

# **Reumatismul articular acut (RAA)**

- **Definitie**-este o boala inflamatorie multisistemica a tes conj care afecteaza in principal cordul, vasele, artic, SNC si tes cel subcut.
- **Etiologie**- RAA este precedat în aproximativ două treimi dintre cazuri de o infecție cu streptococ beta-hemolitic A(SBHA), care de cele mai multe ori se localizează la nivelul căilor respiratorii superioare: angină, rinofaringită, scarlatină.
- Forma de manifestare cel mai frecvent întâlnită este cea a unei angine banale, eritematoasă sau eritemato-pultacee, însoțită de febră și disfagie, a căror intensitate este deosebit de variabilă.

- **Epidemiologie**

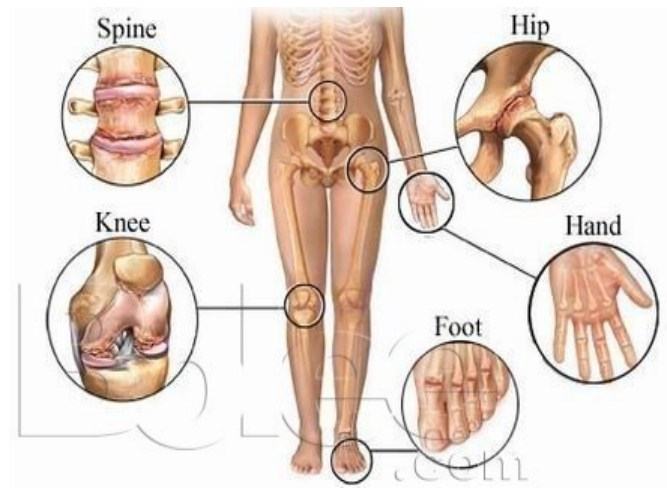
- apare dupa o per de latentă de 2-4 sapt de la inf faringiana
- Susceptib crescuta la varsta 5-15 ani
- Foarte rara sub 3 ani

- **Patogenie**

- raspuns imun anormal al gazdei la anumite componente nedefinite ale SBHA . Atc rezultati ar putea provoca modif imunologice si manif clinice.
- susceptibilitate genetica subliniata de incidenta familiala crescuta si asoc cu atg HLA
- ipoteza superatg streptococic, prop de superatg fiind atribuite proteinei M si exotox A,B ,C

# Manifestari clinice

- **Debutul**- este tipic acut și, de regulă, prima manifestare este **artrita**. În realitate, boala poate începe cu oricare dintre manifestările sale viscerale (cardita, coreea).
- **Tabloul clinic** al RAA : manifestările generale, artrita, cardita, manifestările cerebrale, cutanate și altele
- **Manifestările generale** includ: **febra, tahicardia, transpirațiile, paloarea, astenia și pierderea ponderală.**
- **Febra** este semnul general cel mai constant întâlnit în cadrul RAA, fiind prezent încă de la debut, cedează la trat cu cu salicilați și corticosteroizi



## ❑ Artrita

- Manifestările articulare sunt semnele cele mai evidente ,sunt total și spontan rezolutive ,**fara sechele**
- o poliartrită cu interesare mai degrabă asimetrică a articulațiilor mari ale membrelor, într-un proces inflamator **acut, cu caracter saltant și fluxionar.**
- Articulațiile afectate sunt dureroase, tumefiate, roșii și calde cu Impotența funcțională dată de durerea articulară
- Fenomenele inflamatoare se instalează rapid, în câteva ore, și cedează pe articulațiile prinse în câteva zile pentru a apărea la alte niveluri (caracterul saltant).



# Artrita

- Trecerea de la o articulație la alta este însoțită de ascensiuni febrile. Sunt afectate articulațiile mari (genunchi, coate, articulații radio-carpiene și tibiotarsiene), dar aproape niciodată articulațiile centurilor (umeri, coxo-femorale).
- caracterul autolimitant
- cedează prompt la medicația anti-inflamatoare.



❑ **Cardita** include: **endocardita , miocardita și pericardita.**

## **Endocardita**

- Endocardita din cadrul carditei reumatismale poate fi suspicionată în următoarele împrejurări: **a) apariția unor sufluri cardiace noi, b) modificarea calității suflurilor preexistente și c) modificarea zgomotelor cardiace.**
- Suflurile cardiace noi care apar în cursul carditei reumatismale sunt în principal trei și se manifestă în următoarea ordine a frecvenței:
  - Suflul sistolic apical de insuf mitrala
  - Suflul mezodiastolic apical se datorează unei stenoze mitrale
  - Suflul diastolic aortic se datorează insuf aortice

- **Miocardita**- poate fi suspicionată în prezența unei tahicardii disproporționate cu temperatura, sau atunci când aceasta persistă după defervescență.
- Elementele certe de diagnostic sunt :
  - a) **cardiomegalia** (dedusă din modificarea corespunzătoare a sediului și suprafeței impulsului apical, creșterea ariei matității cardiace și suflul de insuficiență mitrală funcțională, mărirea umbrei inimii la examenul radiologic),
  - b) **modificările zgomotelor cardiace** (diminuarea zgomotului I , apariția zgomotului de galop protodiastolic)
  - c) **tulburările de ritm și conducere**
  - d) **insuficiența cardiacă.**





- Semnele electrice cele mai revelatoare sunt tulburările de conducere atrio-ventriculară (alungirea intervalului PR) și intraventriculară, modificările fazei terminale și diferitele tulburări de ritm .
- Insuficiența cardiacă apare numai la bolnavii cu cardiomegalie. ( adesea este asimptomatică , dispneea +/-, raluri umede).
- Hepatalgiile și hepatomegalia de stază sunt precoce, turgescența jugularelor poate fi observată adesea, dar edemele maleolare sunt rare.

- **Pericardita**
- **dureri retrosternale**, cu iradiere spre baza gâtului, accentuate de mișcări și uneori de respirație
- examenul obiectiv : semnele majore ale **pericarditei uscate** (**frecătura pericardică efemeră sau persistentă**) sau ale **pericarditei exudative** (**creșterea ariei matității cardiace**), la care se adaugă aspectul caracteristic al umbrei inimii la examenul radioscopic și **supradenivelarea segmentului ST** pe electrocardiogramă
- Zg cardiace estompate și pulsul paradoxal pot să sugereze tamponada cardiacă= o urgență medicală și poate să impună pericardiocenteza de necesitate.

- **Clasif carditei**
- 1 *cardita usoara* (tahicardie, suflu sist in focarul mitralei, cord dim norm, sechele la 30% din cazuri)
- 2 *cardita medie* (cardiomegalie moderata, sufluri variate, sechele la 50% din cazuri)
- 3 *cardita severa* (cardiomegalie severa cu pericardita sau IC la debut, sufluri valv, sechele la 75% din cazuri)



# ❑ Coreea reumatismală( coree Sydenham)

- apare la 10-30% dintre pacienți, **frecvent la distanță** mare de o angină streptococică (1-6 luni), astfel încât aceasta poate fi uneori cu greu legată de un puseu articular care eventual s-a remis.
- este mai frecventă la sexul feminin
- se datorează leziunilor localizate la nivelul nucleilor bazali a creierului și este caracterizată prin mișcări involuntare, scăderea forței musculare și labilitate emoțională.
- mișcările involuntare sunt **bruste, lipsite de sens și neritmice**. Ele dispar în timpul somnului, apar în repaus și se suprapun activității voluntare pe care o distorsionează în ordinea execuției sale.



- Mișcările involuntare pot interesa potențial toți mușchii, dar se manifestă mai ales la față (grimase bizare, mișcări vermiculare ale limbii, vorbire ezitantă sau explozivă) și mâini (gesturi dezordonate, modificarea caracteristicilor scrisului).
- Scăderea forței musculare este moderată și se traduce prin incapacitatea de a menține o anumită postură.
- Instabilitatea emoțională : agitație, crize de plâns, comportament neadecvat și agresivitate.
- În general, tabloul clinic se ameliorează în 1-2 săptămâni și **dispare complet în 2-3 luni**. Uneori acuzele pot persista fluctuant chiar pe parcursul mai multor ani



- ❑ **Eritemul marginat** este întâlnit rar (5-8% din cazuri), dar este considerat o manifestare tipică a RAA. Se prezintă ca o erupție evanescentă, nepruriginoasă, de culoare roz sau roșie, format din macule cu margini serpiginoase cu diam=2,5 cm, cu o arie de răspândire destul de caracteristică: trunchiul și rădăcina membrilor, dar niciodată la nivelul feței.
- Această erupție evoluează în interval de câteva ore, apare și dispare în diferite regiuni, având tendința de a se repeta pe zonele anterior interesate.



❑ **Nodulii subcutanați Meynet** apar la 5-20% dintre bolnavi, în general la câteva săptămâni de la debutul bolii.

- **proeminențe conice sau rotunde, nedureroase** spontan și la palpare, cu dimensiuni între 3-20 mm, **mobile** față de piele, dar **aderente la planul aponevrotic sau periost, fără semne evidente de inflamație**.
- repartizarea lor simetrică se face cu predilecție la nivelul **coatelor, fața dorsală a mâinilor și picioarelor, maleole, rotulă, craniu** și apofizele spinoase ale vertebrelor.



## ❑ Paraclinic

### ❖ Reactanti de faza acuta

- Accelerarea *VSH*, mai puțin la cei cu coree izolată sau insuficiență cardiacă congestivă. VSH scade după trat antiinflamator steroidian sau nesteroidian.
- *Proteina C reactivă* (CRP) este un indicator util al activității bolii la pacienții cu IC
- Creșterea valorilor *fibrinogenului* se corelează poz cu nr artic afectate.
- disproteinemie cu scăderea albuminelor și *creșterea alfa-2 și gama-globulinelor*.
- *Nr leucocitelor poate fi normal sau, mai adesea, crescut* (10.000-16.000/ mmc), cu dev la stânga a formulei leucocitare. Leucocitoza poate să persiste mai multe săptămâni după dispariția febrei. *Anemia microcitară* este frecventă.



- Complement norm
- Alterarea **testelor hepatice**
- Creșterea niv seric al **citokinelor-IL1 si IL2, imunoglobulinele** sunt crescute.
- Exde urină poate releva **albuminurie, hematurie sau leucociturie tranzitorii.**
- Creșterea enzimelor de miocitoliză, **creatinkinaza MB** și a valorilor serice ale **troponinelor cardiace** este utilă în susținerea suspiciunii de cardită.



- **Teste pt confirmarea infecției streptococice**
- *Culturile faringiene* pt evidențierea streptococului betahemolitic în exudatul faringian sunt **numai dacă bolnavul este examinat în perioada anginoasă sau postanginoasă** precoce. Culturile faringiene sunt adesea negative la momentul instalării RAA, iar hemoculturile sunt negative la 95% dintre cazuri.

### *Anticorpii antistreptococici*

- Cercetarea prezenței anticorpilor antistreptococici este comparativ mai utilă diagnosticului infecției recente deoarece nivelul maxim este atins la scurt timp după debutul acesteia --- anticorpilor antistreptolizină O (ASLO) , anti-hialuronidaza și antistreptokinaza (anti-fibrolizină), anticorpilor anti-dezoxiribonuclează B.
- **Alte Explorari paraclinice**
- **Rx pulm**-pt evidentiarea dimensiunii cordului
- **EKG**-pt evid modif de ritm si conducere
- **Ecografia cardiaca+ Doppler**- permite stab dg si urmarirea carditei

# • Diagnostic pozitiv

| Criterii majore       | Criterii minore                                      |
|-----------------------|------------------------------------------------------|
| 1. Cardită            | 6. Febră                                             |
| 2. Poliartrită        | 7. Artralgii                                         |
| 3. Coree              | 8. Prelungirea intervalului PR pe electrocardiogramă |
| 4. Noduli subcutanați | 9. Creșterea reactanților de fază acută (VSH, CRP)   |
| 5. Eritem marginat    |                                                      |

- 10 Dovezi despre o infecție streptococică recentă
- **11.** Demonstrarea unei angine streptococice
- **12.** Culturi faringiene pozitive sau test rapid antigenic streptococic pozitiv
- **13.** Titru ASLO crescut sau în creștere
- Diagnosticul pozitiv necesită întrunirea a două criterii **majore (2M) sau a unui criteriu major asociat cu două minore (1M+2m) dacă există** una dintre dovezile despre o infecție recentă cu streptococ hemolitic.

- Există **excepții** notabile în formularea diagn în acord cu criteriile Jones: *coreea poate fi singura manifestare a RAA, cardita insidioasa, recurențele RAA la bol cu sechele valvulare.*
- **EVOLUȚIE**
- Se apreciază că puseul acut durează în medie  $3 \pm 2$  săptămâni putând fi prelungit în prezența unei cardite severe. În mod obișnuit, RAA se remite în timp de 12 săptămâni la 80% dintre pacienți și până la 15 săptămâni la restul.
- Singura manifestare a RAA care poate lăsa sechele este cardita.
- **PROGNOSTIC**
- Prognosticul depinde în mare măsură de profilaxia recurențelor streptococice și de gravitatea carditei inițiale.

- **PROFILAXIE**
- **6.1. Profilaxia primară**
- **Tratamentul corect și prompt al anginei streptococice** – **penicilina**, injectabilă (50000-100000/mg/kg/24h, în 4 prize, până la sterilizarea anginei, în general 7-10 zile).
- Alte variante sunt: administrarea im a 600.000 ui **benzatinpenicilină** (la copii sub 30 kg) și respectiv 1.200.000 ui (peste 30 kg) la începutul bolii, în doză unică. Se acceptă și tratamentul cu **penicilina V orală**, în doze de 250-500 mg, de 3 ori pe zi, timp 10 zile).
- Pentru pacienții alergici la penicilină, următoarea opțiune este **eritromicina** 40-50mg/kg/24h sau **claritromicina** 10-15mg/kg/24h , administrate timp de 10 zile, sau cefalosporine de generația I (de tipul cefalexinei), amoxicilină cu acid clavulanic pe aceeași perioadă, sau azitromicină 20mg/kg/24h timp de 5 zile.

- **Profilaxia secundară**
- Aceasta se adresează celor care au avut RAA, cu scopul prevenirii recurențelor bolii, constând în **administrarea prelungită de penicilină sau alt antibiotic anti-streptococic**.
- -administrarea lunară a unei doze de 1.200.000 ui (900 mg) de **benzatin-penicilină im**, la copii peste 5 ani și la adulți.
- -**Terapia orală (400 000 ui penicilină V)** este o alternativă posibilă, dar cu eficiență ceva mai redusă
- Durata terapiei profilactice pentru pacienții cu RAA fără cardită documentată este de **minim 5 ani** de la ultimul puseu sau până la vârsta de 18 ani .
- Pacienții cu cardită, dar fără leziuni valvulare, trebuie să urmeze profilaxia timp de 10 ani sau până după 21-22 ani. Pacienții cu valvulopatie au indicație de profilaxie minimum 10 ani după majoritatea indicațiilor, până la 40 ani sau chiar toată viața după altele.

- **Profilaxia endocarditei bacteriene** la **pacienții valvulari**, în preajma intervențiilor stomatologice, endoscopice etc. Uzual se administrează **penicilină V orală 2 g cu o oră înainte și 1 g la 6 ore după intervenție**. Alternativele sunt: **clindamicina oral (20 mg/kg la copii, 600 mg la adulți), claritromicina sau azitromicina (15 mg/kg la copii sau 500 mg la adulți)**.
- **TRATAMENT**
- obiective majore: eradicarea infecției streptococice, tratamentul antiinflamator și cel al eventualelor complicații ale bolii.
- **Tratamentul antiinflamator nesteroidian** de elecție este încă **aspirina**, în doză inițială de **100 mg/kg/24h** la copii, maxim 3,5 g/24h, în doze divizate, la 4-6 ore- în formele cu afectare articulară necomplicate sau în carditele ușoare.
- Dozele se mențin circa 8 săptămâni, în funcție de gravitatea afectării cardiace (**6 săptămâni în cardita ușoară, 8 în cea medie și 12 săptămâni sau peste în cardita severă**)
- Răspunsul prompt articular la aspirină este de altfel un test diagnostic.

