cu dereglări ereditare ale țesutului conjunctiv. În prima se profilează sindroamele deja studiate: sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos, osteogeneza imperfectă, mucopolizaharidoza etc. Grupa a doua cuprinde următoarele anomalii: prolapsul izolat de valvă mitrală, prolapsul a două valve, regurgitația aortică izolată, anevrismul arterei pulmonare etc.

În bolile nediferențiate ale țesutului conjunctiv se evidențiază asocieri precum semnele fenotipice externe atât cu displazia unui sau mai multor organe, cât și cu displazia izolată a unui organ, fără anumite manifestări fenotipice externe.

Conform clasificării de la Omsk (1990), displazia ereditară de țesut conjunctiv se împarte în două grupe:

Grupa I diferențiată – aici se evidențiază un defect cu transmitere ereditară și un tablou clinic caracteristic (sindromul Marfan, Ehlers-Danlos, Holt-Oram, Osteogeneza imperfectă).

Grupa a II-a include displazia **nediferențiată**, care se caracterizează printr-un polimorfism al semnelor de disembrioneneză, cu incidență diferită, dependentă de fenotip și cu manifestări viscerale, însă fără simptomatică evidentă.

Conform recomandărilor Asociației Cardiologilor din Federația Rusă, se propun 7 sindroame displazice și fenotipuri:

1. Prolaps valvular mitral

– la ecocardiografie (ECHO-CG) semne de PVM, inclusiv cu degenerare mixomatoasă a valvelor;

– semne de afectare a pielii, sistemului musculo-scheletal și articulațiilor;

– lipsa semnelor de dilatare a aortei.

2. Aspectul marfanoid presupune semne de afectare a sistemului locomotor (prezența a 4 și mai multe semne).

3. Fenotipul marfanoid presupune un diapazon caracteristic unei clinici incomplete de sindrom Marfan, dar și stări mai ușoare, care sunt diagnosticate în prezența a minimum trei semne cu implicarea sistemelor: locomotor, cardiovascular și a cel puțin unuia din sistemele respirator sau oftalmologic. Manifestările viscerale includ: 1) sistemul cardiovascular (dilatarea aortei, anomalii minore de cord cu excepția PVM, dilatarea arterei pulmonare, calcificarea valvei mitrale); 2) sistemul pulmonar (dischinezie traheo-bronșică, pneumotorax spontan în anamneză); 3) organele vederii (miopie).

4. Fenotip asemănător sindromului Ehlers, care include un diapazon larg de stări ce nu se includ în sindromul Ehlers, însă au un șir de particularități asemănătoare care pot fi diagnosticate prin semne ale sistemelor caracteristice – pielea, sistemul muscular, vasele.

5. Fenotip mixt, care include hipermobilitatea articulațiilor (mai mult de 4 puncte după scorul Beighton), dureri în 1-3 articulații care persistă mai mult de 3 luni, spondiloză, complicația sindromului de hipermobilitate (subluxații, luxații, talpă plată).



Semn fenotipic caracteristic hipermobilității articulare

6. Hipermobilitatea benignă a articulațiilor diagnosticată în prezența a 2 criterii majore sau a unui criteriu major și a 2 criterii minore sau a 4 criterii minore.

7. Fenotip ce nu intră în clasificare și aici se evidențiază 6 sau mai multe semne caracteristice displaziei, însă lipsește o mare parte din semnele indicate mai sus.

Deocamdată nu există algoritmi specifici de diagnostic în sindromul de displazie a țesutului conjunctiv recunoscuți pe plan internațional, cauza fiind lipsa determinării simptomatice caracteristice displaziei.

Este recunoscută pe plan internațional clasificarea sindromului hipermobilității articulare, care este diagnosticat pozitiv în prezența a 2 criterii majore sau a unui criteriu major și a 2 criterii minore sau a 4 criterii minore. Două criterii minore sunt suficiente dacă este agravată anamneza eredocolaterală, o rudă având această patologie.

Criteriile Brighton în diagnosticarea sindromului de displazie a țesutului conjunctiv

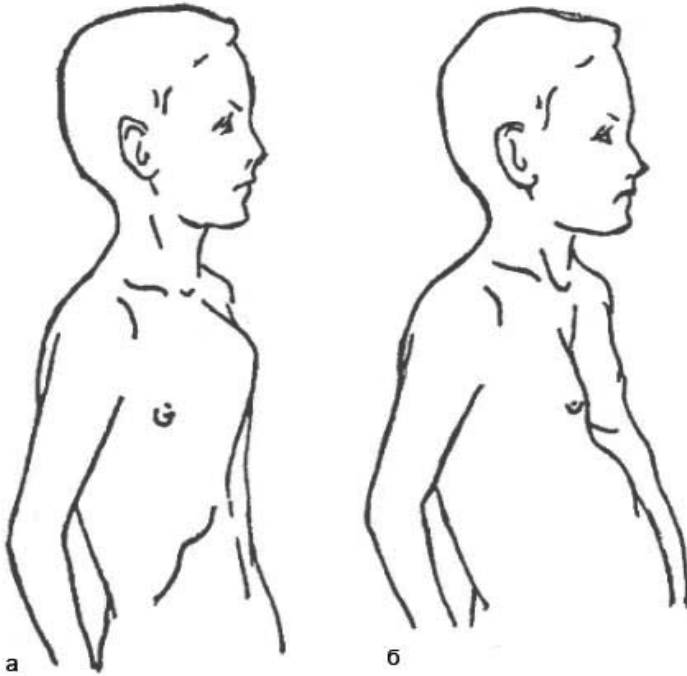
Criterii majore:

- Scorul Brighton 4 puncte din 9 pozitive sau mai multe (în prezent sau în anamneză).
- Artralgie care se prelungește mai mult de 3 luni localizată în 4 articulații sau mai multe.

Criterii minore:

- Scorul Brighton cu 1, 2 sau 3 puncte pozitive din 9.
- Artralgie (>3 luni) în una sau trei articulații sau durere de spate (>3 luni), spondiloză, spondiloliză.
- Luxația/subluxația în mai mult de o articulație sau într-o articulație, dar în repetate rânduri.
- Inflamația țesuturilor moi >3 leziuni (epicondilită, tenosinovită, bursită).
- Habitus marfanoid (înalt, subțire, indicele înălțime proprie/înălțimea în limitele normale >1,03, în segmentul de sus: indicele mai mic de 0,89, arahnodactilie).
- Piele cu modificări: strii, hiperextensibilitate, piele subțire, cicatrici papiracee.
- Modificări la nivelul ochiului: miopie sau privire mongoloidă.
- Vene varicoase sau hernie sau prolaps uterin/rectal.

Conform datelor oferite de Arsentiev V.G. (2011), o multitudine de semne obiective este descrisă sub formă tabelară, care ar servi ca o posibilă metodă de screening în sindromul de displazie de țesut conjunctiv la copiii mai mari de 5



Variante ale deformării cutiei toracice: a – pectus carinatum, b – pectus excavatum

ani. Suma punctajului ce depășește 30 de puncte permite constatarea displaziei ca o manifestare fenotipică a constituției și demonstrează necesitatea efectuării investigațiilor pentru a confirma modificările organelor interne. Acestea includ semne fenotipice caracteristice sindromului de displazie a țesutului conjunctiv precum: artralgiile, hipermobilitate articulară, cardialgiile, herniile, constituție astenică, hiperelasticitatea pielii, striile, pete pigmentare, scolioză, polidactilie etc.

Tabloul clinic al sindromului de displazie a țesutului conjunctiv

Semnele fenotipice externe ale displaziei țesutului conjunctiv includ: constituția de tip astenic, dolicocefalia, microgenia, inserția joasă și asimetria urechilor, hiper-, hipotelorismul, miopia, anomaliile dentare sau maxilare, extremități lungi, arahnodactilia, dereglarea creșterii unghiilor, deformarea membrelor inferioare, talpa plată, dilatarea varicoasă a venelor, deformarea cutiei toracice, scolioza, cifoza, lordoza, pielea fină, subțire, hiperelastică, focare de pigmentație, hipertrihoză.

Drept factor de pronostic al anamnezei genealogice în cadrul displaziei de țesut conjunctiv poate fi prezența semnelor clinice la rudele de gradul I și II: deformarea cutiei toracice, prolapsul de valvă mitrală (PVM), hipermobilitatea articulațiilor, elasticitatea mărită a pielii, patologia coloanei vertebrale, miopia.

La rudele acestor copii se observă prezența patologiilor precum osteocondroza, dilatarea varicoasă a venelor, hemoroizii etc. Se pot evidenția o multitudine de indici fenotipici caracteristici, care pot fi împărțiți în externi, observați în urma examinării obiective clinice, și interni, adică patologia organelor interne. Diferențierea structurilor precum coloana vertebrală, pielea, valvele cardiace, vasele mari are loc în perioada dezvoltării fetale, de aceea prezența modificărilor de displazie în această perioadă este caracteristică pentru embrio- și fetopatii.

Datele fenotipice caracteristice pentru displazia țesutului conjunctiv sunt:

1. particularitățile constituționale (constituție astenică, deficit de masă ponderală);

2. sindromul de displazie a țesutului conjunctiv – hiperelasticitatea pielii, particularități de dezvoltare a structurii osoase maxilo-faciale, hipermobilitatea articulațiilor, talpa plată, arahnodactilia, cifoscolioza, deformarea cutiei toracice etc.

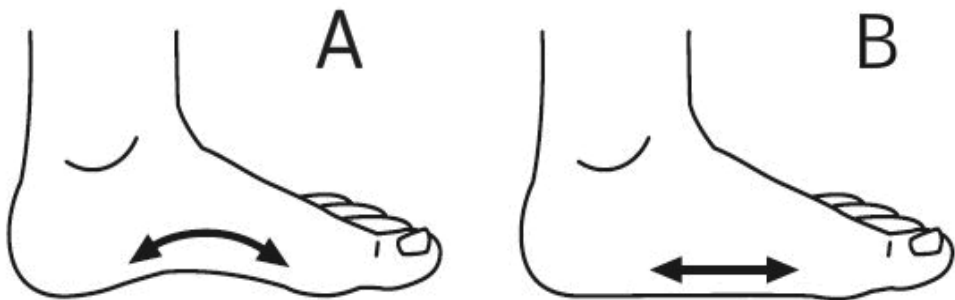
3. anomaliile de dezvoltare minore cu însemnătate clinică mică, însă cu rol de stigme.

Au fost efectuate nenumărate studii europene de tip cohortă, care elucidează manifestările clinice în cadrul displaziei nediferențiate, cel mai des întâlnite fenomene clinice fiind: fenomenul Raynaud, artralgiile/artritele, erupțiile pe piele, citopenia moderată.

Pentru diagnosticarea bolilor ereditare ale țesutului conjunctiv se utilizează următoarele repere de diagnostic:

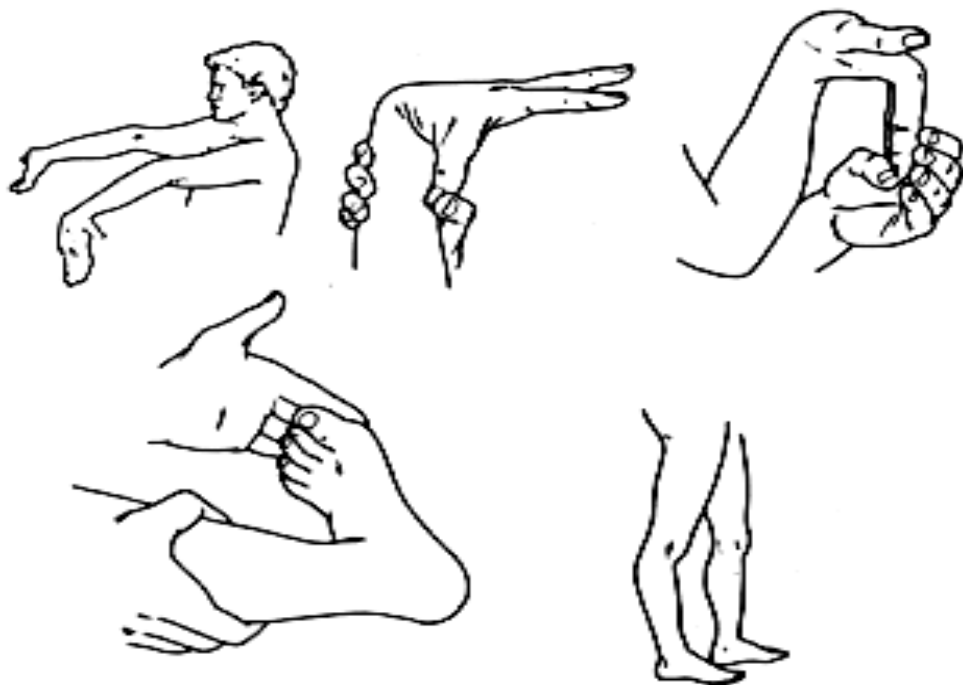
- Anomalii minore de dezvoltare – devieri ereditare sau dobândite de formare a organelor care nu au însemnătate clinică în realizarea funcțiilor. O parte dintre acestea dispar cu vârsta, o altă parte, în anumite condiții, pot constitui cauza dezvoltării patologiilor.

- Malformație de dezvoltare – devierea formării unui organ de la structura anatomică, care duce la dereglări clinice evidente ale funcției.



Talpă plată caracteristică displaziei țesutului conjunctiv:

A – arcada obișnuită, B – arcada plată



Semne diagnostice ale hipermobilității articulare după Beighton




Cele mai des întâlnite sindroame și fenotipuri atribuite displaziei țesutului conjunctiv sunt:

prolapsul de valvă mitrală; aspect marfanoid; fenotip marfanoid; fenotip Ehlers; sindromul de hipermobilitate a articulațiilor; sindroame cu fenotip amestecat; fenotip neclasificat. Se observă că sindroamele și fenotipurile 1-3 în mare parte coincid prin manifestările clinice cu sindromul Marfan. Fenotipurile și sindroamele 4-5 au caracteristici comune cu tipul clasic și tipul de hipermobilitate a sindromului Ehlers-Danlos.

În prezent, în terminologia medicală s-a consolidat termenul de sindrom de hipermobilitate (cod internațional M 35.7). Hipermobilitatea articulară se referă la capacitatea articulațiilor de a se mișca și ajunge în poziții dincolo de limita normală.

Pentru evaluarea obiectivă a hipermobilității articulare este propusă clasificarea cea mai des utilizată, după **Beighton**. Pentru un scor Beighton pozitiv se cer 4 sau mai multe puncte din 9.

Determinarea hipermobilității conform scorului Beighton

	Capacitatea	Extremitatea dreaptă	Extremitatea stângă
1	>10° hiperextensie a coatelor 	1 punct	1 punct
2	Atingerea pasivă a antebrațului cu 1 deget la flexia articulației radiocarpiene 	1 punct	1 punct
3	Extensia pasivă a degetelor sau extensia $\geq 90^\circ$ a degetului al 5-lea	1 punct	1 punct
4	Hiperextensia genunchilor $\geq 10^\circ$ 	1 punct	1 punct
5	Atingerea podelei cu partea dorsală a mâinilor la aplecarea înainte fără a îndoi genunchii.	1 punct	

Manifestarea clinică cea mai des întâlnită în sindromul hipermobilității articulare o constituie artralgiile. Conform datelor oferite de T. Milkoska-Dimitrova, poliartralgiile în sindromul hipermobilității articulare se întâlnesc la 33% dintre copii. La adulți, după datele oferite de M. Ondrașkina, această rată atinge până la 28%. Factorii care provoacă apariția artralgiilor pot fi bolile somatice, condițiile meteorologice, supraefortul fizic, modificările statutului hormonal etc.

Manifestările cardiovasculare în cadrul sindromului de displazie a țesutului conjunctiv

Modificările displaziei țesutului conjunctiv cardiac pot fi următoarele: prolabarea valvelor cardiace, cordaje dispuse ectopic, distopia mușchilor papilari, dilatarea rădăcinii aortei, anevrismele vaselor inimii, ale vaselor de calibru mic și mediu, hipotenzia arterială idiopatică, dereglarea ritmului și conductibilității cardiace.

Prolabarea valvelor cardiace este reprezentată de PVM (70%), mai rar de prolabarea valvelor tricuspidei sau aortei, dilatarea rădăcinii aortei și a trunchiului pulmonar, anevrisme ale sinusurilor Valsalva.

O incidență înaltă au dereglările vegetative în displazia de țesut conjunctiv. După datele diferitor autori, aceasta se înregistrează la 20-25% dintre copii, care prezintă acuze precum slăbiciunea generală, dereglarea somnului, cefalee, vertij, tendința spre lipotimie, cardialgii etc.

Conform Ghidului Practic în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare din 2006, ecocardiografic, **prolapsul de valvă mitrală** (PVM) se definește prin deplasarea sistolică a uneia sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale spre atriul stâng cu 2,0 mm sau mai mult, reperat prin secțiune parasternală.

Incidența PVM la copii variază de la 2% la 16% și depinde de metoda de depistare (auscultație, fonocardiografie, ecocardiografie). PVM mai frecvent este întâlnit în grupul de vârstă 7-15 ani și la vârsta de până la 10 ani, frecvența fiind aceeași la băieți și fete. La copii cu vârsta mai mare de 10 ani se depistează mai frecvent la fete (raportul băieți/fete fiind 1:2). Factorul care duce la dezvoltarea PVM este dereglarea metabolismului colagenului, în special de tip III. A fost depistată prezența antigenilor HLA-B35 într-o mare cantitate.

La examinarea histologică a valvelor prolabante este depistată frecvent degenerarea mixomatoasă cu dereglarea arhitectonică a fibrelor de colagen și înlocuirea lor cu glicozaminoglicani. În valvele deja modificate mixomatoase se determină o acumulare excesivă de colagen tip III și schimbarea colagenului de tip V.

Diagnosticul de PVM se stabilește în baza fenomenelor auscultative, și anume clic mezosistolic sau clic tardiv sistolic sau suflu holosistolic. Cea mai informativă sub acest aspect este efectuarea ECHO-CG.

Dintre complicațiile PVM amintim insuficiența mitrală, care la copii decurge de cele mai multe ori asimptomatic și este diagnosticată prin metoda ECHO-CG cu Doppler. La progresarea patologiei apar acuze de dispnee la efort fizic, scăderea capacității de muncă, slăbiciuni, retardul în dezvoltarea fizică. Auscultativ se determină zgomotul I atenuat, suflul holosistolic, care se transmite în zona axilară stângă, zgomotele III și IV cardiace, accentul zgomotului II la artera pulmonară. La ECG se înregistrează hipertrofia ventriculară

stângă, devierea axei electrice spre stânga, la o insuficiență accentuată apare fibrilația atrială, hipertrofia biventriculară. Complicațiile insuficienței mitrale sunt reprezentate de insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară, tromboembolie arterială. Factorii de risc ai dezvoltării insuficienței mitrale în cadrul prolapsului de valvă mitrală sunt reprezentați de (după N. Weissman et al.):

1. dilatarea orificiului atrioventricular stâng;
2. prolapsul, de regulă, al valvei mitrale posterioare;
3. îngroșarea valvei mitrale posterioare.

Semnele de displazie a țesutului conjunctiv la pacienții cu prolaps de valvă mitrală

Un factor determinant al prolapsului de valvă mitrală se consideră a fi particularitatea de dezvoltare a structurilor colagenice. Defectul primar în dezvoltarea țesutului conjunctiv al valvei mitrale se poate combina cu semne de disemбриogenează, pacienții cu PVM pot comporta diverse anomalii de dezvoltare a țesutului conjunctiv, uneori până la 6-8 semne de disemбриogenează. Din aceste considerente au fost studiate la copiii cu PVM și semnele clinice ale displaziei țesutului conjunctiv.

Pentru realizarea obiectivelor de investigare preconizate s-a efectuat un studiu clinic randomizat, care a încadrat 160 de pacienți cu PVM cu vârste cuprinse între 7 și 18 ani (vârsta medie $13,32 \pm 0,23$ ani). Toți aceștia au prezentat acuze de dureri precordiale, palpitații, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate și semne de dereglări vegetative (transpirații, extremități reci, dispoziție labilă, anxietate, excitabilitate, extremități marmorate). Lotul-martor a inclus 30 de copii sănătoși (vârsta medie $12,2 \pm 0,72$ ani). Diagnosticul de PVM a fost stabilit în conformitate cu cerințele Ghidului Practic al Asociației Americane a Inimii în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare.

Astfel, în lotul copiilor cu PVM, în comparație cu lotul-martor, s-au notat diferențe semnificative în prezența următoarelor semne de displazie a țesutului conjunctiv: constituție astenică la 115 copii (60,53%), nevi – la 101 copii (53,16%) ($p < 0,001$), longilinitate – la 61 de copii (32,11%) ($p < 0,05$), semnul hiper-mobilității articulare a fost atestat la 51 de copii (31,87%) ($p < 0,01$). Nu s-au notat diferențe semnificative în ceea ce privește prezența următoarelor semne: ochi albaștri – în 58,13% din cazuri, culoarea deschisă a părului – 48,75%, scolioza toracică – 27,5%, sindromul spatelui plat – 8,75%, torace plat și talpă plată – în 8,13% din cazuri și, respectiv, 6,87% din cazuri ($p > 0,05$).

Anomalii de conformație cum ar fi cutia toracică în formă de pâlnie, hipotonia musculară, arahnodactilia și craniul în turn s-au relevat la copiii cu PVM de valori ce nu prezentau diferențe statistice semnificative față de lotul-martor ($p > 0,05$). Miopia a fost constatată la 9 pacienți (4,74%), cu predominare în lotul de bază – 8 pacienți (5,0%; $p > 0,05$). În virtutea celor atestate, putem

confirma că în caz de displazie a țesutului conjunctiv se determină constituția astenică, deseori asociată cu nevi, ochi albaștri, dereglare de ținută, culoare deschisă a părului, sistem muscular slab dezvoltat – semne caracteristice pentru copiii cu PVM.

Semnele de displazie a țesutului conjunctiv la pacienții cu PVM

Semnele	Lot I (PVM), n=160 (%)	Lot II (martor), n=30 (%)	X ²	P
Constituție astenică	107 (66,87)	8 (26,67)	17,09	<0,001
Nevi	94 (58,75)	7 (23,33)	12,73	<0,001
Ochi albaștri	93 (58,13)	13 (43,33)	2,24	>0,05
Dereglare de ținută	80 (50,0)	4 (13,33)	13,77	<0,001
Culoarea deschisă a părului	78 (48,75)	9 (30,0)	3,57	>0,05
Sistemul muscular dezvoltat slab	64 (40,0)	2 (6,67)	12,38	<0,001
Longilinitate	56 (35,0)	5 (16,67)	3,85	<0,05
Hipermobilitate articulară	51 (31,87)	3 (10,0)	5,94	<0,01
Scolioză toracică	44 (27,5)	4 (13,33)	2,68	>0,05
Sindromul spinării drepte	14 (8,75)	0	2,83	>0,05
Torace plat	13 (8,13)	1 (3,33)	0,85	>0,05
Talpă plată	11 (6,87)	2 (6,67)	0,002	>0,05
Cutie toracică în formă de pâlnie	10 (6,25)	0	1,98	>0,05
Hipotonie musculară	8 (5,0)	0	1,56	>0,05
Miopie	8 (5,0)	1 (3,33)	0,16	>0,05
Arahnodactilie	2 (1,25)	0	0,38	>0,05
Craniu în turn	2 (1,25)	0	0,38	>0,05

Analiza semnelor de displazie a țesutului conjunctiv atestată la băieți în funcție de vârstă a evidențiat incidența marcată a constituției astenice și dezvoltarea slabă a sistemului muscular predominant în grupul de vârstă 11-14 ani, comparativ cu grupurile de vârstă 7-10 și 15-18 ani ($p<0,01$; $p<0,05$); băieții longilini au prevalat în grupul de vârstă 15-18 ani ($p<0,001$).

Examinând semnele de displazie a țesutului conjunctiv la fete în raport cu vârsta, s-a constatat prezența hipermobilității articulare, mai frecvent în grupul de vârstă 7-10 ani comparativ cu grupurile de vârstă 11-14 ani și 15-18 ani, diferențele constatate fiind relevante sub aspect statistic ($p<0,05$).

Copiii cu semne fenotipice displastice au fost diagnosticați ulterior conform criteriilor Brighton și Beighton.

Criteriile Brighton folosite pentru diagnosticarea sindromului de displazie a țesutului conjunctiv au fost pozitive la 80 de pacienți cu o pondere a criteriilor majore și minore.

Criterii majore:

- Scorul Beighton 4 puncte din 9 pozitive sau mai multe (în prezent sau în anamneză): 71 de pacienți (88,75%).
- Artralgie mai mult de 3 luni localizată în 4 sau mai multe articulații: 9 copii (11,25%).

Criterii minore:

- Scorul Beighton cu 1, 2 sau 3 puncte pozitive din 9: 9 copii (11,25%).
- Artralgie (>3 luni) în una sau trei articulații sau durere de spate (>3 luni), spondiloză, spondiloliză/ spondilolistează: 41 de copii (51,25%).
- Luxație/subluxație în mai mult de o articulație sau într-o articulație, dar în repetate rânduri: 14 copii (17,5%).
- Inflamația țesuturilor moi >3 leziuni (ex.: epicondilită, tenosinovită, bursită): 9 copii (11,25%).
- Habitus marfanoid (înalt, subțire, indicele înălțime proprie/înălțimea în limitele normale >1,03, în segmentul de sus): indicele mai mic de 0,89, arahnodactilie: 32 de copii (40%).
- Piele cu modificări precum strii, hiperextensibilitate, piele subțire, cicatrici papiracee: 43 de copii (53,75%).
- Modificări la nivelul ochiului: miopie sau privire mongoloidă: 27 de copii (33,75%).
- Vene varicoase sau hernie sau prolaps uterin/rectal: 7 pacienți (8,75%).

Examinând criteriile Brighton la lotul de studiu, a fost determinată prevalența scorului Beighton la 71 de copii (%); pielea cu modificări (striae, hiperextensibilitate) la 43 de copii; artralgiile în articulații și dureri de spate la 41 de copii.

Scorul Beighton utilizat pentru determinarea hipermobilității articulare a fost pozitiv în 71 de cazuri (88,75%) cu următoarea structură:

Clasificarea hipermobilității articulare conform scalei Beighton

	Capacitatea	Extremitatea dreaptă (puncte)	Extremitatea stângă (puncte)
1	>10° hiperextensie a coatelor	57	55
2	Atingerea pasivă a antebrațului cu 1 deget la flexia articulației radiocarpiene	34	31
3	Extensia pasivă a degetelor sau extensia $\geq 90^\circ$ a degetului al 5-lea	14	13
4	Hiperextensia genunchilor	46	46
5	Atingerea podelei cu partea dorsală a mâinilor la aplecarea înainte fără a îndoi genunchii	30	

Scorul Beighton a relevat predominarea hiperextensiei coatelor la circa 57 de pacienți (71,25%), hiperextensia genunchilor la 46 de pacienți (57,50%), atingerea pasivă a antebrațului cu 1 deget la flexia articulației radiocarpene la 34 de pacienți (42,50%).

Caracteristica semnelor fenotipice ale pacienților incluși în prezentul studiu clinic a demonstrat prevalența hipermobilității articulare la 80 de copii (100%), constituție astenică în 52,50% din cazuri, culoarea deschisă a părului în 51,25% din cazuri, sistem muscular slab dezvoltat în 48,75% din cazuri, dereglarea de ținută în 45% din cazuri și ochi albaștri în 45% din cazuri.



MINERALIZAREA OSOASĂ ÎN MALADIILE REUMATICE LA COPII

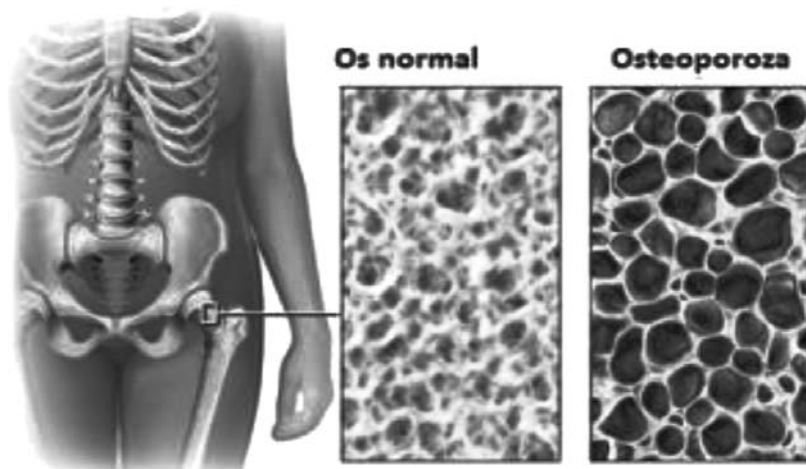
Introducere

Pentru a înțelege biologia osoasă este esențială evaluarea creșterii scheletice și adaptarea la solicitările mecanice de-a lungul vieții. Structura osoasă poate fi divizată în două tipuri: os cortical, constituit din țesut osos compact, caracteristic oaselor tubulare, și osul trabecular, care constituie componenta primară a corpurilor vertebrale și oasele plate din craniu și pelvis. Osul trabecular are o suprafață mult mai mare decât osul cortical și este mult mai activ din punct de vedere metabolic. Osul suferă schimbări substanțiale ale dimensiunilor, formei și microstructurii pe toată perioada creșterii. Osul scheletului apendicular și axial se dezvoltă inițial prin osificarea cartilajului preexistent din condensarea mezenchimală embrionară (osificarea encondrală). Osul facial, cranian, osul mandibular și clavicular se dezvoltă prin osificarea țesutului fibrocelular (osificare membranoasă). Țesutul osos axial și apendicular sunt supuse osificării membranoase secundare, cortexul diafizar fiind modificat în mod continuu de către apoziția periostală osoasă.

Metabolismul mineral osos

Structura complexă și compoziția țesutului osos sunt strâns legate de cele două funcții primare ale scheletului: susținerea țesuturilor corpului omenesc pentru a permite locomoția și pentru a asigura un rezervor de ioni strict necesari pentru funcțiile metabolice. Țesutul osos este constituit din 70% substanțe minerale și 30% constituenți organici. Hidroxiapatita este constituită în primul rând din calciu și fosfor, ceea ce reprezintă 95% din conținutul mineral. Magneziul, fiind prezent într-o cantitate mai mică, la fel, are importanță în homeostazie. Componenta organică este constituită din 98% matrice, care este reprezentată predominant de colagenul de tip I. Proteinele noncolagenice cum ar fi osteocalcina, fibronectina, osteonectina și osteopontina constituie doar 5% din matricea osoasă. Osteoclaștii sunt derivați ai celulelor mononucleare și participă în procesul de resorbție osoasă. Osteoblaștii formează osteoidul și matricea osteoidă. Osteocitele provin din osteoblaști și mențin integritatea osoasă printr-o rețea de canaliculi.

Turn-overul osos la scheletul în creștere este un fenomen legat de facilitarea formării osoase și limitarea resorbției osoase în scopul asigurării unei creșteri scheletale normale. Studiul metabolismului osos include un set specific de markeri osoși clasificați, în funcție de procesul metabolic pe care îl reflectă, în markeri de formare osoasă, respectiv, markeri de resorbție osoasă. Acești marker



pot fi evaluați prin teste sanguine sau teste ale urinei. Există o serie de factori de confuzie, care influențează interpretarea rezultatelor markerilor metabolismului osos, cum ar fi: aciditatea urinară, unele medicamente, concentrația de magneziu în sânge, funcția renală etc. Vârsta, sexul și etnia, la fel, joacă un rol important în stabilirea valorilor de referință ale markerilor osoși. Cu toate că acești markeri nu pot fi utilizați în diagnosticul de osteoporoză, ei au un rol important în studiul turn-overului osos în condiții patologice și pot fi utilizați în follow-up-ul pacienților supuși tratamentului antiosteoporotic, pentru evaluarea complianței și a prognosticului. Tabelul 1 sumează principalele caracteristici ale markerilor de formare și resorbție osoasă.

Markeri biochimici ai remodelării osoase

<i>Markeri ai formării osoase</i>	
Fosfataza alcalină	Enzimă secretată de osteoblaști, dar și de alte celule (hepatice, renale etc.). La copii, aproximativ 80% din fosfataza alcalină provine din matricea osoasă. Fosfataza alcalină osoasă este produsul specific al osteoblaștilor și poate fi evaluată în ser (nu prezintă variații circadiene).
Osteocalcina	Proteină noncolagenică de mici dimensiuni sintetizată de osteoblaști și condrocite și depozitată în matricea osoasă extracelulară. O cantitate mică pătrunde în circulație și poate fi identificată în ser. Este un marker sensibil și specific al formării osoase.
Propeptidele procologenui tip I	Peptidele extensive N și C terminale sunt clivate în timpul procesării extracelulare a colagenului tip I înainte de formarea fibrelor și pot fi identificate în ser.

<i>Markeri ai resorbției osoase</i>	
Fosfataza acidă tartrat rezistentă	Enzimă prezentă în osteoclast și eliberată în timpul activității osteoclastice. Nu este specific osoasă în ser.
Cosslinks collagen (piridinolina, deoxipiridinolina)	Piridinolina și deoxipiridinolina sunt generate de lizină și hidrolizată în timpul modificărilor post-tranșlaționale ale colagenului. Sunt produse în timpul resorbției matricei osoase și eliberate în urină, dar sunt disponibile noi probe de identificare în ser. Deoxipiridinolina are specificitate osoasă mai înaltă.
Telopectidul N (Ntx) și (Ctx) al colagenului tip I	Derivă din degradarea colagenului tip I. Ntx, este mai sensibil și poate fi identificat atât în urină, cât și în ser.

Maturizarea scheletală și peak-ul de masă osoasă

Mineralizarea osoasă în perioada copilăriei și adolescenței este strâns corelată cu parametrii antropometrici, vârsta, talia, greutatea și stadiul Tanner. Creșterea intensă scheletală are loc în perioada intrauterină și primele luni după naștere, după care, creșterea scheletală are o traiectorie liniară în perioada copilăriei. Perioada prepubertară la băieți și fete nu prezintă diferențe substanțiale ale scheletului axial sau cel apendicular. Pubertatea precoce și perioada adolescenței sunt caracterizate de creștere scheletală intensă, constituind 40% din totalul scheletului la adult. În această perioadă diferențierea sexuală a masei osoase devine expresivă; creșterea scheletală corelează cu maturizarea sexuală, deoarece închiderea epifizară are loc sub control hormonal.

Peak-ul de masă osoasă este definit ca nivelul de masă osoasă obținut la sfârșitul maturizării scheletale. Masa osoasă de vârf la sfârșitul adolescenței este determinantul principal al sănătății osului la adult. La copiii sănătoși peak-ul de masă osoasă se presupune că se înregistrează la vârsta de 11-14 ani la fete și 13-17 ani la băieți. Vârsta exactă la indivizii normali la care masa osului maxim este atinsă nu este certă și depinde de zona de studiu și metoda de evaluare. Studii ale densitometriei au determinat peak-ul de masă osoasă în perioada adolescenței tardive. La nivelul spinei lombare, arealul densității mineralizării osoase crește intens în perioada copilăriei, apogeul fiind în jurul vârstei de 15 și respectiv 17 ani la fete și băieți.

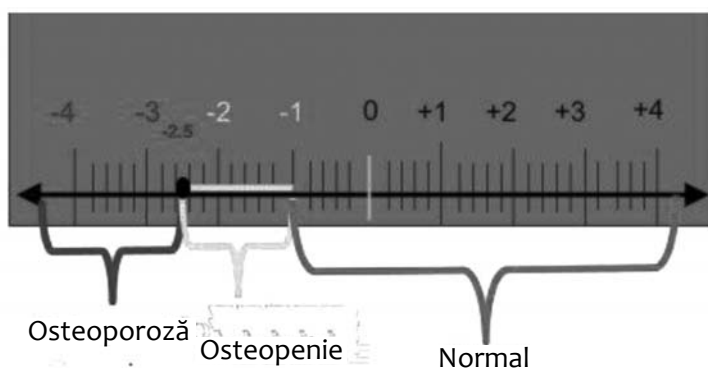
Determinanții peak-ului de masă osoasă includ: factorii intrinseci (ereditari, sex, hormoni), factori extrinseci (factorii nutriționali – calciu, vitamine, calorii, proteine) și factorii mecanici (greutatea, activitatea fizică).

Metode de diagnostic

Osteoporoza reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni metabolice osoase, cu un potențial crescut de morbiditate și mortalitate prin prezența fracturilor vertebrale și ale celor de la nivelul articulației pumnului, dar și de șold,

numite fracturi osteoporotice. Conform Organizației Mondiale a Sănătății, osteoporoza este definită ca o tulburare sistemică a scheletului caracterizată prin masă osoasă redusă și deteriorarea microarhitecturii țesutului osos, cu o creștere în consecință a fragilității osoase și a riscului de fractură (*WHO Technical Report Series*, 1994). Osteopenia se caracterizează prin scăderea țesutului osos în dependență de vârstă, în special vârsta scheletală și stadiul de maturizare sexuală.

În prezent nu sunt acceptate definițiile ale osteoporozei și osteopeniei la populația pediatrică, deoarece definiția OMS se bazează pe scorul T (obținut prin compararea adulților tineri), și nu a scorului Z (obținut prin compararea cu lotul de control potrivit vârstei și sexului). La copii și adolescenți care nu au atins peak-ul de masă osoasă, densitatea mineralizării osoase trebuie să se refere la scorul Z, fiind calculat prin formula: $DMO \text{ a pacientului} - DMO \text{ a grupului de control} : \text{deviațiile standard ale grupului de control}$. Spre deosebire de adulți, nu există studii care să identifice un prag de fractură la copii pentru orice scor Z.



Societatea Internațională de Densitometrie Clinică a propus recent o declarație de poziție privind stabilirea diagnosticului de osteoporoză la copii și adolescenți, care nu trebuie făcut doar în baza criteriilor densitometrice. Conform acestei definiții, diagnosticul de osteoporoză necesită prezența fracturii în anamnezic în asociere cu scăderea conținutului mineral osos sau a densității mineralizării osoase.

Semnificația clinică a fracturii poate fi una sau mai multe: fractură osoasă lungă a extremităților inferioare; fractură vertebrală prin tasare sau două sau mai multe fracturi ale extremităților superioare. Scăderea conținutului mineral osos sau a densității mineralizării osoase este confirmată atunci când sunt identificate mai puțin de -2 derivate standard, adaptate la vârstă, sex și talie.

Compararea diverselor metode de măsurare a densității osoase

Metoda	Zona de măsurare	Doza (mRem)	Timpul mediu pt scanare (min)	Comentarii
SPA	Radius	5-18	15	Utilizat rar
DPA	Spina lombară, femur	1-15	20-45 <5 pt spina lombară	Utilizat rar
DXA	Spina lombară, șold, radius, corp integru Spina lombară	1-3	10-20	Standardul de aur (cea mai actuală metodă de diagnostic)
QCT	Radius, tibie	100-1000	10	Adevărata densitate volumetrică nu poate fi măsurată
PQCT		6		Permite măsurarea selectivă a densității corticale și trabeculare, aria osoasă, aria corticală, grosimea corticală, circumferința periostală și endostală, indicele de rezistență biomecanică la întindere. Nu este la moment accesibil în utilizarea clinică de rutină.
US	Falange, tibie	0	1-2	Ușor de scanat, rapid, neexpansiv, portabil. Dezavantaje: dependent de operator, necesită standardizări și multe date de referință.

SPA–absorbțiometrie cu un singur foton; DPA- absorbțiometrie cu dublu fotoni; DXA – absorbțiometrie duală cu raze X; PQCT –tomografie computerizată cantitativă periferică; QCT- tomografia computerizată cantitativă; US –ultrasonografie.

Mineralizarea osoasă în maladiile reumatice

Șeșecul dezvoltării unei mineralizări osoase adecvate este comun la copiii cu artrită cronică. Osteopenia juxtaarticulară poate fi diagnosticată la radiografiile de rutină în fazele precoce ale maladii, pe când osteopenia difuză și osteoporoza au debut tardiv și induc riscul de colaps vertebral și fracturi osoase la traumatisme minore.

Este bine știut faptul că mulți factori de risc sunt asociați cu scăderea masei osoase, pe acest subiect fiind publicate o serie de studii în literatura de specialitate. Artrita activă are efect osteopenic atât la nivel periarticular, cât și sistemic, prin intermediul unui complex și al unei rețele necunoscute a citokinelor proinflamatorii. În special, referitor la IL-6 se cunoaște bine faptul că are efect major asupra metabolismului osos.

Factori de risc pentru osteoporoză/osteopenie la copii cu artrită cronică

Maladii inflamatorii active

Tratament glucocorticosteroid

Imobilizare îndelungată

Malnutriție protein/calorică

Aport inadecvat de calciu/vitamina D

Expunere la soare insuficientă

Deficit staturo-ponderal

Pubertate întârziată

Terapia glucocorticosteroidă are impact major asupra metabolismului osos, în special prin depleția celulelor osteoblaste și diminuarea funcției lor. Afectarea diferențierii celulelor osteoblaste asociată cu creșterea apoptozei sunt cauze ale diminuării producerii de celule osoase. În plus, glucocorticosteroidii schimbă diferențierea celulelor stromale de la linia osteoblastică spre linia adipocitelor, inhibă funcția de diferențiere celulară.

Un alt efect negativ al terapiei cu glucocorticosteroidi este faptul că reduce absorbția gastrointestinală de calciu și crește excreția urinară a acestuia, iar ca urmare are loc dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar. Totodată, steroizii afectează nivelul insulin-like growth factors (IGFs) prin creșterea sintezei lui și diminuarea sintezei colagenului tip I, cu o scădere consecutivă a matricei osoase disponibile pentru mineralizare.

La un copil sănătos, osteoporoza este extrem de rară, cu toate că osteoporoza idiopatică este o entitate bine cunoscută.

Maladii asociate cu masa osoasă scăzută	
Primare	
Osteoporoza juvenilă idiopatică	Tulburare a demineralizării de etiologie neclară. Debut în perioada de pubertate precoce. Manifestările clinice includ: fracturi patologice, dureri osoase, mers dificil până la imobilizare. Recuperare spontană după 3-4 ani (coincide cu maturizarea sexuală).

Osteogeneza imperfectă	Tulburări ereditare ale țesutului conjunctiv (autosomal-dominante sau recesive). Diferite tipuri cu grad diferit de severitate (de la ușor la letal). Oase fragile, sclere albastre, surditate, talie joasă, anomalii ale tegumentelor, anomalii dentare, deformarea coloanei vertebrale – manifestări clinice ale maladei. Tratamentul cu pamidronate – o oportunitate de îmbunătățire substanțială a maladei.
Secundare Maladii	Patofiziologia dereglărilor masei osoase.
<p>Ale țesutului conjunctiv (artrite cronice, sclerodermia, dermatomiozita, vasculite, lupus eritematos sistemic).</p> <p>Gastrointestinale (maladii intestinale inflamatorii, celiachia, tulburări hepatice).</p> <p>Endocrine (sindrom Turner, diabetul mellitus, deficitul hormonilor de creștere, pubertate tardivă, boala Cushing, hipotiroidismul, hipopituitarismul, hiperparatiroidismul, hipogonadismul).</p> <p>Hematologice (talasemia, trombofilia).</p> <p>Oncologice</p> <p>Metabolice (maladii de stocare, boala Gaucher, homocistinuria)</p> <p>Renale (insuficiența renală cronică)</p> <p>Neurologice (paralizia cerebrală infantilă, epilepsia, miopatiile)</p> <p>Fibroza chistică</p> <p>Psihiatrice (bulimia, anorexia nervoasă)</p> <p>Astmul bronșic</p>	<p>Citokinele proinflamatorii, utilizarea glucocorticosteroizilor, defecte nutriționale, reducerea mobilității și a expunerii solare.</p> <p>Cele mai frecvente cauze – malabsorbția (deficit de calciu și vitamina D).</p> <p>Excesul sau deficitul de hormoni în metabolismul osos (T3, T4, PTH, GH, somatomedina, glucocorticoizi, steroizii sexuali).</p> <p>În talasemie hipogonadismul este prezent prin supraîncărcarea cu fier indusă de transfuzie. Anticoagulantele precum heparina au efect negativ asupra țesutului osos. Infiltrarea neoplazică în organele endocrine, producerea celulelor tumorale de către factorii humoral, toxicitatea chimioterapiei și radioterapiei. Interferențe cu fibre de colagen tip I, infiltrare organică. Deficiențe nutriționale, deficit vitamina D, PTH, anomalii metabolice ale calciului/fosfatului, deficit de creștere. Imobilizarea, sarcina mecanică redusă, defecte nutriționale, medicația anticonvulsivantă. Insuficiența pancreatică (malabsorbția), implicarea respiratorie (utilizarea glucocorticoizilor), hipogonadismul. IMC scăzut, malnutriția, nivel scăzut de estrogeni. Tratamentul steroid – chiar și steroizii inhalatori reduc dobândirea mineralizării osoase la copii în perioada prepubertară.</p>

Prevenție și tratament

Prevenirea dereglărilor mineralizării osoase în perioada copilăriei și adolescenței este fundamentală pentru dezvoltarea scheletală armonioasă. O dietă optimală ce include consumul sporit de produse bogate în calciu, aportul suplimentar de preparate de calciu, un mod sănătos de viață cu practicarea exercițiilor curative, expunerea rațională la soare, renunțarea la vicii, toate în ansamblu constituie profilaxia dereglărilor mineralizării osoase.

Ghidurile internaționale recomandă la copii și adolescenți cu maladii inflamatorii cronice un aport adecvat de calciu în doză de 800 mg/zi la copii cu vârsta de 1-5 ani, 1200 mg/zi pentru vârsta de 6-12 ani și 1500 mg/zi la copii > 11 ani. Aportul zilnic de *vitamina D trebuie să fie* de 400 UI. Controlul maladiilor cronice, nutriția protein-calorică echilibrată, menținerea controlului greutateii sunt o altă serie de determinanți ai creșterii osoase.

Necesarul de Calciu în funcție de vârstă la copii, conform NIH (National Institutes of Health, USA)

Vârsta	Calciu mg/zi
0-6 luni	210
6-12 luni	270
1-3 ani	500
4-8 ani	800
9-13 ani	1300
14-18 ani	1300

Necesarul de vitamina D în funcție de vârstă la copii, conform NIH (National Institutes of Health, USA)

Vârsta	Cantitatea necesară de vitamina D [UI]
Nou-născut	400
1-13 ani	600
14-18 ani	600

Alimente bogate în Calciu (Dietary Guidelines for Americans, 2010)

Alimente	Cantitate	Calorii per porție	Conținutul de Calciu
<i>Produse lactate</i>			
Lapte	8 oz (236,56 ml)	149	276
Lapte degresat 2%	8 oz (236,56 ml)	122	293
Lapte degresat 1%	8 oz (236,56 ml)	102	305
Lapte degresat (fără grăsimi)	8 oz (236,56 ml)	83	299
Lapte cu ciocolată cu conținut scăzut de grăsimi (2%)	8 oz (236,56 ml)	190	275

1 oz = 29,57 ml

Lapte cu ciocolată cu conținut scăzut de grăsimi (1%)	8 oz (236,56 ml)	158	290
Iaurt			
Iaurt curat, cu conținut scăzut de grăsime	8 oz (236,56 ml)	143	415
Iaurt de fructe, cu conținut scăzut de grăsime	8 oz (236,56 ml)	232	345
Iaurt curat, fără grăsimi	8 oz (236,56 ml)	127	452
Produse de brânză			
Cașcaval roman	1,5 oz (44,35 ml)	165	452
Cașcaval elvețian	1,5 oz (44,35 ml)	162	336
Cașcaval American pasteurizat procesat	2 oz (59,14 ml)	187	323
Mozzarella	1,5 oz (44,35 ml)	128	311
Cașcaval Cheddar	1,5 oz (44,35 ml)	171	307
Cașcaval Muenster	1,5 oz (44,35 ml)	156	305
Alimente nonlactate			
Somon	3 oz (88,71 ml)	76	32
Sardine, conservate	3 oz (88,71 ml)	177	325
Fasole albă, fiartă	1 cană	307	191
Broccoli fiert	1 cană	44	72
Broccoli brut	1 cană	25	42
Spanac fiert	1 cană	41	249
Spanac brut	1 cană	7	30
Fasole fiartă conservată	1 cană	680	120
Tomate conservate	1 cană	71	84
Alimente calcium fortifiante			
Fresh de portocale	8 oz (236,56 ml)	117	500
Cereale mic dejun	1 cană	100-210	250-1000
Tofu cu adaos de calciu	0,5 ceașcă	94	434
Lapte de soia cu adaos de calciu	8 oz (236,56 ml)	104	299

Alimente bogate în vitamin D (*Dietary Guidelines for Americans, 2010*)

Alimente	Conținut de vitamina D	Procent din doza zilnică recomandată (%)
Ulei de cod, o lingură	1360	640
Somon, 85 gr	447	112
Ton, saramură, 85 gr	154	39
Suc de portocale îmbogățit cu vitamina D*, 1 cană	137	34
Lapte îmbogățit cu vitamina D*, 1 cană	115-124	29-31
Iaurt îmbogățit cu vitamina D*, 1 cană	80	20
Margarină îmbogățită cu vitamina D*	60	15
Sardine conservate în ulei, 2 bucăți	46	12
Ficat de vită, 85 gr	42	11
Ou, gălbenuș, 1 ou mare	41	10
Brânză elvețiană, 43 gr	6	2



DEREGLĂRILE SISTEMULUI ENDOCRIN ÎN AFECȚIUNILE REUMATICE

Introducere

Homeostazia organismului este un proces menținut în mare parte datorită interacțiunii dintre sistemul neuroendocrin și cel imun. La indivizii susceptibili, o disfuncție a sistemului neuroendocrin poate reprezenta un factor de risc pentru patogeneza afecțiunilor reumatice. La momentul actual încă nu se cunosc cauze specifice pentru dereglările funcționale neuroendocrine. Acumularea factorilor genetici, cei de mediu și altor factori în perioada preclinică poate determina dereglări cronice ale homeostaziei, anterior păstrate datorită sistemelor neuroendocrine, microvasculare și imune.

Elucidarea interrelațiilor dintre sistemul neuroendocrin și cel imun, contribuie la elucidarea patogenezei afecțiunilor autoimune, inclusiv maladiile reumatice.

Particularitățile răspunsului neuroendocrin în procesul inflamator sistemic

Răspunsul inflamator al organismului, indus de către maladiile infecțioase, procesele autoimune sau traume, este asociat cu un complex de interacțiuni dintre sistemul imun și cel neuroendocrin. Cu scopul de a menține homeostazia organismului, coordonarea acestor procese este asigurat de către un grup de factori. Celulele efectori ale sistemului imun și ale celui neuroendocrin au în comun substanțele active efectori și receptorii acestora. Hormonii și neuropeptidele posedă capacitatea de a modula activitatea celulelor imune (Tabel - Efectele hormonilor asupra parametrilor imuni). Organele limfoide sunt inervate de către fibre nervoase simpatice noradrenergice și cele peptidergice. Prin intermediul mediatorilor săi (spre ex.: citokinele) sistemul imun reglează funcțiile sistemului nervos și celui endocrin.

Răspunsul inflamator local este dirijat de un grup de substanțe, ce include citokinele, prostaglandinele, radicalii liberi și secreția locală de hormoni. Interleukina-1 β și TNF- α induce producerea de factori chemotactici, enzime, celui de-al doilea val de citokine (IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IFN- α , IFN- β etc.), precum și expresia moleculelor de adeziune și selectinelor la nivelul celulelor endoteliate. La nivel local are loc producerea neuropeptidelor pro-inflamatorii precum prolactina (PRL), corticotropin releasing hormone (CRH), arginine vasopresina (AVP) și substanța P, sunt implicate în coordonarea răspunsului

imun. Contrareglarea proceselor are loc prin menținerea citokinelor antiinflamatorii (ex.: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13) și neuropeptidelor (ACTH, β -endorfinele, somatostatina și hormonul stimulator al melanocitelor α (α -MSH)).

Efectele hormonilor asupra parametrilor imuni

Hormonul	Efectul
ACTH	↓ Ig și sinteza γ -IFN ↑ Proliferarea celulelor B ↑ activitatea celulelor NK
Glucocorticoizii	↓ sinteza per total a citokinelor
CRH	↑ proliferarea celulelor T ↑ expresia receptorilor IL-2 ↑ IL-1, IL-6 în macrofage
Epinefrina	↑ activarea celulelor NK ↓ limfocitele CD4+ ↑ limfocitele CD8+ ↓ proliferarea limfocitelor
Prolactina	↑ expresia receptorilor IL-2 ↑ proliferarea celulelor T
Somatotropul	↑ producerea anticorpilor ↑ activarea celulelor NK ↑ producerea IL-1, IL-2, TNF- α
TSH	↑ producerea anticorpilor ↑ proliferarea celulelor T și B
VIP	↓ activitatea celulelor NK ↓ activitatea celulelor T
Somatostatina	↓ proliferarea celulelor T
Estrogenii	↑ funcțiile limfocitare
Substanța P	↑ eliberarea mediatorilor celulelor mastocitare ↑ fagocitoza macrofagică

Sursa: Imrich R., Endocrine Regulations, 2002

La nivel hipotalamic, IL-1 β , TNF- α și IL-6 activează producerea a α -MSH, CRH și AVP, care la rândul lor sunt factori stimulatori pentru eliberarea ACTH de la nivelul hipofizei și, respectiv, producerea cortizolului la nivelul cortexului adrenal. CRH stimulează producerea la nivelul hipofizei a factorului inhibitor al migrării macrofagelor (MIF) ce contracarează efectul corticosteroizilor pe celulele T și producerea macrofagală a IL-1 β , TNF- α și IL-6. Însăși corticosteroizii inhibă producerea a CRH și AVP la nivel hipotalamic și a ACTH-lui la nivel hipofizar.

IL-1 β , TNF- α și IL-6 induc activitatea nitric-oxid sintetazei și hemoxigenazei la nivel hipotalamic. Oxidul nitric și monoxidul de carbon suprimă di-

rect producerea de CRH și AVP, sau efectul lor poate fi mediat, de asemenea, de creșterea secreției substanței P și PRL. Aceasta asigură o ulterioară contrareglare a mecanismului stimulării axei hipotalamus-hipofiză-suprarenale de către mediatorii inflamatori.

Corticosteroidii posedă un puternic efect antiinflamator. Ei supresează imunitatea mediată celular. Producerea multor citokine proinflamatorii (spre ex.: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8) este inhibată, iar activitatea citokinelor antiinflamatorii (spre ex.: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF- β) este stimulată de către corticosteroidii. Totodată, ei posedă acțiune angiostatică și pot să influențeze integritatea sistemului microvascular. Secreția crescută a corticosteroidilor în timpul inflamației completează în mod semnificativ circuitul reglator al reacțiilor imune și inflamatorii.

Secreția hipotalamică a AVP manifestă un efect sinergic cu CRH asupra producerii ACTH în hipofiză. Mai mult, stimularea receptorilor V1 în cortexul suprarenalelor crește secreția de cortisol în paralel cu ACTH. Însă, la pacienții cu artrită reumatoidă, concentrațiile plasmatice crescute a AVP nu au fost asociate cu nivelurile de ACTH și cortizol. Nivelurile crescute a AVP la pacienții cu artrită reumatoidă, poate fi determinat de creșterea secreției locale sau poate secundar ca răspuns inadecvat pentru nivelul scăzut de cortizol în timpul inflamației.

Producerea de dehidroepiandrosteron (DHEA), un androgen suprarenalian slab, este controlat de către ACTH. Scăderea androgenilor suprarenalieni constatați în multe boli autoimune poate fi determinat de către stimularea acută sau cronică a axei hipotalamus-hipofiză-suprarenale.

Producerea de prolactină și β -endorfine este crescută, în timp ce secreția de hormon tireotrop (TSH), foliculostimulant (FSH) și luteinizant (LH) a fost diminuată de către citokinele inflamatorii.

Integritatea sistemului neuroendocrin-imun este esențială pentru un răspuns imun adecvat. Orice defect al acestui sistem poate contribui în patogeneza afecțiunilor reumatice.

Disfuncția axei GH-IGF1

Multiple studii au pus în evidență modularea sistemului imun de către hormonul somatotrop (GH) și IGF-1. GH poate fi implicat în protecția împotriva infecțiilor bacteriene prin stimularea maturării celulelor mieloide, stimularea migrării fagocitelor și sporirea activității opsonice. Deficiența GH uman nu a fost asociată cu imunopresia semnificativă a organismului-gazdă. O posibilă explicație a acestui fenomen este determinat de producerea în mod independent a mediatorilor de genul IGF-1 ce compensează deficitul de GH. Totodată, PRL prin efectul său imunostimulator, de asemenea, poate compensa deficitul de GH. GH are posibilitatea de a se lega cu receptorii PRL, astfel acțiunea PRL poate fi mediată parțial de către GH.

Studiile asupra deficiențelor GH și IGF-1 la animale, indică că PRL, GH și IGF-1 nu sunt imunoreglatori obligatori, și ei pot acționa drept hormoni anabolici și mediați de către stres în majoritatea celulelor, inclusiv cele imune.

Implicațiile mediatorilor inflamatori cu efect cronic asupra axei somatrotrope nu au fost pe deplin elucidate. S-a constatat că IL-1 β modulează secreția a GHRH și somatostatinei, însă nu și TNF- α și IL-6 pe culturile celulare hipotalamice la șobolani. Creșterea nivelului IL-1 stimulează secreția GHRH și somatostatinei în hipotalamus la șoareci. Producerea cronică a IL-6 la pacienții cu AJI forma sistemică determină niveluri scăzute ale proteinelor 3 IGF-binding, ceea ce ulterior corelează cu niveluri scăzute de IGF-1. Pe de altă parte, nivelurile crescute ale proteinelor IGF-binding s-au constatat la pacienții cu artrită reumatoidă. Aceasta poate determina reducerea biodisponibilității fracției libere a IGF-1.

Tratamentul cu GH pentru retardul creșterii a fost asociat cu stimularea recidivelor lupusului la un pacient cu lupus bolnav de 11 ani.

Nivelurile bazale ale GH la pacienții cu artrită reumatoidă și LES se află în limitele normelor fiziologice. Micșorarea semnificativă a răspunsului GH la stimularea cu GHRH a fost observată în fazele timpurii de diagnostic la pacienții cu artrită reumatoidă. Pacienții cu LES nu au manifestat un alt răspuns al GH la hipoglicemie.

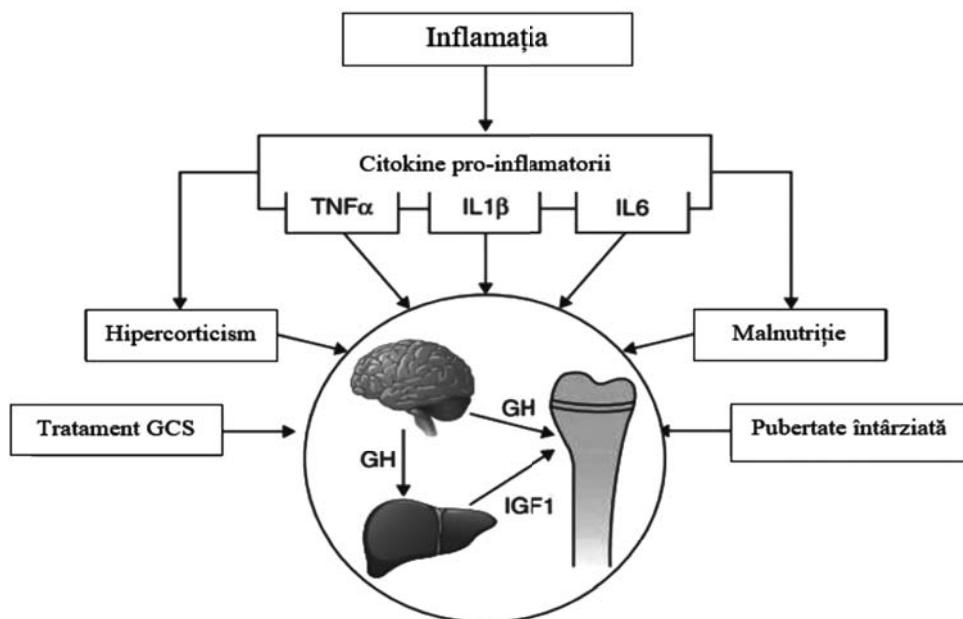
Retardul creșterii a fost pentru prima oară menționat de către Still în studiul său despre AJI. Still a prezentat ideea că procesul de creștere a fost mai tare afectat în cazul copiilor cu vârstă mică la debut.

Rezultatele diverselor studii despre influența duratei bolii asupra creșterii la copii cu AJI rămân a fi dificil de interpretat. Ansell și Laaksonen consideră că durata bolii reprezintă un factor negativ important ce influențează semnificativ creșterea la copii. Polito și al. au relevat corelație statistică semnificativă dintre durata bolii și z-scorul taliei corpului. Conform studiul Jarosova și al. corelația dintre vârsta la debut a AJI și unii parametri somatici cu corelație semnificativă a fost constatată doar la pacienții cu formă poliarticulară.

Studiul tip cohortă efectuat de Songyi și colab. pe un lot 39 de pacienți, au evidențiat particularitățile dereglărilor IGF-1 la pacienții cu AJI. Astfel, s-au constatat niveluri serice scăzute ale IGF-1 în formele poliarticulară și sistemică a AJI comparativ lotului de control, în timp ce valorile s-au pastrat în limitele normei în cazul formei oligoarticulară și celei asociate cu entezite. Descreșterea nivelului IGF-1 în aceste două forme, reflectă reducerea funcției hipofizare cu deficiența GH sau lipsa răspunsului la GH determinat de inflamația cronică. În artrita reumatoidă deopotrivă s-au constatat valori serice scăzute ale IGF-1 spre deosebire de subiecții sănătoși. Totodată, același studiu constată corelații slabe până la moderat-negative în analiza comparativă a IGF-1 în raport cu parametrii de bază a activității bolii: numărul NAD, valorile VSH și PCR, scorul JADAS

și NAT leziuni radiologice prezente. Spre deosebire, alte studii menționează că printre factorii ce pot contribui la supresia creșterii pe fon de artrită la copii, includ – gradul, extinderea și durata activității bolii.

IGF-1 este responsabil de stimularea cartilajului și sintezei matricei proteice osoase extracelulare, astfel nivelurile scăzute în AJI pot explica dereglările de creștere survenite în evoluția bolii. IGF-1 determină creșterea musculară, de asemenea, prin stimularea celulelor musculare satelite și asigură diferențierea lor.



Mecanismele fiziopatologice de afectare a procesului de creștere în condițiile inflamației cronice. Factorii cu acțiune negativă asupra creșterii osoase longitudinale.

Sursa: Sederquist B., Journal of Molecular Endocrinologz, 2014

Glucocorticoستيroidii sunt, deseori, indicați în tratamentul maladiilor sistemice la copii și adulți. Unii autori consideră retardul de creștere și osteoporoza drept cele mai severe efecte adverse ale tratamentului îndelungat. Totodată, retardul creșterii a fost pentru prima oară menționat la copii cu AJI în 1932, încă înainte de introducerea tratamentului cu GCS.

Cea mai semnificativă diferență dintre copii tratați cu GCS și copii tratați cu alte remedii medicamentoase a fost constatată la înălțimea corpului pe șezute.

Corticosteroizii sunt folosiți pentru tratamentul formelor severe a AJI. Falimentul creșterii se consideră a fi cauzat atât de către însăși procesul inflamator, cât și de doza cumulativă a acestor preparate.

Axa hipotalamo-hipofizaro-tiroidiană în afecțiunile reumatice

Evaluarea clinico-paraclinică detaliată și, respectiv, diagnosticul prompt al dereglărilor tiroidiene la pacienți ce prezintă simptome musculo-scheletale este primordial, întrucât tratamentul adecvat poate ameliora tabloul clinic.

Fiziologic, hormonii tiroidieni manifestă acțiune stimuloare asupra remodelării osoase, accelerând turnover-ul osos. Excesul hormonal poate determina scăderea densității osoase. S-a demonstrat o relație directă dintre durata excesului de hormoni tiroidieni și apariția și severitatea osteoporozei.

Afecțiunile reumatologice pot fi asociate atât cu stări de hipotiroidism, cât și hipertiroidism. În tabelul următor sunt prezentate dereglările dishormonale tiroidiene în simptome clinice musculoscheletale.

Asocierea dereglărilor dishormonale tiroidiene cu manifestările clinico-paraclinice frecvent întâlnite în afecțiuni reumatice (Luqmani R., 2013)

Semnul clinic	Tipul dereglării tiroidiene
Artralгии	Hipotiroidism sau hipertiroidism
Mialгии	Hipotiroidism sau hipertiroidism
Creatinkinaza sporită	Hipotiroidism
Miopatie proximală	Hipotiroidism sau hipertiroidism
Sindromul de tunel carpal	Hipotiroidism
Condrocalcinoză	Hipotiroidism
Osteoporoză	Hipertiroidism
Risc de fracturi sporit	Hipotiroidism sau hipertiroidism
Osteonecroză	Hipotiroidism sau hipertiroidism
Acropatie tiroidiană	Hipertiroidism (specific pentru maladia Graves)

Simptome musculoscheletale se determină aproximativ la 1/3 din pacienții cu hipotiroidism. Artrita asociată cu stările de hipotiroidism manifestă similitudini cu artrita juvenilă, afectând articulațiile mici ale pumnului, însă nu este însoțită de eroziuni și diformități. Spre deosebire, în caz de artropatie mixedematoasă se afectează în mod clasic articulațiile mari, deseori articulația genunchiului. În hipotiroidie mai poate fi constatat sindromul de tunel carpal, fenomenul Raynaud și pseudoguta. Totodată, hipotiroidismul poate fi determinat și în asocieri cu miopatii, la pacienții cu slăbiciune musculară, fatigabilitate, stare de rău general, sindroamele polimiozită-like, elevarea enzimelor musculare.

Spre deosebire, hipertiroidismul poate fi constatat la pacienți cu afecțiuni reumatice ce manifestă miopatie proximală, periartrita umărului, acropatia tiroidiană și osteoporoză. Slăbiciune musculară proximală poate fi mai frecvent asociată cu hipertiroidismul subclinic.

Dereglări funcționale tiroidiene și prezența serologică a anticorpilor tiroidieni au fost descrise deseori la pacienții cu afecțiuni reumatologice precum ar fi: lupusul eritematos sistemic, artrita juvenilă idiopatică și artrita reumatoidă, sclerodermia sistemică și alte maladii difuze ale țesutului conjunctiv, sindromul Sjogren ș.a. Date despre prevalența și particularitățile clinice ale tiroiditei autoimune în febra reumatismală acută rămân a fi limitate. În tabelul ce urmează, sunt prezentate asocierile clinico-paraclinice dintre ele.

