

Rezumatul tezei de doctorat

Problematika transferului pacienților cu AIJ la adulți. Interferențe cu dermatologia

Doctorand **Maria-Lucia Sur**

Conducător de doctorat **Prof.dr. Alexandru Tătaru**

CUPRINS

1.INTRODUCERE

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

2. Studiul 1. Calitatea vieții pacienților cu AIJ – instrument important de apreciere a evoluției bolii
3. Studiul 2. AIJ forma sistemică – conexiuni diagnostice și interferențe cu dermatologia
4. Studiul 3. Problematika depresiei la pacientul cu AIJ
5. Studiul 4. Problematika transferului adolescentului cu AIJ în serviciul de reumatologie adulți
6. Studiul 5. Anticorpii antinucleari – marker pentru o populație omogenă la subiecții cu AIJ
7. Concluzii generale
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

1.INTRODUCERE

Artita idiopatică juvenilă este cea mai frecventă patologie reumatologică inflamatorie a copilului, având o incidență de 0.8-22 la 100.000 copii. Reprezintă o importantă cauză de morbiditate și invaliditate pe termen scurt sau lung. Evoluția ei nefavorabilă poate duce la apariția hipotrofiei ponderale, întârziere pubertară, afectarea mobilității articulare până la anchiloză. Simptomatologia și formele de manifestare ale bolii ne sugerează că nu este vorba de o entitate unică, ci mai degrabă de un grup de boli al cărei etiologii rămâne necunoscută.

Pentru creșterea calității vieții, pacientul cu AIJ va trebui abordat în cadrul unei echipe de specialiști în domeniu. Foarte importantă este stabilirea precoce a diagnosticului, a formei clinice și a gradului de severitate a simptomatologiei. Pentru evoluția bună a cazurilor de AIJ, pe lângă diagnostic, va trebui să avem în vedere controlul strict al activității bolii, care se poate face prin introducerea seriată a noilor terapii biologice.

În cadrul studiului mi-am propus să analizez care este starea pacienților ce urmează să fie transferați la medicii de adulți și care sunt cele mai bune modalități de transfer.

Cercetarea are un caracter prospectiv, în care au fost analizați 45 de pacienți cu diagnosticul de AIJ evaluați în perioada ianuarie 2015-decembrie 2016, la care am determinat calitatea vieții pacienților, am analizat depresia precum și modalitățile de transfer. Pentru forma sistemică, care este o boală enigmă am determinat intricarea simptomatologiei cu alte boli și de aici necesitatea diagnosticului diferențial corect. Forma sistemică are interferențe cu alte specialități, în special cu dermatologia prin manifestările tegumentare polimorfe.

A fost analizată importanța anticorpilor ANA determinați prin metoda imunofluorescenței, o metodă mult mai sensibilă decât ELISA. S-a dovedit că determinarea lor este utilă pentru corelațiile evolutive ale formelor de boală și pentru legătura cu iridociclita.

Pentru transferul în condiții cât mai bune al pacienților pediatrici în serviciile adulte, tratamentul trebuie să fie cât mai bine adaptat formei de boală, pentru a putea transfera un pacient cu o calitate a vieții normală sau apropiată de normal. Din acest punct de vedere se va insista pe terapiile moderne, în care terapia biologică să fie introdusă atunci când boala nu evoluează corespunzător.

Contribuția personală

2.Studiul 1. Calitatea vieții pacienților cu AIJ – instrument important de apreciere a evoluției bolii

2.1. Introducere

Calitatea vieții este apreciată prin intermediul stării de sănătate a pacientului și reprezintă un indicator important în urmărirea pacienților cu AIJ. Boala inactivă este definită ca existența unor articulații fără artrită activă, fără febră, rash, serozită, adenopatie sau splenomegalie, fără uveită activă apreciată de către oftalmolog și evaluarea globală a activității bolii de către medicul curant apreciată ca inactivă. Din punct de vedere a remisiunii clinice avem 2 situații: remisiune clinică sub tratament și fără tratament. La remisiunea clinică sub tratament trebuie să fie prezente criteriile de boală inactivă minim 6 luni consecutive sub medicația specifică bolii. În remisia fără tratament criteriile de inactivitate trebuie să fie prezente minimum 12 luni fără medicație.

2.2. Ipoteza de lucru

Rolul acestei cercetări este aprecierea calității vieții pacienților cu AIJ. Această apreciere se poate face prin analiza parametrilor de activitate a bolii și a celor de funcționalitate/invaliditate generate de boală. Aprecierea activității am făcut-o folosind scorul JADAS, iar a funcționalității utilizând scorul CHAQ. Pentru o apreciere corectă a activității bolii, ca noutate, am folosit și parametrii noi cum sunt uveita, rash-ul și febra care nu făceau parte dintre elementele clasice ale scorului JADAS.

2.3. Material și metodă

Au fost analizați prospectiv 45 de pacienți cu vârsta peste 8 ani diagnosticați cu AIJ conform criteriilor ILAR și un lot de 20 martori sănătoși. Au fost excluși din studiu pacienții care prezentau alte afecțiuni concomitente cum ar fi infecții intercurrente și alte boli autoimune asociate.

Pentru aprecierea activității bolii s-a aplicat chestionarul JADAS la care s-au adăugat alți 3 parametri: rash-ul, febra și uveita. În aprecierea funcționalității bolii am folosit scorul CHAQ. Acest chestionar folosește în evaluare indicii de invaliditate care cuprinde 8 domenii de activitate zilnică: îmbrăcarea și autoîngrijirea, ridicarea, alimentația, mersul, igiena, aplecarea, prehensiunea și activitățile cotidiene. Pentru aprecierea acestor activități sunt formulate 30 de întrebări și pentru fiecare domeniu funcțional există o întrebare adecvată pentru copiii de toate vârstele.

2.4 Rezultate: Din totalul formelor oligoarticulare am întâlnit 3 cazuri cu uveită activă apreciată de către medicul oftalmolog. Ca și formă de boală erau 2 cazuri cu activitate redusă și 1 caz cu forma inactivă. În acest context am apreciat cazurile ca având activitate moderată la care s-a introdus în terapie Methotrexat, aceste cazuri fiind în tratament cu AINS. La forma sistemică pe parcursul investigațiilor am întâlnit la 2 cazuri febră dar care a apărut în contextul unor intercurrente virale, cazurile fiind în tratament cu Prednison. Rash-ul a fost prezent la 2 cazuri de AIJ sistemică dar care nu a apărut în contextul bolii, ci după folosirea unor tratamente topice (crema).

