

ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Artrita idiopatică juvenilă (*Juvenile Idiopathic Arthritis* = JIA) este un termen care se referă la un grup de boli caracterizate prin artrită cronică. JIA este cea mai comună boală reumatică cronică la copil, fiind o cauză semnificativă de „incapacitate”/dizabilitate pe termen scurt sau lung. În articol sunt prezentate: etiologia și fiziopatologia, clasificarea, diagnosticul diferențial, tratamentul.

Cuvinte cheie: Artrita idiopatică juvenilă; etiologie și fiziopatologie; clasificare; diagnostic diferențial; tratament

ABSTRACT

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)

JIA is an umbrella term referring to a group of disorders characterized by chronic arthritis. JIA is the most common chronic rheumatic illness in children and is a significant cause of short and long-term disability. This article discusses the classification, differential diagnosis and treatment of JIA.

Key words: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA); etiology and pathophysiology; classification; differential diagnosis; treatment

I. INTRODUCERE

Artrita idiopatică juvenilă (*juvenile idiopathic arthritis* – JIA) este un termen „umbrelă” care se referă la un grup de boli caracterizate prin artrită cronică. JIA este cea mai frecventă boală reumatică cronică la copil și o semnificativă cauză de incapacitate de scurtă sau lungă durată.

Este o boală întâlnită la copilul sub vârsta de 16 ani cu artrită (definită ca o tumefacție sau limitare a mișcării unei articulații însoțită de durere, căldură locală, durere, poziție antalgică de repaus, limitare a mișcărilor în articulațiile afectate) pe o perioadă de cel puțin 6 săptămâni ca durată, fără alte cauze identificabile de artrită. Incidența JIA este variabilă de la 1 la 22/100.000 cu o prevalență de 8-150/100.000. Se notează două vârfuri de maximă incidență în raport cu vârsta: între 18 luni și 4 ani și între 10 și 16 ani, pe un fond relativ omogen al incidenței cuprins între 6 luni și 16 ani de viață.

În prezent sunt folosite trei sisteme de clasificare a pacienților sub vârsta de 16 ani cu artrită cronică: a Colegiului American de Reumatologie (*ACR – American College of Rheumatology*), a Ligii europene împotriva reumatismului (*EULAR – European League against Rheumatism*) și a Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie (*ILAR – the International League of Associations for Rheumatology*). Niciunul din cele 3 sisteme de clasificare nu este perfect: unii pacienți îndeplinesc criteriile pentru mai mult decât un subtip, în timp ce alți pacienți sunt dificil de încadrat într-un subgrup specific (în sistemul ILAR acești pacienți sunt încadrați ca *alte entități*). În plus, există

dificultatea în caracterizarea spondilartropatiilor juvenile ce includ spondilita ankilozantă juvenilă și artrita psoriazică juvenilă. Aceste 3 sisteme de clasificare sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

II. ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Deși cauzele artritei idiopatice juvenile (*JIA = juvenile idiopathic arthritis*) rămân neclare, boala pare să fie o „trăsătură” genetică complexă ce include efectele unor gene multiple raportate/legate de imunitate și inflamație.

Unele ipoteze susțin că artrita poate fi declanșată la o persoană predispusă genetic de *stress*-uri psihologice, niveluri serice crescute de hormoni, de traumatismul unei articulații sau de infecții bacteriene sau virale. O serie de studii au implicat ca posibile cauze de JIA virusul rubeolei și parvovirusul B₁₉; este demonstrat că virusul rubeolic persistă în limfocite și

Tabelul 1
Clasificarea artritei cronice la copil

Clasificarea ACR (1977)	Clasificarea EULAR (1978)	Clasificarea ILAR (1997)
Sistemică	Sistemică	Sistemică
Poliarticulară	Poliarticulară Artrita reumatoidă juvenilă	Poliarticulară FR-negativ Poliarticulară FR-pozitiv
Pauciarticulară	Pauciarticulară	Oligoarticulară • persistentă • extensivă
	Artrita psoriazică juvenilă	Psoriazică Asociată cu entezite Alte

Tabelul 2
Elemente de diferențiere între cele 3 sisteme de clasificare

	ACR	EULAR	ILAR
Tipul de debut	3	6	7
Vârsta de debut	< 16 ani	< 16 ani	< 16 ani
Durata artritei	> 6 săptămâni	> 3 luni	> 6 săptămâni
Include JAS, JpsA	Nu	Da	Da
Include IBD	Nu	Da	Da
Include evoluția	Nu	Nu	Da

Abrevieri: IBD = *inflammatory bowel disease* (boala inflamatorie intestinală)

JAS = *juvenile ankylosing spondylitis* (spondilita ankilozantă juvenilă)

JpsA = *juvenile psoriatic arthritis* (artrita psoriazică juvenilă)

realizează un focar de infecție persistentă în sinoviala articulației, determinând o inflamație cronică (Lang și colab, 1990). Aceste date au fost totuși dificil de reprodus în diversele laboratoare. Proteinele rezultate în șocul caloric bacterian pot fi potențiali „triggers” ai bolii (Tucker, 1993). Studiile efectuate asupra faptului dacă alăptarea la sân scade dezvoltarea JIA sunt neconcludente (Weiss și Ilowite, 2005).

Alelele antigenelor de histocompatibilitate HLA clasele I și II sunt asociate cu un risc crescut de JIA. Antigenul HLA-A₂ clasa I este asociat cu artrita oligoarticulară cu debut precoce la fete (Murray și colab, 1998). Antigenele HLA-DRB1*08 și *11, DQA 1*04 și *05, și DQB1*04 clasa II sunt asociate cu JIA oligoarticulară persistentă și JIA oligoarticulară extensivă. HLA-DRB1*08 conferă un risc crescut pentru poliartrita cu FR-negativ, HLA-DRB1*11 conferă un risc crescut pentru JIA cu debut sistemic. HLAB1*04, care este asociat cu artrita reumatoidă de tip adult, este asociat cu un risc crescut de JIA poliarticulară FR-pozitiv. Antigenul HLA-B₂₇ clasa I și antigenele HLA-DRB*01 și DQA1*010 clasa II sunt corelate cu artrita asociată cu entezite (*enthesitis-related arthritis* – ERA) și artrita psoriazică juvenilă (JPsA) (Thomson și colab, 2002). O serie de date obținute prin tehnici de *scanning genome-wide* în familii cu *sib-pair* demonstrează că susceptibilitatea la JIA este influențată de gene multiple (Donn și colab, 2004).

Există clar o disreglare imună în JIA (Weiss și Ilowite, 2005). Activarea și consumul complementului promovează inflamația și creșterea nivelului seric de complexe imune circulante și este prezentă în JIA activă. ANA (anticorpii anti-nucleari) sunt prezenți la 40% din pacienții cu JIA, în special la fetele tinere cu boală pauciarticulară (Petty și colab, 1973). Aproximativ 5%-10% din pacienții cu JIA sunt FR pozitivi (Lang și colab, 1990).

Răspunsul imun mediat de limfocitele T este implicat în inflamația cronică, și celulele T din lichidul sinovial sunt predominant celule mononucleare (Mangee și colab, 1998).

Pacienții cu JIA au niveluri serice crescute ale interleukinelor (IL)-1, -2, -6, și ale receptorului IL-2 și niveluri crescute în lichidul sinovial al IL-1 β , IL-6 și IL-2R, sugerând un profil Th1 (Moore, 1999). Nivelurile serice crescute ale IL-6, IL2R și receptorului TNF (*tumor necrosis factor*) se corelează cu parametrii inflamatori, ca proteina C-reactivă la pacienții cu JIA cu boală activă. Nivelurile serice de IL-6 sunt crescute în JIA forma cu debut sistemic și cresc cu fiecare puseu de febră, corelându-se cu boala activă și cu creșterea reactanților de fază acută (Mangee și colab, 1995).

III. CLASIFICAREA JIA

Clasificarea ILAR a JIA include șapte subtipuri: JIA (artrita idiopatică juvenilă) cu debut sistemic, forma poliarticulară FR-pozitiv, forma poliarticulară FR-negativ, artrita asociată cu entezită (ERA – *enthesitis-related arthritis*), JpsA (*juvenile Psoriatic arthritis*) și „alte”.

În ordinea frecvenței, subtipurile de boală sunt JIA oligoarticulară (50%-60%), JIA poliarticulară (30%-35%), SOJIA (artrita idiopatică juvenilă cu debut sistemic) (10%-20%), JpsA (2%-25%) și ERA (1%-7%).

Recunoașterea subtipurilor de JIA se bazează pe manifestările clinice în cursul primelor 6 luni de boală. Manifestările clinice importante care ajută la clasificarea pacienților includ prezența de: entezite (inflamația *siturilor* de atașare a ligamentelor, tendoanelor sau fasciei pe os), dactilita, durerile lombo-sacrate, afectarea patului unghial, sacro-ileita, psoriazisul, febra, *rash*-ul și serozita).

1. Artrita idiopatică juvenilă (JIA) oligoarticulară

JIA oligoarticulară este diagnosticată la pacienții cu prezența de artrite la mai puțin de 5 articulații, în cursul primelor 6 luni de boală. Acești pacienți au afectate articulațiile mari ale extremităților inferioare (genunchi și glezne). Debutul monoarticular cu afectarea numai a genunchiului este comună, și este văzută la jumătate din toți pacienții (Cassidy și colab, 1986; Calabro, 1969). Acești pacienți tind să evolueze în mod remarcabil favorabil și frecvent nu acuză dureri. Pacienții oligoarticulari, în special fetele ANA-pozitive, au un risc crescut pentru dezvoltarea uveitei, de obicei cea mai severă problemă clinică a acestui grup de pacienți. Nediagnosticată, uveita poate evolua torpid spre cataractă, glaucom secundar, keratită în bandă și spre compromiterea funcției vizuale. Artrita care rămâne localizată la patru sau mai puține articulații este desemnată ca JIA oligoarticulară persistentă.

Un copil care dezvoltă artrită acută la cinci sau mai multe articulații după primele 6 luni de boală este

considerat că are JIA oligoarticulară extensivă. Până la 50% din pacienții cu JIA oligoarticulară pot dezvolta o boală extensivă, iar 30% vor avea aceeași evoluție în primii doi ani după efectuarea diagnosticului. Factorii de risc pentru boala extensivă includ: artrita tibiotarsiană sau radiocarpiană, artrita simetrică, artrita localizată la 2-4 articulații și o creștere a VSH și a AAN (Al-Matar și colab, 2002). Boala extensivă conferă un prognostic nefavorabil.

Un studiu retrospectiv de evaluare a pacienților cu JIA la adulți, cu o medie de 16,5 ani de monitorizare, a demonstrat o rată de remisiune de 12% la pacienții cu JIA oligoarticulară extensivă, în comparație cu 75% la pacienții cu JIA oligoarticulară persistentă (Minden și colab, 2002).