**Asocierea clinico-paraclinică dintre afecțiunile autoimune reumatice și tiroidiene
(Sursa: Martins T.C., 2012)**

Afecțiunea reumatică	Mecanism patofiziologic	Asociere cu TAI ¹	Determinism genetic	Afecțiune tiroidiană predominantă	Tabloul hormonal specific
AJI	Răspuns autoimun policlonal	+	+	HT	Hipotiroidism subclinic
Artrita reumatoidă	Răspuns autoimun policlonal	+	HLA-DR3 HLA-DR4 HLA-A24	HT	Hipotiroidism
LES	Răspuns autoimun policlonal, medicamentos, sindromul T3 scăzut	+	HLA-B8 și DR3 Susceptibilitate genetică în locusul 5q14.3-q15	HT	Hipotiroidism clinic și subclinic
Sclerodermia	Răspuns autoimun policlonal, fibroza tiroidiană	+	HLA-DR15	HT	Hipotiroidism
RP/GCA/ alte vasculite	?	?	?	HT	Hipotiroidism
FRA	?	± (la pacienții cu cardiopatie reumatismală)	?	HT	Hiper/hipotiroidism
Sindromul Sjogren	Răspuns autoimun policlonal	+	HLA-B8 și DR3	HT	Hipotiroidism clinic și subclinic
Fibromialgia	?	?	?	ATA	Scăderea hormonilor tiroidieni după stimularea cu TRH

AJI – Artrita juvenilă idiopatică; LES – lupus eritematos sistemic; RP – polimialgia reumatică; GCA – arteriita cu celule gigante; FRA – febra reumatismală acută; HT – tiroidita Hashimoto; ATA – anticorpi antitiroidieni; TRH – tireotrop releasing-hormone.

Un studiu prospectiv recent în care au fost incluși 201 pacienți cu afecțiuni reumatice și un lot de control cu 122 pacienți practic-sănătoși a relevat valori crescute ale fracției libere a tiroxinei (T4) și a anticorpilor antitiroidieni la pacienții cu afecțiuni tiroidiene față de lotul de control ($p < 0,001$).

Maladiile reumatice sunt mult mai frecvent asociate cu afecțiunile autoimune tiroidiene decât era anterior estimat. La pacienții cu afecțiune tiroidiană autoimună (ATA), s-au constatat anticorpii antinucleari (ANA), anticorpii anti-ADN dublu catenar (anti-ADNdc), anticorpii (anti-ENA) și factorul reumatoid (FR) în raport de 50,8%, 18%, 21,3% și, respectiv, 34,4%, cu o diferență statistică de $p < 0,5$ față de grupul de control. Aproximativ la 1/3 din pacienții cu ATA (32,8%) timp de 2 ani de supraveghere s-au manifestat afecțiuni reumatice. Riscul de apariție a fost dublu mai mare (2,45 ori) la pacienții cu anti-ADNdc pozitiv față de cei negativi. Cu toate acestea, ANA este considerat cel mai frecvent anticorp nonorgano-specific la pacienții cu ATA, ce totodată este deseori constatat și în multe afecțiuni reumatice.

Artrita idiopatică juvenilă

Asocierea dintre artrita juvenilă idiopatică (AJI) și tiroidita Hashimoto (TH) pentru prima oară a fost descrisă într-un caz clinic în anul 1968. Ulterior, un alt pacient a fost descris abia în 1975 – caz clinic de hipotiroidism secundar TH la un pacient cu AJI în stare de comă diabetică (Tanac A., 1975). În 1980 în urma descrierii a altei serii de cazuri de către Fisher et al., se formulează ipoteza de asociere a acestor patologii, fiind exclusă teoria cazuisticii.

Studiul prezentat de către Harel et al. a analizat prezența anticorpilor antitiroidieni (anti-TG și anti-TPO) precum și funcția tiroidiană la un grup de copii cu AJI în comparație cu un lot de control. În concluzie, s-a demonstrat o incidență crescută a anticorpilor tiroidieni și frecvența înaltă a hipotiroidismului subclinic la copii cu AJI față de lotul de control. Toți copiii cu prezența serologică a anticorpilor, manifestau forma oligoarticulară a bolii. Mecanismul patogenetic implicat în asocierea AJI – ATA este explicat prin: efectele imunomodulatorii ale anticorpilor antitiroidieni; mimicrie moleculară dintre epitopii tiroidieni și cei organo-specifici; și corelațiile genetice dintre autoimunitatea tiroidiană și susceptibilitatea de dezvoltare a AJI.

Studiul efectuat de Mihailova et al. pune în evidență TH la 12 dintre 27 copii diagnosticați cu AJI (44,4%), preponderent fiind afectat sexul feminin (91,7%) cu forma oligoarticulară a bolii (75%). Statutul tiroidian în grupul pacienților de sex feminin a reflectat funcția normală în 85%, hipotiroidism compensat în 11,1% și, respectiv, 3,7% - tireotxicoză. Analiza serologică a determinat prezența anticorpilor antitireoglobulină (anti-TG) în 63% cazuri și antitireoperoxidaza (anti-TPO) în 25,9% cazuri. Totodată, studiul efectuat de Alpigiani et al. a reflectat o incidență a TH de 4,5% printre pacienții cu AJI, spre deosebire de populația generală (1-2%).

Spre deosebire, în literatură sunt descrise foarte puține cazuri de asociere a maladiei Graves și AJI. Similitudinile genetice dintre cele două patologii rămân a fi necunoscute până în prezent. Dificultățile de diagnostic diferențial sunt determinate de particularitățile artritei asociate cu MPO-ANCA, ce poate fi indusă însăși de tratamentul maladiei Graves cu propiltiouracil. Un alt aspect controversat rămâne a fi faptul că hipertiroidismul poate induce formarea ANCA. Clinic, artropatia asociată cu maladia Graves, numită și artropatie tiroidiană, se caracterizează prin edemațierea țesuturilor moi și schimbări osoase periostale la nivelul degetelor, falangelor și extremităților inferioare, determinând deformări osoase. Modificările survin de obicei în a 3-a decadă de la debutul maladiei Graves.

Lupusul eritematos sistemic

Pentru prima oară asocierea dintre lupusul eritematos sistemic (LES) și disfuncția tiroidiană a fost descrisă în 1961 la un pacient cu LES și tiroidita Hashimoto (TH).

Deși mecanismul patogenetic rămâne a fi necunoscut, este sugerată predispoziția genetică prin afectarea locusului 5q14.3-q15 (susceptibilitatea majoră pentru LES, totodată constatat și la pacienții cu ATA). Totodată, prezența HLA-B8 și DR3 este semnificativ mai înaltă la pacienții cu LES și HT decât în populația generală.

Din punct de vedere clinic, este binecunoscut faptul că multe semne și simptome sunt comune atât pentru LES, cât și pentru patologia tiroidiană. Luând în considerare asocierea frecventă a acestor patologii, prezența semnelor nespecifice la un pacient cu LES trebuie luate în considerare, în mod deosebit în cazul activității joase a bolii, cu scopul de a confirma sau infirma afectarea tiroidiană concomitentă.

Pentru determinarea statutului tiroidian funcțional la pacienții cu LES, trebuie a fi luați în considerare factori ce pot interveni: vârsta pacientului, utilizarea imunosupresoarelor și activitatea bolii.

Cele mai frecvente dereglări tiroidiene la pacienții cu LES sunt hipotiroidismul clinic și subclinic, estimat aproximativ de 5,7% mai frecvent decât în populația generală. Asocierea dintre LES și maladia Graves este mult mai rar descrisă, variind de la 0 la 1,7% în diferite studii și fără diferență în prevalența ei față de lotul de control.

Conform studiului efectuat de Eberhard et al., în LES juvenil, hipotiroidismul a fost constatat în 9% cazuri, iar prezența anticorpilor antitiroidieni în 20-34% cazuri. Un alt studiu efectuat de Mihailova et al., prezența anti-TG a fost constatat în 58,3% cazuri la pacienți eutiroidieni (valori normale ale TSH, T3 și T4). De cele mai dese ori, în studiile publicate anticorpii antitiroidieni s-au determinat la 15-20% dintre pacienții cu LES. Conform datelor din literatură a fost raportat un singur caz de asociere a LES cu anticorpii anti-TSH la același pacient.

În concluzie față de datele serologice se estimează că prevalența anticorpilor anti-TPO și anti-TG este mai înaltă la pacienții cu LES decât în loturile de control, însă activitatea inhibitorie a lor este mai joasă decât în afecțiunile tiroidiene. Creșterea titrului de anticorpi poate reflecta un epifenomen al afecțiunii autoimune primare și poate juca un rol în apariția disfuncției tiroidiene la acești pacienți.

Mecanismul de coexistență al ambelor afecțiuni LES - ATA este necunoscut, fiind presupuse câteva posibile implicate. Celulele T auto-reactive fixatoare de complement pot determina distrucția tiroidiană primară cu inhibiția funcției ei. Totodată, activarea celulelor B policlonale din afecțiunile reumatice pot induce tiroidita autoimună și LES la același pacient. Este posibilă apariția ATA secundar producerii de către tireotropină prin activarea limfocitelor sau apariția auto-anticorpilor față de celulele tiroidiene, hormonii sau receptorii săi. Alte mecanisme dereglările de imunitate implicate în disfuncția tiroidiană la pacienții cu LES includ: medicamentele, precum ar fi corticosteroizii sau imunosupresantele; evoluții bolii (sindromul T3 scăzut sau sindromul bolii eutiroidiene), aportul exogen de ioduri, infecții și stresul cronic.

Afecțiunile sistemice acute și cronice sunt asociate cu reducerea semnificativă a fracției totale și libere a T3, situație clinică numită sindromul T3 scăzut (sindromul bolii eutiroidiene). Acesta a fost descris la pacienți cu diverse patologii somatice și chirurgicale și după utilizarea unor medicamente, precum ar fi amiodarona, propranolol, antiinflamatoare non-steroidiene (AINS) și corticosteroizi. Corticosteroizii inhibă ușor secreția hormonului tireotrop (TSH), în timp ce AINS interferează cu proteinele de transport, astfel se reduce concentrația serică a hormonilor tiroidiene. Datele despre prevalența acestui sindrom sunt controversate, variind de la 0 la 47,8%, potrivit diferitor studii.

La pacienții cu LES s-a mai constatat progresia accelerată spre ateroscleroză. Mai mult, pacienții cu LES și disfuncție tiroidiană asociată, au un risc sporit de a dezvolta afecțiuni cardiovasculare. Fenomenul se explică prin corelația dintre pacienții cu disfuncție tiroidiană, în mod special hipotiroidism, și dereglările metabolismului lipoproteic cu creșterea semnificativă a lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL) – lipoproteine proaterogene. Totodată, fenomenul nu este pe deplin elucidat, întrucât odată cu restabilirea homeostaziei hormonale la pacienții cu LES, riscul cardiovascular rămâne același, fără a se ameliora.

Sclerodermia și maladiile difuze ale țesutului conjunctiv

Asocierea dintre sclerodermie și maladii tiroidiene determină fibroza glandei tiroide în absența infiltrației limfocitare.

Conform diferitor studii, incidența hipotiroidismului a fost estimată în raport de 10%-25%, iar a fibrozei glandei tiroide în 14%, respectiv (Kahl et al., Gordon et al.). Analiza datelor acestor studii indică o frecvență înaltă a hipotiro-

idismului clinic manifest și subclinic la pacienții cu sclerodermie. De asemenea în literatură au fost raportate cazuri de sclerodermie localizată sau morfee cu tiroidita Hashimoto, sugerând astfel că și formele localizate de sclerodermie pot avea în comun mecanismul patogen de dereglare autoimună.

Totodată, prezența serologică a anti-TG și anti-TPO a fost determinată în 12% și 19%, respectiv. La pacienții cu anti-TPO s-a constatat o frecvență înaltă a alelei HLA-DR15 decât la pacienții fără acești anticorpi, sugerând astfel că alela HLA-DR15 poate fi un marker de imunogenitate pentru formarea anti-TPO la pacienții cu sclerodermie.

Din păcate, nu sunt date suficiente despre asocierea afecțiunilor tiroidiene cu maladiile difuze ale țesutului conjunctiv. La pacienții cu MDȚC, anticorpii antitiroidieni au fost constatați în 25% cazuri, iar hipotiroidismul clinic în mai puțin de 20%.

Studiul efectuat de Tagoe et al. (2013) la un grup de pacienți eutiroidieni cu TH și MDȚC nediferențiată a relevat din punct de vedere clinic artralgiile la 98% pacienți, fibromialgiile în 59%, fenomenul Raynaud în 28% și sindromul sicca în 26% cazuri. Radiografic, artrita a fost confirmată la 88% pacienți, cel mai frecvent fiind afectarea coloanei vertebrale în 45% cazuri. Datele de laborator au relevat o corelație dintre nivelurile TSH cu anticorpii anti-TPO, însă nu depinde de nivelurile anti-TG sau valorile VSH. În baza acestor date, se estimează că manifestările MDȚC survin anterior disfuncției tiroidiene.

De asemenea, medicamentele utilizate în tratamentul MDȚC, pot afecta funcția tiroidiană. Spre exemplu, glucocorticosteroizii inhibă secreția TSH ulterior diminuând concentrația serică a hormonilor tiroidieni. Iar AINS pot diminua nivelul seric al T3 și T4 prin interferarea cu proteinele lor de transport.

Vasculite și polimialgia reumatică

Date concludente despre asocierea polimialgiei reumatice (PMR) și arteriitei cu celule gigante (GCA) cu tiroidita Hashimoto nu sunt prezentate. Studiile prezintă o asociere a hipotiroidismului la aceste grupuri de pacienți în 0-4,9% cazuri (Myklebust et al., Barrier et al., Wiseman et al.). Conform unor studii, la pacienții cu PMR s-a constatat un răspuns atenuat al TSH-lui față de TRH (tireotropin releasing hormone). Totodată la acești pacienți s-a determinat o prevalență crescută a anticorpilor anti-tiroidieni față de loturile de control.

Asocierile cu sindroamele vasculitice sunt cazuri sporadice, nefiind constatate date suficiente despre interrelațiile dintre ele. În acest context, o atenție sporită este acordată reacțiilor încrucișate sau fals-pozitive induse de prezența serică a anticorpilor antitiroidieni sau ANCA. Reacțiile încrucișate dintre anti-TPO și mieloperoxidază (MPO) au fost studiate de către Haapala et al., care a evidențiat că moleculele TPO și MPO conțin epitopi încrucișați ce determină denaturarea moleculelor, astfel explicând reacțiile fals-pozitive prin analiza imu-

noenzimatică-faza solidă. Concomitent, un alt studiu (Farsi et al.) au raportat că anticorpii anti-TPO pozitivi au fost recunoscuți drept MPO „normală”. Simultan, la majoritatea pacienților cu tiroidită autoimună și p-ANCA pozitiv au fost recunoscute MPO „anormală”. Pe de altă parte o mică parte dintre MPO-ANCA pot reacționa cu TPO și pot fi inactivate de către căldură, rezultând în reacții fals- pozitive pentru p-ANCA în neutrofilele umane fixate în etanol.

Febra reumatismală acută

Primele referințe bibliografice despre asocierea febrei reumatismale acute (FRA) și disfuncția tiroidiană datează din 1961, cu studiul a 6 paciente de sexul feminin cu afectare valvulară cardiacă, ce au manifestat tiroidite, prezența anti-TG și hipertiroidism. De atunci, câteva studii au fost publicate, însă prezintă rezultate contradictorii, fie absența asocierii acestor patologii or o frecvență înaltă la pacienții cu cardiopatie valvulară reumatismală.

Un alt studiu mai recent (Ertugrul et al., 2008) a evidențiat o frecvență mai înaltă a tiroiditei Hashimoto la pacienții cu stenoză mitrală reumatismală (29%) spre deosebire de lotul de control. Studiul sugerând, astfel, o posibilă asociere dintre cardiopatia reumatismală cronică și afecțiunile tiroidei, însă care necesită studii ulterioare.

Disfuncția axei hipotalamus-hipofiză-suprarenale (axa H-H-S)

Pe parcursul ultimei decade, s-au depus multe eforturi de a pune în evidență disfuncția axei H-H-S la pacienții cu afecțiuni reumatice, similar modificărilor pe modele de animale. Răspunsul inadecvat al axei H-H-S poate fi unul din factorii responsabili pentru trecerea de la faza acută a inflamației la cea cronică. Disfuncția axei H-H-S a fost suspectată la unii pacienți în perioada preclinică. Deficiența axei H-H-S nu ar trebui să fie o consecință a procesului inflamator cronic.

Manifestările musculoscheletale, precum ar fi redoarea matinală și tumefierea, manifestă o interrelație binedefinită față de perioadele zilei – ritmurile circadiene. Întrucât, ritmurile circadiene sunt generate doar la nivelul hipotalamusului, căile neuro-endocrine imunologice sunt relevant în patogenia sindromului articular. Prin urmare, aceste manifestări clinice specifice multor afecțiuni reumatologice pot fi explicate prin particularitățile citokinelor, îndeosebi TNF- α și IL-6, care la pacienții cu sindrom articular sunt bine exprimate în orele dimineții, însă sunt în concentrații mult mai mici în orele după amiezii. Pattern-ul secreției lor și concentrațiile serice, se află sub acțiunea hormonilor proinflamatorii precum ar fi melatonina și prolactina, urmând un regim diurn de 24h. Sub acțiunea luminii, melatonina și cortisolul manifestă răspunsuri opuse. Intensificarea secreției cortisolului are loc în orele dimineții, în timp ce al melatoninei în timpul nopții – mecanism prin care se explică predominarea inflamației nocturne. Întrucât cortisolul este cea mai puternică substanță biologică endoge-

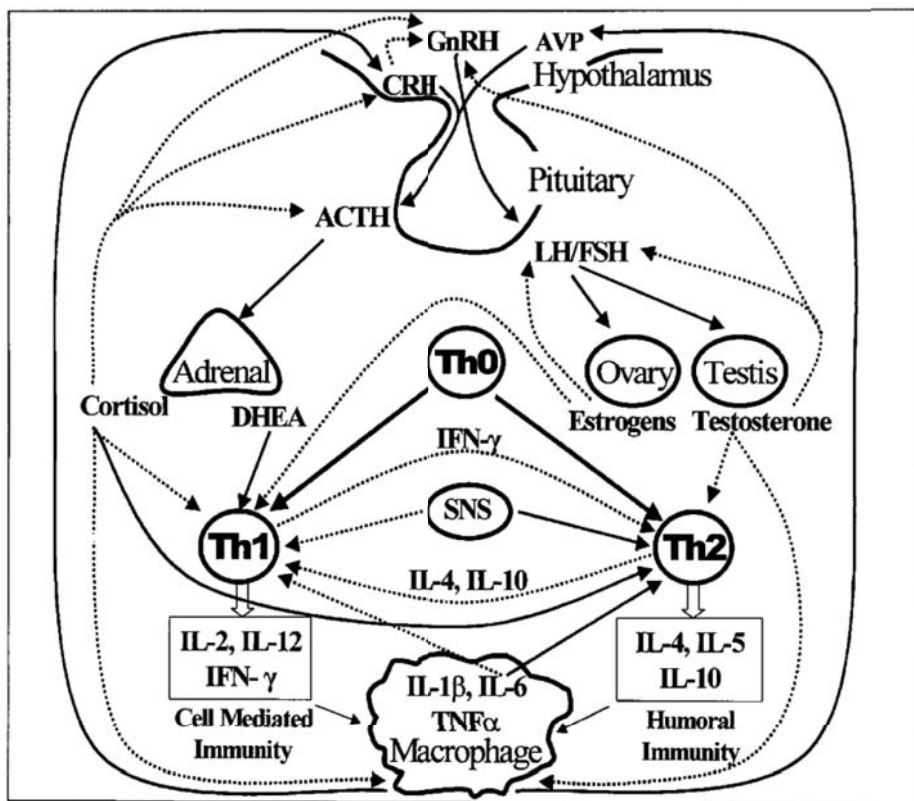
nă bioactivă, diminuarea activității sale în timpul nopții este corelat cu accentuarea inflamației în timpul dimineții și, respectiv, creșterea ulterioară a nivelului său explică acțiunea inhibitorie asupra procesului inflamator din timpul zilei.

Concomitent, hormonii proinflamatorii își intensifică secreția înainte de agravarea matinală a simptomelor musculoscheletale și, totodată, înainte de sinteza cortisolului endogen care contrareglează cascada proceselor inflamatorii/imune. În același timp, fluctuațiile constante ale secreției nocturne și metabolismul periferic al cortisolului endogen împreună cu modificările procesului de activare a cortisolului din forma biologic inactivă în forma activă la nivelul celulelor sinoviale (acțiunea intracrină) – sunt verigi importante în patofiziologia sindromului articular. Acești steroizi sintetizați la nivelul celulelor sinoviale nu difuzează decât în cantități foarte mici în spațiul extracelular și în circulația generală. Prin urmare, procesul inflamator induce schimbări în compoziția lichidului sinovial, edemul țesutului sinovial, precum și redistribuirea lichidului interstițial, astfel somnul contribuie la exprimarea clinică maximală a redorii matinale în orele dimineții. Toate aceste procese sunt strâns legate de interrelațiile constante dintre sistemul nervos, endocrin și imun, cu un ritm diurn specific (imunologia neuroendocrină).

În timp ce rolul IL-6 și TNF- α în reglarea răspunsului imun este bine stabilit, procesul de sinteză a altor citokine proinflamatorii, precum ar fi IL-8, IL-12 și IL-17 de către celulele imune, la fel poate fi implicat în procesele circadiene. De asemenea și secreția IL-2, IFN- γ și IL-10 de către celulele T CD4+ urmează ritmul diurn.

După acțiunea unui factor stressor (ex: infecție, traumatism, intervenție etc.), răspunsul inflamator inițiat după eliberarea locală a mediatorilor inflamatori, precum ar fi citokinele (IL-1, IL-6, TNF- α), acționează ulterior la nivelul SNC, prin activarea axei H-H-S – componentul endocrin reglator principal. IL-1 și alte citokine, acționează la nivelul SNC prin mai multe căi de comunicare: Neuronii aferenți primari, ce inervează la periferie; Calea humorală, ce implică producerea citokinelor proinflamatorii de către celulele macrofage și difuzia lor retrogradă prin bariera hematoencefalică; și, receptorii citokinelor de pe celulele endoteliale ale venulelor cerebrale, ce mediază producerea locală a prostaglandinelor.

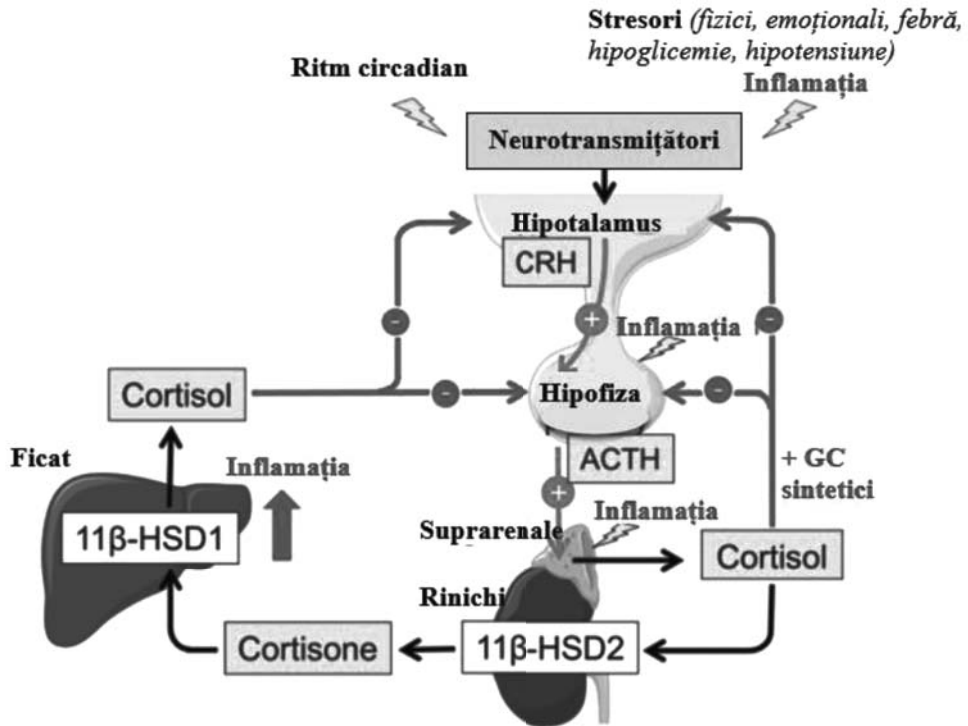
Secreția citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , TNF- α și IL-6) pe parcursul fazei acute a procesului inflamator stimulează axa H-H-S spre a produce cortizol. La rândul lui, creșterea cortizolului reglează răspunsul inflamator umoral prin predominarea limfocitelor T helper 2 (Th2) asupra limfocitelor T helper 1 (Th1). Hormonii sexuali majori (estrogenii și testosteronul), de asemenea, modulează răspunsul imun și contribuie la dismorfismul gendric. Estrogenii, sistemul nervos simpatic intensifică imunitatea umorală prin stimularea Th2, în timp ce DHEA poate intensifica răspunsul imun mediat de Th1. Testosteronul tinde de



a fi imunosupresiv. [Săgeată continuă = acțiune stimulatorie; săgeată punctată = acțiune inhibitorie] (Sursa: Imrich R., Endocrine Regulations, 2002)

Aceste mecanisme determină o cascadă neuroendocrină de semnale hormonale ce se inițiază la nivelul SNC și finisează cu secreția glucocorticosteroidilor. În urma unui stimul, neuronii din nucleii paraventriculari ai hipotalamusului eliberează CRH (corticotropin releasing hormon) și arginina vasopresina. Sub acțiunea lor, are loc sinteza ACTH (hormonul adrenocorticotrop) la nivelul hipofizei anterioare. După eliberarea în circulația sistemică, ACTH determină sinteza și secreția glucocorticosteroidilor de către cortexul suprarenalian, sub acțiunea cărora este finisat răspunsul inflamator.

În timpul reglării fiziologice a axei H-H-S, eliberarea cortisolului este controlată prin mecanism de feedback negativ la nivelul hipotalamusului și hipofizei anterioare de către cortisol seric propriu-zis. Conform datelor recente, axa hipotalamus-hipofiza-suprarenale a fost extinsă prin metabolismul glucocorticosteroidilor spre axa hepato-hipotalamus-hipofiza-suprarenale-renală. Cortisolul activ este convertit în forma inactivă a cortisolului îndeosebi de rinichi, prin 11β -hidroxisteroid-dehidrogenaza tipul 2 (11β -HSD), cu scopul de a proteja re-



*Noul concept al mecanismului de reglare feedback:
 axa hepato-hipotalamus-hipofiză-suprarenale-rinichi
 (Sursa: Spies et al., Arthritis Research & Therapy, 2014)*

ceptorii nespecifici mineralocorticoizi de activarea cortizolică. Pe de altă parte, organul cu rol major în convertirea cortisolului inactiv în cortisolul activ este ficatul, prin intermediul 11β -HSD tipul 1.

Activitatea 11β -HSD1 este stimulată marcant de către TNF- α și citokinele proinflamatorii la nivelul celulelor stromale mezenchimale, iar în combinație cu tratamentul steroidian se dezvoltă efectul lor sinergic. Această stimulare a expresiei 11β -HSD1 de către glucocorticosteroizi sintetici poate fi un mecanism de sporire locală a acțiunii selective a glucocorticosteroizilor în timpul procesului inflamator. Astfel, ficatul este inclus în cascada inflamației sistemice, deși conversia are loc și în alte țesuturi, precum ar fi, țesutul cerebral, adipocite, celule vasculare, osteoblaști și fibroblaști. Luând în considerație rolul 11β -HSD1 în metabolismul glucocorticosteroizilor, efectele sale asupra axei H-H-S și interacțiunea sa cu citokinele proinflamatorii, se presupune că în maladiile inflamatorii cronice, secreție accelerată citokyn-indusă a 11β -HSD1 poate determina modificări în axa H-H-S. Astfel, mecanismul disfuncției axei H-H-S în timpul inflamației cronice este reprezentat de accelerarea feedback-ului negativ al cortisolului activ.

Studiile din domeniu nu au pus în evidență diferențe concludente ale metaboliților urinari ai corticosteroizilor sau a secreției corticosteroizilor ca răspuns la stimularea cu ACTH între pacienții cu artrită reumatoidă versus grupul de control. Studiul prezintă un grup de 15 pacienți cu semne clinice de: creșterea PCR și accelerarea VSH pe parcursul a mai puțin de 1 an, nivelul normal de cortizol, ACTH, DHEA și DHEAS; în comparație cu lotul de control similar după vârstă și sex. În rezultatul studiului, se sugerează că la pacienții cu artrită reumatoidă, disfuncția axei H-H-S este constatată încă din fazele timpurii ale bolii, precum este evidențiat nivelul scăzut al cortizolului față de procesul inflamator activ.

Evaluarea nivelurilor bazale ale ACTH, cortizol, TSH, PRL, FSH, LH și răspunsul ulterior la stimularea CRH, TRH, GHRH și GnRH (gonatropin releasing-hormoni) la pacienții nou-diagnosticați cu artrită reumatoidă nu a relevat diferențe semnificative față de pacienții sănătoși din grupul de control.

Glucocorticosteroizii sunt utilizați pe larg în tratamentul maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv, în situații clinice cu procese inflamatorii nerezolvate, reprezentând prima linie de tratament pentru controlul homeostaziei în organism. Acțiunea antiinflamatorie a GC este explicată de regulă prin mecanismele de transcripție mediate de către receptorii GC, în timp ce efectele lor adverse sunt determinate de legarea directă a receptorilor GC cu factorii proinflamatori: factorul nuclear-kB (NF-kB) și proteina activatoare 1 (AP1). Ținând cont de aceste aspecte, analogii GC ideali pentru tratament sunt acele preparate doar cu activitate înaltă transcripțivă și proprietăți reziduale foarte mici de transactivare, astfel prevenind efectele lor adverse.

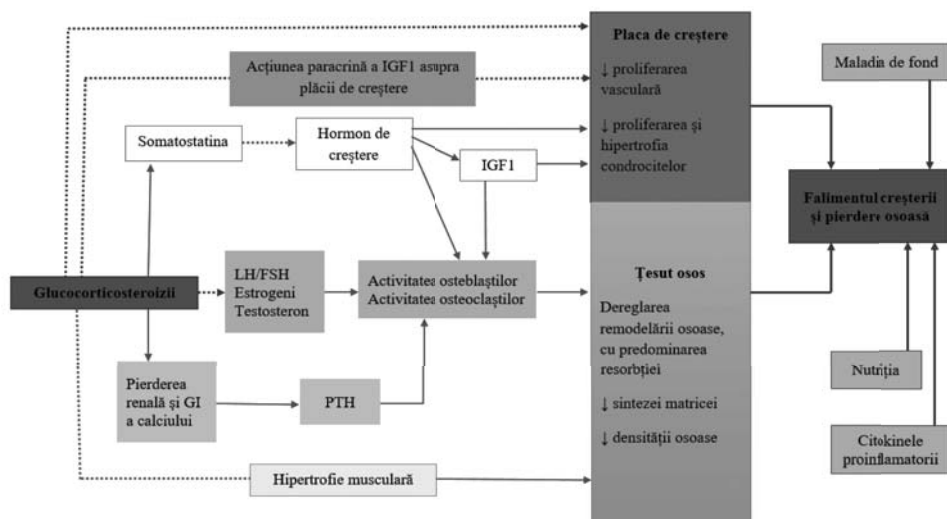
De rând cu alți factori inflamatori, are loc o asociere considerabilă dintre procesul inflamator și efectele induse de glucocorticosteroizi asupra metabolismului osos. Falimentul mineralizării osoase, de regulă, este întâlnit la toți pacienții cu artrita juvenilă idiopatică și se caracterizează prin defectul mineralizării osoase, iar ulterior cu defectul creșterii osoase în perioada de pubertate. De rând cu căile fiziopatologice, la nivelul țesutului osos cortizolul inhibă formarea osoasă prin blocarea osteoblaștilor, scăderea nivelului osteocalcinei.

Utilizarea perorală a dozelor mari de corticosteroizi în afecțiunile autoimune este asociată cu diminuarea și/sau stagnarea sintezei de colagen, fără schimbări majore în procesul resorbției osoase. Cu toate acestea, aceste efecte negative ar putea avea un caracter reversibil după diminuarea dozelor de glucocorticosteroizi.

Glucocorticosteroizii sintetici utilizați în timpul tratamentului pot contribui la reglarea prin feedback negativ. Aceasta poate determina supresia funcțională suprarenaliană, nozologic fiind numită insuficiența suprarenaliană terțiară. De obicei, insuficiența suprarenaliană terțiară survine la pacienții tratați

timp îndelungat cu glucocorticoesteroizi sintetici în situații de stres, spre exemplu, în timpul infecțiilor sau intervențiilor chirurgicale.

Mai multe mecanisme patofiziologice pot fi implicate în dezvoltarea insuficienței adrenale după utilizarea corticosteroizilor. Este foarte important de a separa aceste căi și de a stabili diferențele de dozare, durata de administrare a tratamentului și tipul preparatului corticosteroidian influențează în mod diferit axa hipotalamus-hipofiză-suprarenale.



Mecanismul de acțiune al glucocorticoesteroizilor asupra procesului de creștere și mineralizării osoase. (IGF1 – factorul de creștere insulinic 1; LH – hormon luteinizant; FSH – hormon foliculostimulant; PTH – parathormon, GI – gastrointestinal)

(Sursa: Mushtaq T., Arch Dis Child, 2002)

Clinic, insuficiența suprarenaliană terțiară se manifestă mai ușor față de insuficiența suprarenaliană primară; șocul circulator acut survenit mai rar, întrucât nivelul de aldosteron se menține sub controlul sistemului renină-angiotensină. Manifestările clinice la pacienții tratați cu glucocorticoesteroizi pot fi întrunite în cadrul sindromului Cushing.

Tratamentul cu glucocorticoesteroizi poate să nu afecteze axa H-H-S sau poate determina supresia la nivel central sau atrofia completă a glandelor suprarenale. Dozele glucocorticoesteroizilor ce depășesc nevoile fiziologice inhibă atât producerea CRH la nivel hipotalamic, cât și producerea ACTH la nivelul hipofizei. Atunci când inhibiția durează mai îndelungat decât perioada de expunere la glucocorticoesteroizi, survine supresia suprarenaliană.

Corticosteroizii sunt utilizați de aproximativ 1% din populație. Riscul dezvoltării supresiei suprarenaliene la acești pacienți este de la 1,4 la 60%, iar mani-

festările clinice ușoare sau moderate ale insuficienței suprarenaliene, precum ar fi fatigabilitatea sau disconfortul abdominal, sunt non-specifice și, astfel, dificil de a fi atribuite insuficienței suprarenaliene. Totodată, nu sunt determinați predictorii înalt-specifici, ce ar putea identifica pacienții ce vor dezvolta insuficiență suprarenaliană.

Deasemenea, nu sunt suficiente dovezi pentru aprobarea schemelor de anulare a tratamentelor cu steroizi, astfel încât să fie eficiente și sigure. Recomandările actuale prevăd ca toți pacienții cu simptome inexplicabile după anularea tratamentului cu steroizi, să fie evaluați pentru o posibilă insuficiență suprarenaliană. În cazul constatării unui răspuns insuficient, trebuie să fie inițiat tratament cu doze fiziologice de hidrocortison.

Tratamentul cu glucocorticosteroizi este cea mai frecventă cauză de sindrom Cushing la copii, numit fie sindrom Cushing steroid-indus sau sindrom Cushing iatrogenic. Pacienții cu sindromul Cushing se prezintă cu una și mai multe semne și simptome secundare prezenței în exces a cortisolului sau ACTH-ului. Manifestările clinice la copii sunt asemănătoare adulților. Totodată, manifestările clinice în sindromul Cushing steroid-indus sunt mai manifeste decât în sindromul Cushing spontan, pentru cel din urmă fiind specific o evoluție graduală. Stigmele specifice includ: adaos ponderal, de obicei sub forma obezității centrale cu redistribuția țesutului adipos în regiunile trunchiului cu apariția paniculelor de grăsime dorsocervicale și supraclaviculare, precum și faciesului în lună plină. Alte semne caracteristice mai includ – pletora, echimoze atraumatice, subțierea pielii, strii, miopatii și slăbiciune musculară (indeosebi, mușchii proximali). Pentru copii, este specific falimentul creșterii. Copii ce dezvoltă sindromul Cushing ca urmare a tratamentului steroidian au un risc sporit pentru supresie adrenaliană. Prin urmare, evaluarea funcției axei H-H-S este obligatorie înainte de întreruperea tratamentului steroidian la copii cu manifestări Cushingoide.

Modificările de laborator specific sindromului Cushing include lipsa răspunsului la testul de stimulare a ACTH, nivel scăzut a ACTH, hiperglicemie, hipercolesterolemie, hipopotasemie, scăderea densității osoase. Deși pacientul urmează tratament cu corticosteroizi, nivelul cortisolului seric este scăzut în sindromul Cushing exogen.

Încă în anul 1932, Harvey Cushing a descris mai multe afecțiuni reumatice inclusiv osteoporoza, necroza avasculară și sinovita, care mai târziu au fost incluse drept parte componentă a sindromului Cushing. Mecanismele includ inhibarea metabolismului colagenului precum și reducerea disponibilității calciului.

Disfuncția axei hipotalamus-hipofiză-gonade (axa H-H-G)

Interacțiunea dintre maladiile sistemice și deficiența androgenilor nu este pe deplin cunoscută. Hipogonadismul asociat cu diverse maladii acute și cronice devine tot mai des întâlnit, poate surveni precum o variantă evolutivă a bolii pro-

priu-zise sau ca consecință a tratamentului de fond. Printre aceste afecțiuni cronice, se regăsesc și afecțiunile reumatice. Este important de precizat interrelațiile, întrucât hipogonadismul masculin poate influența negativ calitatea vieții și prognosticul maladiei.

Dezvoltarea sexuală este întârziată la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. La copii cu afecțiuni articulare cronice, există o corelație strânsă între activitatea bolii și vârsta de debut a pubertății. La fete cu AJI, menarha debutează, de obicei, cu 2 ani mai târziu decât la copiii sănătoși. La băieți, pubertatea întârziată se explică prin producerea redusă a testosteronului de către celulele testiculare Leydig. Pe de altă parte, studiul prezentat de Ostensen și al. (2000) pe un lot de 24 femei cu istoric de AJI în perioada copilăriei, prezintă debutul menarhei aproximativ la vârsta de 13 ani, ceea ce este similar grupului de persoane sănătoase. Totodată, rezultatele studiului relevă o incidență mai mare la aceste femei a dereglărilor ginecologice, precum și a avorturilor spontane.

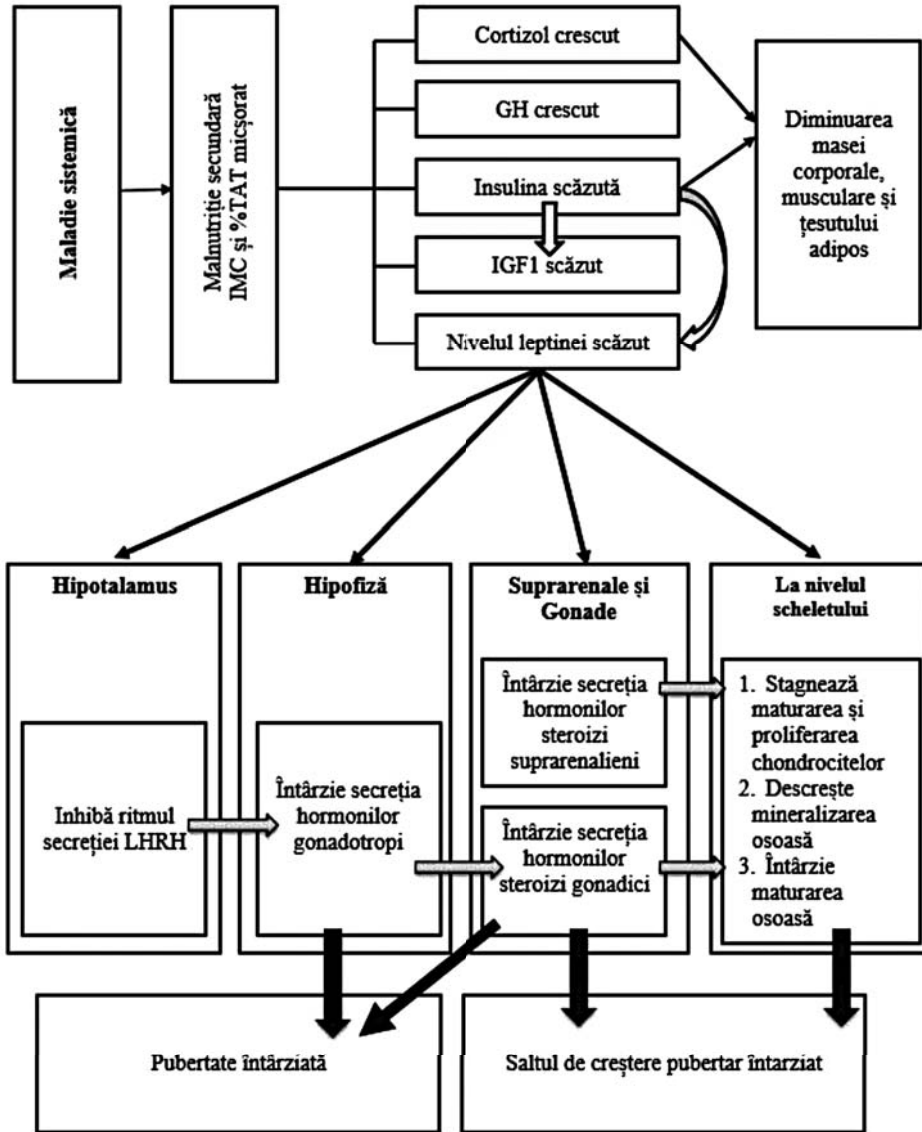
Mai multe studii experimentale sugerează că gonadele și androgenii suprarenalieni sunt implicați în modularea răspunsului imun. DHEA, DHEAS, testosteronul (T), dehidrotestosteronul (DHT) suprimă activitatea genei umane promoter a IL-6. Expunerea directă a limfocitelor T, clonelor și hibridilor săi, pentru a scădea concentrațiile DHEAS intensifică secreția citokinelor asociate fenotipului Th1.

Preponderența feminină manifestă a fost evidențiată în multe afecțiuni reumatice. La pacienții cu sindromul Sjogren, activitatea bolii corelează cu nivelul crescut de androgeni.

Constatarea nivelurilor plasmatiche scăzute a androgenilor plasmatici poate fi determinată de capacitatea de concentrare diminuată, sensibilitate scăzută la ACTH sau un defect enzimatic la nivelul suprarenalelor. Pacienții anterior netratați cu glucocorticosteroizi, manifestă modificări la nivelul steroidogenezei a DHEA în DHEAS.

Pacienții cu artrită reumatoidă de sex masculin au niveluri serice scăzute a testosteronului liber și hormonului luteinizant determinat de defect la nivelul hipotalamus/hipofiză. O cauză posibilă poate fi tratamentul îndelungat al AR cu AINS, care inhibă sinteza gonadotrofinelor la nivelul hipofizei. Nivelul scăzut de testosteron poate înrăutăți activitatea bolii, deoarece androgenii sunt implicați în răspunsul imunosupresiv tisular specific la nivelul sinovialei în AR. Mai mult, deficiența androgenilor este implicată și în pierderea densității masei osoase, determinând osteoporoza în AR.

Similar s-au constatat niveluri plasmatiche scăzute ale androgenilor la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Estrogenii pot intensifica activitatea axei H-H-G prin diminuarea numărului de receptori pentru glucocorticosteroizi la nivel hipotalamic. Se consideră că estrogenii pot fi implicați în procesul de trans-



Mecanismele fiziopatologice ale pubertății întârziate în cadrul maladiilor sistemice

(Sursa: Soliman A., Indian J Endocrinol Metab., 2014)

formare a fenotipului Th1 în Th2. Observațiile clinice demonstrează că activitatea bolii poate fi afectată de către ciclul menstrual. Analiza profilului hormonal la pacienții cu artrită reumatoidă față de lotul de control, evidențiază diminuarea nivelului de progesteron în timpul fazei luteale și niveluri scăzute de testosteron și corticosteroizi în timpul fazelor luteale și foliculare la pacienții cu artrită reumatoidă.

Prolactina și afecțiunile reumatice

Afecțiunile autoimune afectează aproximativ 8% din populație, aproximativ 78% dintre care sunt femei. Se estimează că aceste afecțiuni reprezintă cea de-a 4-a cauză de dizabilitate printre femei. Raportul genderic pune în evidență predominanța feminină pentru majoritatea maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv, variind între 2:1 și 9:1.

În mod interesant, apogeul disconcordanței genderice femei-bărbați în maladiile difuze ale țesutului conjunctiv este predominant expusă la adolescenți în perioada adultului tânăr până spre decada a 4-a de vârstă – perioadă ce corespunde schimbărilor hormonale majore. Conform unor studii, distribuția genderică în sclerodermie variază de la 1:1 la 14:1. În cazul pacienților cu LES, debutul bolii s-a constatat a fi mai precoce comparativ celorlalte MDȚC, la copii în perioada de pubertate cu menținerea tendinței în perioada reproductivă, cu un raport genderic femei-bărbați de 9:1.

Incidența înaltă a afecțiunilor autoimune printre femei sugerează că distribuția genderică poate fi un factor de risc în dezvoltarea afecțiunilor autoimune. La pacientele de sex feminin, comparativ sexului masculin, imunoreactivitatea este sporită, manifestată prin nivele înalte ale imunoglobulinelor și sporirea producerii de anticorpi la stimularea antigenică. Răspunsul imun la femei este predominant de tipul T-helper 2 comparativ genului masculin unde prevalează tipul T-helper 1. În modularea răspunsului imun sunt implicați prolactina și hormonii sexuali, în mod special estrogenii. Atât prolactina, cât și estrogenii reprezintă hormoni pro-inflamatori, iar nivelurile înalt crescute la femei, explică raportul înalt femei:bărbați. (Influența/interacțiunea hormonilor sexuali asupra afecțiunilor reumatice sunt descrise în compartimentul *axeii hipotalamo-hipofizaro-gonadale*)

Prolactina (PRL) reprezintă un hormon peptidic secretat de către hipofiza anterioară sub controlul inhibitoriu al hipotalamusului, pe căile dopaminergice.

În organismul uman, gena PRL este localizată pe cromosomul 6, în apropiere de locusul HLA-DRB1. Mutațiile la nivelul acestor gene poate fi asociat cu patogeneza afecțiunilor autoimune, corelația fiind demonstrată în studii la pacienții cu LES și artrita reumatoidă.

Receptorul prolactinei aparține familiei receptorilor de creștere și celor lactogenici, ce includ receptori pentru IL-2 β , IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, GH și eritropoietină. Nivelul citokinelor IL-1, IL-2 și IL-6 stimulează secreția de PRL, în timp ce interferonul- γ (*IFN*- γ) și endotelina-3 manifestă acțiune inhibitorie. PRL este secretată în ritm circadian, ca valori maxime spre orele 02:00.

PRL asigură menținerea cartilajului, osteogeneza, procesul de creștere, proliferarea și apoptoza, precum și eliberarea mediatorilor proinflamatori de către celulele imune – fenomene ce pot atât induce, cât și preveni afecțiunile reumatice.

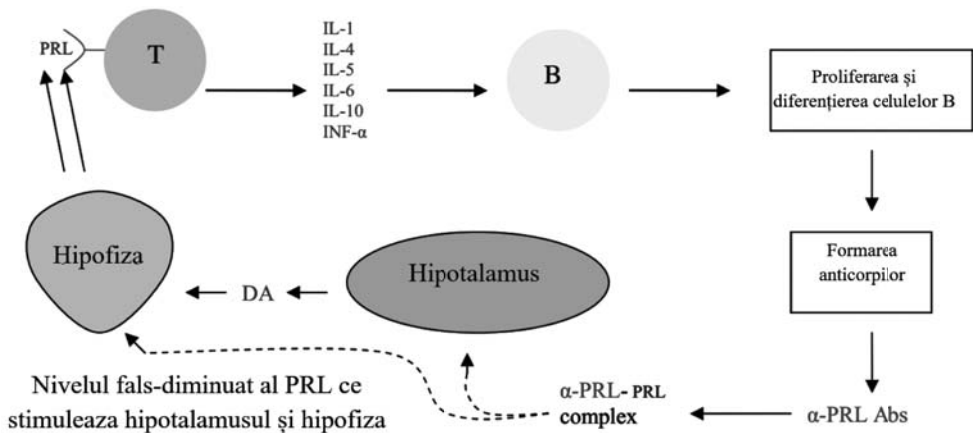
Receptorul PRL în organismul uman poate fi localizat la nivelul articulațiilor, inclusiv condrocitele cartilajului, osteoblaști, celulele sinoviale și celulele imune. Lichidul sinovial conține PRL ce poate proveni atât din circulație, iar totodată poate fi produs la nivel local, din moment ce celulele sinoviale, condrocitele, celulele sistemului imunitar, precum și celulele endoteliale exprimă PRL.

Ea manifestă multiple efecte imunostimulatorii și promovează autoimunitatea. Totodată, posedă rol în reproducere, metabolismul calciului, reglarea osmotică și comportamentală.

PRL reglează maturarea $CD4^+ CD8^-$ timocitari în $CD4^+ CD8^+$ a celulelor T prin intermediul receptorilor IL-2 și duce la proliferarea celulelor pro-B. S-a constatat corelarea dintre nivelul PRL și numărul celulelor B și limfocitelor $CD4^+$, însă PRL nu este esențială pentru limfopoieză.

PRL induce diminuarea apoptozei celulelor B tranzitorii mediate de către anti-IgM și poate fi importantă în scăderea toleranței celulelor B față de celulele proprii și dezvoltarea autoimunității. Totodată, PRL manifestă efect up-regulator asupra citokinelor de tipul Th1. PRL reprezintă factor trigger în producerea IL-12, IL-1, IL-6 și *IFN- γ* , și stimulează acțiunea IL-2 asupra limfocitelor. Unele citokine pot afecta funcția celulelor B, astfel pot contribui în dezvoltarea proceselor autoimune. Tratamentul de inhibiție a PRL cu bromcriptină – agonist al D2-receptorilor conduce spre normalizarea numărului celulelor $CD4$ și a activității celulelor NK.

PRL produsă de către celulele imune, de asemenea, poate fi implicată în patogeneza afecțiunilor reumatice. La pacienții cu LES, limfocitele cresc producerea in vitro a PRL. Expresia genei PRL în limfocite se află sub controlul a diferitor promotori genici decât la nivel hipofizar. Nu este complet elucidat mecanismul prin producerea locală a PRL poate influența concentrația sa serică.



Modelul interacțiunii imune și neuroendocrine ale prolactinei în organismul uman.

(Sursa: Blanco-Favela et al., Lupus, 2001)

În baza studiilor asupra multor autoanticorpi la pacienții cu hiperprolactinemie fără semne de maladie autoimună, unii autori sugerează că nivelurile crescute de PRL poate stimula producerea auto-Ac. PRL intensifică producerea imunoglobulinelor, ceea ce poate intensifica autoreactivitatea. O gamă variată de autoanticorpi au fost observați la pacienții cu hiperprolactinemie, inclusiv anticorpii față de celulele endoteliale, anticorpilor anticardiolipinici, anti- β 2GPI, anti-Ro și anti-La. Conform studiilor, PRL poate avea efect asupra producerii de anticorpi la pacienții cu LES. Un studiu in vitro a evidențiat că concentrațiile fiziologice ale PRL (20 ng/ml) induce producerea de IgG în limfocite la pacienții cu LES mai efectiv comparativ cu concentrațiile înalte (100ng/ml).

Dintre afecțiunile reumatice autoimune asociate cu hiperprolactinemie se enumeră LES, artrita reumatoidă, sclerodermia sistemică, sindromul Sjogren și artritele reactive. Concomitent, unele afecțiuni pot evolua cu nivel scăzut de cortizol. Profilul corticosteroidian scăzut manifestă un efect permisiv în dezvoltarea afecțiunilor autoimune. Iar nivelul sporit al PRL la acești pacienți cu cortizol scăzut poate accelera răspunsul imun. Corticosteroizii sunt antagoniștii efectului stimulator al PRL.

Hiperprolactinemia s-a constatat la 40% dintre pacienții cu artrita reumatoidă, 20-30% pacienții cu LES, 59% pacienții cu sclerodermie, 46% dintre pacienții cu sindromul Sjogren. Unii cercetători, de asemenea, evidențiază corelația dintre niveluri circulatorii crescute ale PRL și activitatea bolii. Răspuns diminuat la tratament și creșterea cererii corticosteroizilor s-a constatat la pacienții hiperprolactinemici cu LES și artrita reumatoidă. Totodată, tratamentul inhibitor al PRL cu bromcriptină nu a ameliorat constant manifestările clinice la pacienții cu LES.

Răspunsul secreției PRL la stimularea cu TRH a fost crescută semnificativ la pacienții cu artrită reumatoidă. Studiu similar a evidențiat secreția prelungită a PRL în timpul testului de stimulare cu TRH. Spre deosebire, pacienții cu LES manifestă răspuns similar al PRL la stimularea cu TRH.

Multiple cauze cunoscute ale prolactinemiei, precum ar fi prolactinomul, hipotiroidismul, insuficiența renală sau efect al tratamentului, pot fi identificate la unii pacienți cu afecțiuni reumatice. Anticorpii anti-PRL au fost identificați la un subgrup de pacienți cu LES cu activitate joasă a bolii. Acești anticorpi interferează cu reglarea nivelului de PRL prin mecanism de feedback la nivelul hipofizei. TNF α și IL-6 au posibilitatea de a stimula secreția de PRL la bărbați, care reprezintă o altă cauză a hiperprolactinemiei la pacienții cu afecțiuni reumatice. Citokinele inflamatorii au capacitatea de a traversa bariera hematoencefalică. PRL și IL-6 au fost identificați în lichidul cefalorahidian a pacienților cu LES și manifestări neurologice.

ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Definiție. Artrita juvenilă idiopatică (AJI) boală inflamatorie cronică multisistemică, caracterizată prin semne clinice și paraclinice de inflamație articulară de genă nedeterminată, cu o durată de cel puțin 6 săptămâni, debut de până la 16 ani, și care necesită un suport specializat.

AJI se consideră a fi un termen „umbrelă” pentru grupul de artrite persistente cu o durată mai mare de 6 săptămâni de etiologie nedeterminată. Termenul „juvenilă” presupune debutul artritei până la vârsta de 16 ani.

Opțiunea pentru actuala denumire de AJI este rezultatul consensului oficial realizat în 1997 la Congresul ILAR de la Durban (Republica Sud-Africană), eliminându-se în acest fel motivele de discordie provocate de vechile denumiri agreeate în diferite țări sau continente (ARJ în SUA și Canada, ACJ în Europa, Boala Still și Poliartrita Cronică Juvenilă în Marea Britanie).

Clasificare. *Criteriile ILAR de Clasificare ale Artritei Idiopatice Juvenile.* În 1993, Comitetul Pediatric ILAR a propus o clasificare a artritelor idiopatice la copii. Această clasificare și revizuirile care au urmat (Durban, 1997) au fost create cu scopul de a asigura omogenitate în boală și categorii. Clasificarea de artrită nediferențiată include condițiile care, din diverse motive, nu corespund criteriilor altor categorii sau care corespund criteriilor a mai mult de o singură categorie.

Compararea clasificărilor artritei cronice la copii

Artrita Reumatoidă Juvenilă (ACR)	Artrita Cronică Juvenilă (EULAR)	Artrita Idiopatică Juvenilă (ILAR)
Sistemică	Sistemică	Sistemică
Poliarticulară	Poliarticulară	Poliarticulară FR-negativă
Oligoarticulară (pauciarticulară)	Artrita Reumatoidă Juvenilă	Poliarticulară FR-pozitivă
	Pauciarticulară	Oligoarticulară
	Artrita Juvenilă Psoriatică	Persistentă
	Spondilita Anchilozantă Juvenilă	Extinsă
		Artrita Psoriatică
		Artrita în asociație cu entezită
		Alte Artrite

Caracteristici ale clasificărilor artritei cronice la copii ACR, EULAR și ILAR

Caracteristici	ACR	EULAR	ILAR
Tipuri de debut	3	6	6
Subtipuri în evoluție	9	Nici unul	1
Vârsta la debut	<16 ani	<16 ani	<16 ani
Durata artritei	=>6 săptămâni	=>3 luni	=>6 săptămâni
Include SAJ	Nu	Da	Da
Include APJ	Nu	Da	Da
Include bolile inflamatorii ale intestinului	Nu	Da	Da
Alte boli excluse	Da	Da	Da

Notă. SAJ - Spondilita Anchilozantă Juvenilă; APJ - Artrita Psoriatică Juvenilă.

Epidemiologie.

Prevalența AJI este estimată între 7 și 401 la 100 000. Literatura de specialitate indică o variație largă a incidenței AJI între 0,83 și 22,6 la 100.000 copii.

Etiopatogenie. Etiologia bolii este necunoscută. Se consideră că AJI este o maladie polifactorială, în producerea căreia intervin factori imunologici, genetici (adesea legați de antigene specifice ale sistemului de histocompatibilitate), hormonal, psihologici, de mediu. Ipoteza etiopatogenetică acceptată în prezent de mai mulți autori consideră că la un organism ce prezintă o anumită predispoziție genetică, intervenția unui factor de mediu (cel mai probabil de tip infecțios) este capabilă să declanșeze boala, care este apoi autoîntreținută prin mecanisme imune, în modularea cărora intervin și alți factori care autoîntrețin boala.

Factorul infecțios a fost suspectat ca potențial trigger pentru AJI timp de mai mulți ani. Dintre factorii infecțioși o atenție deosebită a fost acordată agenților virali: Coxsackie, Ebstein-Barr, parvovirus B19, rubeola, adenovirus, influenza AH2N2.

Aspecte imunologice Modelul patogenetic acceptat în prezent include situațiile în care un antigen artritogenic necunoscut este atacat de limfocite T. Aceste celule activându-se, incită macrofagele să producă citokine proinflamatorii care au un rol major în stimularea răspunsului inflamator.

Aspecte genetice. Ipoteza genetică este susținută de studii familiale și de corelări cu anumite antigene de histocompatibilitate. Astfel, incidența bolii pare să fie mai crescută la rudele de gradul I, la geminii monoziгоți și la anumite grupuri etnice

Tehnicile biologiei moleculare contemporane au depistat că AJI este primar asociată cu aminoacidul specific din lanțul beta-1 al alelelor clasei II al sistemului de histocompatibilitate HLA. S-a evidențiat un epitop comun pe alelele DR B*0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *1001 și *1402 în populația globului.

Factorul socio-economic, stresul psihologic, traumatismul fizic, factorul hormonal sunt factori care pot fi implicați în debutul AJI.

Sinoviala este principala scenă pe care se desfășoară evenimentele patogenetice. În mod normal sinoviala îndeplinește rol fiziologic de menținere a suprafeței tisulare neaderente, lubrefiere a cartilajului, alimentare a condrocitelor, control al volumului și compoziției lichidului sinovial. Primele modificări sunt semnalate la nivelul membranei sinoviale pericondrile. De la marginea articulației apar celule care se înserează sub stratul de sinoviocite "like-fibroblaste". Sub acțiunea colagenazei, metaloproteinazelor matricea cartilaginoasă sărăcește în proteoglicani și condrocite. Mai târziu se instalează neoangiogeneza patologică. Astfel membrana sinovială proliferază până la 5-10 straturi cu formarea unui țesut de granulație cu celule de tip monocite, mastocite, neutrofile, limfocite. Gradul de infiltrație limfocitară are importanță și corelează direct cu evoluția severă a maladiei, apariția precoce a eroziunilor articulare. În viziunea clasică stimulul pentru hiperplazia și înmulțirea sinoviocitelor este un proces inflamator mediat imunitar, care apare la factorii secretați de limfocitele T CD4. Semnalul declanșator poate fi o moleculă solubilă (factorul de creștere) sau un agent etiologic. Altă explicație ar fi că cartilajul este direct responsabil de a determina sinoviocitele să-și părăsească localizarea normală, să adere și să invadeze structurile vecine. În această ipoteză triggerul se consideră a fi complexe imune circulante formate în matricea cartilaginoasă. Alți factori trigger ar fi factorii secretați de condrocite.

Un rol important în patogenie îl joacă celulele T. *Limfocitele T* reprezintă 30-50% din totalul celulelor sinoviale. Celulele dominante sunt T-helperii, CD4+, raportul CD4/CD8 crește de la 4/1 la 14/1. Acest raport este cu mult mai mare decât în sângele periferic. De comparație, în lichidul sinovial numărul de celule CD4 și CD8 este egal, atunci când în sinovială predomină limfocitele CD4. Majoritatea din celule T infiltrate în sinovială după stimulare sunt activate și măresc expresia markerilor CD45R, CD44, HLA-DR, VLA-1 ș.a. Cauza activației patologice a celulelor T este acțiunea alelelor artritogene a sistemului HLA.

Altă acțiune a CD4+ este considerată activarea osteoclaștilor cu inducerea leziunilor distructive osoase. Astfel, s-a constatat că diverse grupe de celule CD din sinovială paralel cu fibroblaștii cresc expresia de suprafață a RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand). Acest fenomen decurge sub acțiunea mediului citochinic local (IL-1, TNF- α). RANKL legând RANK de pe suprafața osteoclaștilor produc maturarea celulelor și induc leziuni distructive osoase. La distrucția osoasă contribuie și osteoprotegerina care printr-un mecanism complex implică citokinele proinflamatorii și factorul de creștere al fibroblaștilor. Unul din principalele defecte imunologice în AJI se consideră disbalanța între activitatea celulelor Th1 și Th2. Este cunoscut că celulele Th1 sunt producătoare

de interleukina 1 (IL-1), interferon – gama (IF-gama) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa) și induce proliferarea celulelor T autoreactive și dezvoltarea autoagresiei celulare. La rândul său Th2 producând interleukinele 4, 6, 10 participă la răspunsul umoral. Ca rezultat al acestei disbalanțe este nu numai autoagresia celulară, dar și activarea policlonală a celulelor B în asociere cu suprimarea nivelului de citotoxicitate.

La susținerea procesului de inflamație contribuie și *celulele B* (prin producția locală de anticorpi). În sinovială celulele B reprezintă o fracțiune comparativ mică (1-5%). Spre deosebire de alte limfocite B, limfocitele B din AJI au o expresie crescută pe suprafața lor a CD5. Această proprietate a celulelor B poate fi determinată și în alte maladii autoimune.

Un factor important în patogenia AJI îl joacă *celulele dendritice* (CD) ca prezentatoare de antigen. Celulele dendritice sunt plasate în apropierea agregatelor limfocitare și venulelor postcapilare, au pe suprafață un număr mare de molecule a sistemului major de histocompatibilitate – HLA clasa II. În lichidul sinovial celulele dendritice prezintă până la 5% din totalul celulelor monoclonale, atunci când în ser – cca 1%. CD ocupă un loc cheie în inițierea răspunsului imun prin proprietatea lor de stimulare a celulelor native T.

A doua scenă unde se desfășoară evenimentele patogenetice este *lichidul sinovial*. Aici “actorii” sunt elementele solubile și polimorfonuclearele. *Elementele solubile* sunt: sistemul complementului, produșii acidului arahidonic, sistemul chininelor, citokinele, proteinazele, factorii de stimulare a proliferării și creșterii celulare, imunoglobulinele cu funcții de anticorpi (factor reumatoid, anticorpi anticlagen II). S-a constatat că activitatea înaltă a polimorfonuclearelor (PMN) corelează cu gradul înalt al procesului reumatoid. Aceasta se datorează capacității de producere de către PMN a citokinelor proinflamatorii (IL-1, 6, 7, 8, 12 și TNF). Sub acțiunea IL-12 răspunsul celular se activează pe calea Th1, care la rândul său sintetizează IL-2 și IF-gama – citokine responsabile de faza acută a inflamației.

În reglarea verigilor agresiei autoimune la copiii cu AJI un loc deosebit îl ocupă complexul citokinic. Astfel în AJI s-a determinat o disbalanță exprimată în componența complexului citokinic cu predominarea citokinelor de proveniență fibroblastică produse în țesutul sinovial. Rolul citokinelor principale în perpetuarea răspunsului imun se consideră a fi următorul:

IL-1 și IL-6 - inductoare a procesului inflamator, sunt responsabile de distrugerea osoasă, trombocitoză, hipergamaglobulinemie;

TNF-alfa (citokină de proveniență macrofagală) este un reglator al expresiei genelor, induce și menține procesele inflamatorii și distructive articulare;

IL-4 (citokina antiinflamatoare) – inhibă activitatea, acțiunea IL-1 și TNF-alfa, micșorează procesul de proliferare a fibroblaștilor;

IL-17 (citokină T-dependentă) – acțiune sinergică cu IL-1, TNF-alfa, activează NF-kbeta, participă la inducerea și menținerea procesului reumatoid, poate induce procesul reumatoid independent de IL-1;

IL-18 – activează macrofagii sinoviali, participă în diferenciarea răspunsului Th;

IL-15 – activează celulele T, crește producerea TNF-alfa.

Semnul principal de activare al verigii umorale este producerea în ser a autoanticorpilor polispecifici. Markerul bine cunoscut este *factorul reumatoid*, Ig-M (FR Ig-M) secretat de plasmocitele sinoviale. FR Ig-M formează cu Ig-G complexe imune circulante (CIC) care la rândul său sunt fagocitate de celule PMN. În urma lizei CIC în mediul sinovial se eliberează un set enzimatic cu proprietăți iritante asupra sinovialei.

STRESUL OXIDATIV ȘI IMPACTUL LUI ÎN MALADIILE REUMATICE

Una din verigile implicate în perturbarea răspunsului imun se consideră a fi apariția caracteristicilor paraneoplastice ale macrofagilor și fibroblaștilor prin majorarea expresiei de protooncogenie, datorată în mare măsura stresului oxidativ și producției de NO. În cazul AJI, producerea de RLO depășește capacitatea antioxidantă a celulei, iar ca urmare se înregistrează perturbări oxidative la nivelul lichidului sinovial. Acestea sunt asociate cu procese oxidative generalizate, cu apariția produșilor de peroxidare lipidică în plasmă, precum și cu reacții de peroxidare localizate la nivel eritocitar. La pacienții cu inflamații articulare, fluidul sinovial se caracterizează printr-o concentrare locală a celulelor implicate în răspunsul inflamator, precum neutrofilele activate, care produc cantități importante de RLO (anion superoxid – O_2^- , peroxid de hidrogen – H_2O_2 , radicali hidroxili – $HO\cdot$).