Pacientul cu AIJ poliarticulară, forma cu activitate severă a avut o evoluție mai bună sub Etanercept și Prednison. La evaluarea de la 6 luni s-a mai constatat că la 1 pacient cu AIJ sistemică în remisie fără tratament a reapărut activitatea bolii, necesitând reintroducerea terapiei cu Methotrexat. La toate cele 3 forme luate în studiu s-a constatat îmbunătățirea activității după ajustarea schemelor de tratament, astfel

că au trecut din forma medie în forma ușoară 2 pacienți cu forma sistemică, 2 cu forma oligoarticulară și 2 din AIJ poliarticulară.

2.5. Discuții

Menținerea unei calități a vieții normale sau cât mai aproape de normal reprezintă obiectivul principal al managementului AIJ.

Studiul ne-a permis să investigăm relațiile dintre funcționalitatea pacientului cu ajutorul chestionarului CHAQ, legătura cu tipurile de boală, activitatea bolii, modificările de laborator, precum și tratamentul administrat.

Urmărirea VSH-ului și PCR-ului ne-a demonstrat faptul că în cele mai multe cazuri se corelează cu activitatea bolii, fiind crescute în perioada de activitate a bolii, acești parametrii indicând de altfel și perioadele de remisie.

Analizând activitatea bolii prin scorul JADAS pentru fiecare subtip de boală am constatat că *p-ul* este semnificativ crescut la formele cu activitate. Această activitate a fost bine corelată cu valorile VSH-ului și PCR-ului, astfel că PCR-ul a fost concordant cu activitatea bolii. După ajustarea schemelor de tratament și reevaluare la 6 luni după schimbare s-a constatat o îmbunătățire globală a activității bolii relevată prin corelațiile dintre scorul JADAS și parametrii inflamatori.

Cazurile cu uveită pe care le-am întâlnit în studiu demonstrează că activitatea bolii nu este suficient cuantificată numai de parametrii clasici JADAS. Uveitele din cazuistica noastră au evoluat bine după introducerea tratamentului cu Methotrexat, ceea ce demonstrează eficacitatea acestui tratament.

Evaluarea calității vieții prin compararea scorului CHAQ cu JADAS arată particularitățile evolutive ale pacienților cu AIJ. Cele 2 scoruri cuantifică atât activitatea cât și funcționalitatea bolii, tocmai de aceea compararea lor permite o apreciere mai justă a calității vieții.

2.6. Concluzii

O calitate bună a vieții înseamnă acea stare care permite pacientului să ducă o viață normală sau cât mai apropiată de normal. Factorii care concură la obținerea unei calități bune a vieții țin de medic, de conduita terapeutică, de pacient, de familie, de factori economici, psihosociali și emoționali. Uveita, care poate fi întâlnită la o parte din pacienții cu AIJ indică starea de activitate.

3. Studiu 2. AIJ forma sistemică – conexiuni diagnostice și interferențe cu dermatologia

3.1. Introducere

AIJ forma sistemică este considerată ca fiind o boală enigmă în cadrul artritei copilului. Debutul ei este nespecific și de cele mai multe ori sugerează o infecție virală sau bacteriană prin febra mare care se întâlnește la aceste cazuri. Poate fi confundată de multe ori cu o boală limfoproliferativă sau cu o boală inflamatorie. Prin erupția tegumentară care apare în cadrul manifestărilor bolii de multe ori poate fi considerată ca o boală dermatologică. De cele mai multe ori, cazuri care prezintă manifestări tegumentare ajung și în serviciile de dermatologie pentru încadrare diagnostică.

Problema diferențierii debutului unei artrite formă sistemică de alte boli cu caracter inflamator sau infecțios este de cele mai multe ori dificilă. Acest lucru explică și întârzierea diagnosticului cazurilor cu AIJ formă sistemică. În multe situații se începe tratamentul cu antibiotice și antitermice considerându-se că este vorba de o boală infecțioasă și doar după ce sunt analizate criteriile de debut cazul poate fi încadrat într-o AIJ formă sistemică. Această boală este o formă particulară atât prin severitate cât și prin manifestările extra-articulare. ILAR menționează că pentru diagnosticul de AIJ formă sistemică este nevoie

de febră cotidiană timp de cel puțin 2 săptămâni, erupție tipică, artrită, limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie.

3.2. Ipoteza de lucru

Forma sistemică de AIJ are multe asemănări cu bolile dermatologice, mai ales în ceea ce privește manifestările cutanate. Multe dintre formele sistemice sunt încadrate mai tardiv ca formă de AIJ, tocmai din aceste motive. În studiul de față am propus analiza pacienților cu formă sistemică în ceea ce privește rapiditatea încadrării diagnostice, manifestările cutanate polimorfe și stabilirea tratamentului adecvat. Se propune de asemenea o colaborare mai strânsă cu medicii dermatologi, în serviciul cărora ajung multe cazuri de AIJ cu manifestări cutanate.

3.3. Material și metodă

Prezentăm o serie de 10 cazuri internate în serviciul nostru cu suspiciunea de AIJ formă sistemică. Cazurile respective întruneau criteriile de încadrare, dar fiecare prezenta și particularități care au făcut ca diagnosticul să fie dificil. În analiza cazurilor s-a pus accentul pe manifestările care făceau posibilă încadrarea în AIJ. Elementele comune ale acestor cazuri au fost prezența febrei, a erupției și a durerilor și/sau tumefacției articulare. Pe parcurs au apărut elemente care ne-au permis să încadrăm aceste cazuri în alte entități clinice.

Discuții

Capitolul acesta este important pentru că pune reale probleme de diagnostic diferențial. Problematika prezentată în acest capitol vine să susțină importanța aprofundării diagnostice și mai ales necesitatea urmăririi cu tenacitate a cazurilor. Toate cazurile prezentate au avut clar printre manifestări elemente care pledau indiscutabil pentru o AIJ formă sistemică. Totuși urmărirea unor particularități a făcut ca diagnosticul final să fie corect stabilit și tratamentul să fie adecvat bolii.

Cele 2 cazuri, cu boală Lyme și leptospiroză care la debut au avut o simptomatologie superpozabilă cu AIJ forma sistemică dar care în final s-au dovedit a fi alt diagnostic. La boala Lyme chiar și tratamentul a fost aproape superpozabil cu cel al AIJ forma sistemică la care din prudență s-au administrat și antibiotice din cauza febrei înalte și a stării alterate. Cazul cu leptospiroză a prezentat serioase manifestări cerebrale, fiind în comă la admisia în serviciul nostru. Doar insistând asupra datelor anamnestice din care rezulta o posibilă contaminare cu *Leptospira*¹⁵⁹ și manifestările ulterioare ne-au îndreptat spre diagnosticul corect.