2. Artrita idiopatică juvenilă (JIA) poliarticulară

Pacienții cu artrită la 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de boală sunt diagnosticați ca având JIA poliarticulară. Acest subtip include copiii cu boală FR-negativ (20%-30% din pacienții cu JIA) și boală FR-pozitiv (5%-10% din pacienții cu JIA) (Lang, 1990). Ambele subtipuri afectează fetele mai frecvent decât băieții.

Pacienții FR-seronegativi dezvoltă frecvent poliartrită în copilăria mică, în contrast cu pacienții FR-seropozitivi, care dezvoltă poliartrită în cursul perioadei tardive a copilăriei și adolescenței. Pacienții seronegativi au un prognostic variabil. Pacienții cu acest subtip nu prezintă o asociere HLA puternică și pot reprezenta un grup de anomalii care pot fi mai departe subtipate.

Pacienții sero-pozitivi sunt în principal fete adolescente cu afectarea micilor articulații și cu boală erozivă severă. Acești pacienți pot dezvolta noduli cutanați (nesensibili, leziuni ferme la punctele de presiune și la nivelul tecilor tendoanelor). Asocierile Ag HLA la acești pacienți sunt similare cu cele din artrita reumatoidă a adulților seropozitivi și probabil reprezintă expresia precoce a artritei reumatoide a adultului. Artritele de obicei implică articulațiile mari și mici ale mâinilor și picioarelor, deși scheletul axial, incluzând coloana cervicală și articulațiile temporo-mandibulare pot fi afectate.

Deformațiile în butonieră (flexia articulațiilor interfalangiene proximale și hiperextensia articulațiilor interfalangiene distale) și diformitățile în „gât de lebădă” (hiperextensia articulațiilor interfalangiene proximale și flexia articulațiilor interfalangiene distale) sunt comune.

Uveita cronică se dezvoltă mai rar decât în boala oligoarticulară.

3. Artrita idiopatică juvenilă (JIA) cu debut sistemic* (SOJIA = *systemic onset juvenile idiopathic arthritis*)

Artrita idiopatică juvenilă cu debut sistemic (SOJIA) este singurul subtip de JIA fără o caracteristică evidentă de vârstă, gen sau asociere HLA. La debut, manifestările extra-articulare ce includ *rash*-ul, febra, adenopatiile, hepatosplenomegalia și afectarea seroaselor (serozite) sunt predominante. 10% din pacienți pot să prezinte numai manifestări extra-articulare și pot să nu prezinte artrită timp de multe luni. În situații clinice corespunzătoare, cu febră caracteristică și rash clasic, diagnosticul probabil al unei boli cu debut sistemic poate fi făcut, acesta fiind însă confirmat numai după dezvoltarea unei artrite persistente (Schaller, 1980).

Copiii cu SOJIA prezintă, în mod tipic, în timp de 2 săptămâni, febră, clasic cu 2 „vârfuri” zilnice (*double quotidian*). În cursul episoadelor febrile, frisoanele sunt comune, copilul având aspect de bolnav, dar când febra scade, starea copilului revine la normal (Isdale și colab, 1956).

Clasic, *rash*-ul este trecător (de obicei începe și continuă cu puseurile febrile) și constă din macule discrete, circumscrise, de colorație roz-somon, cu dimensiuni de 2-10 mm, ce pot fi înconjurate de un inel palid sau pot prezenta un centru clar. *Stress*-ul sau o baie fierbinte pot exacerba *rash*-ul. *Rash*-ul este rar pruriginos și nu este niciodată cu aspect purpuric (Isdale și colab, 1956). O dungă lineară pe tegumente, cunoscută sub denumirea de *fenomen Koebner*, poate fi realizată prin zgârirea tegumentelor.

Artrita asociată cu SOJIA este, în mod obișnuit, poliarticulară și, de obicei, se manifestă în cursul primelor 6 luni de boală cu manifestări sistemice. Atât articulațiile mari cât și cele mici sunt afectate (Schaller, 1980). Artritele oligoarticulare, asimetrice sunt mai puțin comune (Weiss și Howite, 2005).

Paraclinic, la un pacient cu SOJIA activă, se notează o anemie (care poate fi severă), leucocitoză, trombocitoză, creșterea valorilor enzimelor hepatice și a reactanților de fază acută. Titrul de AAN este rar pozitiv (Schaller, 1980). Pacienții cu SOJIA au o evoluție variabilă: 60-85% evoluează spre remisiune sau ameliorare, iar până la 37% din ei dezvoltă o poliartrită cronică distructivă. Este necesar ca manifestările sistemice să se rezolve în câteva luni sau ani, perioada medie de activitate a bolii fiind de aproximativ 6 ani (Swantesson și colab, 1983). Factori predictivi pentru un prognostic nefavorabil includ: vârsta sub 6 ani la stabilirea diagnosticului, durata peste 5 ani a bolii, nivelul de IgA și persistența simptomelor sistemice (febră prelungită sub tratamentul susținut cu corticosteroizi) sau prezența trombocitozei (numărul de

* În literatura medicală mai veche este cunoscută ca sindrom Wissler-Fanconi

trombocite $\geq 600 \times 10^9/l$) 6 luni în evoluția bolii (Spiegel și colab, 2000; Calabro și colab, 1976; Cassidy, 1973). Modificările radiologice concordante cu evoluția bolii sunt asociate cu un prognostic favorabil, dar nu în mod necesar, cu statusul funcțional nefavorabil (Swantesson și colab, 1983). Pacienții cu SOJIA severă, care sunt tratați inadecvat, au o creștere a incidenței amiloidozei (1,4-9%) (Minden și colab, 2002; Swantesson și colab, 1983). Rata de mortalitate a pacienților cu JIA este mai mică de 0,3% în SUA, unde cele mai multe decese la pacienții cu SOJIA sunt secundare sindromului de activare a macrofagelor, infecției ca rezultat a imunosupresiei sau complicațiilor cardiace (Wallace și colab, 1991). Sindromul de activare a macrofagelor este rar, dar este o complicație amenințătoare de viață în SOJIA, fiind caracterizat prin creșterea activării și demonstrarea histiofagocitozei în măduva osoasă. Această complicație este atribuită uneori sindromului hemofagocitic secundar sau moștenit sau limfocitocitozei hemofagocitice.

Factorii „triggers“ includ o boală virală precedentă sau asocierea sau modificarea unei medicații, în special a medicamentelor antiinflamatorii nonsteroidiene, injecțiilor intramusculare de aur, sulfasalazinei și, mai recent, a *etanercept*-ului (Ramanan și colab, 2003).

Pacienții prezintă o boală acută, cu hepatosplenomegalie, limfadenopatie, purpură și sângerări ale mucoaselor și pot dezvolta o insuficiență multiorganică. Pancitopenia, prelungirea timpului de protrombină și timpului parțial de tromboplastină, creșterea produșilor de degradare a fibrinei, hiperferitinemia și hipertrigliceridemia sunt obișnuit întâlnite. VSH este frecvent scăzută (o cheie pentru diagnosticul sindromului de activare macrofagică *versus* exacerbarea sa în SOJIA) datorită hipofibrinogenemiei secundare coagulopatiei de consum și disfuncției hepatice (Silverman și colab, 1983; Sawhney și colab, 2001; Grom și colab, 1996). Afectarea activității citotoxice a „natural killer“ și a limfocitelor T CD₈-pozitive, nivelul scăzut de perforin și activarea endotelială pot fi implicate în patogeneza (Grom și colab, 1996).

Tratamentul include puls-terapie cu metilprednisolon (30 mg/kg cu un maximum de 1 g), la care unii pacienți nu răspund, și cyclosporină A (2-5 mg/kg/zi) (Sawhney și colab, 2001). Pacienții refractari pot răspunde la dexametasonă și etoposide (Henter și colab, 1997; Henter și colab, 2002).

4. Artrita asociată cu entezită (*Enthesitis-related arthritis = ERA*)

Pacienții cu spondilită ankilozantă juvenilă și artrită asociată cu boală inflamatorie intestinală sunt incluși în subtipul ERA (*Enthesitis-related arthritis*) (tabelul 2). ERA are o prevalență de 12-33/100.000 (Burgos-

Vargas și colab, 1992) și este cea mai comună la băieții peste vârsta de 8 ani. ERA prezintă o predispoziție genetică importantă, evidențiată printr-un istoric pozitiv familial și o înaltă frecvență a prezenței Ag HLA-B27 la pacienții afectați. Caracteristicile marcante ale bolii sunt durerea, redoarea și eventuala pierdere a mobilității spatelui. ERA (*enthesitis-related arthritis*) trebuie suspectată la orice copil cu artrită cronică a scheletului axial și periferic, cu entezită (inflamația punctului de inserție al tendoanelor pe os) și cu FR și AAN seronegativi. Artritele periferice, de obicei afectarea unor articulații ale extremităților inferioare, preced implicarea axială iar artrita articulației sacro-iliace poate necesita ani pentru a se dezvolta. Modificările radiografice ale articulației sacro-iliace includ: reducerea spațiului articular, eroziuni, scleroză, osteoporoză a pelvisului și unirea, îmbinarea (fuziunea) între sacru și osul iliac (manifestare tardivă) (Schaller și colab, 1969).

Artropatia bolii intestinale inflamatorii poate constitui o dilemă de diagnostic, deoarece artrita poate fi prima manifestare a bolii. Elementele de diagnostic includ simptome gastrointestinale, scădere în greutate sau insuficiență a procesului de creștere, anomalii muco-cutanate ca eritemul nodos, stomatita aftoasă și piodermita gangrenoasă. Există două forme distincte de boală inflamatorie – artrită asociată. În prima, o formă acută poliarticulară, se evidențiază în genere activitatea bolii intestinale; ca o regulă artrita se ameliorează când boala gastrointestinală se „liniștește“. În a doua, care este o formă mult mai tipică a ERA (*enthesitis – related arthritis*), evoluția artritei este independentă de evoluția bolii intestinale.

Manifestările extra-articulare includ: uveita anterioară, insuficiența aortică, aortita, „weakness“ a mușchilor și febră moderată. Uveita acută (diferită de forma cronică, comună din boala oligo- și poliarticulară) se dezvoltă la 27% din pacienți, este frecvent unilaterală și recurentă și se prezintă cu aspectul de ochi roșu dureros și fotofobic, frecvent fără sechele (Ansell, 1980). Datele de laborator demonstrează o ușoară anemie, o leucocitoză normală sau moderat crescută, o trombocitoză și creșterea VSH (Burgos-Vargas și colab, 1992; Schaller și colab, 1969).

5. Artrita psoriazică (*JPsA = psoriatic arthritis*)

Artrita psoriazică (*JPsA = psoriatic arthritis*) este o artrită inflamatorie cronică cu un vârf al vârstei de debut în copilăria mijlocie. Diagnosticul *JPsA* este dificil, deoarece artrita poate să devină evidentă cu mulți ani anterior *rash*-ului. *JPsA* este o artrită asimetrică care frecvent afectează genunchii și gleznele și articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor. Articulațiile

interfalangiene proximale, articulațiile interfalangiene distale și „teaca“ tendoanelor sunt frecvent inflamate, determinând tumefierea difuză a degetelor, cunoscută ca „sausage digit“ (degete cu aspect de câmat) (Shore și colab, 1982).

