

ARTRITĂ ASOCIATĂ ENTEZITEI, SPONDILOARTROPATIA JUVENILĂ NEDIFERENȚIATĂ

Enthesitis related arthritis, undifferentiated juvenile spondyloarthritis

Conf. Dr. N. Iagăru*, Dr. Doina Ilinca**, Dr. Mirela Iușan*, Dr. A. Cochino*, Dr. C. Nuță*

*Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Alfred Rusescu“

**Institutul Național de Hematologie, București

Rezumat

Preambul: Cei mai mulți bolnavi pediatrici cu spondiloartropatii juvenile nediferențiate prezintă la debut criteriile ILAR pozitive pentru artrita asociată entezitei (AAE), un subtip al Artritei Idiopatice Juvenile (AIJ). Lucrarea are ca scop utilizarea corectă a criteriilor ILAR pentru clasificarea AIJ, precum și o mai bună înțelegere a spondiloartropatiilor cu debut juvenil în rândul pediatrilor din țara noastră.

Metodă: Au fost studiate 37 de cazuri consecutive de AAE internate în ultimii 10 ani în spitalul nostru. Au fost utilizate comparativ criteriile ILAR, New York, ESSG și Amor pentru clasificarea spondiloartropatiilor. Toate cazurile au fost evaluate anamnestic, clinic, biologic (reactanți de fază acută, FR, ANA, HLA-B27), imagistic (radiografii standard, IRM) și biomicroscopic (ex. oftalmologic cu lampă cu fantă a polului anterior).

Rezultate: Este evidentă afectarea predominantă în rândul băieților (86,5%) după vârsta de 12 ani, în asociere cu prezența HLA-B27 (85%). Peste 90% dintre cazuri au întrunit criteriile ILAR pentru AAE, în timp ce criteriile New York nu au confirmat nici un caz de spondilită ankilozantă. Cele mai bune rezultate terapeutice la acest grup de pacienți au fost obținute cu etanercept.

Concluzii: Trăsăturile majore ale AAE, în fond o spondiloartropatie nediferențiată cu debut juvenil, au fost entezita și artrita periferică predominant la membrele inferioare, confirmând criteriile ILAR.

Cuvinte cheie: entezită, artrită, spondilartropatie, artrită idiopatică juvenilă

Summary

Background: Most pediatric patients with juvenile spondyloarthritis, initially present criteria for enthesitis-related arthritis (ERA), a subgroup of juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Objective: To analyze clinical, laboratory and therapeutic peculiarities of a consecutive series of pediatric patients presenting as ERA.

Method: We studied 37 cases admitted in our hospital in the last 10 years using ILAR New York, ESSG and Amor classification criteria were used. All patients were evaluated clinically and by using laboratory tests (acute phase reactants, rheumatoid factor, antinuclear antibodies, HLA B27) and instrumental techniques (plain film radiography, MRI and slit-lamp biomicroscopy for diagnosis of uveitis).

Results: Age at onset was 12, 2 years. There was a clear male's predominance (86, 5%). HLA-B27 was positive in 85% of cases. 90% of patients satisfied ILAR criteria for ERA subtype of JIA but no one did for the modified New York criteria. Among the current therapies used, the best results were obtained by etanercept (ACR 70 response in 6 cases).

Conclusions: The major clinical features of ERA, a juvenile undifferentiated spondyloarthritis affecting predominantly boys beyond 12 years of age, are peripheral enthesitis and arthritis, most commonly of the lower extremities. The great majority of patients met criteria for JIA in the early stages. HLA-B27 was present in 85% of cases.

Key words: enthesitis, arthritis, spondyloarthritis, juvenile idiopathic arthritis

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. N. Iagăru, IOMC „A. Rusescu“, Bd. Lacul Tei, Nr. 120, București

e-mail: iagarun@yahoo.com

INTRODUCERE

Spondiloartropatiile juvenile (SpAJ) reprezintă un grup de boli reumatice cu debut tardiv, întâlnite la copilul mare, asociate cu HLA-B27. Există două forme de spondiloartropatii juvenile: nediferențiate (sindromul de entezopatie seronegativă și artropatie), și forme diferențiate (spondilită anchilozantă, artrită reactivă, artropatia asociată bolii inflamatoare a intestinului și cea asociată psoriazisului).