În cadrul sindromului Stevens-Johnson și DRESS simptomatologia în evoluție și anamneza, care ne-a indicat utilizarea unor medicamente cu potențial de a cauza aceste erupții ne-au ajutat să stabilim diagnosticul final. De altfel, în cadrul sindromului DRESS, Fenobarbitalul a fost administrat pacientei cu 6 săptămâni anterior debutului bolii. Elementele clinice de debut în cele 2 sindroame indicau categoric o posibilă AIJ formă sistemică, sigur aceasta și prin suprapunerea unei intercorențe în cazul sindromului Stevens-Johnson.

Boala Kawasaki reprezintă o reală piatră de încercare pentru diagnosticul diferențial cu AIJ forma sistemică¹⁶². Debutază cu febră, manifestări tegumentare, dureri și tumefacții articulare. În evoluție însă pot apărea elemente tipice, cum s-a întâmplat și în cazul nostru, și anume descuamarea în lambouri la nivelul palmelor.

O boală la care ne gândim rar este intoleranța la histamină prin deficitul de diaminoxidază. Cazul prezentat întrunea inițial elementele clinice pentru AIJ formă sistemică, iar diagnosticul a fost stabilit prin determinarea acestei DAO. Tratamentul cu supliment de DAO a făcut posibil ca evoluția acestui caz să fie favorabilă. Interesant la acest caz este faptul că aceste erupții cu tendință la generalizare erau prezente fără să poată fi incriminați anumiți factori sau posibil să nu ne fi gândit la aceștia.

Cazul cu vasculita leucocitoclastică a ridicat probleme de diagnostic diferențial cu AIJ sistemică la debut. Pe parcurs manifestările tegumentare s-au îndepărtat de aspectul prezent în AIJ sistemică și doar biopsia de la nivelul leziunilor a stabilit diagnosticul de vasculită leucocitoclastică.

Diagnosticul de febră mediteraneană este foarte greu de susținut inițial. Elementele de debut sunt aproape superpozabile simptomatologiei AIJ forma sistemică. De altfel, unul din cazuri a și fost tratat timp de 1 an ca și AIJ formă sistemică și numai după apariția amiloidului s-a stabilit diagnosticul de febră mediteraneană.

Boala Behçet, care prezintă o simptomatologie intricată la debut pune și problema AIJ forma sistemică. La cazul prezentat diagnosticul a fost stabilit după apariția aftelor bucale și genitale. Aspectul interesant la această boală este că răspunde bine la tratamentul cu Methotrexat, cum de altfel se întâmplă și în AIJ forma sistemică.

Cazul care a fost etichetat inițial ca și dermatită atopică a evidențiat pe parcurs elemente care ne-au făcut să ne reorientăm diagnosticul. La un moment dat apar elemente de susținere a unei AIJ formă sistemică dar care răspund la tratament cu AINS și antihistaminice. Ce este interesant la acest caz este că erupția persistă și este pruriginoasă perioadă lungă de timp, în ciuda tratamentului cu antihistaminice. La un moment dat erupția dobândește un aspect de dermatită herpetiformă, moment în care se decide investigația pentru boală celiacă, care este confirmată. Regimul fără gluten rezolvă atât problema erupției cât și problema pruritului

Cazul prezentat cu melioidoză este interesant prin debut, evoluție și tratament. Debutul este cu febră, tumefacții articulare și erupție. Examinările imagistice decelează granuloame la nivel hepatic pentru care se administrează tratament cu antibiotice. Granuloamele dispar, însă sindromul inflamator se menține la parametrii crescuți. Se reintroduce Prednisonul fără să se obțină o ameliorare a sindromului inflamator.. Pe mediu de cultură agar crește Burkholderia pseudomallei și astfel se stabilește diagnosticul final.

3.6. Concluzii

Diagnosticul de AIJ formă sistemică nu este un diagnostic ușor, el necesitând o analiză foarte amănunțită a debutului și evoluției. Este foarte important ca această artrită juvenilă să fie analizată de un pediatru reumatolog și să fie create centre de urmărire a acestor pacienți. Există necesitatea de aprofundare a problematicii AIJ deoarece manifestările ei pot fi polimorfe. Erupția din AIJ, deși are câteva elemente tipice, poate să îmbrace și alte forme de manifestare făcând diagnosticul mai dificil. Necesitatea colaborării cu dermatologii și reumatologii este evidentă. Cazurile prezentate au demonstrat acest lucru.

4. Studiul 3. Problematika depresiei la pacientul cu AIJ

4.1. Introducere

Sindromul depresiv este frecvent întâlnit, în special la copiii care suferă de boli cronice. Depistarea precoce a unor simptome care fac parte din sindromul depresiv ne poate ajuta să luăm măsurile adecvate. Un tratament precoce al manifestărilor inițiale și ușoare din depresie poate să ducă la îmbunătățirea tuturor funcțiilor organismului. Pentru investigarea depresiei am adaptat protocolul Hamilton cu aplicabilitate la copil. Acest protocol reprezintă gold standardul la adult, iar prin adaptarea lui, poate reprezenta un gold standard și la copil. Este prima aplicare a acestui chestionar pentru investigarea depresiei la copil în țara noastră.

4.2. Ipoteza de lucru

Este cunoscut faptul că pacienții cu boli cronice pot dezvolta depresie în cadrul evoluției bolii, a restricțiilor care se impun pe parcurs și a tratamentului administrat. Mi-am propus să analizez depresia la copilul cu AIJ folosind o scală de la adulți adaptată la copil, și anume scala Hamilton. Analizând simptomele

descrie de copil conform chestionarului de aplicație am putut aprecia existența depresiei în diferite grade.

4.3. Material și metodă

A fost luat în studiu un lot de 45 de copii cu vârste cuprinse între 8-18 ani, cu AIJ sistemică, oligoarticulară și poliarticulară, pacienți care au fost urmăriți pe o perioadă de 2 ani. A fost analizat și un lot martor format din 20 copii cu vârste între 8-18 ani.

În studiul de față semnele sindromului depresiv formă ușoară au fost evidențiate la 24% dintre pacienți, iar forma moderată la 7%. O parte dintre pacienți nu prezentau scorul pentru a fi încadrați ca formă ușoară și au fost încadrați ca borderline. Dintre aceștia în evoluție o mare parte vor ajunge fără simptome, iar o parte dintre ei vor evolua spre forma ușoară.

Cele mai frecvente simptome întâlnite în studiul actual sunt reprezentate de insomnie, agitație, simptome somatice gastrointestinale și anxietate psihică. Scăderea capacității de efectuare a activităților a fost întâlnită doar la 2 cazuri din forma moderată. Nivelul ideatic nu a fost afectat la copiii investigați. Sentimentul de vinovăție a fost întâlnit la jumătate dintre copiii cu formă ușoară de depresie. Pierderea greutateii nu a dominat tabloul simptomelor de depresie, posibil prin faptul că deși apetitul poate fi capricios, ei au continuat să mănânce și să își păstreze greutatea. Creșterea în greutate a fost întâlnită la pacienții care aveau în tratament și Prednison, știindu-se că acesta, printre efectele lui poate stimula apetitul.