NO deține un rol de esență în patogenia maladiilor reumatismale, în special în AJI, lupusul eritematos sistemic (LES), osteoartroză, osteoporoză, sindromul Sjogren. S-a constatat că condrocitele se supun apoptozei prin suplimentarea la acestea a NO *in vitro* la bolnavii cu AJI. Astfel, se consideră că în AJI NO este un gen de mediator al apoptozei celulelor sinoviale.

Anionii superoxid își pot amplifica acțiunea agresivă prin reacția cu NO existent în mod fiziologic în organism și prin generarea anionilor peroxinitrit ($OONO\cdot$), care sunt specii puternic prooxidante. Peroxinitritul determină diminuarea formării de calogen tip II, parte componentă a țesutului articular, și

stimulează expresia unor enzime (metaloproteinazele 3 și 13), care la rândul-le contribuie la degradarea țesuturilor articulare.

Cele consemnate justifică eforturile specialiștilor în direcția elucidării mecanismelor patogenetice încă necunoscute cu aprecierea importanței proceselor de oxidare, peroxidare și a rolului NO la diferite etape evolutive ale AJI.

Încă din anii ,50 ai secolului trecut cercetătorii au fost preocupați de problemele maladiilor cronice autoimune, de efectele RLO asupra evoluției lor, precum și de rolul antioxidanților în apărarea organismului. Primul dintre aceștia ar fi Denham Harman de la Universitatea din Nebraska, SUA, care, în anul 1956, a „lansat” teoria privind implicarea RLO în procesul de îmbătrânire. Se consideră, că peste 80% din bolile cronice sunt provocate de atacul RLO și de incapacitatea organismului de a se apăra împotriva acestui atac. Savanții au remarcat că un șir de reacții decurg în așa fel, încât mai întâi apar particulele moleculelor active – radicalii liberi, care au valență liberă și de aceea sunt reactivi. Pentru prima dată termenul de radical liber a fost folosit de către Lavoisier, iar în anul 1900 Gomberg a obținut primul RLO în formă de cristal. Prezența electronului impar contribuie la faptul că RLO au o activitate foarte înaltă și de aceea depistarea lor este foarte dificilă. RLO pot reacționa instantaneu cu diferite substanțe, dar și se pot recombina. Începând cu anul 1985, când H. Sies a definit stresul oxidativ, cercetătorii din întreaga lume s-au orientat asupra unei noi paradigme a sănătății umane, ale cărei descoperiri sunt: producerea de RLO și controlul lor. Analiza sănătății s-a deplasat, astfel, de la nivel celular la nivel molecular (biologie moleculară: radicali liberi) și atomic (fizica atomică: electroni).

Oxigenul deține o poziție fundamentală în metabolismul energetic și respirație, totodată, în anumite condiții, acesta poate deveni toxic și exacerba formarea RLO. În mod normal, în celulele vii în cursul proceselor biochimice se formează RLO. Sistemul prooxidant cuprinde radicalul superoxid – $O^{\cdot-}$, peroxidul de hidrogen – H_2O_2 și radicalul hidroxil – OH^{\cdot} . Acești RLO se pot forma în organism pe următoarele căi: în cadrul respirației celulare; în procesul de fagocitoză a virusurilor, bacteriilor, paraziților, proteinelor străine. De asemenea, RLO se pot forma prin acțiunea radiației ultraviolete, a pesticidelor, a poluanților atmosferici, a fumului de țigară, nitratilor, sărurilor metalelor grele, conservanților, coloranților. Fabricile de producere a RLO sunt mitocondriile. RLO sunt produși de condrocite sub influența stresului mecanic și a citokinelor. S-a demonstrat că $TNF-\alpha$, $IL-1$ pot stimula producția în exces de RLO.

RLO sunt molecule înalt reactive cu un electron impar (sau „liber”) pe orbita externă, care facilitează transformarea lor în agenți foarte activi și periculoși din punct de vedere biochimic. Mecanismele RLO au fost descoperite de Sh. Hinselwood, în Anglia, și N. N. Semenov, în URSS. Pentru această realizare respectivii savanți au devenit laureați ai Premiului Nobel în anul 1956.

Literatura de specialitate menționează faptul că modificările de tip oxidativ determinate de dezechilibrul dintre producerea RLO în organismele vii și activitatea sistemelor antioxidante endogene sunt asociate cu numeroase stări patologice, dar și cu bolile reumatice și cele autoimune, cum ar fi AJI sau lupusul eritematos sistemic. Mecanismele patogenice care se regăsesc la originea bolilor reumatice autoimune, ca poliartrita reumatoidă, artropatia psoriazică și spondilita anchilozantă, nu sunt încă pe deplin elucidate. O abordare integrativă a patogeniei acestor afecțiuni relevă faptul că ele sunt caracterizate de producerea unui răspuns imun patologic, determinat de un antigen necunoscut, la o gazdă cu predispoziție genetică. Un astfel de răspuns dezechilibrează mecanismele fiziologice de reglare și induce un proces inflamator, din care rezultă în final leziuni tisulare și distrucții osteo-cartilaginoase.

Deci, dezechilibrul dintre moleculele pro- și antiinflamatorii duce la dezechilibrul oxidanți/antioxidanți, iar defectul în apoptoza celulelor T proinflamatorii susține activitatea inflamatorie în AJI.

Acțiunile RLO sunt diverse: 1. peroxidarea lipidelor membranare ce are drept consecință instabilitatea membranelor și distrugerea celulelor și țesuturilor; 2. formarea legăturilor disulfurice cu instabilitatea structurală a proteinelor și pierderea funcției lor metabolice; 3. alterarea ADN cu apariția mutațiilor și morții celulare. Peroxidarea lipidelor este o reacție în lanț, are daune directe asupra membranelor celulare și daune indirecte asupra elementelor constitutive ale celulelor, cauzate de reactivitatea produșilor secundari ai acestor reacții – aldehidele. Această reacție complexă este responsabilă de daune în multe țesuturi și progresarea unor boli. În funcție de intensitatea acțiunii RLO, celulele se pot distruge prin apoptoză sau necroză când intensitatea stresului oxidativ este foarte mare. În cazul necrozei membrana celulară se distruge și conținutul intracelular se eliberează în mediul extracelular cu afectarea celulelor și țesuturilor înconjurătoare. RLO unesc transversal fibrele de colagen și elastice, astfel, țesutul conjunctiv își pierde elasticitatea. RLO oxidează și distrug moleculele mari de polizaharide, care intră în componența lichidului sinovial, provocând afectări articulare.

În condiții de homeostazie sistemele prooxidante se află în echilibru cu sistemele antioxidante endogene. Perturbarea acestui echilibru în favoarea sistemelor prooxidante contribuie la apariția stresului oxidativ. Astfel, stresul oxidativ reprezintă totalitatea deteriorărilor oxidative produse de RLO la nivelul întregului organism.

În cazul stresului oxidativ raportul dintre prooxidanți și antioxidanți înclină în favoarea primilor. Statusul prooxidant este generat de prezența RLO, în timp ce cel antioxidant este caracterizat de antiradicalii liberi; împreună ei formează balanța oxidativă. Totodată în articulație s-a depistat insuficiența antioxidanților.

În cazul AJI, producerea RLO depășește capacitatea antioxidantă a celulelor. RLO atacă prin reacții de peroxidare lipidele, proteinele, ADN. În AJI în articulația afectată se acumulează neutrofile, limfocite, macrofagi, care formează citokine proinflamatorii, prostaglandine, leucotriene, iar RLO contribuie la dezvoltarea și perpetuarea inflamației. În articulația afectată se acumulează factori proinflamatori, inclusiv enzime proteolitice, prostaglandine, RLO. Aceste substanțe reprezintă, probabil, sursa principală de excitare a receptorilor dureroși. La pacienții cu inflamații articulare, fluidul sinovial este caracterizat printr-o concentrare locală a celulelor implicate în răspunsul inflamator, așa cum sunt neutrofilele activate. Acestea sunt celule care produc cantități importante de RLO, așa ca anioni superoxid – O_2^- , peroxidul de hidrogen – H_2O_2 și radicali hidroxil – $HO\cdot$. Neutrofilele din fluidul sinovial al pacienților cu artrită produc preponderent cantități mari de anioni superoxid, probabil, datorită expunerii lor la acțiunea citokinelor prezente în lichidul sinovial. S-a constatat că procesele de ischemie și reperfuzie asociate mișcărilor articulare contribuie la producerea RLO la nivel articular.

Radicalul superoxid, agentul principal în acțiunea bactericidă a fagocitelor și mediatorul inflamației, se formează în timpul metabolismului energetic al celulei. Radicalul superoxid este inactivat de SOD cu formarea peroxidului de hidrogen. În condiții normale, fiziologice, anionii superoxid sunt detoxificați de SOD – enzimă cu funcție antioxidantă la pacienții cu artrită reumatoidă. Anionii superoxid se formează în cantități mari la nivel articular la pacienții cu artrită reumatoidă. Acești anioni își pot amplifica acțiunea agresivă prin reacția cu NO existent în mod fiziologic în organism, din care rezultă anionii peroxinitrit ($OONO\cdot$), care se consideră a fi specii puternic prooxidante. Studiile efectuate *in vitro* au pus în evidență faptul că peroxinitritul determină diminuarea formării colagenului de tip II (component în structura cartilajului articular) și stimulează expresia unor enzime (metaloproteinazele 3 și 13), care la rândul lor contribuie la degradarea țesuturilor articulare. S-a determinat de asemenea că peroxinitritul activează NF-kB, sistemul proteolitic și degradează proteinele specifice ale musculaturii scheletice.

Radicalul hidroxil este cel mai reactiv radical liber, este produs din peroxidul de hidrogen prin reacția Fenton sau reacția Haber-Weiss în prezența metalelor de tranziție catalitice (fier sau cupru).

S-a constatat că formarea intensă de citokine proinflamatorii, în special IL-1 β și TNF- α , cu acumularea intraarticulară a produselor degradării țesutului cartilajinos, contribuie la dezvoltarea sinovitei cronice. Rolul RLO (superoxid, peroxid de hidrogen, hidroxil) constă în activarea fiziologică a transcripției citokinelor proinflamatorii: activatorul proteinei-1 (AP-1) – indicatorul transcripției genei pentru TNF- α , IL-8, IL-9, IL-3 și IFN- γ , molecule de adezie; factorul nu-

clear-kB (NF-kB) care activează genele pentru IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , precum și genele pentru i-NOS, e-selectină și moleculele de adeziune VCAM-1, clasa I și antigenele II HLA, receptorii IL-2 și proteinele fazei acute.

Hiperplazia și activarea condrocitelor de către IL-1 și TNF- α induce majorarea secreției de PGE2, colagenază 1 (MMP1), stromelizină (MMP3). Acest fenomen implică clivarea proteoglicanului, formarea de NO și RLO, care la rândul lor induc distrugerea cartilajului și accentuarea lacunelor pericondrocitare.

Pe de altă parte, în AJI are loc accentuarea și susținerea stresului oxidativ. Astfel, producerea persistentă și în cantități mari de RLO induce schimbări în expresia genelor cu determinarea stresului oxidativ cronic. Orice inflamație a țesuturilor articulare conduce la dezvoltarea în ele a stării de hipoxie, care contribuie la formarea în continuare a RLO. Este cunoscut faptul că RLO induc proliferarea fibroblaștilor cu formarea panusului la pacienții cu AJI, iar peroxidul de hidrogen inhibă sinteza proteoglicanilor în țesuturile cartilajinoase.

Stresul oxidativ induce fenomene proaterogene: producerea citokinelor proinflamatorii, activarea macrofagilor cu proliferarea celulară a celulelor mucoase, activarea celulelor endoteliale, sinteza LDL și producerea de i-NOS.

S-a demonstrat că un alt factor generator de stres oxidativ la nivel articular este TNF- α care se eliberează în situsul inflamator. Astfel, TNF- α inhibă activitatea izoenzimelor 1 și 3 ale SOD (SOD1 și SOD3), diminuând răspunsul antioxidant local și crescând, astfel, vulnerabilitatea țesutului sinovial la atacul RLO. Astfel s-a admis că RLO sunt mediatori importanți în patogeneza artritei reumatoide.

RLO au particularitatea de a ataca lipidele membranelor celulare, ceea ce antrenează inflamația, modificarea proteinelor care nu mai sunt recunoscute de organism. RLO sunt mai frecvent forme agresive ale oxigenului. În AJI se determină concentrații serice scăzute ale fracției de HDL. Leziunile cartilajului și osului sunt secundare producerii enzimelor proteolitice și RLO secretați în lichidul sinovial.

RLO, oxidanții, PGE2 și leucotrienele sunt responsabile de distrugerii tisulare. Distrucția cartilajului este acompaniată de formarea de RLO, care, la rândul-le, atacă țesuturile cartilajinoase. Leucocitele specializate în mecanismele de apărare sunt în permanentă stare de „superexcitare”, generând o cantitate considerabilă de RLO, care declanșează sau întrețin maladia și agravează consecințele acesteia.

Intricarea dialdehidei malonice în maladiile reumatice.

Un biomarker al stresului oxidativ se consideră a fi dialdehida malonică (DAM) – aldehydă ce apare în organism în urma degradării acizilor grași polinesaturați în lipsa antioxidantilor. DAM este un compus organic cu formula $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$. Această specie reactivă apare în mod natural și există în principal

sub formă de enol. În solvenți organici predomină izomerul cis, în timp ce în apă predomină izomerul trans. DAM este o aldehydă reactivă, care în mod obișnuit nu este observată în formă pură, fiind unul din multele specii reactive electrophile toxice, care provoacă stresul celular. DAM are potențial mutagen și poate fi găsită în țesuturile pacienților cu osteoartrită. Procesele inflamatorii cronice induc stresul oxidativ și peroxidarea lipidelor, generând RLO în exces. Persistența stresului oxidativ și excesul de peroxidare a lipidelor induc procesele inflamatorii într-un proces autoperpetuant. Împreună cu dereglarea homeostaziei celulare, modificările care rezultă acționează ca o forță de conducere în inflamații cronice. În AJI s-au remarcat concentrații ridicate ale produselor de peroxidare lipidică (DAM) în plasmă, îndeosebi în formele sistemică și poliarticulară. DAM posedă afinitate față de proteine, cu care formează aducți inter- și intramoleculari. Acești aducți determină răspunsul imun al celulelor B și T, inducând reacții autoimune. Are loc peroxidarea lipidelor membranare cu destabilizarea membranelor și distrugerea celulelor și țesuturilor; labilitatea structurală a proteinelor cu pierderea funcției lor; degradarea ADN cu apariția mutațiilor și morții celulare. DAM distruge moleculele mari de polizaharide, care intră în componența lichidului sinovial, provocând afectări articulare. Această aldehydă secretată în lichidul sinovial induce distrugere cartilajinoasă și accentuează lacunele pericondrocitare.

Sistemele antioxidative (antiradical) endogene în patogenia AJI.

Natura a edificat în organism un propriu sistem de apărare contra surplusului de RLO, astfel că odată cu elevarea nivelului de RLO crește și necesarul global al organismului în antioxidanți. Pentru prima dată termenul antioxidanți a fost folosit de către Harman în anul 1956. Fizic antioxidanții oferă RLO electronul necesar, dar, cu toate acestea, ei nu devin reactivi sau instabili. Astfel, antioxidanții rup lanțul oxidării și apără moleculele umane de oxidare. Rolul antioxidanților constă în inactivarea RLO, care la rândul lor dezvoltă efect negativ asupra celulelor. Organismul uman, în mare parte, poate face față atacului RLO, dar în anumite situații capacitatea de protecție poate diminua, iar la epuizarea apărării antioxidante a organismului are loc acumularea în cantități mari a RLO, ceea ce induce dezechilibrul homeostaziei interne. Sistemele de protecție antioxidativă a organismului acționează la anumite etape ale formării RLO și sunt implicate metabolic pentru a asigura regenerarea și capacitatea antioxidantă la nivel ridicat în toate celulele organismului.

În prezent se cunosc antioxidanți enzimatici și neenzimatici. Antioxidanții neenzimatici pot fi hidrosolubili (acționează în compartimentul hidrofил) și liposolubili (acționează în compartimentul hidrofob). De asemenea, se cunosc antioxidanți endogeni (sintetizați de către organism) și exogeni (prin aport exterior). Există specii de antioxidanți preventivi, care împiedică formarea RLO, și antioxidanți care neutralizează RLO existenți și asigură eliminarea lor. Prin do-

narea unui electron RLO, antioxidanții stopează reacția în lanț. Astfel, are loc recombinarea rapidă a RLO și transformarea lor în molecule stabile. Contracurarea acțiunilor nocive ale RLO este posibilă datorită prezenței sistemelor antioxidante endogene. Se cunosc 4 categorii de molecule cu acțiune antioxidantă: 1. enzime cu acțiune în special la nivel eritrocitar – SOD, catalaza, glutatión-peroxidaza, glutatión-reductaza, glutatión-S-transferaza; 2. macromolecule cu acțiune în special în ser/plasmă – ceruloplasmina, flavonoizii, albumina, transferina; 3. unii hormoni estrogeni, angiotensina, melatonina; 4. alte molecule – tocoferolii, glutatiónul, carotenoizii, acidul ascorbic, coenzima Q10, acidul uric, acidul lipoic. Din punct de vedere chimic, un antioxidant este un reductor care reacționează cu un oxidant pentru a-l neutraliza. Antioxidanții se găsesc în orice celulă, sunt molecule care protejează organismul de distrugerile provocate la nivel celular de RLO.

Așadar, bariera antioxidantă este un sistem complicat de enzime, elemente și substanțe care se formează pentru a proteja organismele aerobe împotriva concentrațiilor crescute de oxigen, din care rezultă producerea de RLO distructive.

Efectele superoxidismutazei la nivel celular și subcelular.

SOD reprezintă prima linie de apărare a organismului în fața stresului oxidativ. SOD este o metaloenzimă, care are funcțiile regulatorului principal al proceselor de oxidare în celulă și de neutralizare a efectelor nocive ale stresului oxidativ. SOD este una dintre cele mai importante componente ale barierei antioxidante la om, iar în maladiile reumatice se eliberează în fluidul sinovial din neutrofile.

SOD are menirea de a proteja țesuturile de acțiunea excesivă a anionului superoxid. Ea transformă anionul superoxid în peroxid de hidrogen. Acesta din urmă este eliminat de către catalază sau glutatión-peroxidază. Prin urmare, are loc blocarea formării de RLO mai agresivi: peroxinitritului și/sau a radicalului hidroxil.

Mac-Kord și Fridovich au demonstrat în anul 1969 că eritrocupreina catalizează *in vitro* reacția de dismutare a anion-radicalilor superoxid (O_2^-). Această enzimă, denumită SOD, are capacitatea de a mări constant viteza reacției de dismutare. SOD joacă un rol important în apărarea antioxidantă practic a tuturor celulelor care se află în contact cu oxigenul.

În organismul uman există trei tipuri de SOD. SOD1 se întâlnește în citoplasmă, SOD2 – în mitocondrii, SOD3 este o formă extracelulară. SOD1 și SOD3 conțin Cu și Zn, iar SOD2 conține Mn. SOD posedă cea mai mare viteză catalitică, apără celula de acțiunea distrugătoare a superoxidului. Deoarece superoxidul este unul dintre principalii prooxidanți în celulă, SOD joacă unul dintre rolurile cheie în apărarea antioxidantă a organismului.

**Distribuția izoformelor SOD la nivelul celulei umane
(după Sentman M. L., 2006; Guler G., 2006).**

Izoenzime (SOD)	Localizare celulară	Metal/monomer	Masa moleculară	Subunități	Inhibiție CN ⁻	Inhibirea H ₂ O ₂
SOD1	Citozol	1Cu, 1Zn	32,5 kDa	Dimer	+(pozitiv)	+(pozitiv)
SOD2	Matrice mitocondrială	1Mn	24,7 kDa	Tetramer	-(negativ)	+(pozitiv)
SOD3	Extracelular	1Cu, 1Zn	30,0 kDa	Tetramer	+(pozitiv)	+(pozitiv)

S-a demonstrat, că TNF- α inhibă activitatea izoenzimelor 1 și 3 ale SOD (SOD1 și SOD3). Astfel, are loc diminuarea răspunsului antioxidant local și creșterea vulnerabilității țesutului sinovial la atacul RLO. Pe de altă parte, SOD apară celula de acțiunile distrugătoare ale superoxidului. SOD reprezintă unul dintre antioxidanții endogeni care previne formarea de noi RLO. Organismul copiilor păstrează activitatea SOD, ea fiind enzima de prima linie în lupta cu RLO. Astfel, numeroase studii au demonstrat o activitate SOD în sângele și secretul salivar al copiilor cu AJI în serul sangvin și în salivă.

Catalaza ca biomarker al stresului oxidativ.

Un alt marker al sistemului antioxidant este catalaza. Catalaza este o enzimă care descompune peroxidul de hidrogen în apă și oxigen molecular și în prezența peroxidului de hidrogen oxidează alcoolii și nitrații cu masă moleculară mică. Catalaza reprezintă unul dintre cei mai eficienți catalizatori cunoscuți. Reacțiile pe care le catalizează sunt esențiale pentru viață, deoarece catalaza participă în respirația tisulară. Catalaza acționează în conversia peroxidului de hidrogen: un agent oxidant puternic cu caracter toxic pentru celule. Catalaza permite desfășurarea în bune condiții a unor importante procese celulare cu producerea secundară a H₂O₂. De asemenea, catalaza utilizează peroxidul de hidrogen pentru a oxida toxinele.

Catalaza participă la 2 tipuri de reacții cu consumarea H₂O₂ (descompunerea apei oxigenate și reacția peroxidativă). Activitatea catalazei în celule este foarte importantă. Peroxizomii oxidează parțial acizii grași cu producerea H₂O₂. Oxidarea peroxizomală scurtează acizii grași până la C8 și facilitează degradarea în mitocondrii. O altă reacție redox care implică indirect catalaza constă în producerea de ADN. În AJI s-a remarcat nivelul redus al catalazei. Astfel, nu are loc conversia peroxidului de hidrogen, care, fiind un agent oxidant puternic toxic pentru celule, reține sinteza proteoglicanilor în țesuturile cartilajinoase.

Ceruloplasmina: enzimă universală antioxidantă.

O altă componentă a sistemului antioxidant este ceruloplasmina. Ceruloplasmina constituie o proteină polifuncțională cu masa moleculară 132 kDa, care împreună cu proteina C-reactivă, α -1-antitripsina, haptoglobina și fibrino-

genul este produsă în ficat la o rată zilnică de 6 mg/kg corp. Ceruloplasmina este dotată cu acțiune enzimatică extracelulară antioxidantă, care se manifestă în paralel cu alte funcții biologice: participarea la reacțiile imunologice, prevenirea peroxidării lipidelor din membranele celulare, stimularea hematopoiezei, neutralizarea RLO eliberați de către macrofagi și neutrofile în timpul fagocitozei, oxidarea diferitor substraturi - serotonină, catecolamine, poliamine, polifenoli, transformă Fe bivalent în Fe trivalent. O inflamație antrenează o sinteză excesivă de proteine ale inflamației de origine hepatică (proteina C-reactivă, haptoglobina, fibrinogenul, ceruloplasmina), macrofagică (ferritina) și limfocitară (globulinele). Inflamația se traduce prin creșterea mai mult sau mai puțin importantă a concentrației acestor proteine. Determinarea parametrilor inflamației constituie, împreună cu evoluția clinică, un indicator important al activității maladiei și al eficacității tratamentului.

Ceruloplasmina este o α -2-globulină ce conține Cu. 70% din Cu seric total este transportat de ceruloplasmină. Ceruloplasmina este un reactant de fază acută și, deoarece această proteină leagă o cantitate mare de Cu, atât Cu seric, cât și ceruloplasmina cresc în condițiile asociate cu inflamația (AJI). Un nivel crescut de ceruloplasmină este constatat în infecții, țesuturi necrozate și traumatisme. În stări inflamatorii Cu seric și ceruloplasmina ajung la valori foarte ridicate, pe când Cu urinar și cel hepatic sunt în limite normale.

Reducerea valorilor ceruloplasminei în AJI, ea fiind o parte componentă de bază în cadrul barierei antioxidante, contribuie la creșterea instabilității membranei celulare cu peroxidarea lipidelor membranare și cu majorarea nivelului RLO.

Glutation-peroxidaza și glutacion-reductaza ca enzime antioxidante.

Se cunoaște că glutacionul reprezintă un constituent central al sistemului adaptativ de apărare antiradicală, fiind considerat cel mai răspândit tiol, cu greutate moleculară mică, la nivel intracelular. Glutationperoxidaza a fost descoperită în anul 1957, de către Mills, și prezintă o selenoenzimă, localizată în citozolul și mitocondriile celulei. Utilizând glutacion redus în calitate de cofactor, aceasta poate să distrugă peroxizii lipidici și peroxidul de hidrogen. Pentru a funcționa glutacion-peroxidaza necesită glutacion, iar activitatea enzimatică a compusului este dependentă de concentrația de seleniu. Glutation-peroxidaza captează lipidele peroxidate și transformă peroxidul de hidrogen generat de SOD în apă.

Un șir de studii își focalizează interesul asupra antioxidantilor antrenați în combaterea degradării oxidative a condrocitelor. Glutation-peroxidaza inhibă conversia acidului arahidonic în PG și leucotriene proinflamatorii. S-a demonstrat că la pacienții cu artrită reumatoidă și osteoartrită atât seleniul, precum și glutacion-peroxidaza sunt diminuați în fluidul sinovial și în plasmă, acest declin fiind consecința unui defect al citokinei imunoreglatoare. Nivelul glutacion-pe-

roxidazei, fiind micșorat în fluidul sinovial și în plasma pacienților cu AJI, nu are loc inhibarea conversiei acidului arahidonic în PG și leucotriene proinflamatorii. Astfel, are loc accentuarea procesului inflamator în AJI. De asemenea, nu are loc captarea lipidelor peroxidate și transformarea peroxidului de hidrogen în apă cu majorarea stresului oxidativ în AJI.

Se cunosc 5 izoforme ale glutation-peroxidazei. GP1 este cea mai răspândită izoformă descoperită în citoplasma practic a tuturor țesuturilor, GP2 și GP3 sunt izoforme extracelulare.

**Distribuția izoformelor glutation-peroxidazei la nivelul celulei umane
(după Muller F. L., 2007).**

Glutation-peroxidaza tip (izoforme)	Localizare celulară	Distribuție tisulară	Masa moleculară (kDa)	Subunități
GP1	Citozol și mitocondrie	Toate țesuturile	21,0	Tetrameric
GP2	Citozol	Stomac Intestine	22,0	Tetrameric
GP3	Spațiul extracelular și citozol	Toate țesuturile	22,5	Tetrameric
GP4	Legată de membrana nucleară și mitocondrie	Testicul Spermatozoizi Miocard Țesutul nervos	19,0	Monomeric
GP5	Extracelulară și legată de membrane	Spermatozoizi Ficat Rinichi	24,0	Dimeric

Glutation-reductaza este o enzimă flavin-dependentă foarte răspândită, care menține înaltă concentrația intracelulară a formei reduse a glutationului GSH, reducând legătura disulfidică a glutationului oxidat GSSG până la forma sa redusă GSH. Glutation-reductaza a fost descoperită în anul 1951 de către Konn, în plante, iar în anul 1952 ea a fost descoperită la animale, de către A. Leninger. Glutation-reductaza se găsește prioritar în partea solubilă a celulei, dar și în cromatina nucleului.

Deci, glutacion-reductaza în calitatea sa de factor antioxidant esențial în desfășurarea ciclului redox al glutacionului, catalizează transformarea glutacionului oxidat în glutacion redus. În așa mod, se menține nivelul adecvat de glutacion celular implicat într-un număr mare de reacții. Aceste reacții realizează reducerea unor compuși biochimici ce intră în structura unor componente celulare esențiale sau participă la desfășurarea proceselor metabolice celulare.

Rolul oxidului nitric în maladiile reumatice.

Una dintre primele presupuneri ale sintezei biologice a NO, bazată pe formarea în organism a nitriților și nitraților, a fost expusă în anul 1916 de către P. Mitchell. În anul 1977, Ferid Murad a descoperit că NO dilată vasele sangvine și participă la relaxarea musculaturii netede. Cu un an mai târziu, în 1978, Louis Ignarro a demonstrat că NO contribuie la vasodilatație, iar în anul 1981 același autor relatează că NO inhibă acumularea trombocitelor, agregarea și adezia lor. Sinteza NO are loc în diferite celule în urma oxidării argininei de către monooxigenaza specifică, a cărei activitate depinde de calmodulină, interferon, steroizi, TNF- α . Sinteza NO este determinată de NO-sintaze, care catalizează oxidarea în 5 etape a L-argininei până la L-citrulină și NO. NO-sintazele conțin domenii cu activitate de reducere și de oxidare. Domeniul de oxidare C-terminal conține locusuri pentru hem, tetrahidrobiopterină și calciu-calmodulină. Domeniul de reducere N-terminal conține locusuri pentru flavine și NADPH. În forma catalitică activă NO-sintaza este constituită din 2 subgrupe identice, fiecare dintre ele fiind unită cu molecula calciu-calmodulină. NO-sintaza are structură de flavohemoproteină. După caracterul inducției și acțiunii enzimele se divizează în 2 tipuri: 1. NO-sintaza inductibilă (tip II) – cea mai activă, calciu independentă, indusă de către citokine; 2. NO-sintaze constitutive (tip I și III) – mai puțin active, calciu-calmodulin-dependente. Se cunosc 3 izoenzime NO-sintaze și genele lor: NO-sintaza neuronală (nNOS sau NOS1) – descrisă pentru prima dată în neuroni, contribuie la transmiterea semnalelor nervoase de la neuron la neuron prin sinapse; NO-sintaza inductibilă (iNOS sau NOS2) se formează în macrofagi, monocite, neutrofile, celulele musculaturii netede, celulele endoteliale vasculare, în fibroblaști, cardiomiocite, hepatocite, megacariocite. Dacă se formează iNOS, atunci în organism există un proces infecțios sau inflamator; iNOS poate forma local NO de 100-1000 ori mai mult decât cantitățile fiziologice, având drept consecință vasodilatația cu hiperemie și edem; iNOS are o mare afinitate pentru calciu-calmodulină, în consecință, pentru formarea holoenzimei active, este suficientă o concentrație intracelulară de calciu de 100 nmol; asupra activității iNOS influențează concentrația celulară de tetrahidrobiopterină; iNOS stimulează formarea de RLO instabili, nivelul cărora se corelează cu dezvoltarea activității macrofagilor. NO-sintaza endotelială (eNOS sau NOS3) a fost depistată pentru prima dată în celulele endoteliale. Acțiunea vasodilatatoare a eNOS a fost descoperită în anul 1980. În anul 1987 Palmer a demonstrat că NO se sintetizează în epiteliul vaselor și, răspândindu-se spre musculatura netedă, participă la vasodilatație. Efectele complexe ale NO au interesat și alți specialiști: imunologii [Stuehr D., 1989] au descoperit NO în macrofagi, neurologii [Garthwaite J., 1988] au identificat NO în creier. În anul 1988 Moncada a determinat că L-arginina formează

ză NO, iar John Garthwaite a demonstrat că NO se eliberează din terminațiuni nervoase. Astfel, în anul 1998, pentru studii în domeniul NO, R. Furchgott, L. Ignarro și F. Murad au devenit laureați ai Premiului Nobel.

NO reprezintă un mediator intercelular unical, care participă în menținerea parametrilor homeostaziei. NO are formă gazoasă, ale cărei molecule conțin un electron impar pe orbitalul exterior. Moleculele de NO difundează simplu în mediile biologice și viețuiește timp îndelungat. El nu are culoare, nu are miros, reacționează cu metalele și cu O_2 , nu reacționează cu apa și acizii. Prezența unui electron cu spin impar conferă moleculei de NO posibilitate reactivă mare. Contactând cu alți RLO, NO formează legături covalente. NO formează complexe stabile cu hemoglobina, albumina serică, cu proteine nehemice ce conțin fier și seleniu. Fiind un RLO, NO poate activa reacțiile în lanț ale RLO, dar le poate și inhiba. El reacționează activ cu componentele celulare. NO reacționează accelerat cu anionul superoxid și cu metale: complexe hemice de fier și cupru și structurile ce conțin fier și seleniu. Reacția NO cu superoxidul se dezvoltă în mare viteză, cu formarea peroxinitritului. În celule NO și peroxinitritul acționează asupra proteinelor ce conțin hem, centre de fier și seleniu, și tioli activi. NO inhibă enzimele cu fier și seleniu și activează guanilatciclaza, factori de transcripție NF- κ B și AP-1 și sistemul MAP-proteinkinaz.

NO poate avea efecte diferite și chiar contrare, care depind de factorii suplimentari: statusul oxido-inflamator și proliferativ, concentrația NO. Împreună cu citokinele, NO influențează asupra sistemelor efectoare, care controlează proliferarea, apoptoza și diferențierea celulară și, de asemenea, influențează asupra stabilității factorilor de stres. NO are funcția de mediator în transmiterea semnalului paracrin. Acțiunea NO invocă un răspuns rapid și de scurtă durată în celule, datorat scăderii nivelului de calciu. NO este considerat un mesager intra- și intercelular. NO este identic factorului endotelial de relaxare, care dilată musculatura netedă, previne agregarea trombocitelor și adeziunea neutrofilelor la endoteliu. NO este considerat un reglator al proliferării limfocitelor. NO endogen este componentul principal în homeostazia calciului în celule și în activitatea proteinkinazelor calciu-dependente.

Efectele fiziologice ale NO sunt multiple. Pe lângă acțiunea asupra vaselor, bronhiilor, musculaturii netede, sunt recunoscute și următoarele efecte: reglează proliferarea și apoptoza, inhibă proliferarea limfocitelor (această acțiune este legată cu inactivarea enzimelor ce conțin fier și seleniu, care răspund de sinteza ATP și replicarea ADN, are loc dezaminarea și oxidarea ADN), efectul antiproliferativ al NO este datorat citokinelor IL-1, IL-6, IL-8. De asemenea, NO reglează procesele oxidative. În concentrații fiziologice NO are efect antioxidant: inhibă reacțiile de oxidare a RLO, inhibă descompunerea H_2O_2 (reacția Fenton). De asemenea, NO stimulează chemotactismul neutrofilelor și sinteza TNF- α și IL-8.

De consemnat faptul că NO stimulează activitatea osteoblaștilor și neoformarea de țesut osos, NO inhibă activitatea osteoclaștilor care distrug țesutul osos (NO reglează metabolismul osos, astfel încât formarea osului să fie mai rapidă decât distrucția acestuia).

NO se caracterizează prin polifuncționalitate. NO poate conduce la vasodilatație, dar și la vasoconstricție. De asemenea, NO modulează dezvoltarea reacției inflamatorii și prin inhibarea fosforilării oxidative în mitocondrii, și prin sinteza ATP. În inflamație formarea de NO crește de zeci și sute de ori, NO fiind toxic pentru diferite celule. S-a demonstrat că NO induce apoptoza macrofagilor. Corelația dintre efectele de apărare și citotoxice ale NO depinde de concentrația locală a NO. În prezența altor RLO, care pot reacționa cu NO, se formează oxidanți foarte toxici (prin reacția cu superoxidul se formează peroxinitritul) și are loc sensibilizarea la oxidare. Unele citokine pot stimula generarea NO. Astfel, s-a determinat că IL-10 stimulează generarea NO în macrofagi, prin combinația cu IFN- γ sau TNF- α .

În ultimul timp s-a determinat că NO se implică cu rol important în patogenia AJI. La bolnavii cu artrită, sub influența citokinelor proinflamatorii, în țesuturile articulare are loc activarea proceselor de sinteză a NO. NO stimulează sinteza PGE și PGI₂ citoprotectoare, crește activitatea enzimelor antioxidante. Cndrocitele, osteoblaștii și mononuclearele în artrită induc iNOS, care, la rândul său, are efect citotoxic (distrugerea centrilor activi ai enzimelor ce conțin fier), ceea ce duce la dereglarea funcțiilor mitocondriilor și a sintezei de ADN în celule. La bolnavii cu AJI se determină un dezechilibru în sistemul NO. Astfel stimularea sintezei de NO cu încetinirea creșterii cndrocitelor este rezultatul acțiunii complexelor imune și IFN- γ , care se găsesc în lichidul sinovial al acestor copii în cantități mari. La pacienții cu AJI o activitate sporită în raport cu iNOS denotă sinoviocitele, fibroblaștii, celulele endoteliale și cele interstițiale. În AJI, neutrofilele și macrofagele exprimă iNOS. Aceasta din urmă generează cantități mari de NO. S-a constatat că cndrocitele se supun apoptozei prin adăugarea la ele a NO in vitro la bolnavii cu AJI. Astfel, se consideră că NO joacă rolul de mediator al apoptozei celulelor sinoviale în AJI. IL-1, de asemenea, stimulează expresia iNOS cu majorarea secreției de NO. Anionii superoxid își pot amplifica acțiunea agresivă prin reacția cu NO existent în mod fiziologic în organism și cu generarea anionilor peroxinitrit (OONO^\cdot) care sunt specii puternic prooxidante. Cndrocitele exprimă două din trei izoforme ale NOS, una constitutivă (eNOS sau NOS3) și una inducibilă (iNOS sau NOS2). La nivelul cartilajului NO stimulează producția de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-1 β , TNF- α , MMPs, și inhibă sinteza de proteoglicani. O activitate pronunțat inhibitorie a NO posedă glucocorticoizii, mai puțin citostaticele și AINS. Glucocorticoizii inhibă iNOS, dar nu influențează activitatea izoenzimelor constitutive.

Anionii superoxizi își pot amplifica acțiunea agresivă prin reacția cu NO existent în mod fiziologic în organism și prin generarea anionilor peroxinitrit (OONO^-), care sunt specii puternic prooxidante. Peroxinitritul determină diminuarea formării calogenului de tip II, parte componentă a țesutului articular, și stimulează expresia unor enzime (metaloproteinazele 3 și 13), care contribuie la rându-le la degradarea țesuturilor articulare.

La nivelul hematiilor NO este cheia transferului de oxigen la țesuturi. Sângele livrează oxigen spre țesuturi datorită prezenței NO, care, după cum se cunoaște, are efect vasodilatator. Dacă sângele este lipsit de NO, oxigenul nu va penetra în țesuturi. NO influențează flexibilitatea celulelor sangvine, studiile demonstrând că hematiile devin mai „dure” de vreme ce cantitatea de NO se diminuează, ceea ce face ca trecerea lor prin capilarele sangvine să fie mult mai dificilă. NO sintetizat în celulele endoteliale din atomul terminal de N-guanidină al L-argininei, prin intermediul enzimei, NOS, activează guanilatciclaza din celulele musculare netede și plachete, conducând la creșterea nivelului mesagerului intramuscular GMPc. Acest proces va produce relaxarea mușchilor netezi și inhibarea agregării plachetare, prin reducerea concentrației intracelulare a Ca^{2+} liber. Activitatea biologică a NO poate fi modificată prin acțiunea RLO (anionul superoxid, peroxidul de hidrogen, anionul hidroxil), contribuind la reglarea tonusului vascular. NO poate avea un rol atât citoprotector, cât și citotoxic, depinzând de concentrația și izoforma NOS.

Rolul antioxidantilor în tratamentul AJI.

Tratamentul AJI este complex, de lungă durată și efectuat în funcție de forma clinică a bolii și se poate administra aplicând următoarele remedii medicamentoase: AINS, medicația steroidiană, tratamentul de fond, terapia biologică. Utilizarea antioxidantilor în tratamentul complex al AJI este controversată, deoarece nu sunt pe deplin elucidate verigile patogenetice și importanța proceselor de oxidare, antioxidare, a rolului NO în diferite etape evolutive ale AJI.

S-a demonstrat astfel, că tratamentul cu AINS, corticosteroizi, imunosupresoare poate scădea intensitatea stresului oxidativ și parțial inhiba unele procese oxidative.

Astfel, în cursul tratamentului cu glucocorticoizi s-a înregistrat o scădere a Cu, respectiv a ceruloplasminei. Glucocorticoizii inhibă iNOS, dar nu influențează activitatea izoenzimelor constitutive. Pe fundalul administrării glucocorticoizilor, citostaticelor și a unor AINS în AJI are loc micșorarea sintezei de NO. Scăderea metabolizilor NO pe fundalul terapiei hormonale se datorează inhibării activității COX-2 și transcripției NF-kB, care este stimulatorul principal al iNOS.

În condiții normale iNOS este foarte scăzută. Activitatea iNOS este stimulată în timpul inflamației de către citokine, cum ar fi TNF- α , care crește expresia iNOS în macrofagi și celulele endoteliale. Cantitatea de NO produsă de iNOS este de 1000 de ori mai mare decât cea produsă de eNOS. NO și PGE2 sunt doi mediatori proinflamatori prezenți în artrită. iNOS și COX-2 se găsesc în țesutul sinovial și cartilaj. Expresia lor este reglementată de către citokine: TNF- α și IL-1 β . Acești mediatori ai inflamației se implică cu rol important în formarea panusului și în homeostazia cartilajului. AINS, imunosupresoarele atenuează activitatea NO și PGE2. Ciclosporina inhibă iNOS și COX-2 cu scăderea nivelului de NO și PGE2, având acțiune atât imunosupresoare, cât și antiinflamatorie. Probabil că preparatele ce blochează TNF- α ar putea diminua concentrațiile citotoxice de NO. Astfel, studiul efectuat pe 33 pacienți cu AJI, care au fost supuși tratamentului cu un preparat anti-TNF- α (Infliximab), a dedus că după medicația cu Infliximab concentrațiile nitrit/nitraților au scăzut în mod semnificativ comparativ cu datele inițiale.

Un alt studiu a demonstrat că administrarea ibuprofen-argininei are drept consecință reducerea semnificativă a concentrațiilor de NO în serul pacienților cu dureri lombare cronice.

Metotrexatul, pe de o parte, dezvoltă o acțiune antiproliferativă, antiinflamatorie, iar pe de alta s-a determinat că inhibă sinteza citokinelor proinflamatorii, micșorează chemotatismul neutrofilelor și astfel scade formarea RLO (în special a anionului superoxid).

Acțiunea antioxidanților exogeni în AJI.

Antioxidanți recunoscuți sunt vitaminele A, C, E, beta-carotenul (precursorul vitaminei A); aminoacizii Cisteina, Metionina; mineralele; coenzima Q₁₀.

Antioxidanții din legume sau fructe sunt mult mai puternici și mai ușor asimilabili de către organismul uman în comparație cu suplimentele alimentare. Pe de altă parte, fructele de pădure: coacăzul negru, afinele, murele și zmeurul conțin cantități importante de fibre, vitamine și minerale. Se cunoaște că roșiile conțin numeroși antioxidanți: licopen, glutation, antioxidanți din familia carotenoizilor. Spanacul are și el un conținut important de antioxidanți. Cea mai puternică este luteina, care acționează eficient împotriva RLO. β -carotenul, conținut în morcovi, este un antioxidant extrem de puternic, care acționează eficient împotriva RLO. Principalul antioxidant pe care îl conțin cerealele este vitamina E.

S-a determinat că terapia antioxidantă cu utilizarea SOD este eficientă atât în tratarea diverselor stări patologice, cât și în prevenirea și dezvoltarea acestora. Dintre preparatele medicamentoase, care conțin SOD purificat, fac parte: Orgoteina, Peroxinorm, Epurox. În studii s-a demonstrat că SOD reglează sinteza colagenului și elastinei. Drept sursă importantă de SOD poate servi

spirulina. Spirulina conține și ficocianină, pigment hidrosolubil care reprezintă un antioxidant puternic cu distinse proprietăți antiinflamatorii. Efectul antioxidant al spirulinei se datorează ficocianinei care neutralizează peroxinitritul, radicalii hidroxil și peroxidul de hidrogen și inhibă procesele de oxidare peroxidică a lipidelor.

Seleniul este un component esențial al glutatation-peroxidazei. La pacienții cu AJI scade cantitatea de seleniu și activitatea glutatation-peroxidazei. Suplimentarea cu seleniu contribuie la creșterea cantității de glutatation-peroxidază la nivel eritocitar, dar nu și la nivel polimorfonuclearelor. Preparatele cu aur inhibă activitatea glutatation-peroxidazei și reduc cantitatea seleniului în plasmă.

Carotenoizii se înscriu remarcabil printre substanțele cu rol antioxidant și includ: β -carotenul, zeaxantina, astaxantina, cantaxantina, luteina. Datorită prezenței legăturilor duble conjugate, carotenoizii leagă oxigenul și inhibă formarea de RLO.

Un studiu efectuat de Fiori G. în anul 2009 a demonstrat că vitamina E aplicată în tratarea ulcerărilor digitale în cursul sclerodermiei sistemice reduce timpul de vindecare și scade mai rapid durerea cu diminuarea costurilor.

Flavanolii și procianidele au efect imunomodulator, antiinflamator, reduc impactul asupra lipopolizaharidelor și micșorează capacitatea polimorfonuclearelor de a genera RLO.

Strugurii roșii conțin antioxidanți ca resveratrol și quercetina. Acești antioxidanți foarte puternici mențin circulația normală a sângelui. Resveratrolul protejează organismul de RLO, reduce riscul de apariție a bolilor inflamatorii, a ulcerului gastric și a osteoporozei.

Tescovina de struguri a ajuns în atenția medicilor de la începutul anilor '90, la momentul când lumea a început să vorbească despre așa-numitul „paradox francez”. Apoi savanții au remarcat datele unui raport statistic, publicat în revista internațională medicală „The Lancet” în anul 2000. Ei au fost interesați și de faptul că în Franța, în cazul în care populația preferă alimente cu dietă bogată în grăsimi, nivelul de boli cardiovasculare este mult mai scăzut decât în alte țări dezvoltate. Cu toate acestea, francezii au o altă pasiune gastronomică – vinul roșu. Vinul roșu are efecte benefice asupra sistemului cardiovascular, conține polifenoli (flavonoide) care reduc semnificativ riscul trombozei sangvine.

RISUL CARDIOVASCULAR ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

AJI este cea mai frecventă artrită inflamatorie cronică la copii și tineri. Mai mult de o treime dintre indivizi au o boală activă persistentă la vârsta adultă. În AR a existat un interes considerabil pentru rezultatele cardiovasculare pe termen lung. S-au observat creșteri ale mortalității și morbidității cardiovasculare, iar recomandările de consens prevăd evaluarea anuală a riscului cardiovascular la adulții cu AR. Riscul crescut este atribuit unei prevalențe mai mari a factorilor tradiționali de risc cardiovascular și rolului inflamației sistemice în accelerarea aterosclerozei.

În ultimele decenii, a existat un interes considerabil pentru rezultatele pe termen lung ale observațiilor asupra persoanelor cu artrită inflamatorie cronică, iar o preocupare deosebită a fost creșterea prevalenței bolilor cardiovasculare. Acest risc crescut este atribuit unei prevalențe mai mari a factorilor tradiționali de risc cardiovascular și rolului inflamației sistemice în accelerarea aterosclerozei. La adulții cu AR, BCV este principala cauză a decesului, cu rate de mortalitate cardiovasculară cu 50% mai mari decât în populația generală. În plus, există un număr tot mai mare de dovezi care susțin creșterea riscului cardiovascular la persoanele cu PSA și AS. În lumina acestor observații, Liga Europeană împotriva Reumatismului (EULAR) recomandă ca adulții cu AR și cei cu PsA și AS să fie supuși unei evaluări anuale a riscului cardiovascular. Cu toate acestea, nu se cunoaște riscul de BCV pe termen lung pentru persoanele cu AJI și nu sunt disponibile ghiduri privind evaluarea riscurilor. Evoluția clinică și prognosticul în AJI sunt variabile. Remiterea bolii este realizată din ce în ce mai mult prin abordări moderne, dar pentru mulți pacienți aceasta este o boală cronică, care necesită tratament imunomodulator pe termen lung și, fără îndoială, există un impact semnificativ asupra calității vieții. Literatura menționează că cel puțin o treime dintre adulții cu AJI au o boală activă persistentă, în special cei cu formă poliarticulară. Deoarece inflamația sistemică susținută este implicată în accelerarea aterosclerozei, persoanele cu AJI și în special cele cu inflamație persistentă pot prezenta un risc crescut de BCV.

Ca urmare a creșterii evidente a riscului cardiovascular în artrita inflamatorie la adulți, există un interes sporit pentru investigarea posibilului risc cardiovascular crescut în AJI, având în vedere durata mai lungă a bolii cumulative. Există totuși o serie de provocări pentru cercetare în acest domeniu. În primul rând, AJI este o boală eterogenă, cu diferențe în spectrul clinic, prognostic și grad de inflamație sistemică între subtipuri; studiile trebuie să ia în considerare faptul că accelerarea aterosclerozei nu se poate extinde la toate subtipurile, iar BCV se

poate acutiza semnificativ numai la pacienții cu inflamație susținută. În al doilea rând, cele mai ample studii de cohortă ale AJI se referă la anii copilăriei; clinic, BCV se manifestă foarte rar până la vârsta adultă, ceea ce sugerează că rezultatele clinice și datele observaționale ar putea să nu fie disponibile în deceniile viitoare. În al treilea rând, datele publicate privind anomaliile cardiovasculare și evaluarea riscului cardiovascular în AJI se referă numai la copii și tineri și nu se cunoaște dacă acest lucru se referă la riscul ulterior asupra vieții. Având în vedere aceste aspecte, analizăm dovezile disponibile privind riscul cardiovascular în AJI.

Argumentarea examinării riscului cardiovascular în AJI

Riscul cardiovascular în AJI poate fi considerat important pe baza suprapunerii în patogeneza dintre AJI și formele adulte de artrită inflamatorie, în care riscul cardiovascular este bine documentat. Patogeneza AJI nu este pe deplin elucidată, dar probabil include factori genetici și de mediu, care prezintă o anumită legătură cu diferite boli reumatice adulte, de ex.: AJI FR pozitiv și AR la adult, AJI asociat entezitei, AJI cu debut sistemic și boala Still a adulților. Un alt argument pentru potențialul persoanelor cu AJI de a avea un risc cardiovascular crescut poate fi rolul inflamației în patogeneza ambelor condiții. PCR seric crescut a fost asociat cu o creștere a măsurilor surogate validate de BCV, inclusiv grosimea intimei carotidei (cIMT) și dilatarea mediată de fluxul arterei brahiale (FMD), chiar și la copii sănătoși. Un mecanism potențial prin care inflamația accelerează ateroscleroza în AR este disfuncția endotelială mediată de eliberarea declanșată de citokine proinflamatorii ale speciilor reactive de oxigen; IL1, IL6 și TNF-a au fost implicați în acest proces. Inflamația sistemică apare în AJI și este mai pronunțată în anumite subtipuri de boală (în special AJI sistemică și poliarticulară). Lichidul sinovial la pacienții cu AJI este caracterizat prin infiltrate inflamatorii incluzând celule T, celule B, macrofagi, monocite, celule dendritice și celule plasmatiche. Celulele CD4 + T helper promovează răspunsurile inflamatorii și apare neovascularizarea țesutului sinovial, care este asociat cu niveluri ridicate de VEGF și osteopontină. Importanța citokinelor proinflamatorii în patogeneza AJI este susținută de efectul terapeutic benefic al inhibării TNF și în subtipul sistemic, blocarea IL-6 și IL-1. Niveluri crescute ale moleculelor de adeziune proinflamatorii asociate activării endoteliale au fost raportate la pacienții cu AJI activă. Aceste molecule au stabilit asocierea cu disfuncția vasculară și riscul cardiovascular.

Modificările sistemului cardiovascular în AJI

Bharti și colab. au evaluat funcția sistolică și diastolică ventriculară stângă la 35 de copii cu AJI utilizând ecocardiografia; pacienții cu AJI au avut presiuni sangvine sistolice și diastolice semnificativ mai mari și o reducere semnificativă a fracțiilor de ejeție. S-a observat variabilitatea între subtipuri și corelația cu durata bolii; dovezile disfuncției diastolice au fost mai evidente la pacienții cu

AJI poliarticulară decât subtipurile oligoarticulare și sistemice. S-au observat dimensiuni sistolice și diastolice mai mari ale ventriculului stâng la persoanele cu o durată mai lungă a bolii. Este important de observat că presiunile sangvine și fracțiile de ejeție au rămas în limitele normale. Acest studiu consolidează concluziile lui Oguz și alții, care în studiul lor privind 30 de copii și tineri cu AJI (cu vârsta cuprinsă între 3 și 15 ani) au comparat constatările ecocardiografice cu grupul de control, format din 30 de copii de aceeași vârstă și același sex; presiunile sistolice și diastolice au fost semnificativ mai mari în grupul cu AJI, deși valorile au rămas în limite normale. Mai recent, Alkady și colab. au descris funcția cardiacă și pulmonară la 45 de copii cu AJI, comparativ cu 30 din grupul de control de aceeași vârstă și același sex. Presiunile sistolice și diastolice au fost semnificativ mai mari în grupul cu AJI, dar au rămas din nou în limite normale. Studiile ecocardiografice au inclus 24 de pacienți cu AJI și, comparativ cu grupul-martor, au existat dovezi de disfuncție diastolică semnificativă. A existat o tendință de recrutare pentru subtipurile mai severe ale bolii (20% sistemice, 22% poliarticulare și 11% oligoartrite), dar nu a fost efectuată nicio analiză a subgrupurilor. Nu au fost disponibile date privind utilizarea AINS și a terapiei cu corticosteroizi ca potențiali factori de confundare. Disfuncția diastolică poate fi legată de miozita tranzitorie sau de altă manifestare a bolii inflamatorii și poate să nu aibă niciun impact asupra riscului cardiovascular în viitor. Prezența acestor diferențe în indicele cardiovascular în copilărie trezește, totuși, îngrijorarea că hipertensiunea arterială poate fi mai răspândită mai târziu la adulți cu AJI. În încercarea de a depăși dificultățile întâmpinate în investigarea subtipurilor multiple de boală în AJI, Breda și colab. au luat în considerare modificările precoce aterosclerotice la 38 de copii prepubertali cu AJI oligo- și poliarticulară. Tensiunea arterială măsurată cu un sfigmomanometru standard de mercur a fost semnificativ mai mare în grupul AJI comparativ cu martorii. Cercetătorii au descoperit o reducere semnificativă a tensiunii arteriale după 12 luni, pe care au atribuit-o unui control mai bun al bolii. Constatarea se poate datora anxietății reduse a participanților ca urmare a faptului că erau familiarizați cu procedura și echipa de cercetare. Grupul de control nu a fost urmărit pentru comparație, autorii considerându-l o limitare a studiului.

Markerii BCV au fost folosiți pe larg în literatură. cIMT este o tehnică validată, non-invazivă provenită din SUA și un marker surogat util în BCV. Într-o metaanaliză recentă s-a constatat că cIMT a crescut la adulți cu AR și cu asocierea unei morbidități cardiovasculare sporite. Vlahos și colab. au aplicat două tehnici validate în SUA, măsurarea FMD și cIMT la 30 de copii și adolescenți cu AJI. La pacienții cu AJI s-a observat o scădere a FMD, comparativ cu controalele sănătoase, deși creșterea cIMT a fost observată numai la pacienții cu AJI sistemică. Acest studiu, deși mic, susține teoria că pacienții cu AJI au afectată funcția

vasculară de la o vârstă fragedă. Un alt studiu american care analizează cIMT la pacienții cu AJI oligoarticulară și poliarticulară a constatat o CIMT mai mare în AJI comparativ cu martorii. Acest studiu nu a inclus pacienți cu AJI sistemică. În mod similar, Breda și colab. au constatat cIMT semnificativ crescut la 38 de copii cu AJI oligo- și poliarticulară comparativ cu martorii. Tehnicile RMN de evaluare a funcției vasculare la nivelul aortei toracice la 31 de pacienți cu AJI comparativ cu martorii au demonstrat, de asemenea, o rigiditate aortică crescută în grupul AJI. Aceste observații sugerează că pacienții cu AJI au disfuncție vasculară, indiferent dacă acest lucru se va traduce într-un risc crescut de BCV care rămâne să fie confirmat. Nu există deocamdată studii similare la adulți cu AJI, deși nu este exclusă ipoteza că anomaliile sunt posibile, având în vedere durata mai lungă a bolii active, care să genereze riscul cardiovascular.

Riscul cardiovascular în AJI: dovezile actuale

Factorii tradiționali de risc cardiovascular rămân importanți în patogeneza aterosclerozei în artrita inflamatorie adultă. Prevalența mai multor factori tradiționali de risc cardiovascular a fost investigată în AJI.

Fumatul

Nash și colab. au efectuat un studiu privind utilizarea substanței la 52 de adolescenți cu AJI din Ohio, SUA; 15,4% au raportat consumul de tutun în ultimul an. Acesta este singurul studiu publicat pentru a raporta ratele fumătorilor în AJI. Niciun grup de control nu a fost inclus în comparație, deși prevalența fumatului a fost mult mai mare în studiul Northwest Ohio Youth Tobacco (26% din populația generală adolescentă), sugerând că tinerii cu AJI pot fi mai puțin probabil fumători decât adolescenții care nu suferă de AJI.

Dislipidemia

Mai multe studii au examinat profilul lipidic la pacienții cu AJI, datele fiind contradictorii. Ilowite și colab. au descris rate scăzute ale nivelurilor de lipoproteine cu densitate mare (HDL) și concentrații crescute de trigliceride și lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL) la pacienții cu AJI. Această anomalie a fost observată mai degrabă la pacienții cu AJI sistemică și activitatea crescută a bolii. Observații similare au fost făcute într-un studiu care a inclus 26 de copii greci cu AJI. Scăderea nivelurilor HDL și a trigliceridelor crescute a fost observată la copiii cu AJI activă, dar nu la cei cu afecțiuni inactive. În schimb, Goncâlvos et al. au constatat scăderea nivelurilor de HDL la 51 de copii cu AJI comparativ cu controalele sănătoase (poate: controalele de rutină ale persoanelor sănătoase), dar cu niveluri mai scăzute de VLDL și trigliceride. Un studiu nu a evidențiat anomalii semnificative ale profilului lipidic la persoanele cu AJI, altele decât reducerea colesterolului lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL). Marangoni și colab. au constatat scăderea nivelurilor de HDL la pacienții cu AJI poliarticulară, dar fără corelație cu activitatea sau durata bolii. Breda și colab. au evaluat profilul

lipidic în studiul care a inclus 38 de copii prepubertali cu AJI oligo- și poliarticulară comparativ cu martorii. Totalul colesterolului, trigliceridelor și colesterolului LDL a crescut semnificativ în grupul AJI. Nu s-au observat diferențe în colesterolul HDL. Analiza pentru subtipurile individuale și corelarea cu activitatea bolii nu au fost efectuate. Motivele discrepantei dintre datele acestor studii nu sunt clare, dar este posibil ca variabilitatea profilurilor lipidice să se datoreze subtipurilor de boală și nivelurilor activității bolii, care pot influența compoziția fracțiunilor lipidice din sânge. În plus, mai multe tratamente medicamentoase pot duce la confundare în investigarea profilurilor lipidice în artrita inflamatorie. Tratamentul cu clorochină a fost asociat cu niveluri crescute de HDL, tratamentul cu corticosteroizi poate crește toate fracțiunile lipidice, iar o metaanaliză recentă în AR a arătat că terapia cu inhibitori TNF este asociată cu creșterea nivelurilor HDL. Astfel de efecte pot explica, cel puțin parțial, diferențele în nivelurile HDL observate în studiul lui Breda și colab., deoarece mulți pacienți au primit etanercept.

Obezitatea

Obezitatea este un factor de risc recunoscut pentru BCV. Dovezile privind modificările aduse IMC în AJI sunt contradictorii. Într-un studiu care a inclus 154 de copii americani cu AJI, 18% dintre pacienți au fost trecuți la categoria obezi. Acest lucru este similar cu rata de obezitate în rândul populației generale a copiilor din SUA. Desigur, pacienții cu AJI au un număr de factori de risc pentru obezitate, incluzând scăderea ratelor de activitate fizică și terapia cu steroizi. La adulți s-a sugerat că obezitatea este un factor de risc pentru dezvoltarea artritei inflamatorii, posibil datorită rolului produselor derivate din țesutul adipos, cum ar fi leptina, în inflamație și autoimunitate. Combinația dintre obezitate, inflamație crescută și activitate fizică redusă ar putea avea, prin urmare, un efect de sinergie asupra riscului cardiovascular în AJI. În RA, valoarea scăzută a IMC a fost asociată cu risc cardiovascular în toate grupele de vârstă. Mai multe studii prezintă o prevalență ridicată a stării nutriționale deteriorate și a IMC scăzut la pacienții cu AJI. Până în prezent, niciun studiu nu a explorat relația dintre indicii scăzuți de IMC și indicii cardiovasculari în AJI. Persoanele cu AJI pot înregistra modificări similare în ceea ce privește masa corporală (greutate totală corporală mai mare pentru un IMC dat) la adulții cu RA. Caetano și colab. au evaluat recent masa corporală la 42 de copii și adolescenți cu AJI. Ei au observat o valoare medie a scorului Z-ZM mai mare, un procentaj mai mare de grăsime corporală totală, grăsime truncană și indice de masă adipoasă la persoanele cu AJI comparativ cu martorii.

Diabet

AR a fost asociată cu un risc sporit de rezistență la insulină și de diabet zaharat, chiar și după corectarea utilizării corticosteroidului. Prevalența diabe-

tului de tip 1 poate fi mai mare la pacienții cu AJI datorită factorilor genetici partajați de risc pentru susceptibilitatea autoimună. Rezistența la insulină poate fi, de asemenea, sporită datorită tratamentului cu glucocorticoizi și hormonului de creștere, precum și nivelului redus de activitate fizică. Cu toate acestea, în literatura de specialitate nu există studii care să evalueze prevalența diabetului sau rezistența la insulină la pacienții cu AJI.

Activitatea fizică

Nivelul moderat al activității fizice este asociat cu un risc redus cardiovascular, inclusiv riscul de boală arterială coronariană, hipertensiune arterială, infarct miocardic și diabet zaharat, cu impact asupra ratelor de obezitate și asupra capacității aerobice. O revizuire sistematică a celor 850 de articole a concluzionat că activitatea fizică la copii este importantă pentru controlul greutateii, reducerea tensiunii arteriale și îmbunătățirea capacității aerobice, a forței musculare și a sănătății osoase. Lelieveld și colab. au explorat nivelurile activității fizice și cheltuielile energetice la 30 de pacienți adolescenți cu AJI comparativ cu controalele de rutină ale persoanelor sănătoase. Cercetătorii au observat o scădere semnificativă a nivelului activității fizice și a cheltuielilor de energie în grupul AJI. Totodată, ei nu au demonstrat nicio relație între activitatea bolii, nivelul funcțional și nivelurile de activitate fizică, sugerând că activitatea fizică scăzută la pacienții cu AJI nu este explicată prin handicap fizic sau funcțional. Autorii iau în considerare explicațiile comportamentale posibile pentru activitatea fizică redusă, cum ar fi anxietatea pacientului în ceea ce privește potențialele efecte adverse ale exercițiilor fizice și stima de sine redusă. Alte studii au întărit constatarea că există activitate fizică redusă la copii și adolescenți cu AJI. O metaanaliză a cinci studii de activitate fizică în AJI a constatat că aptitudinea aerobică la copiii cu AJI a fost cu 22% mai redusă decât cea observată la copiii de vârsta lor sănătoși. Este important faptul că o revizuire recentă Cochrane a exercitării în AJI nu a reușit să identifice efectele adverse ale exercițiilor asupra activității bolii. Recomandarea conținută în Ghidul grupului de lucru privind antrenamentul și eforturile fizice din cadrul Conferinței de activitate fizică din 2002 cu referire la copiii cu AJI este că aceștia să efectueze exerciții fizice de intensitate moderată și exerciții de întărire. Deocamdată nu se cunoaște dacă acest lucru va avea un impact asupra riscului cardiovascular.

Biomarkeri cardiovasculari

În ultimii ani, mai mulți biomarkeri au fost asociați cu risc cardiovascular la populația generală. Acești biomarkeri cardiovasculari pot fi, de asemenea, descriși ca noi factori de risc cardiovascular (spre deosebire de factorii tradiționali de risc cardiovascular). De exemplu, au fost observate niveluri ridicate ale moleculelor de adeziune vasculară solubilă 1 (sVCAM-1) și molecula intercelulară solubilă 1 (sICAM-1), ale proteinelor 1-chemoattractante monocitare (MCP-1), care corelează cu măsurătorile cIMT.

Recomandări în AJI și relevanța pentru riscul cardiovascular

În ultimele trei decenii s-a înregistrat o schimbare semnificativă în gestionarea AJI, de la utilizarea AINS și corticosteroizilor (sistemic și intraarticular) la utilizarea crescândă a diferitor DMARDS și, începând cu anul 2000, a agenților biologici. Strategiile moderne de tratament prevăd un management multidisciplinar timpuriu și din ce în ce mai agresiv. Recomandările recente ale ACR includ monoterapia cu AINS pentru pacienții cu activitate scăzută a bolii. Deși AINS sunt în general bine tolerate de copii, studiile recente sugerează că AINS sunt asociate cu un risc crescut de BCV la adulți și acest lucru trezește îngrijorarea cu privire la siguranța potențială a terapiei cu AINS pe termen lung în AJI. În trecut, glucocorticoizii sistemici au fost utilizați frecvent în managementul AJI. Utilizarea lor a scăzut în concordanță cu opțiunile de tratament mai eficiente, datorate inclusiv preocupărilor legate de efectele secundare, în special cele ce vizează creșterea și sănătatea oaselor. În prezent, glucocorticoizii sistemici prelungiți sunt recomandați numai pentru administrarea în AJI activă sistemică. Pentru pacienții la care terapia sistemică cu glucocorticoizi este inevitabilă, poate exista un risc asociat de rezistență la insulină, chiar și în doze mici. La pacienții cu AR, tratamentul cu glucocorticoizi a fost asociat cu un risc crescut de hipertensiune și evenimente cardiovasculare. Datele recente din Registrul Consorțiului de Reumatologie din America de Nord (CORRONA) au demonstrat că tratamentul cu prednisolon la AR a fost asociat cu o creștere a manifestărilor cardiovasculare în funcție de doză. Până în prezent, nu există studii privind legătura dintre terapia cu steroizi la copii sau adulți cu AJI și riscul cardiovascular în viitor. Tratamentul cu glucocorticoizi la copiii cu AJI reduce creșterea liniară, masa musculară și densitatea osoasă. Terapia combinantă cu hormon de creștere umană (GH) a fost utilizată în trecut pentru a facilita creșterea la copii cu AJI severă, deși utilizarea sa a scăzut odată cu reducerea corticosteroizilor sistemici. Un potențial efect secundar al terapiei cu GH îl constituie creșterea nivelurilor de insulină și toleranța scăzută la glucoză, care a fost observată, deși tranzitoriu, la pacienții cu AJI tratați cu GH. Efectul potențial al tratamentului cu GH asupra viitorului risc cardiovascular nu este cunoscut. La adulții cu poliartrită inflamatorie există dovezi încurajatoare că, pe lângă îmbunătățirea rezultatelor comune, controlul eficace al bolii are și alte beneficii, inclusiv reducerea potențialului de risc cardiovascular. cIMT, un marker subclinic pentru CVD, a fost redus la pacienții cu răspuns clinic la blocarea TNF- α . Într-un studiu suedez care a inclus 983 de pacienți, pacienții cu AR tratați cu anti-TNF au prezentat o incidență redusă a primelor evenimente cardiovasculare, dar fără efect observat la evenimentele globale. Datele furnizate de Societatea Britanică pentru Reumatologia Biologică (BSRBR) au demonstrat o reducere cu 60% a infarctului miocardic la pacienții care au răspuns

la anti-TNF în primele 6 luni de tratament. Într-un studiu incluzând 10156 de pacienți din registrul CORRONA au fost raportate semnificativ mai puține evenimente cardiovasculare la pacienții tratați cu terapie anti-TNF. În mod similar, a fost observată o reducere a mortalității cardiovasculare la pacienții cu AR tratați cu MTX. Breda și colab. au relevat efectul potențial al terapiei anti-TNF asupra indicilor cardiovasculari la copiii cu AJI; datele au fost colectate la momentul inițial și după 12 luni. Dintre cei 38 de pacienți, 22 au fost tratați cu etanercept în monoterapie sau în asocieră cu DMARD (predominant MTX). Ambele grupuri au prezentat o îmbunătățire semnificativă a cIMT după 12 luni de tratament, dar ameliorarea a fost mai pronunțată la pacienții tratați cu etanercept. Având în vedere probabilitatea riscului crescut de BCV la persoanele cu AJI, aceasta oferă dovezi suplimentare de susținere a managementului agresiv cu DMARD și agenți biologici.