Deși spondiloartropatiile adultului și copilului posedă mecanisme patogenice comune și beneficiază de măsuri terapeutice similare, SpAJ prezintă trăsături specifice care au determinat International League of Associations for Rheumatology (ILAR) să elaboreze o clasificare separată. Aceasta regrupează SpAJ în două categorii diferite incluse în artrita idiopatică juvenilă (AIJ) sub denumirea de artrită asociată entezitei (AAE) și artrită psoriazică (APs). Criteriile de diagnostic propuse diferă de seturile de criterii utilizate pentru diagnosticul spondiloartropatiilor adultului. Se remarcă faptul că, spre deosebire de spondilita anchilozantă a adultului, varianta juvenilă are ca trăsături clinice principale entezita și artrita periferică, predominant la membrele inferioare. Spre deosebire de concepțiile tradiționale, clasificarea ILAR a exclus artrita reactivă și artrita asociată cu boala inflamatoare a intestinului, generând oarecare controverse.

OBIECTIV

Studiul are ca scop o mai bună utilizare a criteriilor de clasificare ILAR pentru artrita asociată entezitei precum și o mai bună înțelegere a spondiloartropatiilor în rândul comunității pediatrice din România.

MATERIAL ȘI METODĂ

Acesta este un studiu mixt, retrospectiv și prospectiv, asupra a 37 de cazuri consecutive cu diagnosticul de artrită asociată entezitei, interpretate ca posibile cazuri de spondiloartropatii juvenile nediferențiate, selecționate din 248 de cazuri cu AIJ internate în Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului (IOMC) București, în ultimii 10 ani. Pentru diagnostic au fost utilizate atât criteriile ILAR (tabelul 1) pentru a defini pacienții cu artrită asociată entezitei, cât și criteriile de clasificare New York (tabelul 2), ESSG (tabelul

3) și Amor pentru confirmarea diagnosticului de spondiloartropatie (tabelul 4).

Din foile de observație ale pacienților au fost reținute informațiile privind antecedentele patologice personale, examenele clinice și datele de laborator: reactanții de fază acută, factorul reumatoid (FR), anticorpii antinucleari (ANA) și HLA B27. Radiografiile și imaginile RMN au fost interpretate conform criteriilor New York modificate pentru sacroiliită. Toți pacienții au fost supuși examenului oftalmologic biomicroscopic (lampă cu fantă).

Tabelul 1. Criteriile ILAR pentru diagnosticul artritei asociate entezitei

<p>Diagnostic de certitudine</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Prezența concomitentă a artritei și entezitei. II. Prezența artritei sau entezitei în asociere cu minimum 2 dintre: <ol style="list-style-type: none"> a. Durere sacroiliacă sau durere spinală inflamatorie b. HLA-B27 pozitiv c. AHC (rude de gr.I) pozitive pentru boli asociate cu HLA-B27 d. Uveită anterioară acută e. Băiat cu vârsta peste 8 ani la debut <p>Criterii de excludere</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FR pozitiv de 2 ori la interval de cel puțin 3 luni 2. Prezența artritei sistemice 3. Psoriazis sau istoric familial de psoriazis la rude de gr. I

Tabelul 2. Criteriile modificate pentru diagnosticul SA, New York 1984

<p>A. Criterii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clinice <ol style="list-style-type: none"> a. Durere lombară inferioară și redoare persistentă de peste 3 luni care se ameliorează la efort și nu cedează la repaus b. Limitarea mișcărilor coloanei lombare în plan sagital și frontal c. Limitarea expansiunii cutiei toracice față de valorile normale corectate 2. Radiologice <ol style="list-style-type: none"> a. Sacroiliită bilaterală de gradul 2-4 sau sacroiliită unilaterală de gradul 3-4 <p>B. Diagnostic</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SA certă: criteriul radiologic plus cel puțin un criteriu clinic 2. SA probabilă: <ol style="list-style-type: none"> a. prezența celor trei criterii clinice sau b. prezența criteriului radiologic fără nici un semn sau simptom inclus în criteriile clinice.
--

REZULTATE

Studiul a inclus 32 de băieți și 5 fete: 2 pacienți sub 12 ani (dar cu vârsta la debut peste 8 ani), 25 de pacienți între 12 și 16 ani și 10 pacienți peste 16 ani. Trei pacienți au fost excluși, deoarece aveau antecedente familiale pozitive pentru psoriasis, iar un altul pentru că la colonoscopie s-a stabilit diagnosticul (confirmat prin biopsie) de boală Crohn. O pacientă în vârstă de 10 ani cu oligoartrită (cu debut la vârsta de 1 an!), uveită anterioară acută și HLA-B27 pozitiv a fost clasificată ca artrită asociată entezitei, întrucât îndeplinea criteriile ILAR (ca de altfel și criteriile ESSG și Amor pentru spondiloartropatie).

