



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

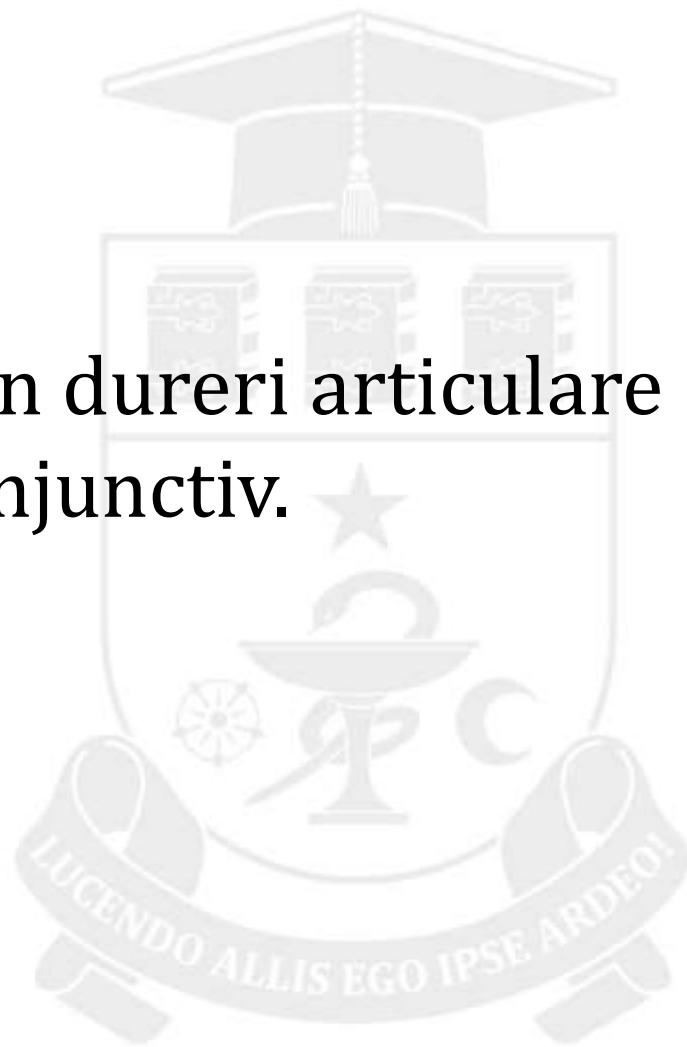
MALADII REUMATICE LA COPII



DEFINIȚIE

Maladii reumatice :

Maladii caracterizate prin dureri articulare
și afectarea țesutului conjunctiv.





DIVERSITATEA MALADIILOR REUMATICE

Maladii Immunologic-Mediate

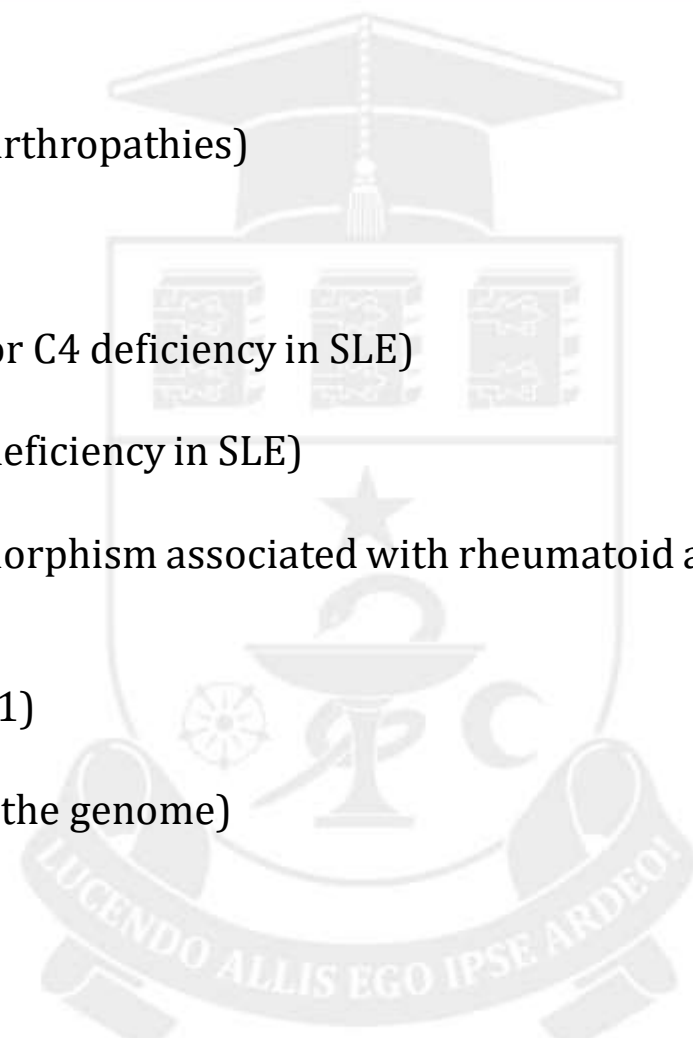
- Artrita Juvenilă
- LES
- Spondiloartropatii
- Polimiozita/Dermatomiozita
- Boala Lyme
- FRA
- Sclerodermia





I. SUSCEPTIBILITY GENES

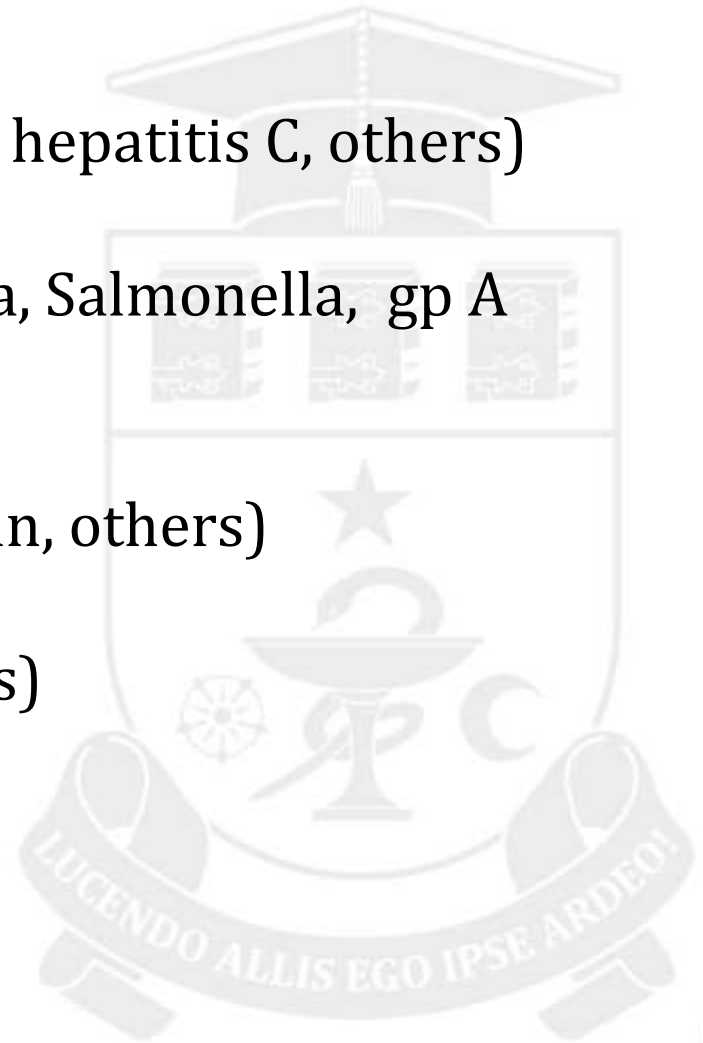
- A. MHC class I (i.e., HLA-B27 in spondyloarthropathies)
- B. MHC class II (i.e. HLA-DR4 in RA)
- C. Complement deficiency states (i.e., C2 or C4 deficiency in SLE)
- D. Fc Receptor Polymorphisms (i.e., FcR deficiency in SLE)
- E. PTPN22, a tyrosine phosphatase, polymorphism associated with rheumatoid arthritis, SLE, others
- F. Gender (female:male cases of SLE are 9:1)
- G. Others (48 susceptibility loci for SLE in the genome)