Manifestările extra-articulare includ: rash-ul, modificări ale unghiilor (incluzând depresiuni, *onycholysis*, semnul „picăturii de ulei“ – *oil-drop sign*) și uveită. O treime din pacienții cu JPSA dezvoltă către vârsta de 15 ani rash-ul psoriazic (Petty și colab, 1986). Toți pacienții cu JPSA trebuie examinați la lampa cu fantă la fiecare 6 luni, datorită faptului că la 17% din pacienți poate fi constatată o uveită anterioară (Southwood și colab, 1989).

Datele de laborator evidențiază: creșterea reactanților de fază acută, anemie în cursul unei boli cronice și trombocitoză. Anticorpii antinucleari pot fi prezenți.

IV. MANIFESTĂRILE EXTRA-ARTICULARE ÎN JIA

1. Uveita

Uveita nongranulomatoasă anterioară cronică (iridociclita) se dezvoltă la peste 21% din pacienții cu JIA și la 19% din pacienții cu JIA poliarticulară (Schneider și colab, 2002). Uveita este prezentă cel mai frecvent la tinerele fete cu boală oligoarticulară și cu un titru pozitiv de AAN (Petty și colab, 1973). Uveita este, de obicei, asimptomatică, deși pacienții se pot prezenta cu conjunctivită, pupile inegale, dureri oculare și cefalee. Uveita poate fi prezentă la efectuarea diagnosticului, poate apărea în cursul evoluției JIA sau poate fi o manifestare inițială a JIA. Pacienții cu JIA trebuie examinați de rutină, pentru a preveni întârzierea diagnosticului de uveită (tabelul 3). Complicațiile uveitei includ sinechiile posterioare, cataracta, keratopatia în bandă, glaucomul și afectarea vederii (până la 30% din cazuri).

Un studiu efectuat pe 703 pacienți cu JIA, urmărit pe o perioadă de 1-5 ani, a constatat că 13% din pacienții cu JIA oligoarticulară aveau uveită, 4% aveau pierderea vederii la un ochi și 17% aveau pierderea vederii la ambii ochi. Din cei 5% cu AJI forma poli-

articulară cu uveită, 17% prezentau pierderea vederii. Nici unul din pacienții cu SOJIA (forma de artrită idiopatică juvenilă cu debut sistemic) nu aveau uveită (Bowyer și colab, 2003).

Tratamentul uveitei include: steroizi în aplicare locală și midriatice pentru a scădea inflamația și a preveni sinechiile posterioare; picăturile oftalmice de glucocorticoizi pot fi administrate când pacientul este treaz (în stare de veghe). Corticosteroizii pe cale orală în doză de 2-4 mg/kg/zi cu un maximum de 1 gram/zi pot fi necesari la pacienții care nu răspund la terapia topică; în unele situații refractare la terapia orală cu corticosteroizi se utilizează pulstherapia intravenoasă cu metilprednisolon, 30 mg/kg, cu rezultate benefice. Metotrexatul, ciclosporina A și injecțiile subcapsulare cu steroizi pot fi benefice la pacienții care nu au răspuns la glucocorticoizi. Cazuri raportate recent de uveite refractare la terapia citată au răspuns la infliximab și etanercept (Schwartzman și colab, 2002; Reiff și colab, 2001).

2. Afectarea nutrițională

Afectarea nutrițională este comună la copiii cu boală reumatică. Necesitățile calorice zilnice pentru un copil sunt de aproximativ 80-120 kcal/kg/zi în primul an de viață, cu scăderea de 10 kcal/kg pentru fiecare perioadă de 3 ani care succede (Barness, 1992). Pe un studiu randomizat efectuat la 33 pacienți cu JIA, toți aveau un raport valoric total sub 50% sub nevoile estimate (Henderson și colab, 1991). Copiii cu JIA au o scădere a masei musculare slabe și o creștere a masei grase (Simon și colab, 2003; Pepmüller și colab, 1996). Creșterea cheltuielilor de energie din rezerve a fost, de asemenea, constatată, în special, la pacienții cu SOJIA (artrita idiopatică juvenilă cu debut sistemic), care au o semnificativă creștere a cheltuielilor energetice din rezerve, când se compară cu un grup de control de copii sănătoși (Knops și colab, 1999). Aceste efecte pot fi atribuite creșterii nivelurilor de IL-1 și TNF- α (Ostrov, 1992). Este important ca medicul pediatru să utilizeze ghidurile dietetice pentru copiii sănătoși, bazându-se pe vârstă și sex și nu pe greutatea actuală (Knops și colab, 1999) și ca un dietetician sau nutriționist să facă parte din echipa de terapeuți, în special în cazurile în care se remarcă o malnutriție semnificativă.

2.1. Tulburări ale creșterii

Retardul creșterii și instalării pubertății sunt comune la pacienții cu JIA. Cauzele acestora sunt multifactoriale (tabelul 4) (Bechtold și colab, 2003; Davies și colab, 1997; De Benedetti și colab, 1991).

Copiii cu SOJIA și cu boală poliarticulară de lungă durată sunt cu cel mai mare risc pentru diminuarea

Tabelul 3

Frecvența examenelor oftalmologice la pacienții cu JIA

Subtipul de JIA la debut	Vârsta de debut	
	< 7 ani	7 ani
Oligoarticular + AAN - AAN	risc crescut* risc mediu**	risc mediu** risc mediu**
Poliarticular + AAN - AAN	risc crescut* risc mediu**	risc mediu** risc mediu**
Sistemic	risc scăzut***	risc scăzut***

* examenul oftalmologic se va efectua la fiecare 3-4 luni

** examenul oftalmologic se va efectua la fiecare 6 luni

*** examenul oftalmologic se va efectua la fiecare 12 luni

Tabelul 4
Cauzele întârzierii generalizate a creșterii

<ul style="list-style-type: none"> • Metabolice <ul style="list-style-type: none"> – Creșterea necesităților catabolice secundare bolii active (Simon și colab, 2003; Pepmueller și colab, 1996) • Endocrinologice <ul style="list-style-type: none"> – Scăderea nivelurilor factorului de creștere 1 insulin-like (ILGF-1 = insulin-like growth factor 1) la copii secundar nivelurilor crescute de IL-6 (Knops și colab, 1999) și de corticosteroizi (Pepmueller și colab, 1996) – Efectul supresor al corticosteroizilor pe osteoblaști (Pepmueller și colab, 1996) • Malnutriția <ul style="list-style-type: none"> – Cașexia secundară creșterii nivelurilor de TNF-α și de IL-1 – Disfuncția articulației temporomandibulare, retrognația (cauză mecanică de malnutriție) – Anorexia secundară grețurilor/vărsăturilor și ulcerățiilor orale (methotrexat) și gastritei (prin corticosteroizi și antiinflamatoare nesteroidiene).

creșterii liniare. Este important ca diminuarea creșterii liniare să fie recunoscută, deoarece aceasta constituie o evoluție permanent nedorită a bolii (Pepmueller și colab, 1996; Knops și colab, 1999; Bechtold și colab, 2003). În cursul perioadei de remisiune, pacienții pot recupera dacă epifizele nu s-au închis prematur. Tratatamentul alternativ (o zi da, o zi nu) sau o doză zilnică sub 0,5 mg/m² poate diminua efectele adverse ale corticosteroizilor asupra creșterii (Ansell și colab, 1974).

Hormonul de creștere s-a demonstrat că poate fi eficient la pacienți selectați cu retard sever de creștere (Saha și colab, 2004). S-a constatat o netă creștere a înălțimii (cu 1 DS pe o perioadă de 4 ani), mult mai mare decât la un grup control la care se notează o pierdere de 0,7 DS în înălțime. Această creștere netă de 1,7 DS poate determina o creștere în înălțime finală mai mare (Bechtold și colab, 2003). Tulburarea localizată a creșterii poate fi rezultatul: distrucției nucleului de creștere, ca în micrognație; accelerării maturației osoase (ex: a oaselor carpiene la un pacient cu JIA oligoarticulară secundară unei artrite cu evoluție activă); sau unei închideri premature a epifizelor, ca în brahidactilie la degete. Creșterea în exces a unei extremități se poate dezvolta la un pacient cu inflamație cronică a genunchiului secundară hiperemiei sau inflamației (Calabro, 1969). Injecțiile intra-articulare de steroizi la nivelul genunchiului sunt utile, deoarece aceștia controlează inflamația locală și în acest fel reduc incidența unei discrepanțe a lungimii gambei (Sherry și colab, 1999).

2.2. Osteopenia/Osteoporoză

Ca o consecință a bolii și a tratamentului cu corticosteroizi, copiii cu JIA au un risc crescut pentru osteopenie și osteoporoză, și ca urmare un risc mare pentru fracturi. Osteoporoză este definită ca o pierdere para-

lelă privind masa minerală și matricea osoasă, ce are ca urmare o BMD (*bone mineral density*) mai mare de 2,5 DS, sub media pentru vârstă și sex. Osteopenia este definită ca o masă osoasă scăzută pentru vârstă, având o BMD între 1 și 2,5 DS, sub media pentru vârstă și sex. În interpretarea rezultatelor, *dual energy x-ray photon absorptiometry scans* este importantă pentru uzul pediatric și nu pentru adult.

BMD (densitatea minerală osoasă) scăzută la copiii cu JIA, a fost asociată cu o boală severă la o vârstă tânără, cu IMC (*indexul de masă corporală*) scăzut, *lower lean body mass* (masa corporală slabă scăzută), scăderea aportului de calciu și vitamina D și scăderea activității fizice. Reducerea nivelului activității fizice s-a demonstrat că se corelează cu osteopenia (Lovell și colab, 1993) și până la 5,6% din pacientele adolescente de sex feminin cu JIA au fost găsite a fi osteopenice pe baza BMD (*bone mineral density* – densitate minerală osoasă) a coloanei vertebrale lombare. Este nesigur dacă diminuarea BMD este secundară creșterii rezorbției osoase sau scăderii formării osoase (Henderson și colab, 2000). IL-1, care este crescută în cursul perioadei de activitate a bolii, stimulează activitatea osteoclastelor (Lipnick și colab, 1993) și un studiu concluzionează că insuficiența procesului de creștere a scheletului este rezultatul deprimării formării, mai degrabă decât al creșterii resorbției osoase (Pepmueller și colab, 1996). Roth și colab (2004) consideră că anomalia musculoscheletică importantă în JIA constă în diminuarea masei și forței musculare, ce determină o geometrie anormală osoasă care poate predispune pacientul la fracturi. La foarte mulți copii cu JIA, BMD (densitatea minerală osoasă) și conținutul mineral osos sunt sub normele pentru copii pre- și postpubertari (Pepmueller și colab, 1996; Henderson și colab, 2000; Roth și colab, 2004). Densitatea minerală osoasă și măsurătorile regionale, în special la fetele postpubertare cu JIA, sunt semnificativ diferite față de cazurile control (Pepmueller și colab, 1996; Hop și colab, 1991). Pacienții cu JIA activă sunt cu risc crescut în cursul creșterii efortului fizic la pubertate, deoarece ei pot să nu reușească să atingă creșterea normală a masei osoase (Rabinovich, 2002; Cassidy, 1999).