Concluzii

CVD este o cauză importantă a mortalității și morbidității la pacienții cu AR și, eventual, alte forme de artrită inflamatorie la adult. EULAR a publicat ghiduri care recomandă evaluarea anuală a riscului cardiovascular la pacienții cu AR. Pe lângă gestionarea agresivă a factorilor tradiționali de risc cardiovascular, liniile directe recunosc importanța gestionării activității bolii în scopul de a reduce sarcina CVD în AR. Sunt puține date privind riscul cardiovascular la persoanele cu AJI, deși există indicatori care să justifice îngrijorarea privind sănătatea cardiovasculară a acestui grup chiar și la o vârstă fragedă. Factorii tradiționali de risc, incluzând hipertensiunea, dislipidemia și fiind mai puțin activi din punct de vedere fizic, par a fi mai evidenți decât în cazul pacienților sănătoși. Acest grup de pacienți împărtășește mecanisme patogenetice cu formele adulte de artrită inflamatorie, în care ateroscleroza prematură este foarte răspândită. Nu este clar dacă există un risc crescut de BCV în AJI, dar CVD clinic este rară la copii și poate să nu se manifeste până la maturitate. De asemenea, nu este clar dacă riscul se extinde la toate subtipurile sau numai la persoanele cu inflamație susținută. Se poate presupune că adulții cu AJI sistemică și boala poliarticulară persistentă activă sunt susceptibili de a avea cel mai mare risc de BCV din cauza nivelului crescut de inflamație sistemică. Studiile asupra adulților cu AJI pot oferi informații valoroase despre patogeneza BCV, cu toate că în mod clar pacienții mai în vârstă reflectă strategiile de tratament de acum câteva decenii și pot avea profiluri de risc cardiovascular diferite pentru grupul în curs de dezvoltare al adulților tineri, care au avut un acces mai mare la un tratament imunosupresiv puternic în cursul bolii lor și sunt mai susceptibili de a avea un control îmbunătățit al bolii. În mod clar, este necesară o activitate suplimentară în AJI și este probabil să se impună studii de cohortă multicentrice pe termen lung cu ajutorul unor controale adecvate, pentru a aborda aceste probleme. În concluzie, pe baza dovezilor existente,

este recomandabil ca profesioniștii din domeniul sănătății, implicați în îngrijirea copiilor și a tinerilor cu AJI, să ia în considerare riscul cardiovascular ca parte a consultării medicale generale în cadrul îngrijirii clinice de rutină.

TABLOUL CLINIC

Semnele de afectare articulară sunt comune diferitor forme de AJI. Sindromul articular adesea este asociat de diverse grade de manifestări extraarticulare și paraclinice. În funcție de aceste aspecte se evidențiază diverse forme de AJI.

AJI poliarticulară se caracterizează prin afectarea a 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de la debutul maladiei. La 50% din copii factorul reumatoid este pozitiv (de obicei la două determinări succesive în primele trei luni de la debutul maladiei). Atingerea articulară deseori este simetrică. Mai frecvent sunt afectate fețițele. În vârsta “teenager-ilor” simptomatologia clinică a AJI adesea se aseamănă cu artrita reumatoidă a adultului.

În această formă sunt cointeresate articulațiile mici ale pumnului și tălpii, în mod tipic – articulațiile “de greutate”: genunchii, șoldurile, gleznele. La fel se menționează implicarea articulațiilor sectorului cervical al coloanei și articulațiile temporomandibulare.

În funcție de gradul de activitate a bolii pacienții prezintă redoare matinală de diferită durată. Sinovita poate persista timp îndelungat.

AJI poliarticulară deseori se asociază cu semne extraarticulare. Astfel deseori este prezentă febra de diferit grad; apariția nodulilor reumatoizi – care ulterior induce discomfort în timpul șederii pe scaun sau portul încălțăminte. Afectarea seroaselor în mare majoritate nu este caracteristică sau se manifestă minimal.

În conformitate cu clasificția ILAR deosebim două subtipuri ale AJI poliarticulare: cu factor reumatoid pozitiv și cu factor reumatoid negativ. Astfel varianta seropozitivă se va considera în prezența: artritei simetrice a articulațiilor mici ale pumnului și tălpii, fatigabilității, febrei, erupțiilor eritematoase nefixate (rash reumatoid), nodulilor reumatoizi și FR pozitiv în minim 3 probe consecutive și persistență cel puțin timp de 1 an. AJI forma poliarticulară FR negativ are o incidență mai înaltă la sexul masculin, cu cointeresare a articulațiilor mari și mici, deseori – articulația temporomandibulară. Pentru această formă nu este caracteristică apariția nodulilor reumatoizi. FR este negativ la două examinări succesive în primele 3 luni de la debut.

Pentru AJI poliarticulară sunt tipice apariția în cadrul bolii a unor complicații. Astfel, copiii cu AJI poliarticulară, în deosebi fețițele cu AAN pozitiv pot dezvolta uveita cronică anterioară. Evoluția cronică a sinovitei induce modificări severe a funcției articulare: dificultăți progresive de mobilitate, încetinirea creșterii mandibulei cu consecințe orodentale, dezvoltarea microretrognatiei și

subnutriției. De asemenea se instalează reducerea diverselor activități uzuale: scrisul, pictatul, mersul etc.

AJI sistemică este manifestată în 11-20% din cazurile de AJI. Poate apărea în orice vârstă cu toate că după unele publicații sunt recunoscute două vârfuli ale incidenței, unul sub 6 ani și altul între 11-12 ani, existând cazuri în care boala începe la vârsta de 1 an sau chiar la sugari.

Artrita sistemică la fel ca alte boli sistemice afectează mai multe organe și sisteme. Această formă poate fi în egală măsură atât la fete, cât și băieți. Este caracteristică febra cu o durată de cel puțin 2 săptămâni în asociere cu unul sau mai multe din următoarele semne: rash eritematos nefixat (exantem, nepruriginos), limfadenopatie generalizată, hepatomegalie, splenomegalie, serozite. Serozitele sunt manifestate mai frecvent prin pericardita exudativă, pleurezie. Sunt descrise și cazuri de encefalite și meningite aseptice.

Artralgiile și artrita pot asocia febra. Uneori primele și singurele semne de artrită sunt prezentate de dureri și redoare cervicală. Artrita poate absenta în primele zile sau săptămâni de la debutul febrei. Totuși pe termen lung afectarea articulară devine o problemă majoră pentru astfel de copii.

Uveitele nu sunt caracteristice pentru AJI sistemică, cu toate că se recomandă consultația oftalmologului o dată pe an.

Examenul paraclinic relevă perturbări esențiale ale reactanților de fază acută a inflamației (VSH, PCR, leucocite). VSH atinge uneori cifre de peste 100 mm/h. Anemia deseori prezentă este o anemie din bolile inflamatorii cronice. La fel poate fi constatată trombocitoza marcată. Evoluția AJI sistemice se caracterizează prin pusee imprevizibile cu remisiuni de la câteva luni la câțiva ani. La cca jumătate de copii simptomatologia clinică poate dispărea peste un an de la debutul bolii. De remarcat că infecțiile căilor respiratorii superioare ar putea fi un trigger în apariția puseelor .

Majoritatea copiilor cu AJI sistemică necesită un tratament de lungă durată (luni sau ani) având ca scop controlul atât a manifestărilor sistemice, cât și a artritei.

AJI forma oligoarticulară este afecțiune inflamatorie cu afectarea a 1-4 articulații în primele 6 luni de la debut. În clasificarea ILAR, 1997 sunt 2 subgrupe: 1. persistentă - se consideră a fi artita cu afectarea a cel mult 4 articulații pe toată durata bolii; 2. extinsă – afectarea cumulativ mai mult de 5 articulații după primele 6 luni de evoluție.

Cel mai frecvent AJI forma oligoarticulară afectează articulațiile mari, asimetric, în special a genunchilor și gleznelor. Majoritatea copiilor prezintă o articulație tumefiată, cu temperatură locală ridicată și redoare care se înrăutățește deseori dimineața și după somn. Creșterea și închiderea devreme a epifizelor oaselor lungi este comună, rezultând o neconcordanță în lungimea membrului

inferior afectat. Aceasta este cel mai des datorat unei creșteri susținute a fluxului sanguin ca urmare a unei inflamații cronice, ce cauzează ulterior creșterea sau închiderea devreme a epifizelor.

Afectarea oculară (uveita) se poate manifesta ca primul semn al maladiei, sau chiar manifestare clinică paralelă a artritei și uveitei, sau cel mai des după o perioadă de timp. Uveita se manifestă prin dureri oftalmice, fotofobie, lăcrimare, diminuarea acuității vizuale, hiperemie conjunctivală, precipitate corneene, congestie și neovascularizarea irisului.

Complicațiile AJI forma oligoarticulară se divizează în locale și sistemice (cu afectare oculară). Complicațiile locale se caracterizează prin afectarea funcțională sau structurală a articulațiilor caracterizată prin sinovită, limitarea mișcărilor, discrepanță și deformitate articulară. Complicațiile sistemice în AJI forma oligoarticulară sunt prezentate prin uveită. Uveita este o complicație severă care poate fi la originea unei scăderi vizuale importante, chiar până la cecitate. Gravitatea uveitei este în particular legată de diagnosticul și tratamentul întârziat a AJI. Debutul uveitei, în mare parte, este asimptomatic, confirmând astfel că diagnosticul este în general determinat ca urmare a unui screening sistematic în formele de AJI cu risc înalt.

În AJI forma oligoarticulară date caracteristice de laborator nu se depistează. Uneori se poate nota VSH puțin accelerat și mărirea nesemnificativă a PCR. AAN se prezintă în 40-60% în forma oligoarticulară și este de obicei asociată cu uveita. Titrurile AAN de obicei sunt mici. Lichidul sinovial în AJI prezintă caracteristicile unui exudat inflamator. Culoarea sa este de obicei galben opalescent, vâscozitatea scăzută, cu un număr de 40 000-100 000 de leucocite, dintre care 50% polimorfonucleate. Caracteristicile sale imită o artrită septică. În forma oligoarticulară studiul lichidului sinovial și biopsia membranei sinoviale sunt metode complementare indispensabile și obligatorii, deoarece permite efectuarea unui diagnostic diferențial cu diverse maladii, în special cele în care are loc afectarea unei articulații. Radiografia este necesară de a fi efectuată la articulațiile afectate cu scopul de a exclude alte patologii cum ar fi osteomielita sau artrita septică.

Diagnosticul diferențial al AJI forma oligoarticulară

1. Artrite infecțioase;
2. Artrite traumatice;
3. Sinovite cu corpuri străine;
4. Spondiloartropatii seronegative;
5. Osteocondrite;
6. Artrite hemofilice;
7. Tumori sinoviale.

AJI în asociere cu entezite este artrita în asociere cu cel puțin 2 din următoarele criterii: 1. durere în regiunea lombosacrală de tip inflamator sau sacroileita; 2. HLA-B27 pozitiv; 3. maladii cronice asociate cu HLA-B27 pozitiv la rudele de generația 1; 4. iridociclita anterioară, deseori asimptomatică; 5. debut la băieți în vârsta mai mare de 8 ani.

Clasificația Durban a AJI nu include în această formă de artrită artritele reactive, inclusiv sindromul Reiter și artrita din boala inflamatorie cronică a intestinului.

Criteriile de clasificare ILAR pentru artrita în asociere cu entezite

Definiția
Artrita și entezita Sau Artrita sau entezita în asociere cu 2 din următoarele criterii: Redoare sacroiliacă sau durere spinală inflamatorie Prezența HLA B27 Istoric familial la părinți sau frați/surori de maladii asociate cu HLA B27 Uveita anterioară care frecvent este asociată cu durere, hiperemie, fotofobie Debut la băieți după 8 ani
Criterii de excludere
Psoriazis confirmat de dermatolog inclusiv și la rude Prezența artritei sistemice

Debutul poate fi insidios, caracterizat prin dureri musculoscheletale intermitente, redoare în articulațiile periferice, în asociere cu entezite. La alți pacienți debutul poate fi acut de tip mono sau oligoarticular. Prezența entezitei este caracteristică la debutul bolii. Numărul articulațiilor afectate este de 4 sau mai puține, cu toate că 25% pot avea debut poliarticular. Sunt la fel prezente dureri costosternale, sternoclaviculare, sternomanubriene, care pot fi deseori violente și induc modificări în motilitatea toracică.

Complicațiile oculare în AJI în asociere cu entezite este caracterizată prin hiperemie, durere, fotofobie, este unilaterală, recurentă, rareori poate preceda implicațiile musculoscheletale. Implicațiile cardiovasculare sunt nespecifice, dar pot fi ocazional severe cu formarea insuficienței aortale grave. Rareori complicațiile cardiace pot preceda modificările sacroiliace.

Examinarea musculoscheletală poate fi divizată în 3 părți: examinarea entezelor, articulațiilor periferice, structurilor axiale. *Entezele* – anamneza minuțioasă, palpația ușoară poate detecta trecutul sau prezența entezitei. Vor fi examinate strict regiunea pateleii în pozițiile la ora 2, 6 și 10, tuberozitatea tibiei, tendonul Achille (regiunea plantară inclusiv), regiunea aderenței fasciei plantare la baza metatarsului. Durerile la fel pot fi confirmate prin palpația trohanteru-

lui, părții superior anterioare a spinei iliace, tuberosității ischiale. *Articulațiile periferice* – artrita este asimetrică cu implicarea extremităților inferioare. Este tipică afectarea articulațiilor intertarsale. Această tarsită este asociată cu durere, redoare, limitarea mișcărilor în încălțăminte. Deseori pot fi modificări în articulația metatarsofalangeală 1. *Structurile axiale* – implicarea articulațiilor axiale este centrală în SAJ. În cointeresarea sacroiliacă durerea poate fi detectată prin palpația directă a pelvisului sau efectuând testul Patrick (tabel). Examinarea părții lombare va fi îndreptată spre determinarea asimetriei în ortostatism (lordoza lombară, chifoza toracică). La fel este importantă efectuarea testului Schober.

Semnul	Articulația	Descrierea
Testul Patrick	Șold, articulația sacroiliacă	Pacient în decubit dorsal pune piciorul pe genunchiul contralateral și rotează șoldul în afară prin mișcarea genunchiului jos și lateral. Durerea în regiunea inghinală – afectarea șoldului. Articulația sacroiliacă poate fi comprimată prin împingerea simultană a genunchiului lateral flectat și a crestei iliace superioare contralaterale în jos.
Manevra Schober	Sacroiliacă, Lombară	Bolnavul se află în ortostatizm, se fixează cu pixul la nivelul L5 și 10cm deasupra, se cere bolnavului să se aplece cât mai mult cu genunchii întinși, se măsoară distanța dintre cele 2 semne care în normă va crește cu peste 5cm. Creșteri sub 5cm indică limitarea mobilității în regiunea sacroiliacă și lombară.

Alte măsurători care pot fi utilizate cu scopul obiectivizării consecințelor funcționale sunt:

1. distanța degete-sol care testează limitarea flexiei lombare;
2. măsurarea expansiunii inspiratorii – permite evaluarea interesării articulațiilor mici ale cutiei toracice (se apreciază diferența de perimetru toracic între expirația completă și inspirația profundă cu ajutorul bandei centimetrice plasate la nivelul spațiului 5 intercostal, normal >5cm);
3. distanța menton-stern – testează mobilitatea coloanei vertebrale cervicale în plan sagital;
4. distanța occipit-perete – măsoară gradul de protractare a capului.

Durerile lombare și redoarea sunt destul de rare la copiii mici și trebuie analizate cu atenție. În adolescență cu atenție vor fi eliminate bolile ortopedice, neoplazice și infecțiile.

Paraclinic această formă de AJI este caracterizată prin modificarea reacțiilor de fază acută, FR negativ, AAN negativ și HLA B 27 pozitiv. Majorarea

nivelului imunoglobulinelor reflectă gradul de inflamație umorală, iar deficitul selectiv de IgA este destul de rar.

Modificările radiologice includ sacroileita bilaterală, care poate fi determinată conform criteriilor New-York (radiologic în poziția anteroposterioară a pelvisului). Se recomandă utilizarea TC pentru detectarea eroziunilor subcondrale. RMN poate determina modificările precoce în ambele articulații sacroiliace și este cel mai sensibil indicator al inflamației articulare.

Prognostic. Prognosticul precoce este în general favorabil. Pe termen lung pot apărea alterări severe ale coloanei vertebrale și articulațiilor sacroiliace.

Artrita juvenilă psoriazică. Definiția și diagnosticul artritei juvenile psoriazice (AJP) a fost modificată considerabil în ultimii treizeci de ani. AJP prezintă unele dificultăți în diagnostic.

Artrita în cadrul AJP este inițial asimetrică, afectează predominant fetițele, interesează marile articulații, cu o durată de mai mult de 6 săptămâni.

Criteriile de diagnostic și clasificare pentru artrita juvenilă psoriazică (AJP)
Criteriile ILAR
Artrita și psoriazis Sau Artrita și următoarele 2 criterii: Dactilita Onicoliza sau unghii punctate Istoric familial pentru psoriazis sau psoriazis la rudele apropiate. <i>Criterii de excludere:</i> prezența factorului reumatoid, prezența artritei idiopatice juvenile forma sistemică, istoric familial de maladii asociate cu HLA B27, debut al artritei la băieții cu HLA B27 după vârsta de 6 ani.
Criteriile Vancouver
Definiția artritei juvenile psoriazice: artrita cu rash tipic psoriazic Sau Artrita în prezența la 3 criterii minore: Onicoliza sau unghii punctate Istoric familial pentru psoriazis sau psoriazis la rudele apropiate Dactilita Rash psoriazic. <i>Artrita juvenilă psoriazică probabilă:</i> artrita în asociere cu 2 criterii minore.

Sunt recunoscute două vârfuli de debut: la preșcolari (mai frecvent la fetițe) și vârsta de 10 ani. Spre deosebire de adulți, psoriazisul debutează înaintea artritei la majoritatea copiilor și debut simultan poate fi la mai puțin de 10% din copii. AJP nu este caracteristică la copii mai mici de 1 an. AJP frecvent debutează cu inflamația a câtorva articulații în primele 6 luni de la debut. Inițial prezintă dificultăți în diferențierea cu artrita idiopatică juvenilă forma

oligoarticulară. Criteriul de excludere a artritei idiopatice juvenile forma oligoarticulară ar fi implicarea la debutul AJP a articulațiilor mici și simetricitatea sindromului articular. Evoluția maladiei este caracterizată prin majorarea numărului de articulații afectate. Studiile longitudinale au demonstrat necesitatea diferențierii a 2 subgrupuri: 1. pacienții care în evoluție au implicare axială și sunt HLA B27 pozitivi și 2. pacienți cu afectare articulară periferică și sunt HLA B27 negativi.

Artrita predominant este asimetrică cu afectarea articulațiilor mari și mici. Articulația mai frecvent implicată în procesul patologic este genunchiul, dar AJP are o afinitate sporită la articulațiile mici ale pumnului și tălpii. Edemul unei mici articulații sau prezența dactilitei, în special al degetului este sugestivă pentru AJP. Articulațiile interfalangiene distale pot fi afectate la 29% copii cu AJP, dactilita – la 49%. Prezența dactilitei presupune implicarea tendoanelor, apariția nodulilor (au fost descrise la 14% copii cu AJP). Sacroileita ocupă un loc mai modest în prezentarea clinică a AJP. Este de reținut, că sacroileita poate fi unilaterală, uneori asimptomatică, adesea este afectat sectorul cervical al coloanei.

Modificările tegumentare sunt prezentate prin rashul tipic bine conturat, demarcat de țesutul sănătos, ocupă partea extensorie a brațului sau antebrațului, genunchiului sau articulațiilor interfalangiene. Această formă de afectare tegumentară, psoriazis vulgaris, este întâlnită la mai mult de 80% copii care au rash psoriazic al AJP. Mai rar pot fi întâlnite alte manifestări tegumentare: psoriazis flexural, psoriazis pustular, forma generalizată (psoriazis eritrodermic generalizat). La copiii mici rashul poate fi atipic și numai examinarea minuțioasă a părților dorsale ale corpului pot evidenția arii mici de afectare tegumentară. Este necesară diferențierea rashului psoriazic cu o multitudine de maladii, așa ca dermatita atopică, dermatita de contact, tinea corporis, pityriasis rosea, lupus discoïdal, micoze. Debutul manifestărilor tegumentare rareori coincide cu semnele articulare ale AJP. Aproximativ 25% copii cu AJP fără rash tegumentar psoriazic vor dezvolta rashul psoriazic timp de 2 ani de la debutul bolii.

Modificările patului unghial pot fi diverse în AJP. Cel mai tipic pentru AJP este pătarea unghiilor (aproximativ la o treime de pacienți), și mai puțin tipic – distrofia completă a unghiilor sau onicoliza. Pătarea unghiilor este caracteristică prin pete rotunde mici (0,5-1 mm în diametru), ușor detectate la lumină. Orizontal și nu longitudinal modificările unghiilor sunt asociate cu psoriazis.

AJP poate fi asociată cu uveita anterioară asimptomatică (15%-20% copii cu AJP) în asociere cu factorul antinuclear (ANA). Din aceste considerente toți copiii cu AJP necesită examinare periodică cu lampa cu fantă a fundului ochilor (cu o periodicitate de 6 luni).

Pentru AJP nu este caracteristică febra, dar unii copii pot prezenta acuze la inapetență, retard statural.

Nu sunt teste specifice pentru AJP. Majoritatea pacienților pot avea majoritatea reactanților de fază acută (VSH, PCR), anemie, trombocitoză. ANA pot fi pozitivi în 30%-60% cazuri de AJP. Factorul reumatoid este negativ.

Modificările radiologice la debutul bolii pot fi exprimate prin tumefierea țesuturilor moi în jurul articulațiilor. În evoluție poate apărea osteoporoza periarticulară, noi formațiuni periostale la falange (de obicei în cadrul dactilitei). Eroziunile sacroiliace nu sunt caracteristice pentru copii și osteoliza tipică pentru adulți este rară în copilărie. Radiologic elementele caracteristice sunt: asimetria sacroileitei, calcificarea părților moi paravertebrale și hiperostoza anterioară a corpurilor vertebrale (semne caracteristice mai mult pentru adulți).

Alte tehnici imagistice: RMN, scintigrafia cu Technetium 99m, ultrasonografia sunt folosite pentru demonstrarea prezenței entezitei.

În studiul asupra 63 copii cu AJP timp de 5 ani s-a demonstrat că 70% continuă să prezinte artrită activă și o treime au avut activitate limitată. Studiile la adulți au arătat că pacienții HLA B27 pozitivi și afectarea axială frecvent dezvoltă eroziuni. Sunt raportate cazuri de deces din motivele amiloidozei renale. În prezent se monitorizează influența metotrexatului și preparatelor biologic active asupra prognozei maladiei.

Alte artrite. Alte artrite includ copiii cu artrite cu persistență de 6 săptămâni de cauză necunoscută și care nu corespund criteriilor descrise mai sus sau întrunesc criterii pentru mai multe categorii. Este un fel de "gaură" unde sunt incluse artritele clasificarea cărora este dificil de interpretat. Pentru viitor, utilizând metode și tehnici noi de diagnostic unele forme vor fi definitive. În general pentru stabilirea unor forme de diagnostic de artrite juvenile necesită din partea medicului multă insistență și uneori de ce nu și curaj.

Examenul fizic

1. Determinarea stării generale cu evidențierea semnelor de pericol sau sistemice.
2. Evidențierea semnelor clinice comune de AJI:
febra (durata, timpul apariției, semnele pasagere febrei, maximul febrei);
artrita sau poliartralgia, inclusiv în sectorul cervical, articulațiile temporomandibulare, sectorului lombosacral, evidențierea atrofiei musculare, durerilor musculare.
3. Evidențierea semnelor clinice particulare de AJI:

√ Forma oligoarticulară persistentă și extensivă: aproximativ la o jumătate din numărul de pacienți cu această formă este afectată articulația genunchiului, urmată de articulația talocrurală; majoritatea copiilor prezintă acuze la durere, redoare matinală, dar există un grup de pacienți la care lipsesc aceste semne (aproximativ 25%); destul de frecvent se dezvoltă uveita anterioară; 20% copii pot dezvolta iridociclită (care de obicei este asimptomatică);

✓ Forma poliarticulară seronegativă: artrita este insidioasă și asimetrică; frecvent se afectează articulațiile mici inclusiv articulațiile interfalangiene distale; la 5% copii se poate dezvolta iridociclita;

✓ Forma poliarticulară seropozitivă: artrita este deseori insidioasă și simetrică cu afectarea articulațiilor mici ale pumnului; frecvent se afectează mai mult de 30 articulații; la debut poate fi febra; nu este caracteristică iridociclita;

✓ Forma în asociere cu entezite: prezența inflamației tendoanelor și/sau ligamentelor; entezita va fi definită în prezența durerii în 3 din 8 puncte de inserție tendinoasă la presiune digitală cu o forță de cel puțin 4kg (obligator presiunea se va efectua în următoarele zone: articulația sacroiliacă, polul inferior al patelei, tendonul Achilles, punctul de inserție al fasciei plantare la osul calcanean);

✓ Forma în asociere cu psoriazis: artrita este tipic asimetrică; în 15% se asociază cu iridociclita asimptomatică; copiii cu HLA-B27 pozitiv pot avea afectare axială similară spondilitei anchilozante; afectarea patului unghial; dactilita; psoriazis tegumentar.

4. Determinarea indicelui sau a scorului DAS 28 (*Disease Activity Score*)

$$DAS28 = 0,56 \cdot \sqrt{NAD28} + 0,28 \cdot NAT28 + 0,7 \cdot \ln VSH + 0,014 \cdot EGB$$

Notă: NAD – numărul articulațiilor dureroase; NAT – numărul articulațiilor tumefiate; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor; Ln – logaritmul natural; EGB – evaluarea globală a activității bolii de pacient după scala vizuală analogă de 100 mm.

Valoarea $DAS > 5,1$ corespunde activității înalte; $DAS < 3,2$ – activității moderate sau minimale; $DAS < 2,6$ corespunde remisiunii maladiei.

Pentru evaluarea eficienței terapiei remisive în AJI pot fi utilizate criteriile EULAR a indicelui DAS .

Criteriile scorului DAS pentru aprecierea terapiei remisive eficiente

Inițial DAS	Reducerea DAS în timpul tratamentului remisiv		
	>1,2	>0,6 <1,2	<0,6
DAS <2,6	Satisfăcător	Moderat	Absentează
DAS > 3,2 <	Moderat	Moderat	Absentează
DAS >5,1	Moderat	Absentează	Absentează

5. Determinarea parametrilor de eficacitate a tratamentului în conformitate cu cerințele ACRpedi:

- ✓ Numărul articulațiilor active;
- ✓ Numărul articulațiilor cu limitarea funcției;
- ✓ VSH sau PCR;
- ✓ Evaluarea globală a bolii de către medic și pacient după SVA de 100 mm;
- ✓ Determinarea capacității funcționale după chestionarul CHAQ.

Indicele ACR pedi 30, 50, 70 este indicatorul ameliorării cu 30, 50 sau 70% de la valorile inițiale a cel puțin 3 din 6 parametri cu admiterea agravării cu 30% nu mai mult de 1 parametru. Lipsa eficacității tratamentului se constată în cazul lipsei ameliorării cu 30% a parametrilor de eficacitate ACRpedi timp de 3 luni.

6. *Aprecierea capacității funcționale după Steinbrocker*

Se va efectua cu determinarea a 4 clase funcționale (după Steinbrocker): *clasa I* (bolnavul poate efectua toate activitățile); *clasa II* (activitatea zilnică este efectuată cu unele limitări din cauza durerii și reducerii mobilității articulare); *clasa III* (activitatea limitată exclusiv la activitatea casnică și autoîngrijire); *clasa IV* (copil ținut la pat sau la scaun cu roțile și nu se poate autoîngriji).

7. *Radiografia osteo-articulară*

Radiografiile osteo-articulare au ca scop evidențierea următoarelor modificări: tumefierea părților moi, osteoporoza juxtaarticulară, îngustarea spațiului articular, eroziuni marginale, deformare/dezaxare articulară, anchiloză articulară. Stadializarea anatomică radiologică a manifestărilor articulare a fost efectuată după Steinbrocker: *Stadiul I* (tumefacția părților moi, ușoară lărgire a spațiului articular și semne de osteoporoză periarticulară); *Stadiul II* (cele anterioare plus osteoporoză difuză și tulburări de creștere segmentară); *Stadiul III* (diminuarea spațiului articular, eroziuni ale osului subcondral); *Stadiul IV* (destrucții cartilajinoase și osoase, anchiloză osoasă sau fibroasă, deformări articulare, poziții vicioase, subluxații).

8. *Scintigrafia scheletală* poate fi efectuată în secția de medicină nucleară cu Gamma-camera "Diacan-Siemens" în regim corp integru cu technetium 99m medronat (radionucleid cu afinitate pentru os), doza iradiere fiind 50,0 mZv. Metoda folosită presupune administrarea i.v. de technetium 99m. În condiții normale apare o absorbție osoasă omogenă și simetrică de slabă intensitate a traserului. Absorbția crescută cu intensitate omogen crescută față de zonele de referință poate fi interpretată ca proces inflamator. Fixarea de technetium 99m pe schelet are loc în 2 etape: rapidă – acumularea marcată a izotopului în spațiul extracelular din zona lezată; lentă – preparatul este concentrat treptat de către țesutul osteoid imatur.

9. *RMN reprezintă "standardul de aur"* deoarece celelalte investigații radiologice (scanarea izotopică, densitometria DEXA etc.) oferă date nespecifice. RMN evaluează osul, cartilajul, tendoanele, ligamentele și sinoviala, fiind o investigație eficient predictivă pentru leziunile articulare progresive. Edemul osos și eroziunile vizibile la RMN sunt predi-

citve pentru eroziunile radiologice (acestea sunt acceptate ca “marker” pentru evoluția progresivă a bolii).

10. *Examinarea oftalmologică* include aprecierea acuității vederii, biomicroscopia minuțioasă și examinarea părții posterioare a ochiului, deasemenea interogarea despre prezența sau absența senzației de uscăciune oculară. Uveita poate fi diagnosticată pozitiv în prezența a trei sau mai multe celule în camera anterioară sau dacă pacienții primesc tratament pentru uveită sau sunt prezente ambele aceste condiții. Uveita asimptomatică poate fi determinată ca uveita cronică anterioară cu o persistență de mai multe luni sau ani cu semne minimale sau fără simptome. Uveita cronică anterioară poate fi depistată numai în urma examinării biomicroscopice atente. Uveita acută anterioară poate fi definită ca uveita cu hiperemie, durere care apare în 4 sau 6 săptămâni cu tratament topic.

11. *Ultrasonografia articulară*. Modalitățile de imagistică, cum ar fi ultrasonografia (USG), sunt dezvoltate în urmărirea identificării sinovitelor clinice și subclinice. USG a demonstrat a fi valoroasă în detectarea sinovitelor subclinice. Astfel, identificarea timpurie a sinovitei la copii ar putea permite eventual un tratament mai timpuriu, chiar agresiv, cu scopul de a reduce daunele pe termen lung, pe baza dovezilor că un interval mai scurt între debutul simptomelor și începutul tratamentului este asociat cu un rezultat terapeutic favorabil la copii cu AJI.

Diagnosticul diferențial

În funcție de prezentarea clinică, varianta evolutivă este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu eliminarea altor cauze de artrite la copii:

Forma oligoarticulară: artrita septică, artrita reactivă, sinoviita cauzată de corp străin, sinoviita vilonodulară, malformații arterial-venoase, hemofilia, traumatism, boala Lyme, leucemia, artrita de geneză tuberculoasă, sarcoidoza;

Forma poliarticulară: maladii difuze ale tesutului conjunctiv, limfoame, leucemia, sinoviita postvirală trenantă, spondiloartropatia seronegativă, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, artritele din boli inflamatorii intestinale, boala Lyme, sarcoidoza, sindroame sinovitiice hipertrofice familiale și mucopolizaharidoza;

Forma în asociere cu entezite: AJI forma sistemică, psoriazisul, maladii cronice inflamatorii intestinale, sarcoidoza, artrita reactivă;

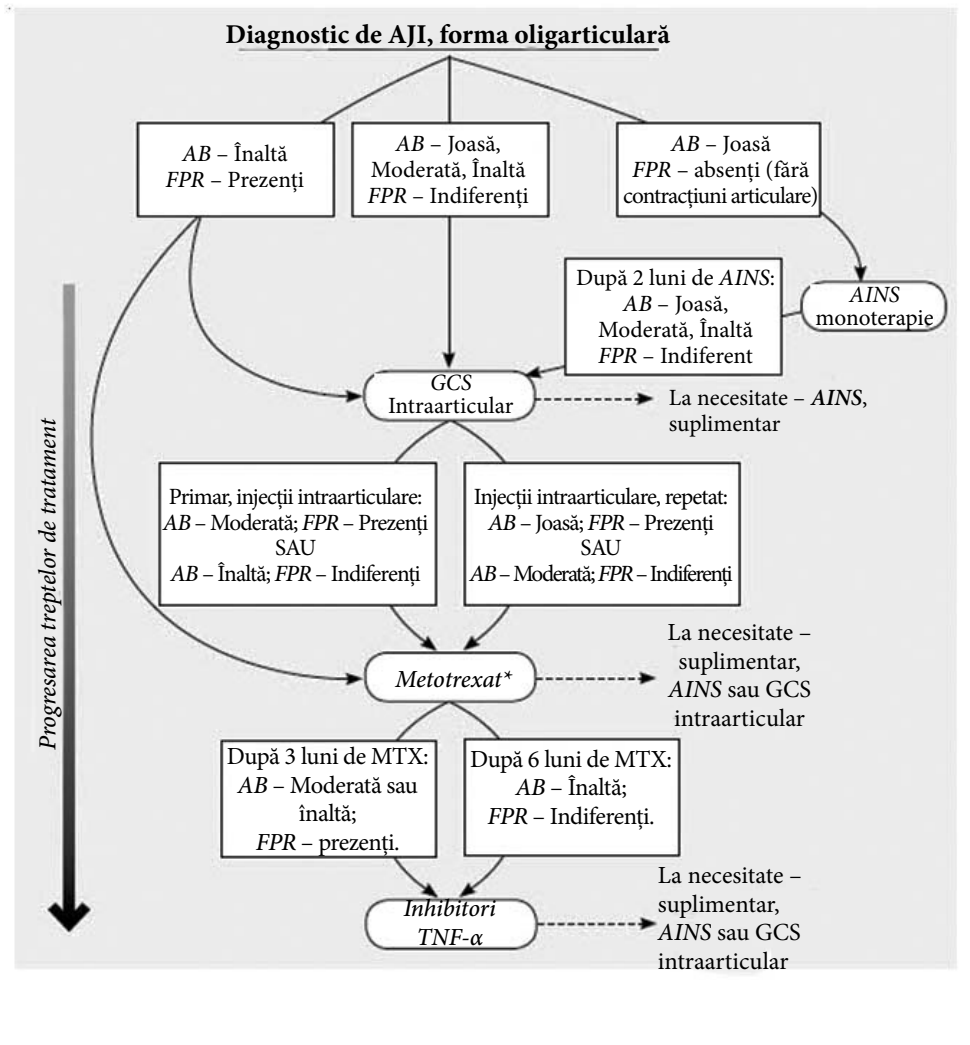
Forma în asociere cu psoriazis: maladii cronice inflamatorii intestinale, sarcoidoza, artrita reactivă.

Aprecierea factorilor de prognostic rezervat

Forma clinică a AJI	Factorii de prognostic rezervat
Forma oligoarticulară	<i>Prezența cel puțin a unui factor:</i> Artrita coxofemurală sau afectarea porțiunii cervicale a coloanei vertebrale Afectarea talocrurală sau radiocarpiană și reactanți de fază acută elevați îndelungat Modificări radiologice (eroziuni sau îngustarea spațiului articular)
Forma poliarticulară	<i>Prezența cel puțin a unui factor:</i> Artrita coxofemurală sau afectarea porțiunii cervicale a coloanei vertebrale FR pozitiv sau anticorpii anti-CCP Modificări radiologice (eroziuni sau îngustarea spațiului articular)
Forma sistemică, cu modificări sistemice active (și fără artrită activă)	Durata de 6 luni a activității înalte a bolii, manifestată prin: febră, reactanții de fază acută crescuți sau necesitatea tratamentului cu GCS sistemici.
Forma sistemică, cu artrită activă (și fără modificări sistemice)	<i>Prezența cel puțin a unui factor:</i> Artrita coxofemurală Modificări radiologice (eroziuni sau îngustarea spațiului articular)
Prezența sacroileitei active	Modificări radiologice ale oricărei articulații (eroziuni sau îngustarea spațiului articular)

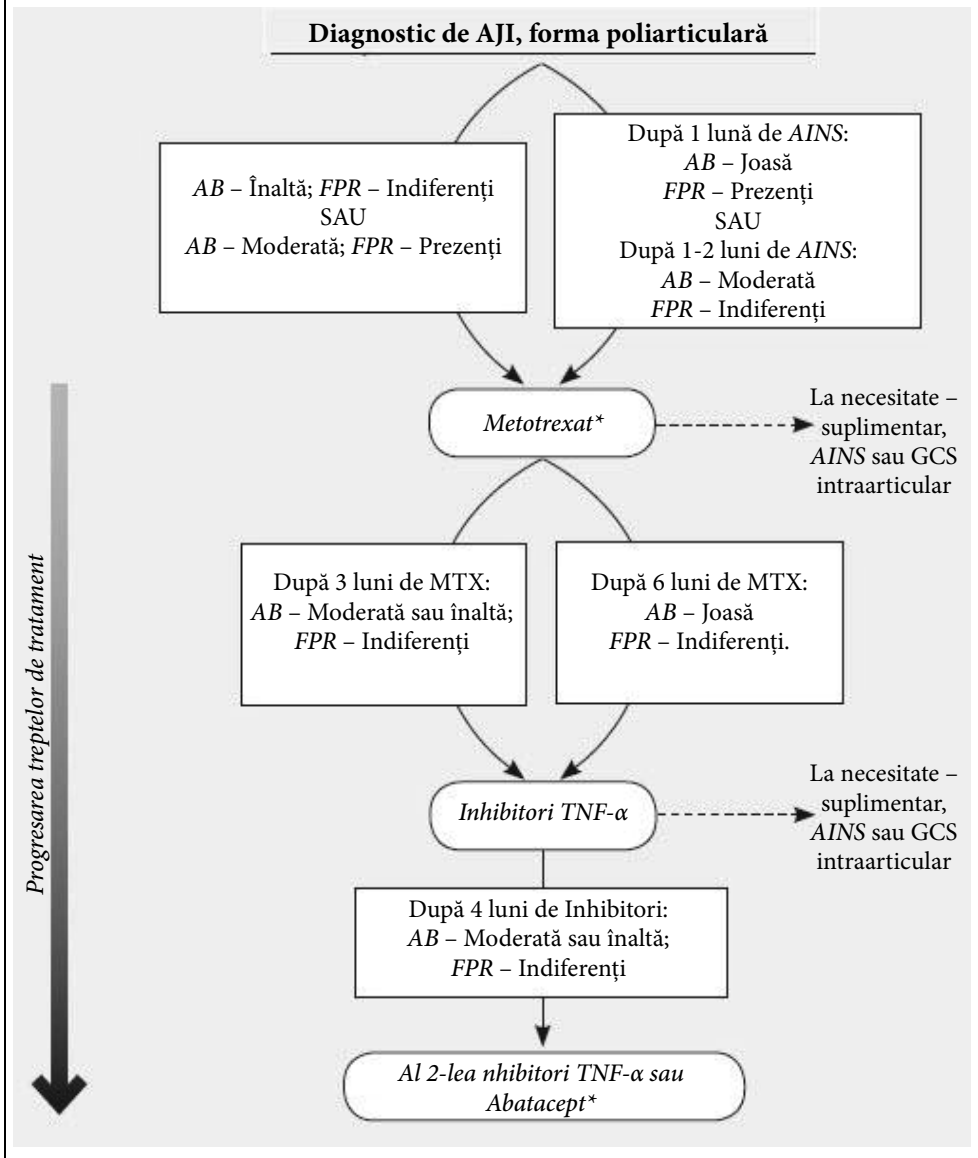
Aprecierea activității**1. Forma oligoarticulară**

Aprecierea activității bolii:		
Activitatea joasă a bolii (prezența obligatorie a tuturor criteriilor)	Activitatea moderată a bolii (nu se include în criteriile de activitate joasă sau înaltă a bolii)	Activitatea înaltă a bolii (prezența a cel puțin 3 criterii)
Cel puțin 1 articulație implicată	Cel puțin 1 criteriu mai mare decât criteriile	Mai mult de 2 articulații implicate
Valori normale ale VSH sau PCR	enumerare pentru activitatea joasă a bolii	VSH sau PCR mai mari de 2 ori decât valoarea limită
Aprecierea globală a activității bolii de către medic <3 din 10	ȘI Mai puțin de 3 criterii din criteriile	Aprecierea globală a activității bolii de către medic ≥7 din 10
Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte <3 din 10	enumerare pentru activitatea înaltă a bolii	Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte ≥4 din 10

Recomendări terapeutice:**2. Forma poliarticulară****Aprecierea activității bolii:**

Aprecierea activității bolii:		
Activitatea joasă a bolii (prezența obligatorie a tuturor criteriilor)	Activitatea moderată a bolii (nu se include în criteriile de activitate joasă sau înaltă a bolii)	Activitatea înaltă a bolii (prezența a cel puțin 3 criterii)

≤4 articulații afectate	Cel puțin 1 criteriu mai mare decât criteriile enumerate pentru activitatea joasă a bolii ȘI Mai puțin de 3 criterii din criteriile enumerate pentru activitatea înaltă a bolii	≥8 articulații implicate
Valori normale ale VSH sau PCR		VSH sau PCR mai mari de 2 ori decât valoarea limită
Aprecierea globală a activității bolii de către medic <4 din 10		Aprecierea globală a activității bolii de către medic ≥7 din 10
Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte <2 din 10		Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte ≥5 din 10

Recomendări terapeutice:

3. Forma sistemică, cu modificări sistemice (și fără artrită activă)

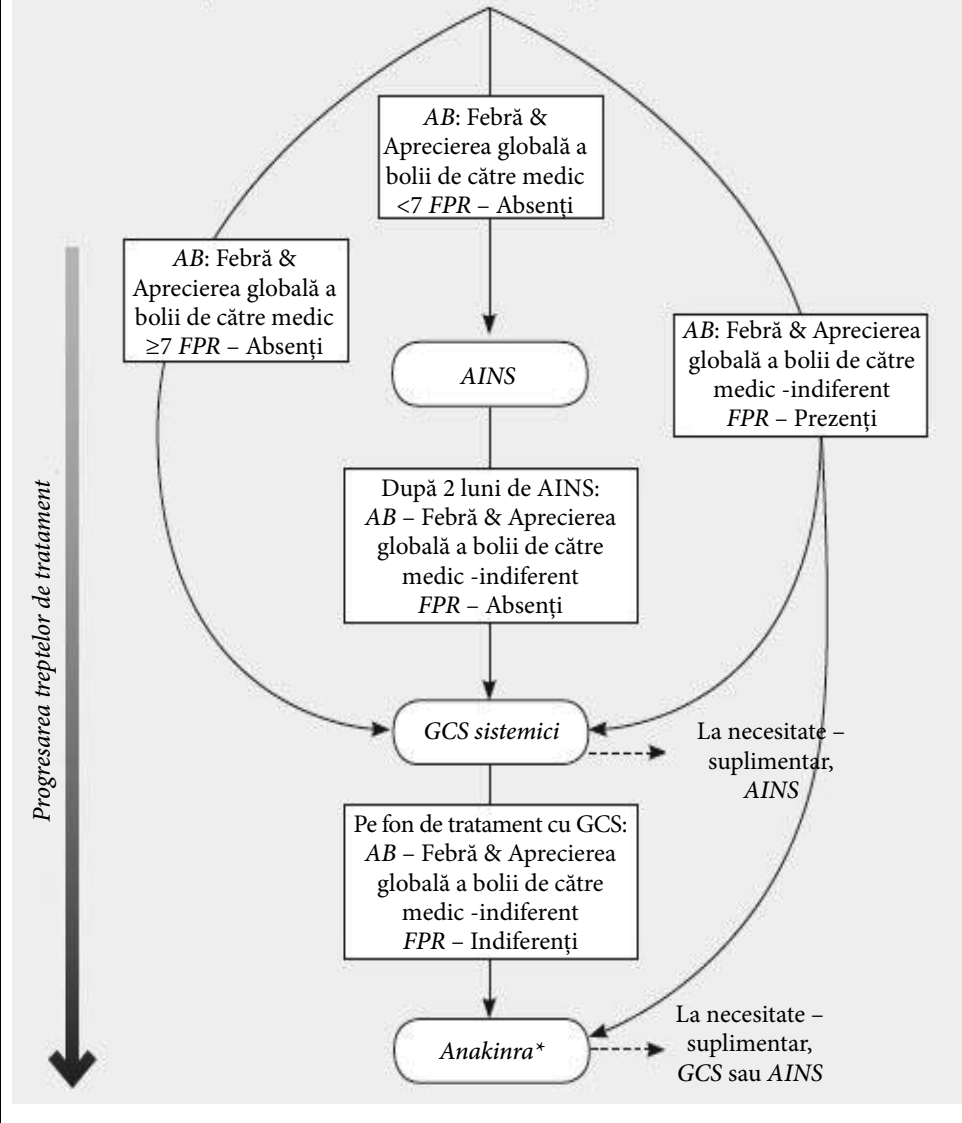
Aprecierea activității bolii:

Febră activă ȘI Aprecierea globală a activității bolii de către medic <7 din 10

Febră activă ȘI modificări sistemice ale activității înalte a bolii (ex.: serozită semnificativă) ce determină Aprecierea globală a activității bolii de către medic ≥7 din 10

Recomendări terapeutice:

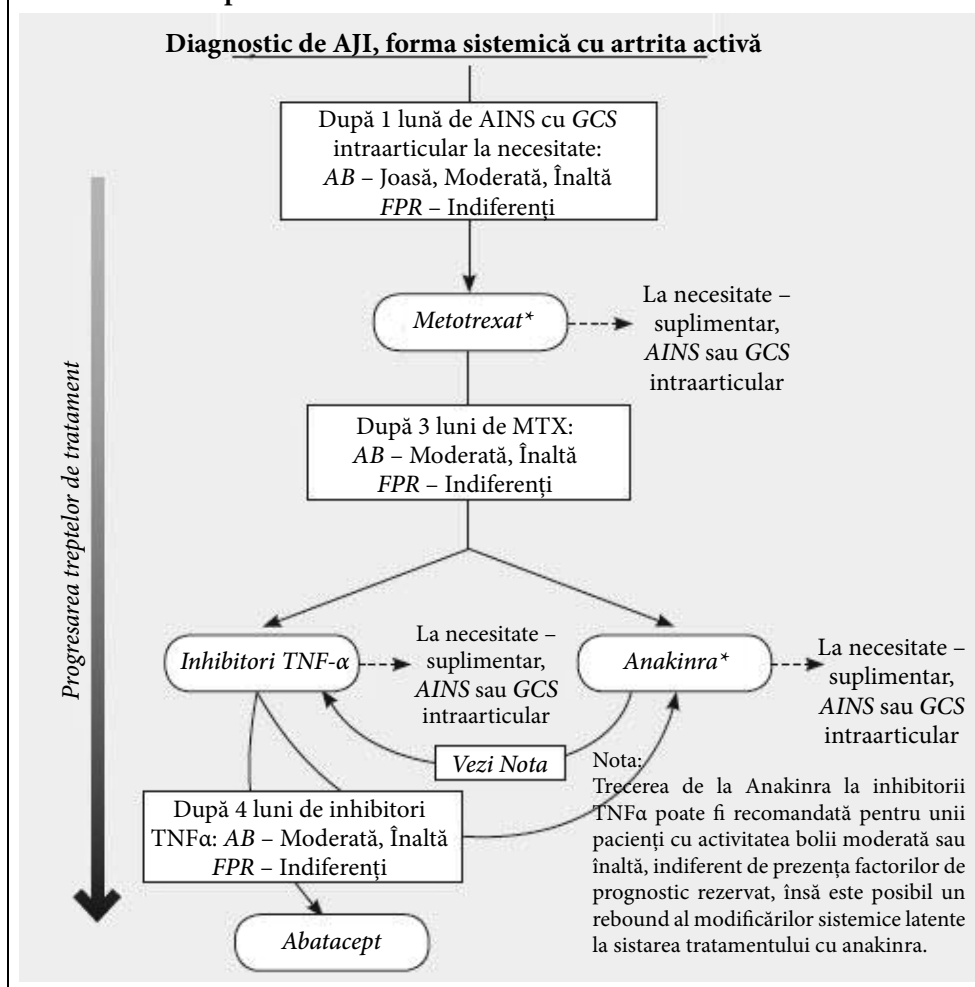
Diagnostic de AJI, forma sistemică cu modificări sistemice



4. Forma sistemică, cu artrită activă (și fără modificări sistemice)

Aprecierea activității bolii:		
Activitatea joasă a bolii (prezența obligatorie a tuturor criteriilor)	Activitatea moderată a bolii (nu se include în criteriile de activitate joasă sau înaltă a bolii)	Activitatea înaltă a bolii (prezența a cel puțin 3 criterii)
≤4 articulații afectate	Cel puțin 1 criteriu mai mare decât criteriile enumerate pentru activitatea joasă a bolii ȘI Mai puțin de 3 criterii din criteriile enumerate pentru activitatea înaltă a bolii	≥8 articulații afectate
Valori normale ale VSH sau PCR		VSH sau PCR mai mari de 2 ori decât valoarea limită
Aprecierea globală a activității bolii de către medic <4 din 10		Aprecierea globală a activității bolii de către medic ≥7 din 10
Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte <2 din 10		Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte ≥5 din 10

Recomandări terapeutice:



Principiile generale de tratament

Tratamentul AJI constituie baza abordării terapeutice a AJI și cuprinde următoarele scopuri: micșorarea simptomatologiei bolii (asteniei, durerii, tumefierii și limitării mișcării articulare); prevenirea distrucțiilor articulare; păstrarea calității vieții; obținerea remisiei maladiei. Pentru obținerea acestor scopuri se vor utiliza următoarele remedii medicamentoase: AINS, medicația steroidiană, tratamentul de fond, tratamentul biologic, tratamentul nonfarmacologic și chirurgical.

Pentru fiecare caz de AJI este necesară stabilirea unui plan individual de tratament. Scopul final al tratamentului este inducerea unei remisii complete sau de lungă durată, reducând activitatea bolii, menținând calitatea vieții și încetinind evoluția leziunilor articulare.

Tratamentul medicamentos al AJI

1. Forma oligoartriculară: aproximativ $\frac{1}{3}$ din pacienți cu această formă sunt respondenți la inițierea tratamentului cu AINS (vezi algoritmul). Dacă timp de 4-6 săptămâni de tratament cu AINS nu se obține ameliorarea sau pacientul s-a prezentat deja cu contractura flexorie, se va recurge la administrarea steroizilor intraarticular. Pacienții nonrespondenți la glucocorticosteroizi sau cu oligoartrita extensivă vor fi tratați în corespundere cu cerințele pentru forma poliarticulară.

2. Forma poliarticulară:

AINS;

Intraarticular glucocorticosteroizi;

Metotrexat - 12-15 mg/m² pe săptămână cu majorare în caz de lipsa efectului până la 15 mg/m² pe săptămână timp de 3 luni (de preferință subcutanat sau intramuscular); alternativa metotrexatului este sulfasalazina sau leflunomida;

în caz de înrăutățire a stării și ineficiența metotrexatului doza de MTX se va majora până la 20-25 mg/m² pe săptămână;

în caz de lipsa eficacității sau apariția reacțiilor adverse timp de 3 luni – tratament combinat cu leflunomidă 0,6 mg/kg sau monoterapie cu leflunomidă în aceeași doză; lipsa eficacității timp de 3 luni - se va iniția tratament cu inhibitorii TNF-alfa sau inhibitor IL-6 (tocilizumab).

Tratament biologic - la indicații speciale și cu respectarea strictă a cerințelor includerii în tratament biologic: Tocilizumab 8 mg/kg intravenos în combinație cu MTX.

3. Forma în asociere cu entezite: se recomandă sulfasalazina (în special la băieți după vârsta de 6 ani) în asociere cu AINS.

4. Forma în asociere cu psoriazis: nu sunt date bazate pe studii randomizate referitor la tratamentul acestei forme de AJI, dar se recomandă tratamentul în corespundere cu forma de artrită (oligoartrită, poliartrită, în asociere cu entezite).

Tratamentul AJI

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

Sunt indicate la debutul bolii în forma oligoarticulară, la introducerea noului preparat de remisiune, în cazul persistenței semnelor clinice de sinovită acută.

Obligatoriu:

- **Naproxen** (7,5-15 mg/kg/zi), de 2 ori *sau*
- **Ibuprofen** (40 mg/kg/zi), de 3 ori (nu se va depăși 600 mg/zi), *sau*
- **Diclofenac** (1-3 mg/kg/zi), de 2 ori (nu se va depăși 150 mg/zi), *sau*
- **Meloxicam** (pacienți mai mari de 15 ani) 0,15–0,2 mg/kg/24de ore, 1-2 prize, *sau*
- **Piroxicam** (pacienți mai mari de 12 ani) 0,3–0,6 mg/kg/24ore, 1-2 prize.

Notă: Monitorizarea reacțiilor adverse la tratament cu AINS – grețuri, vome, dispepsie, diaree, constipații, ulcer gastric, majorarea transaminazelor, hematurie, cefalee, micșorarea trombocitelor, fotosensibilitate. Pacienții cu tratament cronic cu AINS (mai mult de 3-4 săptămâni) în mod obligatoriu – monitorizarea hemogramei, creatininei, transaminazelor, ureei și la indicații speciale EGDS.

Așadar, indicațiile principale ale AINS în AJI ar putea fi următoarele:

- în stadiul precoce al bolii cu evoluție ușoară (afectarea până la 6 articulații, absența eroziunilor costale, seronegativitate, VSH și PCR în limitele normale). În așa cazuri ar fi posibilă o cură de tratament de până la 3 luni de AINS sau asocierea AINS cu corticosteroizi;

- în caz de inițiere a tratamentului cu un alt preparat al medicației de fond ar putea fi utilă administrarea lor timp de 2-12 săptămâni. Scopul acestui tratament constă în reducerea simptomatologiei până va începe acțiunea medicației de fond;

- dacă pe fondalul terapiei de fond se mențin unele simptome (durere, edemațierea articulațiilor, redoarea matinală) și în același timp nu sunt indicații pentru modificarea medicației de fond prin creșterea dozei sau schimbarea unui preparat cu altul.

Preparate de remisiune

- **Metotrexat** 10-15 mg/m²/săptămână, doza săptămânală; oral sau subcutanat (dozele mari trebuie indicate parenteral). Opțional – acid folic (5 mg/săptămână sau 1 mg zilnic). Hemograma și transaminazele vor fi monitorizate de 2 ori pe lună în timpul tratamentului cu metotrexat.

- **Sulfasalazina** 40-60 mg/kg în 3-4 prize, după mese, nu se va depăși 2 g/zi.

- **Hidroxiclorochina** 5-7mg/kg/zi

Criterii de includere a pacienților la tratament biologic:

Forma sistemică, forma poliarticulară (seronegativă sau pozitivă)

Criteria de neeficacitate a tratamentului cu metotrexat:

Lipsa răspunsului clinic și paraclinic la tratament cu metotrexat în doza de 20 mg/m² pe săptămână timp de ultimele 3 luni; mai mult de 5 articulații active și mai mult de 3 articulații cu limitarea funcției plus durere; boala este controlată numai cu steroizi în doze mai mari de 0,25 mg/kg zilnic în ultimele 6 luni.

Criteria de excludere a pacienților din grupul de tratament biologic:

Infecții active, tuberculoza, septicemia, malignități, imunodeficiențe.

Notă:

1. În cazul rezistenței la tratament sau într-o evoluție atipică a bolii, se va efectua reevaluarea pacientului în vederea prezenței infecției, sindromului de activare macrofagală sau a altor maladii inflamatorii, așa ca vasculitele sistemice.

2. La inițierea tratamentului se indică teste hepatice (ALT, AST, fosfataza alcalină, proteinele serice, serologia pentru virusurile hepatice B și C).

3. La creșterea persistentă a valorilor ASAT, infecție cronică cu VHB sau cu VHC se recomandă elastografia ficatului sau puncția hepatică.

4. Monitorizarea obligatorie a nivelului AST, ALT, albumină, timolol, fosfataza alcalină, ureea, creatinina la fiecare 4-8 săptămâni.

La pacienții cu teste hepatice anormale și cu refuz la elastografia ficatului sau puncție.

• **Tocilizumab** – grupa farmacoterapeutică: imunodepresoare, inhibitori de interleukină. Mecanismul de acțiune – Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6 (sIL-6R și mL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R și mL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T și B, monocite și fibroblaste. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză și neoplazii.

La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mică de 30 kg. Doza trebuie calculată la fiecare administrare, pe baza greutății corporale a pacientului. O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutății corporale a pacientului pe parcursul timpului.

Datele disponibile arată că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reconsiderată la un pacient care nu manifestă nicio îmbunătățire în acest interval de timp.

Mod de administrare - La pacienții cu AJIs și AJIp, după diluare, tocilizumab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră. Pacienții cu AJIs și AJIp cu greutate ≥ 30 kg tocilizumab trebuie diluat până la un volum final de 100 ml, cu o soluție sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), respectând tehnica aseptică. Pacienții cu AJIs și AJIp cu greutate < 30 kg tocilizumab trebuie diluat până la un volum final de 50 ml, cu o soluție sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), respectând tehnica aseptică.

Contraindicații - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, infecții active, severe.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune - Administrarea concomitentă a unei doze unice de tocilizumab 10 mg/kg cu metotrexat 10-25 mg, o dată pe săptămână, nu are un efect semnificativ asupra expunerii la MTX. Analizele farmacocinetice populaționale nu au identificat vreun efect al MTX, al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumabului. Exprierea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamația cronică. Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenți de citokine, cum este tocilizumab. Efectul tocilizumabului asupra activității CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului lung de înjumătățire ($t_{1/2}$) prin eliminare.

Eficacitatea tocilizumabului în tratamentul AJIs active a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, controlat placebo, cu grup paralel, cu două brațe de studiu. Pacienții incluși în studiul clinic au avut o durată a bolii totală de cel puțin 6 luni și boală activă, dar nu au prezentat o acutizare a bolii care să necesite doze de corticosteroizi mai mari decât echivalentul a 0,5 mg/kg prednison. Pacienții (tratați cu sau fără MTX) au fost randomizați (tocilizumab:placebo = 2:1) în unul sau două grupuri de tratament, 75 de pacienți au primit perfuzie cu tocilizumab la interval de două săptămâni, 8 mg/kg pentru pacienții ≥ 30 kg sau 12 mg/kg pentru pacienții < 30 kg și 37 de pacienți au fost repartizați pentru a primi perfuzie cu placebo la interval de două săptămâni. Scăderea treptată a dozei de corticosteroid a fost permisă din săptămâna 6 pentru pacienții care au obținut un răspuns ACR 70 în AJI. După 12 săptămâni sau în momentul ieșirii din studiu, din cauza agravării bolii, pacienții au fost tratați în faza deschisă a studiului conform dozajului corespunzător greutății.

Răspuns clinic - Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care realizează o îmbunătățire de cel puțin 30% în grupul principal cu AJI a ACR (răspuns ACR30 în AJI) în săptămâna 12 și absența febrei (nicio înregistrare a temperaturii $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ în ultimele 7 zile). Un procent de 85% (64/75) de pacienți tratați cu tocilizumab și 24,3% (9/37) de pacienți tratați cu placebo au obținut acest criteriu final de evaluare. Între aceste procente au fost diferențe semnificative mari.

Golimumab – anticorp monoclonal, sursă umană, ținta – TNFa, calea de administrare – injecție subcutanată, formula C6530H10068N1752O2026S44, masa moleculară – 147 kg/mol.

Grupă farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α).

Mecanism de acțiune - Golimumab este un anticorp monoclonal uman care formează cu mare afinitate complexe stabile atât cu forma solubilă, cât și cu cea transmembrantară bioactivă a TNF- α uman, împiedicându-l astfel pe acesta să se lege de receptorii specifici.

Anticorpul a fost izolat dintr-o clonă hibridomă produsă de șoareci transgenici imunizați cu TNFa uman. Clona care secretă golimumab a fost selectată după ce a fost testată pentru lanțurile ușoare și grele umane și legarea TNFa. Produsul comercial este produs într-o linie celulară recombinată cultivată prin perfuzie continuă.

Studiile clinice controlate randomizate, dublu-orb, la pacienții cu poliartrită reumatoidă au arătat că golimumab în asociere cu metotrexat a fost mai eficient decât metotrexatul în monoterapie.

Golimumab administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice poliarticulare la copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg, care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX.

S-a demonstrat că Golimumab determină scăderea progresiei afectării articulațiilor extremităților, măsurată prin metode radiologice, la pacienți cu subtipurile poliarticulare simetrice ale afecțiunii și ameliorează capacitatea fizică.

Doze - în artrita juvenilă idiopatică poliarticulară Golimumab 50 mg se va administra o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg. Datele disponibile sugerează faptul că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în decursul a 12 până la 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată la copiii care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

Omiterea unei doze. Dacă un pacient uită să își injecteze Golimumab la data planificată, doza omisă va trebui să fie injectată imediat după ce pacientul își aduce aminte. Pacienții trebuie instruiți să nu își injecteze o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Doza următoare va trebui administrată conform următoarelor instrucțiuni:

- dacă administrarea a întârziat cu mai puțin de 2 săptămâni, pacientul trebuie să-și injecteze doza omisă și să-și urmeze apoi schema terapeutică inițială.
- dacă administrarea a întârziat cu peste 2 săptămâni, pacientul trebuie să-și injecteze doza omisă și, de la data acestei injectări, trebuie stabilită o nouă schemă terapeutică.

Mod de administrare. Golimumab este destinat administrării subcutanate.

Contraindicații - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți; Tuberculoza activă (TBC) sau alte infecții severe cum ar fi sepsisul și infecțiile oportuniste; Insuficiența cardiacă moderată sau severă (clasa III/IV NYHA).

Siguranța golimumab a fost studiată într-un studiu de fază III la 173 pacienți cu AJIp, cu vârsta de 2 până la 17 ani. Perioada medie de urmărire a fost de aproximativ doi ani. În acest studiu, tipul și frecvența evenimentelor adverse raportate au fost, în general, similare celor observate în studiile efectuate la adulți cu AR.

Efecte farmacodinamice. S-a demonstrat că legarea TNF uman de către golimumab neutralizează expresia moleculei de adeziune E-selectină la suprafața celulară, efect indus de către TNF- α . De asemenea, neutralizează expresia moleculei de adeziune pentru celula vasculară (VCAM)-1 și a moleculei intercelulare de adeziune (ICAM)-1 de către celulele endoteliale umane. In vitro, golimumab a inhibat și secreția indusă de TNF a interleukinelor IL-6, IL-8 și a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofagi (GM-CSF) la nivelul celulelor endoteliale umane. S-a constatat ameliorarea nivelului de proteină C reactivă (PCR) comparativ cu grupurile placebo, iar tratamentul cu golimumab a dus la o scădere semnificativă față de valorile inițiale a valorilor serice de IL-6, ICAM-1, matrix-metaloproteinază (MMP)-3 și a factorului de creștere vascular endotelial (VEGF), comparativ cu tratamentul de control. În plus, valorile de TNF-a au fost scăzute la pacienții cu poliartrită reumatoidă și spondilită anchilozantă, iar valorile de IL-8 au fost scăzute la pacienții cu artrită psoriazică. Aceste modificări s-au observat la prima evaluare (săptămâna 4) după prima administrare a golimumab și s-au menținut, în general, până în săptămâna 24.

Tratamentul nonfarmacologic al AJI

La recomandări speciale:

Tratamentul chirurgical

• În cazul artritei localizate care nu se supune tratamentului medicamentos – sinovectomia urmată de infiltrare cu glucocorticosteroizi.

Notă: Suportul anesteziologic va lua în considerație posibilă implicare în procesul autoimun a articulațiilor temporomandibulare sau a altor artrite ale sectorului cervical (dificultăți în intubație, risc de cvadriplegie).

Tratamentul de reabilitare

• Reabilitarea reprezintă cheia succesului în cazul artritei persistente: se va utiliza terapia intensivă cu remedii fizice, terapia ocupațională, crioterapia.

• Terapia fizică și ocupațională trebuie inițiată precoce prin proceduri fizice în toate formele de boală, împreună cu cea medicamentoasă și/sau alte modalități terapeutice.

• Elaborarea programului de gimnastică curativă la domiciliu, protecția arti-

culară habituală, coordonarea tratamentului ocupațional cu programul școlar.

Reabilitarea psihologică pentru pacienți și pentru părinți, pedagogi; acordarea asistenței educaționale părinților, suport psihosocial. Se recomandă tehnici cognitiv comportamentale care reduc intensitatea durerii, redau încredere în sine, sporesc speranța vindecării.