II. ENVIRONMENTAL FACTORS

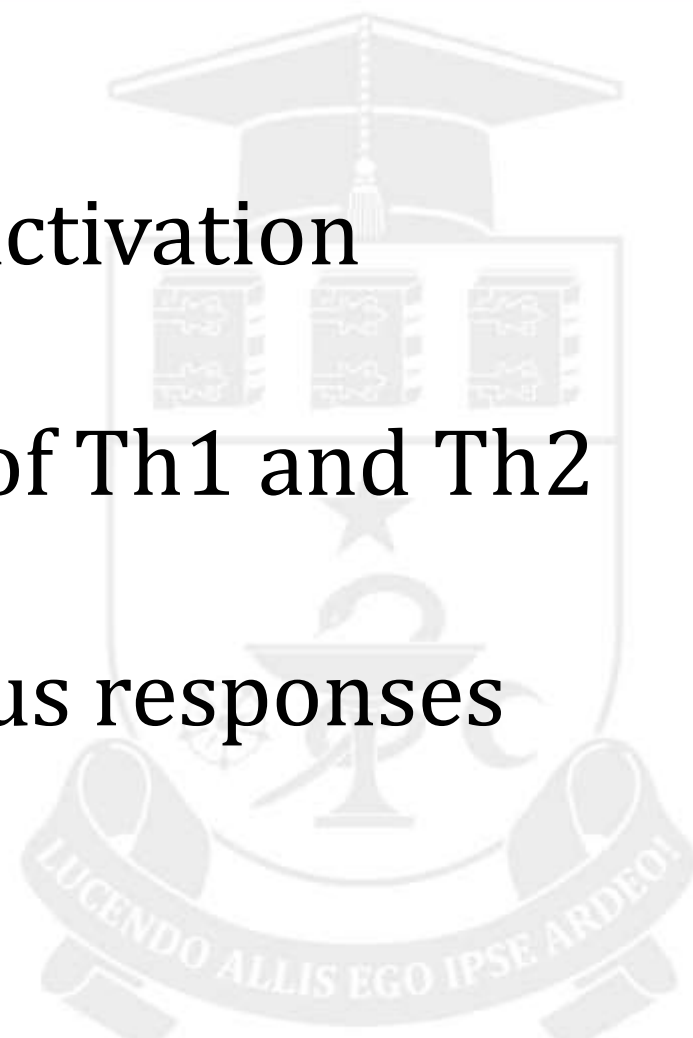
- A. Viral infections (hepatitis B, hepatitis C, others)
- B. Bacterial infections (Shigella, Salmonella, gp A strep., etc.)
- C. Drugs (procainamide, dilantin, others)
- D. Toxins (heavy metals, others)
- E. UV-light (i.e., in SLE)





III. STATUS OF THE IMMUNE SYSTEM

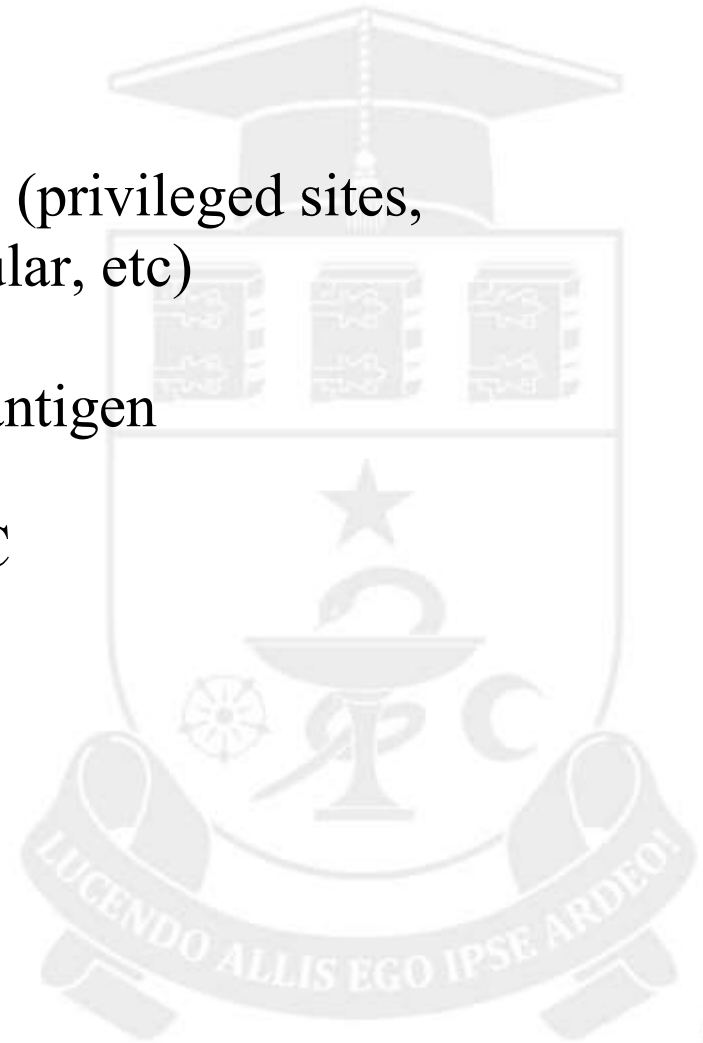
- A. Relative state of activation
- B. Relative balance of Th1 and Th2
- C. History of previous responses





IV. STATUS OF TARGET ORGAN/TISSUE

- A. Visibility of autoantigen (privileged sites, intra- vs extra-cellular, etc)
- B. Expression level of autoantigen
- C. Expression level of MHC
- D. Costimulatory molecules
- E. Ongoing inflammation





ACUTE VS CHRONIC INFLAMMATORY ARTHRITIS

Artrita acută

Debut rapid (ore sau zile)

Simptome severe

Mediate de componentele răspunsului imun,
neutrophile (proteaze, leukotriene, prostaglandine, etc.)