Cea mai bună cale de a preveni aceste complicații este controlul activității bolii, încurajarea unui aport adecvat caloric și de calciu și promovarea activității fizice. La pacienții ce primesc o terapie cu corticosteroizi pe cale orală trebuie să li se suplimenteze de la începutul curei de corticosteroizi o doză de 1200-1500 mg de calciu și 400 unități de vitamină D (Rabinovich, 2002; Cassidy, 1999). Utilizarea de bisfosfonați trebuie să fie luată în considerare la pacienții care dezvoltă osteoporoză, deși există „neliniști” privind siguranța/securitatea la acești agenți la copil.

V. CONSIDERAȚII SPECIALE

1. Considerații psihosociale

Huguyen și colab (2000) au constatat că pacienții copii cu JIA nu diferă de copiii sănătoși în ceea ce privește autoconsiderația, motivația de succes și teama de insucces și înfățișarea fizică. Aproape niciunul din pacienții cu JIA nu prezintă semne de depresie; în mod contrar sunt studii care demonstrează prezența depresiei la aproximativ 5% din pacienții cu JIA (Schanberg și colab, 2003). Schanberg și colab (2003) au constatat, de asemenea, anxietate psihosocială corelată cu creșterea frecvenței și intensității durerii și oboselii, la aproximativ 10% din pacienți.

Durerea este un factor major ce afectează capacitatea pacienților cu JIA de a îndeplini activități curente, zilnic, de participare zilnică la școală și la activitățile recreative. Copiii cu formă poliarticulară de JIA acuză dureri ușoare sau moderate mai multe zile, iar durerea și rigiditatea determină o creștere a absenteismului școlar și participarea mai scăzută la activitățile sociale (Huygen și colab, 2000). Până la 27% din pacienții cu JIA formă poliarticulară au o limitare a activității școlare, în special a educației fizice (Bowyer și colab, 2000). 74% din pacienți cu una sau nici o zi fără dureri în decurs de urmărire de 2 luni, apreciază durerea la un nivel care interferă cu capacitatea lor de concentrare și cu limitarea activităților efectuate. Reducerea durerii și asistarea educației fizice sunt considerați ca factori predictivi favorabili la pacienții cu JIA (Sällfors și colab, 1993). În comparație cu copiii sănătoși, pacienții cu JIA cu forme ușor sau moderat active au o activitate fizică semnificativ mai redusă și o perioadă de somn semnificativ mai crescută (Henderson și colab, 2000; Henderson și colab, 1995). Deoarece gradul durerii nu este necesar să corespundă cu gradul procesului inflamator, tratamentul durerii și inflamației trebuie să fie efectuat separat. Managementul durerii cognitiv-comportamentale s-a demonstrat a fi tratamentul eficient pentru dureri (Walco și colab, 1992; Ilowite și colab, 1992).

2. Incapacitatea/Invaliditatea

Pe baza scorului CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*), s-a demonstrat că pacienții cu JIA poliarticulară prezintă o limitare funcțională ușoară sau moderată și o creștere a incapacității funcționale corelată cu creșterea durerii și contracturii/rigidității zilnice (Schanberg și colab, 2003). Un alt studiu demonstrează că pacienții cu JIA au cele mai mari dificultăți la apucare/prindere, la îmbrăcare și la o serie de activități (Sällfors și colab, 1993). Clasificarea Steinbrocker (1949) a fost folosită pentru evaluarea evoluției funcționale în JIA. Fetele au un risc de 2,5 ori mai

mare (intervalul de încredere/confidență – IC = 95%, 1,1-5,4), pacienții cu formă poliarticulară de JIA au un risc de 5,5 ori mai mare (IC = 95%, 1,6-9,8) fiind clasificați în clasele II-IV Steinbrocker (1949). Bazati pe această clasificare, pacienții cu JIA non-oligoarticulară au o limitare funcțională semnificativă, în afara școlii. 12% din pacienții cu JIA forma poliarticulară și 30% din pacienții cu SOJIA (artrita idiopatică juvenilă cu debut sistemic) sunt în clasa a III-a sau a IV-a (Bowyer și colab, 2003) în clasificarea Steinbrocker.

VI. EVOLUȚIA ADULȚILOR CU JIA

O serie de studii au evidențiat că 9% până la 83% din pacienții cu JIA urmăriți până la 37 de ani aveau boală care a persistat în perioada de adult, iar 14-48% din pacienți (31% global) aveau o evoluție funcțională nefavorabilă, fiind clasificați în clasa a III-a sau a IV-a Steinbrocker. Durata bolii, boala poliarticulară și tratamentul sistemic cu corticosteroizi sunt factori importanți în determinarea evoluției bolii (Zak și colab, 2000). Pacienții cu JIA-poliarticulară FR-pozitiv aveau o evoluție proastă; ei erau predominant de sex feminin cu debut în perioada adolescenței. Ei au necesitat o asistență semnificativă, în ceea ce privește igiena, îmbrăcatul și îndatoririle familiale (David și colab, 1994). Foster și colab (2003) au constatat că din 85 de pacienți adulți, care au fost diagnosticați cu JIA, 39% continuau să aibă o boală activă. Într-un studiu, dintre pacienții cu JIA cu durata bolii peste 10 ani, 28% prezentau depresie (7% – ușoară, 21% moderată-severă). Depresia se corelează cu incapacitatea și persistența bolii active (David și colab, 1994). 30% din pacienți nu au putut să facă studii superioare, iar 21% au primit o înaltă educație. 30% din pacienți erau șomeri și ei au considerat că această situație s-a datorat bolii (David și colab, 1994). Până la 72% din pacienți – cu formă oligoarticulară primar extensivă, cu formă poliarticulară și cu artrită idiopatică juvenilă cu debut sistemic – au necesitat intervenții chirurgicale legate de JIA (Zak și colab, 2000; David și colab, 1994). Pacienții cu FR-pozitiv au avut cel mai mare număr de intervenții chirurgicale ce au constat în înlocuirea articulațiilor afectate (David și colab, 1994).

Rata de mortalitate, bazată pe date raportate din SUA și Canada este de 0,29/100 pacienți. Cele mai multe decese au fost raportate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă cu debut sistemic SOJIA (Walace și colab, 1991).

VII. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul de JIA se bazează pe identificarea cauzei, după excluderea a o serie de alte cauze posibile

printr-o anamneză efectuată cu grijă, asociată cu un minuțios examen clinic și cu o serie de examene paraclinice (radiografice și teste de laborator). Semnele clinice importante cum ar fi manifestările sistemice ce preced infecția, durata febrei, *rash*-ul și caracteristicile artritei sunt utile în diferențierea JIA de alte cauze de artrită (Popescu V, 1999).

Diagnosticul diferențial al artritei acute include o serie de entități, din cadrul larg al artritelor reactive, bolilor inflamatorii, infecțiilor, bolilor sistemice, malignităților și traumatismelor (tabelul 5).

Poate fi uneori dificil de diferențiat SOJIA (artrita idiopatică juvenilă cu debut sistemic) și JIA poliarticulară de alte cauze de boli sistemice cu poliartrită, cum ar fi reumatismul articular acut (*acute rheumatic fever*) și alte vasculite și boli reumatice sistemice.

Reumatismul articular acut determină, în mod clasic, artrită migratorie spre deosebire de artrita asociată din JIA. Febra în SOJIA este mult mai „înaltă” ca aspect și de durată mai lungă. Pacienții cu JIA nu au niciodată eritem supraadăugat care este, în schimb, destul de

comun în reumatismul articular acut. Participarea endocardică sugerează puternic un RAA (*reumatism articular acut*), dar pericardita poate apărea atât în RAA cât și în JIA.

Sarcoidoza este o boală granulomatoasă cronică, necazeificantă, neobișnuită la copii, ce se manifestă prin febră, artrită, uveită, *rash* și boală pulmonară. Artrita este caracterizată prin hipertrofie sinovială substanțială și chisturi sinoviale asociate, în special la pumni și glezne. Uveita, fie anterioară, fie posterioară este granulomatoasă și nodulară, cu formarea de precipitate grosolane de keratină. Eruptia maculară fixă se deosebește de *rash*-ul trecător din SOJIA (Cimaz și colab, 2002).

Alte boli reumatice multisistemice pot fi diferențiate de JIA prin manifestările clinice și datele de laborator specifice.

Lupusul eritematos sistemic (LES) se prezintă, în mod obișnuit, la adolescență, cu febră și poliartrită neerozivă, dureroasă ce afectează articulațiile mari și mici (Klein-Gittelman și colab, 2002). Titrul AAN poate fi pozitiv în LES și în JIA poliarticulară și oligoarticulară, iar LES și SOJIA pot să se manifeste prin poliserozită cu febră, dar și prin hepatosplenomegalie și limfadenopatie; eritemul malar, nefrita, pancitopenia autoimună, hipocomplementia și prezența de autoanticorpi anti-ADN și alți autoanticorpi, sunt unici în LES.

Pacienții cu *scleroză sistemică* și *dermatomiozită* pot avea poliartrită ușoară, simetrică, precoce, dar diagnosticul devine evident odată cu progresia simptomelor. Pacienții cu scleroză sistemică pot prezenta o limitare a gradului de mobilitate, secundar modificărilor sclerotice ale tegumentelor, care trebuie distinse de cele din artritele inflamatorii.

Numeroase cauze de oligoartrită este necesar să fie excluse anterior efectuării diagnosticului de JIA formă oligoarticulară. În cele mai multe cazuri, diferențierea poate fi făcută pe baza anamnezei (istoric de infecții și artrită cu durată sub 6 săptămâni). *Artrita septică* poate fi exclusă la orice pacient cu debut acut cu febră, dureri articulare severe și cu o articulație tumefiată, caldă, eritematoasă, asociată cu reactanți de fază acută crescuți. Lichidul sinovial trebuie examinat (frotiu, culturi), iar tratamentul cu antibiotice trebuie să fie început imediat, deoarece artrita septică poate conduce rapid la distrucție articulară. *Sacroileita și discita bacteriană* sunt mult mai rare și mai „ silențioase” clinic. Pacienții cu *artrită gonococică* pot prezenta manifestări sistemice (febră, frisoane) și *rash* în asociere cu artrită și tenosinovită, în special la nivelul articulațiilor pumnului și gleznelor. Este important ca pediatrul să obțină un istoric de contact sexual, preferabil în absența părinților.