Se mai poate constata că depresia apare secundar simptomelor bolii și nu ea influențează evoluția bolii. Acest lucru explică de ce depresia este dublu sau mai mult întâlnită față de populația generală.

4.4.Rezultate

Cei 8 pacienți cu forma borderline nu au intrunit decat maximum 7 puncte. La forma usoara manifestarile predominente la copil sunt insomnia, agitatiia, anxietatea psihica si somatica. Subiectii cu forma moderata prezinta aproape toate simptomele investigate in chestionar. Prin aplicarea chestionarului Hamilton modificat pentru copil la lotul studiat am obtinut urmatoarele rezultate:copii cu AIJ fara depresie 23, cu depresie usoara 11, depresie moderata 3 si borderline 8.

4.5. Concluzii

Chestionarul Hamilton adaptat și modificat pentru copii este ușor de aplicat, iar rezultatele sunt concludente. A fost prima dată aplicat în România, în studiul de față.

Depresia a fost prezentă la o treime din pacienții investigați, ceea ce ne arată că este o patologie frecvent întâlnită în bolile cronice. Simptomele depresiei s-au corelat foarte bine cu activitatea bolii. Intervenția psihologică pentru ameliorarea simptomelor depresiei ar trebui să fie prima măsură. Nu depresia influențează boala, ci boala induce depresia.

5.Studiul 4. Problematika transferului adolescentului cu AIJ în serviciul de reumatologie adulți

5.1. Introducere

Transferul pacienților adolescenți cu AIJ din serviciile de pediatrie în rețeaua de reumatologie adulți se face în țara noastră la vârsta de 18 ani. Operațiunea nu este simplă, ea necesitând o serie de decizii care trebuie foarte bine percepute și acceptate de adolescent.

5.2. Ipoteza de lucru

Studiul și-a propus să analizeze care ar fi cele mai eficiente posibilități de transfer ale pacientului pediatric cu AIJ la adult. S-a mai apreciat și care ar fi vârsta optimă de transfer a pacientului pediatric la serviciul de adulți pentru care am folosit chestionare adaptate. Criteriile EULAR sugerează că transferul pacienților în serviciul de adulți trebuie să se facă în cea mai bună stare clinică, pentru atingerea în continuare a obiectivelor propuse.

5.3. Material și metodă

Am folosit un chestionar denumit PACT, având ca și scop investigarea pacientului pediatric despre transferul la reumatologul de adulți.

Problematica transferului pacientului cu AIJ din serviciile de pediatrie la adulți a fost investigată printr-un chestionar conceput de mine. El investighează temerile pacienților legate de transfer, cum ar dori să fie modalitatea de transfer, componența echipei care să medieze transferul și vârsta la care să se facă transferul.

Au fost luați în studiu 20 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 14-18 ani, care sunt mai aproape de perioada de transfer.

5.4. Rezultate și discuții

În privința transferului, chestionarul PACT a relevat niște aspecte importante. A reieșit din chestionar că marea majoritate a pacienților, peste 80%, ar dori ca transferul să se facă la vârsta de 18 ani. Acest transfer nu ar trebui să se facă brusc, ci să existe întâlniri anterioare cu echipa care guvernează transferul, în speță medicul pediatru reumatolog și medicul reumatolog de adulți. La mulți dintre pacienți există temeri legate de transfer, care se referă în special la mediul în care vor fi transferați, la disponibilitatea medicului reumatolog de adulți și la posibilitățile terapeutice care vor fi aplicate.

Dobândirea cunoștințelor despre boală a fost făcută în cea mai mare parte prin întrebări adresate medicului (75%), și doar 25% au folosit alte surse. De fapt și cei care au dobândit cunoștințele de la medic au apelat în timp la internet sau la alte surse din mass-media.

Din acest chestionar reiese clar necesitatea înființării specialității de reumatologie pediatrică și de asemenea înființarea unor centre de diagnostic, monitorizare și tratament ale pacienților cu AIJ.

5.6. Concluzii

Chestionarul PACT și-a propus și a realizat investigarea modalităților de îngrijire ale pacienților în perioada de transfer.

Cele mai multe cunoștințe sunt dobândite de la medicul curant. Transferul pacienților este dorit să fie efectuat în jurul vârstei de 18 ani. Transferul pacienților trebuie să se facă treptat și să fie girat de către o echipă medicală cu specialiști reumatologi. Necesitatea înființării specializării de reumatolog pediatru este imperioasă. Centrele de monitorizare și tratament ale pacienților cu AIJ sunt foarte importante deoarece ar permite un diagnostic mai precis și în același timp un tratament adecvat necesităților pacientului. Ar trebui stabilite standardele și indicatorii de calitate absolut necesari pentru transferul pacientului.

6. Studiul 5. Anticorpii antinucleari – marker pentru o populație omogenă la subiecții cu AIJ

6.1. Introducere

Anticorpii antinucleari sunt autoanticorpi care atacă proteinele proprii din structura nucleului celular, iar prezența lor în ser poate fi un indicator al unei boli autoimune. Identificarea subtipurilor de ANA este o parte importantă a imunologiei clinice. Prezența lor în probele de sânge ale pacienților este

detectată utilizând un substrat de celule carcinoatoase laringeale (HEp2-cells). Pe acest substrat, ANA se vor lega de antigeni specifici, ceea ce va genera o emisie fluorescentă sugestivă. Pattern-urile de fluorescență observate microscopic pot fi corelate cu anumite subtipurii de ANA și cu anumite boli autoimune.¹⁷⁵

6.2. Ipoteza de lucru

Determinarea anticorpilor ANA a fost efectuată prin imunfluorescență, care ne permite o încadrare cât mai bună a pacienților cu AIJ. Efectuarea Ac ANA s-a propus să fie făcută la fiecare pacient diagnosticat cu AIJ. Prin aceasta am reușit să încadrăm mai bine pacienții, determinând trăsăturile caracteristice pentru grupele de pacienți cu ANA negativ, respectiv ANA pozitiv.

6.3. Material și metodă

Am luat în studiu un număr de 45 pacienți care au fost diagnosticați cu AIJ conform criteriilor ILAR. Aceștia au fost urmăriți pe o perioadă de 2 ani. Anticorpilor ANA au fost determinați la toți pacienții, intrând în protocolul de investigare alături de ceilalți markeri. Titrul de peste 1/40 a fost considerat pozitiv. S-a cercetat câte cazuri de ANA pozitivi au fost asociate cu uveită și care a fost evoluția sub tratamentul AIJ. Am comparat trăsăturile pacienților cu ANA pozitivi și a celor cu ANA negativi pentru a vedea care sunt trăsăturile specifice fiecărei categorii.