Pot induce distrucție rapidă

Pot dezvolta maladie cronică

Exemplu: artrita infecțioasă

Artrita cronică

Debut gradual (zile sau săptămâni)

Simptome moderate, redoarea este cel mai proeminent simptom

Mediat de răspuns imun adaptiv, special cel T și macrofagi - Th1 boală
Ctokinele și inflamația cronică induc remodelarea și distrucția articulară

Example: AJI, SpA, LES, Boala Lyme



PATTERN OF JOINT INVOLVEMENT IS DISTINCT IN DIFFERENT DISEASES

Monoarticular vs Poliarticular

Mono

Guta

Infecții

Reactiv

Poli

AJI

LES

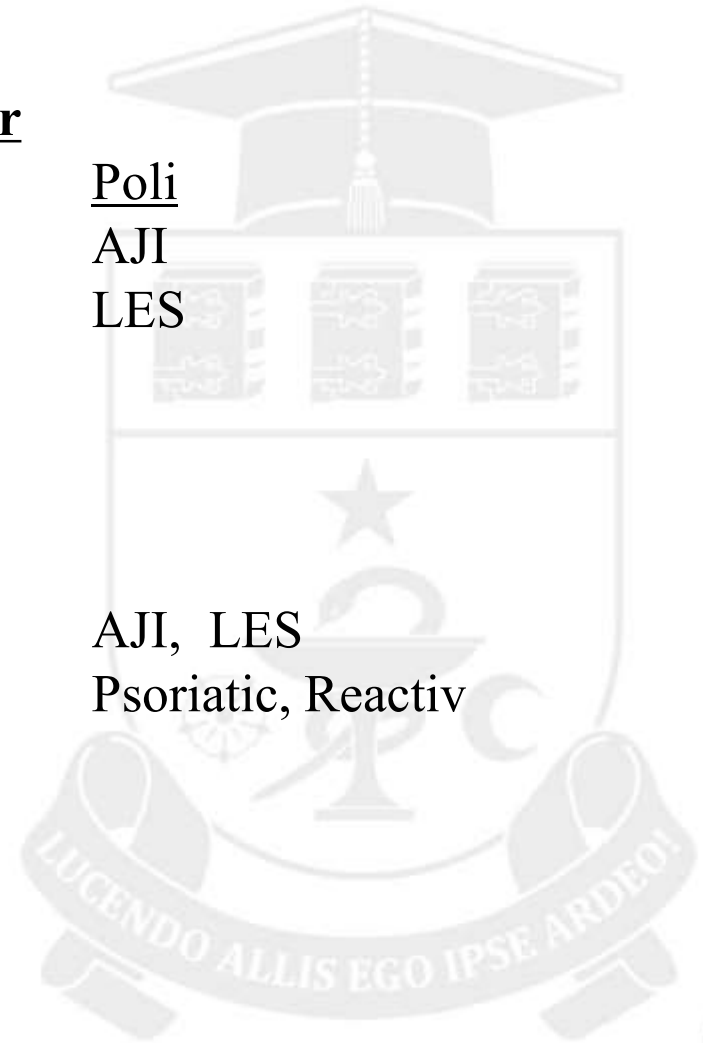
Simetric vs Asimetric

Simetric:

Asimetric:

AJI, LES

Psoriatic, Reactiv





MALADII REUMATICE SUNT MALADII SISTEMICE

Boala

AJI

Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Organ afectat

Articulații

Vase (vasculita)

Ochi (sclerita și episclerita)

Hematologic (anemia, trombocitoza)

Pulmonar (pleurita, alveolita, etc.)

Artrita

Tegumente (photosensitive rash)

Serozite (pericard & pleura)

Hematologic (anemia, trombocitopenia)

Renal (glomerulonefrita)

Pușlmonar (interstițiu, alveolita, etc.)

SNC (disfuncții cognitive, convulsii, etc.)



THERAPEUTIC STRATEGIES

Reagents that blunt inflammation but don't have effects on disease progression:

Aspirin

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Non-selective and selective COX-2 antagonists

Steroids (prednisone)

Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs):

Broad Acting:

Methotrexate

Hydroxychloroquin

Azathoprine

Cyclophosphamide

Cyclosporin

More selective biologics:

TNF antagonists

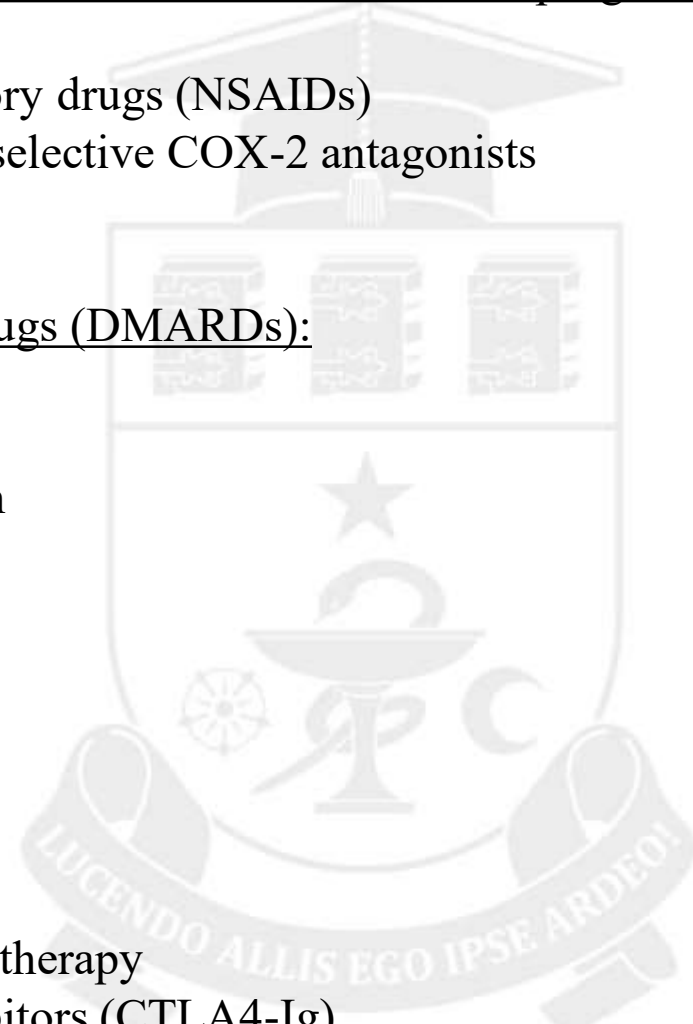
IL-6R antagonists

IL-1R antagonists

anti-B cell (CD20) therapy

costimulatory inhibitors (CTLA4-Ig)

Intravenous Immunoglobulin (iv Ig)





CATEGORII DE TESTE DE LABORATOR

TESTE DE PRIMĂ LINIE

- Reactanții de fază acută
- Citologia sângelui periferic + teste pentru dinamica Fe
- Teste biochimice pentru explorarea funcțiilor hepatice, renale
- Evaluarea sistemului complementului + dozarea Ig
- Serologie/diagnostic molecular infecții
- Examenul lichidului sinovial

TESTE DE LINIA A 2-A → Autoanticorpi specifici

TESTE DE LINIA A 3-A → Markeri genetici

*Breda L et al. Laboratory in the Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Rheumatic Diseases: An Update.
In Semin Arthritis Rheum 2010 Aug;40(1):53-72.*



PROTEINA C REACTIVĂ (CRP)

- → reactant de fază acută care $\uparrow$ rapid, dar nespecific
- ca răspuns la leziuni tisulare și inflamație

Artrita juvenilă idiopatică (JIA):

- reflectă mai bine decât VSH severitatea bolii și are valoare predictivă asupra dezvoltării amiloidozei
- CRP $\uparrow$ la dg se asociază cu un răspuns nefavorabil la tratament

CRP este N în SLE!