Antigenul HLA-B27 a fost pozitiv la 29 de pacienți (26 de băieți și 3 fete), negativ în 5 cazuri și necercetat în 3 cazuri. Gradul înalt de pozitivitate a HLA-B27 (85%) diferă întrucâtva de alte raportări. Astfel, Prutki et al, găsesc HLA-B27 pozitiv în 75,7% dintre spondiloartropatiile juvenile din Croația (8). Uveita anterioară acută a fost prezentă la 3 dintre pacienți. Diagnosticul de sacroiliită a fost stabilit numai prin examinare RMN.

Tratamentul a constat în AINS (antiinflamatoare nesteroidiene) și sulfasalazină (26 de pacienți),

Tabelul 3. Criteriile de European Spondyloarthritis Study Group (1991) (ESSG, 1991)

– Durere spinală inflamatorie sau sinovită asimetrică sau predominantă la membrele inferioare plus una dintre următoarele:
– Istoric familial pozitiv
– Psoriasis
– Boala inflamatorie a intestinului
– Uretrită, cervicită sau diaree cu 1 lună înaintea artritei
– Durere fesieră alternantă pe stânga sau pe dreapta
– Entezopatie
– Artrită sacroiliacă

Tabelul 4. Criteriile lui Amor

Minimum 6 puncte din totalul de 17		
1.	Durere lombară de origine inflamatoare	1
2.	Durere fesieră unilaterală	2
3.	Durere fesieră alternantă	2
4.	Entezită	2
5.	Artrită periferică	2
6.	Dactilită	2
7.	Uveită anterioară acută	2
8.	HLA-B27 pozitiv sau AHC pozitive pt, spondilo-art	2
9.	Răspuns favorabil la AINS	2
10.	Total	17 puncte

AINS, prednison) și metotrexat (MTX) (1 pacient), AINS și leflunomid (1 pacient), MTX și etanercept (6 pacienți) și prednison asociat cu MTX pentru uveită (3 pacienți), cu rezultate bune în majoritatea cazurilor. Cele mai bune rezultate (ACR70 la 6 luni de la inițierea terapiei) au fost obținute în cele 6 cazuri tratate cu etanercept. De altfel, spre deosebire de orientarea tratamentului în SA la adult, la copii nu este nevoie de demonstrarea afectării sacroiliace sau spinale înainte de recomandarea tratamentului cu agenți anti-TNF dacă severitatea artritei periferice justifică acest demers (9).

Tabelul 5 redă prelucrarea principalelor caracteristici clinice ale cazurilor studiate.

Au existat importante diferențe privind încadrarea diagnosticului în funcție de setul de criterii utilizat. Astfel, pe baza criteriilor ILAR, diagnosticul de AAE a fost posibil cu certitudine în 33 de cazuri: în 25 de cazuri pe baza prezenței concomitente a artritei și entezitei, iar în 8 cazuri pe baza asocierii artritei sau a entezitei cu minimum 2 din 5 criterii ILAR. Figura 1 ilustrează prezența teno-entezitei calcaneene la un pacient de sex masculin în vârstă de 17 ani în asociere cu prezența HLA-B27.