6.4. Rezultate

Din totalul de 45 de pacienți cu AIJ, 25 au avut Ac ANA pozitivi. Cei mai mulți dintre pacienții cu ANA pozitivi (respectiv 15) făceau parte din forma oligoarticulară, cu forma poliarticulară au fost 8 pacienți, iar cu AIJ sistemică 2 pacienți. Formele care au asociat iridociclite au fost: 8 cazuri forma oligoarticulară, 3 cazuri forma poliarticulară.

6.5. Discuții

Prezența Ac ANA la subiecții cu AIJ conferă anumite caracteristici care ar putea să reprezinte un nou mod de încadrare diagnostică. În studiul de față s-a constatat că Ac ANA pozitivi se întâlnesc cel mai frecvent la formele oligoarticulare, la sexul feminin, cu debut precoce între 2-4 ani, cu risc mare de dezvoltare a uveitei. Artrita în această formă oligoarticulară este asimetrică, debutând în general la un membru inferior, nefiind prinse mai mult de 3-4 articulații.

Pacienții cu Ac ANA negativi din studiul de față se întâlnesc mai frecvent tot la sexul feminin, în formele oligoarticulară și poliarticulară. Nu s-a depistat iridocilită la pacienții cu ANA negativi. Artrita are un caracter extensiv, inițial tot asimetric, cu afectarea a peste 5 articulații.

6.6. Concluzii

1. Anticorpilor ANA pot reprezenta un marker important pentru AIJ și asocierea cu iridocilită.
2. Asocierea ANA pozitivi, forma AIJ oligoarticulară, iridocilită și vârsta de debut 2-4 ani este frecvent întâlnită.
3. Studiul demonstrează ipoteza că pacienții ANA pozitivi clasificați în diferite categorii de AIJ prin criteriile actuale ILAR constituie o populație omogenă de pacienți.

7. Concluzii generale

1. AIJ reprezintă o formă care se deosebește de forma adultului atât prin modalitățile de manifestare cât și prin cele evolutive.

2. Diagnosticarea, tratamentul și monitorizarea pacienților cu AIJ ar trebui făcută în centre specializate care să respecte standardele necesare.

3. Pentru o evaluare corectă a pacientului cu AIJ este necesară înființarea specialității de reumatologie pediatrică.

4. Evaluarea activității bolii se poate face prin scorul JADAS la care am propus adăugarea și a altor parametrii: uveita, febra și erupția cutanată.

5. Evaluarea funcționalității bolii poate fi făcută prin aplicarea chestionarului CHAQ. Acesta combinat cu JADAS ne arată de fapt calitatea vieții pacienților cu AIJ.

6. Diagnosticul AIJ formă sistemică este de cele mai multe ori dificil de susținut și tardiv din cauza manifestărilor polimorfe și mai ales a erupției.

7. Urmărirea manifestărilor depresive la pacienții cu AIJ este imperios necesară pentru că ne poate indica evolutivitatea bolii.

8. Pe lângă tratamentul specific bolii, la pacienții cu depresie este necesară și o consiliere psihologică.

9. Transferul pacienților cu AIJ de la pediatru la medicii de adulți ar trebui făcut de către o echipă care să includă pediatrul reumatolog, reumatologul de adulți, psihoterapeut, psiholog, ortoped, oftalmolog.

10. Transferul ar trebui să țină cont și de referințele pacientului și să se facă treptat, în urma unor prealabile contacte cu medicul reumatolog adult.

8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

1. Pentru prima dată în România a fost evaluată depresia la pacienții cu AIJ printr-un chestionar adaptat care a putut fi ușor completat de către pacienți.

2. Pentru prima dată s-a elaborat un chestionar PACT care să vizeze problematica transferului pacienților cu AIJ de la pediatrie la medicul de adulți care să țină cont și de preferințele pacienților.

3. A fost pentru prima dată analizată calitatea vieții pacienților cu AIJ prin folosirea chestionarelor JADAS și CHAQ.

4. S-a propus introducerea în chestionarul JADAS a unor parametrii foarte importanți în urmărirea evoluției bolii: uveita, febra, erupția.

5. S-au prezentat dificultățile de diagnostic și posibilele erori în AIJ sistemică, această boală enigmă, cum o numeau autorii americani.

PhD Thesis Summary

Issues of patient transfer with AIJ in adults. Interference with dermatology

PhD Student: Maria-Lucia Sur

PhD Scientific supervisor: Prof.dr. Alexandru Tătaru

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION

PERSONAL CONTRIBUTIONS

2. Study 1. Quality of life of patients with AIJ - an important tool for assessing disease progression
3. Study 2. AIJ Systemic Form - Diagnostic Connections and Interference with Dermatology
4. Study 3. The problem of depression in the AIJ patient
5. Study 4. The issue of adolescent transfer with AIJ in the adult rheumatology service
6. Study 5. Anti-nuclear-marker antibodies for a homogeneous population in AIJ subjects
7. General conclusions
8. Originality and innovative contributions of the thesis

1. INTRODUCTION

Juvenile idiopathic arthritis is the most common inflammatory rheumatologic pathology of the child, with an incidence of 0.8-22 per 100,000 children. It is an important cause of short-term or long-term morbidity and disability. Its unfavorable progression can lead to weight loss, pubertal delay, impaired joint mobility to ankylosis. The symptomatology and manifestations of the disease suggest that it is not a single entity but rather a group of diseases whose etiologies remain unknown.

In order to increase the quality of life, the AIJ patient will have to be approached within a team of specialists in the field. The early establishment of diagnosis, clinical form and severity of symptomatology is very important. For the good evolution of AIJ cases, in addition to diagnosis, we need to keep in mind the strict control of disease activity, which can be done through the serial introduction of new biological therapies.

In the study, I analyzed the status of the patients to be transferred to adult doctors and the best ways to transfer them.

The research has a prospective character in which we analyzed 45 patients with the AIJ diagnosis evaluated between January 2015 to December 2016, in which we determined the quality of patients' lives, analyzed depression and modalities of transfer. For the systemic form, which is an enigma disease, we have determined the complication of the symptomatology with

other diseases and hence the need for the correct differential diagnosis. The systemic form has interferences with other specialties, especially dermatology through polymorphic skin manifestations.

The importance of ANA antibodies determined by the immunofluorescence method, a more sensitive method than ELISA, was analyzed. It has been shown that their determination is useful for evolutionary correlations of disease forms and for iridocyclitic linkage.

