

## ARTICOLE ORIGINALE

UNELE ASPECTE CONTEMPORANE ÎN ETIOPATOGENIA  
ARTRITEI IDIOPATICE JUVENILEMODERN ASPECTS OF THE ETHIOPATHOGENESIS  
IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

## Rezumat

În studiu sunt prezentate unele date contemporane referitor la etiologia, patogenia artritei idiopatice juvenile (AIJ). Este argumentată ipoteza predispoziției genetice, rolul factorilor de mediu, hormonal, imunologici în declanșarea bolii. Sunt detaliat arătate rolul imunității celulare și umorale în perpetuarea procesului inflamator osteoarticular. De asemenea sunt demonstrate etapele procesului distructiv articular în AIJ.

Ninel REVENCO

*Catedra de pediatrie nr.1 USMF**“Nicolae Testemițanu”**(șef catedră – prof.universitar M. Rudi)*

## Summary

The study results present contemporary data regarding the etiology and pathogenesis of the JIA. The data confirm the hypothesis of the genetic propensity to the disease development, the role of environmental factors, hormones and immune influences in the pathology onset. Author presents in details the role of the cellular and humoral immune system on the course of the osteoarticular inflammatory process, also are shown stages of the articular destruction in JIA.

## Introducere

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) este definită ca o afectare articulară inflamatorie care survine înaintea vârstei de 16 ani și este asociată cu diverse manifestări extraarticulare, artrita persistentă sau recidivantă fiind semnul major al bolii [1]. Etiologia bolii este necunoscută. Se consideră că AIJ este o maladie polifactorială, în producerea căreia intervin factori imunologici, genetici (adesea legați de antigene specifice ale sistemului de histcompatibilitate), hormonal, psihologici, de mediu [2].

## Material și metodă

Ipoteza etiopatogenetică a AIJ, acceptată în prezent de mai mulți autori, este că la un organism care prezintă o anumită predispoziție genetică, intervenția unui factor de mediu (cel mai probabil de tip infecțios) este capabilă să declanșeze boala, maladia fiind apoi autoîntreținută prin mecanisme imune, în modularea cărora intervin și alți factori. [3].

## Rezultate

*Factorul infecțios* a fost suspectat ca potențial trigger pentru AIJ timp de mai mulți ani. Dintre acești factori o atenție deosebită a fost acordată agenților virali: Coxsackie, Ebștein-Barr, parvovirus B19, rubeola, adenovirus, influenza AH2N2 etc [4].

În studiul NOAR (Norfolk Arthritis Register) nu s-a depistat nici un agent infecțios în perioada de debut a procesului artritic [5]. Tot aici s-a discutat rolul persistenței infecției virale Ebștein-Barr în asociere cu infecția proteică în declanșarea procesului reumatoid [6]. S-a constatat că 2,7% pacienți cu maladii inflamatorii articulare în acest studiu au fost determinați pozitivi la infecția cu parvovirus.

Examinările țesutului sinovial, serului sanguin, examinările serologice pentru depistarea diverselor bacterii, micobacterii, viruși și paraziți în multe cazuri s-au soldat cu rezultat negativ la

toți pacienții incluși în studiile perioadei de debut a AIJ [7]. Cu alte cuvinte, actualmente nu au fost aduse dovezi incontestabile în demonstrarea ipotezei etiologiei infecțioase a AIJ.

*Aspecte imunologice.* Sistemului imun i se atribuie un rol deosebit de important în inflamație și afectarea articulațiilor în AIJ [8]. Modelul patogenetic acceptat în prezent include situațiile în care un antigen artritogenic necunoscut este atacat de limfocite T. Aceste celule activându-se, incită macrofagele să producă citokine proinflamatorii care au un rol major în stimularea răspunsului inflamator [9]. Până în prezent nu este întru totul clar de ce în așa situații sistemul imun atacă articulațiile și alte organe ale organismului propriu. În AIJ celulele sistemului imun trec în circuitul sanguin, invadează țesuturile articulațiilor și cauzează inflamația. Celulele imune și inflamatorii în țesutul articular și în lichidul sinovial produc diferite substanțe incluzând enzime, anticorpi, citokine etc. care au acțiune excitantă și mențin inflamația sinovialei [10].

Această ipoteză este argumentată de prezența inflamației cronice a sinovialei și diferitor indici ai inflamației, rolul cărora în ultimii ani devine mai elocvent grație noilor metode și tehnici de diagnostic.

*Aspecte genetice.* Ipoteza genetică este susținută de studii familiale și de corelări cu anumite antigene de histcompatibilitate. Astfel, incidența bolii pare să fie mai crescută la rudele de gradul I, la gemenii monoziogoți și la anumite grupuri etnice [11]. Se consideră că 40-60% din predispoziția pentru boală poate fi atribuită factorilor genetici [12, 13, 14].

