

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA  
ROMÂNIA

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**METODE DE OPTIMIZARE A DIAGNOSTICULUI ȘI PROGNOSTICULUI ÎN  
ARTRITELE IDIOPATICE JUVENILE**

2012

DOCTORAND: **MIHAELA SPÎRCHEZ**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT: **Prof. Dr. NICOLAE MIU**



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

Tema acestei teze a fost Artrita idiopatică juvenilă (AIJ), alegerea fiind justificată de locul pe care îl ocupă – în practica pediatrică – drept cea mai frecventă patologie reumatologică inflamatorie a copilăriei, o importantă cauză de morbiditate și invaliditate pe termen scurt sau, în cele din urmă, permanentă. Nu este vorba despre o entitate unică, ci mai degrabă de un grup heterogen de boli, de cauză necunoscută, caracterizate prin inflamație articulară cronică, și, la unii pacienți, prin manifestări sistemice (febră înaltă, adenopatie, splenomegalie, serozită) și viscerale, precum uveita cronică. Reprezintă, de asemenea, o problemă de sănătate publică, dacă considerăm vârsta din ce în ce mai mică de debut și caracterul cronic al acestei condiții.

Deși există unele similitudini clinice și morfopatologice, copiii cu AIJ diferă totuși considerabil față de adulții cu poliartrită reumatoidă. Iar, de-a lungul timpului am învățat că paradigmele aplicabile în evaluarea adulților au o valoare limitată în pediatrie.

În ultimii ani, au avut loc câteva schimbări majore în abordarea pacienților cu AIJ, punându-se accent pe diagnosticul precoce al bolii, controlul strict al activității bolii și noii agenți terapeutici. În pofida acestor progrese considerabile, cuantificarea activității bolii și evaluarea leziunilor structurale secundare rămâne dificilă. Dificultățile sunt datorate variabilității manifestărilor clinice, valorii limitate a testelor de laborator și lipsei unui “standard de aur” pentru evaluarea pacienților cu AIJ.

Tocmai aceste deficiențe, cu impact asupra îngrijirii copiilor cu AIJ în practica clinică, au generat ideea de bază a cercetării cuprinse în teză. Mi-am propus studierea unor biomarkeri genetici (genotipul HLA-DR/DQ) și serologici (citokinele proinflamatorii: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6; anticorpii anti-peptid ciclic citrulinat; anticorpii antinucleari), dar și a ultrasonografiei musculoscheletale, cu scopul optimizării diagnosticului și prognosticului acestor pacienți.

Cercetarea de față a fost efectuată prospectiv pe un lot de pacienți cu AIJ, aflați în evidența Clinicii Pediatrie II Cluj Napoca, în perioada 2008- 2011. Deși dimensiunea eșantionului studiat a fost destul de redusă (fapt derivat din incidența scăzută a patologiei în populația generală), studiile efectuate au oferit, pentru prima dată în România, date semnificative legate de relevanța clinică a unui grup de biomarkeri în evaluarea pacienților cu AIJ. În plus, determinarea gradului de vascularizație al sinovialei cu ajutorul ultrasonografiei Power Doppler s-a dovedit o metodă cu o bună sensibilitate și specificitate în aprecierea activității bolii, performanță superioară testelor de laborator convenționale.

Aceste rezultate derivă din experiența unui singur centru, dar pot reprezenta un prim pas în inițierea unor cercetări mai ample, la nivel național sau internațional.

## **Studiul 1. Investigarea predispoziției genetice în AIJ prin analiza asocierilor cu genotipul HLA-DR/DQ**

*Introducere:* Cercetările efectuate cu scopul identificării factorilor genetici ce condiționează predispoziția pentru AIJ au oferit dovezi convingătoare în sprijinul implicării variantelor alelice ale genelor ce codifică sistemul HLA. Studii efectuate în diverse populații au demonstrat asocieri semnificative între unele polimorfisme HLA și diversele forme de AIJ, însă cu diferențe considerabile între diversele grupuri etnice. Studii asupra implicării HLA-DR/DQ în AIJ, în România, nu au fost raportate.

*Obiective:* Studiul de față are ca obiective investigarea polimorfismului genetic al regiunilor HLA-DRB1, HLA-DQA1 și HLA-DQB1 la un lot de pacienți români cu AIJ și identificarea alelelor care conferă risc crescut sau protecție pentru boală.

*Material și metodă:* Acest studiu de tip caz-martor, include 61 de pacienți cu AIJ și 30 martori cu caracteristici demografice similare (vârstă, sex, etnie). Genotiparea HLA-DRB1, HLA-DQA1 și HLA-DQB1 s-a efectuat cu ajutorul metodei PCR-SSOP. Diferențele dintre grupul pacienților și respectiv al martorilor, au fost analizate cu ajutorul testelor de asociere Hi-pătrat.

*Concluzii:*

1. Studiul relevă multiple asocieri ale HLA-DR/DQ cu diagnosticul de AIJ, în mare parte similare cu cele găsite în alte populații, dar și cu unele particularități.
2. În lotul nostru, predispoziția pentru AIJ s-a manifestat prin prezența alelelor HLA-DRB1\*11 ( $p < 0.001$ ; OR=14.47, 95% CI: 3.16-66.14), HLA-DQA1\*04 ( $p = 0.026$ ; OR=2.98, 95% CI: 1.11-7.9) și HLA-DQB1\*04 ( $p = 0.004$ ; OR=12.14, 95% CI: 1.5-96), iar protecția pentru această suferință a fost mediată de către HLA-DRB1\*15 ( $p = 0.005$ ; OR=0.179, 95% CI: 0.054-0.58) și HLA-DQB1\*06 ( $p = 0.007$ ; OR=0.285, 95% CI: 0.11-0.72).
3. Fiecare dintre formele ILAR de boală a fost caracterizată de un pattern specific de asociere, evocând forme distincte și din punct de vedere genetic:
  - a. formele oligoarticulare: HLA-DRB1\*11 ( $p = 0.002$ ; OR=4.15, 95% CI: 1.65-10.44);
  - b. formele poliarticulare cu FR negativ: HLA-DRB1\*03 ( $p = 0.05$ ; OR=5.87, 95% CI: 1.00-34.4), HLA-DRB1\*08 ( $p = 0.05$ ; OR=5.62, 95% CI: 1.13-28) și HLA-DQA1\*01 ( $p = 0.05$ ; OR=4.25, 95% CI: 1.1-16.6);
  - c. formele poliarticulare cu FR pozitiv: HLA-DRB1\*04 ( $p = 0.016$ ; OR=8.9, 95% CI: 4.9-15.9);
  - d. formele sistemice: HLA-DRB1\*16 ( $p = 0.037$ ; OR=4.01, 95% CI: 1.25-12.7).
4. În mod particular, am decelat o asociere pozitivă a variantei alelice HLA-DQA1\*03 cu dezvoltarea uveitei cronice ( $p = 0.015$ ; OR=14.67, 95% CI: 1.5-143) și o asociere negativă a HLA-DQA1\*01 cu debutul precoce al bolii ( $p = 0.021$ ; OR=0.175, 95% CI: 0.036-0.862), sugerând că profilul HLA-DR/DQ poate influența și expresia unor trăsături clinico-evolutive ale bolii.