For the best transfer of pediatric patients to adult services, treatment should be as well adapted to the form of illness as to transfer a patient with a normal or near normal life quality. From this point of view, we will insist on modern therapies in which the biological therapy is introduced when the disease does not evolve properly.

Personal contribution

2. Study 1. The quality of life of patients with AIJ - an important tool for assessing disease progression

2.1. Introduction

The quality of life is appreciated through the patient's health and is an important indicator in the follow-up of patients with AIJ. Inactive disease is defined as the existence of joints without active arthritis without fever, rash, serositis, adenopathy or splenomegaly without active uveitis appreciated by the ophthalmologist and overall assessment of the disease activity by the treating physician considered as inactive. From the point of view of clinical remission, we have 2 situations: clinical remission under treatment and without treatment. Clinical remission under treatment should include at least 6 consecutive inactive disease criteria under disease-specific medication. In untreated remission, inactivity criteria must be present for at least 12 months without medication.

2.2. Working hypothesis

The role of this research is to assess the quality of life of patients with AIJ. This appreciation can be made by analyzing the activity parameters of the disease and those of the functional / disability generated by the disease. I rated the activity using the JADAS score and the functionality using the CHAQ score. For a correct assessment of disease activity, as novelty, we also used new parameters such as uveitis, rash and fever that were not part of the classic JADAS score.

2.3. Material and method

Prospectively, 45 patients over 8 years of age were diagnosed with JIA according to the ILAR criteria and a group of 20 healthy controls. Patients with other concomitant conditions such as intercurrent infections and other associated autoimmune diseases were excluded from the study.

The JADAS questionnaire was applied to assess the disease activity to which three other parameters were added: rash, fever and uveitis. In assessing disease functionality we used the CHAQ score. This questionnaire uses the index of disability that includes 8 daily activities: dressing and self-care, lifting, eating, walking, hygiene, bending, prehension, and everyday activities. To evaluate these activities, 30 questions are asked and for every functional area there is an appropriate question for children of all ages.

2.4 Results: Of the total oligoarticular forms, we found 3 cases with active uveitis appreciated by the ophthalmologist. As a form of disease, there were 2 cases with reduced activity and 1 case with inactive form. In this context, we assessed cases of moderate activity in which Methotrexate was administered, and these cases were treated with NSAID. In the systemic form during the investigations we encountered 2 cases of fever but occurred in the

context of viral intercourses, the cases being treated with Prednison. The rash was present in 2 cases of systemic AIJ but did not occur in the context of the disease, but after using topical treatments.

The patient with polyarticular AIJ, the severely active form had a better evolution under Etanercept and Prednison. In the 6 month evaluation, it was also found that in 1 patient with systemic AIJ in untreated remission, the disease activity reappeared, requiring reintroduction of Methotrexate therapy. In all 3 forms studied, the activity was improved after adjusting the treatment regimens so that they switched from the median form to the mild form 2 patients with the systemic form, 2 with the oligoarticular form and 2 with the polyarticular AIJ.

2.5. Discussions

Maintaining a quality of normal life or as close to normal is the primary objective of AIJ management.

The study allowed us to investigate the relationships between patient functionality using the CHAQ questionnaire, the link to disease types, disease activity, laboratory changes, and treatment.

Follow-up of VSH and PCR has shown that in most cases it correlates with disease activity, being increased during the disease period, these parameters also indicating remission periods.

Analyzing the disease activity by the JADAS score for each disease subtype, we found that the p value is significantly increased in the activity forms. This activity was well correlated with VSH and PCR values, so the PCR was consistent with disease activity. After adjusting the treatment and re-evaluation schedules 6 months after the change, there was an overall improvement in disease activity revealed by correlations between the JADAS score and the inflammatory parameters.

Uveitis cases encountered in the study demonstrate that disease activity is not quantified by JADAS classical parameters alone. The cases in our casuistry developed well after the introduction of Methotrexate treatment, which demonstrates the efficacy of this treatment.

Assessing the quality of life by comparing the CHAQ score with JADAS shows the evolutionary particularities of patients with AIJ. The two scores quantify both the activity and the functionality of the disease, which is why their comparison allows for a more just appreciation of the quality of life.

2.6. Conclusions

A good quality of life means that condition that allows the patient to live a normal life or as close to normal as possible. Factors conducive to achieving a good quality of life are related to the physician, therapist, patient, family, economic, psychosocial and emotional factors. Uveitis, which may be found in some patients with AIJ, indicates the status of activity.

3. Study 2. AIJ Systemic Form - Diagnostic Connections and Interference with Dermatology

3.1. Introduction

AIJ systemic form is considered to be an enigmatic disease. Its onset is nonspecific and often suggests a viral or bacterial infection through the high fever encountered in these cases. It can often be confused with a lymphoproliferative disease or inflammatory disease. The skin rash that occurs in disease manifestations can often be considered as a dermatological disease. Most of the times, cases with skin manifestations also reach the dermatology services for diagnosis.

The problem of differentiating the onset of arthritis from systemic forms of other inflammatory or infectious diseases is often difficult. This also explains the delay of case

diagnosis with systemic AIJ. In many situations, antibiotic and antitermic treatment is initiated, because it is considered to be an infectious disease and only after the onset criteria are considered, the case can be classified into a systemic AIJ. This disease is a particular form both in severity and in extra-articular manifestations. ILAR mentions that systemic AIJ diagnosis requires daily fever for at least 2 weeks, typical rash, arthritis, generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly.

3.2. Working hypothesis

The systemic form of AIJ has many similarities to dermatological diseases, especially in terms of skin manifestations. Many of the systemic forms are framed more lately as AIJ, precisely for these reasons. In the present study, we proposed the analysis of systemic patients in terms of the speed of diagnostic classification, polymorphic skin manifestations and appropriate treatment. It is also proposed to collaborate more closely with dermatologists, many of the treating AIJ with cutaneous manifestations.

3.3. Material and method

We present a series of 10 cases admitted to our service with suspicion of AIJ systemic form. These cases met the criteria for classification, but each presented particularities that made the diagnosis difficult. In the case analysis, emphasis was placed on the events that made it possible for the AIJ to be included. The common features of these cases were fever, rash, and joint pain and / or swelling. There have been elements that allowed us to fit these cases into other clinical entities.

Discussions

This chapter is important because it highlights real problems of differential diagnosis. The problem presented in this chapter is to support the importance of a thorough diagnosis and, above all, the necessity of pursuing cases with tenacity. All of the cases presented were clearly among the manifestations elements that were indisputable for an AIJ systemic form. However, following some particularities made the final diagnosis correct and the treatment appropriate to the disease.