- indometacină, diclofenac
- **Tratamentul cortizonic** este indicat în **cardita severă** și este opțional în cea moderată. Dozele utilizate sunt de **1 mg/kg timp de 3-4 săptămâni, cu reducere treptată după aceea**. În insuficiența cardiacă sau în blocul atrio-ventricular de grad III, dozele de prednison indicate sunt de **2 mg/kg**. Salicilații se pot adăuga în momentul reducerii dozei de prednison (în paralel cu acesta) pentru prevenirea recăderilor.
- **Tratamentul insuficienței cardiace** este cel clasic: **diuretic, cu inhibitori de enzimă de conversie sau digitalic, în funcție de tabloul clinic**.
- **Chirurgia valvulară** poate fi indicată chiar în cursul puseului inflamator acut, atunci când gravitatea situației o impune.
- **Coreea** se tratează prin repaus la pat și evitarea stimulilor sonori excesivi.
- **Tratamentul anticonvulsivant** cu fenobarbital, clonazepam, diazepam, valproat de sodiu sau haloperidol poate fi prescris pentru controlul mișcărilor involuntare.



# ARTRITA IDIOPATICA JUVENILA

- **DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE**

- Artrita idiopatică juvenilă reprezintă un grup de procese inflamatorii sistemice caracterizate prin sinovită cronică, care survine înaintea vârstei de 16 ani și este asociată cu diverse manifestări extraarticulare, artrita recidivantă sau persistentă fiind semnul major al bolii.

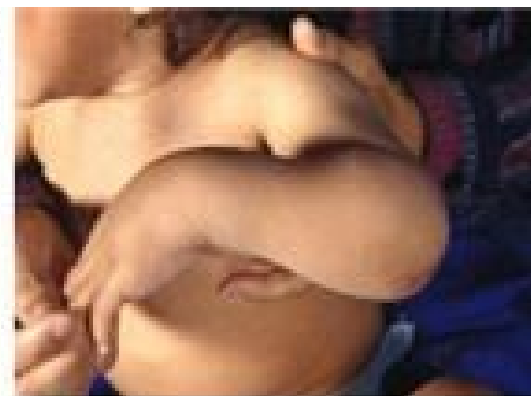
**Artrita Reumatoidă Juvenilă (ARJ)**

- forma sistemică
- forma poliarticulară
- forma oligoarticulară

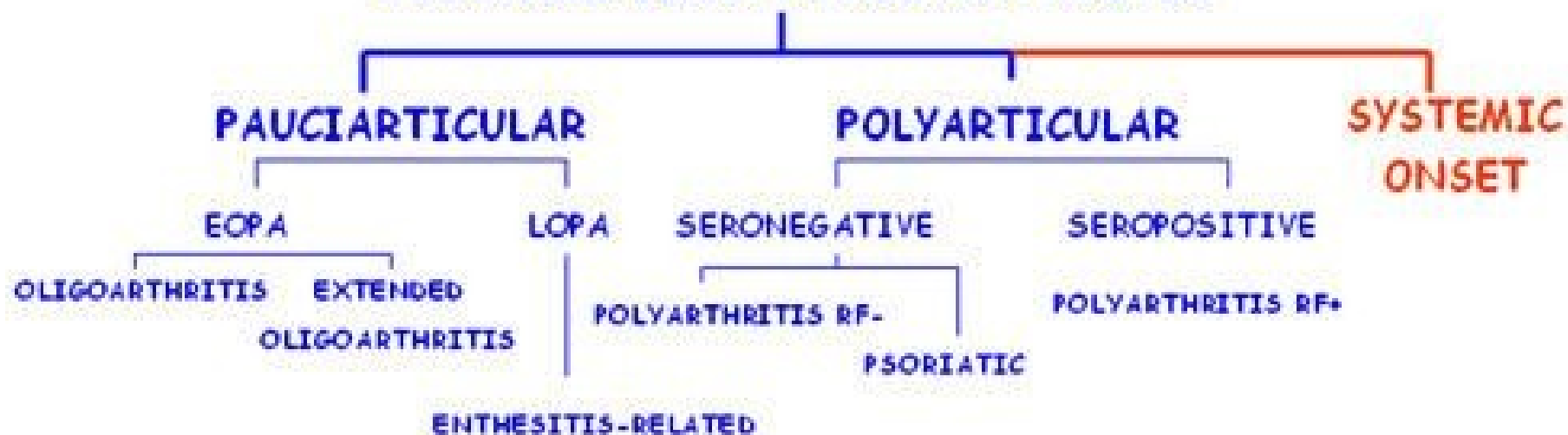
**Artrita cronică juvenilă (ACJ)**

- forma sistemică
- forma poliarticulară FR+
- forma poliarticulară FR-
- forma pauciarticulară
- spondilită ankilozantă juvenilă

*. Tipuri de clasificări ale artritei idiopatice juvenile*



## JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS



| Category                                                                       | Marked extra-articular manifestations                                                                           | Exclusion criteria |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Systemic arthritis (Still's disease)                                           | Fever, rash, hepatosplenomegaly, pericarditis, pleuritis, lymphadenopathy, vasculitis, short stature, dystrophy | a, b, c, d         |
| Seronegative polyarthritis <sup>†</sup>                                        | Tenosynovitis, uveitis                                                                                          | a, b, c, d, e      |
| Seropositive polyarthritis <sup>†</sup>                                        | Low-grade fever, tenosynovitis, rheumatoid nodules                                                              | a, b, c, e         |
| Persistent oligoarthritis <sup>‡</sup><br>Extended oligoarthritis <sup>§</sup> | Chronic uveitis                                                                                                 | a, b, c, d, e      |
| Enthesitis-related arthritis                                                   | Enthesitis, acute uveitis                                                                                       | a, d, e            |
| Psoriatic arthritis                                                            | Psoriasis, uveitis                                                                                              | b, c               |
| Unclassified JIA                                                               | Variable                                                                                                        | NA                 |

Specific exclusion criteria are considered:

a: psoriasis, or psoriasis in first-degree relatives;

b: HLA-B27<sup>+</sup>, male and older than 6 years;

c: ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome in patients or first-degree relatives;

d: rheumatoid factor repeatedly detected at least 3 months apart;

e: systemic symptoms.

<sup>†</sup>Affecting at least five joints during the first 6 months of the illness.

<sup>‡</sup>Affecting a maximum of four joints during the first 6 months of the illness.

<sup>§</sup>Affecting a maximum of four joints during the first 6 months of the illness and at least five joints thereafter.

JIA: Juvenile idiopathic arthritis; NA: Not applicable.

Reproduced with permission from [83].

- Tipuri de artrită juvenilă idiopatică
- Artrita sistemică este definită ca **artrită asociată sau precedată de febră zilnică timp de cel puțin 2 săptămâni, pentru cel puțin 3 zile**, și prezența a cel puțin uneia din următoarele: **erupție cutanată eritematoasă fugace, evanescentă; adenopatie generalizată; hepatomegalie sau splenomegalie; serozită**. Vor fi excluse alte boli cu manifestări sistemice.
- Oligoartritele reprezintă artritele care afectează 1 până la 4 articulații în primele 6 luni de la debut. Dacă în timp nu sunt afectate alte articulații, oligoartrita rămâne **persistentă**. Afectarea a mai mult de 5 articulații după 6 luni de boală reprezintă oligoartritele **extensive**.
- All poliarticulară FR+ **afectează peste 5 articulații în primele 6 luni de boală**. FR trebuie să fie pozitiv la cel puțin 2 determinări, la interval de 3 luni în cursul primelor 6 luni de boală.

- All poliarticulară FR- include cazurile cu 5 sau mai multe articulații afectate cu FR negativ la 2 determinări succesive în primele 6 luni.
- Artrita psoriazică este diagnosticată în prezența artritei asociate cu psoriazis sau a artritei asociate cu cel puțin 2 din următoarele: dactilită; anamneză familială pozitivă pentru psoriazis la rudele de gradul I; onicoliză sau ulceratii unghiale.
- Artrita asociată entezitei este definită ca artrită asociată cu entezita, sau artrită sau entezită asociată cu cel puțin 2 din următoarele: durere a articulației sacroiliace și/sau durere spinală inflamatorie; prezența HLA-B27; anamneză familială pozitivă la cel puțin o rudă de gradul I cu boală asociată cu HLA-B27 (spondilită ankilozantă, artrită asociată entezitei, sindrom Reiter, uveită anterioară acută, sacroileită asociată cu boală inflamatorie a intestinului); uveită anterioară acută simptomatică; debutul artritei la un băiat mai mare de 8 ani.
- Artritele nediferențiate includ artrite care nu îndeplinesc criteriile pentru nici una dintre categorii sau îndeplinesc criteriile pentru mai multe categorii.

- **ETIOPATOGENIE**
- **1 Factorii de mediu**
- **Factorii infecțioși** : *Virusul Epstein-Barr, Virusul rubeolic și retrovirusurile , streptococul (Streptococul pyogenes), Superantigenii (SAg), bacteriilor difterioide, mycoplasmelor și a parvovirusului 9*
- **Factori neinfecțioși**
- *Traumatismul, Fumatul ,Factorii socio-economici, bolilor intercurrente, intervențiilor chirurgicale, duratei alimentației la sân, perturbărilor climaterice sau al stres-ului fizic sau psihic .*
- Rolul protectiv al *laptelui matern*
- **Factorii endogeni** incriminați în favorizarea apariției artritei juvenile sunt: imuni, hormonal, imunodeficiențele.
- **2 Ipoteza bolii familiale**
- -probabilitate crescută de dezvoltare a AIJ la membrii aceleiași familii.
- - incidența bolii este mai crescută la gemenii monoziгоți, la rudele de gradul I și la anumite grupuri etnice.

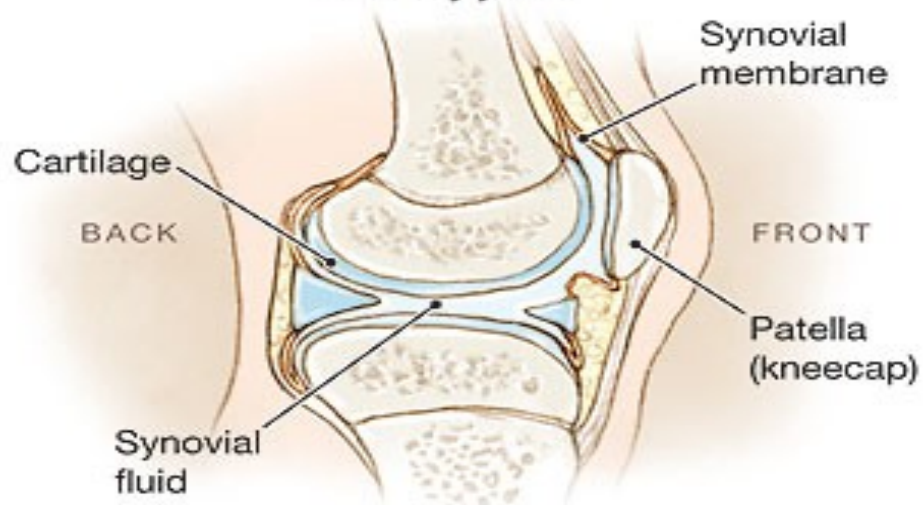
- **3. Ipoteza imunologică**
- Secvența fenomenelor imune este următoarea: antigenul responsabil de declanșarea bolii este captat de către **celulele prezentatoare de antigen** ( macrofage, celule dendritice sau sinoviocite A) APC prezintă limfocitului T peptidele antigenului, devenind astfel active. **Limfocitele T activate** induc activarea **macrofagelor** împreună cu secreția de **citokine proinflamatorii**. Acestea favorizează eliberarea de enzime proteolitice și activarea osteoclastelor subcondrale care determină apariția leziunilor osteocartilaginoase. Limfocitele T stimulează în paralel și proliferarea **limfocitelor B**, urmată de activarea lor cu producerea de **anticorpi** care se fixează pe antigenele respective.
- **Complexele imune** formate pot difuza în spațiul articular, pot fixa complementul și sunt fagocitate de polinucleare



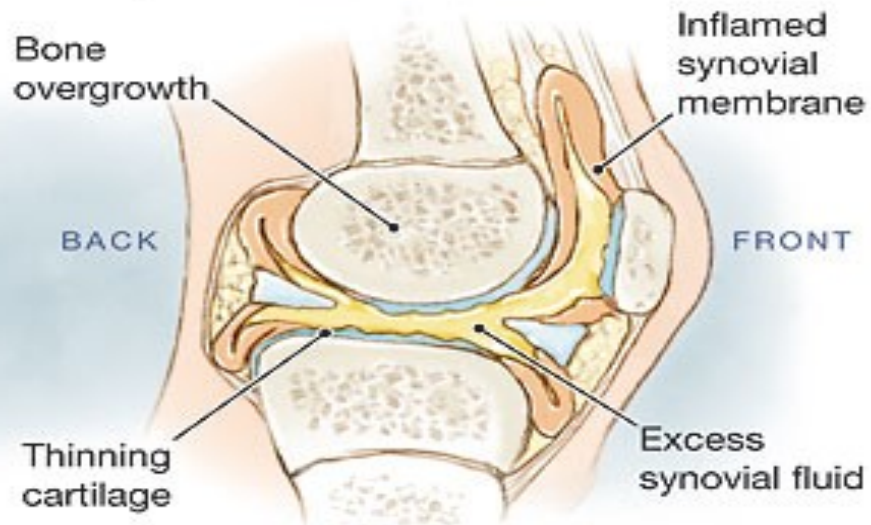


## CROSS SECTION

### Healthy joint



### Changes seen in joints affected by juvenile idiopathic arthritis

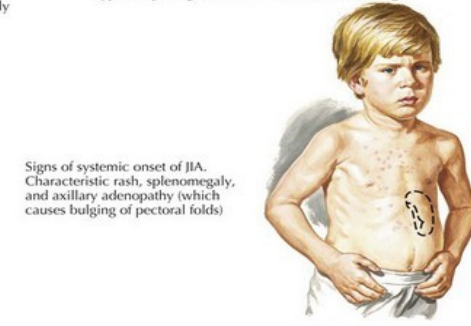
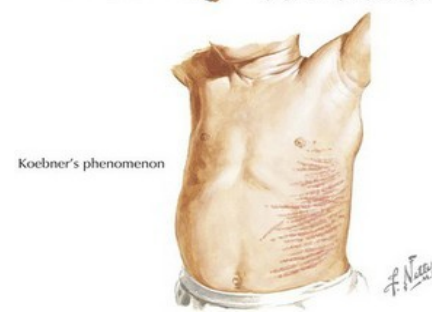
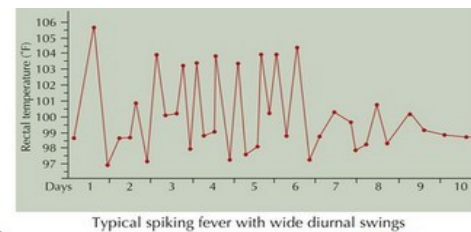
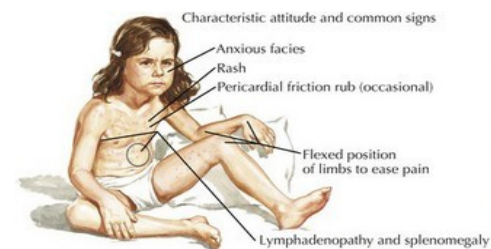


# • MANIFESTĂRI CLINICE

## ➤ 1 AIJ cu debut sistemic

- **11- 20 %** din cazurile de AIJ, putând apărea la orice vârstă, dar cu maximum de incidență la **2-6 ani**.
- Afectarea sistemică poate precede dezvoltarea artritei cu săptămâni sau chiar ani.
- Afectarea articulară poate să fie oligoarticulară sau poliarticulară.
- AIJ sistemică în varianta poliarticulară se caracterizează printr-o **afectare articulară bilaterală, simetrică și fluxionară a articulațiilor mari** ( pumnilor, genunchilor și gleznelor), cel mai frecvent fiind afectate **articulațiile carpiene și tarsiene**. **Articulațiile interfalangiene sunt cele mai afectate dintre articulațiile mici**, realizând aspectul caracteristic de supozitor al degetelor. Frecvent sunt interesate **articulațiile temporomandibulare și cervicale superioare**.