## **Studiul 2. Profilul interleukinei-1 $\alpha$ , al interleukinei-6 și al factorului de necroză tumorală- $\alpha$ în ser și lichid sinovial: relația cu activitatea și severitatea artritei idiopatice juvenile**

*Introducere:* Evidențele medicale actuale referitoare la profilul citokinelor în ser sau lichid sinovial, susțin modificări importante ale nivelului seric și receptorilor solubili ai acestora, în diversele forme de AIJ. Au fost găsite unele corelații semnificative între concentrația serică a acestora și parametrii clinici sau biologici de activitate a bolii. Dar, rezultatele comunicate variază mult și sunt, în parte, discordante.

*Obiective:* Scopul cercetării actuale a fost să evaluăm rolul unor citokine proinflamatorii (IL-6, IL-1 $\alpha$  și TNF- $\alpha$ ) în monitorizarea activității bolii în AIJ.

*Material si metodă:* Am determinat prin metoda ELISA concentrația IL-6, IL-1 $\alpha$  și TNF- $\alpha$  în 63 probe de ser și 4 probe de lichid sinovial pentru 40 pacienți cu AIJ, urmăriți prospectiv, într-o perioadă de 2 ani. Lotul martor a fost format din 18 copii sănătoși. Datele obținute au fost corelate cu activitatea și severitatea bolii (cuantificată cu ajutorul scorului de activitate JADAS-27).

*Concluzii:*

1. Cele mai mari concentrații serice ale IL-6 au fost înregistrate la pacienții cu AIJ sistemică și poliarticulară, în faza de activitate [87.07 pg/mL (2 - 256) și respectiv 97.35 pg/mL (2 - 578.6)]. Am înregistrat diferențe semnificative statistic între stadiile de activitate și cele de remisie, în ceea ce privește nivelul seric al IL-6, în cadrul fiecărui subgrup de AIJ.
2. Am obținut valori ale IL-6 seric semnificativ mai mari la pacienții cu boală severă și moderată (scorul JADAS-27 > 10), față de cei cu activitate redusă (scorul JADAS-27  $\leq$  10) [80.1 pg/mL (2 - 578.7) versus 7.41 (2 - 69); p corectat = 0.010] sau martori (p corectat = 0,002).
3. Titrul IL-6 măsurat în lichidul sinovial a fost extrem de ridicat, comparativ cu valoarea simultană din ser, la toți pacienții investigați.
4. Datele noastre ilustrează rolul potențial al IL-6 în aprecierea activității și severității bolii în AIJ, cu o valoare cutoff de 8,33 pg/ml. Măsurarea IL-6 seric poate fi efectuată în asocieră cu parametrii inflamatori convenționali, oferind informații suplimentare, mai ales în acele cazuri cu discrepanță între evaluarea clinică și paraclinică.
5. Nivelele serice ale IL-1 $\alpha$  și TNF- $\alpha$  au fost semnificativ mai reduse decât cele ale IL-6 în cursul bolii sistemice active (p=0,036; respectiv p<0,001) și poliarticulare active (p=0,023; respectiv p<0,01) (pentru formele oligoarticulare diferențele au fost ne semnificative statistic). IL-1 $\alpha$  și TNF- $\alpha$  seric nu s-au corelat cu activitatea bolii, atât la nivelul lotului global, cât și diferențiat pe forme de AIJ.
6. În concordanță cu unele studii anterioare, aducem dovezi legate de creșterea TNF- $\alpha$  circulant la pacienții aflați în remisie clinico-biologică sub Etanercept. Semnificația acestei observații necesită a fi stabilită în studii viitoare.

### **Studiul 3. Rolul anticorpilor anti-peptid ciclic citrulinat în diagnosticul serologic al AIJ și prognosticul bolii erozive**

*Introducere:* Anticorpii anti-peptid ciclic citrulinat (anti-CCP) au o valoare diagnostică crescută în poliartrita reumatoidă a adultului, dar o semnificație neelucidată în AIJ. Studii recente au evidențiat o corelație semnificativă între prezența anti-CCP și boala erozivă, sugerând un rol potențial în predicția evoluției articulare erozive.

*Obiective:* Scopul studiului a fost de a evalua prevalența, dar și semnificația diagnostică și prognostică, a anticorpilor anti-CCP, într-o serie de cazuri de AIJ din Clinica Pediatrie II Cluj Napoca, urmărite prospectiv.

*Material și metodă:* Dozarea cantitativă a anti-CCP în ser s-a efectuat prin metoda MEIA pentru 49 copii cu AIJ și 15 pacienți cu artrită reactivă, ca lot de control. Grupurile de pacienți au fost comparate utilizând testul parametric Student t cu variații egale și respectiv testele Hi-pătrat în cazul proporțiilor. Corelațiile între parametrii clinici și serologici au fost efectuate folosind coeficientul de corelație Spearman.

*Concluzii:*

1. Prevalența anti-CCP în lotul nostru de pacienți cu AIJ a fost de 8% (4/49).
2. Pacienții cu AIJ poliarticulară cu FR pozitiv s-au diferențiat semnificativ de restul grupului prin frecvența mai mare a testului pozitiv [66% vs. 4%,  $p < 0,001$ ], dar și prin concentrații ale anti-CCP mai ridicate [102 U/ml vs. 0,9 U/ml;  $p = 0,004$ ].
3. Testarea anti-CCP a avut o performanță redusă în diagnosticul serologic al AIJ în general (Se 8%, Sp 100%, VPP 100%, VPN 25%).
4. Pacienții cu boală erozivă au avut mult mai frecvent anti-CCP pozitivi ( $p = 0,02$ ) și în titru semnificativ mai mare, decât cei cu boală non-erozivă ( $p = 0,04$ ).
5. Evoluția poliarticulară a fost asociată cu titruri mai mari ale anti-CCP ( $p = 0,011$ ).
6. Valorile borderline ale anti-CCP au fost, de asemenea, asociate cu boala erozivă și evoluția poliarticulară.
7. Anti-CCP pot avea o semnificație prognostică, nu doar la pacienții cu AIJ poliarticulară cu FR pozitiv, dar și în celelalte forme de boală, în predicția evoluției potențial erozive și extensive, impunând o terapie mai agresivă.

### **Studiul 4. Analiza concordanței dintre metodele ELISA și imunofluorescența indirectă în depistarea anticorpilor antinucleari circulanți, ca factor de risc pentru dezvoltarea uveitei din AIJ**

*Introducere:* Anticorpilor antinucleari circulanți (ANA) sunt frecvent folosiți în practica clinică cu scopul identificării pacienților cu risc crescut de a dezvolta uveită anterioară, cea mai frecventă manifestare extra-articulară în AIJ. Actual, ELISA este metoda folosită de rutină în depistarea ANA, înlocuind

imunofluorescența indirectă (IF) convențională. De curând însă, acuratețea diagnostică a metodei ELISA în determinarea ANA la copiii cu AIJ a fost pusă la îndoială.