- Wu JF et al. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:782-5.



PROCALCITONINA (PCT)

- La persoanele sănătoase PCT < 0.1 ng/mL dar ↑ (<200X) în **infecțiile bacteriene**
- Valori N în infecțiile virale și bolile autoimune
- La pacienții cu boli autoimune (SLE) PCT # infecțiile bacteriene de puseul de boală
- Utilă pt diagnosticul precoce al osteomielitei la copil



FERITINA SERICĂ

- Proteină cu rol de stocare Fe în forma solubilă
- Deține și funcția de supresie a activității celulelor sistemului imun
- Valorile $12 < \mu\text{g/L} \rightarrow$ deficit de Fe
- Niveluri $\uparrow$ apar în numeroase boli inflamatorii cronice și neoplazii
- În JIA cu debut sistemic valorile $\uparrow$ reflectă activitatea bolii

RECEPTORUL SOLUBIL AL TRANSFERINEI =

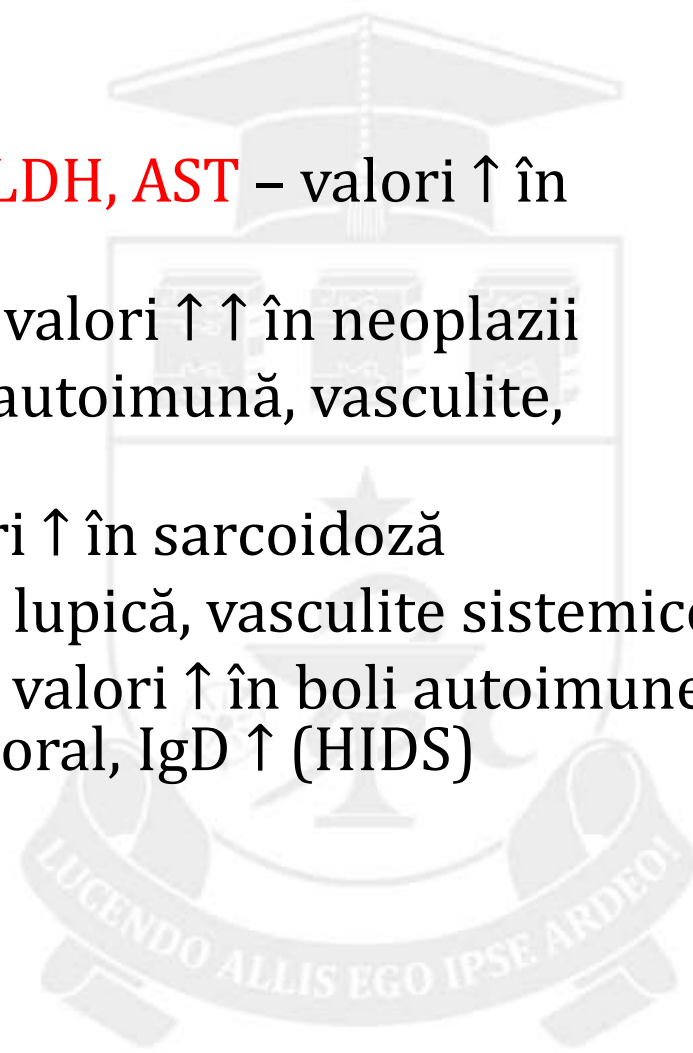
- Test pentru detectarea deficitului de Fe în bolile inflamatorii cronice

Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2007;6:457-63.



ALTE TESTE DE BIOCHIMIE ȘI IMUNOLOGIE

- **Creatinkinaza (CK), aldolaza, LDH, AST** – valori ↑ în dermatomiozita juvenilă
- **Lactat dehidrogenaza (LDH)** – valori ↑ ↑ în neoplazii
- **ALT, AST** – valori ↑ în hepatita autoimună, vasculite, cauze iatrogene
- **Angiotensin-convertaza** - valori ↑ în sarcoidoză
- **Proteinuria** - valori ↑ în nefrita lupică, vasculite sistemice
- **Imunoglobuline IgA, IgG, IgM** - valori ↑ în boli autoimune, ↓ în imunodeficiențe de tip umoral, IgD ↑ (HIDS)





ROLUL ANA ÎN REUMATOLOGIA PEDIATRICĂ

- Un titru ANA ↑ este întâlnit frecvent la copiii cu alte afecțiuni decât cele reumatismale (infecții, neoplazii, cauze iatrogene) precum și la persoane sănătoase (2-15%)

AFECTIUNI ASOCIATE CU POZITIVITATE ANA (>1/160):

- SLE 96%
- Lupus medicamentos (100%)
- Sclerodermie (97%)
- Sindrom Sjogren (90%)
- Polimiozită/Dermatomiozită (78%)
- JIA oligoarticulară (60%) cu incidență ↑ de uveită

Agarwal M, Sawney S. Laboratory Tests in Pediatric Rheumatology. Indian J Pediatr (2010)

77:1011-1016



PROFIL MIOZITĂ

Profil de autoanticorpi detectați prin tehnica
Imunoblot:

- Anti-Mi-2 (helicază nucleară)
- Anti-Ku
- Anti-PMScI
- Anti-SRP
- Anti-Jo-1
- Anti-PL-7
- Anti-PL-12
- Ro-52





FACTORUL REUMATOID

FR (cantitativ, metodă automată), FR IgA, FR IgM (ELISA)

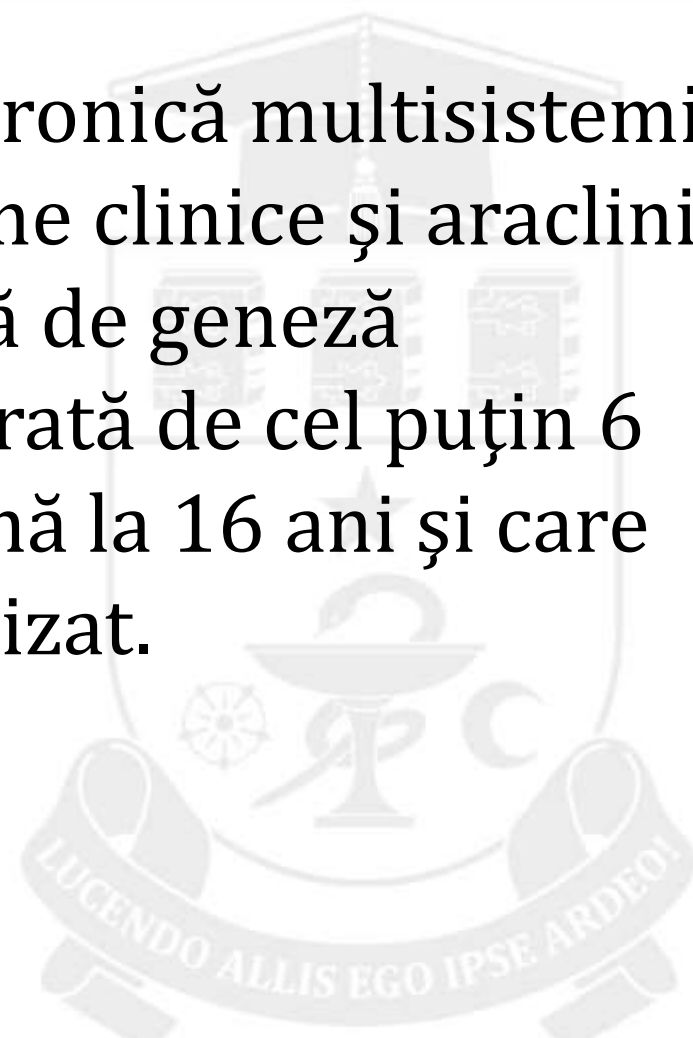
- Pozitivitate ↓ la copii (5-10% din cazurile de JIA cu afectare poliarticulară)
- Alături de FR IgM, FR IgA se asociază cu severitatea JIA (artrită erozivă, impotență funcțională)
- RF mai poate fi întâlnit în SLE (10-30%), sclerodermie (25-45%), crioglobulinemia mixtă (40-100%), infecții (virale, endocardita bacteriană subacută)