Tabelul 5

Diagnosticul diferențial al artritelor (După Weiss și Ilowite, 2005)

<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reactive Postenterice Sindromul Reiter Reumatismul articular acut (<i>Rheumatic fever</i>) Poststreptococic • Artrite inflamatorii Artrită idiopatică juvenilă (JIA = <i>juvenile idiopathic arthritis</i>) Boala intestinală inflamatorie Sarcoidoza • Artrite infecțioase Artrita septică Osteomielite Boala Lyme Artrita virală Sacroileita bacteriană Discita • Artrite sistemice Boala Kawasaki Boala Behçet Purpura Henoch-Schönlein Boala serului Lupusul eritematos sistemic Dermatomiozita Scleroza sistemică progresivă • Artrite în cadrul malignităților Leucemia Neuroblastomul Tumori osoase maligne <ul style="list-style-type: none"> – Osteosarcom – Sarcom Ewing – Rabdomiosarcom • Artrite în cadrul tumorilor benigne Osteomul osteoid Osteoblastomul • Artrite traumatice Accidentale Non-accidentale

Artrita reactivă este o artrită acută, sterilă, auto-inflamatorie, ce poate fi determinată prin *reactivitate încrucișată (cross-reactivity)* mediată prin antigene (*molecular mimicry*) față de celulele T sau B. *Artrita reactivă postenterică* trebuie pusă în discuție la orice copil cu gastroenterită și artrită a marilor articulații de la nivelul extremităților inferioare. *Sindromul Reiter**, artrită reactivă postenterică asociată cu manifestări extra-articulare (conjunctivită și uretrită) constituie o entitate asociată cu prezența antigenului de histocompatibilitate HLA-B₂₇ (Petty și colab, 1986). Pacienții cu febră, artrită și o infecție streptococică precedentă care nu îndeplinesc criteriile Jones de RAA (*rheumatic fever*) pot fi diagnosticați ca având *artrită reactivă poststreptococică*.

Boala Lyme, determinată de *Borrelia burgdorferi*, este o problemă majoră de sănătate în ariile endemice (Szer și colab, 1991). Artrita este o manifestare tardivă a bolii, dar boala poate fi prezentă, deoarece mușcătura/înțepătura făcută de căpușele *Ixodes* determină un eritem care se extinde periferic, în formă inelară, urmat de alte multiple eriteme inelare, la care se asociază febră, cefalee, rigiditatea cepei și artralgiile migratorii (stadiul I al bolii). În stadiul al-II-lea al bolii se asociază manifestări cardiace (bloc atrioventricular, pericardită) și manifestări neurologice (în 15% din cazuri) cu meningită, afectarea nervilor cranieni, neuropatie periferică, radiculopatii, mielită transversă. Stadiul al III-lea al bolii este dominat de atacuri recurente de artrită, ce afectează articulațiile mari. Diagnosticul este confirmat prin teste serologice (ELISA și evaluare *immunoblot*).

Numeroase virusuri pot fi la originea unei artrite; în acest cadru sunt incluse: *parvovirusul B₁₉*, *virusul hepatitei B*, *rubeolic*, *varicelos*, *herpesvirus*, *small pox* și *HIV*. Identificarea acestor entități trebuie întotdeauna luată în considerație.

Artrita din *boala Kawasaki*, prezentă de obicei în cursul fazii subacute a maladiei, este, în mod obișnuit, localizată la genunchi și glezne, deși și articulațiile mici ale mâinilor pot fi afectate. Artrita din boala Kawasaki poate fi asociată cu febră persistentă (peste 5 zile), congestie conjunctivală, modificări ale mucoasei bucale, erupția eritematoasă, tumefacția mâinilor și picioarelor, urmată de descuamație palmo-plantară, adenopatie cervicală și o evoluție prelungită, în cursul căreia apar frecvent (în 70% din cazuri) complicații cardiovasculare (miocardită, pericardită, vasculite diverse, anevrisme coronariene). Artrita asociată cu descuamație și edeme subcutanate ale mâinilor și picioarelor se diferențiază de cele din SOJIA; uneori aceste diferențieri sunt estompate (Weiss și Ilowite, 2005).

Când artrita din *purpura Henoch-Schönlein* precede purpura, nefrita sau manifestările abdominale, diagnosticul poate fi dificil. În purpura Henoch-Schönlein, artrita rar se manifestă prin prezența unui „revărsat” sinovial și inflamația este, mult mai probabil, periarticulară. O serie de alte entități caracterizate prin artralgiile sau mialgiile pot fi în mod eronat diagnosticate ca JIA. Prezența de dureri osoase și sensibilitate osoasă trebuie să facă suspiciunea unei *malignități* care stă la baza manifestărilor citate. Prezența unei discrepanțe între numărul trombocitelor și VSH (ex: relativă trombocitopenie) poate constitui o *cheie* a diagnosticului (Cabral și colab, 1999). Durerea nocturnă și febra de grad scăzut trebuie să conducă, de asemenea, la *suspiciunea unei malignități*. Copiii cu hipermobilitate generalizată acuză predominant dureri articulare care apar seara și, adesea, la trezirea din somn, fără asocierea de tumefacție sau rigiditate dimineța, contrar față de JIA. Sindroamele de suprasolicitare ca sindromul patello-femoral și *boala Osgood-Schlatter* sunt comune la adolescenții ce acuză dureri la nivelul genunchilor, exacerbate de exerciții (efort fizic).

Fibromialgia și *distrofia simpatică reflexă* sunt sindroame dureroase cronice cu debut în copilăria tardivă și adolescență. Durerea musculo-scheletică fără artrită este o manifestare predominantă. Aceste manifestări nu sunt inflamatorii și diagnosticul este suspectat dacă pacientul prezintă o sinovită evidentă.

VIII. TRATAMENT

Obiectivele tratamentului JIA includ controlul durerii și inflamației, conservarea funcției și promovarea creșterii normale, dezvoltării generale și a unei vieți bune. În ultimii câțiva ani, au fost efectuate remarcabile progrese în tratamentul JIA odată cu apariția a noi agenți medicamentoși care influențează favorabil JIA și a unei terapii biologice.

1. Modalități terapeutice

- *Terapia fizică și ocupațională*

Terapia fizică și ocupațională sunt importante măsuri asociate terapiei medicamentoase deoarece mențin și ameliorează gradul de mișcare, tonusul muscular și abilitatea pacienților în activitatea zilnică. Atelele sunt utile în prevenirea contracturilor și în ameliorarea gradului mișcării. Artroplastia poate fi necesară la pacienții cu deformații severe.

2. Medicația antiinflamatoare nesteroidiană

Tratamentul inițial al celor mai mulți pacienți cu JIA include injecțiile intra-articulare cu corticosteroizi

* Denumirea de sindrom Reiter s-a propus să fie scoasă din dicționarele medicale deoarece autorul – Reiter a fost declarat criminal de război nazist (Panush și colab, 2003).

cu acțiune de lungă durată și medicația antiinflamatorie non-steroidiană (figura 1).

Controlul durerii și inflamației cu medicația antiinflamatorie non-steroidiană este efectuat timp de 4-8 săptămâni anterior debutului tratamentului cu o medicație de linia a doua. *Naproxenul* (15-20 mg/kg, divizat în 2 doze zilnice; doză maximă: 500 mg de 2 ori pe zi), *tolmentinul* (20-30 mg/kg, divizat în 3 doze pe zi; doza maximă: 600 mg în prize pe zi), *diclofenacul* (2-3 mg/kg, divizat în 3 doze pe zi; doza maximă: 50 mg de 3 ori pe zi) și *ibuprofenul* (40 mg/kg, divizat în 3 doze pe zi; doza maximă: 800 mg de 3 ori pe zi) sunt în mod obișnuit utilizate, și sunt, de obicei, bine tolerate, cu un ușor discomfort gastro-intestinal. Alegerea medicamentului antiinflamator non-steroidian se poate baza pe gustul medicamentului și pe avantajele date de regimul medical al repartiției dozelor. *Naproxenul* este prescris foarte frecvent, dar trebuie utilizat cu precauție la copiii blonzi, deoarece aceștia pot dezvolta *pseudoporfiria cutanea tarda*, un rash fotosensibil cu cicatrice (Lang și colab, 1994). *Indometacina* (1-2 mg/kg, doza maximă: 200 mg/zi) este o medicație antiinflamatorie adecvată, utilizată în mod curent în terapia artritei juvenile idiopatice asociată cu entezite (ERA) și în artrita idiopatică juvenilă cu debut sistemic (SOJIA). Când se recomandă indometacină, pacienții trebuie să fie informați despre posibilitatea unor reacții adverse (cefalee, dificultăți de concentrare și tulburări gastrointestinale – Ilowite, 2000).

Inhibitorii ciclo-oxygenazei (COX)-2 inhibitors (ex: celecoxib) inhibă selectiv enzima COX-2, permițând continuarea producerii de COX-1 și determinând o scădere a incidenței efectelor adverse gastrointestinale la adulți. Deși complicațiile gastrointestinale sunt rare la copiii tratați cu antiinflamatoare nonsteroidiene, inhibitorii COX-2 pot fi utili la populații selectate, în special la copiii care au prezentat simptome gastrointestinale semnificative (Keenan și colab, 1995; Len și colab, 1999; Mulberg și colab, 1993). În prezent se efectuează studii pentru evaluarea eficacității și farmacocineticii inhibitorilor COX-2 la copil. O creștere a incidenței evenimentelor cardiovasculare, în special a insuficienței cardiace congestive, a fost constatată la pacienții ce au luat rofecoxib, și mai recent, celecoxib (Mamdani și colab, 2004). Mecanismul prin care inhibitorii COX-2 cresc riscul cardiovascular poate fi, în parte, absența inhibiției producerii de prostaglandină în trombocite, care ar putea inhiba funcția lor și astfel ar facilita producerea de tromboze. Creșterea riscului poate fi legat, de asemenea de retenția de sodiu și apă și de creșterea presiunii sanguine (Krum și colab, 2004). Sunt unele date care demonstrează că sodium/naproxen și celecoxibul pot fi cardioprotectori relativi (Krum și colab, 2004; Weir și colab, 2003), dar alte studii mai recente sugerează că la unele populații naproxenul poate prezenta toxicitate cardiovasculară. Sunt necesare studii, în continuare, pentru a determina dacă toxicitatea cardiovasculară