*Obiective:* Scopul acestui studiu a fost analiza concordanței dintre metodele ELISA și IF, în depistarea ANA circulanți, într-un lot de copii cu AIJ, urmăriți prospectiv.

*Material și metodă:* Serul a 50 de pacienți cu AIJ a fost testat pentru ANA, prin ambele metode, IF convențională (IF-ANA) și ELISA (ELISA-ANA).

*Concluzii:*

1. ELISA, folosită de rutină în laboratoarele de imunologie pentru testarea ANA, a avut numeroase rezultate fals negative în lotul nostru de pacienți cu AIJ. Majoritatea serurilor IF-ANA pozitive (85%) au fost negative la ELISA.
2. Nu a existat nici o asociere între ELISA-ANA și diagnosticul de uveită ( $p=0,192 >0,05$ ), ceea ce ne confirmă lipsa de relevanță clinică a metodei la pacienții cu AIJ.
3. Toți pacienții cu uveită au avut ANA pozitivi la IF în titru semnificativ ( $\geq 1/320$ ), existând o asociere bună și semnificativă între cele două variabile ( $p=0.001 < 0.05$ ; coeficient de asociere  $\varphi = 0.562$ ).
4. Aspectul nuclear omogen de fixare al ANA în IF s-a asociat semnificativ și foarte puternic cu uveita ( $p=0.021 < 0.05$ ; coeficient de asociere  $\varphi = 0.732$ ), fiind astfel mult mai probabil ca pacienții cu pattern omogen să facă uveită.
5. În predicția uveitei, cea mai bună performanță diagnostică au avut-o IF-ANA (Se 100%, Sp 82%, VPN 100%, VPP 38,5%, indice Youden 2,82) și vârsta  $\leq 4$  ani la debutul AIJ (Se 80%, Sp 82%, VPN 97 %, VPP 33%, indice Youden 2,62). ELISA-ANA, deși a avut cea mai bună specificitate (97%), a demonstrat o sensibilitate foarte redusă în identificarea pacienților cu risc (20%).
6. În lotul nostru, pacienții IF-ANA pozitivi au avut vârstă mai mică la debutul bolii (4,5 ani versus 9,2 ani;  $p=0,002$ ), au avut preponderent o activitate prelungită a bolii ( $p=0,002$ ) și au dezvoltat în proporție mai mare uveită ( $p=0,001$ ). Cunoașterea acestor factori are implicații clinice importante. În special în cazurile cu debut la vârstă mică, indiferent de categoria ILAR, identificarea de la debutul bolii a ANA ne atrage atenția asupra posibilei evoluții prelungite a artritei și asupra uveitei și ne susține în alegerea unui plan terapeutic mai agresiv.

## **Studiul 5. Rolul Ultrasonografiei Power Doppler în evaluarea activității bolii din AIJ în comparație cu parametrii biologici de inflamație**

*Introducere:* În momentul de față, ultrasonografia musculoscheletală este utilizată tot mai mult de către clinicieni în evaluarea artritei din AIJ. Tehnica Power Doppler (PDUS) permite identificarea și cuantificarea vascularizației sinovialei, dezvoltată în context inflamator.

*Obiective:* Scopul acestui studiu a fost de a evalua performanțele tehnicii Power Doppler în aprecierea activității bolii, la copiii cu AIJ, în comparație cu markerii biologici de inflamație.

*Material și metodă:* Au fost studiate 50 de vizite medicale, pentru 42 de pacienți cu AIJ. Fiecare pacient a fost evaluat clinic, biologic și ecografic. Evaluarea globală a activității bolii (PhGA) a fost folosită drept metodă standard în aprecierea activității bolii. Semnalul Power Doppler a fost cuantificat semicantitativ cu ajutorul unei scale cu patru grade (0 - 3).

*Concluzii:*

1. Rezultatele noastre evidențiază discordanța marcată dintre evaluarea globală a activității bolii de către medicul curant și probele de inflamație uzuale, VSH și PCR (coeficientul de concordanță kappa: 0.378; respectiv 0.228).
2. În lotul studiat, PhGA s-a asociat semnificativ doar cu VSH-ul ( $p=0.029$ ) și PDUS ( $p<0.001$ ). Forța asocierii a fost foarte bună pentru PDUS ( $\phi=0.799$ ), însă doar mediocră pentru VSH ( $\phi=0.388$ ).
3. Nu am observat nici o asocierie între PhGA și PCR ( $p=0.20$ ).
4. Scorul PDUS crescut ( $\geq 2$ ), VSH  $\geq 30$  mm/h, PCR  $\geq 2$  mg/dl au identificat cu mult mai bună probabilitate boala activă.
5. Testele de laborator utilizate în mod curent în practica clinică (VSH-ul și PCR) la pacienții cu AIJ nu sunt suficient de sensibile în identificarea bolii active (Sensibilitate: 62%, respectiv 27.6%). Specificitatea crescută a PCR (95.2%) îi oferă mai degrabă un rol de confirmare a diagnosticului de activitate al bolii, și mai puțin un rol în monitorizarea acesteia.
6. Determinarea gradului de vascularizație al sinovialei cu ajutorul PDUS este o metodă cu o foarte bună acuratețe diagnostică, având o sensibilitate de 89.6% și o specificitate de 90.5%. Astfel, poate fi un criteriu util în aprecierea activității bolii în AIJ, completând examinarea clinică convențională.

## CURRICULUM VITAE

**1. Nume:** SPÎRCHEZ (născută MARIAN)

**2. Prenume:** MIHAELA NICOLETA

**3. Data și locul nașterii:** 28.11.1976, Baia Mare, ROMÂNIA

**4. Cetățenie:** română

**5. Stare civilă:** căsătorită

**6. Studii:**

- 1991- 1995 → Colegiul Național “Gheorge Șincai” Baia Mare, România (Diplomă de bacalaureat)
- 1995- 2001 → Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România (Diplomă de licență, media generală 9.45)
- 2003- 2007 → Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii - Clinica Pediatrie II Cluj-Napoca, România (Certificat de medic specialist în pediatrie, media generală 9.47)
- 2007- prezent → Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România (studii doctorale, cercetare medicală)

**7. Titlul științific:**

Asistent Universitar. Doctorand

**8. Experiența profesională:** practică clinică – 10 ani; cercetare clinică – 4 ani;

- 2002 → Medic stagiar, Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj
- 2003- 2007 → Medic rezident, Clinica Pediatrie II, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj Napoca
- 2007- prezent → Doctorand cu frecvență, Clinica Pediatrie II, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
- Oct 2011 - prezent → Asistent Universitar, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

**9. Locul de muncă actual și funcția:**

- UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Disciplina Pediatrie II: Asistent Universitar
- Clinica Pediatrie II Cluj-Napoca: Medic specialist

**10. Vechime la locul de muncă actual:** 9 ani

**11. Lucrări elaborate și/sau publicate** (expuse în detaliu în Anexa 1)

- capitole incluse în lucrări ample (tratate, monografii, manuale): coautor 1
- articole publicate in extenso: 7 (6 autor principal), dintre care 1 indexat ISI (autor principal) cu factor de impact 1.056
- lucrări publicate în volume de rezumate: 7 (toate ca autor principal)
- prezentări orale la conferințe (neindexate): 8