- **Manifestările sistemice (extraarticulare)** sunt caracteristice acestei categorii de AIJ.
- **Febra** –este primul simptom al bolii, prezentă în toate cazurile cel puțin 3-4 zile consecutiv, cu 1-2 vîrfuri ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ) zilnice, frecvent precedate de frisoane. Febra este rezistentă la antitermicele uzuale și sensibilă la prednison. Este intermitentă, avînd caracter septic, în croșete care se repetă la 1-2 zile și durează săptămâni/luni, uneori 1-2 ani.
- **Manifestările cutanate** - **rash evanescent (cu durată de 30-60 min.), de regulă nepruriginos**, care însoțește febra. Rash-ul este constituit din **macule de culoare roz-somon** cu dimensiuni de 2-5 mm, care apar în special la nivelul trunchiului, extremităților proximale și al zonelor de presiune.



- Limfadenopatia este întotdeauna prezentă în AIJ. Ganglionii afectați sunt în special cervicali, axilari și epitrohleari, nedureroși și neaderenți pe planurile profunde.
- Mialgia este frecvent întâlnită în forma sistemică la cazurile care asociază artrită.
- Hepatomegalia este aproape constantă, de dimensiuni moderate, nedureroasă, cu suprafața netedă. Splenomegalia este, de obicei, moderată. În general aceste manifestări sunt însoțite de modificări moderate ale analizelor de laborator.
- Afectarea seroaselor, a cordului, a sistemului nervos central, a rinichiului :pleurezie, pericardită , peritonită, Miocardit. Leziunile valvulare și prezența nodulilor reumatoizi ,Iritabilitate, somnolență, meningism și modificări nespecifice electroencefalografice, Encefalita și meningita aseptică, amiloidoză.

## ➤ 2 AIJ pauciarticulare (oligoartrite)

- 30-40% din cazurile de AIJ.
- Se disting două subgrupe:
  - *pauciartrita persistentă*, în care pe parcursul evoluției bolii nu sunt afectate mai mult de 4 articulații;
  - *pauciartrite extensive*, în care sunt afectate mai mult de 5 articulații diferite în primele 6 luni de la debutul bolii.
- afectează articulațiile mari (pumn, cot, genunchi, gleznă), afectarea fiind monoarticulară la jumătate din cazuri. La început, manifestările clinice sunt insidioase și cuprind redoare matinală, durere ușoară, impotență funcțională minimă. Ulterior, apar tumefacția și căldura locală. În evoluție apar atrofii musculare periarticulare
- inegalități ale membrelor



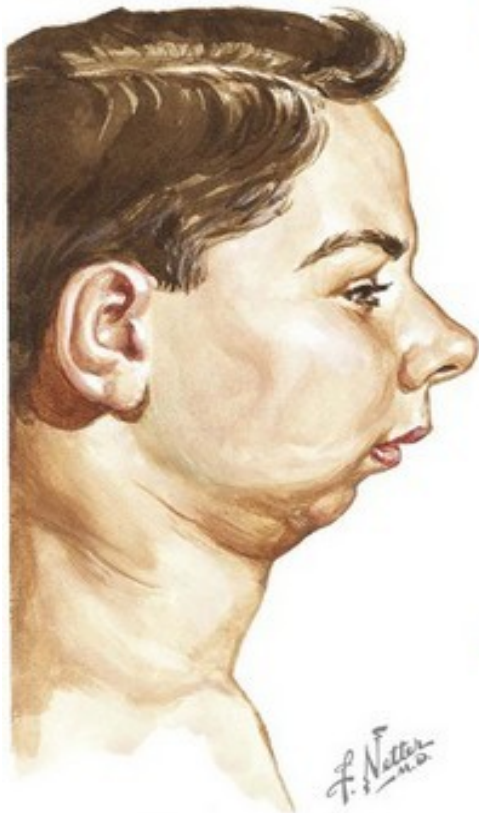


© AboutKidsHealth.ca

- Manifestările extraarticulare
- sunt foarte rar prezente
- **uveita** -apare la câteva luni sau la ani de la debutul bolii, dar poate fi și prima manifestare a bolii
- -Apare în forma oligoarticulară cu **AAN pozitivi**.
- - inițial apar **dureri oculare, lăcrimare, fotofobie, hiperemie conjunctivală, scăderea acuității vizuale, precipitate corneene**, congestia irisului
- - **sechele grave**: sinechii posterioare, keratită în bandă, cataractă, glaucom secundar sau cecitate - este necesar ca toți bolnavii cu forma pauciarticulară de artrită reumatoidă să fie examinați oftalmologic cel puțin de 4 ori pe an în primii 5 ani de evoluție a bolii



- Alte manifestări sistemice: *febra*, *hepatosplenomegalia*, *limfadenopatia* sunt mai puțin frecvente decât în forma sistemică.

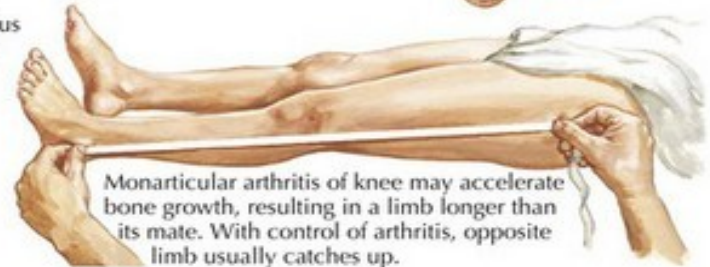
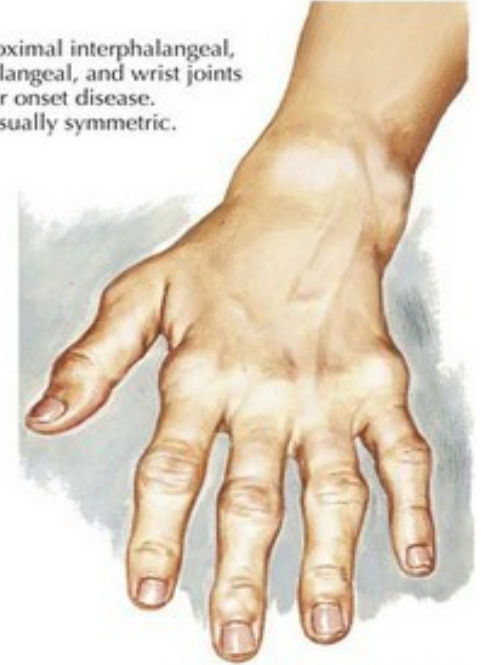


Receding chin results from early closure of mandibular ossification centers in progressive disease



Involvement of left knee with valgus deformity of lower leg and flexion contracture of knee

Swelling of proximal interphalangeal, metacarpophalangeal, and wrist joints in polyarticular onset disease. Involvement usually symmetric.



Monarticular arthritis of knee may accelerate bone growth, resulting in a limb longer than its mate. With control of arthritis, opposite limb usually catches up.

### ➤ 3 AIJ poliarticulară FR pozitivă

- Se definește prin afectarea a mai mult de 5 articulații în primele 6 luni de evoluție a bolii în asociere cu pozitivitatea FR la cel puțin două determinări efectuate de-a lungul a trei luni de zile.
- Incidența este 5-10 % din totalul formelor.
- Debutul este insidios, după vârsta de 8 ani, cu o predominanță a sexului feminin.
- **fatigabilitate, indispoziție, pierdere în greutate, redoare matinală.** Foarte rar se întâlnesc **febra moderată și nodulii subcutanați.**
- Afectarea artic
- - poliartrita simetrică care afectează toate articulațiile, dar mai ales articulațiile mici.
- - **afectarea articulațiilor mici ale degetelor mâinii, realizând aspectul cunoscut clasic sub numele de „degete în butonieră” sau „gât de lebădă”.**
- - **subluxația palmară și deviația ulnară sau radială** a articulațiilor metacarpiene Articulațiile sunt tumefiate, calde, dureroase, mișcările sunt limitate și prezintă redoare matinală.

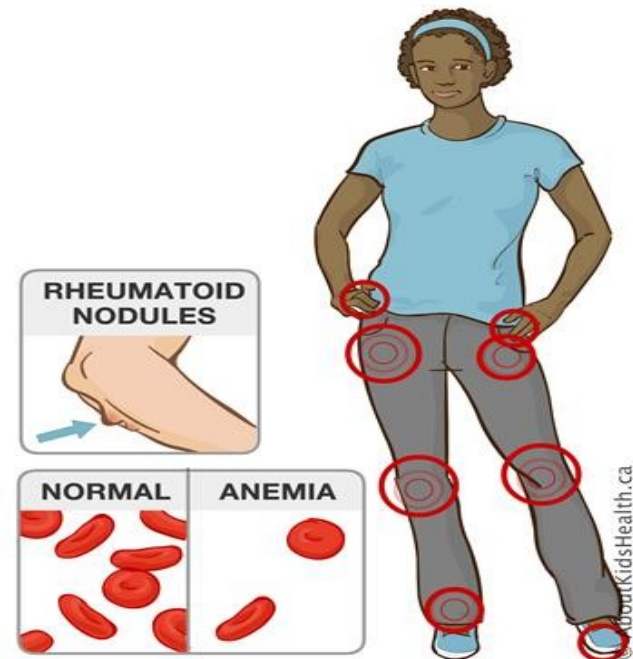




- Poate fi implicată orice articulație:
- - **coloana cervicală** determină dureri și redoare a cefei și implică riscul subluxației atlanto-axiale
- - **articulația temporomandibulară**, cu limitarea deschiderii gurii și durere raportată adesea, eronat, la nivelul urechii. (deformații dentare, micrognația)
- - **șoldul** în forma seronegativă;
- - **articulațiile cricoaritenoidiene** (rar cu răgușeală și stridor laringian);
- - **articulațiile sterno și condrocostale**, cu dureri toracice.
- Evoluția artritei poate să fie **cronică severă, deformantă**, cu apariția tulburărilor de creștere și de motilitate. **Foma poliarticulară FR pozitivă seamănă cel mai mult cu poliartrita adultului, continuând să evolueze și la vârsta adultă.!!!!**
- **Manifestările extraarticulare** sunt rare: febră moderată, anorexie, indispoziție, oboseală ușoară, iritabilitate, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, pericardită.

## ➤ 4 AIJ poliarticulară FR negativă

- Este definită de **afectarea a 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de boală, iar FR este negativ** la două determinări succesive în primele 3 luni de la debutul bolii.
- două vîrfuri de incidență: unul la copiii mici **între 2 și 3 ani, și al doilea în preadolescență**; sexul masculin.
- Sunt afectate toate tipurile de articulații, care sunt inflamate, dureroase, calde și cu impotență funcțională marcată.
- Este frecvent **afectată articulația**
- **temporomandibulară și a șoldului,**
- **nodulii subcutanați sunt rar întâlniți.**
- **Uveita cronică** apare într-un număr mic de cazuri cu AAN pozitivi.



## ➤ 5 Artritele asociate entezitei (spondilartropatii juvenile)

- afectează predominant artic. **scheletului axial**. Frecvența 1-7% .
- **Trăsături caracteristice** : inflamația articulațiilor scheletului axial , entezita (în special tendinita achileană), antecedente heredo-colaterale pentru boli din acest grup, asocierea frecventă cu HLA-B27, inflamația oculară, intestinală sau genitală.
- Debutul este de obicei insidios, cu dureri musculoscheletice și redoare matinală sau cu semne obiective de inflamație ale articulațiilor periferice. **Fatigabilitatea, tulburările de somn și uneori subfebrilități** însoțesc manifestările musculoscheletice.
- *Afectarea articulară* interesează **articulațiile mari** (genunchi, glezne, șold) și poate fi de tip oligoarticular sau poliarticular, simetrică sau asimetrică.

- Sunt afectate și articulațiile temporomandibulară, costosternale și sternoclaviculare. Afectarea coloanei vertebrale, în special lombosacrate și cervicale, determină limitarea mobilității coloanei, pierderea lordozei fiziologice, a hiperextensiei, flexiei sau rotației laterale. Afectarea sacroiliacă este inițial unilaterală.



- **Entezita** se manifestă, cel mai frecvent, prin dureri spontane la locul de inserție a tendonului lui Ahile sau la nivel plantar, eroziuni calcaneene, osteofite .
- Manifestările sistemice sunt mai rar prezente în SpAJ:
- - *atrofiile musculare*, care determină apariția dizabilităților;
- *uveita anterioară* este raportată la 10-15% din cazurile de ERA. Se manifestă prin durere, congestie, fotofobie și este de regulă unilaterală. Poate lăsa sechele.
- - *manifestările cardiopulmonare, afect neurologică, afectarea renală*



## ➤ 6 Artrita psoriazică

- este o artrită inflamatorie cronică asimetrică, care asociază psoriazis și debutează înaintea vârstei de 16 ani.
- Sex fem
- interesează preponderent articulațiile mari. Atunci când afectează articulațiile mici ale degetelor de la mână sau de la picioare, acestea capătă aspectul caracteristic de „cârnat”.
- Manifestările dermatologice pot precede, însoții sau urma inflamației articulare.
- modificări ale unghiilor care prezintă mici depresiuni, fiind mai bine evidențiate la degetele de la mână.
- uveita și tulburări de creștere.



- **EXPLORĂRI PARACLINICE ÎN AIJ**
- Diagnosticul AIJ este un diagnostic clinic și de excludere.
- **Analize serologice și biochimice**
- **Hemograma** cuprinde anomalii care reflectă gradul inflamației sistemice sau articulare:
- **Anemie hipocromă normocitară** în perioadele cu boală activă și mai ales în forma sistemică
- **Leucocitoza cu predominanța polimorfonuclearelor (PMN).** Leucocitoza poate atinge valori de zeci de mii de elemente pe mmc (în AIJ sistemică,  $L = 50.000/\text{mmc}$ ), chiar cu aspect de reacție leucemoidă<sup>[15]</sup>.
- **Trombocitoza** în timpul puseelor evolutive ale bolii.
- **Reticulocitoză scăzută.**
- **Reactanții de fază acută.** *Viteza de sedimentare a sângelui (VSH), proteina C reactivă, fibrinogenul*



- **Electroforeza proteinelor plasmatică** arată: **hipoalbuminemie, alfa 2 globuline crescute, gama globuline crescute.**
- **Imunoelectroforeza** arată **creșterea nivelului de IgM, IgG și IgA,** care se corelează, de asemenea, cu activitatea inflamatorie.
- Componentele serice ale **complementului**, în special C3, sunt de obicei crescute.
- **AAN (anticorpi antinucleari)** sunt prezenți la **aproximativ 40% din** pacienții cu AIJ , în special în forma pauciarticulară, mai rar în forma poliarticulară
- **Factorul reumatoid (FR)** pozitiv reprezintă un factor de prognostic prost în AIJ
- În funcție de pozitivitatea sau nu a FR, AIJ este seropozitivă (FR+) sau seronegativă (FR-).
- Factorul reumatoid nu este specific AIJ, fiind determinat în multe afecțiuni: **infecții, hipergamaglobulinemie, parazitoze.**
- **Anticitrullinated protein peptide antibodies (ACPA)** -markeri cu o înaltă specificitate (90-100%) și sensibilitate(80%) Se determină la bolnavii cu niveluri reduse sau cu teste negative pentru FR.

- Următorii markeri sunt de asemenea urmăriți în AIJ, în funcție de profilul individual al cazului:
- - **studiul funcției renale**, inclusiv nivelul ureei sau creatininei;
- - **studiul funcției hepatice**, inclusiv nivelul enzimelor și bilirubina;
- - **markerii osoși** calciu, fosfat, fosfataza alcalină;
- - **acid uric, titrul ASLO; test Coomb negativ;**
- - **sistemul de histocompatibilitate HLA** nu este o investigație de rutină, însă poate aduce date valoroase, evidențiind antigene (HLA-B27, HLA-DR4, HLA-DR5, HLA-DR8, cu diferitele lor alele) asociate cu diversele grupe clinice;
- - **markeri tumoralii; anticorpi anti-ribonucleoproteină(anti-RNP), anti-Sm, anti-Ro, anti-dezoxiribonucleotidă (anti-DNA), etc.**
- **Examenul biomicroscopic (lampa cu fantă)** al ochiului poate pune în evidență prezența uveitei.

- **Metode imagistice**
- **Ultrasonografia** este utilizată pentru **evaluarea sinovialei articulare și a părților moi periarticulare**.
  - -permite diferențierea structurilor articulare, ca și diferențierea unei sinoviale normale de una inflamată
  - - prezența serozitei și a eroziunilor osoase
  - - este o metodă neinvazivă, sigură și repetabilă.
- **Scintigrafia articulară**
- **Radiografia osoasă** are un **rol important în decelarea modificărilor articulare din stadiile precoce ale bolii și în urmărirea progresiei**
  - - tumefacția părților moi, osteopenia/osteoporoza, lărgirea spațiului articular, diminuarea spațiului articular, eroziuni ale osului subcondral, subluxații, ankiloză, chisturi sinoviale, deformări articulare cu diferite poziții vicioase.