Tabelul 5

Vârsta la debut	12,2 (4-17 ani)
Durată	3,86 (1-12 ani)
Băieți	86,5% (32/37)
HLA-B27 pozitiv	85% (28/33)
Artrită și entezită	70% (26/37)
Artrită periferică (membre inf.)	67,5% (25/37)
Artrită periferică (m.inf. și sup.)	27% (10/37)
Entezită și tarsită	2,7% (1/37)
Artrită de șold	5,43% (2/37)
Artrită axială la debut	18,9% (7/37)
Sacroiliită	16% (6/37)
Spondilită	0
Modificări radiologice	0
Modificări RMN	18,9% (7/37)
Reactanți de fază acută crescuți	59,45 (22/37)
AHC de SA	13,5% (5/37)
Uveită acută anterioară	8,1% (3/37)
Scor CHAQ (pentru JIA)	0,67 (0,28-2,71)
Comorbidități	4
Durere sacroiliacă	18,9% (7/37)
Durere lombară	43,2% (16/37)
Criterii ILAR/ERA: artrită + entezită	67,3% (25/37)
Criteriile ILAR pentru ERA (artrită asociată cu cel puțin 2 din 5 criterii)	32,7% (8/37)
Număr total de cazuri confirmate de artrită-entezită /AIJ ILAR	90% (33/37)

Criteriile New York modificate au fost inoperante în cazurile de artrită asociată entezitei la vârsta de debut în absența modificărilor axiale, apariția acestora fiind notorie abia după o întârziere de 5-10 ani (1-5). De altfel, și în studiul nostru diagnosticul de spondilită anchilozantă juvenilă a devenit cert doar într-un singur caz, la 6 ani de la debut, la vârsta de 18 ani (Tabelul 6). Utilizarea criteriilor ESSG, dar mai ales a criteriilor Amor crește însă considerabil proporția bolnavilor încadrabili în grupul spondiloartropatiilor juvenile nediferențiate. De altfel, aceste criterii au fost validate în spondiloartritele nediferențiate cu debut juvenil și permit diferențierea lor de alte forme de artrită idiopatică juvenilă.

Comorbiditățile au fost remarcabile în 4 cazuri: sindrom Gilbert (1); hemofilie A (forma criptogenetică) + hemangiom congenital lombo-sacrat (1); sindrom Marfan + hemibloc antero-superior + bloc minor de ramură dreaptă (1); trombofilie (Factor V Leyden) + astm bronșic (1).

DISCUȚII

Spondiloartropatiile juvenile definesc un grup de boli reumatice care, spre deosebire de forma adultă, afectează în mod predominant entezele și articulațiile periferice în asociere cu prezența HLA-B27, fiind astfel diferite de alte artrite cronice periferice. Deoarece există incertitudini ca spondilita anchilozantă juvenilă și spondilita anchilozantă a adultului (SA) reprezintă aceeași boală (1-5), pentru o mai bună înțelegere este necesară cunoașterea unor entități utile pentru practica pediatrică:

- sindromul entezită și artrită seronegativă (SEA, Seronegative Enthesitis and Arthritis Syndrome),
- spondilita anchilozantă juvenilă (SAJ) și
- AAE sau ERA (Enthesitis Related Arthritis).

Termenul de sindrom de artrită și entezită seronegativă a fost introdus de Rosenberg și Petty în 1982. SEA apare în copilăria tardivă, predominant



Figura 1. BIN, M. 17 ani, entezită calcaneană și tendinită ahileană bilaterală

Tabelul 6

Criteriile New York pentru spondilită anchilozantă	0
Criteriile ESSG pentru spondiloartrită	56,75%(20/37)
Criteriile Amor pentru spondiloartrită (6/17)	94,54%(35/37)
a) 6 puncte	11
b) 7 puncte	6
c) 8 puncte	7
d) 9 puncte	6
e) 10 puncte	2
f) 11 puncte	3
Spondiloartrită juvenilă posibilă	11
a) MRI: Sacroiliită, gradul II + HLA-B27 pozitiv	2
b) MRI: Sacroiliită, gradul III unilat.+ HLA-B27 pozitiv	2
c) Durere vertebrală + HLA-B27 pozitiv	4
d) MRI: Sacroiliită + durere vertebrală (HLA-B27 pozitiv)	3
Cazuri de SA confirmate după 6 ani de la debut: sacroiliită și spondilită (NC, în vârstă de 12 ani la debut)	1