## **12. Membru al asociațiilor profesionale:**

### Societăți științifice din țară:

- Membru al Societății Române de Pediatrie Socială
- Membru al Societății Române de Pediatrie
- Membru al Societății Române de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică
- Membru al Societății Române de Reumatologie Pediatrică
- Membru al Colegiul Medicilor din România (filiala Cluj) - certificat de membru nr CJ-2098

### Societăți științifice din străinătate:

- Membru al Grupului de lucru „Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)”

## **13. Competențe lingvistice:**

- Limba nativă: Româna
- Engleză: scris, citit, conversație – nivel intermediar/avansat; Certificat European de Competență Lingvistică, nivel B2 (Nr Certificat 2796/ 20.07.2011, eliberat de Universitatea “Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca, România)
- Franceză: scris, citit, conversație – nivel elementar

## **14. Alte competențe:**

- Ultrasonografie generală - Atestat de Studii Complementare Seria C/Nr 026010 (Ministerul Sănătății - CNPDS)
- Operare calculator: general (Mac OS X Lion și Windows XP/Vista), office (iWork 9 și MS Office 2003/2007), internet (Safari 5 și Internet Explorer 6), statistics (SPSS);

## **15. Specializări și calificări:**

- 45 participări la cursuri postuniversitare, congrese naționale și internaționale sau sesiuni de formare postuniversitară (detalii în Anexa 2)

## **16. Experiența acumulată în proiecte/ granturi/ burse de cercetare:**

- 2008-2010: Bursă de cercetare științifică pentru tinerii doctoranzi tip BD, finanțată din bugetul de stat, acordată prin concurs național de către CNCSIS (Cod CNCSIS 280).

## **17. Alte mențiuni:**

- **experiență didactică:** 2008- 2011- cadru didactic asociat la Disciplina Pediatrie II, anul IV Stomatologie- anul V Medicină Generală (Pediatrie)
- **premiu obținute:** 4 (detalii în Anexa 2)

**Declar pe propria răspundere că datele prezentate sunt în conformitate cu realitatea.**

Data completării: 10 Iunie 2012

Semnătura



THE "IULIU HATIEGANU" UNIVERSITY OF MEDICINE AND  
PHARMACY CLUJ NAPOCA, ROMANIA

SUMMARY OF THE PhD THESIS  
**THE OPTIMIZATION METHODS FOR THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN JUVENILE  
IDIOPATHIC ARTHRITIS**

2012

PhD Student: **MIHAELA SPÎRCHEZ**

Doctoral supervisor: **Prof. Dr. NICOLAE MIU**

The theme of my dissertation was the Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), selected for its significance – in clinical pediatrics – the most common inflammatory rheumatic disease affecting children, also an important cause of morbidity and acquired short and long-term disability. It is not a unique disease, but a group of heterogeneous disorders, of unknown cause, characterized by chronic inflammation of the joints, and, in some patients, visceral manifestations including chronic uveitis or systemic features such as high fever, lymphadenopathy, splenomegaly and serositis. It constitute an important public health issue, considering the early age at onset, as well as its chronicity.

Although there are some clinical and pathogenetic similarities, children with JIA differ from adults with the rheumatoid arthritis. Moreover, in time we understood that concepts that are useful in evaluating adults with musculoskeletal complaints have limited utility in children.

In recent years, the management approach to children with JIA has changed significantly with emphasis on early diagnosis, tight disease control and the availability of new drugs. Despite this considerable progress, measuring disease activity and assessing structural outcome remains a challenge. The difficulties are attributed to the variability of clinical manifestations, limited benefit of laboratory tests and lack of an „gold standard” in evaluation of JIA patients.

These deficiencies, with great impact on the clinical care of JIA children, are just the underlying grounds for this research. My aims were to study the potential of some genetic (HLA-DR/DQ genotype) and serological biomarkers (proinflammatory cytokines: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\alpha$ ; anti-cyclic citrullinated peptide; antinuclear antibodies), but also of musculoskeletal ultrasonography, for the optimization of diagnosis and prognosis of this disease.

The research was conducted in the 2nd Pediatric Clinic, Cluj Napoca, Romania, during 2008- 2011, in a prospective, non-randomized, cohort of JIA patients. Despite the small number of patients (due to the low incidence of the disease in general population), our studies offered, for the first time in Romania, important data regarding clinical significance of a group of biomarkers in the evaluation of JIA patients. More of that, Power Doppler assessment of synovial vascularisation demonstrated good sensitivity and specificity in evaluation of disease activity, performance superior to those of conventional laboratory tests.

Our results derive from the experience of only one medical center, but may also represent the first step in the initiation of a more complex research, on the national or international level.

## **1. Exploring the genetic susceptibility to JIA by searching associations with different HLA-DR/DQ alleles**

*Introduction:* The search for genetic factors underlying susceptibility to JIA have provided convincing evidence for the implication of HLA-DR/DQ variants. Several associations between HLA polymorphisms and JIA subtypes have been reported in multiple populations, but with considerable variations across ethnic groups. Until now, no such studies for genetic influences in JIA have been reported in Romania.

*Objectives:* The present study was undertaken to investigate the polymorphisms within HLA-DRB1, HLA-DQA1 and HLA-DQB1 regions, in a group of romanian JIA patients, and to identify the susceptible and protective HLA alleles for the disease.

*Materials and methods:* A case-control study including 61 JIA patients and 30 sex and ethnically matched healthy controls was conducted. Genotyping for HLA-DRB1, HLA-DQA1 and HLA-DQB1 was performed by high resolution PCR-SSOP. Differences between the whole group of JIA and its subtypes and controls were calculated by using the Chi-Square Tests.

*Conclusions:*

1. The study reveals multiple HLA-DR/DQ associations with JIA, mostly resembles those describe in other populations, but in part distinctive.

2. In our group, JIA genetic susceptibility was demonstrated by association with HLA-DRB1\*11 ( $p < 0.001$ ; OR=14.47, 95%CI: 3.16-66.14), HLA-DQA1\*04 ( $p = 0.026$ ; OR=2.98, 95%CI: 1.11-7.9) and HLA-DQB1\*04 ( $p = 0.004$ ; OR=12.14, 95%CI: 1.5-96), and a protective effect across the whole cohort was observed for HLA-DRB1\*15 ( $p = 0.005$ ; OR=0.179, 95%CI: 0.054-0.58) and HLA-DQB1\*06 ( $p = 0.007$ ; OR=0.285, 95%CI: 0.11-0.72).

3. Each ILAR subgroup had a characteristic pattern of HLA associations, suggesting defined genetically distinct groups of patients:

- oligoarthritis: HLA-DRB1\*11 ( $p = 0.002$ ; OR=4.15, 95%CI: 1.65-10.44);
- polyarthritis RF-negative: HLA-DRB1\*03 ( $p = 0.05$ ; OR=5.87, 95%CI: 1.00-34.4), HLA-DRB1\*08 ( $p = 0.05$ ; OR=5.62, 95%CI: 1.13-28) and HLA-DQA1\*01 ( $p = 0.05$ ; OR=4.25, 95%CI: 1.1-16.6);
- polyarthritis RF-positive: HLA-DRB1\*04 ( $p = 0.016$ ; OR=8.9, 95%CI: 4.9-15.9);
- systemic: HLA-DRB1\*16 ( $p = 0.037$ ; OR=4.01, 95%CI: 1.25-12.7).