Complicațiile tipice ale AJI:

- Sindrom de activare a macrofagilor.
- Amiloidoză.
- Osteoporoză.
- Retard fizic.
- Scolioza.
- Probleme psihosociale, depresie, anxietate.
- Disabilitate.
- Contracturi articulare.
- Micșorarea acuității vizuale, cecitate.
- Colaps vertebral.
- Nanism.
- Pubertate întârziată.
- Infecții intercurrente frecvente.
- Toxicitate la agenți terapeutici.
- Pericardita cu risc de tamponadă.

Supravegherea pacienților cu AJI

• Pe parcursul spitalizării zilnic se va monitoriza temperatura corpului, frecvența respiratorie, pulsul, tensiunea arterială, statusul articular, durata redorii matinale, numărul de articulații dureroase și tumefiate.

- Periodic la intervale de 3-6 luni:
 - ✓ intensitatea durerii după SVA;
 - ✓ durata redorii matinale în minute;
 - ✓ numărul de articulații dureroase și tumefiate;
 - ✓ capacitatea funcțională articulară;
 - ✓ determinarea indicelui DAS28;
 - ✓ greutatea, înălțimea;
 - ✓ hemograma;
 - ✓ proteina C-reactivă;
 - ✓ examinarea oftalmologică cu lampa cu fantă.
- Periodic, o dată în an:
 - ✓ radiografia articulară;
 - ✓ osteodensitometria.

DERMATOMIOZITA JUVENILĂ

Dermatomiozita juvenilă, cea mai frecventă miozită inflamatorie în copilărie, este vasculopatie sistemică cu manifestări cutanate caracteristice și miozită cu zone focale. Prezentarea DMJ este deosebită prin modificările tegumentare și musculare. DMJ se deosebește de DM adultului prin vasculopatie sistemică neasociată cu malignitate, poate fi în cadrul altor maladii difuze ale țesutului conjunctiv și după câțiva ani se poate induce o remisiune prelungită. Dermatomiozita juvenilă este o afecțiune sistemică caracterizată prin inflamația nonsupurativă acută sau cronică a mușchilor striati și a tegumentului.

Informația epidemiologică: boala este rară, incidența estimată este de 0,5-8,4/million, incidența anuală a dermatomiozitei juvenile 0,4 la 100 000 copii, cu o rată mai mare a incidenței la copiii afro-americieni - 2,1 la 100 000. Vârsta la debut: 5 - 14 ani; media vârstei - 6 ani. La copii predomină DM (DM:PM - 20:1), raport de sex F/B=1,4-2,7:1. În conformitate cu datele National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases incidența anuală a DMJ este 3,2 la 1 mln copii până la 17 ani.

Clasificația miopatiilor inflamatorii idiopatice

Miopatiile inflamatorii idiopatice includ polimiozita, dermatomiozita, dermatomiozita juvenilă, miozita asociată cu neoplazii, miozita asociată cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv, miozita cu incluziuni.

Clasificarea miopatiilor inflamatorii idiopatice

Tip I – polimiozita idiopatică primară
Tip II – dermatomiozita idiopatică primară
Tip III – dermato- sau polimiozita asociată cu malignități
Tip IV – dermatomiozita sau polimiozita juvenilă
Tip V – poli- sau dermatomiozita asociată cu alte boli ale țesutului conjunctiv

Tip VI – miozita cu incluziuni

Tip VII – miozita eozinofilică, miozita localizată nodulară, alte miozite

Clasificația miopatiilor inflamatorii idiopatice la copii (L. Rider, F. Miller, 1997)

1. Dermatomiozita juvenilă
2. Polimiozita juvenilă
3. Miozita în sindroamele încrucișate
4. Miozita mușchilor orbiculari și ochilor
5. Miozita în asociere cu neoplazii

6. Miozita în focar sau nodulară
7. Miozita proliferativă
8. Miozita cu incluziuni
9. Dermatomiozita fără miozită
10. Miozita eozinofilică
11. Miozita granulomatoasă

În funcție de prezentarea clinică sunt recunoscute câteva variante evolutive ale DMJ:

1. DMJ clasică;
2. DMJ fără miozită;
3. DMJ cu vasculopatie;
4. DMJ în cadrul altor maladii difuze ale țesutului conjunctiv;
5. Polimiozita.

- DMJ clasică – eritem caracteristic, ulcerații tegumentare, rash heliotrop, papule Gottron, keratodermie, slăbiciune musculară, dureri musculare, contracțiuni articulare, disfonie, dureri abdominale, dismotilitate gastrointestinală, mai târziu – calcinoză (apare la 1-2 ani de la debutul maladii);

- DMJ fără miozită – sunt manifestări preponderent din partea tegumentelor;

- DMJ cu vasculopatie – varianta cea mai severă, sunt semnele vasculitei cu afectarea vaselor mici, manifestări tegumentare severe, manifestări din partea sistemului nervos central – halucinații, convulsii, tromboza vaselor tractului intestinal care se poate complica cu perforare intestinală, vasculopatie pulmonară (pneumotorax spontan), semne de pericol;

- DMJ în asociere cu maladii reumatismale – LES, sclerodermia, artrita juvenilă;

- Polimiozita – mai rară în perioada copilăriei – necesită efectuarea diagnosticului diferențiat cu alte miopatii, deseori urmează după o infecție virală, are evoluție cronică și este rezistentă la tratament.

Cauzele și factorii de risc în DMJ:

- Dermatomiozita este o boală mediată imun, factori trigger se consideră cei virali sau autoimuni la un pacient cu susceptibilitate genetică. S-a demonstrat asocierea dermatomiozitei cu majorarea expresiei alelelor sistemului de histocompatibilitate - HLA-DQAI*0501, DR-B8, DR 3.

- Dermatomiozita juvenilă poate fi asociată cu alte maladii ale țesutului conjunctiv – sclerodermia, lupus eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv, sindrom Sjogren; mai rar cu artrita juvenilă idiopatică, poliarterita nodoasă.

- **Istoricul bolii** – Debut subacut, timp de 3-6 luni, fără o cauză determinată cu semne generale (stare febrilă cu dureri musculare, slăbiciune musculară progresivă).

- **Acuzele** - În 92% sunt prezente acuze la dureri musculare proximale cu indurație musculară, 43-50% - mialgii, 25-28% disfagie (dificultate de înghițire, regurgitație nazală, aspirație pulmonară), 23% - artralгии, oboesală, redoare maturală, anorexie, disfonie, fenomen Raynaud.

- De menționat că fetițele sunt mai frecvent afectate în comparație cu băieții.

Regulile examenului fizic în DMJ

Determinarea stării generale;

- febra sau subfebrilitate periodică, cu valorile în mediu sub 39°C;

Evidențierea semnelor clinice cutanate ale DMJ:

- Rash (eritem) heliotrop (colorație violacee palpebrală și/sau periorbitală cu edeme periorbitale și palpebrale);

- Edeme faciale;

- Papule Gottron (leziuni violacee eritematoase descuamative pe fața dorsală a mâinilor în regiunea articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene);

- Leziune eritemodescuamativă la nivelul genunchilor, maleolelor, feței, gâtului în zonele expuse la soare;

- Alopecie;

- Teleangiectazie.

Evidențierea semnelor de afectare musculară în DMJ:

- Slăbiciunea musculară simetrică cu interesarea musculaturii proximale a membrelor și flexorilor gâtului (cu greu copilul ridică scările, brațele, dificultăți în pieptănarea părului);

- Mialgii spontane sau provocate de presiunea exercitată la palpație;

- Senzație de edem și indurație musculară;

- Disfagia reflectă afectarea mușchilor faringieni;

- Disfonia;

- Refluare nazală cu risc de aspirație.

Evidențierea simptoamelor de afectare articulară:

- Artrita în evoluție cu dezvoltarea degetelor în formă de bambus, datorate pierderii elasticității cutanate.

Evidențierea semnelor de afectare a organelor interne în DMJ:

- Cord – aritmie supraventriculară, cardiomiopatie dilatativă, insuficiență cardiacă congestivă;

- Pulmoni – insuficiență respiratorie restrictivă;

- Gastrointestinal – dureri abdominale și diaree (hemoragii oculte), hepatosplenomegalie;

- Afectarea sistemului nervos central – convulsii, depresie;

- Afectarea oculară – retinită, irită;

- Afectare renală.

Teste pentru determinarea activității bolii și supravegherea evoluției bolii:

- Hemoleucograma, VSH, PCR (proteina C reactivă), fibrinogenul;
- Analiza generală a urinei;

Teste și proceduri pentru determinarea implicării în proces a organelor interne și efectuarea diagnosticului diferențial:

- Factorul reumatoid;
- Biochimia serică (ALAT, ASAT, bilirubina totală și fracțiile ei, fosfataza alcalină, ureea, creatinina, proteina totală, creatinkinaza, aldolaza);
- Anticorpul antinucleari (AAN) – pozitivi în 50-80%;
- Anticorpi specifici miopatiilor inflamatorii – MSA;
- Anticorpi anti –Jo-1 (sunt detectați foarte rar și numai în afectare pulmonară);
 - Anticorpi anti – PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ – sunt anticorpi care se determină în DM cu debut subacut și răspuns moderat la tratament;
 - Anticorpi anti-SRP – la pacienți cu DM cu debut acut, sever, fără rash, răspuns insuficient la tratament;
 - Anticorpi anti-Mi-2 – asociați cu DM clasică cu debut relativ acut;
 - Examinarea radiologică a articulațiilor afectate;
 - Ultrasonografia organelor interne;
 - ECG;
 - Radiografia pulmonilor;
 - Ecocardiografia;
 - Rezonanța magnetică nucleară musculară (la necesitate);
 - Electromiografia;
 - Biopsia musculară;
 - Spirografia.

Gradele de severitate ale bolii

Gradul III (activitate înaltă)

- dermatită exprimată
- stază vasculară cu eritem palmar, plantar
- edem difuz al pielii, țesutului adipos subcutanat
- prezența sindromului articular
- slăbiciune musculară pronunțată, până la imobilizare, cu sindrom algic pronunțat și edem al mușchilor
 - nivel înalt crescut al enzimelor degradării musculare
 - manifestări de afectare viscerală: cardită, poliserozită, afectare pulmonară
 - febră, subfebrilitate
 - criza miopatică: cea mai gravă formă de afectare a mușchilor striati și

netezi cu panmiozită necrotică: paralizie miogenă bulbară, paralizie respiratorie miogenă, insuficiență respiratorie restrictivă, poate surveni decesul.

Gradul II (activitate moderată)

- temperatură normală, subfebrilitate
- afectare tegumentară, musculară moderate
- nivel moderat crescut al enzimelor de degradare musculară, nivelul CK,

ALAT uneori rămâne în limitele normei

- afectare viscerală ușoară

Gradul I (activitate minimală)

- temperatura normală
- rash heliotrop ușor exprimat
- slăbiciune musculară ușoară, apărută în urma efortului fizic, contracturi

articulare patologice

- modificări ale timbrului vocii
- miocardită în focar
- indicii de laborator în limitele normei

Criteriile preliminare de diagnostic pentru DMJ (după Bohan și Peter)

Criteriu	Descriere
Scăderea forței musculare	Slăbiciune musculară proximală simetrică cu interesarea musculaturii proximale a membrilor și flexorilor gâtului cu sau fără disfagie, progresie în săptămâni sau luni
Biopsia musculară	Infiltrat inflamator, perivascular, necroze miofibrilare
Enzime serice	Creșterea enzimelor musculo-scheletice – ALAT, ASAT, CK, aldolaza
Electromiografia	Potențiale polifazice scurte, amplitudine mică, fibrilație, unde ascuțite pozitive, activitate inserțională, descărcări de complexe înalte, bizare, repetitive
Semne cutanate	Rash (eritem) heliotrop (colorație violacee palpebrală și periorbitală cu edeme periorbitale și palpebrale); edeme faciale; papule Gottron (leziuni violacee eritematoase descuamative pe fața dorsală a mâinilor în regiunea articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene); leziune eritemodescuamativă la nivelul genunchilor, maleolelor, feței, gâtului în zonele expuse la soare; alopecia; teleangiectazie.

Interpretarea

	DM	PM
Diagnostic cert	3 sau 4 criterii +rash	4 criterii
Diagnostic probabil	2 criterii+ rash	3 criterii
Diagnostic posibil	1 criteriu + rash	3 criterii

Diagnostic diferențial al miopatiilor inflamatorii

Afecțiunea	Simptome comune	Deosebiri	Investigații suplimentare
PM	Slăbiciune musculară, disfagie	Se întâlnește de 17 ori mai rar ca DMJ. Lipsesc modificările cutanate. Caracteristic slăbiciune a musculaturii proximale, distale a membrilor. Are o evoluție cronică, greu cedează la GCS. PM în primul an de viață poate fi rezultatul infecției intrauterine.	Biopsie musculară
Miozita infecțioasă provocată de infecții virale, bacteriene etc.	Slăbiciune musculară, tabloul clinic din toxoplasmoză- similitudini cu DMJ	Miozita virală provocată de virusul gripal A, B, coxsackie B, cu o durată de 3-5 zile, însoțite de mialgii severe, febră, semne catarale. Restabilirea forței musculare are loc fără imunosupresive. Polimiozita stafilococică caracterizată prin numeroase abcese în mușchi, este însoțită de temperatură și reacție locală. Trichineloză este însoțită de febră, diaree, dureri abdominale, eozinofilie, edeme periorbitale, edemul mușchilor, mai frecvent a feței, gâtului, pieptului	Reacții imunoserologice
Miopatii neuromusculare (miodistrofia Duchenne, miastenia gravis, miotonia etc.)	Slăbiciune musculară	Lipsa modificărilor tegumentare. Miodistrofia Duchenne se deosebește prin progresarea lentă a slăbiciunilor musculaturii proximale, caracter genetic. Miastenia gravis caracteristic implicarea musculaturii oculare (ptoza, diplopie), și a musculaturii deglutiției. Cedează la administrarea colinergicilor	Analiza genetică, proba cu prozerină
Miozita din cadrul MDȚC	Slăbiciune musculară, creșterea nivelului fermenților serici de degradare musculară	Simptomele MDȚC. La DMJ poate fi „fluturile” din LES, dar în acest caz eritemul nu are contur clar, și nu proieminează, Edemul periorbital și papulele Gottron sunt patognomonice pentru DMJ	Investigații imunoserologice, anti ADN, Sm, RNP, Scl 70

Osificarea heterotopică ectopică-miozita osificantă (boala Munchmeyer)	Calcificarea mușchilor	Boală genetică rară, autosomal dominantă, care se manifestă prin fibrozarea și calcificarea mușchilor osoși ce duce la imobilizare și invalidizare precoce. Procesul se începe cu mușchii gâtului, spatelui ulterior cu cei ai membrilor	
Dermatomiozita secundară, din cadrul patologiei oncologice	Slăbiciune musculară, modificări tegumentare specifice, nespecifice pentru DMJ	Slăbiciunea musculară asimetrică. Manifestările tegumentare pot lipsi	CT, RMN a organelor interne toracice, abdominale, creierului
Endocrinopatiile (hipo-, hipertireoza, hipoparatiroidismul, hiperparatiroidismul, diabetul zaharat, miopatia steroidiană, boala Addison, acromegalia)	Slăbiciuni musculare	Lipsa modificărilor tipice tegumentare pentru DMJ. Simptomele patologiilor endocrinologice	Teste de laborator utilizate în endocrinologie
Miopatiile metabolice (bolile de stocaj, miopatiile mitocondriale)	Slăbiciuni musculare	Lipsa modificărilor tipice tegumentare pentru DMJ. Simptomele patologiilor genetice de stocaj	Diagnosticul genetic, nivelul lactatului etc.
Miopatiile toxice, medicamentoase	Slăbiciuni musculare	Lipsa modificărilor tipice tegumentare pentru DMJ.	Anamneză detaliată (administrarea preparatelor)

În dependență de prezentarea clinică este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu următoarele:

Situație clinică	Exemple
Situație clinică asociată cu rash	
Alte miopatii inflamatorii idiopatice	Miozita focală, miozita eozinofilică, miozita în sarcoidoză
Maladii difuze ale țesutului conjunctiv	LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv, sclerodermia
Miozita în cadrul infecțiilor	Stafilococ, toxoplasmoza, influența, coxsakie
Situație clinică fără rash	
Maladii neuromusculare	
Distrofii musculare	

Maladii metabolice	Citopatii mitocondriale
Endocrinopatii	Boli ale glandei tiroide și paratiroide
Miastenia Graves	
Paralizia periodică	
Miotonia congenitală	

Principiile de tratament DMJ

- Regim (cruțător cu evitarea eforturilor fizice excesive, în special în prezența afectării cardiace);

- Dieta: regim dietetic cruțător în vizorul sistemului gastro-intestinal sau/și excluderea condimentelor. În disfagie dieta blândă cu alimente moi sau alimentația prin sonda nazogastrică. Alimentația parenterală poate fi necesară în DMJ cu vasculită gastrointestinală extensivă. În afectarea renală – hidratare adecvată.

- Tratamentul medicamentos:

- Preparate AINS;
- Glucocorticosteroizi pentru administrare sistemică;
- Tratament remisiv;
- Tratamentul afectărilor tegumentare și oculare (coordonat cu dermatologul și oftalmologul);

- Preparate dezagregante;

- Tratament de reabilitare.

Tratamentul medicamentos al DMJ cu preparate AINS

Sunt indicate pentru combaterea artralgiilor și semnelor de artrită.

Obligatoriu:

Naproxen (15 mg/kg/zi), de 2 ori, **sau**

Ibuprofen (40 mg/kg/zi), de 3 ori, **sau**

Diclofenac (2-3 mg/kg/zi), de 2 ori, **sau**

Meloxicam (pacienți mai mari de 15 ani) 0,15–0,2 mg/kg/24ore, 1–2 prize, **sau**

Piroxicam (pacienți mai mari de 12 ani) 0,3–0,6 mg/kg/24ore, 1–2 prize.

Notă: Este necesară monitorizarea continuă a reacțiilor adverse la tratament cu AINS - grețuri, vome, dispepsie, diaree, constipații, ulcer gastric, majorarea transaminazelor, hematurie, cefalee, micșorarea trombocitelor, fotosensibilitate. Pacienții cu tratament îndelungat cu AINS (mai mult de 3-4 săptămâni) în mod obligatoriu necesită monitorizarea hemoleucogramei, creatininei, ureei și transaminazelor.

Tratamentul medicamentos al DMJ cu glucocorticosteroizi

Glucocorticosteroizii sistemici se administrează la toți pacienții cu DMJ.

- Prednisolon 1-2mg/kg/zi în funcție de gradul exprimării procesului inflamator, atingerilor sistemice și răspuns la tratament timp de o lună, după care

se pot reduce treptat dozele în 2-3 luni până la doza de susținere care va fi menținută minimum 2 ani cu monitorizarea riscurilor corticoterapiei.

- Metilprednisolon 15-30 mg/kg în puls-terapie - în gradul înalt al exprimării procesului inflamator, în prezența atingerilor sistemice, în vasculita severă, în disfagie, insuficiență respiratorie, miocardită și răspuns modest la tratament anterior. Puls-terapia poate fi precedată de plazmofereză (3-5 ședințe zilnice sau peste o zi). După 6 ore de plazmofereză – intravenos metilprednizolon 10-15 mg/kg.

- Răspunsul la glucocorticosteroizi poate fi lent în 8-12 săptămâni.

Tratamentul medicamentos al DMJ de fond (remisiv – DMARD)

- La pacienții cu indici de severitate înaltă, alți factori de risc (autoanticondri miozici specifici sau asociați pozitivi) pot fi folosite medicamente de linia a doua, DMARD.

- **Metotrexat** 10-15-20mg/m²/săptămână, oral sau intramuscular în asociere cu acid folic (5 mg/săptămână sau 1 mg zilnic – în afara zilelor de administrare metotrexat).

- **Ciclofosfamida** – 10-15 mg/kg/lună timp de 12 luni apoi 1 dată la 3 luni, apoi 1 dată la 6 luni. Durata tratamentului 2-3 ani. Ciclofosfamida este preparatul de elecție în afectare pulmonară

- **Ciclosporina A** – 2-5mg/kg/zi – în cazurile refractare de DMJ. Durata tratamentului – 2-3 ani.

- Pentru monitorizarea posibilelor reacții adverse se va examina hemoleucograma (monitorizată de 2 ori pe lună) și transaminazele (monitorizate o dată pe lună);

- În cazul rezistenței la tratament sau evoluție atipică a bolii, se va efectua reevaluarea pacientului în vederea prezenței altor maladii.

- La inițierea tratamentului se indică teste hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, proteinele serice, serologia pentru virusurile hepatice B și C);

- La pacienții cu teste hepatice anormale, infecție cronică cu VHB sau VHC se va întrerupe administrarea MTX.

La recomandări speciale:

Tratamentul de reabilitare:

- Reprezintă o latură componentă importantă în tratamentul complex al pacientului cu DMJ: se va utiliza terapia cu remedii fizioterapice și terapia ocupațională.

Elaborarea programului de gimnastică curativă la domiciliu, protecția musculară și articulară habituală.

Evoluția DMJ după Spenser ș.a. (SUA, 1984)

1. Monociclică (lipsa recidivelor timp de 2-3 ani)
2. Policiclică (cu recidive)
3. Cronică prelungită (cu activitate prelungită înaltă)
4. Ulcerativă (cu vasculită severă)

Supravegherea copiilor cu DMJ

Pe parcursul spitalizării zilnic se va monitoriza temperatura corpului, pulsul, tensiunea arterială, tabloul auscultativ a cordului (în vederea afectării valvei aortice), statusul muscular și articular, palparea ganglionilor limfatici (determinarea evoluției limfadenopatiei);

- Periodic la intervale de 1-3-6 luni:
 - slăbiciunea musculară;
 - capacitatea funcțională articulară;
 - hemoleucograma;
 - urograma;
 - proteina C-reactivă;
 - enzimele serice;
 - examinarea oftalmologică;
 - examinarea ecocardiografică și ECG în vederea excluderii sau depistării precoce a afectării cordului.

- Periodic, o dată pe an:
 - radiografia articulară;
 - scintigrafia scheletică.

Complicațiile DMJ

- Calcinozele
- Lipodistrofia
- Acanthosis nigricans
- Sterilitatea
- Osteoporoza
- Cardiomiopatia dilatativă
- Fibroza pulmonară
- Pneumonia de aspirație
- Infarctizările intestinale
- Depresia și oscilațiile dispoziției
- Hemoragii intestinale și perforări
- Inflamarea calcinozelor

Complicațiile cele mai frecvente în urma tratamentului DMJ

Afectarea tractului gastro-intestinal: sindromul dispeptic, gastrită, duodenită, boala ulceroasă, colită pseudomembranoasă;

- Afectarea toxică hepatică (hepatita), pancreasului (pancreatita), hematologică, a rinichilor;
- Acutizarea infecțiilor recurente (în cadrul tratamentului de fond – DMARD);
 - Reacții alergice;
 - Osteoporoza secundară.

VASCULITELE SISTEMICE (FORMELE JUVENILE)

Vasculitele sistemice – grup de maladii la baza cărora stă inflamația primară sau secundară a vaselor cu ischemie și necroză de țesut.

Definiția – inflamația peretelui vascular, cu sau fără lezarea integrității acestuia, la nivelul mai multor organe și sisteme.

După calibrul vaselor afectate deosebim vasculite sistemice primare și secundare.

Vasculitele sistemice primare se caracterizează prin afectarea primară vasculară cu implicarea secundară a organelor și sistemelor. Vasculitele sistemice secundare sunt unul din sindroamele clinice în cadrul maladiilor infecțioase, reumatice, oncologice ș.a.

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

Purpura Henoch-Schonlein este o vasculită sistemică a vaselor de calibru mic cu depozite imune de Ig A în piele, intestine și rinichi.

Poliarterita nodoasă este o vasculită necrozantă multisistemică care afectează arterele medii și mici din piele, rinichi, nervii periferici, mușchi și tubul digestiv.

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

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

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

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

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

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

Clasificația modificată a vasculitelor la copii (Ozen S. et al., 2006)

I. Vasculitele cu afectarea vaselor mari: arteriita Takayasu.

II. Vasculitele cu afectarea vaselor medii: poliarteriita nodoasă la copii, poliarteriita tegumentară, boala Kawasaki.

III. Vasculitele cu afectarea vaselor mici

A. Granulomatoase: granulomatoza Wegener, sindrom Churg-Strauss

B. Nongranulomatoase: poliangiita microscopică, purpura Schonlein-Henoch, vasculita leucoclastică tegumentară izolată, vasculita hipocomplementemică urticariană.

IV. Alte vasculite: Boala Behcet, vasculite secundare infecțioase (inclusiv hepatita B), vasculitele în cadrul maladiilor reumatice, vasculitele izolate a SNC, sindrom Cogan, neclasificabile.

**Clasificarea Vasculitelor primare sistemice
(International Chapel Hill Consensus Conference
on the Nomenclature of Vasculitides, 2012)**

Vasculitele vaselor mari (aorta și ramurile sale):

1. Arterita temporală cu celule gigante
2. Arterita Takayasu

Vasculitele primare ale vaselor medii:

1. Poliarterita nodoasă (PAN)
2. Boala Kawasaki

Vasculitele primare ale vaselor mici:

Vasculitele ANCA asociate:

1. Granulomatoza Wegener (GW)
2. Sindromul Churg-Strauss (CCS)
3. Poliangiita microscopică

Vasculite mediate de complexe imune

1. Boala anti-membrană bazală glomerulară
2. Vasculita crioglobulinemică esențială
3. Purpura Henoch-Schonlein- Ig A mediată
4. Vasculita hipocomplementică (vasculita anti C1q)

Vasculitele cu afectarea vaselor de diferit calibru:

1. Boala Behcet
2. Sindromul Cogan

Vasculita unui singur organ:

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

Vasculitele asociate altor boli sistemice:

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

Vasculite asociate unei etiologii probabile:

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

Clasificarea vasculitelor la copil

(*După Dedeoglu F., Sundel R.P.,
modificat după Hunder G.G., Wilking A.P., 2005)

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

Arterita Takayasu

B. Boli ale vaselor (de dimensiuni) medii

Poliarterita nodoasă

Cutanată

Sistemică

Sindromul Cogan

Boala Kawasaki

C. Boli ale vaselor mici

Purpura Schönlein-Henoch

Vasculite de hipersensibilizare

Angeita primară a SNC

D. Vasculite ANCA – pozitive

Granulomatoza Wegener

Poliangeita microscopică

Sindromul Churg-Strauss

II. Vasculite secundare

A. Vasculite determinate de infecții

Hepatite virale

Infecții cu virusurile herpetice (VEB, CMV, varicela)

B. Vasculite secundare bolilor de colagen

Dermatomiozita

Lupusul eritematos sistemic

Artrita reumatoidă

Vasculita urticariană hipocomplementică

C. Vasculite determinate de hipersensibilitatea la medicamente

D. Vasculite legate de malignități

E. Vasculite post-transplant de organe

F. Sindroame pseudovasculitice

Mixom

Endocardită

Sindromul Sneddon

G. Vasculite cu o componentă genetică puternică

Sindrom febrile periodice

Boala Behçet

Clasificare EUVAS a vasculitelor ANCA asociate (granulomatoase)

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 <500μmol/l (5,6mg/dl)
Severă	Insuficiența renală sau de alt organ, creatinină serică >500μmol/l (5,6mg/dl)
Refractară	Boala progresivă care nu răspunde la glucocorticoizi și ciclofosfamidă

Purpura Schönlein-Henoch (PSH) este cea mai comună vasculită întâlnită la copil, o vasculită leukocitoclastică a vaselor mici mediată de complexe imune IgA care clasic prezintă triada: purpură palpabilă nontrombocitopenică, dureri abdominale colicative, artrită. PSH are o prevalență semnificativ mai mare la copil, dar cazurile întâlnite la adolescent și adult par să aibă o mai mare tendință pentru determinarea unor leziuni semnificative renale (Blanco și colab, 1997).

Boala Kawasaki este aproape integral o boală a copilăriei, cu 80-90% din cazuri ce apar înainte de vârsta de 5 ani.

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

Incidența sindromului **Churg-Strauss** este estimată la 2,4 cazuri la un milion de locuitori, iar pentru poliangeita microscopică - la 3,6 și pentru granulomatoza Wegener - la 10 cazuri. Raritatea acestor boli, simptomatologia polimorfă, dificultatea de a diferenția manifestările bolii active de sechelele cicatriceale ireversibile, necesitatea unor proceduri investigaționale sau terapeutice specializate, decizia unui tratament agresiv ca și posibilitatea de înrolare în trialuri clinice a pacienților cu boala refractară, recomandă existența unor centre de expertiză specializate pentru îngrijirea acestor bolnavi. Pacienții cu vasculită necesită urmărire pe termen lung, recurențele fiind oricând posibile ca și complicațiile care impun intervenții urgente de specialitate.

Factori de risc ai Vasculitelor primare sistemice

- Infecțiile intercurrente (virale, bacteriene).
- Medicamente.
- Antigene tumorale.
- Reacții alergice.
- Susceptibilitatea genetică.

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

Semnele clinice comune de Vasculite primare sistemice:

Manifestări generale – febră prelungită, fatigabilitate, anorexie, pierdere ponderală;

Manifestări la nivelul tegumentelor și mucoaselor:

- Purpura Henoch-Schonlein – elemente maculopapuloase roze care se albesc la presiune, dar evoluează către purpură palpabilă cu schimbarea culorii de la roșu la brun-ruginiu, uneori leziunile pot conflua, purpura tinde să apară în valuri cu durata de 3-10 zile la intervale de la câteva zile la 3-4 luni;
- Granulomatoza Wegener - purpură palpabilă, ulceratii, vezicule;
- Poliarterita nodoasă - purpură palpabilă, edeme, livedo, infarctizări, noduli dureroși pe traiectul arterelor;

- Boala Kawasaki - modificări ale mucoasei bucofaringiene: hiperemie faringiană, cheilită, limbă zmeurie; modificări cutanate la nivelul extremităților: eritem și edem palmoplantar sau descuamație periungheală; rash polimorf veziculos la nivelul trunchiului;

- Arterita Takayasu – erythema induratum, eritem nodos;
- Boala Behcet – ulcerații bucale dureroase, ulcerații genitale, eritem nodos, noduli acneiformi, erupții papulo-pustuloase pseudofoliculitice.

Afectări osteo-articulare:

- Purpura Henoch-Schonlein - artrite afectând cel puțin două articulații periferice caracterizate prin durere, tumefacție, exudat, revărsatul articular este seros, nehemoragic și dispare după câteva zile fără sechele articulare;

- Granulomatoza Wegener – artralгии, mialгии, sinovită;
- Poliarterita nodoasă – mialгии, artralгии, artrită;
- Boala Kawasaki – artrită;
- Arterita Takayasu - mialгии, artrită;
- Boala Behcet – artrită.

Afectări gastrointestinale :

- Purpura Henoch-Schonlein – dureri abdominale frecvente colicative, hemoragii oculte în scaun în 50% cazuri, diaree, hemoragii gingivale, invaginație ileoileală, hepatosplenomegalie;

- Sindromul Churg-Strauss – gastroenterită eozinofilică;
- Poliarterita nodoasă - dureri abdominale, pierdere ponderală, dereglări hepatice (arterita și tromboza mezenterică);
- Boala Kawasaki – diaree, hepatită, hidrops vezicular.

Afectarea renală – proteinurie, hematurie, glomerulonefrită necrozantă, nefropatia IgA, insuficiență renală.

Afectare cardiovasculară – aritmii cardiace, pericardită, endocardită, miocardită, afectare coronariană, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă;

- Boala Kawasaki – miocardită cu tahicardie și scăderea funcției ventriculare, pericardită, dilatații anevrismale și formare de trombi, infarcte miocardice, dilatații coronariene ușoare difuze sau anevrismale, moarte subită;

- Arterita Takayasu – cardiomiopatie dilatativă, miocardită, pericardită, sufluri la nivelul carotidei, subclaviei, pulsurile radiale diminuate sau absente, ischemia membrului afectat, hipertensiune arterială în afectarea arterei renale.

Afectare neurologică - convulsii, hemipareze, comă, accidente vasculare cerebrale, neuropatii periferice sau craniene, deficiențe motorii și senzoriale, psihoză.

Afectare pulmonară :

- Granulomatoza Wegener – tuse cronică, rinoree, ulcerația mucoa-

sei și distrucția osoasă cu perforarea septului nazal și prăbușirea cartilajelor de susținere a nasului (nas în șa), hemoptizie și dispnee, otită medie, laringită subglotică, pleurezie;

- Sindromul Churg-Strauss – rinită, polipoză, astm, pneumonie eozinofilică cronică;

- Poliarterita nodoasă - pneumonie interstițială.

Alte manifestări – orhite cu hemoragii scrotale (vasculită scrotală cu durere locală și hemoragie).

Manifestări oculare:

- Granulomatoza Wegener – pseudotumori retroorbitale, proptosis;
- Poliarterita nodoasă - hemoragie retiniană până la cecitate;
- Boala Kawasaki - congestie conjunctivală bulbară bilateral;
- Boala Behcet – uveită sau vasculită retiniană până la cecitate.
- Determinarea Scorului Birmingham pentru gradul de activitate al vasculitelor.

✓ Evaluarea interdisciplinară standardizată a pacienților cu vasculite AN-CA-asociate (Granulomatoza Wegener)

✓ Determinarea semnelor de insuficiență cardiacă, renală, respiratorie.

Diagnosticul diferențial al Vasculitelor primare sistemice

În funcție de prezentarea clinică, este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu următoarele maladii:

- Eritemul polimorf, urticaria.
- Scarlatina, sindromul șocului toxic stafilococic, rujeola.
- Maladii infecțioase (bacteriene, virale – Ebstein-Barr sau citomegalovirus).
- Maladii neoplazice – leucemia, limfoamele, neuroblastomul generalizat, histiocitoza.
- Maladii cronice inflamatorii – colita ulcerosă, sarcoidoza.
- Maladii cronice ale țesutului conjunctiv – AJI, DMJ, LES, alte vasculite, febra reumatismală acută.
- Glomerulonefrite de altă genă
- Imunodeficiența, boala Castelman.
- Endocardite, miocardite, pericardite de altă genă.
- Afectări neurologice de altă genă (epilepsie, tumori cerebrale etc.)
- Afectări pulmonare de altă genă.
- Sarcoidoza, tuberculoza, leptospiroza.

Notă:

1. Excluderea infecțiilor virale, bacteriene prin examinarea fluidelor (metode: reacții de polimerizare în lanț sau serologice).

2. Excluderea leucemiei prin examinarea punctatului sternal (înaintea începerii tratamentului cu glucocorticosteroizi); evaluarea semnelor de inflamație sistemică: anemia, leucocitoza, trombocitoza, vigență la semnele sindromului de activare macrofagală.

3. Diferențierea de boli interstițiale pulmonare, tuberculoza diseminată, maladia Hodgkin, sacroidoza – examinarea radiologică a cutiei toracice.

4. Diferențierea proceselor voluminoase abdominale – examinarea ultrasonografică a organelor abdominale (în special, în prezența hepatomegaliei, splenomegaliei).

5. Diferențierea de endocardita bacteriană, miocardita, pericardita, anevrism (efectuarea ECG și ecocardiografiei).

6. Diferențierea de alte maladii difuze ale țesutului conjunctiv (examinarea reactanților de fază acută a inflamației, anticorpilor antinucleari).

Principiile tratamentului Vasculitelor primare sistemice

✓ Regim cruțător (cu evitarea eforturilor fizice excesive în prezența semnelor de insuficiență poliorganică).

✓ Repausul la pat este necesar pentru bolnavii cu cardită severă și cu insuficiență cardiacă, cu nefrită și cu insuficiență renală, cu insuficiență respiratorie, cu accident vascular cerebral și se va menține până la compensarea cardiacă, renală, respiratorie.

După soluționarea procesului acut, nivelul activității fizice va depinde de starea cordului.

✓ Dieta cu restricții în lichide și hiposodată (în prezența semnelor de insuficiență cardiacă), cu aport sporit de microelemente (în prezența semnelor de osteoporoză și tratament cronic cu glucocorticosteroizi), hipoalergică.

✓ Tratamentul medicamentos are ca scop:
 inducerea remisunii și menținerea acesteia pe o perioadă cât mai îndelungată și prevenirea efectelor secundare ale terapiei;
 diminuarea semnelor de activitate a maladiei;
 supresia inflamației în răspuns autoimun;
 tratamentul insuficienței cardiace congestive, renale, respiratorii.

Tratamentul medicamentos al Vasculitelor primare sistemice

✓ Tratament de inducție;

✓ Tratament de remisiune;

✓ Tratament intervențional (plasmaferază) – la indicații speciale.

Etapa de inducție:

- Glucocorticoizi,
- Ciclofosfamida,
- Metotrexatul,

- Azatioprina,
- Micofenolat mofetil,
- Rituximabul,
- Anti TNF α ,
- Plasmafereză.

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

Glucocorticoesteroizi

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

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

Imunosupresoarele

Ciclofosfamidum. Recomandată în terapia de inducție a vasculitelor primare generalizate (intravenos sau oral) în asociere cu dozele mari de glucocorticoizi.

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

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

Efectele secundare:

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

Monitorizarea hemoleucogramei (leucopenie acută sau leucopenie progresivă), probelor hepatice, renale.

Methothrexatum - oral sau parenteral, în asociere cu glucocorticoizii reprezintă o alternativă mai puțin toxică a Ciclofosfamidei pentru inducerea remisiei. Doza - 15mg/săpt. Pacienții tratați cu Metotrexat trebuie să beneficieze de suplimentare cu Acid folic 1mg/zi.

Efectele secundare:

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

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

Rituximab este un anticorp monoclonal biologic anti-CD-20, îndreptat împotriva limfocitelor B. Prin depleția limfocitelor B se elimină sursa de ANCA, considerând rolul patogenic al acestor autoanticorpi, cu scopul de a ameliora boala. Rituximabul a fost dovedit că este eficient în mai multe serii de cazuri la pacienții cu boală refractară și la pacienții cu contraindicație la ciclofosamidă.

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

Plasmafereza. 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 Ciclofosamidă și Prednisolon pentru ameliorarea restantului renal.

Etapa de menținere a remisiei:

- Glucocorticoizi,
- Azatioprina,
- Leflunomida,
- Metotrexat.

Din cauza toxicității terapiei pe termen lung cu Ciclofosamidă nu se recomandă ca terapie de menținere a remisiei.

Glucocorticoizii – în doze mici, de obicei în doze zilnice $\leq 10\text{mg}$ (dozele minime necesare care controlează simptomele sistemice), pentru o perioadă de 6-18 luni.

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

Efectele secundare:

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

Methothrexatum – 15mg/kg/săpt , folosit eficient ca terapie de menținere după obținerea remisiei cu Ciclofosamidă

Leflunomidum – $20\text{-}30\text{mg/zi}$

Efectele secundare:

- Hipertensiune arterială;
- intoleranța digestivă (greață, vomă, diaree, dureri abdominale);
- cefalee, vertij;
- leucopenie, pancitopenie;
- toxicitate hepatică, icter;
- urticarie, alopecie.

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

În caz de lipsa răspunsului clinic și paraclinic, progresarea maladiei se va reconsidera diagnosticul, se vor aprecia gradul de activitate și leziunile poliorganice.

Variantele evolutive ale Vasculitelor primare sistemice

• Policiclică (variantele cu dezvoltarea leziunilor cicatriceale ireversibile care nu răspunde la terapia convențională și induce un handicap sever și mortalitate precoce).

- Persistentă.

Supravegherea pacienților cu Vasculite primare sistemice

Pe parcursul spitalizării zilnic se va monitoriza temperatura corpului, frecvența respiratorie, pulsul, tensiunea arterială, leziunile tegumentare și mucoa-

selor, statusul articular, numărul de articulații dureroase și tumefiate, semnele hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace sau respiratorii, progresia sindromului anemic, apariția semnelor clinice și paraclinice de insuficiență renală, a semnelor de focar neurologic, complicațiilor digestive.

Periodic, la intervale de 3-6 luni:

- ✓ greutatea, înălțimea;
- ✓ hemoleucograma;
- ✓ proteina C- reactivă;
- ✓ ECG;
- ✓ ecocardiografia;
- ✓ Ecografia renală;
- ✓ radiografia cardiopulmonară – o dată în an.
- ✓ La externare, medicul curant va recomanda:

1. Periodicitatea de supraveghere a pacienților cu Vasculite primare sistemice, de medicul de familie:

- În primul an de supraveghere – o dată la 3 luni.
- În următorii ani (în caz de evoluție stabilă) – o dată la 6 luni.
- Evidența la medicul de familie – copiii cu boală aflată în remisiune și care nu necesită continuarea unei terapii de fond, pacienții cu forme ușoare.
- Cooperarea cu alți specialiști – psiholog, nefrolog, neurolog, oftalmolog, gastrolog etc.

2. Periodicitatea de supraveghere a pacienților cu Vasculite primare sistemice, de către reumatolog:

- În primul an de supraveghere – o dată la 1-3 luni (individualizat).
- În următorii ani (în caz de evoluție stabilă) – o dată la 3-6 luni.

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

Complicațiile tipice ale Vasculitelor primare sistemice

- Insuficiența cardiacă congestivă, renală, respiratorie
- Infarcte miocardice
- Tromboza intracavitară
- Leziuni mutilante ale nasului, orbitelor
- Endocardita infecțioasă
- Sechele neurologice
- Invaginație intestinală
- Surditate unilaterală
- Hemoragie pulmonară, stenoze subglotice
- Aneurisme hepatice, coronariene, boala arterială coronariană
- Tromboze sau stenoze vasculare

- Cecitate
- **Complicațiile posibile în urma tratamentului medicamentos**
- Toxicitate pulmonară, hepatică, hematologică, gastroenterologică, nefrologică, oculară,
- Osteoporoză – în tratament cu glucocorticosteroizi, cu imunosupresoare.

Algoritmul general de conduită în Vasculitele primare sistemice la copil

I. Suspectarea și confirmarea Vasculitelor primare sistemice

1. Anamnesic
2. Criterii ACR
3. Investigații de laborator obligatorii și recomandabile
4. Consultația specialiștilor (reumatolog, nefrolog, neurolog, hematolog, oftalmolog, gastrolog etc.)



II. Tratamentul Vasculitelor primare sistemice

1. Spitalizare în secția specializată reumatologie pediatrică sau SATI
2. Tratament cu glucocorticosteroizi
3. Tratament cu imunosupresoare
4. Tratamentul complicațiilor posibile
5. Tratamentul comorbidităților posibile



III. Profilaxia complicațiilor sistemice în Vasculitele primare sistemice

BOALA SCHÖNLEIN-HENOCH

Sinonime: purpura anafilactoidă, purpura alergică.

Definiția: Boală inflamatorie, caracterizată prin vasculită de tip imun, generalizat, implicând vasele mici fără perete muscular de la nivelul pielii, tractului gastro-intestinal, rinichilor, articulațiilor, pulmonilor și sistemului nervos central.

Istoric. Prima descriere – William, 1808; 1829, Johan Schonlein a descris pentru prima dată câteva cazuri de “peliosis reumatică” sau purpura vasculară asociată cu artrită; 1868 – Eduard Henoch descrie primele cazuri de purpură la copil; 1915 – denumire de purpura anafilactoidă de Frank; 1931 – Chevallier a descris aspectul histopatologic de “pericapilarită diapedetică”.

Epidemiologia: este cea mai frecventă vasculită sistemică în copilărie cu o incidență de 14 la 100 000, cu predominare la sexul masculin.

Etiologia: cauza este necunoscută. S-a constatat că în 80% maladia este precedată de infecția căilor respiratorii superioare.

Agenți infecțioși: streptococ, yersinia enterocolitica, legionella, parvovirus, adenovirus, mycoplasma, virus Ebstein-Barr, varicela;

Medicamente: penicilina, ampicilina, eritromicina, chinidina, chinina;

Vaccinuri: rujeola.

Patogenie. Boala secundară fenomenelor autoimune mediate de imunoglobulinele A (IgA). Complexele imune antigen-anticorp formate se depozitează local la nivelul vaselor mici fără perete muscular din întregul organism, activează căile care conduc la vasculită necrotică.

Tabloul clinic: copiii prezintă purpură palpabilă tipică în regiunea membrului inferior, dar care se poate extinde pe membrele superioare, față. Ocazional rashul poate fi cu edem și ulceratii. Simptomele adiționale sunt artrita (47-84%), colica abdominală (63-100%), care poate fi destul de severă. La o parte de copii pot apărea complicații renale (hematurie microscopică și proteinurie). Alte simptome în cadrul purperei Schönlein-Henoch: implicare pulmonară (rar hemoptizie, infarct pulmonar), encefalopatie, orbita.

Manifestări cutaneo-mucoase – rashul 100%, simetric, metameric, pe părțile declive, pot fi în valuri, inițial – maculopapulo-eritematoase care dispar la vitropresiune. Erupțiile durează în medie aproximativ 3 săptămâni și cuprind leziuni tegumentare, cât și al mucoaselor. Diferitele stadii ale erupției sunt prezente în mod uzual, simultan.

Manifestări abdominale – 85%, dureri abdominale, grețuri, vărsături, sângerare (melena, rectoragii, hematemeză). Abdomen foarte dureros, pot îmbrăca un caracter acut chirurgical. Substratul anatomomorfologic – limfadenită mezenterică, la care se asociază fenomene vazomotorii cu hemoragii și uneori necroze.

Manifestări articulare – sunt implicate articulațiile genunchiului, gleznelor, poate fi și încheetura mâinii. Prezentă la 75%, simptom caracteristic pentru debut la 25% copii.

Manifestări renale – 50%, poate debuta la 3 luni până la 24 luni de la apariția rashului. Hematurie, proteinurie, oligurie, insuficiența renală. Prognosticul copilului cu afectare renală este sever dacă hematuria macroscopică persistă când rashul a cedat, vârsta mare, sex masculin, sindrom nefrotic.

Indici de laborator: trombocite în limitele normei, majorarea moderată a leucocitelor în hemoleucogramă și reactanților fazei acute a inflamației. La o jumătate de pacienți poate fi majorată IgA. Implicarea renală se caracterizează prin hematurie microscopică și proteinurie. ANA și ANCA sunt negativi.

Pot fi utile: ASL-O, ANA, FR, hemoculturi, nivele serice de CH50, C3, C4, timpul de protrombină, timpul de activare parțială a trombolastinei.

Diagnostic.

Purpura Henoch-Schönlein – criteriile ACR pentru diagnostic:

1. Purpură palpabilă non-trombocitopenică
2. Debut sub vârsta de 20 ani
3. „Angor intestinal”: dureri abdominale difuze, agravate de mese, diaree sanguinolentă

4. Infiltrate cu granulocite în vasele mici

Pentru diagnostic sunt necesare cel puțin două criterii.

Purpura palpabilă, colicele abdominale, hematuria sunt criteriile esențiale pentru diagnostic. Biopsia renală determină vasculita leucocitoclastică cu depozitarea predominant de IgA. Biopsia renală este recomandată în proteinurie severă pentru excluderea altor cauze de depozitare mezangială a complexelor imune circulante IgA.

Tratament și prognostic. Tratament – internare în spital, activitate fizică limitată cu impunerea repausului la pat timp de 21 zile în perioada puseului acut, regim alimentar restrictiv în produse alimentare alergizante, iar tratament specific nu există. Maladia deseori este autolimitată, monociclică. AINS sunt recomandate în cazul sindromului articular. Glucocorticosteroizii sunt indicați în sindrom abdominal sever, rash necrotic, proteinurie și artrită.

Tratament medicamentos: corticoterapie controversată, indicată în edem masiv, sindrom gastrointestinal, prednizon 1 mg la kg pe 7 zile ; În afectare renală – asociere de prednizolon și azatioprină 2-4mg la kg.

S-a demonstrat că 20% din pacienți în evoluție pot dezvolta insuficiență renală cronică.

BOALA KAWASAKI

Sinonime – sindrom limfadenocutaneo-mucos, periarteriita nodoasă infantilă. Este cea mai comună cauză a bolii cardiace dobândite pentru copiii din Japonia și SUA.

Boala Kawasaki este vasculita sistemică care a fost descrisă pentru prima dată de Tomisaku Kawasaki în 1967, reprezintă cea mai frecventă variantă de vasculită în copilărie cu afectarea predominant a copiilor cu vârstele cuprinse mai mici de 5 ani. Boala Kawasaki se manifestă prin febră înaltă, rash tegumentar și ulceratii ale mucoaselor, descuamarea extremităților. Boala Kawasaki este vasculita cu afectarea vaselor mici și medii, cu formarea aneurizmelor arterelor coronariene.

Epidemiologie. Această vasculită este mai frecventă în Japonia și Korea. În Japonia a fost raportată incidența de 94 la 100 000 copii, de 1,5 ori este mai frecventă la băieți. Incidența în Japonia – 102,6 la 100.000 de copii cu vârsta de 5 ani. Mai frecventă la copii de sex masculin Aproximativ 80% din pacienții afectați sunt sub vârsta de 4 ani.

Etiopatogenie: 1. Infecții – virus Ebstein-Barr, retrovirus, streptococ pyogen, streptococ viridans, stafilococ; 2. Vaccinațiile; 3. Factori de mediu – expunerea la factori alergici.

Manifestările clinice.

Faza acută – febră cu o durată mai mult de 5 zile, nu răspunde la antibioterapie; conjunctivita ambilor ochi; rash cutanat; eritem polimorf al trunchiului fără vezicule sau cruste; copil iritabil și inapetent; la nivelul mâinilor și picioarelor – eritem însoțit de edeme importante; limba și mucoasa zmeurie, buzele fisurate; hiperemia faringelui și obrazilor; poate fi și afectarea hepatică. Complicații – miocardita, pericardita.

Faza subacută – febră, rash, limfadenopatie; persistența iritabilității, anorexiei, congestiei conjunctivale, descuamarea degetelor de la mâini și picioare care durează aproximativ 4 săptămâni după debutul febrei. Se pot dezvolta artrita, artralgiile, anevrismul coronarian. Se semnalează creșterea numărului de trombocite la peste 1 milion.

Faza de convalescență – dispariția semnelor clinice și continue până la normalizarea VSH, la 6-8 săptămâni de la debutul bolii. Manifestarea cea mai severă este persistența anevrismelor coronarelor.

Faza de convalescență – dispariția semnelor clinice și continue până la normalizarea VSH, la 6-8 săptămâni de la debutul bolii. Manifestarea cea mai severă este persistența anevrismelor coronarelor.

Examenul fizic – stare febrilă, aspect toxic, durata febrei 7-14 zile, uneori până la 21 zile; exantem polimorf; edem și indurația mâinilor și picioarelor; congestie conjunctivală; buzele fisurate și uscate; limba zmeurie cu papile hipertrofiate și hiperemiate.

Manifestări cardiace – tahicardie, ritm de galop, miocardita, pericardita, pancardita. Dilatarea arterelor coronariene se poate detecta la 7 zile de la debutul febrei. ECG – nespecifice. Pacienții cu anevrism gigant prezintă riscul cel mai mare pentru dezvoltarea trombozei coronariene, infarct miocardic sau stenoză.

Date de laborator – anemie normocitară, trombocitoză, sindrom inflamator – VSH, PCR, alfa 1 antitripsina majorate; Transaminazele pot fi cu valori medii crescute; Sumarul urinei – uneori piurie uretrală și proteinurie; Anticorpi anti celulă endotelială, anticitoplasma neutrofilelor, creșterea T4 și T8.

Studiul imagistic – poate fi cardiomegalie, pneumonie interstițială; ecocardiografia – inițial și la ziua 7, apoi la 3-5 săptămâni de la debutul bolii pentru a evalua ventriculul stâng și anatomia arterelor coronariene. Arteriografia coronariană – rezervată pacienților cu anomalii ecocardiografice persistente sau atunci când avem suspiciunea unui infarct miocardic.

Diagnostic pozitiv: 5 criterii obligatorii

Febra prelungită mai mult de 5 zile și 4 din următoarele 5 criterii:

1. rash polimorf;
2. conjunctivită bilaterală;
3. una sau mai multe mucoase afectate (leziuni difuze ale mucoasei orale sau faringiene, eritem sau fisuri ale buzelor, limba eritematoasă ca o “căpșună”);
4. limfadenopatie cervicală nesupurativă – cel puțin un ganglion cu diametrul mai mare de 1,5 cm;
5. una sau mai multe extremități modificate – eritem palmar, edem indurat la nivelul mâinilor sau plantelor, descuamații membranoase la nivelul degetelor.

Criterii de diagnostic a bolii Kawasaki

Febra cu persistența mai mult de 5 zile în asociere cu următoarele:
 Modificarea extremităților periferice și ariei perineale
 Exantem polimorf
 Conjunctivită bilaterală
 Modificări ale mucoaselor cavității bucale și buzelor
 Limfadenopatie cervicală

Tratamentul în faza acută: Gamaglobuline endovenoase 2g la kg într-o administrare unică, timp de 10-12 ore în asociere cu aspirina. Gamaglobuline endovenoase – Gammagard, Gamimune, Sandoglobulin, Gammar-P – neutralizează anticorpii mielini circulanți cu ajutorul anticorpilor antiidiotip. Aspirina – 80-100 mg la kg pentru o perioadă de 7-21 zile, cât timp durează febra, apoi se reduce la 5-10 mg la kg îndelungat. Acetaminofen – 80-100 mg la kg în 4 prize până la ameliorarea stării.

Faza subacută și convalescență – aspirina în doză unică 3-5 mg la kg până la dispariția anevrismului coronarian. Durata în mediu 6-8 săptămâni.

Terapia pe termen lung – pentru evitarea trombozei coronariene – aspirina.

PERIARTERIIITA NODOASĂ

Sinonime. Boala Cussmaul-Meier, boala Cussmaul, poliarteriita nodoasă clasică, poliarteriita nodoasă cu afectarea preponderent a organelor interne, poliarteriita nodoasă cu afectarea preponderent a vaselor periferice, poliarteriita nodoasă cu sindrom trombangiitic.

Definiție. PAN – inflamație necrotizantă a arterelor de calibru mic, fără implicarea celor mai mici vase (arteriole, venule, capilare) și nu este asociată cu glomerulonefrita. Prima descriere – 1866 A. Kussmaul și R. Maier. Periarteriita nodoasă este vasculita sistemică caracterizată cu modificări tipice histologice ale vaselor medii și/sau mici. PN este o vasculită rară cu media vârstei de debut 9 ani.

Etiologia poliarteriitei nodoase este necunoscută. Actualmente cauzele apariției poliarteriitei nodoase se consideră a fi cei infecțioși și alergici. În cazul poliarteriitei nodoase clasice la majoritatea copiilor se determină infectare cu virusul hepatitei B. S-a demonstrat debutul bolii și recăderile ei cu infecțiile respiratorii acute, faringite, otite, mai rar – alergie medicamentoasă sau vaccinație. Este posibilă susceptibilitatea ereditară cu predispunere la maladii reumatice.

În **patogenie** un rol important se atribuie complexelor imune circulante cu activarea sistemului complementului și depozitarea CIC în patul vascular. Ca consecință se dezvoltă vasculita destructiv-proliferativă, dereglarea circulației, modificări reologice și de coagulare, tromboza vasculară, ischemie tisulară.

Factor declanșator	Ereditatea	Rolul dereglărilor imune
Virusul hepatitei B, Virusul hepatitei C, Parvovirus, Virusul HIV	Apariția la membrii aceleași familii; Nu este corelație directă a PAN cu anumiți purtători de Ag ai sistemului de histocompatibilitate	Depozitarea CIC în peretele vascular, inducerea activării sistemului C și hemotaxisul neutrofilelor.

Patomorfologie. Pentru poliarteriita nodoasă este caracteristic tabloul histologic al panvasculitei necrozante a vaselor de tip muscular. Ca consecință pot fi infarcte, tromboze, hipercoagulare.

Tabloul clinic. Semne generale: debut acut, febră intermitentă, transpirații, mialgii severe, artralгии în articulațiile mari, dureri abdominale, pierdere ponderală. Poliarteriita nodoasă clasică: hipertensiune arterială de geneză renală, accidente vasculare cerebrale, mononeurite, coronariite, infarct miocardic, necroza izolată sau generalizată intestinală, marcherii virusului hepatitei B pozitivi, proteinurie și microhematurie. Varianta juvenilă a poliarteriitei nodoase: artralгии, mialgii, hiperestezie, noduli subcutanați, livedou, edem localizat, sindrom trom-

bangiitic: necroza pielii și mucoaselor, accese de dureri în articulații și falangele distale, gangrena uscată a falangelor distale, necroza vârfului limbii, pneumonită, hepatomegalie.

Complicații: accidente vasculare cerebrale, edem cerebral, infarct miocardic, peritonită, gangrenă.

Criteria de diagnostic PAN

Criteria	Definiție
Pierdere ponderală	4 și mai multe kg
Livedou reticular	Tegumente marmorate pe extremități și trunchi
Durere testiculară	Durere sau indurația testiculului în absența infecției, traumatismului
Mialgii, slăbiciuni musculare în membrele inferioare	Difuze
Mononeuropatii sau polineuropatii	Dezvoltarea unei mononeuropatii sau polineuropatii
Hipertensiunea arterială diastolică mai mare de 90 mm Hg	
Creșterea ureei ori creatininei	Independent de deshidratare sau dereglări de eliminare a urinei
Infecția cu virusul hepatitei B	Prezența Ag HBs sau anticorpilor în ser
Anomalii arteriografice	Aneurisme sau ocluzii ale arterelor viscerale
Biopsia	Neutrofile în peretele arterelor de calibru mediu și mic

Diagnostic. Hemoleucograma: neutrofiloză, hiperleucocitoză, majorarea VSH. Majorarea indicilor reactanți ai fazei acute a inflamației.

Criteria de diagnostic (EULAR, PreS, 2005)

Criteria obligatorii (minimum 1): vasculita necrozantă a vaselor mici și medii, confirmat la biopsie; aneurisme sau ocluzii vasculare la angiografie.

Criteria suplimentare (minim 2 din următoarele): 1. modificări tegumentare (livedou reticular, noduli subcutanați dureroși, dereglări vasculare); 2. mialgii sau dureri musculare la palpare; 3. majorarea tensiunii arteriale; mono- sau polineuropatia; 4. sediment urinar modificat sau dereglarea funcției glomerulare; 5. dureri testiculare sau dureri la palparea testiculelor; 6. semne și simptome sugestive pentru afectarea vasculară a altor organe și sisteme (digestiv, cardiovascular, respirator, sistemul nervos central).

În hipertensiunea arterială acut instalată la copii diagnosticul de poliarteriită nodoasă se poate constata prin metoda excluderii, consecutiv nega feocromocitomul, stenoza vaselor renale.

Diagnostic diferențial

Maladia	Asemănare	Deosebire	Metode suplimentare de examinare
Septicemia	Febra, transpirații, leucocitoza, majorarea VSH	Nu este focar primar, sindrom algic exprimat, testul de procalcitonină negativ, hemocultura sterilă, ineficiența antibioticelor	Procalcitonina, hemocultura
Artrita juvenilă idiopatică	Artralгии, mialгии, rash, leucocitoză, majorarea VSH	Nu este caracteristic artrita erozivă, nodulii subcutanați în PN sunt plasați perivascular	Ecografie, radiologia articulară
Dermatomiozita juvenilă	Artralгии, mialгии, rash	În comparație cu DM în PN sindromul algic este mai puțin exprimat, livedoul este preponderent distal, nu este eritemul paraorbital.	Examinarea creatinfosfochinazei, lactatdehidrogenazei, amilazei, transaminazelor.
Lupus eritematos sistemic	Artralгии, mialгии, rash	La copii cu PN – gangrena distală, hiperleucocitoza, nu este caracteristic endocardita, poliserozita, sindrom nefrotic, mai frecvent livedo reticular.	Examinarea la anti ADNc, ANA, complement

Evoluție: acută – debut scurt, manifestări vasculare generalizate; subacută – debut treptat, semnele activității bolii se mențin timp de 1-2 ani; cronică – periodice acutizări și remisiuni.

Tratament:

PN clasică:

1. Glucocorticosteroizi 0,5mg la kg 4-6 săptămâni cu micșorarea treptată până la 0,2-0,3 mg la kg;

2. Ciclofosfamida 2-3mg la kg zilnic sau în puls terapie (10-15 mg la kg intravenos 1 dată în lună timp de 1 an, apoi 15mg la kg 1 dată la 2-3 luni timp de 6-12 luni cu anularea totală).

PN juvenilă:

1. Prednizolon 1mg la kg timp de 45-60 zile, apoi micșorarea treptată până la doza de susținere 0,2-0,3 mg la kg;

2. Plazmafereză sincronizată cu puls terapie cu glucocorticosteroizi (3-5 cure). Peste 6 ore după ședințe de plazmafereză introducerea intravenoasă a soluției de metilprednizolon 10-15 mg la kg;

3. În caz de eșec – rituximab 375mg la m² suprafață, intravenos 1 dată pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutive;
4. Prostaglandinele – alprostadil;
5. Anticoagulante indirecte – varfarina.

Prognostic: remisiuni relative sau totale timp de 4-10 ani; supraviețuire – 100%; prognostic nefavorabil în PN clasică cu virus hepatita B și hipertensiune arterială. Cauzele decesului – peritonita, hemoragii cerebrale, edem cerebral, insuficiență renală cronică.

Etapa	Tratament
Terapia în etape	Boala activă, severă – 7-10 plasmofereze sau puls terapie cu MP 15mg la kg timp de 3 zile
Terapia de inducere, 4-6 luni	CF 2mg la kg Prednisolon 1 mg la kg
Terapia de întreținere	Azatioprin 2 mg la kg Prednisolon 5-10 mg

ARTERIITA TAKAYASU

Sinonime: arteriita brachicefalică, tromboarteriita obliterantă subclavia, sindrom Martorell-Fabre, boala fără puls.

Arteriita Takayasu este vasculită sistemică manifestată prin arteriita granulomatoasă cu afectarea predilectă a arcului aortic, ramurilor ei magistrale. Prima descriere de medicul oftalmolog M. Takayasu în anul 1909 într-un raport care cuprindea un caz clinic la o pacientă de 21 ani ce se prezenta cu triada semiologică: schimbări vasculare ale retinei, atrofia n.optic, absența pulsației pe artera radială. În 1951 Shimithu și Sano au definit “boala pulsului absent”.

Etiologia arteriitei Takayasu

Factori infecțioși: tuberculoza, ricketsioza ș.a.

Factori congenitali: malformațiile aortei predispun la un debut al aortoarteriitei

Factori imuni: reacții alergice imediate și tardive.

Factori de mediu: insolația, radiația, impuritățile industriale, infecția persistentă de focar, efectele adverse

Stadiile patomorfologice:

Stadiul I – Inflamator/granulomatos cu formarea de ganulome și necroze

Stadiul II – Productiv (difuz-proliferativ) cu infiltrație celulară și proliferare tisulară

Stadiul III – Fibros (de scleroză și fibroză transmurală)

Diagnosticul este dificil până la apariția tulburărilor de circulație. Majoritatea pacienților se spitalizează în faza cronică a bolii cu insuficiență vasculară la diferite niveluri. De la debut până la manifestări clinice pot trece 5-6 ani. Manifestările clinice: claudicații musculare intermitente, absența sau diminuarea pulsației pe a.radială și/sau brahială, semne regionale de ischemie (decalaj sistolic la ambele brațe mai mult de 10 mm Hg), auscultativ apariția unui suflu în proiecția a.subclaviculare sau a aortei abdominale, schimbări stenotice ale aortei, ramurilor ei magistrale în segmentele proximale decelate angiografic, ce nu pot fi explicate prin ateroscleroză sau displazie fibromusculară.

Tratament	
Faza acută	1-1,5 mg la kg prednizolon în asociere cu azatioprina 100-150 mg în zi – timp de 1-1,5 luni, apoi doza de steroizi se micșorează teptat până la doza de susținere timp de cel puțin 2 ani. Azatioprina timp de 1 an.
Faza subacută	Prednizolon 20-40 mg zi cu doza de susținere timp de 1 an.
Faza cronică	Steroizi în doze moderate.
În complexul de tratament	Dezagregante, angioprotectoare, trental. În cazuri speciale – bypass în segmentul obturat sau autovasoplastie.

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Lupus eritematos sistemic se consideră o afecțiune inflamatorie cronică, cu afectare multisistemică caracterizată prin pierderea pasageră a toleranței la self și apariția fenomenelor autoimune. Multiplele anomalii imune întâlnite în evoluția bolii sunt responsabile de apariția unei game largi de autoanticorpi dintre care cei antinucleari sunt cei mai reprezentativi. Manifestările clinice și biologice sunt urmarea distrucțiilor celulare și tisulare induse de autoanticorpi prin reacția de citotoxicitate sau prin participarea la formarea complexelor imune. Etiologia bolii este necunoscută. Apariția anomaliilor imunologice este consecința interacțiunii dintre factorii genetici, hormonal, imunologici cu anumiți factori de mediu (raze ultraviolete, infecții, medicamente, factori nutriționali).

Informația epidemiologică

Prevalența în populație variază în funcție de zona geografică, rasă, sex, vârstă. Prevalența globală este estimată la 30-50 cazuri/100000 de locuitori. Oricum se consideră că este o boală a cărei prevalență s-a triplat în ultimii 30 ani. Afectează în principal grupa de vârstă 15-45 ani, raportul sex ratio fiind 8-10 : 1, peak-ul afectării fiind cuprins între vârsta 19-29 ani. Incidența LES la copii reprezintă 2,2 cazuri la 100000 locuitori pe an și 0,7/100000 cazuri de nefrită pe an. Este o boală cu evoluție cronică cu perioade de exacerbări și remisiuni. ~25% ating remisiune susținută, pe de altă parte ~50% dezvoltă leziuni ireversibile de organ. Gravitatea bolii rezultă din posibilitatea afectării multiorganice: cutanat, musculoarticular, seroase, pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal, ocular și mai ales din afectarea renală și neuropsihiatrică. Totuși mortalitatea rămâne de 3-5 ori mai mare față de populația generală. Există un risc mare de complicații atât legate de boală, cât și de tratamentul urmat (corticoterapia și imunosupresoare). Decesele precoce sunt datorate activității bolii (nefrita, vasculita, neuro-lupus), trombozelor și infecțiilor, cele tardive sunt legate de complicațiile cardiovasculare, boala renală terminală și neoplazii (limfoame non Hodgkiniene etc). Aproape 15-20% de LES este diagnosticat în copilărie. Pacienții cu debut de LES în copilărie au modificări organice mai severe, în special nefropatia. Alte manifestări majore caracteristice LES în copilărie sunt afectările neurologice, trombocitopenia, anemia hemolitică. La tinerii pacienți este mai puțin exprimat rashul malar, fotosensibilitatea, artrita. Totuși LES este asociat unei morbidități înalte datorate însăși de LES, dar și datorită reacțiilor adverse din cadrul tratamentului agresiv timpuriu.