- **RMN (rezonanța magnetică nucleară)** reprezentînd cel mai sensibil indicator în aprecierea activității bolii . **RMN** **evaluează toate structurile care formează o articulație : sinoviala , osul, cartilajul, tendoanele, ligamentele, fiind o investigație care monitorizează progresia leziunile articulare.**
- **Proceduri de diagnostic**
- **Studiul lichidului sinovial** se efectuează, în funcție de caz, pentru a confirma diagnosticul. Lichidul este **tulbure galben-verzui, glucoză scăzută. Prezintă conținut ridicat de proteine, un număr crescut de leucocite și complementul seric scăzut.** Factorul reumatoid poate fi depistat în lichidul sinovial. Caracteristică este prezența de ragocite (polimorfonucleare ce au fagocitat complexe antigen-anticorp, FR și complement).
- **Biopsia sinovială** **se efectuează atunci cînd există îndoieli în ceea ce privește diagnosticul.**

- **DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL**

- **Forma oligoarticulară** de artrită juvenilă trebuie diferențiată de:
  - 1. traumatisme 2. artritele infecțioase 3. artritele reactive survenite după infecții digestive cu Salmonella, Shigella, Yersinia, etc. 4. boala Lyme. 5. necrozele osoase aseptice 6. boala inflamatorie cronică a intestinului, boli autoimune, osteomielita, epifizioliza capului femural
- **Forma poliarticulară** de artrită juvenilă trebuie diferențiată de:
  - 1. boli inflamatorii ale țesutului conjunctiv (lupus eritematos sistemic (LES), dermatomiozita, sclerodermia) 2. reumatismul articular acut 3. artritele care însoțesc infecțiile virale (rubeola, parvovirus B19, Epstein-Barr, hepatita B și C); 4. sindroamele de hipermobilitate 5. imunodeficiențele
- **Forma sistemică** de artrită juvenilă trebuie diferențiată de:
  - 1. hemopatii maligne (leucemie, limfosarcom) și alte neoplazii 2. sepsis 3. boala Kawasaki 4. sarcoidoza 5. bolile infecțioase eruptive (rubeola, mononucleoza) 6. imunodeficiențele (deficitul selectiv de Ig A, imunodeficiența comună variabilă) 7. alte cauze de stări febrile prelungite
- În **AIJ asociate cu entezita**, diagnosticul diferențial se face cu: artritele din boala inflamatorie cronică a intestinului (boala Crohn, colita ulceroasă), artritele reactive, sindromul Reiter, artrita psoriazică, necroze osoase aseptice (boala Legg-Calve-Perthes, boala Osgood-Schlatter, boala Sever, boala Köhler), osteomielita oaselor pelvine și vertebrale, spondilolistezisul și boala Scheuermann.

- **COMPLICAȚII**
- **1 Complicații oftalmice.** Uveita cronică afectează în **general fetele** și, în multe cazuri, este **asimptomatică și are debut insidios**. Uveita este asociată cu forma **oligoarticulară de AIJ și ANA pozitivi**. În evoluția uveitei cronice poate să apară cataracta, glaucomul secundar, chiar cu trat. corespunzător.
- **2 Retardarea creșterii** este frecvent întâlnită la toate formele de AIJ. Se asociază cu **întârzierea pubertății și a apariției caracterelor sexuale** secundare. Atunci când este afectată o singură articulație, în special la membrele inferioare (genunchiul), poate rezulta o **inegalitate** a membrelor. Alte **afectări ale scheletului** includ osteopenia, eroziuni osoase, periosteită, subluxații articulare, fracturi, ankiloză etc.
- **3 Complicațiile psihologice** includ abandonarea cursurilor școlare, probleme de adaptare și socializare.
- **4 Sindromul activării macrofagelor (MAS)** este o complicație rară, severă, care apare în forma sistemică. Tabloul clinic cuprinde **organomegalia, insuficiență hepatică acută fulminantă, coagulopatie intravasculară diseminată, simpt neurologică (comă, paralizie de nervi cranieni, convulsii) și, paraclinic, citopenia severă**. Diag este confirmat de biopsia hepatică sau de măduvă osoasă.
- **5 Amiloidoza** este o complicație severă care determină decesul la jumătate din pacienții cu artrită. Simptomele din perioada de stare includ edem nefrotic, hepatosplenomegalie, hipertensiune, afectare digestivă și colaps congestiv<sup>1</sup>.
- **6 Complicații sistemice-** pleurita, pancardita, infarctul miocardic, nefrita, leziunile cutanate, atrofie musculară, limfedem, neuropatie periferică.

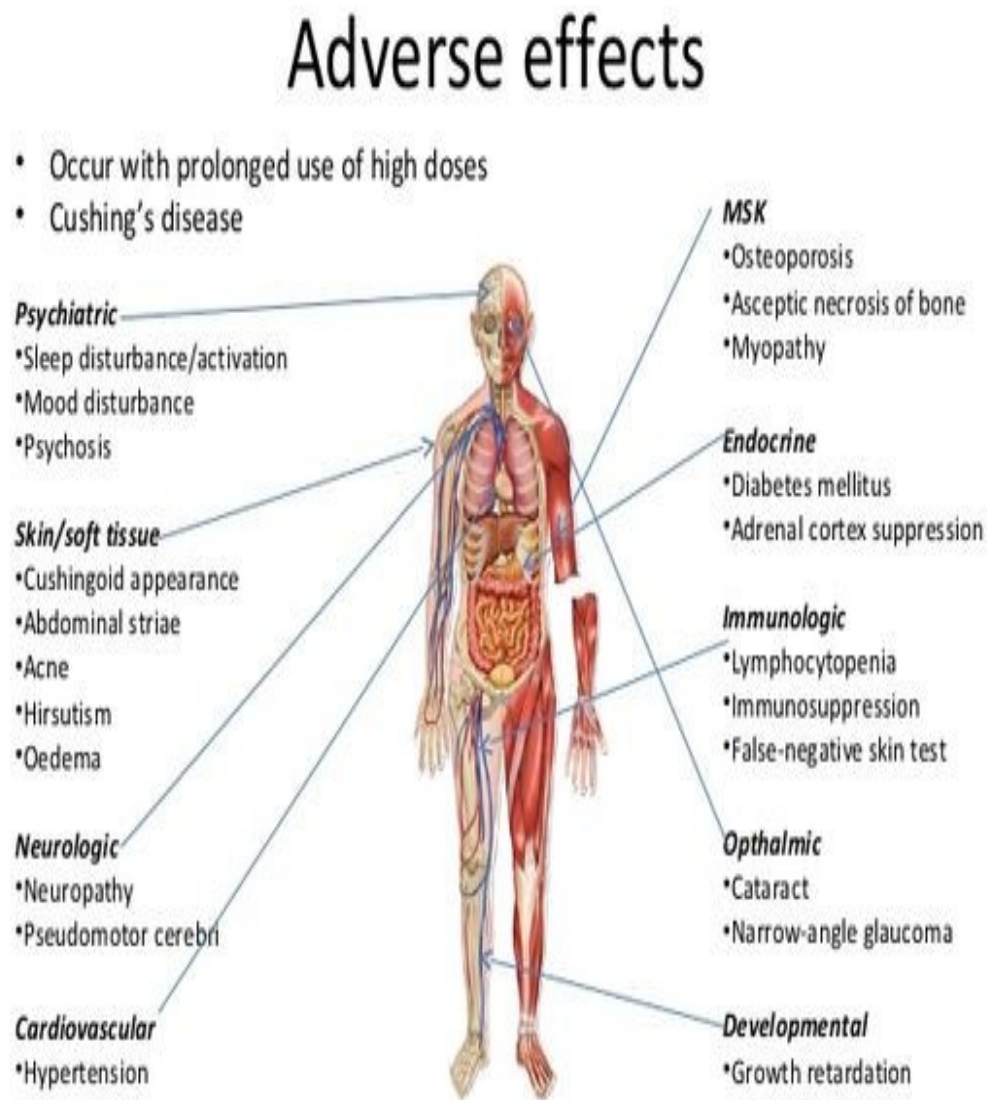
- **TRATAMENT**
- **Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)** reprezintă prima linie de tratament, care determină reducerea procesului inflamator și a durerii în cazul în care condiția copilului nu este fatală
- *Ibuprofen* are proprietăți antiinflamatorii, antialgice și antipiretice superioare aspirinei. Doza de administrare este de 10-40 mg/kg/zi, administrat divizat (3-4 prize). Efectele adverse sunt reprezentate de: greață, dureri epigastrice, diaree, vărsături, erupții cutanate, prurit, cefalee, tulburări metabolice.
- *Diclofenac* Doza de administrare este de 2 mg/kg/zi de doua ori pe zi. Efectele adverse care pot apărea sunt: greața, diareea, dureri epigastrice și foarte rar ulcer, icter, hepatită, creșterea transaminazelor, hipersensibilitate cutanată, eczeme.
- *Nimesulid* Doza de administrare este 100-200 mg/zi în 1-2 prize.
- *Tolmetin* în doză de 15-30 mg/kg/zi la 8 h la copii > 2ani.

## ❑ Corticoterapia

- -Principalele indicații sunt reprezentate de **uveitele refractare la tratamentul topic, febra, serozita forma sistemică refractară la AINS, afectarea cricoaritenoidiană și sindromul de activare macrofagică** din formele sistemice de AIJ.
- - se recomandă folosirea acestora pe o perioadă scurtă de timp, până când se instalează răspunsul clinic al medicamentelor remisive
- -**Pulsterapia cu metilprednisolon** este indicată în formele severe de AIJ **sistemică cu alterarea stării generale, febră hectică, serozită și anemie severă, în cazul complicațiilor sau în formele poliarticulare** care prezintă manifestări extraarticulare.
- -În formele **oligoarticulare de AIJ este utilă administrarea locală intraarticulară.**



- Reacțiile adverse ale corticoterapiei sunt:  
aspectul cushingoid,  
manifestări neuropsihice (depresia, psihoza),  
tulburări digestive,  
afectare cardiovasculară (HTA, retenția hidrică),  
infecții, osteoporoză,  
necroze osoase aseptice, atrofii musculare, hipokaliemia, retardul creșterii, cataractă



## ❑ **Medicația remisivă**

- -se indică cât mai aproape de debutul bolii în cazul formelor refractare la AINS.
- Terapia de fond are reputația de a reduce markerii inflamației (VSH) și tumefacțiile articulare dar, pe termen lung , procesul continuă cu distrugerea osteoarticulară ireversibilă.
- ***Sulfasalazina*** este indicată în formele oligoarticulare, poliarticulare sau în spondilartropatii
- ***Alte med remisive: sărurile de aur, a hidroxiclorochinei, D-penicilaminei, azatioprinei, leflunomidul ,ciclosporina , ciclofosfamida, clorambucilul***



- ***Metotrexatul (MTX)*** reprezintă medicația remisivă de primă alegere încetinește viteza de distrucție articulară și este foarte activ în combinație cu terapia biologică.
- -Este indicat *în forma AIJ pauciarticulară extensivă și forma poliarticulară, în timp ce în forma sistemică eficacitatea sa este controversată*
- - Efectele adverse sunt: afectare gastrointestinală, hepatotoxicitate, pneumonie interstițială de hipersensibilitate, toxicitate hematologică (anemie megaloblastică, pancitopenie), insuficiența renală, alopecia, urticarie, osteopenie, vasculita cutanată, hepatita virală B și C, obezitatea, efecte oncogene, sindromul de activare macrofagică

- **Tratamentul biologic**
- -sunt proteine izolate și prelucrate în laborator care modifică răspunsul biologic.
- Clasificare: - tratamente anti-TNF $\alpha$ : etanercept, infliximab, adalimumab;
- - tratamente anti-IL1: anakinra, rilonacept;
- - tratamente anti-IL6: tocilizumab;
- - tratamente genetice;
- - tratamente experimentale.
- **Etanercept** *Etanercept* reprezintă primul tratament biologic aprobat în România pentru AIJ în scopul frânării progresiunii leziunilor la bolnavii cu forme moderate sau severe de boală. Forma pauciarticulară și poliarticulară FR pozitiv răspund mai bine la tratamentul cu etanercept

# Juvenile idiopathic arthritis

## Oligoarticular disease

NSAIDs

+

IAS

+

Synthetic DMARDs

+

**Anti-TNF**

Etanercept  
Adalimumab  
Infliximab

**Anti-T cell**

Abatacept

## Polyarticular disease

NSAIDs

+/-  
Corticosteroids  
+/- IAS

Synthetic DMARDs

+/-  
Corticosteroids  
+/- IAS

**Anti-TNF**

Etanercept  
Adalimumab  
Infliximab

**Anti-T cell**

Abatacept

## Systemic disease

NSAIDs

+/-  
Corticosteroids  
+/- IAS

Synthetic DMARDs

+

+/-  
Corticosteroids  
+/- IAS

**Anti-TNF**

Etanercept  
Adalimumab  
Infliximab

**Anti-T cell**

Abatacept

**Anti-IL-1**

Anakinra

**Anti-IL-6**

Tocilizumab

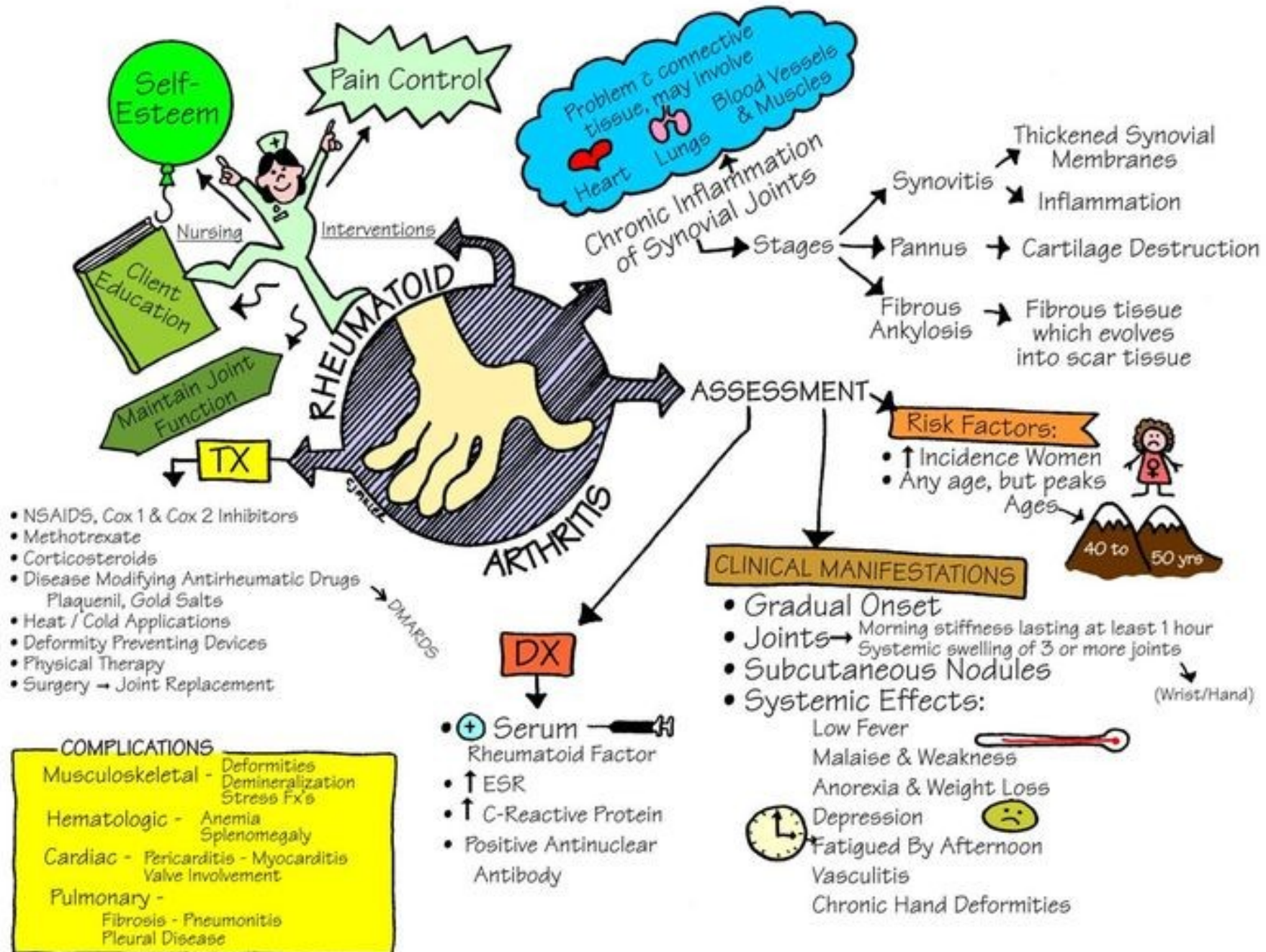
**Anti-B cell**

Rituximab

- **EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC**
- Boala are evoluție **ondulantă cu remisiuni și exacerbări** timp de luni sau ani de zile.
- Forma sistemică. Prognosticul ulterior depinde de numărul articulațiilor afectate și de severitatea artritei.
- -50% dintre copii prezintă o evoluție cu remisiuni și exacerbări asemănătoare formei poliarticulare, refractară la tratamentul medicamentos.
- -Ceilalți 50% nu mai prezintă manifestări sistemice sau biologice inflamatorii, iar 30% nu mai prezintă nici manifestări articulare.
- Morbiditatea majoră este determinată de artropatia cronică, severă, care persistă și la vârsta adultă.
- Forma poliarticulară FR pozitivă are o evoluție progresivă, deformantă și cu eroziuni osoase severe. Riscuri funcționale mai mari sunt la cei cu vârsta mai mare la debut, cu FR prezent, cu prezența nodulilor reumatoizi
- Forma poliarticulară FR negativă poate fi cronică, fără distrucții articulare.
- Forma pauciarticulară Mulți copii tratați corect au evoluție favorabilă, cu remisiuni precoce. Alți pacienți evoluează către forma poliarticulară
- Forma cu debut peste vârsta de 8 ani, predominant la băieți, cu serologie negativă pentru AAN, poate evolua către o spondilartropatie
- Spondilartrita juvenilă sau artrita psoriazică juvenilă prognosticul este în general bun, cu o ușoară sau moderată deteriorare a capacității funcționale.