4. Distinct from other populations, we found a positive association of HLA-DQA1\*03 with chronic uveitis ( $p = 0.015$ ; OR=14.67, 95%CI: 1.5-143) and a negative association of HLA-DQA1\*01 with early disease onset ( $p = 0.021$ ; OR=0.175, 95%CI: 0.036-0.862), suggesting that HLA-DR/DQ profile could be influencing the clinical expression of the disease.

## **2. The profile of Interleukin-1 $\alpha$ , Interleukin-6 and TNF- $\alpha$ in serum and synovial fluid of JIA patients: relation with disease activity and severity**

*Introduction:* Existing medical evidence in reference to cytokine profile in plasma and synovial fluid, support significant changes in serum levels and their soluble receptors, in different subgroups of JIA patients. Significant correlations have been found between cytokine serum concentrations and clinical or biological parameters of disease activity. Nevertheless, studies results vary greatly, and are in part, contradictory.

*Objectives:* The aim of our research was to evaluate the potential usefulness of IL-6, IL-1 $\alpha$  and TNF- $\alpha$  in monitoring disease activity and severity in JIA.

*Materials and methods:* In a 2-year prospective study, IL-6, IL-1 $\alpha$  and TNF- $\alpha$  level were measured using ELISA in 63 serum samples and 4 synovial fluid samples for 40 JIA patients. The control population consisted of 18 healthy children. The data were correlated with disease activity and severity (quantified with JADAS-27 composite score).

*Conclusions:*

1. The patients with active systemic and polyarticular disease had the greater IL-6 serum levels [87.07 pg/mL (2 to 256) and 97.35 pg/mL (2 to 578.6) respectively]. Differences between active disease and remission were significant for every JIA subgroup.
2. Levels of circulating IL-6 were elevated in patients with severe and moderate disease activity (JADAS-27 score >10) compared with those of low disease activity (JADAS-27 score ≤ 10) [80.1 pg/mL (2 to 578.7) vs. 7.41 (2 to 69); p=0.010].
3. Synovial fluid IL-6 concentrations were extremely high, compared to simultaneously plasma levels, in all 4 patients, regardless of JIA subtype.
4. Our data illustrate the potential utility of serum IL-6 as a biomarker of disease activity and severity in JIA with a cut-off level of 8.33 pg/mL. IL-6 measurement in serum may be used in conjunction with conventional parameters of inflammation, providing additional information. In certain clinical situations, such as patients with great discrepancy between clinical assessment and laboratory tests, this could inform therapeutic decisions.
5. Serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\alpha$  were significantly lower than IL-6 levels, during active systemic (p=0,036; p<0,001 respectively) and polyarticular disease (p=0,023; p<0,01 respectively) (for the oligoarticular forms, differences were not statistically significant). We found no correlation of serum TNF- $\alpha$  and IL-1 $\alpha$  levels with disease activity in our patients.
6. Like other previous studies, we show evidence of increased circulating TNF- $\alpha$  in patients during clinical remission with Etanercept. The significance of this finding needs to be established in future studies.

### **3. The role of anti-citrullinated antibodies in the serologic diagnosis of JIA and prognosis of erosive disease**

*Introduction:* Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies is a valuable diagnostic tool in rheumatoid arthritis but with varied results in their significance in JIA patients. Recent studies have noted a correlation between anti-CCP and joint erosions, suggesting a possible role in predicting joint damage.

*Objectives:* To evaluate the prevalence and also the diagnostic and prognostic significance of anti-CCP in a cohort of prospectively included JIA patients, from the 2nd Pediatric Clinic in Cluj Napoca.

*Materials and methods:* Anti-CCP antibodies were determined by MEIA in 49 children with JIA and in 15 patients with reactive transient arthritis as controls. Patients groups were compared for anti-CCP reactivity using Student's t test and Chi-Square Tests for proportions. Correlations between serological and clinical parameters were analysed using Spearman's tests.

*Conclusions:*

1. The prevalence of anti-citrullinated antibodies within our group of JIA patients was 8% (4/49).

2. The IgM RF-positive polyarthritis JIA patients demonstrated the highest level of anti-citrullinated antibody concentration [102 U/ml vs. 0,9 U/ml;  $p=0,004$ ] and positivity [66% vs. 4%,  $p<0,001$ ], compared to the rest of our group.
3. Measurement of anti-CCP antibodies showed a limited performance in the serologic diagnosis of JIA in general (Se 8%, Sp 100%, PPV 100%, NPV 25%).
4. Patients with erosive disease were more likely to be anti-CCP positive ( $p=0,02$ ) and had significantly higher anti-CCP levels ( $p=0,04$ ), than those with non-erosive disease.
5. The borderline anti-CCP levels were also identified in patients with erosive joint disease and polyarticular course.
6. The anti-CCP may have a prognostic value in JIA, not only for the RF-positive polyarthritis patients, but also the other subtypes, in predicting a potential erosive and extensive course of the disease, requiring a more aggressive therapeutic strategy.

#### **4. Evaluation of agreement between ELISA and indirect immunofluorescence in the diagnosis of antinuclear antibodies, as a risk factor for the development of uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis**

*Introduction:* Circulating antinuclear antibodies (ANA) are evaluated in clinical practice in order to identify the patients at risk of JIA-associated uveitis, the most frequent extraarticular manifestation of JIA. Nowadays, ELISA is the method routinely used in detecting ANA, replacing conventional indirect immunofluorescence. Recently the accuracy of ELISA for detecting ANA in children with JIA have been questioned.

*Objectives:* To evaluate the agreement between the two methods in detecting circulating ANA, in a cohort of prospectively included children with JIA.

*Materials and methods:* Sera from 50 JIA patients were tested for ANA, in the same day, by both conventional indirect immunofluorescence (IF-ANA) and ELISA (ELISA-ANA).

*Conclusions:*

1. ELISA-ANA had in our cohort numerous fals negative results. The majority of IF-ANA positive sera (85 %) were negative at ELISA.
2. No association was found between ELISA-ANA and uveitis ( $p=0,192 >0,05$ ), supporting the lack of clinical significance of this method in JIA patients.
3. All patients with uveitis had positive IF-ANA determination in high titres ( $\geq 1/320$ ), with a good and significant association between the two variables ( $p=0.001 \ll 0.05$ ;  $\phi= 0.562$ ).