Criteriile de diagnostic SLICC 2012

1. Lupus cutanat acut (rash malar, leziuni buloase, necroliză epidermală toxică, rash maculopapular, fotosensibilitate); lupus cutanat subacut (leziuni non-indurative psoriaziforme și/sau inelare policiclice)
2. Lupus cutanat cronic (rash discoid localizat sau generalizat, lupus hipertrofic – verucos, lupus profund –paniculitic, lupus mucosal, lupus eritematos timidus)
3. Alopecia
4. Ulcerații mucoase (orale, nazofaringiene) nedureroase
5. Artrite neerozive, afectând cel puțin două articulații periferice caracterizate prin durere, tumefacție, exudat
6. Serozite:
 - (a) pleurită - istoric de durere pleurală, frecătură pleurală auscultată de medic sau revărsat pleural sau
 - (b) pericardită – frecătură pericardică, semne ECG sau evidențierea lichidului pericardic
7. Afectarea renală:
 - (a) proteinurie persistentă $>0,5\text{g/zi}$ sau
 - (b) cilindrii hematici, granuloși, tubulari sau micști
8. Afectarea neurologică:
 - (a) convulsii sau
 - (b) psihoză în absența unor medicamente sau a dezordinilor metabolice ca uremia, cetoacidoza sau perturbări electrolitice
 - (c) mononeurite
 - (d) mielite
 - (e) neuropatii periferice sau craniale
 - (f) cerebrite
9. Anemie hemolitică cu reticuloc itoză
10. Leucopenia $<4000/\text{mmc}$ la 2 determinări sau limfopenie $<1500/\text{mmc}$ la 2 determinări
11. Trombocitopenie $<100000/\text{mmc}$ în absența unor medicamente care le-ar putea induce
12. Ac anti-ADNdc
13. Ac anti-Sm
14. Ac antifosfolipide; test pozitiv pentru anticoagulant lupic; teste serologice fals pozitive pentru sifilis >6 luni confirmate prin teste de imobilizare sau absorbție
15. Ac anticardiolipină sau anti $\beta 2$ glicoproteine
16. Scăderea C3, C4, CH50
17. Testul Coombs direct în absența anemiei hemolitice

18. Ac antinucleari: titru anormal de ANA detectați prin imunofluorescență sau metode echivalente în absența medicamentelor cunoscute care ar induce lupus medicamentos

Determinarea nefritei lupice la biopsia renală în prezența ANA sau anti-ADNdc sau 4 criterii cu 1 criteriu clinic și 1 criteriu imunologic /ANA *ne permite stabilirea diagnosticului de LES.*

Factori de risc ai LES.

- Infecțiile intercurrente (virale, bacteriene, bacteriene intracelulare).
- Medicamente inductoare de lupus.
- Hiperinsolația.
- Factori nutriționali.
- Susceptibilitatea genetică.

Notă: Toți copiii cu susceptibilitate genetică de LES (copii din familiile cu un istoric de LES, hipergamaglobulinemie, prezența ANA, alte maladii ale țesutului conjunctiv; copii cu exprimarea HLA-B8, sau HLA-DR2, DR3; anomalii ale complementului: deficiențe ale C1q, C2 și C4, incidența crescută a C4 “null genes”, receptori de complement anormali; activarea policlonală a limfocitelor B cu nivele crescute de Ig și al.) vor necesita supraveghere în depistarea precoce a semnelor clinice de LES și tratament corect și oportun al oricăror infecții, evitarea hiperinsolației, medicamentelor lupogene.

MISTERUL TRECUTULUI BIOMARCHERILOR ȘI LUMINA VIITORULUI LOR ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

În ultimele două decenii pronosticul pacienților cu lupus s-a îmbunătățit semnificativ prin aprofundarea cunoașterii mecanismelor moleculare implicate în patogenia bolii, aplicate în diagnosticul precoce și terapiile strategice noi. LES nu poate fi ignorat, prin caracterul său clinic spectaculos, conjugat cu prezența biomarkerilor și a instalării dizabilității notabile pe care o ocazionaază. Evidențele actuale au semnalat că LES ar fi „explodat” din punct de vedere epidemiologic, însă în realitate s-a îmbunătățit diagnosticul. Dacă este adevărat, atunci se presupune în primul rând că boala ar fi fost întradevăr rară, și în al doilea rând să fi intervenit anumiți factori ce provoacă hiperreactivitatea organismului. În această ordine de idei atenția cercetătorilor a fost direcționată pe parcursul anilor spre descoperirea unui biomarker specific, care ar facilita diagnosticul precoce al lupusului. Boala a fost studiată cu atenție pe parcursul deceniilor. Istoria cercetării se divizează convențional în 3 perioade: clasică, neoclasică și modernă. De menționat că în perioada nonștiințifică lupusul a fost inclus în rubrica maladiilor cutanate alături de tuberculoza, psoriasis, lepra ș.a.

În conceptul modern lupusul eritematos sistemic este o maladie cronică multisistemică autoimună, care se caracterizează prin hiperproducerea de autoanticorpi contra antigenii nucleare. Boala presupune o diversitate mare de autoanticorpi așa ca formarea complexelor imune și depozitarea lor pe membrana bazală, activarea complementului și celulelor endoteliale, dar și activarea și emigrarea leucocitelor. Evidențele actuale atestă participarea componentului genetic, hormonal și a factorilor mediului prin implicarea lor în procesul patogenetic al bolii. Cu toate că în ultimii ani s-au obținut rezultate remarcabile în studierea patogeniei lupusului eritematos sistemic, au fost probați mai mulți marcheri, dar numai câțiva biomarcheri au fost validați și acceptați în diagnosticul bolii.

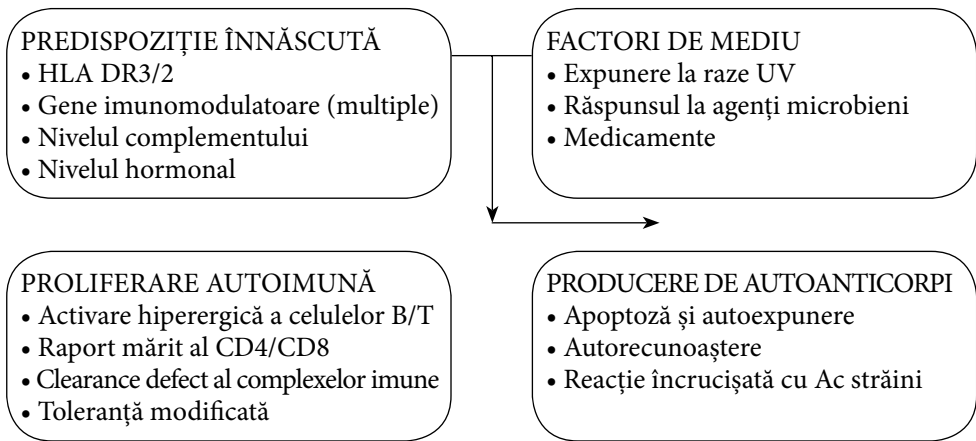
Ce este un biomarker? Biomarkerul poate fi definit ca probă genetică, biologică, biochimică sau moleculară care corelează alternativ cu manifestarea clinică sau patogenia bolii și poate fi evaluat cantitativ sau calitativ în laborator, această definiție a fost propusă în 1998 de Grupul de Lucru al Institutului Național de Biomarcheri în Sănătate (National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group, 1998).

De altfel, biomarcherii sunt foarte utili și importanți pentru diagnosticul, evaluarea în dinamică și managementul LES. Totodată ei pot fi de ajutor în depistarea precoce a exacerbării bolii și monitorizarea activității ei. Biomarkerul ideal ar trebui să identifice cu acuratețe activitatea bolii și să ghideze terapia la fiecare etapă a lupusului. Din considerente că așa autoanticorpi ca ANA și anti-ADNc sunt tradițional utilizați în diagnosticul LES, conform criteriilor de clasificare a LES 1997 și 2012, menționăm că ANA are specificitate joasă, pe când sensibilitatea lui este și mai joasă - sub 70 %. În același timp anticorpul anti-ADN are specificitate înaltă de 95%, atunci când sensibilitatea lor este joasă. Ultimele decenii de lucru extensiv/cumulativ au condus la descrierea mai multor biomarcheri ca și candidați în cercetare prin seturi și precizarea utilității lor clinice. Cei mai noi biomarcheri descoperiți pentru utilizarea în LES sunt anticorpul anti-nucleozomici, utilizați pentru descoperirea lezării organice, exacerbarea bolii și depistarea precoce a lupus-nefritei. Anticorpul anti-C1q, NMDA receptori și anti-alfa actinina au demonstrat posibilitatea diagnosticului precoce și acutizarea lupusului. S-a demonstrat că anticorpul anti-C1q se asociază cu activitatea lupusului și a lupus-nefritei în populația lupică chineză.

Clasificarea potențialilor biomarcheri în lupus. Biomarcherii pot fi teste de laborator, imagini sau teste fiziologice așa ca temperatura corpului și sunt esențialul terapiei personalizate. Exigențele înaintate către biomarcheri: presupun ca ei să fie noninvazivi, ușor de măsurat, rapid efectuați pentru rezultat în timp rațional, cost/eficiența, să fie efectuat din material biologic disponibile (sânge, urină), sensibilitate mare pentru detectare precoce (anti-RNP, ac. antinucleosomici, C1q), divergențe ale sindromului Overlap și co-morbidități, semnificativ înalt vs

caz-control, specificitate și reglementare înaltă, indicatorii obținuți să permită stratificarea riscului și consecințelor nedorite ale bolii, biologic plauzibil/credibil, să prognozeze evoluția și pronosticul bolii, să ofere perspectivă asupra mecanismului de bază al bolii.

În lupusul eritematos sistemic sunt implicați mulți factori genetici de susceptibilitate, triggeri de mediu, răspunsul antigen-anticorp, interacțiunile dintre celule B și T, atunci când procesele de eliminare imunitară interacționează pentru a genera și perpetua autoimunitatea.



Schema interacțiunii diverșilor factori în patogenia LES.

Conform clasificării propuse de Liu C. et al., 2013 cu referire la potențialii biomarkeri în lupus se clasifică în grupuri: Biomarkeri pentru susceptibilitate; Biomarkeri pentru diagnostic; Biomarkeri pentru activitate/acutizare; Biomarkeri pentru implicarea specifică organelor - rinichi, sistemul cardiovascular, neuropsihiatric.

Biomarkerii pentru susceptibilitate. Se consideră că factorii genetici joacă rol important în predispoziția individuală pentru a dezvolta LES. Susceptibilitatea genetică este influențată de factorii mediului, dar acești triggeri rămân insuficient identificați. Studiile efectuate au demonstrat că autoanticorpicii sunt prezenți la pacienții cu LES cu ani înainte de instalarea bolii. Rezultatele observațiilor efectuate sugerează că sistemul imun la persoanele cu predispoziție genetică sunt perturbate intrinsec. Cercetările recente consacrate genelor LES au demonstrat că nu o singură genă este responsabilă de instalarea lupusului. Probabil în proces sunt implicate multiple gene, ierarhic, de o manieră interactivă la debutul bolii. Studiile recente genetice au considerat corelarea susceptibilității LES cu polimorfismul lectinei legare manos, citochinele (IL-6, IL-10, TNF), osteopontina și receptorii citochinelor (receptorii TNF tipul II și receptorul IL-1),

dar și receptorii de suprafață ale celulelor așa ca și Fc receptori, antigenul citotoxic al T-limfocitelor. Ultimele probe științifice notează că analiza familiilor unde se întâlnește lupusul multiplu, și la rudele de gradul I și II au fost identificați loci susceptibili LES așa ca gena de codificare a PCR, factorul de transcripție pre-leucemia cu B-limfocitară și poliadenosin-difosfatribosil-transferaza. Biomarkerii genetici sunt de perspectivă, dar nu au întrunit maturitatea pentru a fi promovați în practică ca biomarkeri genetici universali.

Biomarkeri pentru diagnostic. Lupusul la debut ramâne o provocare pentru doctori, dar standardul actual pentru diagnosticul bolii sunt criteriile de clasificare a lupusului ACR, 1997 și SLICC, 2012. Diagnosticarea bolii bazată pe 4 criterii în lupus întârzie atât diagnosticul, cât și tratamentul, ce predispune la instalarea leziunilor organice ireversibile. De altfel testele de laborator sau biomarkerii care facilitează diagnosticul precoce prin acuratețe este esențial în LES. După cum am menționat mai sus, în lupus se determină așa autoanticorpi ca ANA, anti-ADN, anti-Sm, anti-Ro SSA, anti-La SSB, anti-ARN. Actualmente se consideră cu specificitate și sensibilitate mai înaltă nivelul anormal al fracției complementului C4d legat de eritrocite (E-C4d) și receptorul complementului C1 (E-CR1) care poate servi drept propunere pentru diagnosticul precoce al LES, care s-a demonstrat a avea nivel înalt de E-C4d versus nivel jos de E-CR1 cu sensibilitate de 81%, și specificitate 91% versus subiecți sănătoși 72/79%. A fost demonstrat că la 86% pacienți cu LES se depistează nivele modificate ale E-C4d/E-CR1 la vizitele regulate. Este sugestiv că aprecierea cu acuratețe a acestor indici va facilita diagnosticul precoce al LES, riscul de boală severă cu prognostic rezervat, dar și răspuns la tratamentul administrat. Protocolul de studiu SPARE (Study of biological Pathways, disease Activity and Response markers in patients with systemic lupus Erythematosus) - Studiul Activității bolii și a markerilor de Răspuns la pacienții cu lupus eritematos sistemic realizat la Universitatea John`s Hopkins a concluzionat că pacienții cu LES și activitate înaltă comparativ cu LES activitate joasă au expresia genelor crescută, în special prin semnătura interferonului. De notat că această discrepanță este mai importantă decât compararea loturilor LES cu subiecți sănătoși. Acest studiu evaluează utilitatea abordării modulare într-o populație de lupus la adult. De menționat că pacienții pediatrici sunt o populație specială pentru cercetare, menționând faptul că pacienții au debutul lupusului în copilărie/adolescență sunt mai susceptibili de a avea lupus sever, manifestat prin nefrita lopică sau afectare psihoneurologică.

Biomarkerii pentru activitatea bolii. Actualmente activitatea bolii se apreciază prin indicii activității SLEDAI, BILAG, SLAM sau ECLAM, dar acești indici sunt utilizați de mediul academic și nu au fost incluși în practica de zi cu zi, fiind împovărați pentru medici.

Biomarkerii afectării organice. Lupusul eritematos sistemic virtual poate afecta orice organ și sistem. Organele nu se lezează simultan, cu toate că impli-

careia specifică a unui organ nu este neapărat similar manifestată la toți pacienții. Ar fi benefic dacă medicul – specialist ar putea determina sau prezice afectarea organică specifică lupusului. Multitudinea manifestărilor lupusului, așa ca nefrita este cauza morbidității și mortalității semnificative în 25-50% la pacienții cu lupus. Tradițional a fost folosit anti-ADNc ca indicator serologic pentru monitorizarea evoluției și severității ulterioare a bolii, totodată au existat păreri diferite cu referire la utilitatea lui. Cercetătorii au explorat și alți autoanticorpi în monitorizarea bolii pentru predicția afectării renale la pacienții lupici așa ca și anticromatina și anticorpi nucleozomici anti-C1q. Un alt potențial indice al LES se conturează micro-acidul ribonucleic (MiARN) în sânge care relevă activitatea inflamatorie, fiind supraexpresat la adulții cu LES versus lotul de control.

Manifestările neuro-psihiatrice ale LES. Implicarea sistemului nervos în lupusul eritematos sistemic cuprinde o varietate de neurologică și caracteristici psihice. Conform ACR prevalența bolii neuropsihiatrice în LES variază de la 21-95%, dar numai 19-38% din ele sunt tributabile din lupus. Evenimentele neuropsihiatrice au loc la momentul diagnosticului de LES sau reapar în orice moment în cursul bolii. Lupusul neuropsihiatric este probabil mediat de autoanticorpi, microvasculopatii, precum și producerea intracraniană de mediatori inflamatorii. Autoanticorpi legați de lupus cel mai frecvent includ anticorpi antifosfolipidici, anticorpii anti-ribozomal P și autoanticorpi care se leagă la antigene neuronale, cum ar fi receptorul glutamat N-metil-D-aspartat (NMD anti-NR2).

Afectarea sistemului cardiovascular. Ateroscleroza prematură este o comorbiditate majoră în lupus eritematos sistemic. Prevalența generală a bolii coronariene clinice la pacienții cu LES a variat între 6 și 10% în diferite cohorte. La etapa modernă este bine stabilit faptul că pacienții cu LES au risc crescut de ateroscleroză care nu este pe deplin explicate de factorii de risc tradițional. Mc Mahon et al au explorat această problemă prin evaluarea pacienților cu LES în speranța de a identifica elemente care indică riscul de dezvoltare a aterosclerozei.

Metodologic datele fiecărui biomarker trebuie să coreleze între ele, pentru a produce un panou robust, oferind atât sensibilitate, cât și specificitate ridicată pentru diagnosticul bolii. Pentru subiecții cu semne sau simptome de lupus care sunt cercetați conform panoului de testare a biomarkerilor, evidentele presupun acuratețe în diagnostic, precizie de testare, rezultatele finale fiind relevante supraviețuirii globale. Panelul de biomarkeri a fost creat în august 2014, cu actualizări permanente, cea mai recentă fiind în aprilie 2016. Evaluarea unei tehnologii de diagnosticare se concentrează pe trei categorii de evidente: 1. Performante tehnice (fidelitate test-retestare sau interfibiabilitate), 2. Acuratețe în diagnostic (sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și/sau negativă) și 3. Demonstrarea că informațiile de diagnostic pot îmbunătăți consecințele bolii.

Clasificarea potentialilor biomarkeri pentru LES conform categoriilor

Categoria	Marcheri
Susceptibilitatea bolii	Deficitul complementului Polimorfismul Fc γ RIIa Polimorfismul Fc γ RIIB Polimorfismul Fc γ RIIIa Polimorfismul MBL (Mannose-binding lectin) MHC (Complexul Major de Histocompatibilitate) alele clasa II Polimorfismul IL-10, IL-6, TNF- α , IL-1Ra (receptorul antagonist, TNFR (receptor), PD-1(programmed death protein), CTLA-4 (antigenul citotoxic al T limfocitelor), semnătura Interferonului.
Epigenetic	CD40 Ligand (CD40L) genele pot contribui la prevalența femeilor în cadrul LES, DNA methylation (expresia crescută a CD11a, CD70 și costimularea celulelor -B și activarea celulelor-T) Modificarea histonelor -H4 (creșterea expresiei citochinelor proinflamatorii) Reglarea microARN-mediate (Top I IFN supraproducere, creșterea expresiei KLF și hiperproducerea RANTES KLE, {factor Kruppel-like; MMP, RANTES, în activarea expresiei normale a celulelor- T })
Diagnosticul bolii	AntiADNdc Frația complementului C4d/eritocitar CRI ^a (complement și I ^a receptor) Frațiile complementului C3, C4
Activitatea bolii/acutezarea	AntiADNdc Nivelul complementului din ser și fracțiile activate: C3, C4, C3a, C5a, C3d, C4d Ba, Bb, sC5b-9 Nivelul interleuchinelor în ser IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IF- α , IF- γ , TNF- α . Receptorii solubili ai citochinelor: IL-2R, TNFR, IL-1Ra, Celulele solubile de pe suprafața moleculelor: CD27, CD154, BAFF (BlyS-blymphocitr simulator) Marcherii endoteliali activați: ICAM solubili (molecule de adeziune intercelulare), sVCAM (moleculele de adeziune a celulelor vasculare solubile) Trombomodulina Proteinele de faza acută: PCR, feritina Alți autoanticorpi: antinucleosome, antiCq1. Marcherii celulari: CD27, CD4d
Implicarea organelor: Rinichi	Anti AND dc Anti C1q Antinucleosome (44)sVCAM și MCP -1 urinar (monocite de atracție a proteinei)

Sistemul cardiovascular	E-selectina VCAM-1 ICAM-1 LDL HDL (inhibă expresia moleculelor de adeziune) apoA-I major apolipoprotein component of HDL MCP -1 Anticorpii antifosfolipidici
Neuropsihiatric	lupus anticoagulant anticardiolipin anti- β_2 glycoprotein-I anti-ribosomal P <i>anticorpii anti-NR2: NR2 secvență a peptidelor umane (Asp Trp Glu Tyr Ser Val Trp Leu Ser Asn) Lys 4 Lys2 Lys-β Ala</i> anti-NR2 receptor glutamați

Ultimele probe științifice sugerează pentru lupusul precoce cercetarea anti ARN, fracția complementului C4d și receptorii CR1, dar și alți indici sunt pasibili la această etapă. În concluzie, marea provocare în identificarea și dezvoltarea biomarkerilor specifici lupusului eritematos sistemic este heterogenitatea etiopatogenetică și clinică a bolii. Biomarcheri de încredere pot fi acei ce sunt informativi la diverse etape ale evoluției bolii- la timpul stabilirii diagnosticului, pe perioada fazei active a inflamației, la perioada evaluării lezării organice ireversibile sau la perioada evaluării răspunsului la tratament. În plus, din cauza naturii multifactoriale un singur biomarker nu poate fi considerat ca “lupus biomarker”. Prin prisma cercetărilor moderne cel mai probabil va fi acceptat “panelul biomarkerilor în lupus” unde va fi inclus atât cercetarea moleculelor individuale, cât și “biosemnătura moleculară”.

Semnele clinice comune de LES:

- Manifestări generale – febră prelungită, fatigabilitate, anorexie, pierdere ponderală
- Manifestări la nivelul tegumentelor și mucoaselor: Rash malar – eritem facial fix plan/elevat la nivelul proeminențelor malare cu respectarea șanțului nazolabial; Lupus discoid – plăci eritematoase cu cruste keratozice aderente, obstrucție foliculară; posibil cicatrici atroifice; Fotosensibilitate – rash cutanat după expunere la radiații ultraviolete; Ulcerații mucoase (orale, nazofaringiene) nedureroase observate de medic; livedo reticularis; alopecie difuză; xerostomie și xeroftalmie (simptome sicca)
- Afectări osteo-articulare - Artrite neerozive, afectând cel puțin două articulații periferice caracterizate prin durere, tumefacție, exudat; miozită, fibromialgii, osteonecroze

- Afectarea renală - proteinurie persistentă $>0,5\text{g/zi}$ sau cilindrii hematici, granuloși, tubulari sau micști; glomerulonefrite: mezangială, proliferativă focală, proliferativă difuză, membranoasă, scleroză difuză; sindrom nefrotic; hipertensiune arterială; insuficiență renală; cistită lupică

- Afectare cardiovasculară - pericardită – frecătură pericardică, semne ECG sau evidențierea lichidului pericardic; endocardită Libman-Sacks, miocardită, vasculită, tromboze venoase

- Afectare neurologică - convulsii; psihoză în absența unor medicamente sau a dezordinilor metabolice ca uremia, cetoacidoza sau perturbări electrolitice; accidente vasculare cerebrale; meningită aseptică; nevrite periferice sau craniene; tulburări de comportament; deficite cognitive; depresie; coree; mielită transversă

- Afectare pulmonară - pleurită - istoric de durere pleurală, frecătură pleurală auscultată de medic sau revărsat pleural; hemoragii pulmonare; hipertensiune pulmonară; boală pulmonară interstițială

- Afectarea hematologică - anemie hemolitică cu reticulocitoză și test Coombs pozitiv; leucopenia $<4 \times 10^9/\text{l}$ la 2 determinări; limfopenie $<1,5 \times 10^9/\text{l}$ la 2 determinări; trombocitopenie $<100 \times 10^9/\text{l}$ în absența unor medicamente care le-ar putea induce; adenopatie; splenomegalie

- Anomalii imunologice - Ac antinucleari: titru anormal de ANA detectați prin imunofluorescență sau metode echivalente în absența medicamentelor cunoscute care ar induce lupus medicamentos; Ac antiADNdc; Ac antiSm; teste pozitive pentru Ac antifosfolipide: Ac anticardiolipină de tip IgG, IgM, test pozitiv pentru anticoagulant lupic, teste serologice fals pozitive pentru sifilis >6 luni confirmate prin teste de imobilizare sau absorbție; complexe imune în concentrație crescută; complement seric scăzut (C3)

- Determinarea chestionarului SLICC și SLEDAI.

- Determinarea semnelor de insuficiență cardiacă, renală, respiratorie.

Determinarea activității bolii:

Conform scorului SELENA-SLEDAI (2005):

$\leq 3\text{p}$: Remisie, fără acutizare a bolii

3-12p: Activitate minimală sau moderată a bolii

$>12\text{p}$: Activitate înaltă a bolii

Diagnosticul diferențial al LES.

În funcție de prezentarea clinică, este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu următoarele maladii:

- Maladii infecțioase (bacteriene, virale – Ebstein-Barr sau citomegalovirus).

- Maladii neoplazice – leucemia, limfoamele, neuroblastomul generalizat, histiocitoza.

- Maladii cronice inflamatorii – colita ulceroasă, sarcoidoza, boala Behcet.

- Alte maladii cronice ale țesutului conjunctiv – AJI, DMJ, boala Kawasaki, alte vasculite, febra reumatismală acută.
- Glomerulonefrite de altă geneză.
- Imunodeficiența, boala Castelman.
- Endocardite, miocardite, pericardite de altă geneză.
- Afectări neurologice de altă geneză (epilepsie, tumori cerebrale etc.).
- Afectări pulmonare de altă geneză.
- Anemia aplastică, anemia hemolitică.
- Leucemia acută la debut.

Notă:

1. Excluderea infecțiilor virale, bacteriene prin examinarea fluidelor (metode: reacții de polimerizare în lanț sau serologice).

2. Excluderea leucemiei prin examinarea punctatului sternal (înaintea începerii tratamentului cu glucocorticosteroizi); evaluarea semnelor de inflamație sistemică: anemia, leucocitoza, trombocitoza, vigilență la semnele sindromului de activare macrofagală.

3. Diferențierea de boli interstițiale pulmonare, tuberculoza diseminată, maladia Hodgkin, sarcoidoza – examinarea radiologică a cutiei toracice.

4. Diferențierea proceselor voluminoase abdominale – examinarea ultrasonografică a organelor abdominale (în special, în prezența hepatomegaliei, splenomegaliei).

5. Diferențierea de endocardita bacteriană, miocardita, pericardita, anevrism (efectuarea ECG și ecocardiografiei).

6. Diferențierea de alte maladii difuze ale țesutului conjunctiv (examinarea reactanților de fază acută a inflamației, anticorpilor nucleari).

Criteriile de spitalizare a pacienților cu LES

- Adresare primară cu semne clinice de LES.
- Adresare repetată cu semne clinice de agravare a bolii (reapariția febrei, intensificarea sindromului articular, apariția semnelor de implicare sistemică).
- Apariția semnelor de complicații ale LES, pe parcursul supravegherii de către medicul de familie (semne ale hipertensiunii arteriale, intensificarea insuficienței cardiace sau respiratorii, progresia sindromului anemic, apariția semnelor clinice și paraclinice de insuficiență renală, a semnelor de focar neurologic).
- Imposibilitate de îngrijire la domiciliu și de respectare a tuturor prescripțiilor medicale la domiciliu.
- Rezistență la tratament sau evoluție atipică a bolii, pentru reevaluarea pacientului.
- Comorbidități importante (deficit ponderal marcant, stările cu o imunitate compromisă).

Algoritmul general de conduită în LES la copil

I. Suspectarea și confirmarea LES

1. Anamnestic
2. Criterii ACR
3. Investigații de laborator obligatorii și recomandabile
4. Consultația specialiștilor (reumatolog, nefrolog, neurolog, hematolog etc.)



II. Tratamentul LES

Spitalizare în secția specializată reumatologie pediatrică sau SATI
 Tratament cu glucocorticosteroizi
 Tratament cu antimalarice sintetice
 Tratament cu imunosupresoare
 Tratamentul complicațiilor posibile
 Tratamentul comorbidităților posibile



III. Profilaxia complicațiilor sistemice în LES

- Ineficiența tratamentului de remisiune.

Criteriile de spitalizare în SATI a pacienților cu LES

- Manifestările neurologice (stare confuză, copil somnolent, convulsii).
- Tahipneea (FR > 40/minut).
- Necesitatea ventilației asistate.
- Hipotensiunea: prăbușirea TA cu peste 40 mmHg, fără o altă cauză cunoscută.
 - Tahicardia excesivă: FCC > 150/minut sau neadecvată febrei.
 - Hiperpirexia (temperatura corporală > 39°C).
 - Afectarea cardiacă (semne de insuficiență cardiacă congestivă progresivă, pericardită);
 - Hiperleucocitoza (peste $40 \times 10^9/l$) sau leucopenia (sub $4 \times 10^9/l$).

Principiile tratamentului LES.

- Regim cruțător (cu evitarea eforturilor fizice excesive în prezența semnelor de insuficiență poliorganică).
- Repausul la pat este necesar pentru bolnavii cu cardită severă și cu insuficiență cardiacă, cu nefrită lupică și cu insuficiență renală, cu insuficiență respiratorie, cu accident vascular cerebral și se va menține până la compensarea cardiacă, renală, respiratorie. După soluționarea procesului acut, nivelul activității fizice va depinde de starea cordului.

- Dieta cu restricții în lichide și hiposodată (în prezența semnelor de IC), cu aport sporit de microelemente (în prezența semnelor de osteoporoză și tratament cronic cu glucocorticosteroizi), pacienților dislipidemici li se recomandă regim hipolipidic.

- Evitarea expunerii la radiațiile ultraviolete; se recomandă folosirea cremelor de fotoprotecție SPF >40 care vor fi aplicate indiferent de anotimp cu 30-60 minute anterior expunerii, apoi la fiecare 4-6 ore.

- Evitarea medicamentelor care pot induce fotosensibilitate (ex: sulfamide, peniciline) și a celor implicate în producerea lupusului medicamentos, precum și a unor alimente ce cresc sensibilitatea pielii la RUV (pătrunjel, țelină).

- Tratamentul medicamentos are ca scop:

- ✓ Inducerea remisiunii și menținerea acesteia pe o perioadă cât mai îndelungată și prevenirea efectelor secundare ale terapilor.

- ✓ Diminuarea semnelor de activitate a maladiei.

- Supresia inflamației în răspuns autoimun.

Tratamentul insuficienței cardiace congestive, renale, respiratorii.

Tratamentul medicamentos al LES.

Tratamentul medicamentos:

- ✓ AINS;

- ✓ glucocorticosteroizi;

- ✓ tratament de remisiune.

- Tratament intervențional (plasmaferază) – la indicații speciale.

Tratamentul medicamentos al LES (AINS)

AINS sunt indicate în formele ușoare de boală pentru afectarea articulară (anterior folosirii corticosteroizilor și asociat Hidroxiclorochinei), pentru controlul febrei și tratamentul serozitei. De asemenea, se pot folosi pe perioada retragerii corticosteroizilor.

Obligatoriu:

- *Naproxenum* (15 mg/kg/zi), de 2 ori *sau*

- *Ibuprofenum* (40 mg/kg/zi), de 3 ori, *sau*

- *Diclofenacum* (2-3 mg/kg/zi), de 2 ori

Notă: Monitorizarea reacțiilor adverse la tratament cu AINS – grețuri, vome, dispepsie, diaree, constipații, ulcer gastric, majorarea transaminazelor, hematurie, cefalee, micșorarea trombocitelor, fotosensibilitate. Pacienții cu tratament cronic cu AINS (mai mult de 3-4 săptămâni) în mod obligatoriu – monitorizarea hemoleucogramei, creatininei, transaminazelor, ureei.

Tratamentul medicamentos al LES (glucocorticosteroizi)

Recomandabil:

- *Prednisolonum*: oral, inițial 1-2 mg/kg/zi, cu reducerea treptată a dozei

inițiale după obținerea răspunsului clinic și celui paraclinic (descreșterea dozei <0,2 mg/kg/zi, imediat cum este posibil), *sau*

• La indicații speciale **Methylprednisolonum**: intravenos în pulsterapie 500-1000 mg/1,73m² (20-30mg/kg) în 3 zile consecutive; poate fi repetat săptămânal sau lunar.

Tratamentul medicamentos de remisiune al LES

Individualizat:

• **Antimalaricele de sinteză**

Au efect favorabil asupra manifestărilor cutanate, articulare, serozitei, simptomelor constituționale.

Hydroxyclozoquinum: 200-600 mg/zi (maxim 6 mg/kg) datorită toxicității oculare. Beneficiul clinic apare la 4-6 săptămâni. Beneficii suplimentare se obțin și prin efectele lor antiagregant și hipolipemiant.

Efectele secundare:

- crize de hemoliză la cei cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază;
- neuropatii periferice, intoleranță digestivă, pigmentări cutanate;
- toxicitatea oculară poate produce leziuni retiniene ireversibile. Se recomandă control oftalmologic la 6 luni pentru identificarea premaculopatiilor.

• **Imunosupresoarele**

Cyclofosfamidum – cel mai folosit imunosupresor. De regulă se preferă administrarea în pulsuri lunare în doza de 10-15mg/kg.

Efectele secundare:

- constituționale (slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală);
- gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale);
- dermatologice (alopecie, modificări unghiale);
- hematologice (leucopenie, anemie aplastică);
- genitourinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficiența gonadală);
- neoplazii (carcinom vezica urinară, cervix, vulvar);
- cardiopulmonare (fibroza pulmonară, necroza miocardică);
- metabolice (secreție inadecvată de ADH).

Azathioprinum folosită de novo sau după pulsterapie cu Ciclofosfamidă. Dozele uzuale: 1-2,5 mg/kg/zi, se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor crește progresiv (cu 25-50 mg/săptămână), doza maximă nu va depăși 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni.

Efectele secundare:

- intoleranța digestivă;
- toxicitate hepatică (creșteri ALAT, ASAT, uneori sindrom colestatic sever);

- în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hiper-sensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală, pancreatită, hepatită;
- supresie medulară cu creșterea riscului de infecții;
- creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame.

Mycophenolatul mofetil – inhibitor de sinteză purinică, folosit de novo sau după terapie cu Ciclofosamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele: 1 -3 g/zi.

Efectele secundare:

- toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vome, stomatite);
- leucopenie cu creșterea riscului de infecții.

Ciclosporinum – inhibitor al activității limfocitelor T, folosită de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase. Doze: 2,5-5 mg/kg. Efectul imunosupresor se instalează după 2-3 luni de tratament.

Efectele secundare:

- toxicitatea renală, hipertensiune arterială;
- toxicitatea hepatică;
- cutaneomucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie);
- crize epileptiforme, tremor.

În caz de lipsa răspunsului clinic și paraclinic, progresarea maladiei se va reconsidera diagnosticul, se vor aprecia indicii SLICC și SLEDAI.

Notă:

1.În cazul rezistenței la tratament sau într-o evoluție atipică a bolii, se va efectua reevaluarea pacientului în vederea prezenței infecției, sindromului de activare macrofagală sau a altor maladii inflamatorii, așa ca vasculitele sistemice.

2.La inițierea tratamentului se indică teste hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, proteinele serice, serologia pentru virusurile hepatice B și C).

3.La creșterea persistentă a valorilor ASAT, infecție cronică cu VHB sau cu VHC se recomandă puncția hepatică.

4. Monitorizarea obligatorie a nivelului ASAT, ALAT, albumină, la fiecare 4-8 săptămâni.

5.Monitorizarea hemoleucogramei, ureei, creatininei, transaminazelor.

6. Control oftalmologic la 6 luni pentru identificarea premaculopatiilor.



SCLERODERMIA SISTEMICĂ

Sclerodermia sistemică (SS) este o maladie generalizată a țesutului conjunctiv, care se caracterizează prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, ale organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichilor, tractului gastrointestinal) și dereglări vasospastice difuze, modificările fiind cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și de alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante.

Sclerodermia sistemică difuză – se caracterizează prin indurația difuză simetrică a pielii cu includerea regiunilor distale și proximale ale extremităților, ale feții, ale trunchiului, cu progresie rapidă a procesului tegumentar, cu afectarea precoce a organelor interne (cord, pulmoni, tract gastrointestinal, rinichi etc.).

Sclerodermia sistemică limitată – se caracterizează prin afectare tegumentară simetrică, limitată în porțiunile distale ale extremităților și ale feței; progresie lentă a leziunilor pielii, includere tardivă în proces a organelor interne, inclusiv așa afecțiuni ca hipertensiunea pulmonară; ciroza biliară primară, teleangiectaziile tegumentare exprimate și calcinoza subcutanată.

CREST – sindrom - varianta a sclerodermiei limitate ce include calcinoza, sindromul Raynaud, disfagia, sclerodactilia, teleangiectaziile.

Informația epidemiologică

Sclerodermia sistemică juvenilă este rară, cu o prevalență de aproximativ 1/100.000. Debutul în copilărie este neobișnuit: copiii sub vârsta de 10 ani reprezintă < 2% din toate cazurile și se estimează că < 10% din toți pacienții au scleroză sistemică înainte de vârsta de 20 de ani. La copii, forma localizată a sclerodermiei este mult mai frecventă decât forma sistemică a sclerodermiei, cu o proporție de 10:1, cele mai frecvente subtipuri fiind morfea și sclerodermia lineară. Sclerodermia liniară reprezintă de cele mai multe ori o afecțiune pediatrică, cu aproximativ 65% dintre pacienți diagnosticați până la vârsta de 18 ani. La copii mai mari de 8 ani, raportul genderic atât în forma sistemică a sclerodermiei precum și forma localizată este de aproximativ 3:1, în timp ce la copii mai mici de 8 ani nu s-a constatat nici o predilecție.

Clasificarea sclerodermiilor

1. Sclerodermia sistemică
 - a. Forma difuză
 - b. Forma limitată (CREST)
 - c. Forme de suprapunere (Overlap syndrome)

2. Sclerodermia localizată
 - a. Morfea
 - b. Morfea generalizată
 - c. Sclerodermia lineară
 - La nivelul feței
 - La nivelul extremităților
3. Fasciita cu eozinofilie (Sindromul Schulman)
4. Forme secundare
 - a. Induse medicamentos (Bleomicina)
 - b. Induse chimic
 - c. După transplant de măduvă osoasă
5. Pseudosclerodermii
 - a. Scleromixedem
 - b. După întreruperea tratamentului dietetic în fenilcetonurie și reversibile la reintroducerea acestuia

Forme clinice ale SS:

Sclerodermia sistemică, forma difuză:

✓ Fibroza cutanată difuză, afectând inclusiv segmentele proximale ale membrului, trunchiului și fața;

✓ Afectarea viscerală precoce.

Sclerodermia sistemică, forma limitată (CREST):

✓ Asociere de calcinoză, sindrom Raynaud, afectarea esofagiană, sclerodactilie, teleangiectazii

✓ Afectare viscerală posibilă, dar tardivă

Forme de suprapunere (overlap syndrome):

✓ Modificări cutanate de Sclerodermia și alte manifestări de colagenoză.

Criterii de diagnostic

Criteriile ACR/EULAR de diagnostic al Sclerodermiei Sistemice, revăzute în 2013 sunt prezentate în Algoritmul de conduită

Criteriile de diagnostic ale SS juvenile

Elaborate în comun de către Societatea Europeană de Reumatologie, Colegiul American de Reumatologie și Liga Europeană de Luptă contra Reumatismului;

Criteriu major:

1. Îngroșarea/subțierea/indurarea pielii degetelor proximal de articulațiile metacarpofalangeene sau metatarsfalangeene

Criteriu minor:

2. Fenomenul Raynaud

3. Sclerodactilia

4. Ulcere digitale

5. Abnormalități la capilaroscopie
 6. Disfagie
 7. Reflux gastroesofagian
 8. Aritmii cardiace
 9. Insuficiență cardiacă
 10. Fibroză pulmonară
 11. Difuzia gazelor reduse
 12. Hipertensiunea pulmonară
 13. Criză renală
 14. Hipertensiune
 15. Neuropatie
 16. Sindromul de tunel carpal
 17. Artrita
 18. Miozita
 19. Contracturi
 20. Serologic, prezența autoanticorpilor (spre ex.: anti-Scl70)
- Diagnostic pozitiv:* 1 criteriu major și cel puțin 2 criterii majore

Variante clinico-evolutive:

1. Acută, rapid progresivă:
 - Dezvoltarea fibrozei generalizate a pielii.
 - Afectarea organelor interne în primii 2 ani de la debutul bolii.
2. Subacută, moderat progresivă:
 - Predomină semnele inflamatorii imune (edem tegumentar, artrită, miozită); sunt posibile formele de suprapunere (sindromul overlap)
3. Cronică, lent progresivă:
 - Predomină patologia vasculară la debutul bolii cu dezvoltarea treptată a modificărilor tegumentare, progresia modificărilor ischemice, patologia viscerală.

Stadiile maladiei

- I – debut: se depistează 1-3 zone de afectare;
- II – stadiu de generalizare: sistemică; afectare cu caracter polisistemic;
- III – stadiu tardiv: se depistează insuficiența unui sau a mai multor organe (cord, pulmoni, rinichi)

Factori favorizanți în declanșarea SS:

- Factorii infecțioși, în special virușii (retroviruşii, citomegalovirusul, herpes viruşii etc.).
- Factorii toxici pot avea rol declanșator al bolii la persoanele predispuse genetic (pulbere de siliciu, policlorura de vinil, hidrocarburi aromatice, silicon (implante de silicon), rezinele epoxy, toluen, benzene, tricloretilen)
- Preparate medicamentoase: Bleomicina, amfetamine, Pentazocin, Cocaina, sărurile de Aur, metalele grele, Ergotamina, β -adrenoblocantele etc.

- Microchimerismul îndelungat.
- Anamneza heredocolaterală agravată pentru maladii autoimune.

Determinarea stării generale cu precizarea: pierderii ponderale, febră, fatigabilitate

Afectarea vasculară

o **Sindromul Raynaud** - spasmul simetric paroxistic al arterelor digitale, arteriolelor, declanșate de frig, stres emoțional; caracterizate de schimbarea ulterioară a culorii tegumentelor – paliditate, cianoză, hiperemie. Deseori, spasmul vascular este însoțit de tumefierea articulațiilor interfalangiene, sindrom algic.

o **Teleangiectazii** – caracteristice sclerozei sistemice juvenile, sunt fine dilatații maculare ale tegumentelor sau membranelor mucoase ale vaselor sanguine; cu localizare specifică pe palme, față; reprezintă un semn tardiv al bolii.

Afectarea cutanată

Se constată afectarea în stadii a tegumentelor – edem, indurație, atrofie. Diferite stadii ale afectării cutanate pot fi evidențiate la un singur pacient. Clinic, se apreciază palpator prin cuantificarea Scorului Rodnan Modificat

Stadiu de debut – edem dur preponderent al mâinilor și feței; tegumentele de o culoare roz-violacee.

Stadiu de indurație (scleroză) – apare indurația tegumentelor, diminuarea elasticității ei. Pliul cutanat devine dificil de pensat din cauza aderenței pielii de țesuturile subcutanate. Extinderea procesului proximal la nivelul extremităților, trunchiului și feței. Scleroza centrofacială și atrofia subcutanată determină aspectul de „icoană bizantină”.

Stadiu de atrofie – survine atrofia pielii, tegumentele fiind lucioase, dereglări de pigmentație (inițial se constată hiperpigmentație, ulterior – hipopigmentație). Ca urmare a atrofiei foliculilor piloși, glandelor sebacee și sudoripare, pielea devine aspră, uscată, diminuarea pilozității.

Modificări specifice în SS:

- Afectarea tegumentelor feței: ștergerea pliurilor de pe frunte, nasul ascuțit, buzele strânse (microstomia), pliuri radiale în jurul buzelor.
- Anomalii de pigmentație traduse prin apariția zonelor de hiper- și hipopigmentare (în focar sau punctiforme cu crearea aspectului „piper cu sare”).
- La nivelul mâinilor modificările descrise reduc semnificativ mobilitatea articulațiilor mici, realizând aspectul „mâinii în gheară”, fiind numite sclerodactilia.
- Ulcere digitale – apar pe falangele distale ale degetelor.
- Ulcere cutanate – localizate pe suprafețe supuse contactului mecanic (localizate la nivelul articulației genunchilor, coatelor, talocrurale, calcaneene).
- Calciferi subcutanate, periarticulare, ligamentare, a proeminențelor osoase, diverse schimbări trofice ale unghiilor, părului, hipercheratoză. Sunt posibile detașări ale calcinatelor, cu eliminări alb-brânzoase.

- Gangrena uscată – necroza pielii și a țesuturilor subcutanate; inițierea proceselor la nivelul falangelor distale ale mâinilor; extindere spre falangele medii cu demarcație ulterioară și posibilă autoamputare.

Afectarea osteo-articulară

- sindromul articular: poliartralgii și uneori artrite cu localizarea în articulațiile mici și medii cu predominarea schimbărilor fibroase periarticulare și formarea contracturilor. Distrucția articulară este minimă sau absentă.

- afectările tenosinoviale: prezența sindromului de tunel carpian și a crepitației palpabile la mișcare în regiunea tendoanelor extensorii și flexorii ale degetelor, în porțiunea distală a antebrăului, a genunchilor și a tendonului Achille.

- afectarea osoasă: dezvoltarea osteolizei mai frecvent a degetelor. Osteoliza cauzează resorbția osului distal și, de obicei, mult mai rar a falangei mijlocii.

Afectarea musculară

- Miopatie fibrozantă non-inflamatorie non-progresantă – se manifestă prin slăbiciune moderată în grupurile de mușchi proximali; creșterea neînsemnată a CK.

- Miopatia inflamatorie – se manifestă prin mialgii, slăbiciune musculară proximală, creșterea marcantă a CK, modificări inflamatorii la EMG și în biopsii.

- Atrofia musculară în forma difuză a SS determinată de limitarea mișcărilor articulatorii și apariția contracturilor.

Afectarea TGI

- Hipotonia esofagului.

- Stricturi la nivelul esofagului – localizarea în treimea inferioară.

- Eroziuni și ulcere ale esofagului, determinate de refluxul gastroesofagian.

- Hipotonia stomacului

- Hemoragii gastrice – complicație rară, ce poate surveni în caz de apariție a multipleror teleangiectazii localizate la nivelul mucoasei gastrice.

- Sindrom de malabsorbție.

- Hipotonia intestinului gros, caracterizate clinic prin constipație.

Afectarea pulmonară

- dispnee de diferită intensitate, de obicei progresivă.

- tuse seacă (este deosebit de persistentă la pacienții cu fibroză pulmonară avansată).

- uneori, dureri toracice legate de afectarea pleurei.

- auscultativ: raluri sece la inspir, preponderent în regiunile bazale.

- Complicații pulmonare – alveolită fibrozantă; pneumoscleroză bazal-difuză; hipertensiune arterială pulmonară.

Afectarea cardiacă

- Deseori asimptomatică și se constată doar instrumental:

- cardiomegalie;

- diverse dereglări de ritm și de conducere.

▪ afectarea endocardului contribuie la formarea viciilor sclerodermice cu evoluție benignă. Se afectează mai frecvent valva mitrală, tricuspidă și mai rar cea aortică cu predominarea insuficienței valvulare.

▪ pericardita clinic manifestă apare rar, este o exprimare a poliserozitei.

Afectarea renală

▪ Modificări neînsemnate ale sedimentului urinar, afectarea funcției canalelor proximale.

▪ nefropatia acută (criză renală sclerodermică) cu debutul rapid a hipertensiunii arteriale maligne, deteriorare a funcției renale, modificarea sedimentului urinar.

Afectarea SNC

▪ Polineuropatie.

▪ Neuropatie senzitivă trigeminală – afectarea uni- sau bilaterală cu senzații de amorțeală, parestezie, durere.

Scorul cutanat modificat Rodnan (mRSS)

Evaluarea indurației tegumentare pe o scală de la 0 (normal), 1 (indurație ușoară), 2 (indurație moderată) și 3 (indurație severă cu pliu cutanat dificil de pensat) – pentru 17 zone anatomice ale corpului: față, torace anterior, abdomen, hemipărțile separate (dreapta/stânga) a suprafețelor palmare și dorsale ale mâinilor, antebrațele, brațele, coapse, gambe și suprafețelor plantare și dorsale a picioarelor.

Valorile individuale obținute se sumează, reprezentând Scorul total al sclerozei cutanate.

Scorul maximal este 51 puncte, care se mai consideră - marker surrogat al afectării viscerale.

Interpretare:

Un scor mRSS >20 la momentul diagnosticării bolii se asociază cu afectarea cardiacă și este un factor predictiv pentru criza sclerodermică renală și mortalitatea în următorii 4 ani.

Ameliorarea scorului cutanat a fost raportată a se asocia cu ameliorarea supraviețuirii, indicând extensia cutanată ca un factor de prognostic al supraviețuirii, iar cuantificarea acesteia ca un marker util al activității bolii.

Investigații paraclinice

Teste non-specifice:

• Hemoleucograma, reactanții de fază acută.

Notă: Testele se efectuează obligatoriu la nivel de AMP și specializată.

Teste specifice pentru SS:

• Profilul anticorpilor (ANA, ACA, Anti-SCL-70, Anti-topoizomeraza I ș.a.)

Teste și proceduri pentru determinarea implicării în proces a organelor interne și pentru efectuarea diagnosticului diferențial:

- Biochimia serică (ALAT, ASAT, bilirubina totală și fracțiile ei, reacția cu timol, fosfataza alcalină, creatinkinaza, ureea, proteina totală, albumina, gama-globuline, fibrinogenul).

- Imunoglobulinele serice (IgG, IgA și IgM), crioglobulinele serice, complexe imune circulante, factorul reumatoid.

- Sumarul urinei.

- Clearance-ul creatininei endogene.

- Examinarea radiologică articulară, a cutiei toracice.

- Electrocardiografia.

- Electromiografia.

- Ecocardiografia (cu estimarea presiunii în artera pulmonară).

- Capilaroscopia.

- Spirografia.

- Ultrasonografia organelor interne.

- Arteriografia.

- Determinarea factorilor de transfer al gazelor.

- Ultrasonografia articulară sau tomografia computerizată (la necesitate) sau rezonanța magnetică nucleară (la necesitate).

- Biopsia pielii.

Profilul anticorpilor în SS		
Anticorpii	Prevalența (%)	Asocierea clinică
Anticentromer	20-30	Sclerodermia limitată, CREST sindromul, hipertensiunea pulmonară
Antitopoizomeraza (anti-Scl-70)	15-20	Sclerodermia difuză, afectarea pulmonară interstițială
Anti-PM-Scl	2-3	Polimiozita/formele de suprapunere (overlap sindrom)
Anti-To/Th	2-5	Sclerodermia limitată
Anti-ARN polimeraza	20	Sclerodermia difuză
Antifibrillarin	4	Sclerodermia difuză, miozita, hipertensiunea pulmonară, maladiie renală
Anti-Ku, Anti-Sm, Anti-U1RNP	Rar	Formele de suprapunere ale SS
Anticorpii anticardiolipinici	20-25	Formele difuze/limitate; rareori posibil – sindrom antifosfolipidic secundar

Diagnosticul diferențial al SS

- Alte maladii difuze ale țesutului conjunctiv (artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, polimiozita idiopatică).

- Fasciita eozinofilă și alte boli sclerodermice (sclerodermia locală, scleroderma Buschke, fibroza multifocală, sclerodermia indusă, pseudoscleroderma).
- Sindromul paraneoplasic.
- Bolile cu care se asociază sindromul Raynaud

Diagnosticul diferențial al formelor clinice de SS	
Forma difuză (ScS-d)	Forma limitată (ScS-l)
Afectare cutanată proximală și a trunchiului; Poate afecta fața și gâtul.	Afectare cutanată limitată distal (mâini, antebrațe, față, gât), fără afectarea feței;
Apariția recentă a sindromului Raynaud (~1 an), de obicei survine concomitent cu afectarea cutanată	Sindromul Raynaud poate fi prezent ani înainte de debutul bolii și se menține îndelungat.
Fricțiuni la nivelul tendoanelor sunt posibile	De obicei nu se constată fricțiuni la nivelul tendoanelor.
Modificarea capilarelor la nivelul patului unghial, cu distrucție capilară	Dilatații capilare la nivelul patului unghial, fără distrucții
Pozitivitatea Ac anti-topoizomerază (~30%); absența Ac anti-centromerici (ACA)	Incidență mare a ACA (70-80%)
Criza sclerodermică renală posibilă în caz de ARN polimeraza pozitivă.	Afectare renală și cardiacă rară.
Afectare precoce prin fibroză pulmonară, insuficiență renală, afectare miocardică, afectare gastrointestinală difuză	Hipertensiune pulmonară (tardiv), calcinoză, teleangiectazii
Rata mortalității mai înaltă.	

Diagnosticul diferențial al SS cu alte entități clinice			
Denumirea maladii	Particularități comune	Deosebiri clinice	Metode de diagnostic suplimentar
Fasciita eozinofilică difuză	Indurația tegumentelor Apariția contracturilor flexorii	Afectarea pielii de tip „coajă de portocală” Faciesul și degetele nu sunt afectate Eozinofilie Afectarea organelor interne nu este specific	Eozinofilie
Scleredemul Bushke	Apariția indurației pronunțate a feței, gâtului, centura scapulară	Absența fenomenului Raynaud, activității imunologice și afectării organelor interne.	Analiza imunose- rologică a sângelui, computer tomo- grafia, radiografia, FEGDS

Sclerodermia limitată	Afectarea pielii	Absența fenomenului Raynaud, activității imunologice și afectării organelor interne	Analiza imunoserologică a sângelui, computer tomografia cutiei toracice, spirometria, FEGDS ș.a.
Fibroza multifocală	Fibroză retroperitoneală, intraperitoneală și mediastinală, zone de fibroză pulmonară, oculară, glanda tiroidă. Forme rare – contractura Dupuytren, cheloid	Absența fenomenului Raynaud, sindromul cutanat specific, activitatea imunologică	Analiza imunoserologică a sângelui
Sclerodermia paraneoplastică	Fibroza țesuturilor periarticulare, contracturi	Absența sindromului cutanat specific, fenomenului Raynaud și afectării organelor interne	Analiza imunoserologică a sângelui, computer tomografia, radiografia, FEGDS
Pseudosclerodermia	Indurația pielii	Semne caracteristice ale dereglărilor metabolice congenitale sau înnăscute: porfirie, fenilcetonurie, amiloidoză, pseudosclerodermia diabetică, scleromixedemul ș.a.	Analiza imunoserologică a sângelui, biopsie cutanată
Sursa: Баранова А.А., Клинические рекомендации для педиатров (Системная склеродермия), Москва, 2011			

Criteriile de spitalizare a pacienților cu SS:

- Adresare primară cu semne clinice de SS.
- Adresare repetată cu semne clinice de agravare a bolii.
- Apariția semnelor de complicații ale SS pe parcursul supravegherii de către medicul de familie.
- Boli concomitente avansate.
- Puseu inflamator intens și tenant, pentru investigații și reconsiderare terapeutică.

Principiile tratamentului SS:

- Regim (cruțător cu evitarea eforturilor fizice excesive în prezența semnelor de insuficiență poliorganică).
- Dieta cu restricții în lichide și hiposodată (în prezența semnelor de IC), cu aport sporit de microelemente (în prezența semnelor de osteoporoză și tratament cronic cu glucocorticosteroizi).

Tratamentul medicamentos:

- Tratament patogenetic:
- Blocante canalelor de calciu
- Antagoniștii receptorilor $\alpha 1$ -adrenergici
- Analogi ai prostaciclinoi
- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
- Inhibitorii fosfodiesterazei
- Antagoniștii receptorilor endotelinoi
- Tratament antifibrozant
- Tratament imunosupresant:
- D-penicilamina
- Glucocorticosteroizi
- Metotrexat
- Ciclosporina
- Ciclofosfamida
- Tratament simptomatic
- Tratament de reabilitare.

Tratamentul patogenetic al SS – medicația vasoactivă

- Blocante canalelor de calciu
- Antagoniștii receptorilor $\alpha 1$ -adrenergici
- Analogi ai prostaciclinoi
- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
- Inhibitorii fosfodiesterazei
- Antagoniștii receptorilor endotelinoi

Blocantele canalelor de calciu, acțiune lentă:

Conform recomandărilor EULAR, reprezintă linia I de tratament. Manifestă acțiune vasodilatatoare periferică, astfel ameliorând microcirculația. Nifedipinum se indică în doză de 10-30 mg/kg în 2-3 prize, durata tratamentului – nu mai puțin 6-12 luni. Amlodipinum se indică în doze de 5-10 mg/kg în 1-2 prize, durata tratamentului – nu mai puțin de 12 luni.

Indicații:

- Vasospasm periferic accentuat în sclerodermia sistemică
- Sindrom Raynaud

Reacții adverse posibile: hipotensiune, vasodilatare, edem periferic, cefalee ș.a.

Antagoniștii receptorilor $\alpha 1$ -adrenergici

Prazosinum în doze de 1-3mg/zi manifestă efect moderat în fenomenul Raynaud.

Pentoxifilinum

Se indică în perfuzie intravenoasă în doză de 20mg pe an de viață în 24h în

2 prize, timp de 12-14 zile, apoi se indică în aceeași doză cu administrare perorală. Durata administrării preparatului – cel puțin 6-12 luni.

Indicații:

- Sclerodermie sistemică cu activitatea înaltă și afectarea rapid-progresantă a organelor interne
- Sindrom Raynaud.

Dipiridamol

Se indică în doze de 5mg/kg pe zi în 2-3 prize. Durata tratamentului – cel puțin 12 luni

Indicații:

- Sclerodermia sistemică
- Sclerodermia limitată forma extinsă
- Sclerodermia lineară
- Sindroamele overlap

Analogi ai prostaglandinelor

Preparatul (alprostadilum) se administrează în 2 prize; doza zilnică este 6 ng/kg/h. Preparatul se administrează doar prin infuzomat; cu viteza de 50-75 ml/h, nu mai puțin de 2 ore. Durata tratamentului durează 14 zile, apoi doza se micșorează până la 3 ng/kg/h timp de 3 zile, după care se anulează.

Indicații:

- Vasospastic periferic accentuat în SS
- Sindrom Raynaud

Tratamentul imunosupresant al SS

- D-penicilamina
- Glucocorticosteroizi
- Metotrexat
- Ciclosporina
- Ciclofosfamida

D-penicilaminum:

Tratamentul se începe cu doze mici (50 mg/zi) și se crește până la 5-8 mg/kg/zi; administrare îndelungată (pe parcursul 2-6 ani) – până la diminuarea or disipariția fibrozei.

Indicații:

- ✓ Sclerodermia sistemică
- ✓ Sclerodermia limitată forma extinsă și profundă
- ✓ Sclerodermia lineară
- ✓ Sindroame overlap

Glucocorticoستيروizi

Doza maximală în 24h de Prednisolonum este 0,5-1 mg/kg timp de 1-2 luni, apoi – diminuarea treptată până la doza de întreținere (0,2-0,3 mg/kg/zi); durata tratamentului – câțiva ani.

Indicații:

- ✓ Semne clinice și paraclinice de activitate inflamatorie și imunologică;
- ✓ Sindroamele de suprapunere.

Methotrexatum

• 10-15 mg/m²/doză; o dată săptămânal; per os sau subcutanat, în asociere cu acid folic 1mg/zi în zilele fără metotrexat.

Ciclofosamidum

Doza de 15mg/kg în perfuzie endovenoasă, 1 dată pe lună timp de 6-12 luni, apoi 15 mg/kg 1 dată în 2-3 luni timp de 6-12 luni cu anularea completă a preparatului și prescrierea imunodepresantelor (D-penicilamina, hidroxiclorochina, metotrexat ș.a.)

Indicații: activitatea înaltă a sclerodermiei forma sistemică și afectarea rapid-progresivă a organelor interne

Micofenolat mofetil:

✓ unele studii evidențiază efectul benefic în tratamentul atingerii pulmonare din sclerodermia sistemică, tratamentul fiind bine tolerat și sigur.

✓ există studii comparative între micofenolatul mofetil și prednisolon în doză mică (sub 10 mg/zi), medicațiile fiind administrate la pacienții cu atingere pulmonară în cadrul sclerodermiei sistemice.

Rezultatele indică efectul benefic al asocierii micofenolatului mofetil - doze mici de corticosteroizi, dacă tratamentul este introdus la debutul modificărilor, asocierea dovedindu-se nu numai benefică, ci și sigură și bine tolerată;

Tratamentul antifibrozant al SS

Acțiunea principală – inhibarea biosintezei colagenului și/sau glicozaminoglicanilor:

✓ **Colchicinum** - inhibă acumularea de colagen prin blocarea transformării procolagenului în colagen, intervenind în transportul acestuia la nivelul microtubulilor intracelulari și stimulează producerea de colagenază;

✓ **D-penicilaminum** - interferă cu formarea și legarea colagenului, având și acțiune imunosupresivă; nu s-a dovedit a fi eficientă în cazul sclerodermiei sistemice cu atingeri pulmonare.

Tratamentul nonfarmacologic al SS

La recomandări speciale:

Tratamentul chirurgical

Alternative de tratament chirurgical:

- ✓ Simpatectomie în caz de sindrom Raynaud pronunțat;

- ✓ Transplant renal, în caz de criză renală sclerodermică;
- ✓ Transplant pulmonar, în caz de afectare severă sclerodermică a pulmonilor;
- ✓ Transplant autolog de celule stem, în stadiu avansat al sclerozei sistemice.

Tratamentul simptomatic al SS	
Manifestarea clinică	Metoda de tratament
Fenomenul Raynaud	Blocantele canalelor de calciu Blocantele receptorilor angiotensinei tip II (Losartan) Analogi ai prostaciclinoi (iloprost i/v) Inhibitorii de fosfodiesterază Tratament chirurgical - simpatectomie
Ulcere digitale	<i>Similar Fenomenului Raynaud</i> Antagoniștii receptorilor de endotelină (Bosentan)
Fibroza tegumentară	Imunosupresante (D-penicilamina, metotrexat, ciclosporina, tacrolimus, relaxin, IVIG)
Artrita	AINS Glucocorticosteroizi în doze mici DMARDS (metotrexat)
Miozita	Imunosupresante (GCS, MTX și azatioprina)
Afectarea gastrointestinală	Inhibitorii pompei de protoni Agenți prokinetici Blocantele canalelor de calciu
Criza renală sclerodermică	Inhibitorii ACE Antihipertensive Dializa Transplant renal
Hipertensiunea pulmonară	Blocantele canalelor de calciu Analogi ai prostaciclinoi Blocante ale receptorului endotelinoi Inhibitorii de fosfodiesterază Tratament combinat Imatinib Transplant pulmonar
Afectarea pulmonară interstițială	Imunosupresante (GCS, ciclofosfamida) Imatinib Transplant pulmonar
Maladie multisistemică, stadiu avansat	Imunosupresante (ATG, ALG și MMF) Transplant autolog de celule stem
ACE: enzima de conversie a angiotensinei; ALG: globulina antilimfocitară; ATG: globulina antitimocitară; DMARD: preparate antireumatice modificatoare ale bolii; IVIG: imunoglobulina intravenoasă; MMF: micofenolat mofetil.	

Tratamentul de reabilitare

• Reabilitarea reprezintă cheia succesului în cazul artritei persistente: se va utiliza terapia intensivă cu remedii fizice, terapia ocupațională.

• Terapia fizică și ocupațională trebuie inițiată precoce prin proceduri fizice în toate formele de boală, împreună cu cea medicamentoasă și/sau alte modalități terapeutice.

• Elaborarea programului de gimnastică curativă la domiciliu, protecția articulară habituală, coordonarea tratamentului ocupațional cu programul școlar.

• Reabilitarea psihologică pentru pacienți și pentru părinți, pedagogi; acordarea asistenței educaționale părinților, suport psihosocial. Se recomandă tehnici cognitiv comportamentale care reduc intensitatea durerii, redau încredere în sine, sporesc speranța vindecării.

Supravegherea pacienților cu SS

✓ Pe parcursul spitalizării zilnic se va monitoriza temperatura corpului, frecvența respiratorie, pulsul, tensiunea arterială, statusul articular, aprecierea mRSS.

✓ Periodic la intervale de 3-6 luni:

- Aprecierea afectării cutanate, scorul mRSS;
- Aprecierea afectării articulare și capacitatea funcțională articulară;
- Indicii antropometrici;
- Hemograma;
- Reactanții de fază acută;
- Indici biochimici de afectare renală, hepatică;
- Sumarul urinei;
- ECG;
- Capilaroscopia.

Periodic, o dată în an:

- Spirografia;
- Reovazografia;
- Investigații imagistice – EcoCG, USG organe interne, Investigații radiologice, FEGDS;
- La necesitate - CT.

Complicațiile SS:

✓ Ulcere, necroze, gangrene digitale

✓ Hipertensiune pulmonară

✓ Hipertensiune arterială

✓ Boală de reflux gastroesofagian, reflux-esofagită

✓ Sindrom de malabsorbție

✓ Complicații ale tratamentului



FEBRA REUMATISMALĂ ACUTĂ

Febra reumatică acută se consideră o maladie sechelară nonsupurativă a faringitei acute cu streptococul β -hemolitic, grupul A, cu afectarea cordului, articulațiilor, sistemului nervos central, tegumentelor și a țesuturilor subcutanate, cu tendință spre evoluție cronică cu exacerbări și cu consecințe grave din motivele instalării carditei reumatismale sau a cardiopatiei reumatismale (leziuni valvulare cu sechele fibroase).

Agentul cauzal al bolii este streptococul β -hemolitic, grupul A, care are capacitatea de a sintetiza o varietate de antigeni. Morfopatologic FRA este determinată de leziunile exsudative și proliferativ – granulomatoase. Leziunile exsudative apar în procesul de degenerescență mucoidă, cu afectarea vaselor, valvelor și a pericardului, însoțite de edem, aglomerare limfocitară și plasmo-citară. Leziunile proliferativ – granulomatoase sunt reprezentate de nodulii Aschoff. Evoluția nodulilor Aschoff este în medie de 4 luni. Din aceste considerente tratamentul antiinflamator precoce în fazele incipiente va permite evitarea apariției cicatricelor perivasculare sau a depunerilor fibroase printre miofibrile.

Informația epidemiologică

FRA are incidență sporită la copiii cu vârstele cuprinse între 5 și 15 ani, media vârstei la debutul bolii – 10 ani. În ultimii 80 de ani, incidența FRA în SUA și în alte țări industrializate a scăzut considerabil și, la momentul actual, constituie 1 la 100.000 de populație. Pe când în țările în curs de dezvoltare FRA și cardiopatia reumatică cronică constituie o problemă națională. Astfel, în Australia și în Noua Zelandă, incidența anuală a FRA este de 374 la 100.000. Aproximativ 60% dintre acești pacienți în anii următori dezvoltă cardiopatia reumatică cronică.