Syed RH, Gilliam BE, Moore TL. Curr Rheumatol Rep 2008;10:156-63.



Artrita juvenilă idiopatică (AJI)

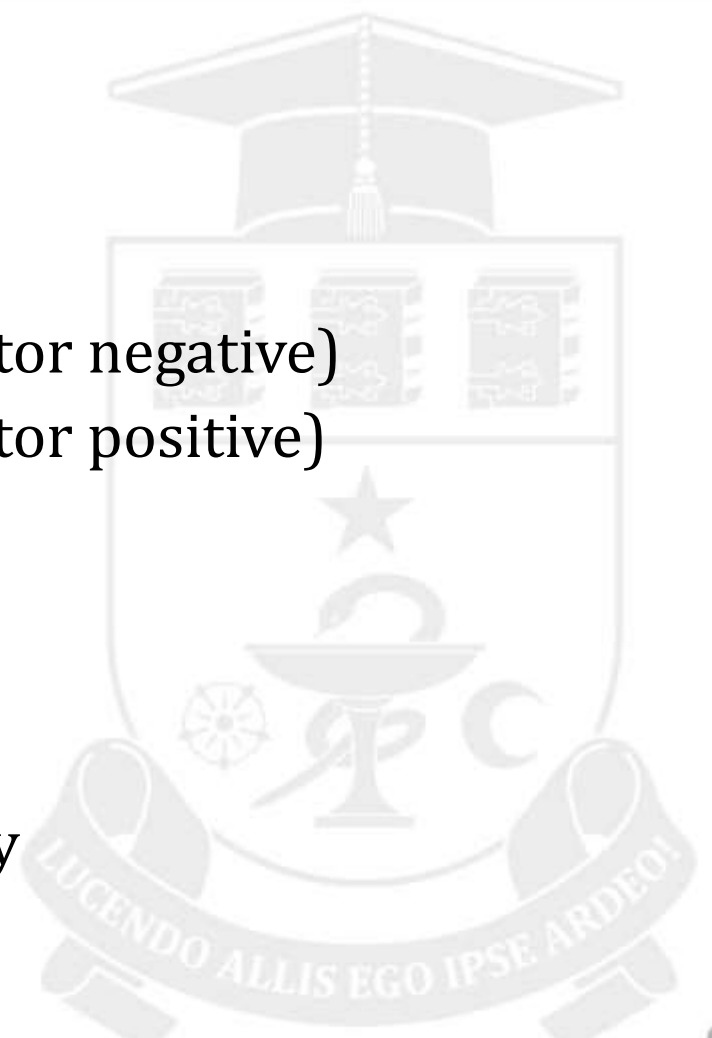
AJI - Boală inflamatorie cronică multisistemică caracterizată prin semne clinice și araclinice de inflamație articulară de geneză nedeterminată cu o durată de cel puțin 6 săptămîni, debut de pînă la 16 ani și care necesită suport specializat.





Classification Criteria JIA

- 1. Systemic
- 2. Oligoarthritis
 - a. Persistent
 - b. Extended
- 3. Polyarthritis (rheumatoid factor negative)
- 4. Polyarthritis (rheumatoid factor positive)
- 5. Psoriatic arthritis
- 6. Enthesitis-related arthritis
- 7. Undifferentiated arthritis
 - a. Fits no other category
 - b. Fits more than one category





AJI sistematica

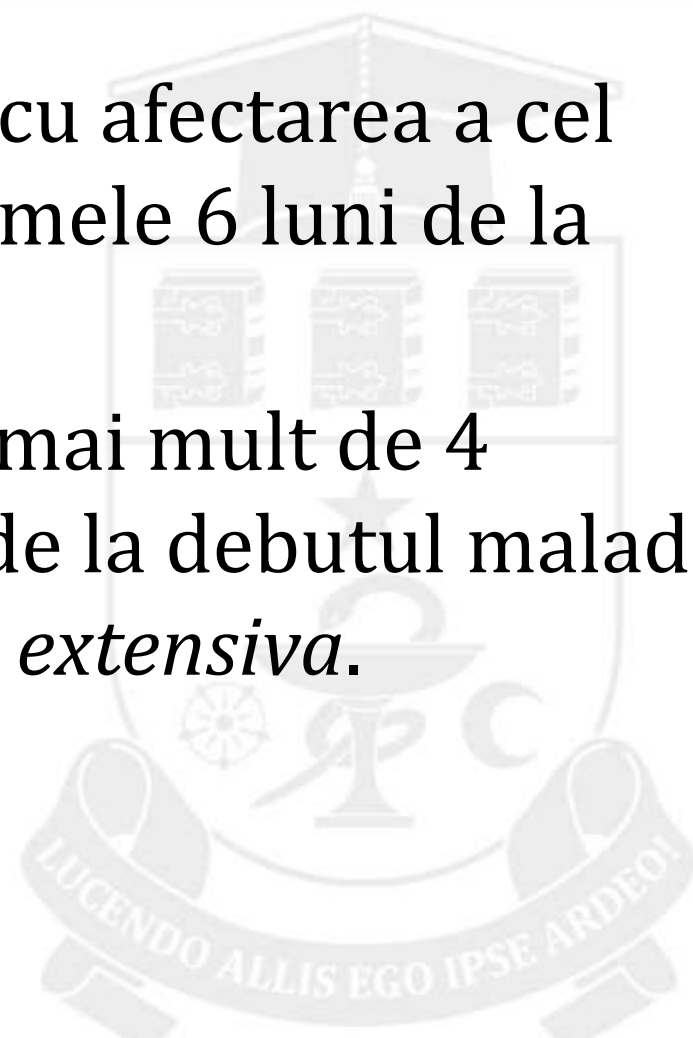
- ✓ Evidențierea semnelor clinice comune de AJI
- ✓ febra prelungită: mai înaltă de 39°C, zilnică, uneori de 2 ori pe zi, deseori după amiază, seara, cu o durată mai mare de 14 zile;
- ✓ artrita sau poliartralgia, inclusiv în sectorul cervical, articulațiile temporomandibulare, evidențierea atrofiei musculare, durerilor musculare;
- ✓ prezența exantemului evanescent pe trunchi, extremități proximal, cu nuanță pală, (caracter macular în 90%, maculopapular în 10%) în asociere cu prurit sau cu fenomenul Koebner sau de tip urticarian, migratoriu cu intensificare la picul febril;
- ✓ limfadenopatie generalizată (2/3 de pacienți);
- ✓ hepatomegalie, splenomegalie;
- ✓ poliserozite (circa 25% pacienți).