The two cases, with Lyme disease and leptospirosis, which at the onset had a superpositioning symptom with AIJ systemic form but which ultimately proved to be another diagnosis. In Lyme disease, even treatment was almost superimposable with that of AIJ systemic form to which antibiotics were cautiously given because of high fever and altered status. The case of leptospirosis presented serious cerebral manifestations, being in coma upon admission to our service. Just insisting on the anamnestic data from which a possible contamination with *Leptospira* results and subsequent manifestations have turned us to the correct diagnosis.

In Stevens-Johnson Syndrome and DRESS, the evolving and anamnestic symptom, which has shown us the use of drugs with the potential to cause these rashes, has helped us to establish the final diagnosis. Incidentally, in the DRESS syndrome, Fenobarbital was administered to the patient 6 weeks before the onset of the disease. Clinical debut elements in the two syndromes clearly indicated a possible AIJ systemic form, which is sure this, and overlapping an intersection in Stevens-Johnson syndrome.

Kawasaki's disease is a real test for differential diagnosis with AIJ systemic form. Debuts with fever, skin manifestations, pain and joint swelling. However, in typical evolution, typical features may occur, as was the case in our case, namely desquamation of the palms.

A disease we rarely think of is intolerance to histamine due to diaminoxidase deficiency. The case presented initially with clinical elements for AIJ systemic form, and the diagnosis was established by determining this DAO. DAO supplement treatment has made it possible to develop this case. Interesting in this case is the fact that these eruptions with a tendency to

generalization were present without being able to incriminate certain factors or possibly not have thought of them.

The case with leukocytoclastic vasculitis raised differential diagnosis problems with systemic AIJ at onset. In the long run, the skin manifestations deviated from the appearance present in the systemic AIJ and only the lesion biopsy determined the diagnosis of leukocytoclastic vasculitis.

Diagnosis of Mediterranean fever is very difficult to support initially. The onset is almost superimposable to systemic AIJ symptomatology. In fact, one of the cases has been treated for 1 year as a systemic AIJ and only after the onset of amyloid has been established the diagnosis of Mediterranean fever.

Behçet's disease, which presents a complicated onset, also poses the AIJ systemic problem. In the case presented, the diagnosis was established after the appearance of the oral and genital ulcerations. The interesting aspect of this disease is that it responds well to Methotrexate treatment, as is the case with the systemic form of AIJ.

The case that was initially labeled as atopic dermatitis has in the past revealed elements that have made us redirect our diagnosis. At one point, there are elements of a systemic AIJ support that respond to NSAID and antihistaminic treatment. What is interesting about this case is that the rash persists and is pruritic for a long time, despite antihistaminic treatment. At one point, the eruption acquires an appearance of herpetiform dermatitis, at which time the Celiac Disease investigation is decided, which is confirmed. The gluten-free regime solves both the eruption problem and the pruritus problem.

The case presented with melioidosis is interesting through onset, evolution and treatment. Debuts with fever, joint swelling and rash. Imaging examines granulomas at the liver for which antibiotic therapy is administered. Granulomas disappear, but inflammatory syndrome is maintained at elevated parameters. Prednisone is reintroduced without an improvement in inflammatory syndrome. Agar culture develops *Burkholderia pseudomallei* and thus establishes the final diagnosis.

3.6. Conclusions

Diagnosis of systemic AIJ is not an easy diagnosis, it requires a very thorough analysis of onset and evolution. It is very important that this juvenile arthritis is analyzed by a pediatric rheumatologist and that follow-up centers are established for these patients. There is a need to deepen the AIJ issue because its manifestations may be polymorphic. The AIJ eruption, although it has some typical features, can also include other forms of manifestation making diagnosis more difficult. The need for collaboration with dermatologists and rheumatology is obvious. The cases presented have demonstrated this.

4. Study 3. The problem of depression in the AIJ patient

4.1. Introduction

Depressive syndrome is common, especially in children suffering from chronic diseases. Early detection of symptoms that are part of depressive syndrome can help us take appropriate action. Early treatment of early and mild manifestations of depression can lead to improvements in all body functions. In order to investigate depression, we adapted the Hamilton protocol to the child. This protocol is the gold standard for an adult, and by adapting it, it can be a gold standard for the child. It is the first application of this questionnaire to investigate child depression in our country.

4.2. Working hypothesis

It is known that patients with chronic illnesses may develop depression in the course of disease progression, because of constraints imposed on the evolution and treatment. I proposed to analyze depression in the AIJ child using an adult scale adapted to the child, namely the Hamilton scale. Analyzing the symptoms described by the child according to the application questionnaire I was able to appreciate the existence of depression in different degrees.

4.3. Material and method

A lot of 45 children aged 8-18 years with systemic, oligoarticular and polyarticular AIJ were studied, patients who were followed for 2 years. A control group of 20 children aged 8-18 years was also analyzed.

In this study, signs of mild depressive syndrome were noted in 24% of patients, and moderate in 7%. Some patients did not score to be framed as lightweight and were classified as borderline. Of them in evolution a large part will get without symptoms, and some of them will evolve to the mild form.

The most common symptoms found in the current study are insomnia, agitation, gastrointestinal somatic symptoms, and psychic anxiety. The decrease in the capacity to perform the activities was found only in 2 cases of moderate form. The ideative level was not affected in the investigated children. The feeling of guilt was met in half of the mildly depressed children. Weight loss did not dominate the picture of symptoms of depression, possibly by the fact that although appetite may be capricious, they continued to eat and maintain weight. Weight gain was seen in patients who were in treatment and Prednison, knowing that it, among its effects, can stimulate appetite.

It can also be observed that depression appears secondary to the symptoms of the disease and it does not influence the evolution of the disease. This explains why depression is double or more common among the general population.

4.4. Results

The eight patients with the borderline form had only a maximum of 7 points. In the mild form the predominant manifestations in the child are insomnia, agitation, psychic and somatic anxiety. Moderate subjects exhibit almost all the symptoms investigated in the questionnaire.

By applying the modified Hamilton questionnaire for the child in the studied group we obtained the following results: children with AIJ without depression 23, with mild depression 11, moderate depression 3 and borderline 8.

4.5. Conclusions

The adapted and modified children's Hamilton questionnaire is easy to apply and the results are conclusive. It was first applied in Romania in this study.

Depression was present in one third of the investigated patients, which shows that it is a pathology commonly found in chronic diseases. Symptoms of depression have correlated well with disease activity. Psychological intervention to relieve symptoms of depression should be the first step. Depression does not affect the illness, but the disease induces depression.

5. Study 4. Problem of adolescent transfer with AIJ in the adult rheumatology service

5.1. Introduction

The transfer of adolescent patients with AIJ from pediatric services to the adult rheumatology network is done in our country at the age of 18 years. The operation is not simple, it requires a series of decisions that need to be perceived and accepted by the teenager.