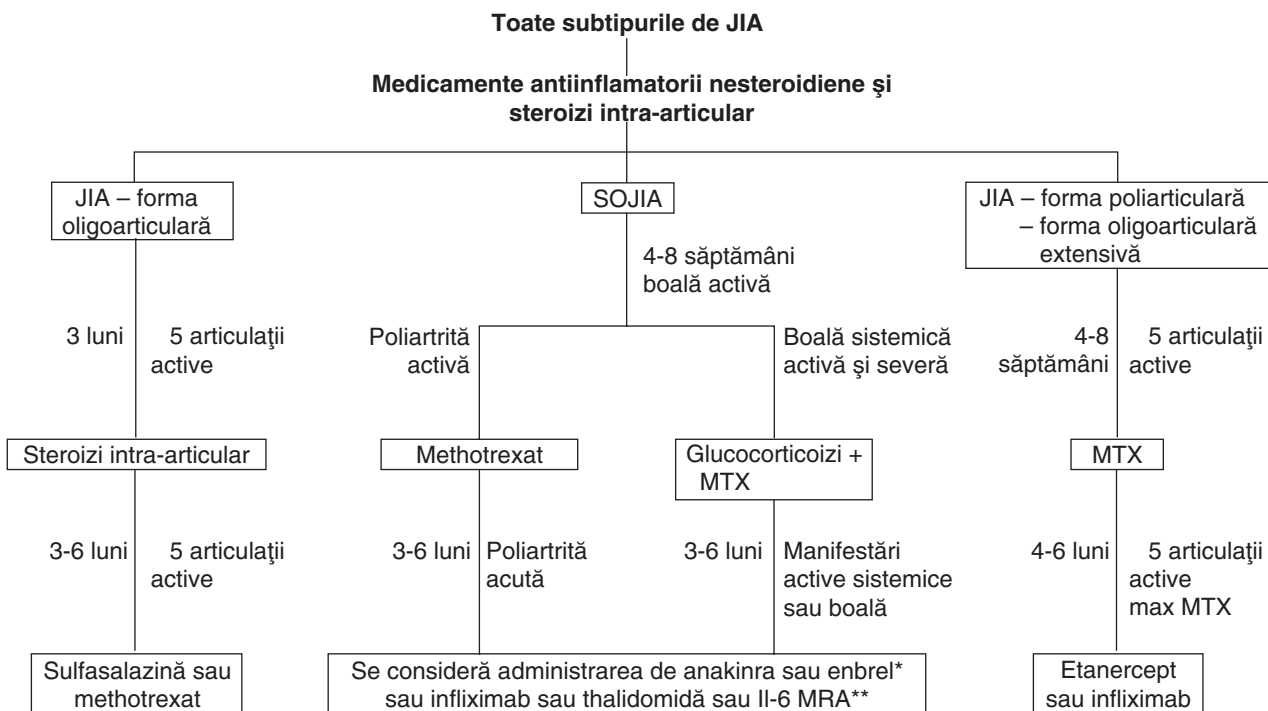


Figura 1

Algoritm al tratamentului sugerat în JIA.

*enbrel = etanercept; **Il-6 MRA = humanized anti-interleukin-6 receptor antibody

este un efect al tuturor inhibitorilor COX-2 sau al tuturor inflamatoarelor non-steroidiene (Weiss și Ilowite, 2005).

3. Glucocorticoizii

Glucocorticoizii sunt medicamente anti-inflamatorii eficiente care trebuie utilizate judicios la pacienții cu artrită deoarece efectele adverse ale acestora includ manifestări de tipul aspectului cushingoid, hiperglicemiei, imunosupresiei, cataractei și glaucomului, supresia medulo-suprarenalei, ulcerul peptic, dislipoproteinemia, hipertensiunea arterială, necroză avasculară osoasă și tulburări ale SNC. Deși glucocorticoizii sunt principalul punct de sprijin al tratamentului pentru controlul manifestărilor sistemice severe din SOJIA, utilizarea lor la pacienții cu JIA, formă poliarticulară trebuie limitată la pacienții cu dureri extreme și limitare funcțională a mobilității, în timp ce se așteaptă ca o medicație de linia a doua să-și demonstreze un oarecare efect (Milojevic și colab, 2002). În rare situații, metilprednisolonul în puls-terapie (30 mg/kg, maximum 1 g) este utilizat în tratamentul pacienților cu SOJIA care nu au răspuns la glucocorticoizii pe cale orală. Odată boala ameliorată, steroizii trebuie să fie scăzuți progresiv, cât mai rapid posibil (sau utilizați la cea mai redusă doză care controlează simptomele). Tratamentul prin injecții intraarticulare cu corticosteroizi cu acțiune prelungită constituie o metodă eficientă de tratament al artritelor, interval în care sunt minimalizate efectele adverse sistemice prin medicația orală. Triamcinolonul hexacetonid (10-40 mg/articulație sau 1-2 mg/kg/articulație) este în mod obișnuit utilizat și s-a demonstrat că determină ameliorarea semnelor și simptomelor artritei, anomaliilor de creștere și tulburărilor de mers care pot dura de mai multe luni (Eberhard și colab, 2004; Brostrom și colab, 2004; Zulian și colab, 2004). Efectele adverse pot include infecția, modificările atrofile ale tegumentelor la locul injecțiilor și calcificările asimptomatice pe radiografii (Milojevic și colab, 2002). Injecțiile pot fi efectuate fără risc la interval de 3 luni, dar aceeași articulație ar trebui să nu fie injectată de mai mult de 3 ori pe an.

4. Agenți antireumatici ce atenuază boala/medicația remisivă

Agenții antireumatici ce atenuază JIA includ: sulfasalazina, metotrexatul și etanerceptul. Alți agenți antireumatici ca hidroxiclorochina, D-penicilamina și auranofinul nu și-au demonstrat eficacitatea în probe dublu-orb, placebo-control (Milojevic și colab, 2002). Preparatele orale sau intramusculare cu aur sunt rar utilizate în JIA deoarece rata de răspuns slabă și incidența de toxicitate crescută s-a demonstrat în comparație cu metotrexatul și alți agenți antireumatici. Pa-

cienții cu SOJIA au prezentat o ameliorare cu tratamentul lunar cu cliclofosamidă i.v. și imunoglobuline i.v.

- *Sulfasalazina*

Sulfasalazina (20-30 mg/kg/zi) s-a demonstrat mai eficientă decât *placebo* în controlul artritei și ameliorarea parametrilor paraclinici în *studii dublu-orb* și *placebo-control* (van Rossum și colab, 1998). Sulfasalazina este utilizată obișnuit în tratamentul JIA oligoarticulară și spondiloartropatiile HLA-B27, deși un recent studiu nu a demonstrat eficacitatea sa (Burgos-Vargas și colab, 2002). Folosirea sa, totuși, este limitată la efecte adverse ca cefaleea, *rash*-ul, toxicitatea gastrointestinală, imunosupresia și hipoimunoglobulinemia. Hemograma și transaminazele hepatice trebuie efectuate înainte de debutul tratamentului și monitorizate la interval de 2 săptămâni, în cursul primelor 3 luni, lunar în următoarele 3 luni și la 3 luni după aceea (Milojevic și colab, 2002).

- *Metotrexatul (MTX)*

MTX, antagonist al folatului, este agentul medicamentos de linia a doua, cel mai frecvent utilizat în JIA (Cron și colab, 1999), în particular în forma poliarticulară și în forma cu debut sistemic (SOJIA). Peste 80% din pacienții cu JIA prezintă un oarecare răspuns clinic la MTX și o serie de studii sugerează o întârziere a progresiei radiografice a leziunilor sub tratament. Pacienții cu formă oligoarticulară extensivă de JIA răspund cel mai bine la MTX; pacienții cu SOJIA nu răspund tot așa de bine la acest agent medicamentos (Ilowite, 2002).

MTX este tolerat destul de bine de copiii ce primesc doze de 0,3 mg/kg/săptămână la debut și în continuare doze mai mari – 1 mg/kg/doză (nu mai mare de 25 mg/săptămână pe cale orală sau 15 mg/m² subcutanat, până la un maximum de 50 mg/săptămână).

MTX pe cale subcutanată poate fi mult mai eficient decât pe cale orală, dar pare să se mențină în platou ca eficacitate, la doza de 15 mg/m² (Ruperto și colab, 2002; Alsufyani și colab, 2004). Toxicitatea gastrointestinală este cea mai comună reacție adversă, ce apare la 13% din pacienți (Weiss și Ilowite, 2005). Efectele adverse adiționale descrise după administrarea de MTX includ, de asemenea, hepatotoxicitatea, ulcerațiile mucoase orale, teratogenicitatea, imunosupresia, boala pulmonară, pancitopenia și o creștere a riscului de malignitate limfoproliferativă (Giannini și colab, 1993). Boala pulmonară este rară la populația pediatrică; există cazuri, care nu au fost convingătoare, de limfoame determinate de MTX la pacienții cu JIA. Suplimentarea cu acid folic s-a demonstrat că nu micșorează reacțiile adverse gastrointestinale și cutaneo-mucoase, fără însă să modifice efectele terapeutice ale MTX (Hunt și colab, 1997). Enzimele hepatice

și hemograma trebuie să fie monitorizate la fiecare 1-2 luni, deși boala hepatică severă, ireversibilă este rară la copii (Passo și colab, 1998). MTX trebuie oprit dacă enzimele hepatice depășesc de trei ori normalul. Pacienții trebuie sfătuiți să nu facă vaccinări cu virusuri vii datorită unor efecte imunosupresoare posibile ale MTX. Pacienții cu JIA în remisiune de 1 an pot gradual să întrerupă MTX pentru reducerea potențială a toxicității pe termen lung al acestui medicament.

- *Leflunomid*

Leflunomid, agent imunosupresor, care inhibă reversibil *de novo* sinteza pirimidinei, este recomandat în terapia artritei reumatoide a adultului, iar în prezent este studiat și în terapia JIA. Rezultatele preliminare publicate demonstrează o eficacitate a sa similară cu aceea a MTX (Silverman și colab, 2004). Efectele sale adverse includ diareea, creșterea valorii enzimelor hepatice, anomalii cutaneo-mucoase și teratogenicitate (Ilowite, 2002).

5. Agenți biologici/medicația remisivă biologică

Agenții biologici, ce includ:

- inhibitorii TNF- *etanercept*, *infliximab*, *adalimumab*;
- anticorpii monoclonali anti-receptor de *Il-1* (*anakinra*);
- *rituximab*, depletor al celulelor β (*β -cell depleter rituximab*)

Au îmbunătățit „arsenalul” terapeutic al pacienților cu artrită reumatoidă și artrită idiopatică juvenilă. Toate au un risc de imunosupresie, situație care recomandă ca vaccinurile cu virus viu să fie relativ contraindicate. Au fost raportate cazuri de reactivare a tuberculozei la pacienții care au primit inhibitori ai TNF; de aceea reacția negativă la tuberculină (PPD) trebuie demonstrată la debutul terapiei cu acești agenți biologici. Dacă reacția PPD este pozitivă, pacientul trebuie tratat cu hidrazida acidului izonicotinic cel puțin o lună anterior începerii terapiei cu un agent biologic.

- *Etanercept*

Creșterea nivelului TNF-a și receptorului TNF solubil sunt constatate în serul sanguin al pacientului cu JIA. În plus, acești pacienți au, de asemenea, niveluri crescute ale TNF-a în lichidul sinovial (Eberhard și colab, 1994). *Etanerceptul* prin legarea sa cu TNF- α în circulație previne interacțiunea acestora cu receptorii săi de pe suprafața celulară, împiedicând astfel activarea celulară și perpetuarea cascadei inflamației. *Etanerceptul* s-a demonstrat a fi eficient în studii *dublu-orb* și *placebo-controlled* la pacienții cu JRA cu evoluție poliarticulară care nu au răspuns sau au prezentat intoleranță la MTX; la aceștia, *etanerceptul* a fost eficient în controlul durerii și tumefacției articulare, precum și în ameliorarea parametrilor

paraclinici (Lovell și colab, 2000). S-a evidențiat, de asemenea, că *etanercept* întârzie evoluția radiologică progresivă a bolii (Lovell și colab, 2000). Aproximativ $\frac{3}{4}$ din pacienții care nu au răspuns adecvat la MTX pot avea un răspuns bun la *etanercept*. După 2 ani de urmărire clinică, pacienții din studiul efectuat de Lovell și colab (2003) continuă să prezinte un excelent răspuns. Date preliminare asupra *etanercept-ului* în combinație cu MTX sau sulfasalazină (agenți din grupul DMARDs – *disease-modifying antirheumatic agents*) au demonstrat o bună toleranță (Haapasaari și colab, 2002) și eficiență în JIA refractară la alte terapii.