AJI

FORMA OLIGOARTICULARĂ PERSISTENTĂ

- Se considera a fi artita cu afectarea a cel mult 4 articulatii in primele 6 luni de la debutul bolii.
- Includerea in proces a mai mult de 4 articulatii dupa 6 luni de la debutul maladiei presupune *oligoartrita extensiva*.





AJI

FORMA POLIARTICULARĂ

- *AJI forma poliarticulara seronegativa* este artrita cu afectarea a 5 si mai multe articulatii in primele 6 luni de la debutul bolii si factor reumatoid negativ.
- *AJI forma poliarticulara seropozitiva* este artrita cu afectarea a 5 si mai multe articulatii in primele 6 luni de la debutul bolii si factor reumatoid pozitiv in 2 examinari consecutive cu interval de 3 luni si persistenta timp de 1 an.



AJI

forma în asociere cu entezite

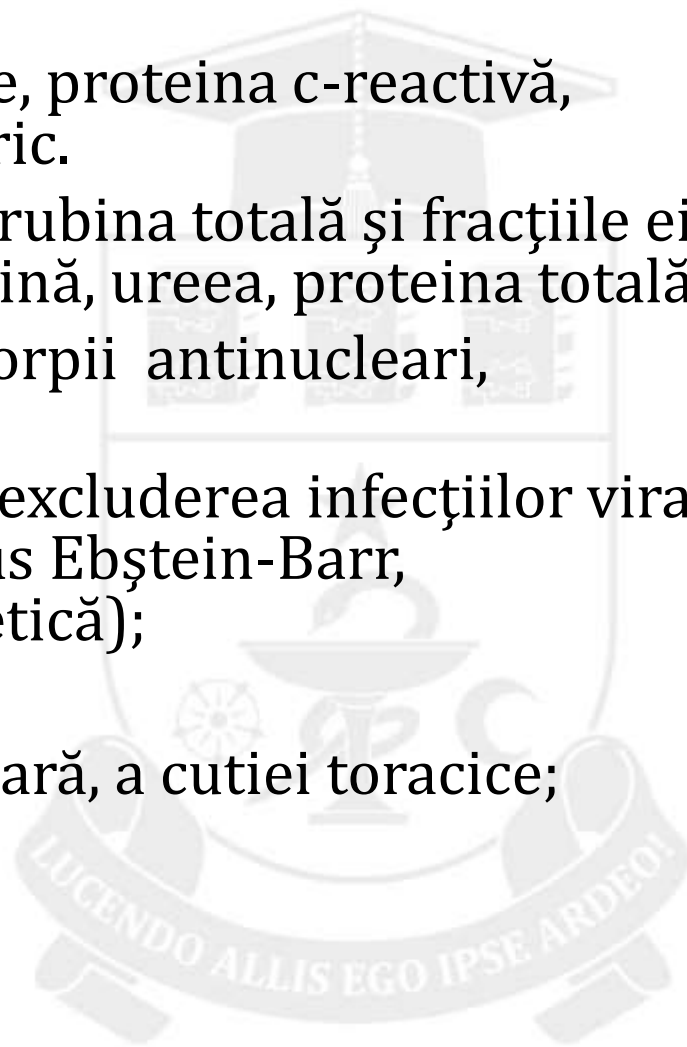
AJI forma în asociere cu entezite este artrita în asociere cu 2 din următoarele criterii:

1. durere în regiunea lombosacrală 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 băieții în vîrsta mai mare de 6 ani.



INVESTIGAȚII PARACLINICE

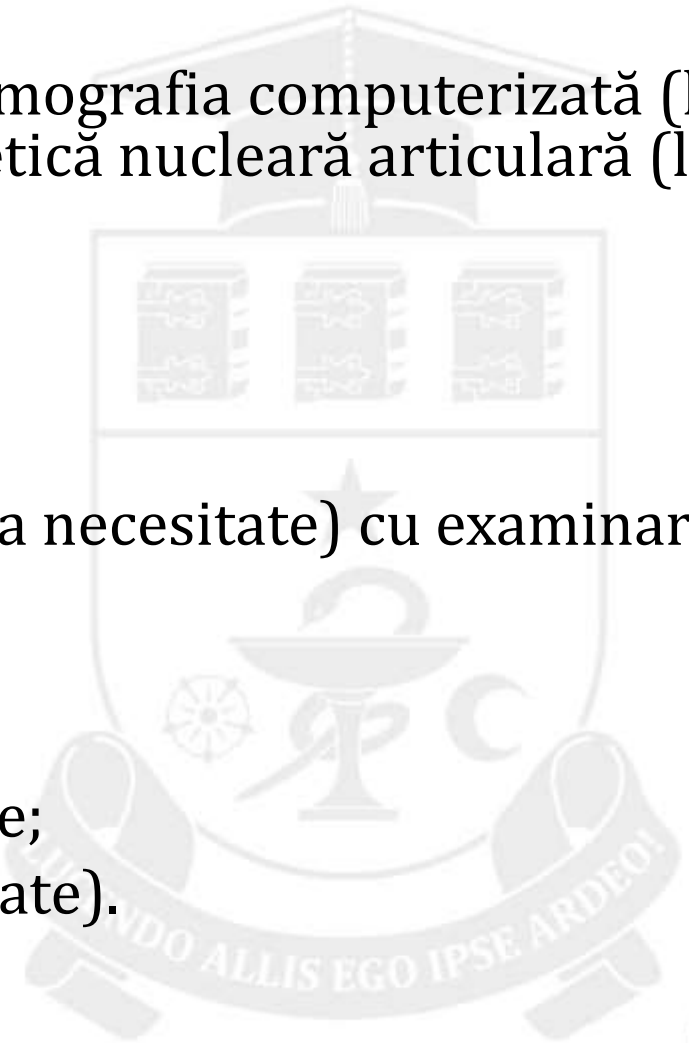
- Hemograma, VSH, trombocitele, proteina c-reactivă, fibrinogenul, ferritina, ferul seric.
- Biochimia serică (ALT, AST, bilirubina totală și fracțiunile ei, reacția cu timol, fosfataza alcalină, ureea, proteina totală);
- Immunoglobulinele serice, anticorpii antinucleari, complementul C3 C4;
- Examinarea serologică pentru excluderea infecțiilor virale sau bacteriene (infecția cu virus Ebstein-Barr, citomegalovirus, infecție herpetică);
- Sumarul urinei;
- Examinarea radiologică articulară, a cutiei toracice;





INVESTIGAȚII PARACLINICE

- Ultrasonografia articulară sau tomografia computerizată (la necesitate) sau rezonanța magnetică nucleară articulară (la necesitate);
- Ecocardiografia;
- Electrocardiografia;
- Spirografia;
- Puncția articulară sau pleurală (la necesitate) cu examinarea bacteriologică a acestor fluide;
- Hemocultura;
- Puncția sternală (la necesitate);
- Ultrasonografia organelor interne;
- Scintigrafia scheletală (la necesitate).





DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAT

- Maladii infecțioase (bacteriene, virale – Ebștein-Barr sau citomegalovirus);
- Infecții osteoarticulare – osteomielita, artrita septică;
- Traumatism articular;
- Maladii neoplazice – leucemia, limfoame, neuroblastom generalizat, histiocitoza;
- Maladii cronice inflamatorii – colita ulceroasă, sarcoidoza, boala Behcet;
- Alte maladii cronice ale țesutului conjunctiv – LES, DMJ, Boala Kawasaki, alte vasculite, febra reumatismală acută;
- Sindromul de febră periodică;
- Imunodeficiența, boala Castelman;
- Sindrom de hipermobilitate.



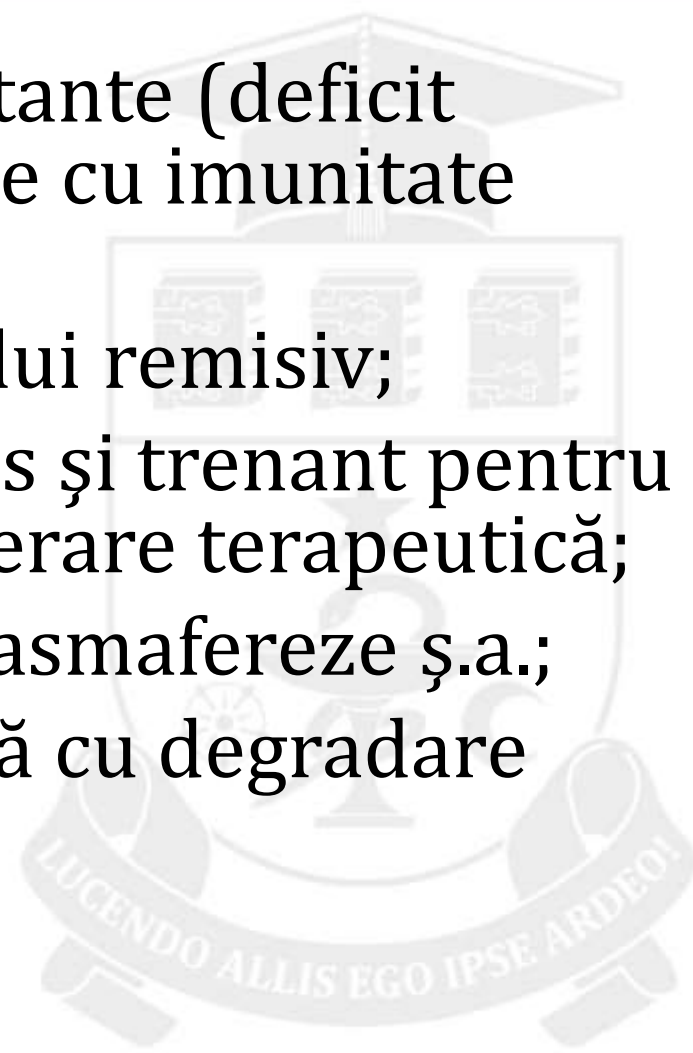
CRITERIILE DE SPITALIZARE

- Adresare primară cu semne clinice de AJI forma sistemică;
- Adresare repetată cu semne clinice de recădere a bolii (reapariția febrei, intensificarea sindromului articular, apariția semnelor de implicare sistemică);
- Apariția semnelor complicațiilor AJI forma sistemică
- Imposibilitatea îngrijirii la domiciliu și îndeplinirii tuturor prescripțiilor medicale la domiciliu;
- În cazul rezistenței la tratament sau evoluție atipică a bolii pentru reevaluarea pacientului.



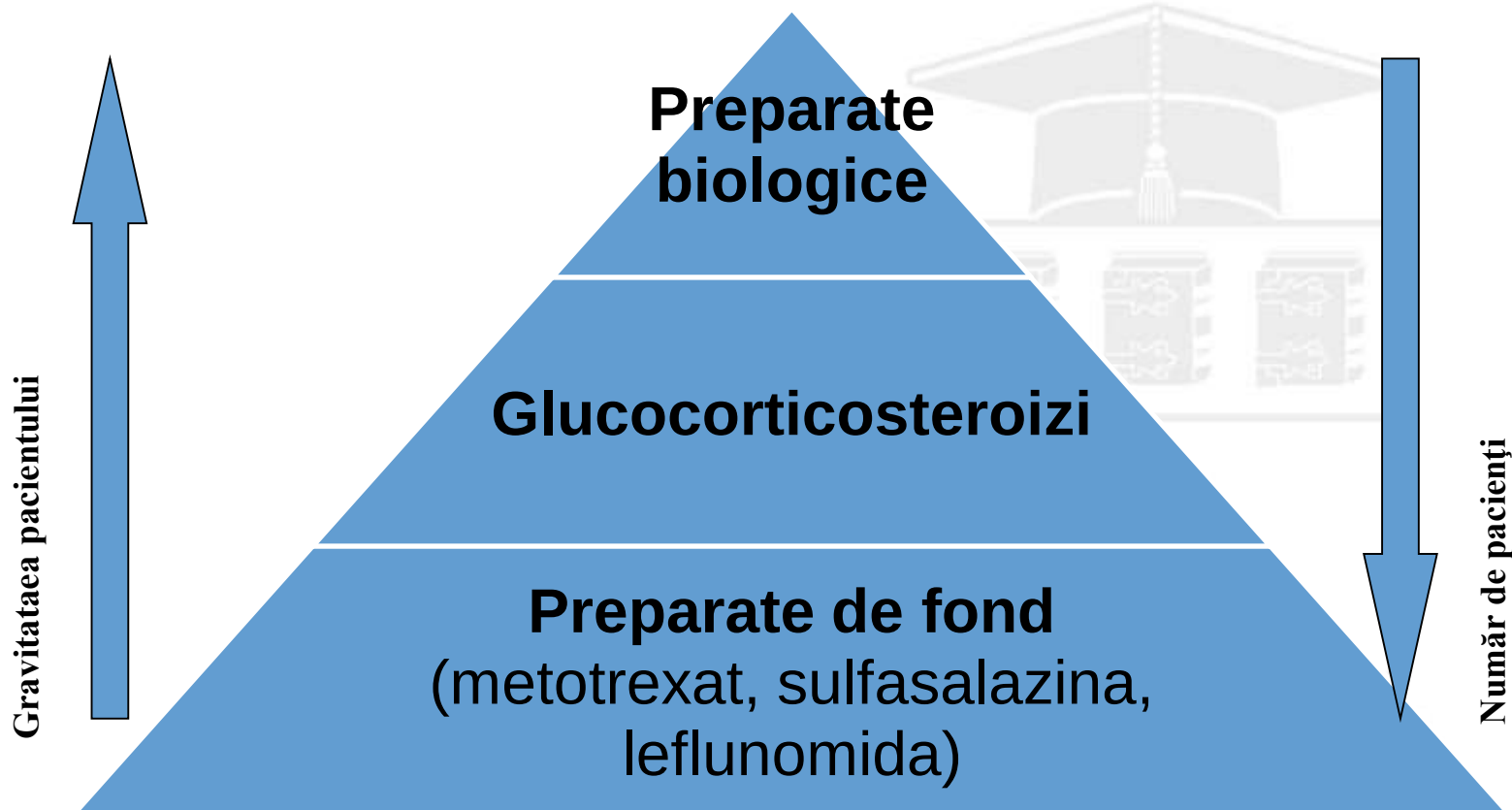
CRITERIILE DE SPITALIZARE

- Comorbiditățile importante (deficit ponderal marcat, stările cu imunitate compromisă);
- Ineficiența tratamentului remisiv;
- Puseu inflamator intens și trenant pentru investigații și reconsiderare terapeutică;
- Pentru puls-terapie, plasmafereze ș.a.;
- AJI sistemică, refractară cu degradare articulară importantă.