5.2. Working hypothesis

The study aims to analyze which would be the most effective transfer possibilities for pediatric patients with JIA to adult services. It was also appreciated what would be the optimal transfer age of the pediatric patient to the adult service for which we used adapted

questionnaires. EULAR criteria suggest that patients' transfer to adult service should be done in the best clinical condition to further achieve the goals.

5.3. Material and method

We used a PACT questionnaire to investigate the pediatric patient about the transfer to the adult rheumatologist.

The issue of patient transfer with AIJ from pediatric services to adults was investigated through a questionnaire designed by myself. It investigates patients' transfer fears, how they would like the transfer modalities, the composition of the team to mediate the transfer and the age at which the transfer is made.

Twenty patients between the ages of 14-18 years, who are closest to the transfer period, were examined.

5.4. Results and Discussions

Concerning the transfer, the PACT questionnaire revealed some important issues. It emerged from the questionnaire that the vast majority of patients, over 80%, would like the transfer to be at the age of 18. This transfer should not be done abruptly, but there should be previous meetings with the transferring team, in particular the pediatric rheumatologist and the adult rheumatologist. Many patients have concerns about transfer, which relate in particular to the environment in which they will be transferred, to the availability of the rheumatologist for adults and to the therapeutic possibilities applied.

Acquisition of knowledge about the disease was mostly done through questions addressed to the doctor (75%), and only 25% used other sources. In fact, those who have acquired the knowledge from a doctor have turned over time to the Internet or to other sources in the media.

This questionnaire clearly shows the necessity of setting up a specialty of pediatric rheumatology and also the establishment of diagnosis, monitoring and treatment centers for patients with AIJ.

5.6. Conclusions

The PACT questionnaire proposed and investigated the patient's care during the transfer period.

Most knowledge is gained from the attending physician. Patient transfer is desirable to be performed around the age of 18 years. Patient transfer should be done gradually and be routed by a medical team with rheumatologists. The necessity of establishing a pediatric rheumatologist is imperative. The monitoring and treatment centers of AIJ patients are very important because they would allow a more accurate diagnosis and at the same time a treatment appropriate to the patient's needs. The standards and quality indicators that are absolutely necessary for patient transfer should be established.

6. Study 5. Antinuclear-marker antibodies for a homogeneous population in subjects with AIJ

6.1. Introduction

Antinuclear antibodies are autoantibodies that attack their own proteins in the cell nucleus, and their presence in the serum can be an indicator of an autoimmune disease. Identification of ANA subtypes is an important part of clinical immunology. Their presence in patients' blood samples is detected using a substrate of larynx carcinoma cells (HEp2-cells). On this substrate, ANAs will bind to specific antigens, which will generate suggestive fluorescence emission. The fluorescence patterns observed microscopically can be correlated with certain ANA subtypes and with certain autoimmune diseases. 175

6.2. Working hypothesis

Determination of ANA antibodies was performed by immunofluorescence, which allows us to best fit patients with AIJ. Analyzing ANA was proposed to be done in every patient diagnosed with AIJ. By this we managed to better fit the patients, determining the characteristic features for the negative ANA and positive ANA groups of patients.

6.3. Material and method

We studied 45 patients who were diagnosed with JIA according to ILAR criteria. They were followed for 2 years. ANA antibodies were determined in all patients, entering the investigatory protocol along with the other markers. The titre over 1/40 was considered positive. It has been investigated how many cases of positive ANA have been associated with uveitis and what was the evolution under the AIJ treatment. We compared the characteristics of patients with positive ANA and negative ANA patients to see which features are specific to each category.

6.4. Results

Of the total of 45 AIJ patients, 25 had positive ANA. Most of the patients with positive ANA (15, respectively) were with oligoarticular form, with 8 polyarticular patients, and 2 patients with systemic AIJ. The forms that involved iridocyclites were: 8 oligoarticular forms, 3 polyarticular polyarticular cases.

6.5. Discussions

The presence of Ac ANA in AIJ subjects confers certain characteristics that could represent a new way of diagnosing. In the present study, it was found that positive ANAs are most commonly found in oligoarticular forms of females with early onset between 2-4 years at high risk of developing uveitis. Arthritis in this oligoarticular form is asymmetric, generally starting at a lower limb, with no more than 3-4 joints.

Patients with negative ANAs from this study are more common in females, in oligoarticular and polyarticular forms. There was no iridocyclitis in patients with negative ANA. Arthritis is of an extensive nature, initially asymmetric, with the damage of over 5 joints.

6.6. Conclusions

1. ANA antibodies may be an important marker for AIJ and association with iridocyclitis.
2. The association of positive ANA, oligoarticular AIJ, iridocyclitis, and 2-4 year old onset is common.
3. The study demonstrates the hypothesis that positive ANA patients classified in different JIA categories by the current ILAR criteria constitute a homogeneous population of patients.

7. General conclusions

1. JIA is a form that differs from the form of the adult through both manifestation and evolutionary modes.
2. The diagnosis, treatment and monitoring of patients with JIA should be done in specialized centers that meet the required standards.
3. For the correct assessment of the AIJ patient it is necessary to establish a pediatric rheumatology specialty.
4. The evaluation of the activity of the disease can be done by the JADAS score, which we proposed to add other parameters: uveitis, fever and rash.
5. Evaluation of disease functionality can be done by applying the CHAQ questionnaire. Combined with JADAS, we are actually showing the quality of life of patients with AIJ.
6. The systemic AIJ diagnosis is often difficult to sustain and late due to polymorphic manifestations and especially the eruption.

7. Follow-up of depressive manifestations in patients with AIJ is imperative because it can indicate the evolution of the disease.

8. In addition to disease-specific treatment, psychological counseling is also required in patients with depression.

9. The transfer of patients with AIJ from pediatric to adult doctors should be done by a team including pediatric rheumatologist, adult rheumatologist , psychotherapist, psychologist, orthopedist, ophthalmologist.

10. The transfer should also take into account the patient's references and be done gradually, following prior contacts with the adult rheumatologist.

8. Originality and innovative contributions of the thesis

1. For the first time in Romania, depression was assessed in patients with AIJ through an adapted questionnaire that could easily be completed by patients.

2. For the first time, a PACT questionnaire was developed to address the issue of pediatric AIJ transfer to the adult physician, also taking into account patient preferences.

3. It was analyzed for the first time the quality of life of patients with AIJ using the JADAS and CHAQ questionnaires.

4. It was proposed to insert in the JADAS questionnaire some very important parameters in the follow-up of disease progression: uveitis, fever, eruption.

5. The diagnostic difficulties and possible errors in systemic AIJ, this enigmatic disease, as American authors call it, were presented.