4. The homogeneous ANA pattern in IF were closely and significantly associated with uveitis ( $p=0.021 < 0.05$ ;  $\phi=0.732$ ), suggesting that patients with pattern are more likely to develop uveitis.
5. The best diagnostic performance in predicting uveitis was showed by IF-ANA (Se 100%, Sp 82%, NPV 100%, PPV 38,5%, Youden index 2,82) and by young age at onset ( $\leq 4$  years) (Se 80%, Sp 82%, NPV 97 %, PPV 33%, Youden index 2,62). Despite having the best specificity (97%), ELISA-ANA demonstrated a low sensibility (20%) in identifying patients at risk of uveitis.
6. In our study, the positive IF-ANA patients had a younger age at onset of disease (4.5 yrs versus 9.2 yrs;  $p=0,002$ ), and a longer disease activity ( $p=0,002$ ) and they developed in higher proportion uveitis ( $p=0,001$ ). Knowing these factors has important clinical implications. Particularly in patients with young age at onset, regardless of ILAR category, determination of ANA brings to our attention the possible prolong course of arthritis and the uveitis, and support us in establishing a more aggressive therapeutic strategy.

## **5. The role of Power Doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in Juvenile Idiopathic Arthritis**

*Introduction:* Nowadays, ultrasonography is increasingly used by the clinicians for the evaluation of joint disease. Power Doppler ultrasonography (PDUS) is a useful tool for imaging abnormal synovial vascular flow resulting from inflammation.

*Objective:* To evaluate the performance of PDUS compared with biological markers, in the assessment of disease activity in children with JIA.

*Materials and methods:* Fifty hospital visits were studied comprising 42 patients with JIA. Each patient underwent clinical, laboratory and ultrasound (PDUS) evaluation. The physician global assessment score on the visual analog scale (PhGA) was used as a standard for assessing disease activity, based on previous studies. The PDUS signal was scored according to a semiquantitative four grade scale (0-3).

*Conclusions:*

1. Our findings emphasize the marked lack of agreement between clinical examination and laboratory tests, ESR and CRP ( $kappa = 0.378$  and  $kappa = 0.228$ , respectively).
2. In our cohort, PhGA was significantly associated only with ESR ( $p=0.029$ ) and PDUS score ( $p<0.001$ ). The level of association was very good for PDUS score ( $\phi=0.799$ ), and only fair for ESR ( $\phi=0.388$ ).
3. We found no association between PhGA and CRP ( $p=0.20$ ).
4. Patients with higher PDUS score ( $\geq 2$ ), ESR  $\geq 30$  mm/h or CRP  $\geq 2$  mg/dl were more likely to have active disease.

5. Laboratory tests used today are not sufficiently sensitive for the prediction of active disease in JIA patients (Sensitivity: 62% for ESR and 27.6% for CRP). The high specificity (95.2%) confer CRP with just a confirmation role of the active disease, rather than a role in monitoring of disease activity.

6. PDUS assessment of synovial vascularisation is a technique with good sensitivity (89.6% ) and specificity (90.5%), thus it may be a beneficial criteria for evaluating disease activity in JIA, completing conventional clinical examination.



## CURRICULUM VITAE

**1. Surname:** SPÎRCHEZ (born MARIAN)

**2. First Name:** MIHAELA NICOLETA

**3. Date and place of birth:** 28.11.1976, Baia Mare, Romania

**4. Nationality:** Romanian

**5. Civil status:** married

**6. Education:**

- 1991-1995 → National College “Gheorge Sincai” Baia Mare, Romania (High school diploma)
- 1995 -2001 → University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania (Graduation diploma, mark 9.45)
- 2003- 2007 → Children Hospital- 2nd Pediatric Clinic, Cluj-Napoca, Romania (Post Graduate Diploma in Pediatrics, mark 9.47)
- 2007- present → University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, Romania (PhD fellowship, medical research)

**7. Title of qualification awarded:**

Teaching Assistant, PhD student (Thesis defence is scheduled for June 2012)

**8. Professional experience:** Clinical practice – 10 years; clinical research – 4 years;

- 2002 → Medical intern, 2nd Medical Clinic, County Clinical Hospital Cluj, Romania
- 2003- 2007 → Resident in Pediatrics, 2nd Pediatric Clinic, Children Hospital Cluj-Napoca, Romania
- 2007- present → PhD student, 2nd Pediatric Clinic, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, Romania
- Oct 2011- present → Teaching Assistant, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, Romania

**9. Present workplace and position held:**

- University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, Romania, 2nd Pediatrics Department: Teaching Assistant
- 2nd Pediatric Clinic, Cluj Napoca: Pediatrics specialist, MD

**10. Uninterrupted service in the present workplace:** 9 years

**11. Papers written and/or published** (see Annex 1 for details)

- Chapters in books (treatises, monographs, textbooks): as coauthor 1

- Articles published in extenso: 7 (6 as first author), of which 1 ISI-indexed (as first author), impact factor 1.056
- Papers published in abstract books: 7 (all as first author)
- Oral presentations at conferences (not indexed): 8

**12. Member of professional associations:**

- International Work Group „Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)”
- Romanian Society of Social Pediatrics
- Romanian Society of Pediatrics
- Romanian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
- Romanian Society of Pediatric Rheumatology
- Romanian College of Physicians (Cluj branch) - membership certificate no. CJ-2098

**13. Language abilities:**

- Mother tongue: Romanian
- English: writing, reading, conversation – intermediate/advanced level; European Certificate of Language Ability, level B2 (Certificate No. 2796/ 20.07.2011, from the Faculty of Letters, Alpha Centre of Modern Languages, „Babes-Balyai” University Cluj Napoca, Romania)
- French: writing, reading, conversation- elementar level

**14. Other personal skills:**

- General ultrasonography - Complementary Studies Certificate: C/No. 026010 (Ministry of Health - CNPDS)
- Computer operation: general (Mac OS X Lion and Windows XP/Vista), office ( iWork 9 and MS Office 2003/2007), internet (Safari 5 and Internet Explorer 6), statistics (SPSS)

**15. Specializations and qualifications:**

- 45 participations at postuniversity training classes, national and international congresses and postgraduate courses (please see Annex 2 for details)

**16. Experience acquired in other national/ international research programmes/projects:**

- CNCSIS 280/ 2008: Doctoral Scholarship for young PhD students (BD type)

**18. Miscellanea:**

- **Teaching and training experience:** 2008-2011 associate teaching fellow, 2nd Pediatric Department, 4th year Stomatology and 5th year General Medicine (Pediatrics)
- **Awards:** 4 (please see Annex 2 for details)

**The present information is valid, to the best of my knowledge and belief.**

Completion date: 10 of June, 2012

Signature

**LIST OF SCIENTIFIC WORK / LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE**

**Dr. Mihaela Spîrchez**

**a. Capitole incluse în lucrări ample (monografii, tratate, manuale): 1**

1. Bizo A, Marian M, Spîrchez Z. Biopsia hepatică în pediatrie. În: Puncția Biopsie Hepatică. Zeno Spîrchez (Ed). Editura Teognost. Cluj Napoca 2006, pg 180-205. ISBN 973-7696-02-6.