- Un procent semnificativ din pacienții cu forma sistemică (50-70%) sau forma poliarticulară și aproximativ 40-50% din cei cu afectare oligoarticulară continuă să prezinte manifestări și la vârsta adultă.
- **Indicatorii de prognostic nefavorabil** includ următoarele:
  - - afectare sistemică activă de 6 luni;
  - - forma poliarticulară;
  - - debutul tardiv după 12 ani;
  - - sexul feminin;
  - - pozitivarea FR;
  - - redoare matinală persistentă;
  - - prezența complicațiilor (amiloidoză renală, cardita persistentă);
  - - prezența formelor extraarticulare;
  - - tenosinovită;
  - - noduli subcutanați;
  - - anticorpi antinucleari pozitivi ;
  - - afectare precoce și simetrică a articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor.





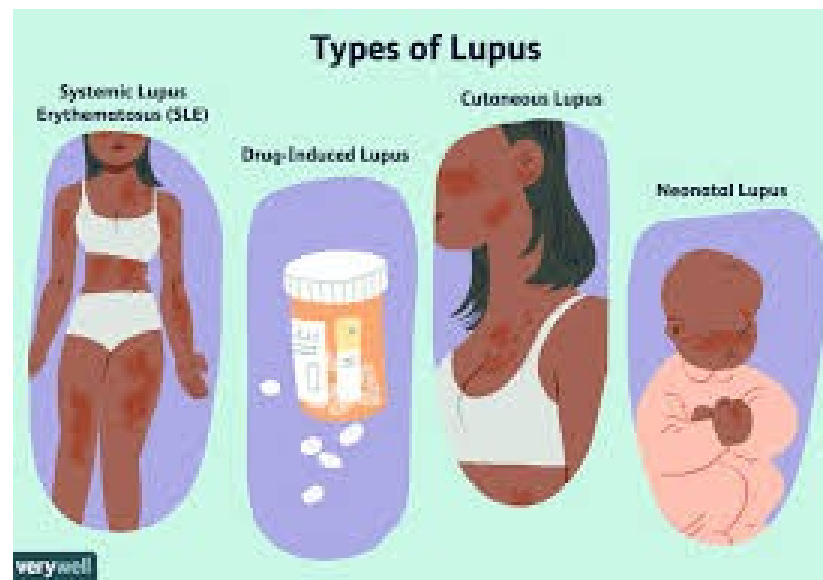
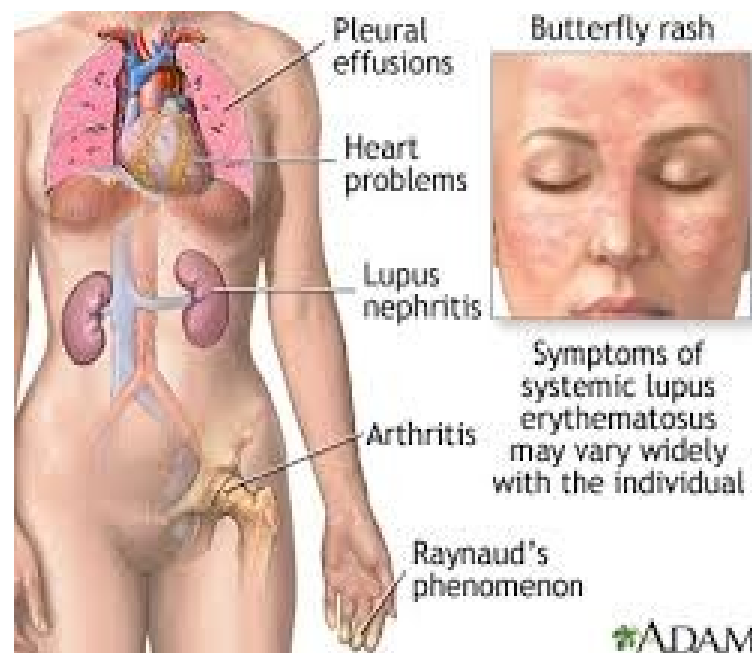


# Reumatologie pediatrică

Şef lucrări dr Dop Dalia

# LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

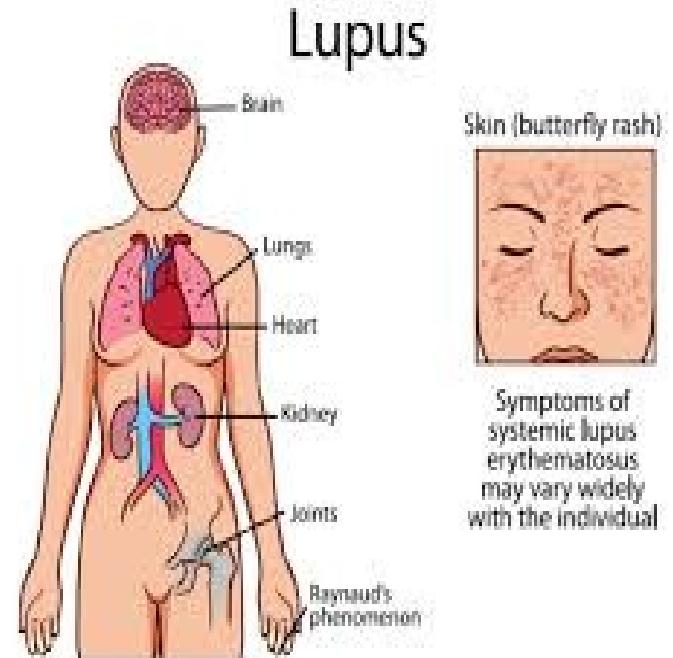
- Lupusul eritematos sistemic (LES) este o **boală autoimună cronică, cu afectare multisistemică**, asociată cu hiperproducere de autoanticorpi și evoluție imprevizibilă .
- **Etiologia** este necunoscută, cercetările evidențiind **factori genetici, de mediu (infecții virale, expunere la soare sau anumite medicamente anticonvulsivante) sau hormonali (pubertatea)**.
- LES cu debutul în copilărie este mai sever decât la adult, cu o incidență mai mare a afectării multisistemice și rate de supraviețuire mai mici



# Manifestări clinice

- *Debutul* este lent, cu simptome nespecifice care se adaugă progresiv timp de săptămâni, luni sau chiar ani: *oboseală*, *stare generală de rău*, *scădere ponderală*, *febră intermitentă sau continuă*, *cefalee*, *scădere a poftei de mâncare*. Eruipția cutanată tipică "în formă de fluture" pe nas și obraji dar și *fotosensibilitatea* (expunerea la soare declanșează o erupție pe piele) apar la aproximativ jumătate dintre copiii afectați. Alte simptome care pot fi regăsite sunt: *artrita*, *pierderi ale memoriei*, *hemoptizia*, *edeme ale extremităților*, *mielită transversă*, *psihoză*.

Figure 1. Multiorgan involvement with SLE



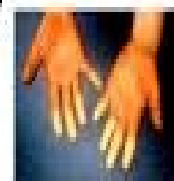
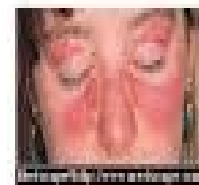
# Leziuni la nivelul pielii sau al mucoaselor

- erupții maculoase vasculitice , în special la nivelul extremităților distale și în regiunea subunghială;
- erupții purpurice;
- livideo reticularis asociată adesea cu anticorpi antifosfolipidici;
- fenomenul Raynaud, caracterizat prin schimbări succesive de culoare(de la roșu, apoi alb și ulterior albastre) la nivelul extremităților atunci când sunt expuse la frig;
- erupții psoriaziforme subacute sau leziuni cutanate circulare, asociate adesea cu anticorpi antiRO ;
- leziuni buloase în interiorul nasului sau a gurii
- pierderea accentuată a părului (alopecie).



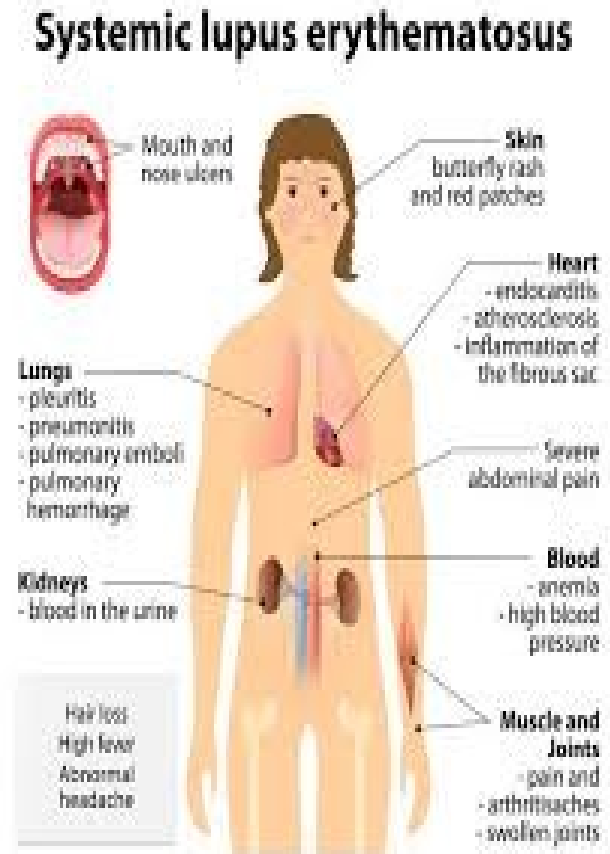
## SLE – Cutaneous Manifestations:

- Photosensitivity
- Malar Rash
- Raynauds Phenomenon
- SLE Vasculitis
- Alopecia (typically scarring)



# Manifestări clinice

- **Afectarea musculoskeletală** include *artrită, artralgie, miozită sau tendinită*. Deformare articulară este rară.
- *limfadenopatie, hepatosplenomegalie, duodenale* sec vasculitei de la nivelul tractului intestinal, pancreatitei cronice sau tratat cu corticoizi.
- **Afectarea pulmonară** presupune *infiltrat interstițial, hemoragie sau pleurezie*
- **Afectarea cardiovasculară** presupune *afectarea pericardului, valvulopatii, miocardită sau insuficiență cardiacă*.



# Manifestări clinice

- **Afectarea rinichilor** este prezentă, în grade variabile, la majoritatea copiilor cu LES și este un factor determinant major al prognosticului pe termen lung al acestei boli.
- *hipertensiune arterială, proteinuria, edemele periferice, nefroza, insuficiența renală acută.*

## Diagnostic. Afectarea renală.

Criteriile de clasificare a lupus nefritei (ISN/WHO) bazate pe biopsie renală, 2003

|           |                                                                           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|
| Clasa I   | Lupus nefrita mesangială minimală                                         |
| Clasa II  | Lupus nefrita mesangioproliferativă                                       |
| Clasa III | Lupus nefrita focală                                                      |
|           | III (A): Leziuni active, lupus nefrita focală proliferativă               |
|           | III (B): Leziuni active și cronice                                        |
|           | III (C): Leziuni neactive cu cicatricii, lupus nefrita focală sclerozantă |
| Clasa IV  | Lupus nefrita difuză                                                      |
|           | IV-S (A): Leziuni active, lupus nefrita difuză segmentală proliferativă   |
|           | IV-G (A): Leziuni active, lupus nefrita difuză globală proliferativă      |
|           | IV-S (A/C): Leziuni active și cronice difuze segmentale                   |
|           | IV-G (A/C): Leziuni active și cronice difuze globale                      |



# Manifestări clinice

- **Manifestările neurologice :** *convulsii, psihoze, și mai rar meningită aseptică, deficite cognitive, tromboză venoasă centrală, coree și alte tulburări de mișcare, mielită transversă, neuropatie periferică etc*
- **Afectări endocrine :** *hiper/hipotiroidism sau criza addisoniană.*

*Simptomele și gradul de severitate al acestora pot varia foarte mult de la un pacient la altul, astfel încât tabloul clinic al fiecărui copil în parte este diferit!!*

## Diagnostic. Criteriile ACR pentru manifestările neuropsihiatrice în LES.

### Sistemul Nervos Central

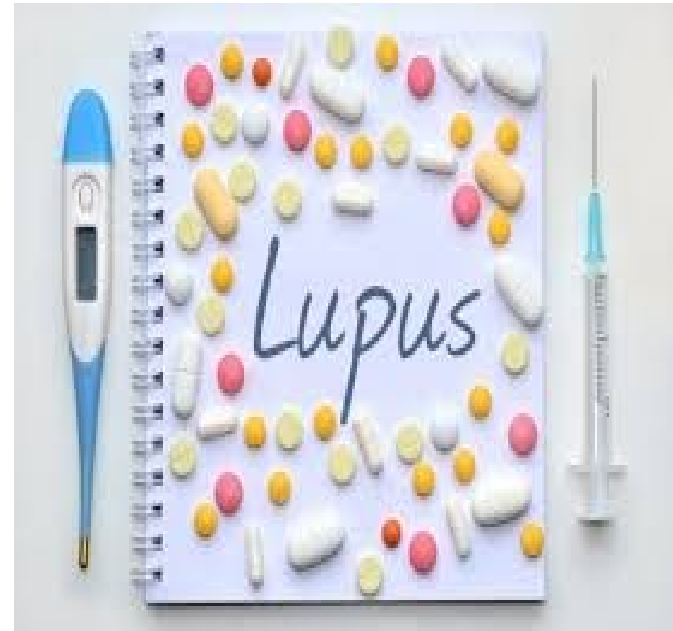
- ▶ Meningita aseptică
- ▶ Maladie cerebrovasculară
- ▶ Sindromul demielinizării
- ▶ Cefalee
- ▶ Dereglări motorii
- ▶ Convulsii
- ▶ Mielopatie
- ▶ Starea acută de confuzie
- ▶ Anxietate
- ▶ Disfuncții cognitive
- ▶ Dereglări a dispoziției
- ▶ Psihoze

### Sistemul Nervos Periferic

- ▶ Sindromul Guillan–Barre
- ▶ Neuropatie autonomică
- ▶ Mononeuropatie
- ▶ Miastenia gravis
- ▶ Neuropatie cranială
- ▶ Plexopatie
- ▶ Polineuropatie

# Paraclinic

- Evaluarea inițială de laborator ar trebui să includă :
- hemoleucograma cu numărarea reticulocitelor;
- evaluarea electrolitilor,
- a funcției hepatice și renale, analiza urinei;
- reactanții de fază acută (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă, electroforeza proteinelor serice).
- Biopsie renala
- Teste genetice

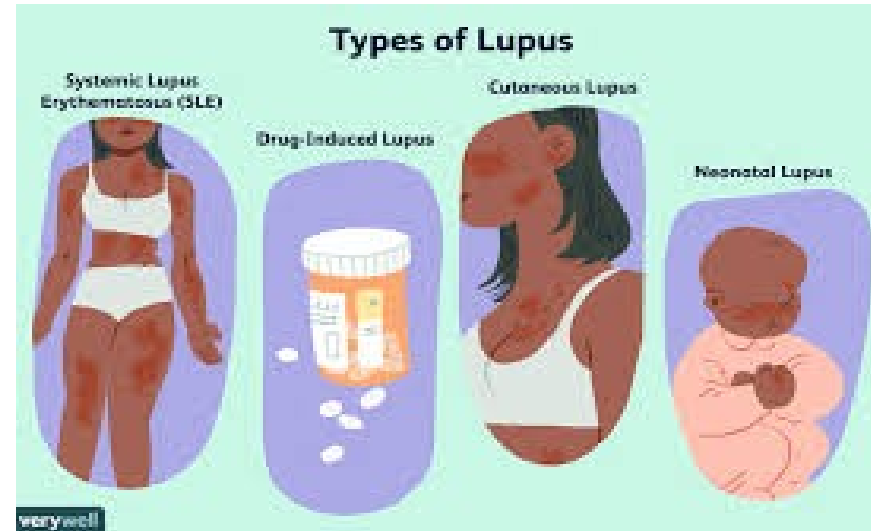


Nivelurile de vitamina D a serului au fost invers corelate cu activitatea LES



# Paraclinic

- trombocitopenie, leucocitopenie cu limfopenie,
- anemie hemolitică cu reticulocitoză crescută;
- proteinurie persistentă mai mare de 0,5g/zi , hematuria, leucocituria sau cilindrii celulari ce pot fi hematici, hemoglobinici, granuloși sau tubulari ;
- transaminaze crescute.
- VSH –ul este crescut, proteina C are valori normale,
- complementul are valori scăzute.