Etanercept, 0,4 mg/kg (maximum 25 mg), administrat subcutanat de 2 ori pe săptămână, are un răspuns remarcabil și este foarte recomandat la pacienții cu JIA oligoarticulară extensivă și JIA poliarticulară, care nu au răspuns la antiinflamatoarele non-steroidiene și la MTX. Părinții și, posibil, pacienții adolescenți sunt instruiți în ceea ce privește administrarea *etanercept-ului* în injecții, în condițiile unei tehnici aseptice.

Etanercept a fost bine tolerat și nu s-a constatat nici o creștere a incidenței infecției în studiile clinice *placebo-controlled* (Weiss și Ilowite, 2005). Cele mai comune reacții adverse au fost reacțiile locale la injecții (39%) și infecțiile de tract respirator superior (35%); mai puțini pacienți au acuzat cefalee, rinită, simptome gastrointestinale și *rash* cutanat (Lovell și colab, 2000). Au fost raportate 3 cazuri de *infecție varicela-zoster*, unul din cazuri cu meningită aseptică (Lovell și colab, 2003). Este recomandabil ca cei care sunt susceptibili să facă varicelă să fie imunizați anterior (3 luni anterior debutului terapiei cu *etanercept*), dacă este posibil. Orice pacient susceptibil a fi expus la varicelă trebuie să fie tratat cu imunoglobulină varicelo-zoster și acyclovir la primul semn de infecție (Lovell și colab, 2003). Pacienților copii cu expunere clară la varicelă trebuie să li se întrerupă temporar terapia cu *etanercept* (Ilowite, 2002).

Deși *etanercept-ul* nu este în mod curent aprobat în JpsA (*artrita juvenilă psoriazică*) un studiu *dublu-orb*, *placebo-controlled* cu *etanercept* (25 mg subcutanat de 2 ori pe săptămână) la adulții cu PsA a demonstrat o remarcabilă ameliorare a artritei și manifestărilor cutanate (Mease, 2002). *Etanercept-ul* a fost, de asemenea, demonstrat ca promițător în terapia spondiloartropatiei la adulți.

- *Infliximab*

Infliximabul leagă atât TNF-alfa solubil cât și pe cel deja fixat pe membrana celulară. Pacienții adulți cu artrită reumatoidă sunt tratați cu *infliximab* în doză de 3-10 mg/kg, la debut (0), 2 săptămâni, 6 săptămâni, și apoi la fiecare 6-8 săptămâni. În prezent există date preliminare asupra dozelor, eficacității și farmacocineticii la pacienții pediatrici.

Într-un studiu recent, etanercept-ul și infliximab-ul, în combinație cu alți agenți antireumatici (sulfasalazină, MTX, D-penicilamină, auranofin, hidroxiclo-rochină) au fost găsiți a fi egali ca eficacitate în tratamentul pacienților cu artrită juvenilă psoriazică (JPsA), artrită poliarticulară și artrită juvenilă idiopatică cu debut sistemic (SOJIA).

Incidența efectelor adverse era mai mare și mai severă la grupul cu etanercept (Lahdenne și colab, 2003). Rezultatele unor studii *dublu-orb, placebo-controlled* au demonstrat eficacitatea la doza de 3 mg/kg și la doza de 6 mg/kg, cu ameliorarea securității pacienților la doza de 6 mg/kg. Sunt necesare, în continuare, studii care să evalueze beneficiile și riscurile la infliximab la pacienții cu JIA și JPsA (Lovell și colab, 2004).

- *Adalimumab*

Adalimumab este un compus anti-TNF-alfa cu cel mai lung timp de înjumătățire (12,4 zile), fiind considerat în prezent ca cel mai eficient agent biologic în JIA; se administrează pe cale subcutanată, la interval de 2 săptămâni, în doze de 0,9 mg/kg. Rezultatele unor studii recente *dublu-orb, placebo-controlled*, sugerează eficacitatea sa deosebită în JRA forma poliarticulară (Lovell și colab, 2004).

- *Anakinra*

Anakinra (anticorpi monoclonali anti-receptor de IL-1) este utilizat în JIA refractară la alte tratamente remisive (inclusiv la agenții anti-TNF), în monoterapie, în doze de 1,6-2,5 mg/kg sau 2,7 mg/kg subcutanat zilnic pe durate de 12 săptămâni (Henrickson și colab, 2005) sau de 11,5 luni (Punaro și colab, 2005). S-a dovedit eficient în 58% din pacienții cu JIA după 4 luni de terapie, având o eficiență mai mare (în 79%) la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă cu debut sistemic (SOJIA). Câteva studii au raportat fie cazuri izolate, fie grupuri mici de SOJIA care au răspuns favorabil (rapid și într-un grad înalt) la anakinra (Verbsky și colab, 2004; Hendrickson și colab, 2004; Irigoyen și colab, 2004; Pasquale și colab, 2004). Acest agent se dovedește a fi foarte eficient în subtipul de SOJIA al JIA.

- *Anticorpii anti-receptor de interleukină-6 (MRA)*

Există dovezi că SOJIA este, în parte, o boală mediată de IL-6. Într-un studiu efectuat pe pacienți cu SOJIA cu doze mari (8 mg/kg) de anticorpi anti-receptor de interleukină-6 (MRA) se notează o semnificativă ameliorare a criteriilor și indicilor de activitate a bolii în clasificarea ACR (*American College of Rheumatology*), în asociere cu o scădere a reactanților

de fază acută. MRA poate fi utilă la pacienții cu boală intractabilă care au primit corticosteroizi în doze înalte (Yokota, 2003; Choy, 2004).

6. Transplantul de celule stem autologe

Transplantul de celule stem autologe a fost considerat necesar în cazurile recalcitrante la terapia SOJIA. Remisiunea bolii *drug-free* a fost raportată, dar procedurile efectuate au fost însoțite de un risc crescut de mortalitate semnificativă, de obicei, prin sindromul de activare macrofagică (De Kleer și colab, 2004). Transplantul de celule stem trebuie efectuat numai în centre cu experiență, după ce alte metode terapeutice au eșuat (Ilowite, 2002).

7. Concluzii la terapia AJI

Toți pacienții cu JIA trebuie inițial să primească medicație anti-inflamatoare nesteroidiană și, dacă este necesar, trebuie să se ia în considerație și efectuarea injecțiilor intra-articulare cu corticosteroizi.

Pacienții cu JIA oligoarticulară persistentă au de obicei un răspuns bun și nu necesită alte intervenții. Pacienții cu boală poliarticulară beneficiază de o terapie agresivă cu MTX ce ameliorează funcția și previne prejudiciile permanente ale bolii. Injecțiile intra-articulare cu corticosteroizi sunt un bun adjuvant al terapiei. Pacienții cu JIA oligoarticulară extensivă și pacienții cu JPsA care nu răspund la prima linie de tratament trebuie tratați ca și pacienții cu JIA poliarticulară. Pacienții cu SOJIA, cu boală activă sistemică, pot necesita glucocorticoizi pe cale orală pentru rapida ameliorare/alinare a manifestărilor sistemice severe ce includ pericardita, anemia progresivă, malnutriția și febra persistentă. Metotrexatul trebuie să fie considerat în tratamentul bolii articulare ca și un agent de abandon al steroizilor. Sulfasalazina poate fi, în special, eficientă la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă asociată cu entezite, ca și la pacienții cu JIA oligoarticulară formă extensivă care nu răspund la antiinflamatoarele nosteroidiene.

În prezent, agenții biologici care au fost probați a fi eficienți în JIA sunt:

- *etanercept*-ul, care trebuie să fie utilizat la pacienții cu boală poliarticulară, care nu au răspuns la metotrexat și
- *anakinra* (anticorpi monoclonali anti-receptor IL-1) în forma sistemică de JIA.

Rezultate promițătoare în SOJIA par să ofere, cel puțin experimental, și anticorpii anti-receptor de IL-6.