Factori de risc ai FRA

- Nutriție deficitară cu carență de vitamine C, A, D, calciu și fosfor.
- Predispoziție ereditară.
- Condiții insalubre de viață.
- Colectivități aglomerate (școli, familii aglomerate cazate de spațiile restrânse).
 - Infecțiile streptococice repetate.
 - Variațiile sezoniere (iarna, primăvara, concomitent cu variațiile sezoniere ale faringitei streptococice).
 - Purtători de streptococi din grupul A, în căile respiratorii superioare.

Sindroamele clinice de bază (criteriile majore și minore) ale FRA:

Artrita: migratorie cu afectarea mai frecventă a articulațiilor mari și medii (genunchi, talocrurale, coate, radiocarpene); inflamația articulară, de regulă, persistă 7 zile (rareori, până la 2-3 săptămâni); artrita răspunde rapid la medicația salicilică; nu există sechele anatomice sau funcționale ale artritei din FRA.

Cardita (aproximativ 40% dintre pacienți): disconfort ușor sau moderat în regiunea precardiacă, prezența semnelor de miocardită, endocardită, pericardită, pancardită; cardiomegalie; insuficiență cardiacă; diminuarea zgomotelor cardiace; apariția suflurilor (holosistolic apical, diastolic la mitrală sau aortală, tahicardie sinuzală persistentă). Anatomic endocardita reumatică evoluează în 3 faze: infiltrație, organizare, cicatrizare. Instalarea leziunilor valvulare se notează în insuficiența mitrală timp de 2-3 săptămâni, în insuficiența aortală – 6 luni și în stenoza mitrală mai mult de 6 luni. Pericardita reumatică deseori se prezintă sub 2 forme: pericardita acută fibrinoasă și pericardita exsudativă. Pentru cardita reumatică se recomandă utilizarea criteriilor de diagnosticare după Friedberg-Stoelerman, care presupune următoarele: apariția suflurilor organice, constatarea cardiomegaliei în puseu de FRA, apariția frecăturii pericardice sau a exsudatului pericardic, semne de insuficiență cardiacă.

Coreea minor (Sydenham, *St. Vitus dance*): mișcări coreiforme dezorganizate distale, hipotonie musculară, vorbire sacadată, dereglarea scrisului, instabilitate psihică și fizică, grimase, zâmbet „mască de piatră”, limba cu aspect de „sac de viermi”. Coreea are o perioadă de latență mai prelungită după o faringită streptococică – aproximativ la 8 luni, mai frecvent se notează la fetele în vârstă de 7-12 ani. Manifestările coreiforme dispar în somn. Frecvent mișcărilor coreice sunt unilaterale. Durata tulburărilor coreice este la 2-3 săptămâni, în cazuri grave poate fi și 3-4-luni. Pot apărea acutizări ale semnelor clinice ale coreei.

Eritemul inelar (marginat, Leiner): apare rar în 3-5% din cazuri, este specific pentru FRA, prezintă eritem evanescent, nonpruritic, roz, frecvent pe trunchi, părțile proximale și niciodată pe față, cu diametru de 1-3 cm, cu margini serpiginoase. Eritemul marginat apare în perioada de debut a bolii și este prezent numai la pacienții cu cardită.

Nodulii subcutanați: apar pe suprafața extensoră a articulațiilor coatelor, genunchilor, interfalangiene, scalp, *processus spinosus* al vertebrelor lombare sau toracice. Nodulii sunt consistenți, nedureroși, cu diametrul în jur de 2 cm, apar frecvent peste 2 sau 3 săptămâni de la debutul febrei. Nodulii subcutanați se consideră markerul severității carditei.

Febra: este prezentă în 90% din cazuri, este mai înaltă de 39°C și se menține aproximativ o săptămână; în coree febra poate absentă

Artralgia: nu se va lua în considerare în prezența artritei.

Mărirea duratei intervalului PQ: nu se va lua în considerare în prezența carditei.

Dureri abdominale: sunt notate în perioada de debut a FRA, este rezultatul inflamației vaselor mezenteriale (vasculita mezenterială) și care poate mima clinica apendicitei acute.

Epistaxisul.

Criteriile de diagnostic ale FRA

(criterii OMS 2002-2003, bazate pe criteriile revizuite Jones*, 2015)

Categoriile de diagnosticare	Criteriile
Episod primar de FRA	2 majore sau unul major și 2 minore plus depistare de infecție streptococică din grupul A
Recurență de FRA, la pacientul fără cardiopatie reumatismală cronică	2 majore sau unul major și 2 minore plus depistare de infecție streptococică din grupul A
Recurență de FRA, la pacientul cu cardiopatie reumatismală cronică	2 minore plus depistare de infecție streptococică din grupul A
Coree reumatismală Debut insidios al carditei reumatice	Alte criterii majore sau fără depistare de infecție streptococică din grupul A
Cardiopatie reumatismală cronică (pacient primar prezentat cu stenoză mitrală sau cu boală mixtă mitrală sau/și boală aortală)	Nu sunt necesare alte criterii pentru diagnosticare

Criterii majore: cardită, poliartrită, coree, eritem marginat, noduli subcutanați.

Criterii minore: clinice – febră, poliartralgie; paraclinice – majorarea indicilor reactanți de fază acută (VSH, leucocite); ECG – mărirea duratei intervalului PQ.

Evidență de infecție streptococică în ultimele 45 de zile – majorarea titrului de ASL-O sau a altor anticorpi antistreptococici sau cultură faringiană pozitivă, sau test rapid pentru streptococul din grupul A, sau scarlatină recent suportată.

**Ultima revizuire a criteriilor Jones a pus în discuție stabilirea diagnosticului final de FRA în baza Ecocardiografiei Doppler color.*

Diagnosticul diferențial al FRA

În funcție de prezentarea clinică, exprimarea criteriilor majore sau minore, este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu următoarele maladii:

- Artrita juvenilă idiopatică.
- Lupusul eritematos sistemic.
- Artritele reactive în special artrita reactivă poststreptococică.

- Artrita septică.
- Leucemia acută la debut.
- Miocardita de etiologie virală.

Clasificarea FRA (OMS, 1994)

Sindromul clinic de bază	Sindromul clinic secundar	Gradul de activitate	Evoluția	Consecințele	Stadiul IC (NYHA)
Reumocardită primară • Reumocardită recidivantă: ✓fără valvulopatie ✓pe fundalul valvulopatiei • Artrita: ✓fără implicarea evidentă a cordului ✓cu implicarea cordului • Coree: ✓fără implicarea evidentă a cordului ✓cu implicarea cordului • Valvulopatie reumatică primară depistată	• Eritem marginat • Noduli reumatici subcutanați • Artralgi • Sindrom abdominal și alte serozite • Infecție streptococică precedentă	Maxim Mediu Minim	Acută Trenantă Latentă	Fără valvulopatie Cu valvulopatie	I II III IV

Notă:

1. Excluderea leucemiei prin examinarea punctatului sternal (înaintea inițierii tratamentului cu glucocorticosteroizi).
2. Excluderea osteomielitei – efectuarea scintigrafiei osoase.
3. Diferențierea proceselor voluminoase abdominale – examinarea ultrasonografică a organelor abdominale (în special, în prezența hepatomegaliei, a splenomegaliei).
4. Diferențierea de endocardita bacteriană, miocardita, pericardita, anevrismul (efectuarea ECG și ecocardiografiei).
5. Diferențierea de alte maladii difuze ale țesutului conjunctiv (examinarea reactanților de fază acută a inflamației, anticorpilor antinucleari).

Profilaxia FRA

1. Profilaxia primară

- Tratamentul adecvat al faringitei streptococice.
- Evidențierea purtătorilor cu streptococul β -hemolitic, grupul A.

2. Profilaxia secundară

Scopul – prevenirea recidivei FRA, la pacientul cu un episod primar.

Profilaxia secundară a FRA

La copiii cu FRA, fără cardită – durata profilaxiei secundare este de 5 ani sau până la 18 ani, permanent o dată în lună cu:

- Benzatin benzilpenicilină 600.000 UI, pentru copiii cu masa corporală mai mică de 27 kg, i.m. sau
- Benzatin benzilpenicilină 1.2 mln UI, pentru copiii cu masa corporală mai mare de 27 kg, i.m

La copiii cu FRA, cu cardită – durata profilaxiei secundare este de 10 ani sau până la 25 de ani, permanent o dată în lună cu:

- Benzatin benzilpenicilină 600.000 UI, pentru copiii cu masa corporală mai mică de 27 kg, i.m. sau
- Benzatin benzilpenicilină 1.2 mln UI, pentru copiii cu masa corporală mai mare de 27 kg.

La copiii cu FRA, cu cardită severă și după tratament chirurgical – durata profilaxiei secundare este pentru toată viața, permanent o dată în lună cu:

- Benzatin benzilpenicilină 600.000 UI, pentru copiii cu masa corporală mai mică de 27 kg, i.m. sau
- Benzatin benzilpenicilină 1.2 mln UI, pentru copiii cu masa corporală mai mare de 27 kg, i.m.

La copiii cu alergie la Penicilină:

- Macrolide sau cefalosporine (Eritromicină sau Azitromicină, sau Claritromicină, sau Cefadroxil, per os), 7-10 zile lunar, timp de 2-5 ani.

Criteriile de spitalizare a pacienților cu FRA

- Adresare primară, cu semne clinice de FRA.
- Adresare repetată, cu semne clinice de recădere a bolii (reapariția febrei, intensificarea sindromului articular, cardită, coree, semne de insuficiență cardiacă).
- Comorbiditățile importante (deficit ponderal marcant, stări cu imunitatea compromisă).

Criteriile de spitalizare în SATI a pacienților cu FRA

- Manifestări neurologice (stare confuză, copil somnolent, convulsii).
- Tahipnee (FR>40/minut).
- Necesitatea ventilației asistate.
- Hipotensiune: prăbușirea TA cu peste 40 mmHg fără o altă cauză cunoscută.
- Tahicardia excesivă: FCC >150/minut sau neadekvată febrei.
- Hiperpirexia (temperatura corporală > 39°C).
- Afectarea cardiacă (semne de insuficiență cardiacă congestivă progresivă, pericardită).

Principiile tratamentului FRA

- Repausul la pat este necesar pentru bolnavii cu cardită severă și cu insuficiență cardiacă și se va menține până la compensarea cardiacă. La copiii cu artrită, fără cardită, repausul la pat este indicat până la ameliorarea simptomelor, apoi se trece la repausul relativ până la dispariția semnelor de activitate a procesului reumatismal. După soluționarea procesului acut, nivelul activității fizice va depinde de starea cordului.

- Dieta cu restricțiuni în lichide și hiposodată (în prezența semnelor de IC), cu aport sporit de potasiu și de microelemente, cu un conținut proteic normal pentru continuarea creșterii și dezvoltării copilului. În prezența febrei, cantitatea de lichid trebuie să atingă 2500–3000 ml/ zi, pentru acoperirea pierderilor cauzate de febră.

- Tratamentul medicamentos are ca scop:
 - Eradicarea infecției streptococice și profilaxia ei.
 - Diminuarea semnelor de activitate a maladiiei.
 - Supresia inflamației în răspuns autoimun.
 - Tratamentul insuficienței cardiace congestive.
 - Profilaxia posibilelor recurențe ale infecției streptococice și prevenirea cardiopatiei reumatismale cronice.

- Tratamentul de reabilitare, sanarea focarelor cronice de infecție (ORL-ist, stomatolog).

Tratamentul medicamentos al FRA

Scopul: eradicarea infecției streptococice și profilaxia ei.

1. Tratamentul cu antibiotice:

- Inițial, cu Fenoximethylpenicillinum pentru minim 10 zile, *per os*, 250 mg, de 2-3 ori pe zi, timp de 10 zile *sau*

- Amoxicillinum 1-1,5 g, în 24 de ore, pentru copiii mai mari de 12 ani și 500-750 mg, în 24 de ore, pentru copiii de 5-12 ani, timp de 10 zile, *per os*, apoi

- Benzatin benzilpenicillinum 600 000 UI, i.m., pentru copiii cu masa corporală mai mică de 27 kg *sau*

- Benzatin benzilpenicillinum 1,2 mln UI, i.m., pentru copiii cu masa corporală mai mare de 27 kg.

La copiii cu alergii la Penicilină:

- Erythromycinum 40 mg/kg (maxim 1000 mg) în 2-3 prize pe zi, *per os* *sau*

- Azythromycinum 30 mg/kg pe zi, timp de 5 zile, *per os*, *sau*

- Clarythromycinum 15 mg/kg pe zi, în 2 prize, *per os*, *sau*

- Cefadroxilum 25-50 mg/kg pe zi, *per os*, pentru copiii cu funcția renală în normă

2. Profilaxia secundară (la finisarea tratamentului antibacterian).

3. Tratamentul antiinflamator: Ibuprofenum - 40 mg/kg/zi, de 4 ori sau Naproxenum - 15 mg/kg/zi, de 2 ori sau Diclofenacum 2-3 mg/kg/zi, de 2 ori

Notă: Monitorizarea reacțiilor adverse la tratament cu AINS – grețuri, vome, dispepsie, diaree, constipații, ulcer gastric, majorarea transaminazelor, hematurie, cefalee, micșorarea trombocitelor, fotosensibilitate. Pacienții cu tratament cronic cu AINS (mai mult de 3-4 săptămâni) în mod obligatoriu – monitorizarea hemogramei, creatininei, transaminazelor, ureei și la indicații speciale FEGDS.

În caz de grad de activitate maxim, cardită severă

Prednysolonum: inițial 2 mg/kg/zi, *per os*, cu reducerea treptată a dozei inițiale după obținerea răspunsului clinic și celui paraclinic (descreșterea dozei < 0,2 mg/kg/zi, imediat cum este posibil).

4. Managementul coreei:

- Tratamente antibacterian și antiinflamator
- Benzodiazepine – Diazepamum pentru copiii mari – 2-5 mg în 1-2 prize pe zi, *per os*, pentru copiii mici până la 0,5 mg/kg, *per os*, în 1-2 prize pe zi.
- Carbamazepinum – la indicații speciale, pentru copiii mai mari de 6 ani și sub supravegherea neurologului.

Variantele evolutive ale FRA

- Acută
- Trenantă
- Latentă

Supravegherea pacienților cu FRA

- Pe parcursul spitalizării zilnic se va monitoriza temperatura corpului, frecvența respiratorie, pulsul, tensiunea arterială, statusul articular.
 - Periodic, la intervale de 3-6 luni:
 - greutatea, înălțimea;
 - hemoleucograma;
 - proteina C reactivă;
 - ASL-O;
 - ECG;
 - ecocardiografia;
 - radiografia cardiopulmonară – o dată în an.

Periodicitatea de supraveghere a pacienților cu FRA de către medicul de familie:

- În primul an de supraveghere – o dată la 3 luni.
- În următorii ani (în caz de evoluție stabilă) – o dată la 6 luni.
- Evidența la medicul de familie – copiii cu boală în remisiune și care nu necesită și supravegherea cardiochirurgului.

• Cooperarea cu alte specialități – balneofizeoterapeut, ORL-ist, neurolog, stomatolog ș.a.

Periodicitatea de supraveghere a pacienților cu FRA de către reumatolog:

- În primul an de supraveghere – o dată la 1-3 luni (individualizat).
- În următorii ani (în caz de evoluție stabilă) – o dată la 3-6 luni.

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

Complicațiile tipice ale FRA

- Insuficiența cardiacă congestivă
- Tromboza intracavitară
- Endocardita infecțioasă

Complicațiile posibile în urma tratamentului medicamentos

• Toxicitate pulmonară, hepatică, hematologică, gastroenterologică, nefrologică – în tratament cu salicilice, cu alte antiinflamatoare nesteroidiene și cu antibiotice.

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ (EI) LA COPII

Endocardită infecțioasă – infecție microbiană endovasculară a structurilor cardiovasculare (valve native, endocard ventricular sau atrial), inclusiv endarteriita vaselor intratoracice mari (canal arterial patent, șunturi arteriovenoase, coarctare de aortă) sau a corpurilor intracardiace străine (valve protetice, pacemaker sau defibrilator intracardiac), infecție relevată în fluxul sangvin.

Epidemiologie

EI este mai rară la copii decât la adulți și a reprezentat aproximativ 1 din 1280 (0,78 per 1000) în anii 1972-1982. Într-un raport multicentric cuprinzând o perioadă de 5 ani, incidența EI în Statele Unite a fost între 0,05 și 0,12 cazuri la 1000 de admiteri pediatrice, fără o tendință semnificativă din 2003 până în 2010. Acest lucru poate avea legătură cu îmbunătățirea supraviețuirii în rândul copiilor cu risc de endocardită, cum ar fi cei cu malformații cardiace congenitale (MCC) (cu sau fără intervenție chirurgicală). În ultimele două decenii, MCC au devenit condiția predominantă pentru dezvoltarea EI la copii.

- Incidența anuală este de 10 la 100000 de cazuri.
- La copiii cu malformații cardiace neoperate incidența este de 0,95-1,65‰ și scade la 0,2‰ după corecție.
- Mortalitatea globală este de 11-27%.
- Morbiditatea EI constituie a 4-a cauză de sindrom infecțios cu potențial fatal (după urosepsis, pneumonie, sepsis intraabdominal).

A crescut riscul EI la copiii cu structura normală a inimii. În prezent, de la 8% până la 10% din EI la copii se dezvoltă fără boli cardiace structurale sau alți factori de risc ușor identificabili. În aceste situații, infecția implică de obicei valva aortică sau mitrală secundară la bacteremia cu *Staphylococcus aureus*.

Etiologie

Poarta de intrare a bacteriilor este practic întotdeauna calea hematogenă și doar uneori acestea pot pătrunde în mod direct în timpul intervenției chirurgicale pe cord. Infectarea se produce ca urmare a unei bacteriemii tranzitorii cauzate de unele manevre medicale de diagnostic sau terapeutice. Cei trei agenți patogeni mari (streptococi de grupuri viridans, *S. aureus* și specii *Enterococcus*) reprezintă majoritatea cazurilor de endocardită:

- ***Streptococul viridans (alfa hemolitic) (50%)***
- ***Stafilococ (30%) – Stafilococ auriu***
 - ***Stafilococ epidermidis***
- ***Fungi (10%) – Candida***

– *Aspergillus*

- **Bacilii gram negativi din grupul HACEK 10%** (*H. Influenzae*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*).

Clasificarea prin prisma nivelului de recomandări și evidență

Nivel de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau metaanalize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau mai multe studii mari nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre

Nivel de recomandare

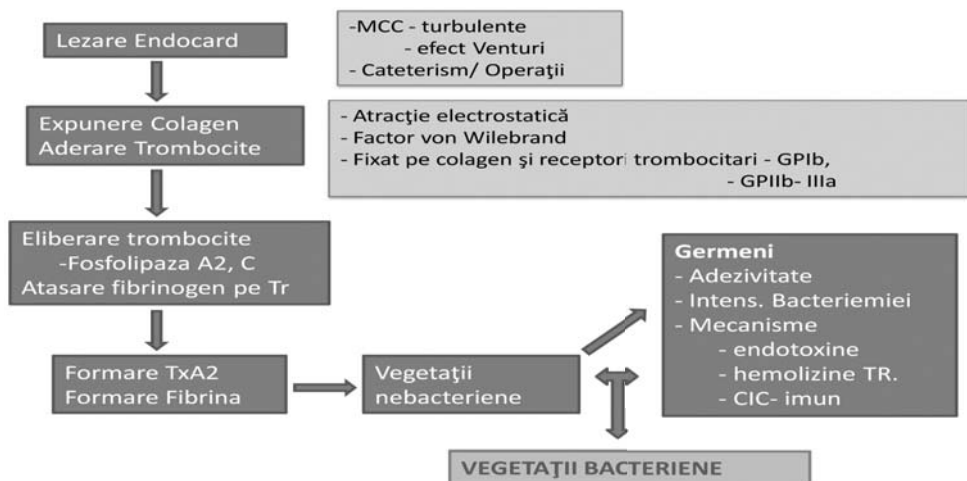
Clasa de recomandare	Definiție	Terminologie
I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice	Este recomandat/indicat
II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului	
Iia	Dovezile/opiniile pledează pentru eficiență sau beneficiu	Ar trebui luată în considerare
Iib	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Poate fi luată în considerare
III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

Fiziopatologie

Odată ce endoteliul este deteriorat, răspunsul gazdei include depunerea de trombocite și fibrină, ducând la așa-numita endocardită trombotică non-bacteriană. Ea servește ca un excelent focar pentru bacteriile ulterioare sau colonizarea fungică la un pacient cu bacteremie sau fungemie. Endocardita laterală dreaptă poate apărea când există catetere intravenoase, consum ilicit de medicamente intravenoase sau dispozitivul electronic implantabil cardiovascular.

Evoluția leziunilor:

- efecte distructive locale (intracardiace);
- embolizare de material infectat (infarcte, embolii septice);
- reacții autoimune tip III;
- cicatrizări, deformări.



Fiziopatologia endocarditei infecțioase la copii

Endocardita infecțioasă la nou-născuți

Incidența EI neonatale a sporit în ultimele două decenii datorită utilizării crescânde a tehnicilor invazive în gestionarea nou-născuților cu mai multe medicamente complexe, chiar și a celor cu inimile normale din punct de vedere structural. Cateterele centrale venoase și cele periferice sunt poarta de intrare pentru infecția bacteriană, în ciuda managementului cel mai meticulos. S-a estimat că mai puțin de o treime din cazurile de endocardită neonatală apar în prezența patologiei cardiace congenitale. O cercetare recentă a arătat că 31% dintre sugarii care au decedat de EI au fost prematuri. Cele mai frecvente organisme bacteriene au fost *S. aureus*, specii gram-negative și *Candida*.

Manifestările clinice ale EI la nou-născut sunt variabile și nespecifice și pot fi nediferențiate de septicemie sau de insuficiența cardiacă congestivă asociată cu celelalte cauze. La sugari, emboliile septice din EI sunt comune, rezultând focare de infecție în afara inimii (de exemplu: osteomielită, meningită sau pneumonie). Nou-născuții cu EI de multe ori au dificultăți de alimentație, dificultăți respiratorii, tahicardie și hipotensiune. Ca și copiii mai în vârstă, și nou-născuții pot avea un murmur cardiac nou sau în schimbare. Mulți nou-născuți cu EI, de asemenea, au semne și simptome neurologice (de exemplu: convulsii, hemipareză sau apnee).

Grupurile de risc pentru endocardita infecțioasă

Grupul de risc 1 – RISC înalt de endocardită:

- ✓ proteza valvulară;
- ✓ alte materiale străine în cord (șunturi sau conducte între circulația sistemică și cea pulmonară);

- ✓ EI în antecedente;
- ✓ malformații cardiace cianogene complexe.

Grupul de risc 2 – RISC mediu de endocardită:

- ✓ malformațiile cardiovasculare (înainte și după operație, cu excepția celor indicate la risc înalt și mic);
- ✓ prolaps de valvă mitrală cu insuficiență mitrală;
- ✓ cardiomiopatie hipertrofică obstructivă;
- ✓ valvulopatii dobândite (reumatismale etc.).

Grupul de risc 3 – RISC mic sau neglijabil:

- ✓ DSA ostium secundum izolat;
- ✓ 6 luni după corecția chirurgicală a DSA, DSV;
- ✓ canal arterial persistent fără sechele;
- ✓ prolaps de valvă mitrală fără regurgitare stimulative și defibrilatoare cardiace interne, sufluri sistolice funcționale.

Clasificarea endocarditei infecțioase

Endocardita acută	evoluție: zile - săptămâni
Endocardita subacută	evoluție: săptămâni - luni
Endocardita nosocomială	> 48 de ore anterior debutului semnelor/simptomelor de EI
Endocardita non-nosocomială	< 48 de ore de la internare la un pacient cu contact cu serviciile de sănătate (asistență medicală la domiciliu sau terapie i/v; hemodializă sau chimioterapie i/v cu < 30 de zile înaintea debutului EI; spitalizat într-un spital de urgență cu < 90 de zile înaintea debutului EI)
Endocardita dobândită	< 48 de ore la un pacient care nu întrunește criteriile pentru infecția asociată cu serviciile de asistență medicală
Endocardita activă	persistența febrei și culturi pozitive; morfologie inflamatorie activă intraoperator pacient aflat încă sub terapie antibiotică
Recurența endocarditei	repetarea episodului cauzat de același microorganism < 6 luni de la episodul inițial; infecție cu un microorganism diferit; repetarea episodului cu același microorganism > de 6 luni de la episodul inițial.

Tablou clinic

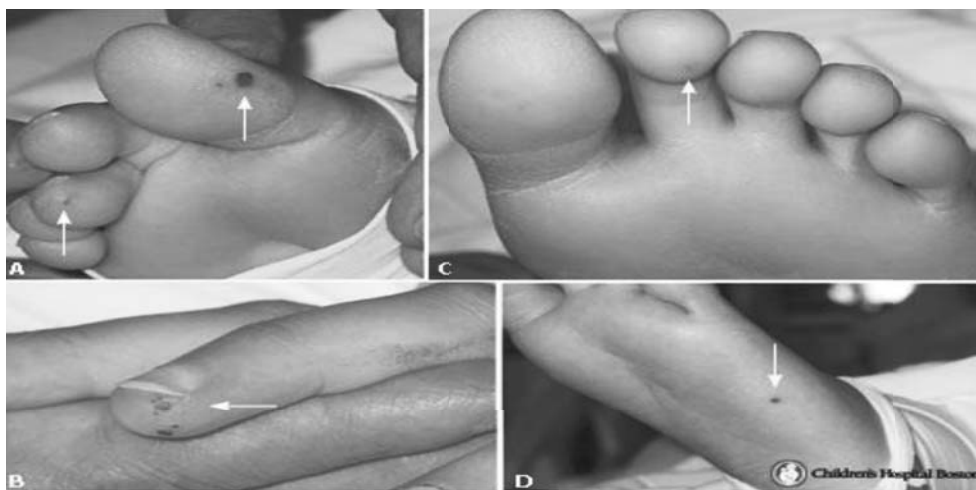
Endocardita acută este cauzată frecvent de *Staphylococcus aureus*, însoțită de toxicitate semnificativă, cu o evoluție de zile sau săptămâni, cu distrugerii valvulare și metastaze infecțioase.

Endocardita subacută este cauzată de streptococi viridans, enterococi, stafilococi, cocobacili, însoțită de toxicitate moderată cu o evoluție de săptămâni - luni și rar cu metastaze infecțioase.

Perioada de stare este caracterizată de febră neregulată asociată cu frison, transpirații, astenie, anorexie, mialgii, artralгии, vărsături, caracteristică fiind splenomegalia, determinată în 70-80% din cazuri.

Manifestările cutanate sunt reprezentate de:

- paloarea pielii „cafea cu lapte”;
- peteșii (în spațiul supraclavicular, pe mucoasa conjunctivală); hemoragii subunghiale liniare „în așchie”;
- noduli Osler (noduli mici roșii, de dimensiunile unui bob de mazăre, situați la nivelul pulpei degetelor, care persistă câteva ore sau zile);
- leziuni Janeway (noduli hemoragici nedureroși, care apar la nivelul palmelor și plantelor); degete hipocratice.



A, C - Noduli Osler; B- leziuni peteșiale; D- leziuni Janeway. (vezi varianta coloră p. 272)

Manifestările cardiace se caracterizează prin modificarea suflurilor cardiace preexistente fiind primul semn de alarmă, tahicardie, jenă precordială. Căderea severă a tensiunii arteriale diastolice indică regurgitare aortică manifestă, cu afectarea valvei aortice.

Manifestările neurologice se caracterizează prin apariția hemiplegiei acute – un simptom tipic pentru endocardita infecțioasă, iar orice hemiplegie acută la copil impune efectuarea obligatorie a ecografiei cardiace.

Semne extracardiace:

- splenomegalie moderată;
- manifestări oculare – pete Roth (hemoragii retiniene ovale cu centrul clar, pal); nevrită optică;
- episoade embolice (embolii cerebrale – în EI cauzată de *S. aureus* cu vegetații pe valva aortică, embolii aa. femurale – deseori rezultatul EI fungice, embolie pulmonară – în EI de cord drept la UDIV);

- manifestări renale (insuficiență renală datorată emboliilor renale sau glomerulonefritei cu complexe imune).

Criterii diagnostice DUKE ale endocarditei infecțioase

<i>Criterii majore</i>	
Hemoculturi pozitive	<ul style="list-style-type: none"> • microorganisme tipice pentru EI în două hemoculturi pozitive: <i>S. viridans</i>, <i>S. bovis</i>, grupul HACEK, <i>S. aureus</i>, enterococi comunitari, în absența unui focar primar de infecție; • microorganisme compatibile cu EI în hemoculturi persistent pozitive; • cel puțin 2 hemoculturi pozitive recoltate la interval de peste 12 ore sau toate cele 3 sau o majoritate din cel puțin 4 hemoculturi separate cu prima și ultima probă recoltate la interval de cel puțin o oră diferență; • o singură hemocultură pozitivă cu <i>Coxiella Burnetti</i> sau un titru al anticorpilor IgG de fază 1 >1:800.
Dovezi ale implicării endocardice la EchoCG	<ul style="list-style-type: none"> • vegetații; • abcese; • dehiscentă parțială de valvă protetică nou-descoperită; • regurgități valvulare nou-apărute.
<i>Criterii minore</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • predispoziție: condiții cardiace predispozante, abuz de droguri i.v.; • febră: temperatura > 38 °C; • fenomene vasculare: embolie arterială, infarct pulmonar septic, anevrism micotic, hemoragie intracraniană, hemoragie conjunctivală, leziuni Janeway; • fenomene imunologice: noduli Osler, glomerulonefrită, factorul reumatoid, pete Roth; • microbiologic: hemoculturi pozitive care nu întrunesc un criteriu major sau dovada serologică a infecției active cu microorganisme compatibile cu EI.

Interpretarea criteriilor DUKE

Diagnosticul de EI este sigur:

2 criterii majore sau 1 criteriu major și 3 minore sau 5 criterii minore.

Diagnosticul de EI este posibil:

1 criteriu major și unul minor sau 3 criterii minore.

Diagnostic de laborator

Recomandări:

1. Culturile de sânge trebuie prelevate la pacienții cu febră de origine inexplicabilă și sufluri patologice, antecedente de boli cardiace sau endocardită suportată anterior (clasa I; nivelul de evidență B).

2. Este rezonabil să se obțină 3 culturi de sânge separate – venipuncturi în prima zi și dacă nu există creștere până a doua zi de incubație, pentru a obține 2 sau 3 (clasa IIa; nivelul de evidență B).
3. În cazul pacienților subacuți cu hemoculturi negative se va evita administrarea tratamentului antibacterian ≥ 48 de ore, iar hemoculturile suplimentare se pot lua în considerare pentru a determina cauza EI (clasa IIb, nivelul de probă C).
4. În cazul pacienților cu EI acută grav bolnavi și instabili se vor efectua într-o perioadă scurtă (timp de 1-2 ore) 3 venepuncții separate pentru hemoculturi și se va iniția terapia antibacteriană empirică (clasa I; nivelul de evidență C).
5. În cazul suspjecției de organisme fastidioase sau neobișnuite, trebuie consultat șeful laboratorului microbiologic pentru orientări privind aplicarea testelor serologice în identificarea agentului patogen (clasa I; nivelul dovezii C).
6. Cultura sângelui arterial nu este mai utilă decât venipunctura, deoarece nu crește randamentul culturilor de sânge venoase, dar este acceptabilă numai dacă pot fi obținute probe de sânge arterial (clasa III, fără beneficii; nivelul dovezii B).

Microbiologie: hemoculturi

Hemoculturile se vor preleva la pacienții cu febră de origine inexplicabilă și un murmur cardiac patologic, un anamnesic de boli cardiace sau o suportare anterioară de endocardită. Deoarece bacteremia la pacienții cu EI este, de obicei, continuă și de grad scăzut, hemoculturile pot fi prelevate în orice fază a febrei. Pentru copii, de obicei, nu este practic. Volumul de sânge recomandat va fi de 1-3 ml la sugari și copiii mici și de 5-7 ml la copii mai mari. În cazul pacienților care nu sunt acuți și ale căror culturi de sânge rămân negative, se va evita tratamentul antibacterian timp de 48 de ore sau mai mult.

Agenții patogeni izolați din culturile de sânge

Marea majoritate a organismelor care provoacă EI la copii sunt cocii gram-pozitivi, preponderent streptococii din grupul Viridans (*Streptococcus sanguis*, *S. mitis* group, *S. mutans*), stafilococii (*S. aureus* și stafilococi cu coagulază negativă), streptococul β -hemolitic și enterococi.

Endocardita enterococică este relativ mai puțin frecventă la copii decât la adulți. Mai rar sunt implicate alte organisme cum ar fi grupul de organisme HACEK. Streptococii din grupul Viridans sunt cei mai frecvenți agenți patogeni izolați la copiii primului an de viață diagnosticați cu endocardită infecțioasă. *Staphylococcus aureus* a constituit a doua cea mai frecventă cauză a EI la copii, dar este acum și cel mai frecvent agent patogen comun al endocarditei bacteriene acute (cu progresie rapidă). EI poate fi cauzată de

organisme dependente de l-cisteină, menționate ca „variante nutriționale de streptococi” (*Abiotrophia hiperalimentare*). Cea mai rară cauză a endocarditei infecțioase la copii este infecția cu *Candida*. Endocardita fungică este adesea asociată cu vegetații friabile, iar emboliile din aceste vegetații produc frecvent complicații grave.

Endocardita prin culturi negative

Se consideră un diagnostic de endocardită prin cultură negativă (CNE) când un pacient are dovezi clinice sau ecocardiografice de EI, iar hemoculturile sunt persistente negative, prevalența acestora atingând valori de 5%. Cele mai frecvente cauze ale CNE sunt bacteriile *Abiotrophia*, *Granulicatella* sau bacteriile din grupul HACEK. Alte organisme mai puțin frecvente, cum ar fi speciile *Bartonella*, *Tropheryma whipplei*, *Coxiella burnetii* (febra Q) și specii de *Brucella* pot fi cauza endocarditei prin culturi negative. *Legionella pneumophila* și speciile de *Mycoplasma* provoacă ocazional CNE, dar rolul speciilor *Chlamydia* este neclar. Așadar, metoda bacteriologică rămâne o metoda importantă, care oferă șansa de identificare a agentului cauzal. De asemenea, sunt utilizate tehnici moleculare de identificare a ARN ribozomal sau ADN din țesut sau PCR pentru a fi identificat agentul etiologic. Metodele serologice sunt frecvent utilizate pentru a diagnostica speciile *Bartonella*, *T. whipplei*, speciile *burnetii* *Brucella* și speciile *Mycoplasma*. Este important de menționat că atunci când se examinează materialele chirurgicale (vegetație, supape, grefe) pentru potențiali agenți patogeni bacterieni sau fungici, tehnicile convenționale de prelevare a materialului produc rate foarte ridicate de rezultate fals pozitive (13%-55%) comparativ cu sângele anterior culturii.

Histologia materialelor chirurgicale este un criteriu major pentru schema de clasificare Duke și rămâne pozitiv timp de câteva luni după începerea tratamentului cu antibiotice. Testarea NAAT (*nucleic acid amplification tests*) a materialelor chirurgicale este mai sensibilă decât testarea culturilor, dar poate produce rezultate fals pozitive și acest lucru este evident în special atunci când sunt identificați mai mulți agenți. Este posibilă și testarea pe bază de NAAT a materialelor chirurgicale pentru detectarea organismelor asociate cu episoadele anterioare ale EI. Există puține pierderi de sensibilitate de către NAAT când se obțin specimene chirurgicale în 5 zile de la inițierea terapiei cu antibiotice.

Recomandări:

1. Atunci când pacienții pediatrici suspecți de endocardită au fost tratați cu medicamente antibiotice <4 zile, dar nu au avut o cultură anterioară a sângelui, încetarea tratamentului antibacterian poate fi utilă pentru a clarifica identitatea agentului patogen (clasa IIa; nivelul dovezii C) și poate fi luată în considerare dacă pacientul este clinic stabil (clasa IIb;

nivelul dovezii C). În astfel de cazuri este necesară consultarea specialistului în bolile infecțioase.

2. Consultarea cu șeful laboratorului de microbiologie este recomandată în toate cazurile de endocardită prin culturi negative, pentru a optimiza șansa de identificare a microorganismului cauzal (clasa I; nivelul dovezii C).

Alte teste microbiologice

Testarea sensibilității antimicrobiene cu determinarea concentrației minime de inhibare (MIC) a antibioticului pentru organism este recomandată în alegerea optimă a terapiei pentru EI. Deși nu este recomandată în mod obișnuit, determinarea concentrației bactericide minime a agentului antimicrobian ales pentru tratamentul antibacterian poate fi luată în considerare în anumite circumstanțe, cum ar fi organisme atipice, organisme rezistente la tratament antibacterian de primă linie. Testul de sinergie cu un agent β -lactamic și o aminoglicozidă, deși nu este întotdeauna disponibil și oarecum controversat, poate fi rezonabil în determinarea terapiei optime a enterococilor sau a streptococilor penicilin-rezistenți.

Recomandări:

Este recomandată testarea sensibilității antimicrobiene cu determinarea antibiogrammei în alegerea optimă a terapiei pentru EI (clasa I; nivelul de evidență B).

Alte teste de laborator

O varietate de modificări nespecifice de laborator pot fi luate în considerare în diagnosticul de EI: anemie, leucocitoză, trombocitopenie, în special, la nou-născuții cu EI. Hiperagmaglobulinemia și creșterea reactanților de fază acută (VSH, proteina C reactivă) sunt prezente la majoritatea pacienților. Factorul reumatoid și complexe imune sunt prezente într-o proporție substanțială la pacienții cu EI, a căror durată a bolii este > 6 săptămâni.

Alte teste utile includ ECG, care poate indica prezența complicațiilor legate de tulburările de ritm cum ar fi ectopia ventriculară și tulburările de conducere. Prezența oricăreia dintre aceste constatări, în special blocurile, poate semnala o endocardită severă, care poate pune viața în pericol.

Ecocardiografia

Metoda standard de diagnosticare pentru identificarea manifestărilor intracardiace a EI este ecocardiografia bidimensională. Spre deosebire de situația la adulți, ecocardiografia transtoracică (TTE) este suficientă pentru copii (o greutate mai mică de 60 de kg). Ecocardiografia transesofagiană (TEE) este o metodă precisă în diagnosticarea insuficienței și dehiscentei valvulare, diagnosticarea complicațiilor tractului de ieșire din ventriculul stâng, inclusiv a abceselor radiculare; implicarea sinusurilor Valsalva și endocardita valvei protetice. TEE este

rezonabilă la copiii care au suportat intervenții cardiace chirurgicale anterioare, copii cu proteze intracardiace, implant de cardiostimulator sau care au anomalii congenitale sau dobândite ale cutiei toracice.

Cu toate că cercetările cu referire la aplicarea ecocardiografiei intracardiace (ICE) la pacienții pediatrici sunt suplă (foarte puține), aceasta prezintă o metodă efectivă preponderent la copiii cu boală pulmonară cronică în stabilirea diagnosticului de EI.

Ecocardiografia este deosebit de importantă pentru pacienții cu EI cunoscută sau suspectată prin identificarea unor complicații și poate avea un impact direct asupra deciziei cu privire la intervenția chirurgicală timpurie, care poate să fie semnificativă pentru un rezultat reușit. Cu toate că s-a demonstrat că TTE a detectat efectiv endocardita la copii mici (sensibilitate de până la 97%), pentru copii cu vârsta > 10 ani și cu greutate > 60 kg, ecografia transesofagiană s-a dovedit a fi un instrument mai sensibil.

Recomandări:

1. Ecografia transesofagiană este recomandată pentru sugarii și copiii care au suferit deformări ale peretelui toracic în urma intervențiilor chirurgicale anterioare, traume ale cutiei toracice sau anomalii congenitale ale cutiei toracice (clasa I; nivelul de dovezi B).
2. Poate fi utilă efectuarea TEE la copii și adolescenți care prezintă un risc ridicat pentru abcese de rădăcină aortică sau alte complicații pe valvele aortice native sau protetice (clasa IIa; nivelul dovezii C).

Complicațiile endocarditei infecțioase

Cardiace	rupturi sau obstrucții valvulare; infarct miocardice embolice; miocardită; pericardită; insuficiență cardiacă acută sau cronică.
Embolice	anevrisme micotice; ruptura anevrismelor urmată de hemoragii.
Neurologice	abcese cerebrale; hemoragia cerebrală; meningită; embolie cerebrală.
Imunologice	glomerulonefrită difuză.

Tratamentul endocarditei infecțioase

Principiile tratamentului endocarditei pediatrice sunt similare cu cele ale tratamentului endocarditei la adulți. La pacienți cu EI de gravitate medie și a căror hemoculturi sunt negative este rezonabil să se evite tratamentul anti-

bacterian timp de ≥ 48 de ore, până se vor obține hemoculturi suplimentare. Terapia antibacteriană de lungă durată (cel puțin 2 săptămâni și mai mult de 4-8 săptămâni) a fost recomandată din mai multe motive: organismele sunt încorporate în interiorul matricei de fibrină-trombocite și există în concentrații foarte mari cu rate relativ scăzute de metabolizare bacteriană și diviziune celulară, ceea ce duce la o sensibilitate scăzută la β -lactam și la alte antibiotice active pe peretele celular.

Antibacterienele bactericide vor fi de primă intenție ori de câte ori este posibil. Această recomandare se bazează pe cercetările anterioare privind eșecurile de tratament și recăderile endocarditei infecțioase la administrarea bacteriostaticelelor. La sugari și copii trebuie utilizate antibiotice intravenoase. Tratamentul intravenos ambulatoriu (acasă) de endocardită poate fi luat în considerare la pacienții selectați după tratament inițial în spital și după confirmarea că acești pacienți sunt stabili hemodinamic și afebrili, au hemoculturi negative și nu prezintă un risc de complicații. În plus, aderarea pacientului și a părinților la planul medical este importantă. Este necesară monitorizarea frecventă la domiciliu de către o asistentă medicală, care va evalua starea de sănătate, respectarea terapiei cu medicamente.

Toate medicamentele menționate în tabele sunt pentru administrarea intravenoasă, dacă nu se specifică altfel. O excepție ar fi cazurile în care un medicament este cunoscut ca fiind 100% biodisponibil atunci când este administrat pe cale orală, cum ar fi ciprofloxacina.

Durata tratamentului endocarditei infecțioase

Valvă nativă cu sensibilitate ridicată la streptococi	4 săptămâni
Valvă nativă relativ rezistentă la streptococi	4 săptămâni
Material protetic, cauzat de streptococi viridans sau <i>Streptococcus bovis</i>	6 săptămâni
Valvă nativă cu stafilococi susceptibili la oxacilină	4-6 săptămâni
Valvă nativă cu stafilococi rezistenți la oxacilină	6 săptămâni
Valvă nativă sau protetică cu enterococcus	4-6 săptămâni
Valvă nativă sau protetică cu enterococcus tratată cu Vancomicină	6 săptămâni
Valvă nativă sau protetică HACEK	4 săptămâni
Proteză valvulară endocardită cu valvă protetică	6 săptămâni
Endocardită endemică gram negativă	cel puțin 6 săptămâni

Terapie antibacteriană la copiii cu endocardită infecțioasă.

Tratamentul antibiotic al EI produse de grupul Streptococi orali și *Streptococcus bovis*

Antibiotic	Doza și calea de administrare	Durata/ săptămâni	Clasa	Nivel de evidență	Comentarii
Tulpini penicilin-susceptibile (CMI<=0,125 mg/L) orale și streptococi digestivi					
Tratament standard: durata 4 săptămâni					
Penicilină G sau Amoxicilină sau Ceftriaxonă	Penicilină G 200.000 U/kg/zi i.v. în 4-6 doze divizate Amoxicilină 300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze egal divizate Ceftriaxonă 100 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică	4	I	B	
Tratament standard: durata 2 săptămâni					
Penicilină G sau Amoxicilină sau Ceftriaxonă în combinație cu Gentamicină sau Netilmicină	Penicilină G, Amoxicilină, Ceftriaxonă (vezi mai sus) Gentamicină 3 mg/ kg/zi i.v. sau i.m doză unică sau în 3 doze egal divizate	2	I	B	Netilmicina nu este disponibilă în toate țările europene
Pacienți alergici la betalactamine					
Vancomicină	Vacomicină 40 mg/ kg/zi i.v. în 2 sau 3 doze egal divizate				Terapie de 6 săptămâni pentru pacienții cu EI pe proteze valvulare
Vancomicină plus Gentamicină	Vancomicină 40 mg/kg/zi i.v. în 2 sau 3 doze egal divizate Gentamicină 3 mg/ kg/zi i.v. sau i.m. doză unică sau în 3 doze egal divizate	4 2	I I	C C	Terapie de 6 săptămâni pentru pacienții cu EI pe proteze valvulare

Tratamentul antibiotic al EI produse de *Staphylococcus spp.*

Antibiotic	Doza și calea de administrare	Durata/săptămâni	Clasa	Nivel de evidență	Comentarii
Valve native					
Stafilococi sensibili la meticilină					
(Flu)cloxacilin sau Oxacilină	200-300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze egal divizate	4-6	I	B	Asocierea gentamicinei nu este recomandată, întrucât beneficiile clinice nu au fost demonstrate și crește nefrotoxicitatea
Terapie alternativă Cotrimoxazol plus Clindamicină	Sulfametoxazol 60 mg/kg/zi și Trimetoprim 12 mg/kg/zi (i.v. în 2 doze) Clindamicină 40 mg/kg/zi (i.v. în 3 doze)	I	IIb	C	Pentru <i>S. aureus</i>
Pacienți alergici la penicilină sau stafilococi rezistenți la meticilină					
Vancomicină	40 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze egal divizate	4-6	I	B	Cefalosporinele (cefazolin 6 g/zi sau cefotaxim 6 g/zi i.v. în 3 doze) sunt recomandate pentru pacienții cu EI sensibilă la meticilină, care sunt alergici la penicilină, dar cu reacții non-anafilactice
Terapie alternativă Daptomicină Cotrimoxazol plus Clindamicină	Dozele indicate mai sus	I	IIb	C	Pentru <i>S. aureus</i>

Valve protetice					
Stafilococi sensibili la meticilină					
(Flu)cloxacilină sau Oxacilină plus	Oxacilină și (Flu)cloxacilină (v. mai sus)	2			Gentamicina poate fi administrată într-o singură doză pe zi, pentru a reduce nefrotoxicitatea
Rifampicină și Gentamicină	Rifampicină 20 mg/kg/zi i.v. sau oral în 3 doze egal divizate				
Pacienți alergici la penicilină sau stafilococi rezistenți la meticilină					
Vancomicină plus Rifampicină și Gentamicină	Dozele indicate mai sus				Cefalosporinele (cefazolin 6 g/ zi sau cefotaxim 6 g/ zi i.v. în 3 doze) sunt recomandate pentru pacienții cu EI sensibili la meticilină, care sunt alergici la penicilină, dar cu reacții non-anafilactice. Gentamicina poate fi administrată într-o singură doză pe zi, pentru a reduce nefrotoxicitatea

Tratamentul antibiotic al EI produse de *Enterococcus spp.*

Antibiotic	Doza și calea de administrare	Durata/ săptămâni	Clasa	Nivel de evidență	Comentarii
Tulpini cu sensibilitate la beta-lactamine și gentamicină (pentru tulpinile rezistente)					
Amoxicilină plus	Amoxicilină 300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze egal divizate				
Gentamicină	Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 3 doze egal divizate				

Ampicilină plus Ceftriaxonă	Ampicilină (v. mai sus) Ceftriaxonă 100 mg/kg/12 h i.v. sau i.m.	6	I	B	Este tratamentul de elecție pentru pacienții cu EI cu <i>E. faecalis</i>
Vancomicină plus Gentamicină	Vancomicină 40 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze egal divizate Gentamicină (doza vezi mai sus)	6	I	C	
Grupul HACEK					
Cefotaxim, Ceftriaxonă sau Ampicilina-sulbactam	Cefotaxim 200 mg/kg la fiecare 6 ore Ceftriaxonă 100 mg/kg fiecare 12 ore	6	I	B	
Terapie alternativă Ampicilina plus aminoglicozide	Dozele indicate mai sus	6	I	B	
Fungi <i>Candida spp.</i>, <i>Aspergillus spp.</i>					
Amphotericin B Flucytosine Amphotericin liposomal/lipid	Amphotericin B 1 mg/kg administrat la fiecare 3-4 ore Flucytosine 150 mg/kg, divizat la fiecare 6 ore Amphotericin liposomal/lipid 3-5 mg/kg într-o singură doză/zi		I ib	C	

Tratament

Patogenic: digitale, diuretice (Furosemid, Spironolactona)

Imunostimulant: Gamaglobuline i.v. 400 mg/kg, 5 zile

Chirurgical – de urgență

- Insuficiența cardiacă prin ruptură valvulară
- Vegetații voluminoase – risc embolic
- Bloc A-V
- Abces periaortic
- Sindrom septic necontrolat

Profilaxia endocarditei infecțioase

Timp de 5 decenii, organizațiile științifice și asistența medicală publică, grupurile politice din întreaga lume au pledat pentru administrarea tratamentului antibacterian în profilaxia EI. Cercetările de ultima oră, ghidurile AHA și ale Societății Europene de Cardiologie recomandă în lupta cu antibioticorezistența efectuarea profilaxiei endocarditei la pacienții cu risc de morbiditate înaltă sau mortalitate de EI cum ar fi pacienții cu valvuloplastii, valve protetice, transplant cardiac.

Grupa de pacienți cu cel mai înalt risc de endocardită infecțioasă, pentru care este recomandată profilaxia

Recomandările profilaxiei	Clasa de indicație / Nivelul de evidență
Pacienți cu proteză valvulară sau material protetic folosit pentru repararea valvulară cardiacă	Ia / C
Pacienți cu EI în antecedente	
Pacienți cu boli cardiace congenitale a) boli cardiace congenitale cianogene, necorectate chirurgical sau cu defecte reziduale, șunturi paleative sau conducte; b) boli congenitale cardiace cu corecție totală prin implantarea percutană sau chirurgicală de material protetic (material pentru proteză), timp de până la 6 luni după procedură; c) când un defect rezidual persistă la locul de implantare percutană sau chirurgicală a unui material protetic sau dispozitiv intracardiac.	

Recomandări pentru profilaxia endocarditei infecțioase la pacienții cu cel mai înalt risc în funcție de tipul de procedură

Proceduri dentare

Proceduri dentare ce implică manipularea gingiei sau a regiunii periapicale sau perforații ale mucoasei orale.

Profilaxia antibiotică nu este recomandată pentru injectarea de anestezie locală în țesut neinfecat, îndepărtarea firelor de sutură, radiografiile dentare, plasarea sau ajustarea protezelor dentare mobile sau a dispozitivelor ortodontice.

Profilaxia nu este recomandată, de asemenea, pentru plombarea dinților sau după traumatisme la nivelul buzelor și mucoasei orale.

Nu este recomandată profilaxia endocarditei în:

- bronhoscopie;
- laringoscopie;
- intubația transnazală sau endotraheală;
- proceduri la nivelul pielii și țesuturilor moi.

Antibioticoprofilaxia endocarditei infecțioase

Antibiotic	Doze
Oral	
Amoxicilină	50 mg/kg, cu 30-60 min. înainte de procedură
<i>hipersensibilitate la penicilină sau ampicilină</i>	
Clindamicină	20 mg/kg, cu 30-60 min. înainte de procedură
Cefalexin (a nu se folosi la cei cu reacție de hipersensibilitate de tip imediat la penicilină)	50 mg/kg, cu 30-60 min. înainte de procedură
Azitromicină sau Claritromicină	15 mg/kg, cu 30-60 min. înainte de procedură
Parenteral	
Ampicilină	50 mg/kg i.m sau i.v., cu 30-60 min. înainte de procedură
<i>hipersensibilitate la penicilină sau ampicilină</i>	
Clindamicină	20 mg/kg i.v., cu 30-60 min. înainte de procedură
Cefazolină /Ceftriaxonă (a nu se folosi la cei cu reacție de hipersensibilitate de tip imediat la penicilină)	50 mg/kg i.m. sau i.v., cu 30-60 min. înainte de procedură

Recomandări:

Profilaxia endocarditei se va face la pacienții cu malformații cardiace cianogene, *la pacienții cu cel mai înalt risc* înaintea anumitor proceduri stomatologice (clasa IIb; dovezile C).

VACCINAREA ÎN MALADIILE INFLAMATORII CRONICE

I. Pot vaccinele declanșa maladii inflamatorii?

Teoretic, răspunsul imun la o vaccinare poate fi factor declanșator al unei maladii cu răspuns fiziopatologic și disfuncție a sistemului imun pe un teren pre-dispozant. Răspunsul inadecvat al sistemului imun dirijat contra constituienților autologi poate rezulta dintr-un răspuns înalt la componentele vaccinului: agenți imunogeni, adjuvanți, stabilizatori, conservanți.

II. Efectul tratamentului asupra eficacității vaccinului

A. Corticoterapia

Câteva studii care au inclus pacienți adulți cu lupus eritematos sistemic cu doza de corticosteroizi ≥ 10 mg/zi arată o diminuare a imunogenității vaccinului antigripal. Doza și durata tratamentului cu corticosteroizi susceptibilă de a induce imunodepresie nu sunt cunoscute cu precizie. Corticoterapia sistemică ≥ 2 mg/kg/zi sau 20 mg/zi pe parcurs a mai mult de 14 zile contraindică vaccinurile vii. Vaccinurile inactivate pot fi administrate conform schemei terapeutice. Recomandările emise de diferite țări sunt: doza de corticosteroizi la care administrarea vaccinurilor vii este contraindicată variază de la 10 la 20 mg/zi, iar dacă pacientul a administrat doze mari de corticosteroizi timp de 1-3 luni este contraindicată vaccinarea cu vaccin viu.

Recomandările experților francezi pentru vaccinarea în cursul corticoterapiei (Guide des vaccinations, éditions 2008. Paris: Inpes, 2008:51-3)

Calea de administrare, doza și durata	Tipul de vaccin	Recomandări
Căile de administrare: <ul style="list-style-type: none">• cutanat• mucos• inhalator• articular	Vaccinuri vii	Da ≥ 1 lună după tratament cu imunosupresie clinică sau biologică cu administrare prelungită
	Vaccinuri inactivate	Da
Cale sistemică	Vaccinuri vii	Da
Doză substitutivă	Vaccinuri inactivate	Da
Cale sistemică	Vaccinuri vii	Da
Doză < 2 mg/kg/zi sau < 20 mg/zi	Vaccinuri vii	Da
Administrare continuă sau discontinuă	Vaccinuri inactivate	Da

Cale sistemică Doză ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi pe parcurs < 14 zile Administrare continuă sau discontinuă	Vaccinuri vii	Da
	Vaccinuri inactice	Da
Cale sistemică Doză ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi pe parcurs ≥ 14 zile Administrare continuă sau discontinuă	Vaccinuri vii	Da ≥ 1 lună după tratament
	Vaccinuri inactice	Da Administrare discontinuă dacă este posibil

B. Alte tratamente

Răspunsul imun la vaccinul antigripal administrat peste 1 lună după tratamentul cu rituximab este diminuat. Peste 6 luni după tratament, imunogenitatea variază: conservată pentru tetanos, alterată pentru gripă și pneumococ. Este preferabil de efectuat vaccinarea necesară înainte de a iniția tratamentul cu rituximab. La pacienții cu poliartrită reumatoidă vaccinarea contra gripei și pneumococului realizată cu 6 zile înainte de a iniția tratamentul remisiv induce un răspuns comparabil cu pacienții fără tratament. Tratamentul cu inhibitori de TNF- α nu reduce seroprotecția după vaccinarea antigripală sau antipneumococică, dar câteva studii au demonstrat o diminuare a titrului de anticorpi. Un studiu efectuat pe pacienți cu artrită juvenilă idiopatică nu a demonstrat influența tratamentului cu inhibitori de TNF- α asupra seroprotecției după vaccinul antipneumococic conjugat, dar titrul anticorpilor este mai mic pentru 3 serotipuri. Răspunsul imun la vaccinul contra hepatitei A este diminuat la copiii cu AJI tratați cu anti-TNF- α .

În cazul pacienților tratați cu Metotrexat (15 mg/săptămână) răspunsul imun după vaccinul antigripal este satisfăcător. Seroprotecția este de 50% după vaccinul contra varicelă la copiii cu AJI tratați cu metotrexat, atunci când la subiecții din grupul de control seroprotecția este de 72%.

III. Efectul maladiilor inflamatorii asupra eficacității vaccinurilor

Unele maladii pot fi la originea unor imunodepresii, independent de tratament. Vaccinarea antigripală la pacienții cu LES este mai puțin eficace decât la subiecții din grupul de control. Răspunsul imun la vaccinul antipneumococic este normal la pacienții cu maladie inflamatorie cronică intestinală în absența tratamentului imunosupresor.

IV. Modifică tratamentul toleranța la vaccin?

Tratamentul cu imunosupresoare nu modifică profilul de securitate a vaccinurilor inactice. Aceasta a fost demonstrat pentru vaccinul contra hepatitei B, antigripal și antipneumococic la pacienții tratați cu corticosteroizi, metotrexat

sau alte imunosupresoare. Tratamentul cu anti-TNF- α nu modifică toleranța la vaccinul antipneumococic și antigripal la copiii cu AJI sau maladie inflamatorie cronică intestinală. La pacienții care administrează rituximab, activitatea maladiei nu este modificată de vaccinul antigripal, iar incidența efectelor adverse după vaccinul antipneumococic și tetanic este comparabilă cu subiecții netratați. Imunodepresia contraindică vaccinele vii, putând apărea efecte secundare severe. Efectul imunosupresiv depinde de doza și durata tratamentului. Posologie ridicată se consideră la administrarea intravenoasă în bolus sau doze superioare de 2 mg/kg/zi sau 20 mg/zi mai mult de 2 săptămâni pentru corticosteroizi, 15 mg/m²/săptămână pentru metotrexat, 2,5 mg/kg/zi pentru ciclosporină, 40 mg/kg/zi sau 2 g/zi pentru sulfasalazină, 1-3 mg/kg pentru azatioprină, 0,5-2 mg/kg/zi pentru ciclofosamidă, 0,25-0,5 mg/kg/zi pentru leflunomidă, 1,5 mg/kg/zi pentru 6-mercaptopurină.

Unii autori au raportat o bună toleranță a vaccinurilor vii atenuate la pacienții cu doze mici de corticosteroizi sau alte imunosupresoare. Vaccinarea ROR sau contra varicelei la copiii cu AJI tratați cu metotrexat nu provoacă efecte secundare severe. Vaccinarea ROR, contra varicelei și a febrei galbene poate fi realizată la pacienții cu doze mici de corticosteroizi sau metotrexat <15 mg/m²/săptămână.

V. Vaccinarea poate modifica evoluția maladiei?

Absența efectului vaccinurilor asupra evoluției maladiilor autoimune a fost demonstrată de mai multe ori. Vaccinul antipneumococic nu induce creșterea titrului autoanticorpilor, nici apariția lor la pacienții cu LES. Vaccinul antigripal la copiii cu LES și maladie inflamatorie cronică intestinală nu modifică evoluția maladiei. Vaccinul antimeningococic nu contribuie la apariția acutizărilor maladiei în următorul an la copiii cu AJI. Se recomandă de așteptat stabilizarea maladiei înainte de vaccinare.

VI. Care este riscul apariției maladiilor infecțioase legate de maladie sau tratament?

Pacienții care suferă de o maladie inflamatorie au risc crescut de a dezvolta infecții datorat efectului imunosupresor al maladiei sau tratamentului. Riscul de a dezvolta infecție gripală sau pneumococică este crescut la pacienții cu maladie inflamatorie cronică intestinală tratați cu anti-TNF- α . Riscul de a dezvolta infecție cu papilomavirus este mare la pacientele cu LES ceea ce justifică vaccinarea. Riscul de a dezvolta gripă severă este crescut la pacienții cu LES. Infecțiile care pot fi prevenite prin vaccinare agravează maladiile autoimune. Vaccinarea anuală sezonieră cu vaccin inactiv antigripal este recomandată pacienților cu maladii autoimune. Pacienții care au un deficit a com-

plementului sau asplenie funcțională au un risc crescut de a dezvolta infecții invazive cu Haemophilus, pneumococ sau meningococ și vaccinarea împotriva acestor agenți patogeni trebuie să fie realizată. Aceste vaccine deasemenea sunt necesare de a fi administrate înainte de a iniția tratamentul cu agenți biologici sau doze mari de imunosupresoare. Infecții severe provocate de virusul varicellozosterian au fost raportate la pacienții tratați cu anti-TNF- α sau metotrexat. Este important de a precăuta antecedente de varicelă și de a vaccina înainte de a iniția tratament dacă este necesar. Creșterea riscului de a dezvolta tuberculoză în cazul tratamentului cu imunosupresoare, în special administrarea anti-TNF- α , justifică vaccinarea pacienților neprotejați înainte de a iniția tratamentul.

VII. Când trebuie dozați anticorpii formați după vaccinare?

Dozarea anticorpilor circulanți formați în urma unei vaccinări poate fi efectuată pentru a determina titrul anticorpilor protectori sau a verifica eficacitatea vaccinului. Nivelul anticorpilor dozați peste 1 lună după efectuarea vaccinului permite evaluarea necesității dozelor suplimentare. Un grup de experți în maladiile reumatologice la copii recomandă de a verifica răspunsul umoral după vaccinare la pacienții cu doze mari de corticosteroizi, care administrează anti-TNF- α sau rituximab.

VIII. Recomandările pentru copii

Grupul de experți EULAR compus din specialiști reumatologi, imunologi, vaccinologi, epidemiologi și medici în sănătatea publică au emis recomandări pentru vaccinarea copiilor cu maladii reumatismale. Conform recomandărilor acestor experți toate vaccinele inactivate pot fi administrate conform calendarului de vaccinare, chiar și pacienților care administrează corticosteroizi, imunosupresoare sau anti-TNF- α . Vaccinele inactivate nu sunt la originea agravării maladiilor sau apariției reacțiilor adverse severe comparativ cu subiecții sănătoși. Vaccinele vii sunt contraindicate în cazul tratamentului imunosupresor, chiar și cu doze mici de corticosteroizi sau metotrexat.

IX. Membrii familiei copilului bolnav trebuie să administreze vaccine?

În cazul când pentru pacient sunt contraindicate vaccinurile vii sau chiar și vaccinurile inactivate datorită imunodepresiei, este recomandată vaccinarea membrilor familiei pacientului pentru a fi protejat. Vaccinarea contra rujeolei, oreonului, rubeolei, gripei și varicelei sunt recomandate pentru subiecții imunodeprimați.

Recomandările grupului de experți EULAR pentru vaccinarea copiilor cu maladii reumatismale (după Heijstek M. W., Ott de Bruin L. M., Bilj M. et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis, 2011, 70:1704-12)

Recomandări	Gradul
Administrați toate vaccinele inactivate conform calendarului național de vaccinare la pacienții care administrează corticosteroizi, imunosupresoare, anti-TNF- α .	C
Verificați răspunsul umoral (titrul anticorpilor) după vaccinare la pacienții care administrează doze mari de corticosteroizi (>2 mg/kg/zi sau >20 mg/zi pe parcurs a mai mult de 14 zile), rituximab sau anti-TNF- α .	C
Dacă sunt indicate vaccinurile antigripal și antipneumococic, administrați-le înainte de a iniția tratamentul cu rituximab.	C
Administrați imunoglobuline specifice în caz de rană tetanică la un pacient tratat cu rituximab în ultimele 6 luni, răspunsul la vaccinul antitetanic poate fi diminuat.	D
Determinați nivelul anticorpilor antipneumococici după administrarea vaccinului antipneumococic polisaharidic la pacienții care administrează metotrexat.	C
Nu administrați vaccinuri vii pacienților tratați cu doze mari de corticosteroizi, alte imunosupresoare sau agenți biologici. Vaccinarea poate fi evaluată în fiecare caz în funcție de riscul infectării și riscul teoretic al vaccinării.	D
Aplicați calendarul vaccinării pentru vaccinurile vii, în afară de pacienții tratați cu doze mari de corticosteroizi, alte imunosupresoare sau agenți biologici. Vaccinurile contra virusului varicelo-zosterian, ROR și febrei galbene pot fi administrate pacienților care primesc doze mici de corticosteroizi sau metotrexat <15 mg/m ² /săptămână.	C
Evitați vaccinarea BCG în cazul maladii Kawasaki active.	C
În absența antecedentelor de varicelă sau de vaccinare contra varicelei, administrați vaccinul contra varicelei cu 2-4 săptămâni înainte de a iniția tratamentul imunosupresiv.	D
Propuneți vaccinarea antigripală sezonieră tuturor pacienților cu maladii reumatismale.	D
Administrați vaccinurile anti-Haemophilus, antipneumococic și antimeningococic, dacă ele nu fac parte din calendarul de vaccinare, în caz de asplenie funcțională sau deficit de complement. Aceste vaccinuri pot fi deasemenea propuse pacienților care administrează imunosupresoare în doze mari sau agenți biologici.	D
Administrați vaccinul contra papilomavirus conform calendarului de vaccinare, riscul infectării cu papiloma virus fiind crescut la pacientele cu LES.	D

Concluzii

Maladiile care pot fi prevenite prin vaccinare pot declanșa sau pot provoca acutizarea maladiilor disimunitare. Se recomandă de a urma în mod normal calendarul de vaccinare pentru vaccinele inactivate la copiii cu maladii inflamatorii, chiar dacă primesc tratament. Recomandările pentru vaccinare trebuie revăzute regulat în funcție de evoluția toleranței la vaccinuri și efectul medicamentelor imunomodulatoare prescrise în unele maladii inflamatorii. Polimorfismul maladiilor inflamatorii disimunitare necesită investigarea complexă a efectelor adverse care survin după vaccinare.



BIBLIOGRAFIE

1. Alsulami R. A., Alsulami A. O., Muzaffer M. A. Growth Pattern in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Retrospective Study. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, 2017, pp. 80-95. Doi: 10.4236/ojra.2017.71007
2. American College of Rheumatology 2011 Recommendations for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, 2011. www.rheumatology.org
3. Antony K. K., Schanberg L. E. Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2007, 33(3), pp. 625-660.
4. Ardoin S. P., Sundry J. S. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18:2216.
5. Avina-Zubieta J. A., Choi H. K., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*, 2008, 59, pp. 1690-7.
6. Baltimore et al. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, 132, pp. 1487-1515. DOI: 10.1161
7. Basu N., Mahr A. D., Hollick R. Vasculitis: classification, secondary forms and mimics. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*, 2015, pp. 695-716.
8. Bechtold S., Ripperger P., Hafner R. et al. Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J Pediatr*, 2003, 143:5129.
9. Bertias G., Ioannidis J. P. A., Boletis J. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee including therapeutics. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67, pp. 195-205.
10. Beukelman T., Patkar N. M., Saag K. G. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res*, 2011, 63:46582.
11. Bevara H. Hahn et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis, American College of Rheumatology, 2012.
12. Bijlsma J. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*, 2012, I edition, p. 612.
13. Bijlsma J. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*, 2015, II edition.
14. Bismuth E., Chevenne D., Czernichow P. et al. Moderate deterioration in glucose tolerance during high-dose growth hormone therapy in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res Paediatr*, 2010, 73:46572.
15. Bloom B. J., Nelson S. M., Eisenberg D. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin as markers of disease activity and endothelial activation in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2005, 32:36672.