# Autoanticorpi

- *anticorpii ADN dublu catenar* sunt specifici,
- anticorpi anti-Sm sunt specifici și sunt incluși în criteriile ACR de afectare renală;
- *anticorpii antiSSA(Ro)* sunt prezenți în LES neonatal;
- *anticorpii anti SSB, anticorpi antiribonucleoproteici RNP* sunt asociați cu afectarea musculoskeletală;
- *anticorpii anti ribozomali* - prezenți în afectarea hepatică, renală și psihică;
- *anticorpii antinucleari AAN-* sunt prezenți la un titru mare;
- *factorul reumatoid*( 1/3 din pacienții);
- *anticorpii antifosfolipidici și nucleosomi.*
- *celulele lupice*
- *serologie fals-pozitivă pentru sifilis.*

## Diagnostic serologic

| Indicii                      | Valorile normale | Pozitivitatea în LES      |
|------------------------------|------------------|---------------------------|
| Anticorpi antinucleari (ANA) | Negativ          | > 99%                     |
| Anti-dsADN Ig G              | <20 U/ml         | 60–90%                    |
| Anti Sm (RNP)                | Negativ          | 10–40%                    |
| Anti- SS-A (Ro)              | < 15 U/ml        | 10–35%, lupus neonatal    |
| Anti -SS-B (La)              | < 15 U/ml        | 10–15%, Thr, Lei -penia   |
| Anti-histone                 | Negativ          | Lupus medicamentos        |
| Anti-cardiolipine IgG        | <10 U/ml         | Sindr. antifosfolipidic   |
| Anti-cardiolipine IgM        | <10 U/ml         | Sindr. antifosfolipidic   |
| Anti-fosfolipidici IgG       | <10 U/ml         | Sindr. antifosfolipidic   |
| Anti-fosfolipidici IgM       | <10 U/ml         | Sindr. antifosfolipidic   |
| Anti-ribo P                  | Negativ          | 15–30%, afect. SNC        |
| Anti nucleosome              | Negativ          | Corelează cu activit. LES |

# Tratament

- **Măsurile generale** cuprind :
- alimente sănătoase, fără aditivi și chimicale;
- dietă hipolipidică și/sau desodată;
- evitarea alimentelor care cresc sensibilitatea pielii la razele UV(pătrunjel, țelină);
- alimente bogate în calciu;
- limitarea expunerii la radiațiile solare;
- utilizarea cremelor cu factor ridicat de protecție



# Tratament



- Antiinflamatoarele nesteroidiene (ibuprofen, aspirină, naproxen, diclofenac)- se administrează în formele ușoare pentru tratamentul afectării musculoscheletale .
- Corticosteroizii- se folosesc pentru tratamentul afectării hematologice sau a SNC—prednison în doză de 2 mg/kgcorp/zi cu scăderea lentă a dozelor .
- În cazurile severe se poate începe cu administrarea de metilprednisolon i.v în doză de 30 mg/kg timp de 3 zile și continuat ulterior cu prednison.
- Antimalaricele de sinteză- hidroxiclorochina este cea mai utilizată în tratamentul LES infantil în perioada de întreținere și în afectarea musculo-scheletală și cutanată în formele medii sau ușoare ale lupusului

# Tratament

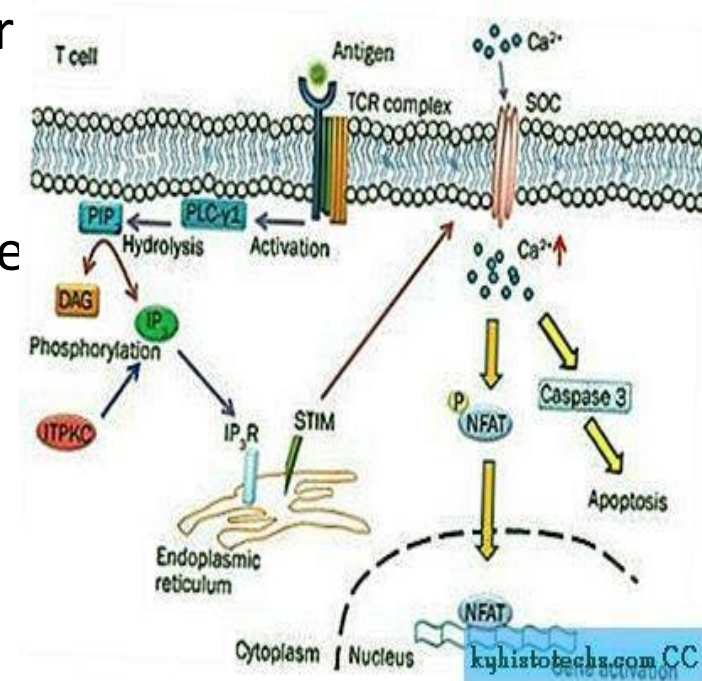


- Agenții imunosupresivi au indicație în cazul afectării SNC, renale sau la pacienții cortico-dependenți. Se utilizează *azatioprina*, *ciclofosfamida* ( indicată în special în afectarea renală și a SNC), *ciclosporina* (indicată în trtamentul sindromului de activare macrofagică), *metotrexatul* (în formele ușoare, sau cele cu afectare cutanată sau articulară), *mycophenolate mofetil* .
- Plasmafereza este rezervată cazurilor severe care prezintă purpură trombocitopenică sau hemoragie pulmonară.
- Terapia biologică este rezervată formelor severe. Se utilizează *Rituximab*(anticorp monoclonal anti CD20), *Belimumab*(anticorp monoclonal anti limfocit B).

# BOALA KAWASAKI



- Boala Kawasaki este o vasculită acută febrilă, de cauză necunoscută, care implică arterele de mărime medie și care apare predominant la copii între 6 luni și 5 ani.
- **Etiopatogenie**
- Cauza bolii Kawasaki rămâne necunoscută, deși se suspicionează ca element declanșator al bolii un agent sau mai mulți agenți infecțioși (de natură virală sau bacteriană) care determină o reacție de hipersensibilitate sau un răspuns imun dereglat, ceea ce conduce la un proces inflamator, care provoacă leziuni ale vaselor de sânge la anumiți indivizi cu predispoziție genetică.



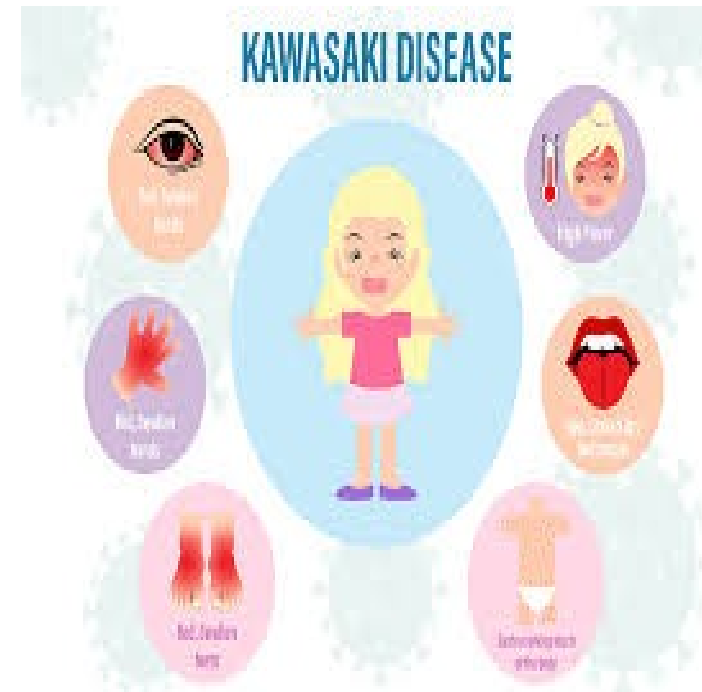
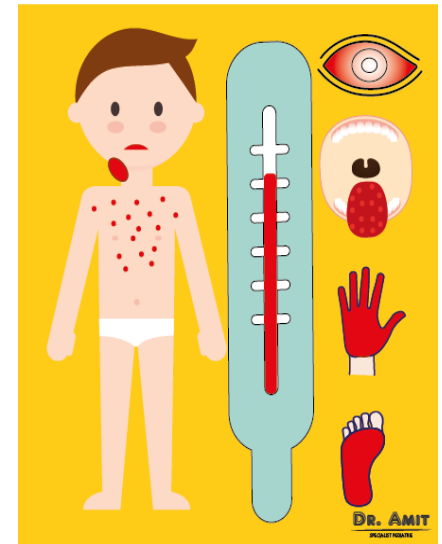


# Manifestări clinice

- 1. Febra este manifestarea primordială în boala Kawasaki- debut brusc cu maxime de peste 39° C care nu se remite la administrarea medicației antipiretice. Este însoțită de alterarea stării generale, iritabilitate și poate persista săptămâni dacă nu se inițiază tratamentul cu Ig iv.
- 2. Exantemul –debutează în primele zile de la apariția febrei sub formă de erupție maculopapuloasă nespecifică care apare inițial în regiunea perineală și se extinde ulterior pe trunchi și membre. Exantemul poate avea uneori aspect morbiliform, scarlatiniform, eritem polimorf sau urticarian.



- 3. Conjunctivita bilaterală-  
debutează la scurt timp de la  
apariția febrei și este nedureroasă,  
non-exudativă. Nu este însoțită de  
ulcerații corneene sau edem  
conjunctival, dar poate asocia uveită  
anterioară sau iridociclită.
- 4. Limfadenopatia laterocervicală-  
este de obicei unilaterală, are  
consistență fermă, nedureroasă,  
fără modificării ale tegumentului  
supraiacent , are dimensiune peste  
1,5 cm și poate asocia torticolis.

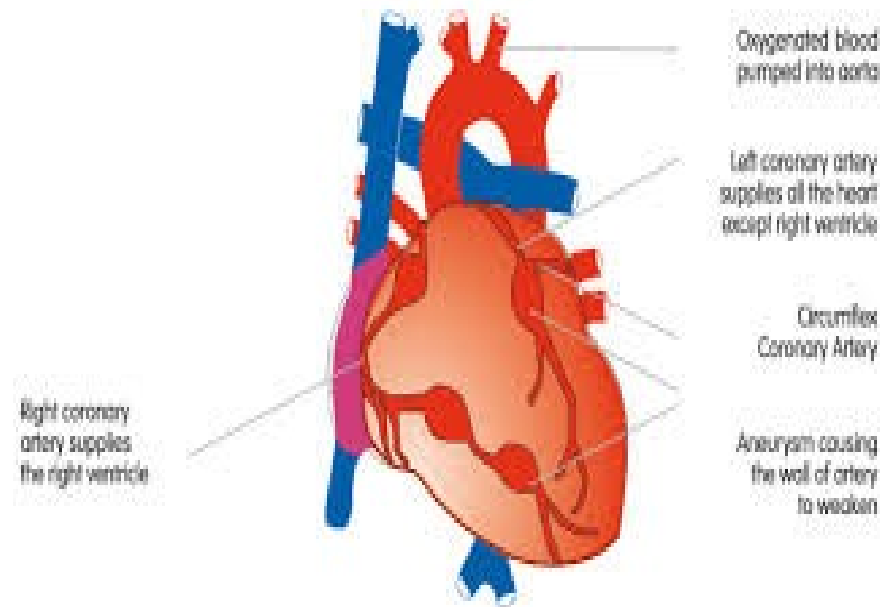
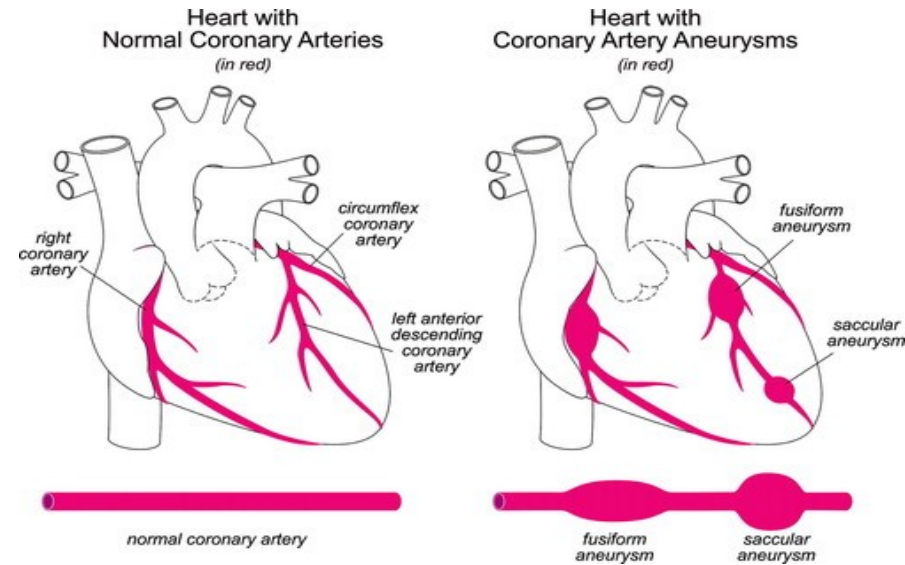




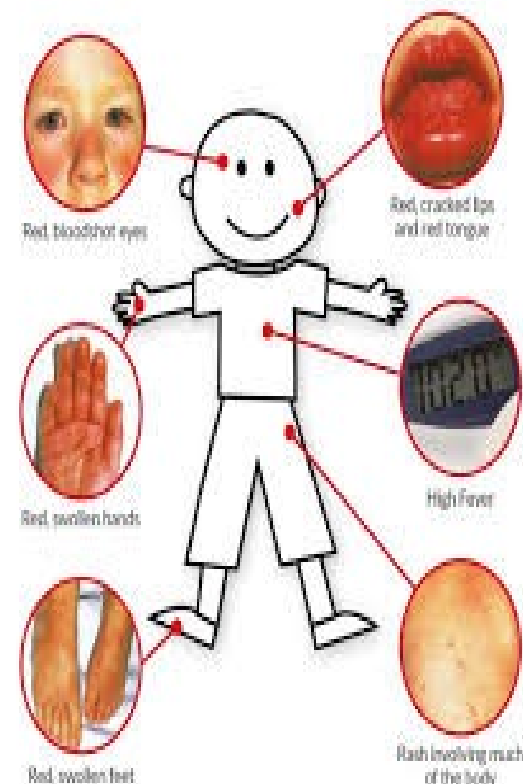
- 5. Afectarea extremităților
- -eritem și /sau tumefacție palmoplantară de consistență fermă, dureroasă- apare în stadiul acut al bolii
- -descuamare debutată inițial la nivelul degetelor de la mâini și de la picioare cu extindere palmo-plantară care apare la 2-3 săptămâni de la debutul febrei.
- 6. Leziuni la nivelul cavității orale – buze roșii, uscate și fisurate , limbă zmeurie cu papile proeminente, congestie faringiană.