NECESITATEA TRATAMENTULUI PATOGENETIC





COMPLICAȚIILE TIPICE ALE AJI

- Sindrom de activare a macrofagilor.
- Amiloidoză.
- Osteoporoză.
- Retard fizic.
- Scolioza.
- Probleme psihosociale, depresie, anxietate.
- Disabilitate.
- Contracturi articulare.
- Micsorarea acuitatii vizuale.





SUPRAVEGHEREA PACIENȚILOR CU AJI

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

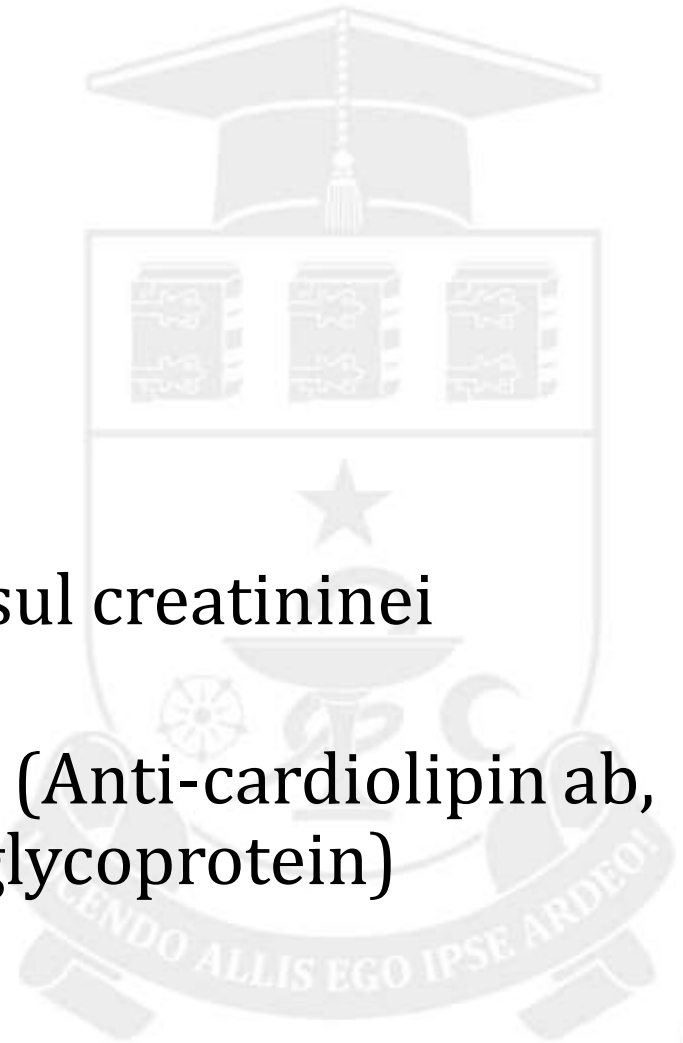
Periodic la intervale de 3-6 luni: intensitatea durerii după SVA; durata redorii matinale în minute; numărul articulațiilor dureroase și tumefiate; capacitatea funcțională articulară; determinarea indicelui DAS28; greutatea, înălțimea; hemograma; proteina c-reactivă; examinarea oftalmologică cu lampa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

Periodic, o dată în an: radiografia articulară; osteodensitometria



Lupus Eritematos Sistemic

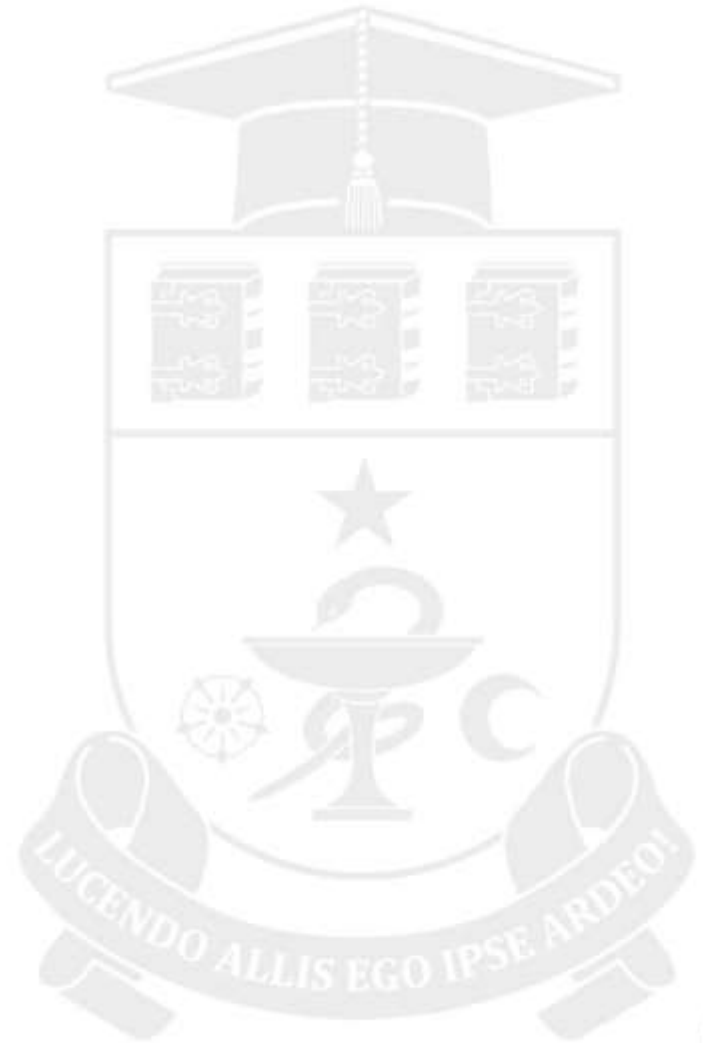
- Hemoleucograma
- VSH
- ANA
- dsDNA
- C3/C4
- Proteinuria 24 ore, clirensul creatininei endogene
- Anticorpi antifosfolipidici (Anti-cardiolipin ab, PTT, DRVVT, and LAC, B2glycoprotein)





Dermatomizita

- Hemoleucograma
- VSH
- ANA
- Creatinfosfochinaza
- Aldolaza
- LDH
- AST/ALT





Sclerodermie

- ANA
- Anti-Scl 70
- Anti-centromere
- Antiphospholipid