Tehnicile biologiei moleculare contemporane au depistat că AIJ este primar asociată cu aminoacidul specific din lanțul beta-1 al alelelor clasei II al sistemului de histcompatibilitate HLA. S-a evidențiat un epitop comun pe alelele DR B\*0101, \*0102, \*0401, \*0404, \*0405, \*0408, \*1001 și \*1402 în populația globului [15, 16]. Totuși nu este clar în ce mod acest epitop este responsabil de declanșarea AIJ. Se consideră că

acest epitop ar avea mai multe funcții: ar fi un receptor pentru un peptid artritogenic; reprezintă "vehicolul" de prezentare celulelor T; mimează un agent patogen ca de exemplu virusul Epstein-Barr [17]. În acord cu datele studiului NOAR în populația caucaziană aproximativ 44% din populație posedă acest epitop, dar numai unul din 43 persoane declanșează procesul reumatoid [6].

Așadar, genele joacă un rol important în patogenia AIJ. Totuși, genele care actualmente sunt asociate cu AIJ sunt comune și adesea depistate la persoane care nu manifestă boala. Se consideră că aceste gene creează o susceptibilitate sau o tendință spre riscul crescut de dezvoltare a AIJ. De ce unele persoane cu același genotip au un risc crescut de AIJ în timp ce la alții acest risc absentează? Actualmente nu este întru totul clar și rămâne un teren pentru cercetări științifice intense care au ca scop evidențierea acestor gene și a altor factori care influențează apariția și dezvoltarea AIJ.

Nu au fost obținute date convingătoare referitor la influența *factorului socio-economic* s-au ocupațional în incidența AIJ, dar este evident că acești factori au un rol separat în prognosticul maladiei [18, 19]. Se consideră că fumatul se asociază cu producerea factorului reumatoid la indivizi maturi sănătoși. La fel fumatul influențează asupra nivelului de estrogeni și androgeni, care la rândul său influențează imunitatea. În final, tabagismul este însoțit de comorbidități incluzând și infecțiile care pot fi responsabile de declanșarea artritei. Acești factori pot avea o mai mare pondere în patogenia artritei reumatoide la adulți în timp ce la copii ei practic absentează [20, 21].

Asocierea între *stresul psihologic*, traumatismul fizic și debutul artritei a fost obiectul de studiu în multe cercetări [22, 23]. Multe din ele nu au fost efectuate pe loturi mari sau nu au inclus în studiu grupul de control. Cu toate acestea a fost constată o relație între un eveniment stresant habitual și debutul AR [4, 25]. Unele studii relatează la pacienți în perioada premorbidă tonzilectomia s-au apendicectomia, altele neagă importanța acestor intervenții chirurgicale în declanșarea artritei. În studiul NOAR nu au fost primite dovezi referitor la asocierea AR și apendicectomia recent efectuată [6].

Un număr important de observații se referă la rolul *factorului hormonal* și reproductiv în declanșarea AR. Acest fapt explică că AIJ este mai frecventă la fete, sau la femei în perioada de premenopauză [26, 27]. Multe studii caz-control au menționat asocierea AR cu nivel micșorat al testosteronului atât la femei cât și la sexul masculin. La fel s-a notat că indivizii cu AR au defect genetic determinat în sistemul hipotalamo-hipofizar-adrenal care joacă rol deosebit în răspunsul adecvat antiinflamator la stimularea antigenică.

*Sinoviala* este principala scenă pe care se desfășoară evenimentele patogenetice. În mod normal sinoviala îndeplinește rol fiziologic de menținere a suprafeței tisulare neaderente, lubrifiere a cartilajului, alimentare a condrocitelor, control al volumului și compoziției lichidului sinovial [28, 29]. Primele modificări sunt semnalate la nivelul membranei sinoviale pericondrile. De la marginea articulației apar celule care se înserează sub stratul de sinoviocite "like-fibroblaste". Sub acțiunea colagenazei, metaloproteinazelor matricea cartilaginoasă sărăcește în proteoglicani și condrocite. Mai târziu se instalează neoangiogeneza patologică. Astfel, membrana sinovială proliferază până la 5-10 straturi cu formarea unui țesut de granulație cu celule de tip monocite, mastocite, neutrofile, limfocite [29, 30]. Gradul de infiltrație

limfocitară are importanță și corelează direct cu evoluția severă a maladiei reumatoide, apariția precoce a eroziunilor articulare. În viziunea clasică stimulul pentru hiperplazia și înmulțirea sinoviocitelor este un proces inflamator mediat imunitar, care apare la factorii secretați de limfocitele T CD4. Semnalul declanșator poate fi o moleculă solubilă (factorul de creștere) s-au un agent etiologic. Altă explicație ar fi că cartilajul este direct responsabil de a determina sinoviocitele să-și părăsească localizarea normală, să adere și să invadeze structurile vecine. În această ipoteză triggerul se consideră ar fi complexe imune circulante formate în matricea cartilaginoasă [31]. Alți factori trigger ar fi factorii secretați de condrocite [3].