- . Afectarea cardiovasculară în boala Kawasaki presupune afectarea *arterelor coronare, valvelor, endocardului, miocardului și pericardului* manifestate prin: tahicardie, ritm de galop, suflu sistolic, zgomote asurzite.
- În cazul sugarilor pot apare semne de *insuficiență cardiacă*, manifestate prin extremități reci, cianotice determinate de hipoperfuzie periferică.

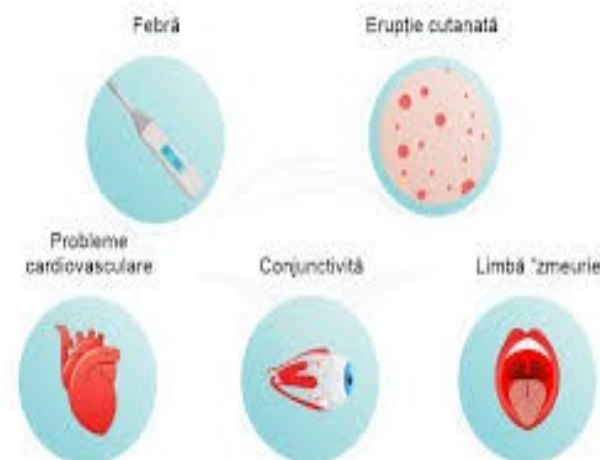


- 8. Afectarea articulară reprezentată de **artrită** sau **artralgie** este autolimitată și nedeformantă. Afectarea poate să survină în prima săptămîna de boală cînd sunt afectate numeroase articulații, în special interfalangiene, sau poate să survină după 10 zile de boală cînd sunt afectate în general articulațiile mari ale membrelor inferioare
- 9. Semne nespecifice care pot apare în primele 2 săptămîni de boală: gastrointestinale (dureri abdominale, vărsături), respiratorii (rinoree, tuse, infiltrate pulmonare, pleurezie), neurologice (paralizie de nerv facial, hipoacuzie), uretrită etc

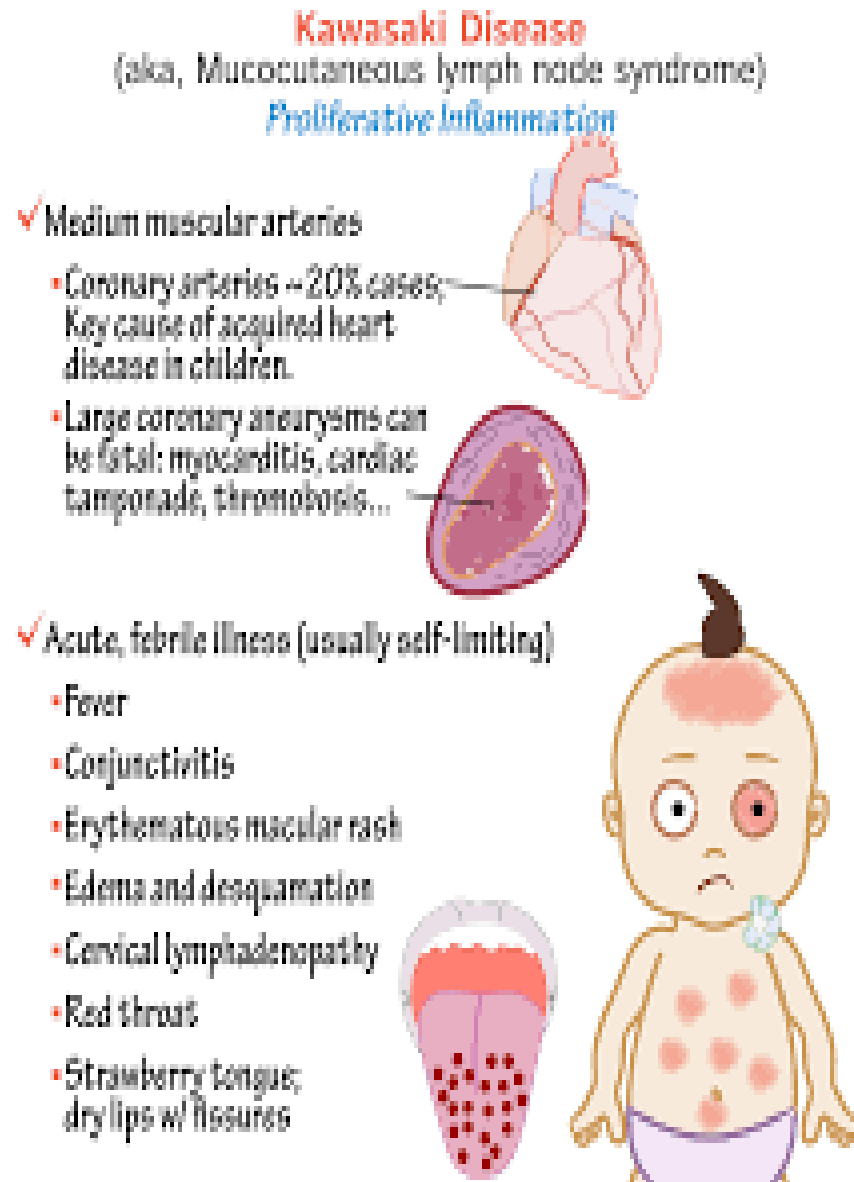


# Paraclinic

- Hemograma- anemie normocitară, normocromă (rar anemie hemolitică severă) , leucocitoză cu neutrofilie și deviere la stânga a formulei leucocitare.
- Reactanții de fază acută-VSH, Proteina C reactivă, feritina- crescuți
- Testele funcției hepatice –transaminaze crescute ușor sau moderat, hiperbilirubinemie ușoară, gamaglutamil-transpeptidaza este crescută , niveluri scăzute ale albuminei serice.
- Creșterea trigliceridelor și a LDL, scăderea colesterolului total și a HDL.
- Creșterea markerilor cardiaci- troponina, peptidul natriuretic.
- Examenul sumar urină poate prezenta piurie proteinurie .



- **Puncția lombară** poate arăta dovezi de **meningită aseptică**.
- **Electrocardiograma** poate prezenta dovezi ale disfuncției ventriculare sau ale **aritmiei** datorate miocarditei.
- **Ecocardiograma** poate evalua **arterele coronare (de la modificări subtile ale arterei coronare la anevrisme)**, pericardul, miocardul (miocardita), afectarea valvulară (regurgitare mitrală, insuficiența ventriculară stg).
- Angiografia este indicată în cazurile cu leziuni coronare severe: **anevrisme, tromboze, stenoze**.



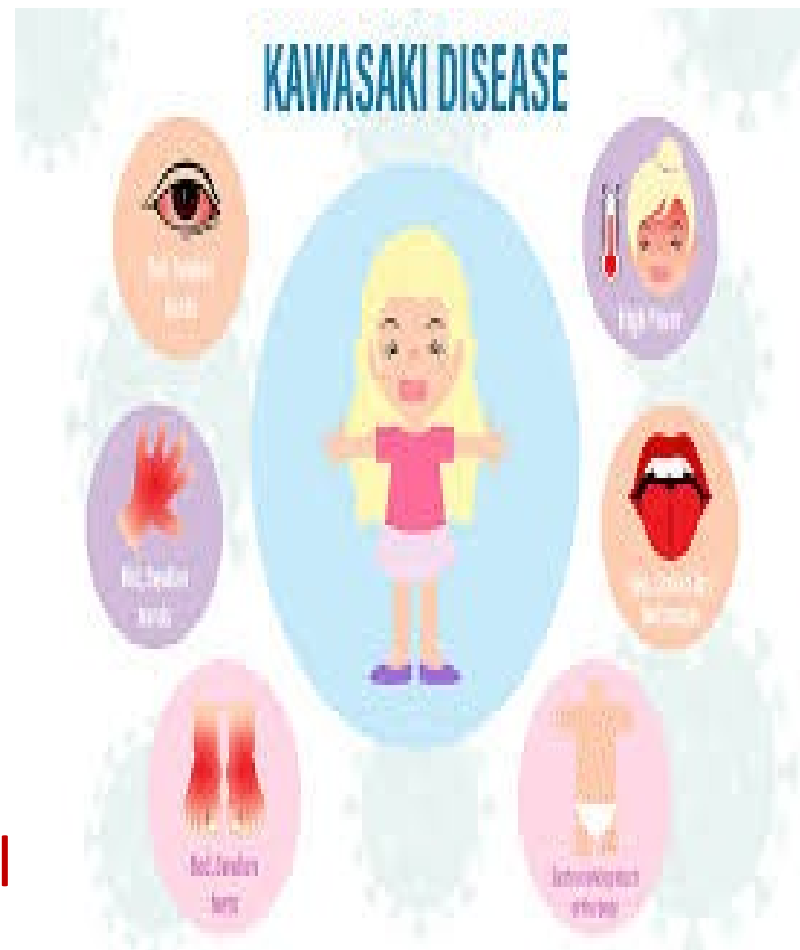
# Evoluție clinică

- 
- A close-up photograph of a newborn baby lying down. A hand is gently touching the baby's face near the eye. The baby has a slightly open mouth and is looking towards the camera. The background is a soft, light-colored surface.



# Diagnostic

- Criteriile de diagnostic sunt febră timp de 4-5 zile plus 4 din următoarele:
- eritemul buzelor și/sau cavității bucale sau buze fisurate
- exantem
- eritem si /sau tumefacție palmoplantară
- conjunctivită
- adenopatie laterocervicală de cel puțin 15 mm





# Tratament

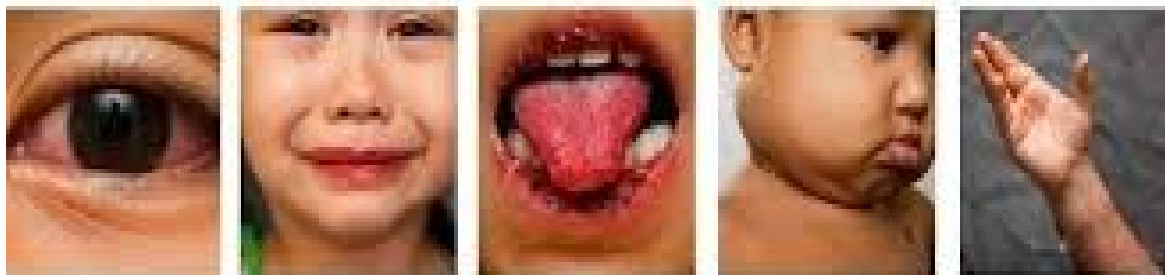


- -Imunoglobuline Iv in doză 2 g/kg in pev lentă, in primele 7-10 zile de boală, reprezintă tratamentul de elecție
- -Aspirină-in faza acută în doze mari antiinflamatorii 80-100 mg/kg/zi divizate la 6 h până când pacienții sunt afebrili 2-3 zile, iar ulterior se administrează în doză antitrombotică 3-5 mg/kg/zi în doză unică până la 6-8 săptămîni la pacienții fără anomalii coronariene sau nedefinit la pacienții cu anomalii
- -alte medicamente antiplachetare folosite în cazul anevrismelor de dimensiuni mari sunt *heparina sau warfarina*
- -glucocorticoizii se pot administra la debut, la momentul inițierii terapiei cu Ig i.v, sau in cazul eșecului terapiei( boală refractară/rezistentă). Se poate administra *prednison* (po sau i.v) pe o per mai mare sau *metilprednison* în pulsterapie pe o perioadă scurtă.
- Alte tratamente folosite în faza acută la pacienții refractari: *plasmafereză, ciclofosamidă, abciximab, infliximab, alți agenți citotoxici.*

# Complicații

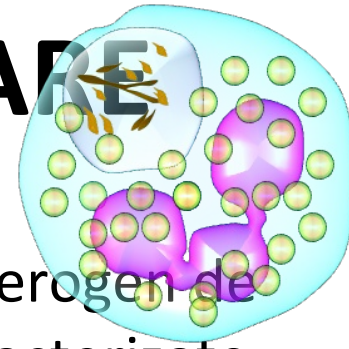
- 1 *Cardiace*: anevrisme ale arterelor coronare, miocardită, pericardită, aritmii, infarct de miocard.
- 2 *Non cardiac*: sindrom de activare macrofagică, disfuncție multiorganică, insuficiență renală, hipoacuzie neurosenzorială.

Signs & Symptoms of Kawasaki Disease



Images courtesy of the Kawasaki Foundation

# IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE



- Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup heterogen de boli dererminate genetic, de etiologie necunoscută, caracterizate prin existența unui defect intrinsec la nivelul sistemului imun adaptativ (limfocitele T și B) sau nonadaptativ (macrofage, granulocite, celule dendritice, celule NK).

**Table 4:**  
**Examples of Immunodeficiency Syndromes**

| <u>Syndrome</u>             | <u>Clinical Presentation</u>                                      | <u>Immunologic Abnormality</u>           |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| DiGeorge syndrome           | Congenital heart disease<br>Hypoparathyroidism<br>Abnormal facies | Thymic hypoplasia                        |
| Wiskott-Aldrich syndrome    | Thrombocytopenia<br>Eczema                                        | Variable B- and T-lymphocyte dysfunction |
| Ataxia-Telangiectasia       | Ataxia<br>Telangiectasia                                          | Variable B- and T-lymphocyte dysfunction |
| Ivemark syndrome            | Congenital heart disease<br>Bilateral 3-lobed lungs               | Asplenia                                 |
| Polyendocrinopathy syndrome | Endocrine organ dysfunction                                       | Chronic mucocutaneous candidiasis        |

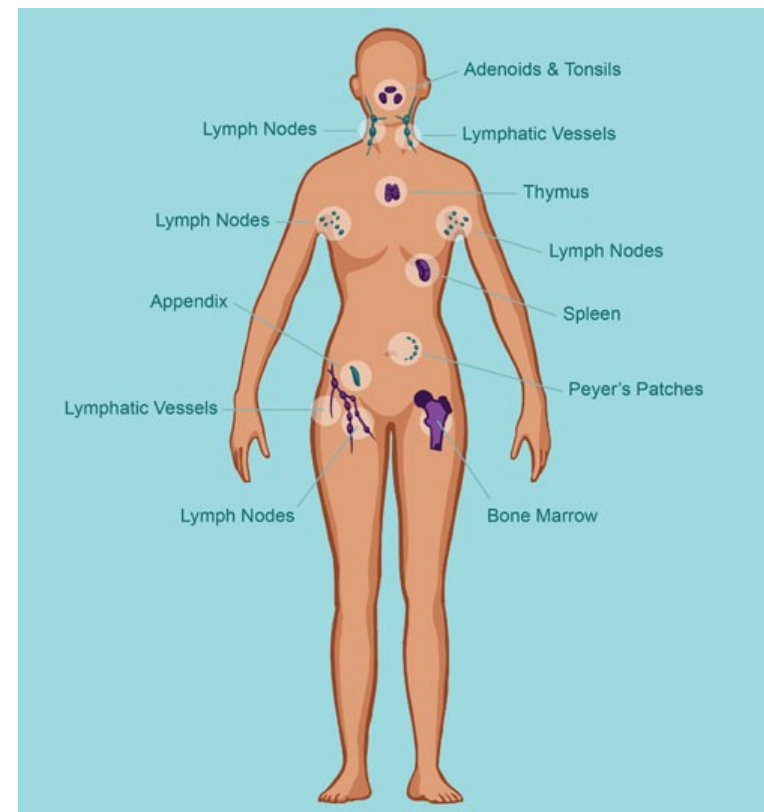
| Clasificare                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deficiențe combinate ale celulelor T și B                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunodeficiența combinată severă (SCID)</li> <li>• Sindromul DiGeorge complet</li> <li>• Deficiența de CD40 și CD40L2</li> </ul>                                                                                                                    |
| Sindroame bine definite cu imunodeficiență                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS)</li> <li>• Ataxia telangiectazie</li> <li>• Sindromul de Hiper Imunoglobulină</li> </ul>                                                                                                                            |
| Deficiențe predominant de anticorpi                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunodeficiența comună variabilă (CVID)</li> <li>• Deficiențe diverse de imunoglobuline (Ig), ex. Agamaglobulinemia X-linkată (XLA, sau “Boala Bruton”) și Deficitul selectiv de IgA</li> <li>• Deficiența de CD40 și CD40L2</li> </ul>             |
| Deficiențe ale reglării imune                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindroame limfoproliferative</li> <li>• Limfohistiocitoza hemofagocitică familială</li> <li>• Deficiența de CD24</li> </ul>                                                                                                                         |
| Defecte congenitale ale numărului și / sau funcțiilor fagocitelor | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecte în diferențierea neutrofilelor (ex. Neutropenia congenitală severă, Neutropenia X-linkată) • Boala granulomatoasă cronică X-linkată (CGD) • Deficiența de adeziune leucocitară (LAD)</li> </ul>                                             |
| Defecte ale imunității înnăscute                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diverse defecte moleculare care predispun la infecții virale (ex. encefalita herpetică) și infecții fungice (ex. candidoza cr) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Displazia ectodermală anhidrotică cu imunodeficiență</li> </ul> </li> </ul> |
| Boli autoinflamatorii                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febra mediteraneană familială</li> <li>• Sindromul de febră periodică asociat cu receptorul pentru TNF (TRAPS)</li> </ul>                                                                                                                           |
| Deficiențe ale sistemului complement                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diverse deficiențe ale sistemului complement</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |

# Manifestări clinice

- Tabloul clinic este polimorf, atât la debut dar și ca manifestări. Debutul bolii poate avea loc în *primele luni de viață* (imunodeficiența combinată severă, agamaglobulinemia) *la pubertate sau chiar la vârsta de adult tânăr* (imunodeficiență comună variabilă).
- Tabloul clinic este dominat de *infecțiile respiratorii , ale pielii, mucoaselor și gastrointestinale trenante, recurente și/sau cu evoluție severă*, care nu răspund la antibioterapia corectă sau care sunt cauzate de agenți infecțioși oportuniști (Pneumocystis carinii, Cryptosporidium, Neisseria, Pseudomonas) .