la băieți HLA-B27 pozitivi, cu entezită și artrită periferică, fără prezența FR IgM și a anticorpilor antinucleari. Sindromul SEA cuprindea: spondilită anchilozantă, artrită reactivă, artrită psoriazică, artrită din boala inflamatoare a intestinului și sindromul SEA idiopatic. Dougados și col. (citați de 1) includ în spondiloartropatii aceleași entități, dar înlocuiesc sindromul SEA idiopatic cu „spondiloartropatii neclasificate“. Copiii cu sindrom SEA au anumite caracteristici ale SAJ, dar nu prezintă afectarea articulației sacroiliace necesare pentru stabilirea diagnosticului (1-5). Absența FR și ANA, prezența entezitei (de regulă în jurul călcâiului sau genunchiului) și a oligoartritei asimetrice interesând câteva articulații mari sau mici ale membrilor inferioare, justifică supoziția că acești copii prezintă de fapt mai curând o SAJ precoce sau o artrită asociată entezitei, decât o boală separată. Absența sau raritatea afectării spinale la copii a condus la definirea de către ILAR a artritei asociate entezitei. Cu doar două excluderi (artrita reactivă și boala inflamatoare a intestinului) această entitate este în mare măsură superpozabilă cu SEA. Probabil că în viitor se va dovedi că SAJ, SEA și AAE reprezintă aceeași boală. Interferențele dintre aceste entități sunt sugestiv redată în figura 2 (1).

Artrita asociată entezitei ar putea fi reprezentată de un cerc care intersectează doar SA, SEA și APs, deoarece ARc și BII nu au fost incluse în artrita idiopatică juvenilă).

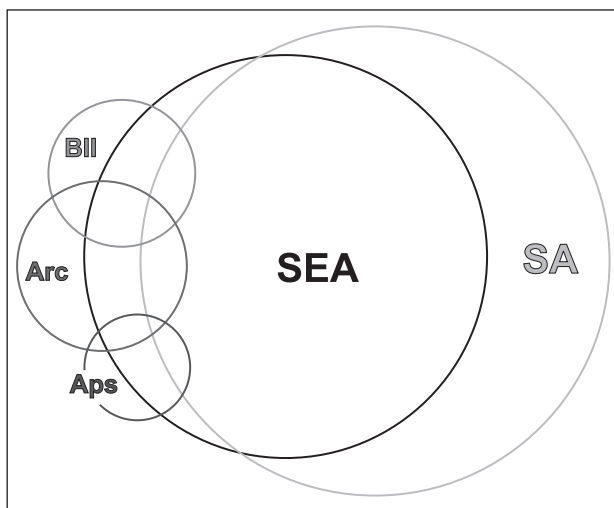


Figura 2. Interferențe între spondilita anchilozantă (SA), sindromul de entezită și artrită seronegativă (SEA), artrita psoriazică (Aps), artrita reactivă (ARc) și boala inflamatoare a intestinului (BII)

La unii copii, boala se remite și nu vor dezvolta niciodată o spondiloartropatie seronegativă, în timp ce alții pot evolua către AIJ sau LES (1, 2, 3, 5).

După includerea artritei asociate cu entezită ca subtip distinct în AIJ (ILAR 1995, 1997) au apărut neconcordanțe între noua clasificare și clasificarea ESSG, traduse în practică prin diferențe între copiii care întrunesc suficiente criterii pentru artrită asociată cu entezită și cei care întrunesc criteriile ESSG pentru spondiloartropatii. Aceste discordanțe sunt confirmate și de cazuistica noastră. În privința clasificării ILAR, aceasta are două probleme legate de SAJ: a) excluderea copiilor cu anamneză familială pozitivă pentru psoriazis și b) neinclusiunea bolii inflamatorii a intestinului și a artritei reactive, care pot fi asociate cu HLA-B27, astfel încât boala inflamatoare a intestinului ar trebui considerată ca un subgrup al SAJ (1, 2, 3, 4, 9).

Spondilita anchilozantă juvenilă (SAJ) este o boală cronică inflamatorie care afectează articulațiile axiale (inflamație spinală exprimată prin sacroiliită și spondilită) și periferice, însoțită frecvent de entezită, caracterizată prin seronegativitate (absența FR și ANA) și o certă bază genetică. Pentru un diagnostic definitiv, este necesară evidențierea radiologică a inflamației sacroiliace (1-6, 9). Criteriile New York și criteriile ESSG sunt inaplicabile la copii dintr-o serie de motive (1). Măsurătorile fizice la copii sunt fie încă nepublicate, fie nevalide. În plus, limitarea mobilității coloanei vertebrale și a mișcărilor toracelui necesită o lungă evoluție înainte de instalare, nefiind astfel utile pentru un diagnostic precoce; afectarea prealabilă a articulațiilor periferice cu ani de zile înaintea celor axiale împiedică un diagnostic precoce bazat pe criterii care folosesc anomalii de mobilitate axială sau modificări radiologice esențiale pentru diagnostic (1-3, 6, 9).