16. Bonow R. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease, 2006.
17. Brady S. R., De Courten B., Reid C. M. et al. The role of traditional cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2009, 36, pp. 3440.
18. Breedveld F. C., Weisman M. H., Kavanaugh A. F. et al. The premier study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexat versus methotrexat alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexat treatment. *Arthritis&Rheumatism*, 2006, 54(1), pp. 26-37.
19. Carapetis J. R. Rheumatic heart disease in developing countries. *N. Engl. J. Med.*, 2007.
20. Carapetis J. R., Steer A. C., Muholland E. K. et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.*, 2005, 5:685.
21. Carl H. D., Schramil A., Swoboda Bet Hohnenberger G. Synovectomy of the hip in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2007, 89(9), pp. 1986-1992.
22. Castillo J. C., Anguita M. P., Ruiz M., Peña L., Santisteban M., Puentes M. et al. Changing epidemiology of native valve infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64, pp. 594-598.
23. Chakravarty S. D., Markenson J. A. Arthritis Accompanying Endocrine and Metabolic Disorders. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*, 2017, 122, pp. 2037-2047.
24. Chen C. Y. Comparison of soluble adhesion molecules in juvenile idiopathic arthritis between the active and remission stages. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61:16770.
25. Chirillo F. Predisposing cardiac conditions, interventional procedures, and antibiotic prophylaxis among patients with infective endocarditis. *Am Heart J*, 2016, 179, pp. 42-50. doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.028.
26. Choi H. K., Hernan M. A., Seeger J. D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 2002, 359:11737.
27. Chung C. P., Giles J. T., Petri M. et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 41:53544.
28. Chung C. P., Oeser A., Solus J. F. et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*, 2008, 58:210512.
29. Cleary A. G., Lancaster G. A., Annan F. et al. Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2004, 43:156973.
30. Clements P. J. et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol.*, 1993, 20(11), pp. 1892-6.
31. Culpo R. et all. Evidence based recommendations for diagnosis and treatment of juvenile localized scleroderma and juvenile systemic sclerosis. *Pediatric Rheumatology*, 2014, 12(Suppl 1), P117.
32. Cush John J. *Rheumatology Diagnosis and therapeutics*, 2005, II edition.

33. Davis J. M. III, Maradit Kremers H., Crowson C. S. et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*, 2007, 56:82030.
34. Dayer M. J., Pasquali S. K., Cohen-Wolkowicz M., Thornhill M. H., Couper D., Forde J. M., Lockhart P. B., Li J. S. The impact of cessation of antibiotic prophylaxis in children: a population study in England. *Circulation*, 2011, 124:A12225.
35. Dessein P. H., Joffe B. I., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7: R63443.
36. Dhanita Khanna. Diagnosis and treatment of systemic and localized scleroderma, *Expert Rev. Dermatol.*, 2011, 6(3), pp. 287-302.
37. Esposito S. et al. Infective Endocarditis in Children in Italy from 2000 to 2015. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(3), pp. 353-8. 10.1586/14787210.2016.1136787
38. Frank van den Hoogen et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis. *Arthritis&Rheumatism*, 2013, vol. 65, nr. 11, pp. 2737-2747.
39. Gewitz Michael H., Baltimore Robert, Lloyd Y. Tani et al. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography. A Scientific Statement From the American Heart Association, 2015.
40. Gibofsky A., Zabriskie J. Clinical manifestations and diagnosis of acute rheumatic fever. 2006, uptodate.
41. Goncalves M., D'Almeida V., Guerra-Shinohara E. M. et al. Homocysteine and lipid profile in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2007, 5:2.
42. Goodson N. J., Symmons D. P., Scott D. G. et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 22939.
43. Grahame R., Bird H. A., Child A. et al. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol*, 2000, 27(7), pp. 1777-9.
44. Greenberg J. D., Kremer J. M., Curtis J. R. et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70:57682.
45. Guzman J. et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatric Rheumatology*, 2017, 15:68. DOI 10.1186/s12969-017-0196-7.
46. Haines K. A. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.*, 2007, 65(3), pp. 205-211.
47. Hannawi S., Haluska B., Marwick T. H. et al. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9: R116.
48. Hee Jee Y., Baron J. The biology of stature. *J Pediatr*, 2016, 173, pp. 32–38. doi:10.1016/j.jpeds.2016.02.068.
49. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz Cet Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: Value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2007, 17(5), pp. 743-748.

50. Hinks A., Barton A., John S. et al. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene. *Arthritis Rheum*, 2005, 52:16949.
51. Hinks A., Martin P., Flynn E. et al. Investigation of type 1 diabetes and coeliac disease susceptibility loci for association with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69:216972.
52. Hochberg M. *Rheumatology*. Mosby Elsevier, 2011, V edition.
53. Huber Adam A. et al. Consensus Treatments for Moderate Juvenile Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care & Research*, 2012, vol. 64, nr. 4, pp. 546–553.
54. Jayne D. Rituximab treatment for vasculitis. *Vasculitis and Lupus Clinic*, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5, pp. 1359–1362. doi: 10.2215/CJN.05500610.
55. Jimenez J. J., Jy W., Mauro L. M., Soderland C., Horstman L. L., Ahn Y. S. Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis. *Thromb Res.*, 2003, 15, 109(4), pp. 175-80.
56. Kearsley-Fleet L. Growth in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis over 2 years of treatment with etanercept: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology*, 2015, 54, pp. 1279-1285. doi:10.1093/rheumatology/keu489
57. Kimura Y. et al. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. *Pediatric Rheumatology*, 2017, pp. 15-23. DOI 10.1186/s12969-017-0157-1.
58. Krebs D., Herzog W., McGibbon C. A. et al. Work Group recommendations: 2002 Exercise and Physical Activity Conference, St Louis, Missouri. *Arthritis Rheum*, 2003, 49: 2612.
59. Kremers H. M., Crowson C. S., Therneau T. M. et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*, 2008, 58:226874.
60. Kwon J. E., Kim Y. H. Comparison of Infective Endocarditis between Children and Adults with Congenital Heart Disease: A 16-Year, Single Tertiary Care Center Review. *Pediatr Infect Vaccine*, 2016, 23(3), pp. 209-216.
61. Lauwerys B. R., Houssiau F. A., Schneider M. Systemic lupus erythematosus: Treatment. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*, 2015, pp. 558-576.
62. Laxer Ronald M., David D. Sherry, Philip J. Hashkes. *Pediatric Rheumatology in Clinical Practice*, 2016, pp. 31-60.
63. Leigh Bragg, Ana Alvarez. Endocarditis. *Pediatrics in Review*, 2014, vol. 35, nr. 4.
64. Liu D. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2013, pp. 9-30. doi:10.1186/1710-1492-9-30.
65. Luqmani R., Ponte C. ANCA-Associated vasculitides and polyarteritis nodosa. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*, 2015, pp. 717-753.
66. Macy E. M., Hayes T. E., Tracy R. P. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem*, 1997, 43:528.

67. Mayes M. D. Understanding and Managing Scleroderma, Scleroderma Foundation. www.scleroderma.org
68. Menahem S., Hiremagalur B., Mudge D., Toussaint N., Walters G. Induction and maintenance therapy in ANCA-associated systemic vasculitis. *Nephrology*, 2008, 13, S24–S36. doi:10.1111/j.1440-1797.2008.00995.x
69. Michelle Petri, Ana-Maria Orbai, Graciela S. Alarcó, Caroline Gordon, Joan T. Merrill, Paul R. Fortin, Ian N. Bruce, David Isenberg. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis&Rheumatism*, 2012, vol. 64, Issue 8, pp. 2677–2686.
70. Mosca M., Tani C., Carli L., Della Rossa A., Talarico R., Baldini C. et al. Analysis of the evolution of UCTD to defined CTD after a long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31:471.
71. Muller-Ladner U. Ten years EULAR Scleroderma Research and Trials (EUSTAR): what has been achieved? *Ann Rheum Dis*, 2014, 73, pp. 324-327.
72. National Heart Foundation of Australia (RF/RHD guideline development working group) and the Cardiac Society of Australia and New Zealand. Diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Australia an evidence based review. 2006.
73. National Institute for Health and Care Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. Clinical Guideline 64. London: NICE, 2016. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg64/chapter/Recommendations>
74. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63:e57.
75. Pelajo C. F., Lopez-Benitez J. M., Miller L. C. Obesity and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2012, 10:3.
76. Peters M. J., Symmons D. P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69, pp. 325-31.
77. Petty R. E., Southwood T. R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*, 2004, 31, pp. 390-2.
78. Poonam S., Sanjeev S. Systemic vasculitis. Creighton University Medical Center, Omaha, Nebraska. *Am Fam Physician*, 2011, 83(5), pp. 556-565.
79. Pratap G., Polasa R. Clinical study of infective endocarditis in children: a 3 years experience from MGM Hospital, Warrangal. *J Pediatr Res*, 2017, 4(01), pp. 19-23. doi:10.17511/ijpr.2017.01.04.
80. Rao V., Khanna D. Scleroderma and Fibrosing Disorders: Advances in Management. *Int J Adv Rheumatol*, 2010, 8(2), pp. 53–62.
81. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007, 369, pp. 767-78.
82. Revenco N. *Pediatrie, Chişinău*, 2014, pag. 321-324.

83. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline, 2011.
84. Sederquist B. et al. Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2014, 53, pp. 35-44. DOI: 10.1530/JME-14-0006.
85. Shipra Gupta et al. Trends, microbiology, and outcomes of infective endocarditis in children during 2000–2010 in the United States. *Congenital Heart Disease*, 2017, 12, pp. 196–201.
86. Shulman S. T., Stollerman G., Beall B. et al. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 42:441.
87. Shulman Stanford T., Bisno Alan L., Clegg Herbert. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America, 2012.
88. Smolen J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73, pp. 492–509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
89. Solomon D. H., Love T. J., Canning C. et al. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69:21147.
90. Statescu L. et al. Date actuale privind tratamentul sclerodermiilor. *DermatoVenerol*, 2006, 52, pp. 19-22.
91. Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G. S., Koutedakis Y. et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66:131621.
92. Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G. S., Panoulas V. F. et al. Underweight and obese states both associate with worse disease activity and physical function in patients with established rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2009, 28:43944.
93. Sun L. C. et al. Risk factors for infective endocarditis in children with congenital heart diseases - A nationwide population-based case control study. *Int J Cardiol*, 2017, 248, pp. 126-130. doi: 10.1016
94. Szabo S. M., Levy A. R., Rao S. R. et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2011, 63, pp. 294-304.
95. The British Society for Paediatric and Adolescent. Rheumatology Guidelines for Therapy Management of Children and Young People with Juvenile Scleroderma, 2012.
96. Thomson W., Barrett J. H., Donn R. et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology*, 2002, 41:11839.
97. Thornhill M. H., Dayer M. J., Forde J. M., Corey G. R., Chu V. H., Couper D. J., Lockhart P. B. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*, 2011, 342:d2392.
98. Thuny F., Grisoli D., Collart F., Habib G., Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*, 2012, 379, pp. 965-975.
99. Timothy Beukelman et al. American College of Rheumatology Recommendations

- for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features, 2011.
100. Torok K. S. Pediatric Scleroderma – systemic and localized forms. *Pediatr Clin North Am*, 2012, 59(2), pp. 381–405.
 101. Tosounidou S., Bertias G., Gordon C., Boumpas D. T. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*, 2015, pp. 531-557.
 102. Vasan R. S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 2006, 113:233562.
 103. Vermaak Erin. Current management of dermatomyositis. *Int. J. Clin. Rheumatol*, 2012, 7(2), pp. 197–215.
 104. Wong S. C. et al. Growth and the Growth Hormone-Insulin Like Growth Factor 1 Axis in Children With Chronic Inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. *Endocrine Reviews*, 2016, 37(1), pp. 62–110. doi: 10.1210/er.2015-1026
 105. Xiao J., Yin L., Lin Y., Zhang Y., Wu L., Wang Z. A 20-year study on treating childhood infective endocarditis with valve replacement in a single cardiac center in China. *J Thorac Dis*, 2016, 8(7), pp. 1618-1624. doi: 10.21037/jtd.2016.06.15
 106. Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*, 2008, 371:9981006.
 107. Yokota S., Mori M., Imagawa T., Takei S., Murata T. et al. Proposal for juvenile idiopathic arthritis guidance on diagnosis and treatment for primary care pediatricians and nonpediatric rheumatologists. *Mod. Rheumatol.*, 2007, 17(5), pp. 353-363.
 108. Арсентьев В. Г. Дисплазии соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения, 2011.
 109. Нестеренко З. В. Феномен дисплазии соединительной ткани. *Український медичний альманах*, 2008, № 4, с. 105-109.
 110. Чемоданов В. В., Краснова Е. Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани, 2010, 140 с.
 111. Шабалов Н. П., Арсентьев В. Г. Наследственные болезни соединительной ткани. *Педиатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, т. 1, с. 298-320.



ANEXE

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL LA COPIII CU POLIARTRITĂ ȘI CU FEBRĂ

Simptomul sau semnul	Diagnosticul posibil
Febra mai mare de 40°C	Artrita juvenilă idiopatică Artrita bacteriană Lupusul eritematos sistemic
Febra a precedat artrita	Artrita virală Boala Lyme Artrita juvenilă idiopatică Endocardita bacteriană
Artrita migratorie	Febra reumatismală acută Gonococemia Meningococemia Artrita virală Lupusul eritematos sistemic Leucemia acută Boala Whipple
Tumefierea articulară disproporțională febrei	Artrita specifică micobacteriană Endocardita infecțioasă Boală inflamatorie intestinală Artrita gigantcelulară Boala Lyme
Durerea disproporțional mai acută tumefierii	Febra reumatismală acută Febra familială mediteraneană Leucemia acută SIDA
Factorul reumatoid pozitiv	Artrita juvenilă Artrita virală Artrita specifică micobacteriană Endocardita infecțioasă Lupusul eritematos sistemic Sarcoidoza Vasculita sistemică
Redoarea matinală	Artrita juvenilă idiopatică Polimialgia reumatică Artrita reactivă
Afectarea simetrică a articulațiilor mici	Artrita juvenilă Artrita virală Lupusul eritematos sistemic
Leucocitoza ($15\ 000 \times 10^9/l$)	Artrita bacteriană Endocardita infecțioasă Artrita juvenilă idiopatică Vasculita sistemică Leucemia acută

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN COREE

Diagnosticul	Examinările pentru diagnosticare
Convulsii atipice	Modificări el ectroencefalografice Modificări în gradul de conștiență
Accidente cerebrovasculare	RMN sau TC evidențiază modificările posibile
Boală difuză a țesutului conjunctiv (LES sau periarteriită nodoasă)	Examinare și istoric Examinare paraclinică (micșorarea fracțiilor 3 și 4 ale complementului seric, titrul pozitiv ANA)
Intoxicație cu medicamente	<i>Screening</i> la medicamente, în special pentru Fenitoină, Amitriptilină, Metoclopramidă, Flufenazină.
Coree familială	Prototip pentru boala Huntington Coree benignă familială Choreoatetoză familială paroxismală distonică Calcificare familială a ganglionilor bazali. Ataxie, teleangiectazie Boala Hallervorden-Spatz
Coree indusă hormonal	Contraceptive orale Sarcină (coree indusă de sarcină)
Hipertiroidism	Teste pentru evaluarea funcției glandei tiroide
Hipotiroidism	Calciu și magneziu seric – reduși Fosfor seric – sporit
Boala Wilson	Nivel de ceruloplasmină scăzut Majorare a cuprului în urină. Semnul Kayser-Fleischer pozitiv. Anemie, hepatită Istoric familial

SEMNELE CLINICE COMUNE PENTRU FARINGITA STREPTOCOCICĂ

Semne clinice și/sau simptome	Preșcolari	Școlari	Adolescenți
Limfadenită cervicală anterioară	++++	++++	++++
Contact direct cu persoana infectată	++++	++++	++++
Raș scarlatiniform	nu	++++	++++
Excoriație	++++	nu	Nu
Exsudat faringian sau tonsilar	nu	++++	++++
Cultură pozitivă din faringe	++++	++++	++++
Febră	Nu este specific	Nu este specific	Nu este specific
Debut acut	+, nu este specific	++, nu este specific	++, nu este specific
Dureri abdominale	++	++	+
Coriză	++	+	+
Eritem faringian	Nu este specific	Nu este specific	Nu este specific
Tuse	Nu este specific	Nu este specific	Nu este specific

**PROFILAXIA PRIMARĂ A FEBREI REUMATISMALE ACUTE:
TRATAMENTUL RECOMANDAT ÎN FARINGITA STREPTOCOCICĂ,
IDSA GUIDELINE 2012**

Medicament	Doză	Durata tratamentului	Grad și nivel de recomandare
Pentru pacienții fără alergie la peniciline			
Penicilina V, oral	Copii 250 mg de 2-3 ori/zi; adolescenți și adulți 250 mg de 4 ori/zi sau 500 mg de 2 ori/zi.	10 zile	Înalt
Amoxicilina, oral	50 mg/kg, 1 dată în zi, (max 1000 mg/zi), alternat cu 25mg/kg max 500 mg/ doză de 2 ori/zi	10 zile	Înalt
Benzatin Penicilina G, i/m	<27 kg : 600000 U; ≥27 kg 1200000 U	1 doză	Înalt
Pentru pacienții cu alergie la peniciline			
Cefalexina, oral	25 mg/kg, max 500 mg/ doză, de 2 ori/zi	10 zile	Înalt
Cefadroxil, oral	30 mg/kg 1 dată/zi max 1 g	10 zile	Înalt
Clindamicină, oral	7 mg/kg/doză de 3 ori/zi max 300 mg/doză	10 zile	Moderat
Azitromicină, oral	12 mg/kg/zi 1 doză, max 500 mg/zi	5 zile	Moderat
Claritromicină, oral	7,5 mg/kg/doză de 2 ori/zi, max 250 mg/doză	10 zile	Moderat

**Indicații pentru recurențele repetate,
frecvente ale faringitei streptococice, grupul A**

Antibiotic	Dozare	Durata tratamentului
Clindamicină	20-30 mg/kg, în 3 prize	10 zile
Amoxicilină + Acid clavulanic	40 mg/kg, în 3 prize	10 zile
Benzatin benzilpenicilină cu Rifampicină	Rifampicină 20 mg/kg, în 2 prize	4 zile

AUTOANTICORPII ÎN MALADIILE REUMATICE

Autoanticorpi	Afecțiune (frecvența autoAc)	Comentarii
FR	AR (70-80%)	Sensibil, dar nespecific, indicator de prognostic
Anti CCP	AR (80%)	Sensibilitate și specificitate ↑↑
Anti-ds DNA	LES (60%)	Specific, dar nu sensibil pentru LES; se corelează cu gradul de activitate a bolii
Anti-histone	Lupus medicamentos (90%), LES (50%)	Sensibil, dar nespecific pentru lupusul indus medicamentos
Anti-Sm	LES (20-30%)	Specificitate ↑↑, dar sensibilitate ↓ pentru LES
Anti-U1RNP	LES (30-40%); Boala mixtă a țesutului conjunctiv (100%)	Se corelează cu activitatea bolii în LES
Anti-Ro (SS-A)	Sindrom Sjögren (70-100%); LES (25-60%)	Asociat cu sindromul Sjögren primar, implicat în lupusul neonatal
Anti-La (SS-B)	Sindrom Sjögren (40-94%), LES (9-35%)	Asociat cu LES cu debut tardiv, sindrom Sjögren, lupus neonatal
Anti-centromer	Sindrom CREST (70-90%)	Marker de prognostic la pacienții cu simptome precoce de Scl (fenomene Raynaud)
Anti Scl-70	Sclerodermie (până la 70%)	Specificitate ↑↑ Marker de prognostic pentru Scl
Anti – Jo1	Polimiozita și dermatomiozita (20-40%)	Asociat cu fibroza pulmonară și fenomene Raynaud
c-ANCA	Granulomatoza Wegener (80-90%)	Sensibilitate și specificitate ↑↑
p-ANCA	Granulomatoza Wegener (10%); poliangiita microscopică; glomerulonefrita	Sensibilitate și specificitate ↓↓ pentru boala Wegener

MALADIILE ASOCIATE CU FACTOR REUMATOID

Condiții asociate cu factor reumatoid	Prevalența factorului reumatoid (%)
Afecțiuni autoimune	
Crioglobulinemie mixtă tipul II	70-100
Sindrom Sjögren	75-90
Boala mixtă de țesut conjunctiv	50-60
Lupus eritematos sistemic	20-35
Sclerodermie	20-35
Artrita juvenilă	15-25
Vasculite sistemice	5-20
Polimiozita	5-10
Vasculite prin hipersensibilizare	5-15

Alte condiții:

Senescența;

Infecții bacteriene: endocardita bacteriană, salmoneloza, bruceloza, tuberculoza, sifilis;

Infecții virale: oreion, rubeola, hepatita cronică activă;

Parazitoze (trypansomă, plasmodium, schistosomă, trichinela);

Afecțiuni pulmonare: sarcoidoza, fibroza interstițială, silicoza, azbestioza;

Altele: ciroza biliară primitivă, afecțiuni maligne (în special leucemia și cancerul de colon).

CHESTIONAR DE EVALUARE A PACIENTULUI CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ ÎNIȚIAL

Data nașterii

Sexul

Domiciliul

Diagnosticul (clasificarea bolii conform ILAR)

Data debutului bolii

Comorbidități sau alte maladii

Tratamentul anterior

Datele inițiale:

Numărul de articulații active

Numărul de articulații cu limitarea funcției

Evaluarea globală a bolii de către medic

Evaluarea globală a bolii de către pacient

Capacitatea funcțională (chestionar)

VSH

Prezența sau absența uveitei (activă sau nu, dreapta, stânga, bilateral)

Înălțimea

Greutatea

Radiologia articulară (descrierea completă în conformitate cu cerințele clasificării Steinbrocker)

Anticorpii antinucleari (ANA, anti-ADN)

Indicii biochimici (funcția renală, hepatică)

Datele trimestriale

Numărul de articulații active

Numărul de articulații cu limitarea funcției

Evaluarea globală a bolii de către medic

Evaluarea globală a bolii de către pacient

Capacitatea funcțională (chestionar)

VSH

Prezența sau absența uveitei (activă sau nu, dreapta, stânga, bilateral)

Înălțimea

Greutatea

Toxicitatea medicamentoasă (descriere)

CHESTIONAR DE EVALUARE A STATUSULUI FUNCȚIONAL

Activitate	Fără dificultate	Cu dificultate	Cu ajutor din partea altei persoane	Nu pot efectua
1. Poți să te dezbraci, inclusiv să-ți dezlegi șireturile și să-ți închei nasturii?	0	1	2	3
2. Poți să te scoli din pat sau de pe scaun fără a te sprijini în mâini?	0	1	2	3
3. Poți să duci un pahar sau o cană până la gură?	0	1	2	3
4. Poți merge în aer liber, pe teren plat?	0	1	2	3
5. Poți să te speli și să te usuci pe tot corpul?	0	1	2	3
6. Poți să te apleci după un obiect de pe podea?	0	1	2	3
7. Poți deschide și închide un robinet?	0	1	2	3
8. Poți intra și ieși din mașină, autobuz, tren sau avion?	0	1	2	3
9. Poți parcurge pe jos distanțe lungi (3,38 km)?	0	1	2	3
10. Poți face sport după dorință?	0	1	2	3
11. Poți dormi bine?	0	1	2	3
12. Poți depăși stările de anxietate, iritabilitate?	0	1	2	3
13. Poți depăși stările de depresie sau de tristețe?	0	1	2	3

Instrucțiuni pentru determinarea scorului

Aprecierea scorului total este în corespundere cu următoarele instrucțiuni: pentru întrebările 1-10 se sumează totalul punctelor obținute, iar suma obținută se transformă după anumiți coeficienți; pentru întrebările 11-13: punctele obținute nu se transformă în coeficienții respectivi, aceste puncte se sumează direct la totalul obținut, în rezultatul transformării rezultatelor întrebărilor 1-10.

COEFICIENTUL DE TRANSFORMARE A REZULTATELOR OBȚINUTE LA ÎNTREBĂRILE 1-10 DIN CHESTIONARUL DE EVALUARE A STATUSULUI FUNCȚIONAL

1=0,33	7=2,33	13=4,33	19=6,33	25=8,33
2=0,67	8=2,67	14=4,67	20=6,67	26=8,67
3=1,0	9=3,0	15=5,0	21=7,0	27=9,0
4=1,33	10=3,33	16=5,33	22=7,33	28=9,33
5=1,67	11=3,67	17=5,67	23=7,67	29=9,67
6=2,0	12=4,0	18=6,0	24=8,0	30=10,0

APRECIEREA CAPACITĂȚII FUNCȚIONALE DUPĂ STEINBROCKER

Se va efectua cu determinarea a 4 clase funcționale

- ✓ clasa I – bolnavul poate efectua toate activitățile;
- ✓ clasa II – activitatea zilnică este relativ limitată din cauza durerii și a reducerii mobilității articulare;
- ✓ clasa III – activitatea limitată, exclusiv la activitatea casnică și autoîngrijire;
- ✓ clasa IV – copil anchilozat la pat sau la scaun cu roțile și nu se poate autoîngriji.

Scorul JADAS

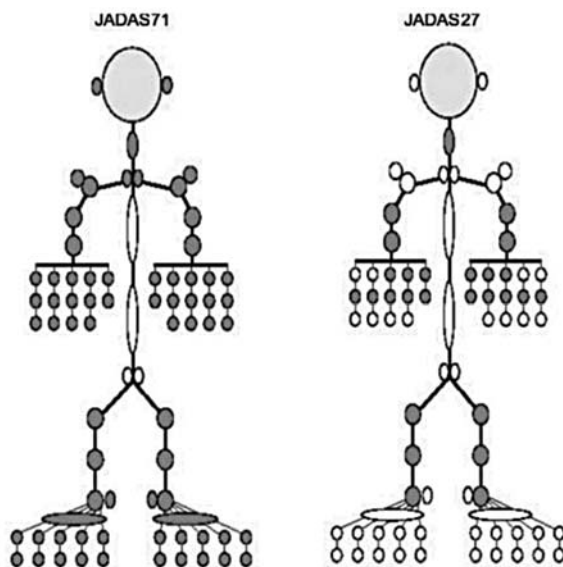
Scorul JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) determină activitatea absolută a bolii în artrita juvenilă idiopatică. În dependență de numărul articulațiilor examinate, JADAS evaluează activitatea bolii pe un scor continuu de la 0 la 101 (JADAS-71), 0-57 (JADAS-27) sau 0-40 (JADAS-10). Modificările în scorul JADAS contribuie la clasificarea pacienților în baza răspunsului ACR-Pedi și posedă o specificitate înaltă în prezicerea reactivărilor și remisiei bolii.

	JADAS-71	JADAS-27	JADAS-10
Evaluarea globală a bolii de către medic	0-10 cm VAS ¹	0-10 cm VAS ¹	0-10 cm VAS ¹
Evaluarea globală a bolii de către pacient/părinte	0-10 cm VAS ²	0-10 cm VAS ²	0-10 cm VAS ²
Numărul articulațiilor active	0-71 articulații	0-27 articulații	0-10 articulații
Numărul articulațiilor dureroase	-	-	-
Numărul articulațiilor tumefiate	-	-	-
Reactanții de fază acută	Valoarea VSH corijată ³ (0-10)	Valoarea VSH corijată ³ (0-10)	Valoarea VSH corijată ³ (0-10)
Valorile scorului	0-101	0-57	0-40

¹ - Scala vizuală analogă 0-10 cm, unde 0 – activitatea minimă și 10 – activitatea înaltă a bolii.

² - Scala vizuală analogă 0-10 cm, unde 0 – foarte bine și 10 – foarte rău.

³ - Valoarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) se estimează pe o scală de la 0 la 10, în baza formulei: $[\text{VSH}(\text{mm/oră})-20]/10$. Înainte de efectuarea calculelor, valorile VSH <20 mm/h se convertesc la 0, iar valorile VSH > 120 mm/h se convertesc la 120.

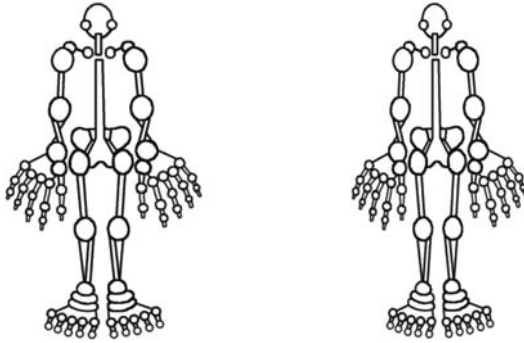


SCORUL INTOLERANȚEI LA METOTREXAT (MISS)

	Fără acuze	Acuze (1 – 3 puncte)		
	0	Ușor 1	Moderat 2	Sever 3
Durere de stomac				
Copilul meu prezintă durere de stomac după administrarea MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Copilul meu prezintă durere de stomac de la câteva ore la o zi până la administrarea MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Copilul meu prezintă durere de stomac când se gândește la MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Greața				
Copilul meu prezintă greață după administrarea MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Copilul meu prezintă greață de la câteva ore la o zi până la administrarea MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Copilul meu prezintă greață când se gândește la MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Voma				
Copilul meu vomită după administrarea MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Copilul meu vomită de la câteva ore la o zi până la administrarea MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acuze de comportament				
Copilul meu este obosit când administrează MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Copilul meu plânge când administrează MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Copilul meu este irascibil când administrează MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Copilul meu refuză să administreze MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FORMULARUL DE CONSULTAȚIE ȘI EVIDENȚĂ A COPILULUI CU ARTRITĂ REACTIVĂ LA PEDIATRU REUMATOLOG.

De notat articulațiile afectate
Dureroase Tumefiate



		Stânga		Dreapta	
		tumefiate	dureroase	tumefiate	dureroase
Umăr					
Cot					
Pumn					
MCF	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
IFP	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
Genunchi					
Subtotal					
Total		tumefiate		dureroase	

Agentul etiologic: _____
 confirmat prin _____ data « ____ » _____ 200_

Diagnosticul

(anul): lunaData debutului: (anul)..... (luna).....

Gradul și particularitățile afectării organelor interne _____

Monitorizarea de laborator

	Data	Data	Data
VSH			
PCR			
Agentul patogen			
Fibrinogenul			
ALAT			
ASAT			
Hemoleucograma + trombocite			

Tratamente antibacteriene urmate anterior

Medicament	Doza	Data începerii (ZZ/LL/AAAA)	Data întreruperii (ZZ/LL/AAAA)	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiența etc.)

Tratamentul antibacterian actual

1. _____ Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de _____? DA NU

Doza actuală _____ Din data de (ZZ/LL/AAAA) _____

2. _____ Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de _____? DA NU

Doza actuală _____ Din data de (ZZ/LL/AAAA) _____

Alte tratamente actuale (AINS/GCS)

Medicament	Doza	Data începerii (ZZ/LL/AAAA)	Data întreruperii (ZZ/LL/AAAA)	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiența etc.)

Tratamente de fond urmate anterior

(în cazul modificării dozelor se trece data începerii și data întreruperii fiecărei doze)

Medicament	Doza	Data începerii (ZZ/LL/AAAA)	Data întreruperii (ZZ/LL/AAAA)	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiența etc.)

Tratamentul de fond actual

1. **Sulfasalazina**. Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de Sulfasalazină?

DA NU

Doza actuală _____ Din data de (ZZ/LL/AAAA) _____

2. **Metotrexat (MTX)**. Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de MTX?

DA NU

Doza actuală _____ Din data de (ZZ/LL/AAAA) _____

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documentele medicale) a Sulfasalazinei sau MTX, furnizați detalii privitor la terapia de fond _____

	Data	Data	Data
Examinarea oftalmologică			
Examinarea ginecologică / urologică			
Examinat de fizioterapeut			
Examinat de kinetoterapeut			
Alte probleme			

DETERMINAREA SCORULUI DE ACTIVITATE ÎN ARTRITA REACTIVĂ (DAREA)

Indicii care sunt incluși în calcularea scorului

- Numărul de articulații tumefiate.
- Numărul de articulații dureroase.
- Aprecierea gradului durerii de către pacient.
- Aprecierea stării globale de către pacient.
- Valoarea proteinei C-reactive mg/dl

Parametrul	Manifestarea	Punctajul
Aprecierea durerii de pacient	Lipsește	0
	Moderat	1
	Sever	2
Aprecierea stării globale	Bine	0
	Mediu sever	1
	Sever	2

Scorul DAREA = suma valorilor la toți cinci indici

Interpretarea:

- scorul minim – 0;
- cu cât scorul este mai mare, cu atât gradul activității bolii este mai exprimat

**CHESTIONARUL SLEDAI PENTRU
MONITORIZAREA ACTIVITĂȚII LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC**

Scor SLEDAI	Descriptor	Definiție
8	Convulsii	Recent instalate, excluderea cauzelor infecțioase, metabolice, medicamentoase
8	Psihoza	Alterarea abilității de a desfășura activități normale datorită unei percepții distorsionate a realității (halucinații, incoerență, gândire ilogică, lipsită de consistență, comportament catatonie, bizar sau dezorganizat (excluderea cauzelor metabolice, medicamentoase)
8	Sindrom cerebral organic	Alterarea statusului mental cu afectarea orientării, intelectului, memoriei cu debut rapid, evoluție fluctuantă; reducerea capacității de focalizare, de a menține atenția asupra mediului și cel puțin două din următoarele: alterarea percepției, vorbire incoerentă, insomnie sau somnolență diurnă, amplificarea sau diminuarea activității psihomotorii (excluderea cauzelor metabolice, infecțioase, medicamentoase)
8	Afectare oculară	Modificări ale fundului de ochi: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudate seroase sau hemoragii în coroid, nevrita optică (excluderea cauzelor infecțioase, medicamentoase, HTA)
8	Neuropatii craniene	Neuropatia craniană senzitivă/motorie recent instalată
8	Cefalee	Cefalee persistentă, severă, posibil migratorie, neresponsivă la analgezice
8	Accident vascular cerebral	Accident vascular cerebral recent în condițiile excluderii cauzelor aterosclerotice
8	Vasculita	Ulcerații, gangrenă, infarcte periungghiale sau hemoragii în așchie, noduli dureroși în pulpa degetelor sau dovada bioptică/angiografică a unui proces de vasculită
4	Artrite	≥2 articulații cu semne inflamatorii
4	Miozita	Durere/slăbiciune musculară proximală asociată cu creștere CK/aldolază, semne EMG și elemente de miozită la biopsie
4	Cilindrii	Cilindrii hematici, granuloși sau tubulari
4	Hematurie	>5 hematii/câmp (excluderea infecției, litiazei etc.)
4	Proteinurie	>0,5 g/24 ore
4	Piurie	>5 leucocite/câmp (excluderea infecției)
2	Rash	Rash-uri de tip inflamator
2	Alopecie	Alopecie difuză sau localizată
2	Ulcerații mucoase	Ulcerații orale sau nazale

2	Pleurezie	Durere pleurală asociată cu frecătură pleurală, revărsat lichidian/ pahipleurită
2	Pericardita	Durere pericardică asociată cu cel puțin una dintre: frecătură pericardică, semne EKG sau Echo de pericardită
2	Hipocomplementemie	↓ C3, C4, CH50 sub limita inferioară de referință a laboratorului
2	Titrul Ac anti ADNdc	Peste valoarea de referință a laboratorului
1	Febră	>38°C (excluderea cauzelor infecțioase)
1	Trombocitopenie	<100*10 ⁹ /l (excluderea cauzelor medicamentoase)
1	Leucopenie	<3*10 ⁹ /l (excluderea cauzelor medicamentoase)

Vor fi evaluate modificările apărute în ultimele 10 zile. Scorul maxim este 105, rareori evaluările depășesc 40 puncte.

SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) este un chestionar de evaluare a distrucțiilor tisulare datorită bolii. Sunt evaluate modificări apărute în ultimele 6 luni la nivelul a 12 organe și sisteme, scorul maxim este 47, rareori însă depășește 12 puncte. Creșterea lui în timp se corelează cu prognosticul și mortalitatea pacienților.

Tip de afectare	Scor
Ocular	
Antecedente de cataractă	0, 1
Modificări retiniene sau atrofie optică	0, 1
Neuropsihiatric	
Tulburări cognitive (deficit de memorie, concentrare dificilă, afectarea capacității de a efectua calcule, afectarea limbajului scris sau vorbit, afectarea nivelului de performanță) sau psihoză majoră	0, 1
Convulsii ce au necesitat tratament min. 6 luni	0, 1
Antecedente de AVC	0, 1, 2
Neuropatii craniene sau periferice (excluzând nevrita optică)	0, 1
Mielita transversă	0, 1
Renal	
RFG<50%	0, 1
Proteinurie >3,5g/24 ore	0, 1
Boala renală terminală (incluzând dializați/transplantați)	3
Pulmonar	
HTAP	0, 1
„Shrinking lung syndrome” (radiologic)	0, 1
Fibroza pulmonară	0, 1
Infarct pulmonar (radiologic)	0, 1
Fibroza pleurală (radiologic)	0, 1
Cardiovascular	
Angină sau bypass coronarian	0, 1
Antecedente de infarct miocardic	0, 1, 2
Cardiomiopatie (disfuncție ventriculară)	0, 1
Valvulopatii (suflu sistolic/diastolic >3/6)	0, 1
Pericardită >6 luni sau pericardiectomie	0, 1
Boala vasculară periferică	
Claudicație >6 luni	0, 1
Pierdere minoră de țesut (ex: pulpa degetului)	0, 1
Pierdere majoră de țesut (ex: deget, membru)	0, 1, 2
Tromboza venoasă	0, 1
Gastrointestinal	
Infarct sau rezecție intestinală inferior de duoden, ficat, splină sau vezica biliară	0, 1, 2
Insuficiența mezenterică	0, 1
Peritonita cronică	0, 1
Stricturi sau intervenții chirurgicale ale tractului intestinal superior	0, 1
Insuficiența pancreatică necesitând substituție enzimatică	0, 1, 2

Musculoscheletal	
Atrofie sau slăbiciune musculară	0, 1
Artrita deformantă sau erozivă (inclusiv cele reductibile)	0, 1
Osteoporoza cu fracturi inclusiv vertebrale (exclusiv osteonecroza aseptică)	0, 1
Osteonecroza aseptică	0, 1, 2
Osteomielita	0, 1
Ruptură de tendon	0, 1
Cutanat și altele	
Alopecie cicatricială	0, 1
Cicatrici extensive cu excepția celor de pe scalp, pulpa degetelor	0, 1
Ulcerații cutanate (exclusiv cele secundare trombozei)	0, 1
Insuficiența gonadală precoce	0, 1
Diabet zaharat	0, 1
Neoplazii (exclusiv displazii)	0, 1, 2

**FORMULARUL DE CONSULTAȚIE ȘI EVIDENȚĂ A COPILULUI
CU DERMATOMIOZITĂ JUVENILĂ LA PEDIATRU REUMATOLOG**

Diagnosticul

(anul): lunaData debutului: (anul)..... (luna).....

Gradul și particularitățile afectării organelor interne

Monitorizarea de laborator

	Data	Data	Data
VSH			
PCR			
Agentul patogen			
Fibrinogenul			
ALAT			
ASAT			
LDH			
CK			
Hemoleucograma + trombocite			

Alte tratamente actuale (AINS/GCS)

Medicament	Doza	Data începerii (ZZ/LL/AAAA)	Data întreruperii (ZZ/LL/AAAA)	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiența etc.)

Tratamente de bază urmate anterior

(în cazul modificării dozelor se trece data începerii și data întreruperii fiecărei doze)

Medicament	Doza	Data începerii (ZZ/LL/AAAA)	Data întreruperii (ZZ/LL/AAAA)	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiența etc.)

Tratamentul de bază actual**Metotrexat (MTX).** Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză de MTX?

DA NU

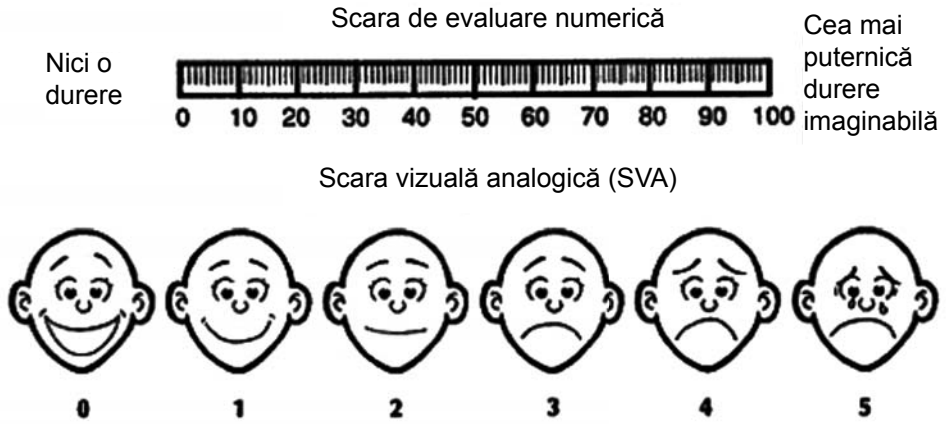
Doza actuală _____ Din data de (ZZ/LL/AAAA) _____

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documentele medicale) a MTX,
furnizați detalii privitor la terapia de bază _____

	Data	Data	Data
Examinarea oftalmologică			
Examinat de fizioterapeut			
Examinat de kinetoterapeut			
Alte probleme			

SCORURI UTILIZATE ÎN DERMATOMIOZITĂ JUVENILĂ

Scala vizuală analogă a durerii.



**APRECIEREA GRADULUI ACTIVITĂȚII MIOZITEI:
MYOSITIS DISEASE ACTIVITY ASSESMENT TOOL (MDAAT), 2005**

Activitatea bolii: simptome constituționale	Ex. de scor maximal: oboseală severă și stare de rău general ce nu permite pacientului de a-și purta de grijă (imobilizare la pat)					Total
1. Pirexia: febră documentată >38°C	0	1	2	3	4	
2. Pierdere ponderală: neintenționată >5%	0	1	2	3	4	
3. Slăbiciuni/stare de rău general/letargie	0	1	2	3	4	
Activitatea bolii: simptome cutanate	Ex. de scor maximal: ulcerații a mușchilor, tendoanelor sau a oaselor; eritrodermă extensivă					Total
4. Ulcerații cutanate	0	1	2	3	4	
5. Eritroderma	0	1	2	3	4	
6. Paniculita	0	1	2	3	4	
7. Rash eritematos	0	1	2	3	4	
a. cu modificări secundare (eroziuni, modificări veziculobuloase sau necroză	0	1	2	3	4	
b. fără modificări secundare	0	1	2	3	4	
8. Rash heliotrop	0	1	2	3	4	
9. Papule Gottron	0	1	2	3	4	
10. Modificări capilare periunghiale	0	1	2	3	4	
11. Alopecie	0	1	2	3	4	
a. difuză	0	1	2	3	4	
b. focală, cu eritem	0	1	2	3	4	
12. Mâini de mecanic	0	1	2	3	4	

**TESTAREA FORȚEI MUSCULARE - MANUAL MUSCLE TESTING
(Kendall, 1993)**

	Funcția musculară		
În repaus	Nu se simt contracții musculare	0	0
	Vizibil/palpabil tendoanele tensionate, nu se văd contracții musculare	T	1
În mișcare	Mișcări în plan orizontal		
	Mișcări parțiale	1	2-
	Mișcări complete	2	2
	Mișcări antigraționale		
	Mișcări parțiale	3	2+
Test de poziție	Nu poate menține poziția fără presiuni adiționale	4	3-
	Menține poziția fără presiune	5	3
	Menține poziția cu o presiune ușoară	6	3+
	Menține poziția cu o presiune ușoară până la moderat	7	4-
	Menține poziția cu o presiune moderată	8	4
	Menține poziția cu o presiune moderată până la severă	9	5-
	Menține poziția cu o presiune severă	10	5

Scorul maximal pentru MMT este 80.

SCORUL DE APRECIERE A MIOZITELOR ÎN COPILĂRIE

Scorul de apreciere a miozitelor în copilărie (CMAS): Scor total :din 52

Nume pacient **Data completării**.....

1. Ridicarea capului (flexia gâtului): Scor item....

0=abs 4=60-119 sec

1=1-9 sec 5= \geq 2 min

2=10-29 sec Nr.sec.....

3=30-59 sec

2. Ridicarea piciorului/atingerea obiectului: Scor item....

0=incapabil de a ridica piciorul

1=capabil de a ridica piciorul, incapabil de a atinge obiectul

2=capabil de a ridica piciorul și de a atinge obiectul

3. Durata menținerii piciorului ridicat: Scor item....

0=abs 4=60-119 sec

1=1-9 sec 5= \geq 2 min

2=10-29 sec Nr.sec.....

3=30-59 sec

4. Supinația/pronația: Scor item....

0=incapabil de a face mișcări

1=poate face mișcări de supinație/pronație,dar nu poate menține pronația

2=face mișcări de pronație/supinație ușor, menține pronația cu dificultate

3=mișcări libere, de rotire fără dificultăți

5. Ridicări pentru fiecare reușită 1, incapabil 0: Scor item....

Mâinile pe coapse, cu contrabalansare

Mâinile pe piept, cu contrabalansare

Mâinile în spatele capului, cu contrabalansare

Mâinile pe coapse, fără contrabalansare

Mâinile pe piept, fără contrabalansare

Mâinile în spatele capului, fără contrabalansare

6. Să stea în clinostatism: Scor item....

0=incapabil

1=cu mari dificultăți, câteodată incapabil

2=dificil, dar poate menține poziția

3=fără dificultate

7. Ridicarea brațului/îndreptarea lui: Scor item....

0=nu poate ridica brațele

1=poate ridica până la nivel acromioclavicular, dar nu poate duce mâna deasupra capului

2= poate ridica brațele drepte deasupra capului, însă coatele nu sunt în extensie.

3= poate ridica brațele drepte deasupra capului, astfel încât coatele sunt în întregime în extensie.

8. Ridicarea brațului: durata: Scor item....

0=abs 4≥60 sec

1=1-9 sec

2=10-29 sec Nr.sec.....

3=30-59 sec

9. Mișcările de la podea: Scor item....

Trecerea din poziția șezut în picioare-culcat

0= incapabil, copilul se teme măcar să încerce.

1=cu mare dificultate, doar cu suportul unui scaun

2=cu dificultate, fără ajutorul unui scaun, dar cu greu și cu manevre necontrolate.

3=fără dificultate

10. Manevre în 4 labe: Scor item....

0=incapabil de a se așeza din picioare în patru labe

1=cu greu își asumă și menține poziția în patru labe

2=poate menține această poziție, cu spatele drept și capul ridicat (astfel încât să privească înainte), dar nu poate merge din această poziție

3=poate menține această poziție, cu capul ridicat și să meargă în patru

4=menține echilibrul în această poziție cu piciorul extins

11. Ridicarea de la podea (din poziția de așezare): Scor item....

Trecerea de la poziția de așezare în picioare

0=incapabil, nici măcar cu suportul unui scaun

1= cu mare dificultate, doar cu suportul unui scaun și cu sprijinul pe genunchi

2=dificultate moderată, nu are nevoie de suportul scaunului, dar se sprijină pe genunchi

3=dificultate ușoară, nu are nevoie de mâini să se sprijine, dar are dificultăți la ridicarea în picioare

4=fără dificultăți

12. Ridicatul de pe scaun: Scor item....

0=incapabil, nici măcar cu suportul de marginea scaunului

1= cu mare dificultate, doar cu suportul marginii scaunului și cu sprijinul pe genunchi

2=dificultate moderată, nu are nevoie de suportul scaunului, dar se sprijină pe genunchi

3=dificultate ușoară, nu are nevoie de mâini să se sprijine, dar are dificultăți la ridicarea în picioare

4=fără dificultăți

13. Ridicarea piciorului pe scaun: Scor item....

0=incapabil

1= cu mare dificultate, dar are nevoie să se sprijine de masa pentru examen sau de mâna examinatorului

2=dificultate moderată, nu are nevoie de mâna examinatorului pentru suport, dar are nevoie să-și sprijine mâinile pe coapse/genunchi

3=fără dificultăți, nu are nevoie de nici un suport

14. Ridicarea obiectului: Scor item....

0=incapabil să se aplece și să ridice creionul de pe podea

1= cu mare dificultate, dar are nevoie să se sprijine cu mâinile pe coapse/genunchi

2=dificultate moderată, are nevoie doar de un suport ușor pe coapse/genunchi, manevră încetă

3=fără dificultăți efectuează manevra

**EVALUAREA INTERDISCIPLINARĂ STANDARDIZATĂ A PACIENȚILOR
CU VASCULITE ANCA-ASOCIATE
(Granulomatoza Wegener)**

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

SCORUL BIRMINGHAM PENTRU GRADUL DE ACTIVITATE AL VASCULITELOR

Nume:

Data nașterii:

Scor total:

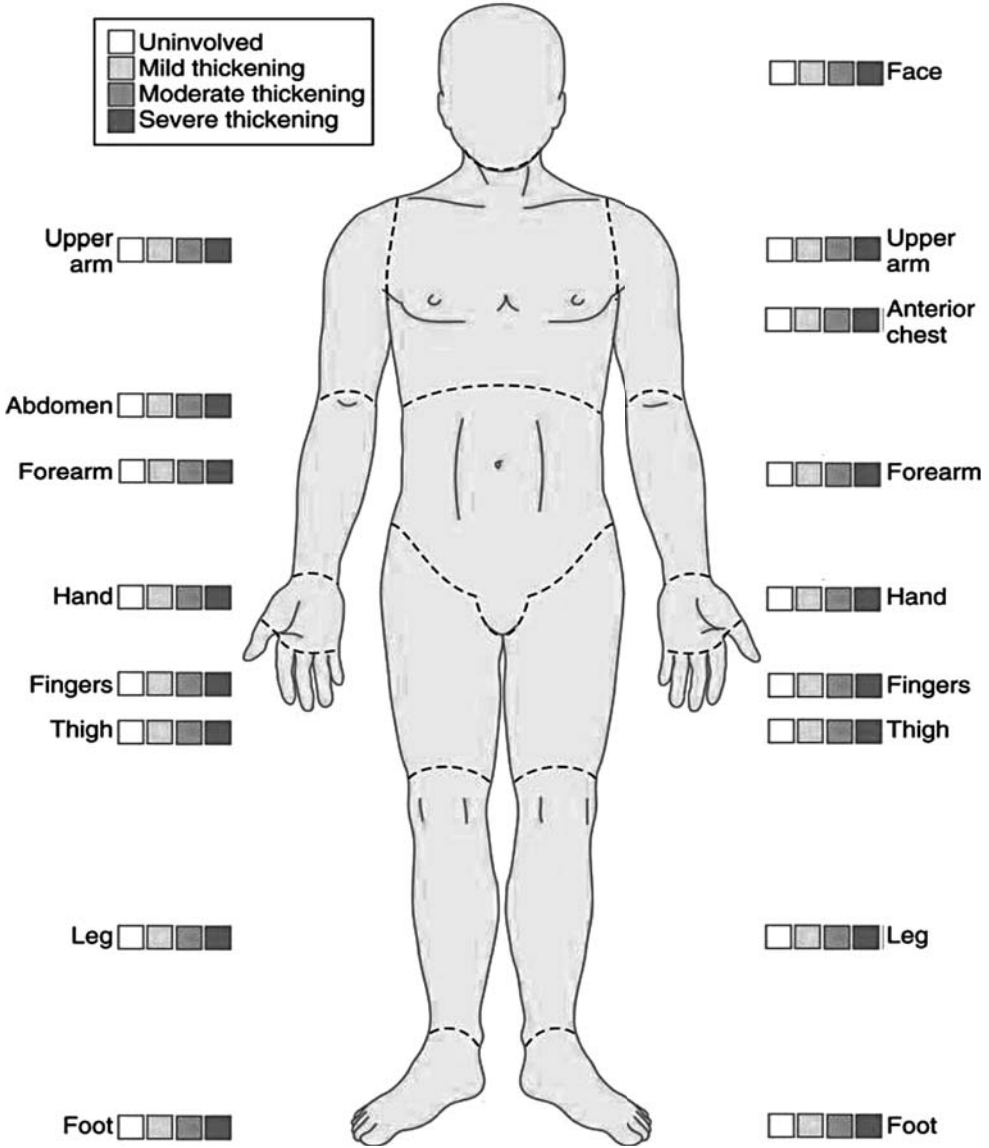
Evaluator:

Data evaluării:

Bifați o singură căsuță dacă este atribuită 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/înrăutățită 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 Boală activă		Fără Boală activă
1. Manifestări generale Mialgii Artralgii/artrite Febră ≥38°C Scădere în greutate ≥ 2kg	<input type="radio"/> 	6. Cardiovascular Lipsa pulsului Boală valvulară Pericardită Dureri cardiace ischemice Cardiomiopatie Insuficiență cardiacă congestivă	<input type="radio"/>
2. Manifestări cutanate Infarct Purpură Ulcer Gangrene Alte vasculite cutanate	<input type="radio"/> 	7. Abdominal Peritonită Diaree cu sângerare Durere abdominală ischemică	<input type="radio"/>
3. Mucoase/Ochii Ulcere bucale Ulcere genitale Anexite Exoftalmie semnificativă Sclerită/Episclerită Conjunctivită/Blefarită/ Keratite Vedere încețoșată Orbire bruscă Afecțiuni retiniene (vasculită/ tromboză/exsudat/hemoragii)	<input type="radio"/> 	8. Renal Hipertensiune Proteinurie >1+ Hematurie ≥10/ Creatinină serică 125-249 μmol/L Creatinină serică 250-499 μmol/L Creatinină serică ≥500 μmol/L Creșterea creatininei serice >30% sau scăderea clearance-ului la creatinină >25%	<input type="radio"/>

<p>4. ORL</p> <p>Sângerări nazale/cruste/ ulcere/granuloame</p> <p>Afectarea sinusurilor paranasale</p> <p>Stenoză subglotică</p> <p>Surditate de transmisie</p> <p>Surditate neurosenzorială</p>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <p>9. Sistem nervos</p> <p>Cefalee</p> <p>Meningită</p> <p>Stare confuzională</p> <p>Convulsii (nedatorate hipertensiunii)</p> <p>Accident vascular cerebral</p> <p>Leziuni ale măduvei spinării</p> <p>Paralizie de nervi cranieni</p> <p>Neuropatie senzorială periferică</p> <p>Mononevrita multiplex</p>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
<p>5. Respirator</p> <p>Wheezing</p> <p>Noduli sau cavități</p> <p>Pleurezie</p> <p>Infiltrate</p> <p>Afectare endobronșică</p> <p>Hemoptizie masivă/hemoragie alveolară</p> <p>Insuficiență respiratorie</p>	<input type="radio"/>	<p>10. Altele</p> <p>a.</p> <p>b.</p> <p>c.</p> <p>d.</p>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
<p>BOALĂ PERSISTENTĂ (bifați aici dacă toate anomaliile sunt din cauza bolii persistente)</p>				<input type="checkbox"/>

SCORUL RODNAN MODIFICAT



IMAGINI PACIENȚI CU MALADII REUMATICE

ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma poliarticulară, Clasa funcțională IV (deformarea și anchilozarea articulațiilor mici ale pumnului)



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma oligoarticulară, Clasa funcțională III (deformarea articulațiilor ambilor genunchi)



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma poliarticulară, Clasa funcțională III (deformarea articulațiilor mici ale pumnului)



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma poliarticulară, Clasa funcțională III (microretrognatie, afectarea articulațiilor temporomandibulare bilaterale)



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma poliarticulară, Clasa funcțională IV (deformarea coloanei vertebrale, microretrognatie)



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma poliarticulară, Clasa funcțională IV (deformarea coloanei vertebrale cu pierderea mobilității ei)



Radiografia sectorului cervical al coloanei vertebrale. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică, forma poliarticulară (limitarea extensiei în sectorul cervical al coloanei vertebrale)



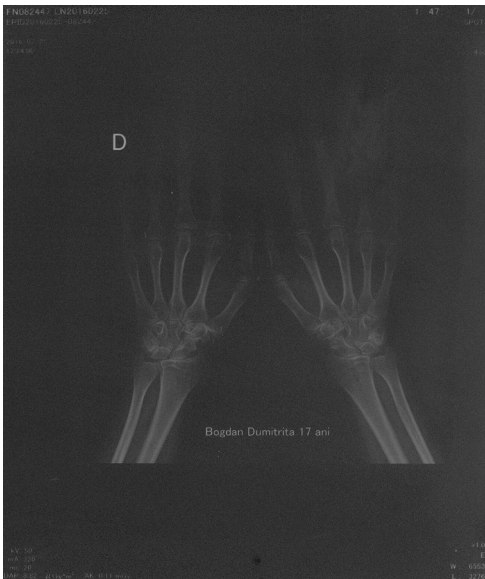
Radiografia genunchiului stâng. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică, forma oligoarticulară (lipsa spațiului intraarticular, contractură în flexie). Stadiul radiologic IV Steinbrocker



Radiografia palmei stângi. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică (tumefierea periarticulară, osteoporoză juxtaarticulară). Stadiul radiologic II Steinbrocker



Radiografia articulațiilor coxofemorale. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică, forma oligoarticulară (deviere axială, îngustarea spațiului articular). Stadiul radiologic II Steinbrocker



Radiografia palmelor. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică, forma poliarticulară (îngustarea spațiului articular, osteoporoză juxtaarticulară). Stadiul radiologic II Steinbrocker



Radiografia genunchilor. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică, forma oligoarticulară (lipsa spațiului articular, anchilozarea articulară). Stadiul radiologic IV Steinbrocker

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC



Copil cu Lupus eritematos sistemic
(vasculită cu hemoragii periunghiale)

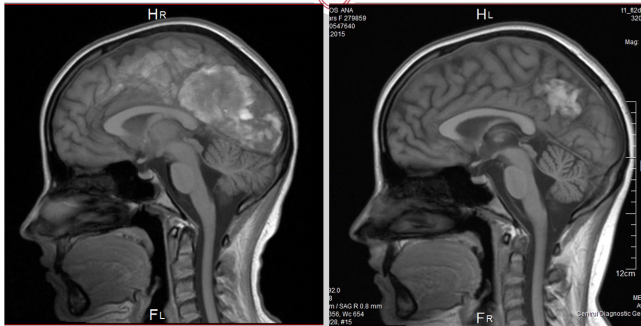


Copil cu Lupus eritematos sistemic. (vasculită cu
ulcerația pulpei degetului III mâinii drepte)

RMN CEREBRALĂ LA COPIL CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

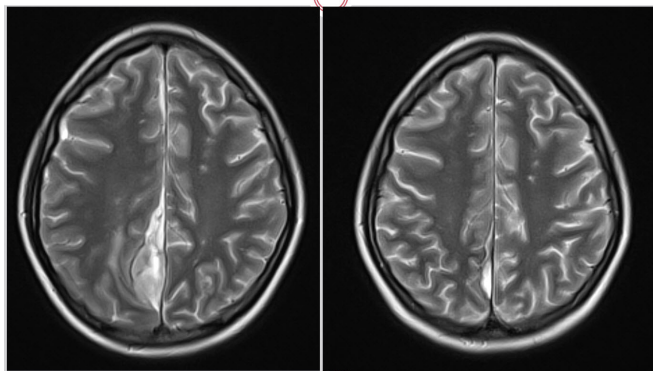
10.11.2014

06.01.2015



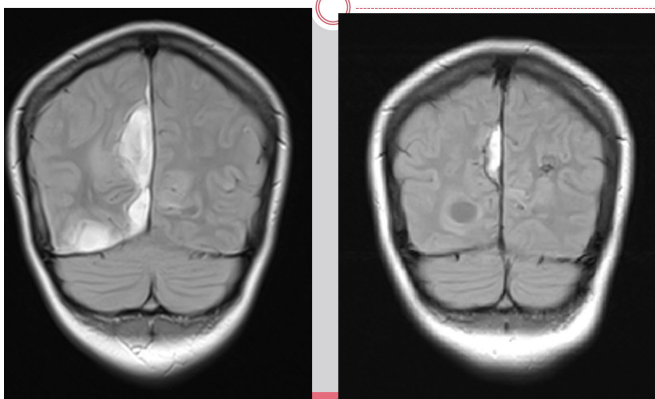
10.11.2014

06.01.2015



10.11.2014

06.01.2015



Lupus eritematos sistemic. Descrierea Rezonanței magnetice nucleare cerebrale
(focar hemoragic situat pe stânga, la 2 luni de regresie)

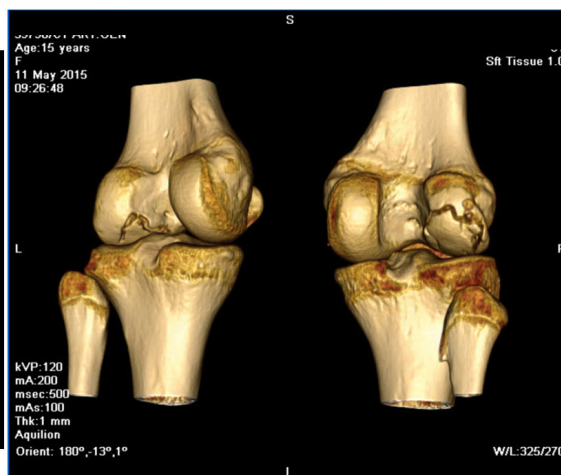
COMPLICAȚII ARTICULARE LA COPIL CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC ȘI SINDROM ANTIFOSFOLIPIDIC



Fractură marginală de cap femural drept cu deplasare minimă. Spina bifida ocultă S4 și S5



Necroză aseptică a condililor femurali bilateral cu semne de fractură patologică la aceste nivele. Lichid periarticular



Radiografia genunchiului drept în incidență laterală (necroză aseptică a condililor femurali, fractură patologică)



Rash malar

Ulceratii orale nedureroase la copil cu
lupus eritematos sistemic

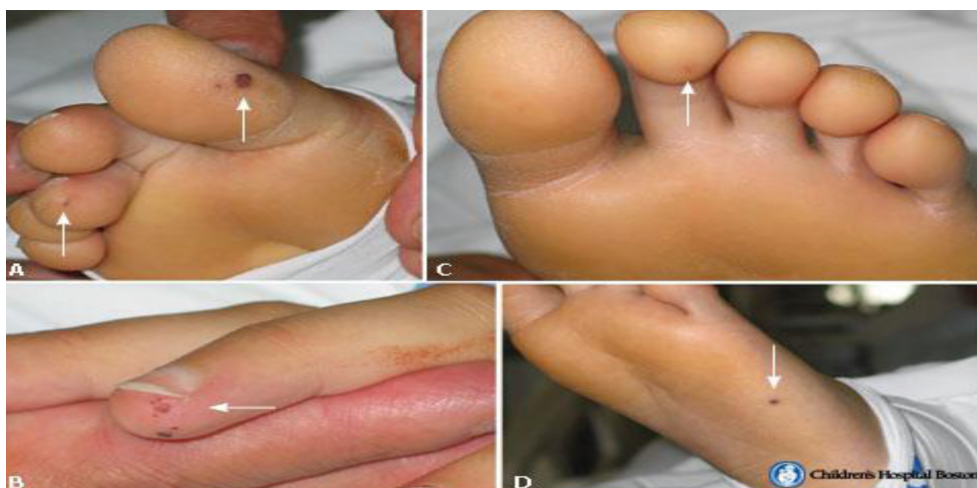
Rash malar



Lupus discoid



Fotosensibilitate. Rash malar



A, C - Noduli Osler; B - leziuni peteșiale; D- leziuni Janeway.

VASCULITA SISTEMICĂ



Vasculită cu ulcere profunde ale degetelor piciorului drept



Ulceratie profundă a părții mediale a labei piciorului drept



Copil cu vasculită sistemică.
Termoamputarea degetelor mâinilor

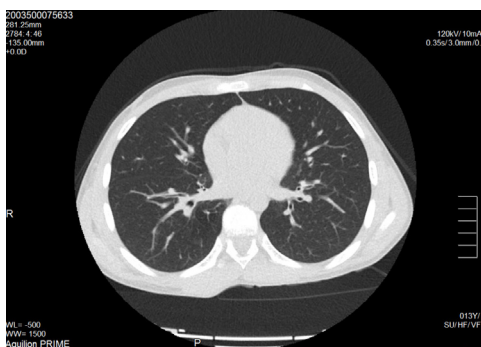
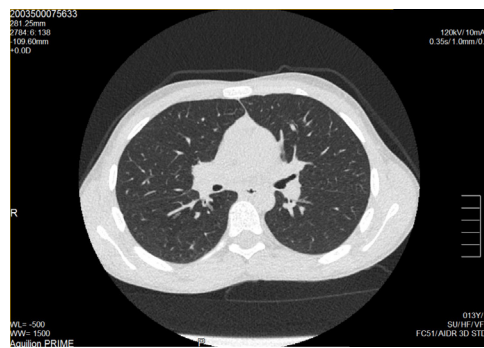
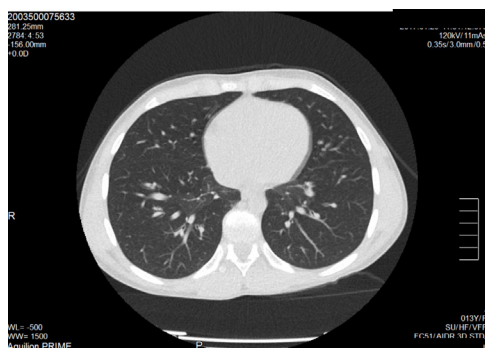
SCLERODERMIA DE SISTEM



Atrofia mușchilor gambelor, tegumente lucioase, ruгоase, imposibil de efectuat plica cutanată



Tegumente lucioase, palide, îngroșate, greu se efectuează plica cutanată, sclerodactilie



Tomografia computerizată pulmonară (fibroză pulmonară interstițială sistemică). Copil cu sclerodermie sistemică, durata bolii 6 ani

DERMATOMIOZITA JUVENILĂ



Dermatomiozita juvenilă (papule Gottron)



Dermatomiozita juvenilă (papule Gottron – erupții eritemato-descuamative la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene medii)



Dermatomiozita juvenilă (rash heliotrop - erupții eritemato-descuamative la nivelul pleoapelor)

Editor
NINEL REVENCO



REUMATOLOGIE PEDIATRICĂ