**b. Lucrări publicate în extenso: 7**

1. Spîrchez M, Samașca G, Iancu M, Bolba C, Miu N. Relation of Interleukin-6, TNF-alpha and Interleukin-1alpha with Disease Activity and Severity in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients. Clinical Laboratory 2012; 03-04 *in press*. Revista ISI; Factor de impact relativ: 1.056.
2. Spîrchez M, Miu N. Aportul imagisticii in evaluarea artritei idiopatice juvenile. Clujul Medical 2010; 4 (83): 588-595. (p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872), Categoria B plus, indexat BDI, Cod CNCISIS 253.
3. Spîrchez M, Fodor D, Miu N. The role of Power Doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. Medical Ultrasonography 2010; 12(2): 97-103. (ISSN 1844-4172), Categoria B plus, indexat BDI, Pubmed, Cod CNCISIS 126.
4. Spîrchez M, Fodor D, Bolba C, Andreica M, Miu N. Adolescentul cu Artrită Idiopatică Juvenilă. Jurnalul Român de Pediatrie 2008, ISSN 1583-0020
5. Spîrchez M, Gheban D, Miu N. Abordarea diagnostică și terapeutică a copilului cu diaree cronică. Jurnalul Român de Pediatrie 2008, ISSN 1583-0020
6. Spîrchez M, Bizo A, Spîrchez Z, Bârsan M, Miu N. Paragangliom retroperitoneal la o fetiță în vârstă de 11 ani. Revista Română de Ultrasonografie 2007; 9(1): 53-58. (ISSN 1454-5829), Categoria D, Cod CNCISIS 126.
7. Popa Gh, Spîrchez M, Blag C, Miu N, Florescu P. Limfohistiocitoza hemofagocitară asociată malignității. Prezentare de caz. Oncohematologia Pediatrică 2006; 2-3: 23-25. (ISSN 1583-1345), Categoria D, Cod CNCISIS 629.

**c. Lucrări publicate în volume de rezumate indexate: 7**

1. Spîrchez M et al.: Interleukin-6 overproduction correlates with disease activity and severity in juvenile idiopathic arthritis. Pediatric Rheumatology 2011; 9(Suppl 1): P109.
2. Spîrchez M et al.: Serum tumor necrosis factor alpha increased during remission with Etanercept. Pediatric Rheumatology 2011; 9(Suppl 1): P108.
3. Spîrchez M, Samașca G, Bolba C, Iancu M, Miu N. Cresterea TNF alpha circulant in cursul remisiei clinico-biologice sub Etanercept la pacientii cu artrita idiopatica juvenila. Lucrare poster prezentata in cadrul Zilelor Universitatii de Medicina si Farmacie „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, Sectiunea Pediatrie, 23-25 noiembrie 2011

4. Spîrchez M, Fodor D, Rednic S, Miu N. Comparison of biological markers versus Power Doppler Ultrasonography in evaluation of disease activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; Vol 69 Supplement 3, pg 639, ISSN 0003-4967 (print)
5. Spîrchez M, Fodor D, Andreica M, Miu N. Rolul ultrasonografiei articulare in aprecierea activitatii bolii la pacientii cu artrite idiopatice juvenile. *Lucreare poster prezentata la Zilele Universitatii de Medicina si Farmacie „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, 24-27 noiembrie 2009*
6. Spîrchez M, Fodor D, Miu N. Corelatii biologico-ultrasonografice in aprecierea activitatii bolii la pacientii cu artrite idiopatice juvenile. *Medical Ultrasonography. Volume 11, Supplement 1, May 2009, pg 65, Categoria B plus, Cod CNCSIS 126.*
7. Marian M, Bizo A, Miu N, Aldea C, Deleanu D, Figan I. Factori care influențează progresia uropatiilor spre insuficiență renală cronică la copii. *Nefrologia Vol 8, nr 22, mai 2003. A-V-a Conferința Națională de Nefrologie și Dializă Pediatrică, Cluj Napoca,*

**d. Prezentări orale neindexate: 8**

1. Miu Nicolae, Spîrchez Mihaela. Cauze urologice de suferință renală a nou născutului. *Simpozionul “Anomalii Congenitale uro-genitale. Abordare uro-pediatrică. Cluj Napoca, 1 iunie 2012*
2. Spîrchez M, Miu N. Caracteristicile evolutive clinice și biologice în artritele idiopatice juvenile. *Al VIII-lea Congres Național de Pediatrie Socială, Gura Humorului, 2-5 mai 2012*
3. Miu Nicolae, Spîrchez Mihaela. Există probiotic ideal? *Simpozion Solartium. Conferința Națională De Nutriție Pediatrică, Cluj Napoca, aprilie 2010*
4. Slăvescu L, Spîrchez M. Caracteristici ale metabolismului osos la pubertate. *Simpozionul „Prof. Dr. Octavia Margineanu- Maestru al pediatriei românești” în cadrul Zilelor UMF „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, 4 decembrie 2008*
5. Miu Nicolae, Spîrchez Mihaela. Orientarea clasică în diareile cronice și capcanele moderne. *Congresul Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutritie Pediatrică, Cluj Napoca, 16-18 septembrie 2008*
6. Miu N, Slăvescu L, Spîrchez M. Managementul dietetic și medicamentos în diareile cronice. *Conferința regională „Importanța imediată și pe termen lung a nutriției în primul an de viață” Cluj Napoca, 27-28 iunie 2008*
7. Marian M, Popa G, Blag C, Miu N. Limfohistiocitoza hemofagocitară asociată malignității (Prezentare de caz). *A XVIII-a Reuninune de Oncohematologie Pediatrică, Oradea, 20 octombrie 2006.*
8. Marian M, Bizo A, Miu N, Aldea C, Deleanu D, Figan I. Factori care influențează progresia uropatiilor spre insuficiența renală cronică la copii. *A-V-a Conferință Națională de Nefrologie și Dializă Pediatrică, Cluj Napoca, mai 2003*