BIBLIOGRAFIE

1. **Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB et al** – The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(10), 2708-2715.
2. **Alsufyami K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA et al** – The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol*, 2004, 31(1), 179-182.
3. **Ansell BM** – Juvenile spondylitis and related disorders. In: Moll JMH, editor: *Ankylosing spondylitis*. Edinburgh (UK), Churchill Livingstone, 1980, 120.
4. **Ansell BM, Bywaters EGL** – Alternate-day corticosteroids therapy in juvenile chronic polyarthritis. *J Rheumatol*, 1974, 1, 176-186.
5. **Barnes LA** – Nutrition and nutritional disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors: *Nelson textbook of pediatrics*, 105-147, WB Saunders, Philadelphia, 1992.
6. **Bechtold S, Ripperger P, Hafner R et al** – Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data on a controlled study. *J Pediatr*, 2003, 143, 512-519.
7. **Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC et al** – Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J Rheumatol*, 2003, 30, 394-400.
8. **Brostrom E, Hagelberg S, Haglund-Akerlind Y** – Effect of joint injections in children with JIA: evaluation by 3D-gait analysis. *Acta Paediatr*, 2004, 93(7), 906-910.
9. **Burgos-Vargas R, Petty RE** – Juvenile ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1992, 18(1), 123-142.
10. **Burgos-Vargas R, Vasquez-Mellado J, Pacheco-Tena C et al** – A 26 week randomized, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(10), 941-942.
11. **Cabral DA, Tucker LB** – Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*, 1995, 134(1), 53-57.
12. **Calabro JJ, Holgerson WB, Sompal GM et al** – Juvenile rheumatoid arthritis; a general review and report of 100 patients observed for 15 years. *Semin Arthritis Rheum*, 1970, 5, 257-298.
13. **Cassidy JT** – Abnormality in the distribution of immunoglobulin concentration in juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*, 1973, 52, 1931-1936.
14. **Cassidy JT** – Osteopenia and osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol*, 1999, 17(2), 245-250.
15. **Cassidy JT, Levinson JE, Bass JL et al** – A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1986, 29(2), 274-281.
16. **Choy E** – Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin North Am*, 2004, 30, 405-415.
17. **Cimaz R, Ansell BM** – Sarcoidosis in the pediatric age. *Clin Exp Rheum*, 2002, 20, 231-237.
18. **Cron RQ, Sharma S, Sherry DD** – Current treatment by United States and Canadian pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*, 1999, 26, 2036-2038.
19. **David J, Cooper C, Hickey L et al** – The functional and psychological outcomes of juvenile chronic arthritis in young adulthood. *Br J Rheumatol*, 1994, 33, 876-881.
20. **Davies UM, Jones J, Reeve J et al** – Juvenile rheumatoid arthritis: effects of disease activity and recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(2), 332-340.
21. **De Benedetti F, Massa M, Robbioni P et al** – Correlation of IL-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic JCA. *Arthritis Rheum*, 1991, 34, 1158-1163.
22. **De Kleer IM, Brinkman DM, Ferster A et al** – Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63, 1318-1326.
23. **Donn R, Alourfi Z, Zeggini E et al** – British Paediatric Rheumatology Study Group. A functional promoter haplotype of macrophage migration inhibitory factor in linked and associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(5), 1604-1610.
24. **Eberhard BA, Laxer RM, Andersson U et al** – Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, 1994, 96, 260-266.
25. **Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS et al** – A comparison of the intra-articular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in the treatment of children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2004, 31(12), 2507-2512.
26. **Foster HE, Marshall N, Myers A et al** – Outcome in adults with juvenile rheumatoid arthritis. A quality of life study. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(3), 768-775.
27. **Giannini EH, Cassidy JT** – Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Do the benefits outweigh the risks? *Drug Saf*, 1993, 9(5), 325-339.
28. **Grom AA** – Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum*, 2004, 50(3), 689-698.
29. **Grom AA, Passo MD** – Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*, 1996, 129(5), 630-632.
30. **Haapasari J, Kautiainen H, Hannula S et al** – Good results from combining etanercept to prevailing DMARD therapy in refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20(6), 867-870.
31. **Henderson CJ, Lovell DJ** – Nutritional aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1991, 17, 403-413.
32. **Henderson CJ, Lovell DJ, Specker BL et al** – Physical activity in children with juvenile rheumatoid arthritis: quantification and evaluation. *Arthritis Care Res*, 1995, 8(2), 114-119.
33. **Henderson CJ, Specker BL, Sierra RL et al** – Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis. Frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(3), 531-540.
34. **Hendrickson M** – Efficacy of anakinra in refractory systemic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(9), S438.
35. **Hendrickson M** – Sustained Efficacy of Anakinra in Refractory Systemic Arthritis Falling Etanercept. *Arthritis & Rheumatism*, 2005, 52, 583-684 (Abstr.)
36. **Henter JI, Arico M, Egeler RM et al** – HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH Study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(5), 342-347.
37. **Henter JI, Samuelson-Horne A, Arico M et al for Histiocyte Society** – Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*, 2002, 100(7), 2367-2373.
38. **Hop RJ, Degan JA, Gallagher JC et al** – Estimation of bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1991, 18, 1235-1239.
39. **Hunt PG, Rose CD, Mc Ilvain-Simpson G et al** – The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol*, 1997, 24, 2230-2232.
40. **Huygen ACJ, Kuis W, Sinnema G** – Psychological, behavioral and social adjustment in children and adolescents with juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59, 276-282.
41. **Ilowite NT** – Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*, 2002, 100, 109-115.
42. **Ilowite NT, Walco GA, Pochazchovsky R** – Pain assesment in juvenile rheumatoid arthritis. The relationship between pain intensity and degree of joint inflammation. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51, 343-344.
43. **Irigoyen PI, Olson J, Hom C et al** – Treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis with anakinra. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(9), S 437.
44. **Isdale IC, Bywaters EGL** – The rash of rheumatoid arthritis and Still's disease. *QJ Med*, 1956, 99, 377-387.
45. **Keenan GF, Giannini EH, Athreya BH** – Clinically significant gastropathy associated with nonsteroid antiinflammatory drug use in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1995, 22(6), 1149-1151.
46. **Klein-Gitteman M, Reiff A, Silverman ED** – Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28(3), 561-577.
47. **Knops N, Wulffraat N, Lodder S et al** – Resting energy expenditure and nutritional status in children with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1999, 26, 2039-2043.
48. **Krum H, Liew D, Aw J et al** – Cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2-inhibitors. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2004, 2(2), 265-270.
49. **Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V** – Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(3), 245-247.
50. **Lang BA, Finlayson LA** – Naproxen-induced pseudo-porphyrria in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*, 1994, 124, 639-642.

51. Lang BA, Shore A – A review of current concepts on the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1990, 17(Suppl 21), 1-15.
52. Len C, Hilario MO, Kawakami E et al – Gastrointestinal lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46(26), 991-996.
53. Lipnick RN, Vieira NE, Stuff JE et al – Calcium absorption and metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis assessed using stable isotopes. *J Rheumatol*, 1993, 20(7), 1196-1200.
54. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al – Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000, 342, 763-769.
55. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al – Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Interim results from an ongoing multicenter, open label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(1), 218-226.
56. Lovell DJ, Henderson CJ, Cawkwell G et al – Bone mineral content in juvenile rheumatoid arthritis and healthy controls (abstract). *Arthritis Rheum*, 1993, 36(Suppl 9), S171.
57. Lovell DJ, Ruperto N, Cuttita R et al – Randomized trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Presented at the American College of Rheumatology Annual Meeting, San Antonio, TX, October 16-21, 2004.
58. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al – Preliminary data from the study of adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(Suppl), S436.
59. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS et al – Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcome in elderly patients: a population based cohort study. *Lancet*, 2004, 363(9423), 1751-1756.
60. Mangee H, Kenzian H, Gallisti S et al – Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, 2, 211-220.
61. Mangee H, Schauenstein K – Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Cytokine*, 1998, 10(6), 471-480.
62. Mease P – Psoriatic arthritis: the role of THF inhibition and the effect of its inhibition with etanercept. *Clin Exper Rheum*, 2002, 20(Suppl 28), S116-121.
63. Milojevic DS, Ilowite NT – Treatment of rheumatic disease in children: special consideration. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28, 461-482.
64. Minden K, Niewerth M, Listing J et al – Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(9), 2392-2401.
65. Moore TL – Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 1999, 11(5), 377-387.
66. Mulberg AE, Verbave M – Identification and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury in children. *Am J Dis Child*, 1993, 147(12), 1280-1281.
67. Murray KJ, Grom AA, Thompson SD et al – Contrasting cytokine profiles in the synovium of different form of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy: prominence of interleukin 4 in restricted disease. *J Rheumatol*, 1998, 25, 1388-1398.
68. Ostrov BE – Nutrition and pediatric rheumatic disease. Hypothesis: cytokines modulate nutritional abnormalities in rheumatic disease. *J Rheumatol*, 1992, 19 (Suppl 33), 49-53.
69. Panush RS, Paraschiv D, Dorff RE – The tainted legacy of Hans Reiter. *Semin Arthritis Rheum*, 2003, 32(4), 231-236.
70. Pasquale V, Allantaz F, Arce E et al – Dramatic clinical response to IL-1 blockade in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Presented at the American College of Rheumatology Annual Meeting, San Antonio, TX, 2004.
71. Passo MH, Hashkes PJ – Use of methotrexate in children. *Bull Rheum Dis*, 1998, 47(5), 1-5.
72. Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH et al – Bone mineralization and bone metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1996, 39(5), 746-757.
73. Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB – Clinical correlates of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*, 1973, 83(3), 386-389.
74. Petty RE, Malleson P – Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am*, 1986, 33(5), 1079-1096.
75. Popescu V – Artrita reumatoidă juvenilă. In: Popescu V (ed): Algoritm diagnostic și terapeutic în Pediatrie, vol. 1, cap. 72, 715-724, Ed. Medicală Amaltea, București, 1999.
76. Rabinovich CE – Bone metabolism in childhood rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28(3), 655-667.
77. Ramanan AV, Schneider R – Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic and juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2003, 30, 401-403.
78. Roth J, Palm C, Scheunemann E et al – Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis related mainly to the bone geometry. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(4), 1277-1285.
79. Ruperto N, Murray KJ, Gerlon V et al – A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 2191-2201.
80. Saha MT, Haapasaari J, Hannula S et al – Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J Rheumatol*, 2004, 31(7), 1413-1417.
81. Sällfors C, Hallberg LRM, Fasth A – Well-being in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 1993, 2, 569-576.
82. Sawhney S, Woo P, Murray KJ – Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*, 2001, 85(5), 421-426.
83. Schaller JG – Juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Rev*, 1980, 2(6), 163-174.
84. Schaller J, Bitnum S, Wedgwood RJ – Ankylosing spondylitis with childhood onset. *J Pediatr*, 1969, 74(4), 505-516.
85. Schanberg LE, Anthony KK, Gil KM et al – Daily pain and symptoms in children with polyarticular arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(5), 390-397.
86. Schneider R, Passo MH – Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28(3), 503-530.
87. Shore A, Ansell BM – Juvenile psoriatic arthritis-an analysis of 60 cases. *J Pediatr*, 1982, 100(4), 529-535.
88. Silverman ED, Miller JJ, Bernstein B et al – Consumption coagulopathy associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*, 1983, 103(6), 872-876.
89. Silverman E, Mouy R, Spiegel L et al – Durability of efficacy, safety and tolerability of leflunomide or methotrexate over 48 weeks of treatment in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, S90.
90. Simon D, Lucidarme N, Prieur AM et al – Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy. *J Rheumatol*, 2003, 30, 2492-2499.
91. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN et al – Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum*, 1989, 92, 1007-1013.
92. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA et al – Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(11), 2402-2409.
93. Steinbrocker O, Traegger CH, Batterman RC – Criteria for determination of progression of rheumatoid arthritis and functional capacity of patients with the disease. *JAMA*, 1949, 140, 209.
94. Swantesson H, Akesson A, Eberhardt K et al – Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset. A follow-up study. *Scand J Rheumatol*, 1983, 12(2), 139-144.
95. Szer IS, Taylor E, Steere AC – The long-term course of Lyme arthritis in children. *N Engl J Med*, 1991, 325(3), 159-163.
96. Thompson W, Barret JH, Donn R et al – Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA association in UK patients. *Rheumatology*, 2002, 41, 1183-1189.
97. Tucker LB – Juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 1993, 5, 619-628.
98. van Rossum MAJ, Fiselier TJW, Franssen MJAM et al – Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized double-blind, placebo-controlled, multi-center study. *Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group, Arthritis Rheum*, 1998, 41, 808-816.
99. Verbsky JW, White AJ – Effective use of recombinant interleukin-1 receptor agonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2004, 31, 2071-2075.
100. Walco GA, Varni JW, Ilowite NT – Cognitive-behavioral pain management in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*, 1992, 89, 1075-1079.
101. Wallace CA, Levinson JE – Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990's. *Rheum Dis Clin North Am*, 1991, 17(4), 891-904.
102. Weiss JE, Ilowite NT – Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 413-442.
103. Zak M, Pederson FK – Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology*, 2000, 39, 198-204.
104. Zulian F, Martini G, Gobber D et al – Triamcinolone acetonid and hexacetonid intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double blind trial. *Rheumatology*, 2004, 43, 1288-1291.
105. Yokota S – Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 13(5), 581-586.
106. Yokota S, Miyama T, Imagawa T et al – Phase II Trial of anti IL-6 antibody (MRA) for children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(9 Suppl), S429.