- *Septicemia, meningita, artrita septică sau osteomielita, retardul de creștere și reacții infecțioase postvaccinale* severe apar frecvent la pacienții cu imunodeficiențe. Alături de acestea sunt prezente *boli autoimune* (anemia hemolitică; anemie aplastică; colagenoze; tiroidită), *boli maligne* (leucemii, limfoame).
- Se face o anamneză amănunțită pentru a identifica dacă există în familia pacientului decese prin infecție la vârstă mică. De asemenea, toți membrii unei familii în care există un caz de IDP trebuie investigați în acest sens.



# Paraclinic

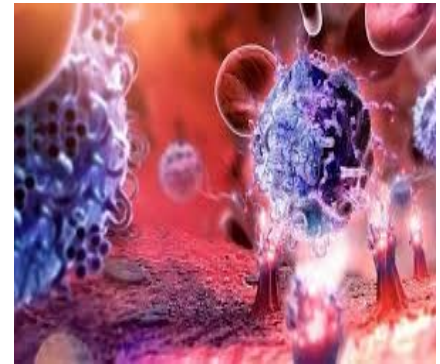
- ***Explorări paraclinice de screening:*** Hemoleucograma;
- sumar urină;
- HIV (SIDA);
- culturi din focarele de infecție cu antibioticogramă;
- electroforeza proteinelor serice; ionograma ;
- probele hepatice (GOT GPT, GamaGT, bilirubina );
- proteina C-reactivă
- ***Investigații imagistice:***
- radiografia pulmonară;
- radiografia sinusurilor paranazale;
- ECG ;
- ecografie abdominală, tomografie computerizată.
- ***Alte investigații:***
- bronhoscopie; testul sudorii, consultații de specialitate (ORL; pulmonolog; endocrinolog etc)





# Paraclinic

- ***Teste imunologice:***
- determinarea cantitativă a Ig din ser (IgG, IgA, IgM, IgE);
- testarea funcției anticorpilor „naturali” (izohemaglutinine A, B, Rh, hemaglutininele IgM, ASLO);
- teste de hipersensibilitate tardivă;
- teste pentru evaluarea sistemului complement;
- teste pentru aprecierea funcției imunității celulare (imunofenotiparea limfocitelor cu utilizarea anticorpilor monoclonali -limfocitele T totale) ;
- teste pentru aprecierea funcției fagocitelor (Fagotest );
- teste pentru aprecierea funcției imunității umorale (imunofenotiparea limfocitelor).



# Laboratory investigations in primary immunodeficiencies



## Neutrophils investigations for phagocyte disorders

**Full blood count**  
May reveal neutropenias (congenital/cyclic) or neutrophilias (LAD). Serial counts may be necessary

**Respiratory burst function**  
Defective in CGD; assessed using DHR test (flow cytometry)

**Migration, phagocytosis and killing**  
Defects associated with very rare PIDs; assessed using highly specialized *in vitro* tests



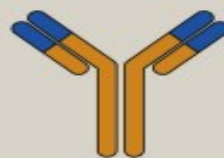
## Lymphocytes investigations for cellular defects

**Full blood count**  
Lymphocyte count  $<2 \times 10^9/\text{litre}$  in a child  $<6$  months is SCID until proven otherwise

**Lymphocyte subsets**  
Flow cytometric assessment of numbers of circulating T, B and NK lymphocytes  
Multiple disease associations: e.g. absent B lymphocytes in XLA, absent T lymphocytes in SCID, increased CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> T cells in ALPS

**Proliferative function**  
*In vitro* tests measure lymphocyte proliferation to non-specific (mitogen) and specific stimuli (antigen) to look for specific defects

**Thymic output**  
Molecular analysis of TRECs is helpful in defining thymic function (absent in SCID)

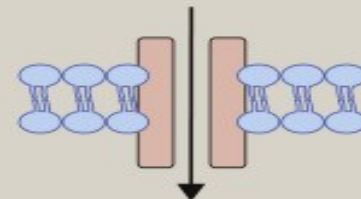


## Immunoglobulins investigations for humoral defects

**Immunoglobulin levels**  
Hypogammaglobulinaemia is associated with many PIDs and confers susceptibility to infection. Hyper-IgM, hyper-IgE and hyper-IgD syndromes may also be diagnosed based on elevations of their respective immunoglobulins

**Pathogen-specific antibodies**  
Antibodies to specific pathogens may be assessed before and after vaccination to assess B lymphocyte function

**Anticytokine antibodies**  
Rare PIDs are associated with the presence of antibodies against cytokines (e.g. anti-IL-17 in CMC, anti-IFN- $\gamma$  in certain mycobacterial infections)



## Complement Investigations for complement defects

**C3, C4 levels**  
Normal in terminal complement cascade defects. An isolated low C4 is associated with HAE

**Haemolytic complement activity (CH50, AH50)**  
*In vitro* assays examining the classical and alternative complement cascades. Both CH50 and AH50 are absent in terminal complement defects

**Quantification of individual components of complement cascade**  
Radial immunodiffusion assays can detect deficiencies in individual complement proteins

**Sanger sequencing and genomics investigations**  
A diagnosis of suspected immunodeficiency may be confirmed by Sanger sequencing a target gene to confirm a mutation. If, after exhaustive immunological investigations, a specific diagnosis can not be reached, genomic techniques including whole-exome sequencing and whole-genome sequencing may be employed.

Simple haematological and biochemical investigations are usually sufficient to reveal most primary immunodeficiencies. Specialist immunological investigations may be targeted at cellular or molecular components of the immune system, based on clinical suspicion. Suspected single gene defects may be confirmed by Sanger sequencing and genomics approaches are undertaken only when all other avenues of investigation have failed to yield a diagnosis.

CGD, chronic granulomatous disease; CMC, chronic mucocutaneous candidiasis; DHR, dihydrorhodamine; HAE, hereditary angioedema; Ig, immunoglobulin; SCID, severe combined immunodeficiency; TREC, T cell receptor excision circle.

# Diagnostic



□ se stabilește pe baza  
semnelor clinice ,  
investigațiilor biologice,  
imunologice, imagistice  
și de biologie  
moleculară care  
conduc la specificarea  
tipului de deficit imun.

1. Two or more episodes of pneumonia in the previous year
2. Four or more episodes of otitis in the previous year
3. Recurrent stomatitis and moniliasis for over 2 months
4. Recurrent abscesses or ecthyma
5. One episode of severe systemic infection (meningitis, osteoarthritis, septicemia)
6. Recurrent intestinal infections/chronic diarrhea
7. Severe asthma, collagen vascular disease, or autoimmune disease
8. Adverse effects to BCG and/or mycobacterial infection
9. Clinical phenotype suggestive of syndrome associated with immunodeficiency
10. Family history of immunodeficiency

# Tratamentul

- *Dieta*- hiperproteică, iar în cazul enteropatiilor dieta elementară.
- *Tratament etiopatogenic* : substituția produsului deficitar (imunoglobuline, enzime, citokine) sau transplant medular (ideal de efectuat de la donatori înrudiți identici HLA), terapia genică (în stadiu de experiment clinic).
- *Tratamentul antiinfecțios*-prevenirea și tratamentul focarelor infecțioase, precum și tratamentul complicațiilor acute sau cronice.
- În absența unui tratament specific **evoluția** IDP, este grevată de complicații severe, cu risc crescut de mortalitate.





# SINDROMUL IMUNODEFICIENȚEI DOBÂNDITE (SIDA) LA COPIL



- SIDA este un sindrom care denumește totalitatea bolilor asociate infecției cu virusul HIV (Virusul Imunodeficienței Umane), infecție care duce la slăbirea, respectiv distrugerea sistemului imun și este caracterizată prin infecții oportuniste, disfuncții neurologice, neoplasme și o mare varietate de alte sindroame.
- ***Căi de transmitere***
- -transmitere verticală de la mamă la făt: antenatal, în timpul travaliului sau postnatal (prin alăptare)
- - contaminare cu sânge infectat : transfuzii de sânge sau alte preparate derivate contaminate, injecții cu ace și seringi reutilizate, intervenții cu instrumente tăioase sau care înțeapă și sunt contaminate cu sângele unei persoane infectate HIV
- -contact sexual

HIV CAN BE TRANSMITTED THROUGH...



Sexual Contact



Pregnancy, Childbirth & Breast Feeding



Injection Drug Use



Occupational Exposure



Blood Transfusion/Organ Transplant  
and rarely,

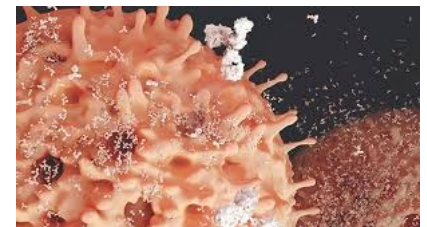
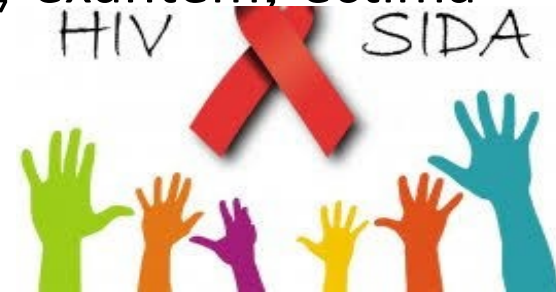
# Manifestări clinice



- Infecția cu HIV poate fi total asimptomatică o perioadă de câțiva ani, iar atunci când apar semnele și simptomele, acesta sunt nespecifice și nu ridică mari semne de întrebare .
- Din istoric reies următoarele:
  - -infecții bacteriene (otite medii, sinuzite și pneumonii) sau virale (herpes simplex) recurente sau neobișnuit de grave
  - -infecții fungice recurente, care nu răspund la agenții antifungici standard
  - -retard de creștere și de dezvoltare



- În perioada de stare sunt prezente:
- -simptome nespecifice : transpirații nocturne; astenie cronică; scădere ponderală în greutate
- - limfadenopatii, hepatosplenomegalie;
- -afectare muco-cutanată: ulcerații bucale sau genitale ; candidoză bucală recidivantă; zona zoster; herpes genital; exantem; ectima gangrenosum, angiomatoza bacilară etc
- -hipertrofie paratiroidiană
- -tulburări gastro-intestinale; diaree trenantă;
- - limfoame (sarcom Kaposi diseminat, limfom non Hodgkin, leiomiom)
- - infecții recurente (sinuzite,tuberculoză pulmonară, pneumonia cu pneumocystis carinii, meningită, encefalită)
- -tulburări neurologice (encefalopatie HIV)
- -modificări hematologice: citopenie medulară.





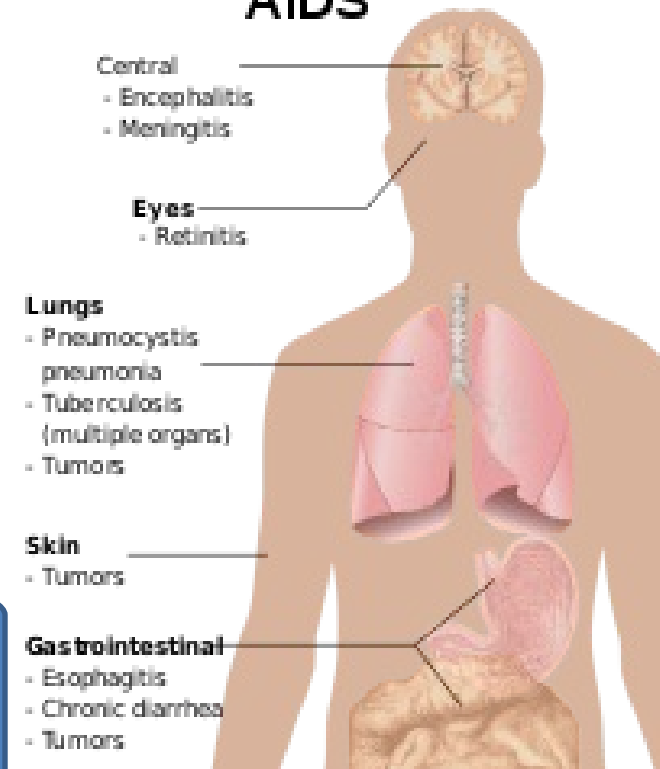
# Diagnostic

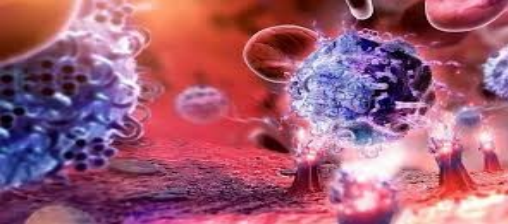
- Pentru diagnostic se efectuează un **test ELISA pentru detectarea anticorpilor**, iar dacă testul este pozitiv, se efectuează **un test Western Blot de confirmare**. La sugarii cu vârstă sub 18 luni, datorită anticorpilor materni anti HIV, sunt necesare teste virusologice care detectează direct virusul, respectiv teste de reacție în lanț a polimerazei HIV (PCR) și teste ARN HIV.

În primele 6 luni de la infectare există o fereastră serologică ( organismul nu a început să producă anticorpi) motiv pentru care o serologie negativă trebuie repetată la 6 luni.



## Main symptoms of AIDS





# Tratament



- Tratamentul SIDA constă în asocierea de medicamente antiretrovirale care asigură blocarea mai multor mecanisme de replicare virală, scopul fiind suprimarea replicării virale, o creștere și dezvoltare normală, îmbunătățirea calității vieții și redresarea sistemului imun pentru a preveni astfel apariția infecțiilor oportuniste care definesc SIDA, conducând la reducerea mortalității și morbidității.
- Terapia constă de regulă din **asocierea** a două medicamente de tipul inhibitorilor de transcriptază nucleozidică inversă NRTI (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor) și un inhibitor de revers transcriptază nenucleozidică NNRTI (Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor), un inhibitor de protează PI (Protease Inhibitor) sau un al treilea analog nucleozidic. Fiecare dintre combinațiile medicamentoase au avantaje și dezavantaje, decizia luându-se în funcție de pacient.
-