CONCLUZII

AAE, entitate creată de ILAR și inclusă în AIJ pentru a evita dificultățile de includere în spondiloartropatiile diferențiate este un diagnostic de așteptare. De cele mai multe ori, dar nu în toate cazurile, în adolescență sau la vârsta de adult tânăr, odată cu dezvoltarea afectării axiale, devine posibil diagnosticul de SA pe baza criteriilor New York. Marea majoritate a pacienților noștri (33/37)

a întrunit criteriile pentru AIJ/AEE la debut. Criteriile ESSG și Amor permit o integrare mai facilă a acestor cazuri în categoria spondiloartropatiilor cu debut juvenil. Acestea reprezintă

totuși un diagnostic complex și dificil. În lotul studiat, doar un caz a dezvoltat AS cu criterii New York pozitive, după 6 ani de la debut.

BIBLIOGRAFIE

1. Cassidy JT, Petty RE – Juvenile ankylosing spondylitis, in Textbook of Pediatric Rheumatology, 5th Edition, Elsevier-Saunders, 2005: 304-319
2. Gensler L, Davis JC Jr – Recognition and treatment of juvenile-onset Spondyloarthritis, *Cur Opin Rheumatol* 18; 2006: 507-511
3. Gensler SL, Ward MM, Reveille DJ et al – Juvenile-onset ankylosing spondylitis vs. adult-onset ankylosing spondylitis: Results from the PSOAS cohort, *Arthr Rheum*, 54, 9 (suppl.), 2006: S723
4. Southwood TR – Enthesitis related arthritis, in Szer IS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR, *Arthritis in Children & Adolescents*, Oxford Medical Publications, 2006:259-263
5. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J – The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997.ILAR Classification *Criteria of Juvenile Idiopathic Arthritis*. Editorial, <http://www.jrheum.com/subscribers/02/05/869.html>
6. Flato B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A et al – Long-term and prognostic factors in enthesitis-related arthritis, *Arthr Rheum* 54, 2006: 3573-3t82
7. Iagaru N, Cinteza E, Iusan M, Cochino A – Juvenile-onset spondyloarthritis: Between JIA (ERA) and differentiated spondyloarthritis, *Abstr Ann Rheum Dis*, THU 0414, 2008
8. Prutki M, Tambic B L, Jelusic M et al – Retrospective study of juvenile spondyloarthropathies in Croatia over the last 11 years, *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:693-699
9. Burgos-Vargas R – A case of childhood-onset ankylosing spondylitis: Diagnosis and Treatment, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009, 5:1

În actualitate

Hipoxia și sclerodermia sistemică

Autoimunitatea, microangiopatia și fibroza tisulară sunt manifestările cruciale ale sclerodermiei sistemice (SDS). Alterarea vasculară și scăderea densității capilarelor scad fluxul sanguin și afectează oxigenarea tisulară în cadrul acestei boli. Aportul de oxigen este încă mai redus prin intervenția acumulării matricii extracelulare (MEC) a țesutului

conjunctiv, care sporește distanța dintre capilare și celule. Ca atare, hipoxia severă este o trăsătură a SDS care contribuie la caracterul său progresiv. Hipoxia stimulează producerea proteinelor din MEC de către fibroblaste sub acțiunea TFG-alfa-1, dar și pe cale alternativă. Aceasta intervine, de asemenea, în agravarea bolii vasculare prin perturbarea semnalizării

la nivelul receptorilor VEGF. Stimularea neinhibată a VEGF a fost găsită responsabilă de alterarea angiogenezei, pentru că aceasta duce la formarea de vase capilare haotice, urmată de alterare reologică. În concluzie, hipoxia intervine în patogeneza SDS prin două mecanisme principale: agravarea bolii vasculare și favorizarea sclerozei.

Sursa: C. Beyer, G. Schett, S. Gay et al, *Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis*, *Arthr Res Ther* 2009, 11, 219