## SCIENTIFIC MEETINGS ATTENDED / CURSURI DE FORMARE PROFESIONALĂ

**Dr. Mihaela Spîrchez**

1. 2011, 14-18 septembrie: participant la The 18th European Pediatric Rheumatology Congress in Bruges, Belgia
2. 2011, 1-3 iulie: participant la „Scoala de Vara- Suior Maramures”
3. 2011, 29-30 aprilie: participant la cursul „Actualitati in diagnosticul si tratamentul hepatitelor virale cronice” la Sibiu
4. 2011, 19-21 mai: participant la „Prima Conferinta Nationala de Reumatologie Pediatrica”, Bucuresti
5. 2010, 16-19 iunie: participant la „The Annual European Congress of Rheumatology- EULAR 2010” Roma, Italia
6. 2010, 14-16 mai: participant la „Actualitati in diagnosticul si tratamentul hepatitelor virale cronice” Sibiu
7. 2010, 22-23 aprilie: participant la Conferinta Nationala de Nutritie Pediatrica, Cluj-Napoca
8. 2010, 22-23 aprilie: participant la Al VII-lea Congres National de Pediatrie Sociala, Cluj-Napoca
9. 2009 noiembrie- 2010 ianuarie: absolvent al cursului de perfectionare postuniversitara „Ultrasonografie Generala- Modul II” UMF Cluj Napoca
10. 2009, 21-24 octombrie: participant la „Al IX-lea Congres National de Pediatrie, cu participare internationala”, Iasi
11. 2009, 29 iunie: participant la Simpozionul interdisciplinar „Sclerodermia: o boala cu mai multe fete”, Cluj-Napoca
12. 2009, mai: participant la „ A-XII-a Conferinta Nationala a Societatii Romane de Ultrasonografie in Medicina si Biologie”, Bucuresti
13. 2009, 13-14 martie: participant la lucrarile Primului Simpozion National – Imagistica in reumatologie, Cluj-Napoca
14. 2009, 11-14 Februarie: absolvent al Cursului de perfectionare postuniversitară în Ultrasonografie musculo-scheletală, Cluj Napoca
15. 2008, 5 decembrie: participant la Simpozionul „Ecografia in practica clinica” organizat de Centrul de Formare in Ultrasonografie, Cluj Napoca
16. 2008, 4 decembrie: participant la Simpozionul „ Prof Dr Octavia Margineanu- maestru al pediatriei romanesti”, Cluj Napoca
17. 2008, 16-18 septembrie: participant la „Congresul National de Gastroenterologie, Hepatologie si Nutritie Pediatrica”, Cluj Napoca
18. 2008, 28-29 iunie: participant la Simpozionul „Importanta imediata si pe termen lung a nutritiei din primul an de viata”, Cluj Napoca
19. 2008, 5-7 iunie: ESPGHAN Eastern European Summer School – Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Cluj-Napoca, Romania
20. 2008, 18-22 februarie: Curs postuniversitar „Capcane în patologia endocrină la copil” Catedra Pediatrie II, UMF Cluj Napoca, Cluj-Napoca
21. 2007, 5 decembrie: participant la Simpozionul „Manifestari Psiho-Somatice la Adolescentii cu Boli Cronice” in cadrul Zilelor UMF Cluj Napoca
22. 2007, 4-7 octombrie: participant la „2nd International Symposium of Neurogastroenterology”, Cluj Napoca
23. 2007, 09- 11 mai: participare la Masa rotunda: „Terapia Intensiva in Neonatologie”, Cluj Napoca
24. 2007, 4-6 mai: participant la simpozionul „Actualitati in diagnosticul si tratamentul hepatitelor virale cronice”, Sighisoara
25. 2006, 20-21 octombrie: participare la „A XVIII-a Reuniune de Oncohematologie Pediatrica” Oradea
26. 2007, 08 ianuarie- 16 februarie: absolvent al cursului de perfectionare postuniversitara „Ultrasonografie Generala- Modul I” UMF Cluj Napoca

27. 2006, 5-7 octombrie: participare la „Al-6-lea Congres National de Pediatrie Sociala „ Medicina Adolescentului”, Cluj Napoca
28. 2006, 27-28 mai: participare la „ A VIII-a Conferinta Nationala a Societatii Romane de Ultrasonografie in Medicina si Biologie”, Oradea
29. 2006, 25-26 mai: absolvent al cursului international Euroschooll Course- „Ultrasonography in emergencies”, Oradea
30. 2005, 6-23 aprilie: Curs postuniversitar „Electrocardiografie Pediatrică” Catedra Pediatrie II, UMF Cluj Napoca, Cluj-Napoca
31. 2005, 8-26 noiembrie: Curs postuniversitar „Hematologie și Oncologie Pediatrică” Catedra Pediatrie II, UMF Cluj Napoca, Cluj-Napoca
32. 2005, 7 decembrie: participare la Simpozionul „Boli cronice ale adolescentului si adultului tanar” in cadrul Zilelor UMF Cluj Napoca
33. 2005, 30 noiembrie: participare la Simpozionul „Actualitati in nutritia pediatrica” Cluj Napoca
34. 2005, 28-29 octombrie: participare la cel de al XV lea Congres National de Hepatologie, Bucuresti
35. 2005, 26 octombrie: participare la Simpozionul „Actualitati in tratamentul diareei acute la copil ” Cluj Napoca
36. 2005, 22-24 iunie: participare la „Al IV-lea Congres National de Gastroenterologie, Hepatologie Pediatrica”, Bistrita
37. 2005, 22-24 iunie: absolvent al cursului precongres I, II – tema: „Actualitati in Gastroenterologia si Hepatologia Pediatrica”, din cadrul celui de „Al IV-lea Congres National de Gastroenterologie, Hepatologie Pediatrica”, Bistrita
38. 2005, 16-18 iunie: participare „ A doua Conferinta Nationala de Pneumologie Pediatrica – Astmul bronic. Infectii acute respiratorii la copil”, Cluj Napoca
39. 2005, 28-29 mai: participare la al-II-lea Congres National de Ultrasonografie, Cluj Napoca
40. 2004, 16-19 septembrie: absolventa a XXIII Cours International, organise par l’Union Medicale Balkanique et l’Entente Medicale Mediterranee, Oradea, Romania
41. 2004, 27-28 februarie: absolventa a cursului postuniversitar: „ Diagnosticul si tratamentul infectiilor nespecifice pleuro-pulmonare”, UMF Cluj Napoca
42. 2003, 15 iunie- 1 iulie: absolventa a cursului de perfectionare postuniversitara : „ Actualitati in Nefrologie si Terapie de substitutie renala la copil”, UMF Cluj Napoca
43. 2003, 3-5 iunie: A-5-a Conferinta Nationala de Nefrologie si Dializa Pediatrica, Cluj Napoca
44. 2003, 1-4 mai: participare la AL-3-lea Congres National de Nefrologie, Cluj Napoca
45. 2003, 20 februarie, 20 martie, 17 aprilie: participare la Simpozionul „denumiri si Definitii in Gastroenetrologie si Hepatologie”, Clinica Medicala III, Cluj Napoca

## **AWARDS/ PREMII**

1. Premiul I la Sectiunea Pediatrie, pentru lucrarea „Cresterea TNF alpha circulant in cursul remisiei clinico-biologice sub Etanercept la pacientii cu artrita idiopatica juvenila” din cadrul Zilelor Universitatii de Medicina si Farmacie „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, 23-25 noiembrie 2011. Autori: Spîrchez M, Samașca G, Bolba C, Iancu M, Miu N.
2. Premiul Comitetului Științific al EULAR („The European League Against Rheumatism”) sub forma unui „travel grant” pentru lucrarea „Comparison of biological markers versus Power Doppler Ultrasonography in evaluation of disease activity in Juvenile Idiopathic Arthritis” acceptată pentru prezentare la Annual European Congress of Rheumatology „EULAR 2010” Rome, Italy, 16-19 iunie 2010, Autori: Spîrchez M, Fodor D, Rednic S, Miu N.
3. Premiul „Cel mai bun poster- Autor sub 35 ani” în sesiunea poster la „A-XII-a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie” pentru lucrarea „Corelații biologico-ultrasonografice în

aprecierea activității bolii la pacienții cu artrite idiopatice juvenile” , București, 6-7 mai 2009, România, Autori: Spîrchez Mihaela, Fodor Daniela, Miu Nicolae

4. Premiul anual „Florin Mircea” al Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, pentru lucrarea „Corelații biologico-ultrasonografice în aprecierea activității bolii la pacienții cu artrite idiopatice juvenile” comunicată în sesiunea poster la a-XII-a Conferință Națională, București, 6-7 mai 2009, România, Autori: Spîrchez Mihaela, Fodor Daniela, Miu Nicolae