Un rol important în patogenie îl joacă celulele T. *Limfocitele T* reprezintă 30-50% din totalul celulelor sinoviale. Celulele dominante sunt T-helperii, CD4+, raportul CD4/CD8 crește de la 4/1 la 14/1. Acest raport este cu mult mai mare decât în sângele periferic. De comparație, în lichidul sinovial numărul de celule CD4 și CD8 este egal, atunci când în sinovială predomină limfocitele CD4. Majoritatea din celule T infiltrate în sinovială după stimulare sunt activate și măresc expresia markerilor CD45R, CD44, HLA-DR, VLA-1 ș.a. Cauza acțiunii patologice a celulelor T este acțiunea alelelor artritogene a sistemului HLA [32].

În stadiul preclinic este importantă aprecierea cantității T limfocitelor CD4+ CD25+, CD4+CD25-. Aceste celule posedă acțiune supresorii în sindromul autoimun. În ultimii ani a fost studiată funcția celulei T (CD4+) ca celulă cu funcții limfocitare mediate prin contact direct intercelular. Altă acțiune a CD4+ este considerată activarea osteoclaștilor cu inducerea leziunilor distructive osoase. Astfel, s-a constatat că diverse grupe de celule CD din sinovială paralel cu fibroblaștii cresc expresia de suprafață a RANKL (receptor activator of nuclear factor κB ligand). Acest fenomen decurge sub acțiunea mediului citochinic local (IL-1, TNF-α). RANKL legând RANK de pe suprafața osteoclaștilor produc maturarea celulelor și induc leziuni distructive osoase. La distrucția osoasă contribuie și osteoprotegerina care printr-un mecanism complex implică citokinele proinflamatorii și factorul de creștere al fibroblaștilor [13].

Unul din principalele defecte imunologice în AIJ se consideră disbalanța între activitatea celulelor Th1 și Th2. Este cunoscut că celulele Th1 sunt producătoare de interleucina 1 (IL-1), interferona – gama (IF-gama) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa) și induc proliferarea celulelor T autoreactive și dezvoltarea autoagresiei celulare. La rândul său Th2 producând interleucinele 4, 6, 10 participă la răspunsul umoral. Ca rezultata al acestei disbalanțe este nu numai autoagresia celulară, dar și activarea policlonală al celulelor B în asociere cu suprimarea nivelului de citotoxicitate naturală.

La susținerea procesului de inflamație contribuie și *celulele B* (prin producția locală de anticorpi). În sinovială celulele B reprezintă o fracțiune comparativ mică (1-5%). Spre deosebire de alte limfocite B, limfocitele B din AIJ au o expresie crescută pe suprafața lor a CD5. Această proprietate a celulelor B poate fi determinată și în alte maladii autoimune [8].

Un interes separat prezintă interacțiunea maladiei reumatoide cu *sindromul de activare a macrofagilor* (SAM). SAM este provocat de hiperactivarea și proliferarea atât a celulelor T, cât și a celulelor din sistemul macrofagal-monocitar. Diagnosticul la timp al SAM la etapele precoce, preclinice poate influența prognosticul și evoluția maladiei autoimune.

Un factor important în patogenia AJ îl joacă *celulele dendritice* (CD) ca prezentatoare de antigen. Celulele dendritice

sunt plasate în apropierea agregatelor limfocitare și venulelor postcapilare, au pe suprafață un număr mare de molecule al sistemului major de histocompatibilitate – HLA clasa II. În lichidul sinovial celulele dendritice prezintă până la 5% din totalul celulelor monoclonale, atunci când în ser – cca 1%. CD ocupă un loc cheie în inițierea răspunsului imun prin proprietatea lor de stimulare a celulele native T [3]. Acest fapt poate fi obiectul programelor viitoare de imunoterapie.

O caracteristică specifică a sinovitei reumatoide este micșorarea în comparație cu lichidul sinovial a *neutrofilelor* și capacitatea de invadare la nivelul os-cartilaj. S-a demonstrat că acest proces este mai agresiv la nivelul articulațiilor mici. Acest fapt poate explica de ce eroziunile osoase apar mai frecvent în articulațiile mici.

O serie de studii au avut ca obiectiv studierea tabloului histologic și imunității celulare T în AIJ în funcție de varianta evolutivă. Așa, examenul histologic al țesutului sinovial la 22 copii cu AIJ a determinat în majoritatea cazurilor agregate limfocitare asociată cu infiltrație difuză. Raportul CD4/CD8 a fost semnificativ mai mic în forma pauciarticulară comparativ cu varianta poliarticulară și AR. Nivelul activării celulelor T (CD3+IL2R) a fost semnificativ mai înalt în forma pauciarticulară. În general s-a constatat nivel înalt al celulelor CD8 versus CD4 în special în forma pauciarticulară. Astfel se confirmă faptul că infiltrația sinovială cu celule T și extravazarea lor în lichidul sinovial reflectă proliferarea activă a celulelor T la copii cu AIJ.

A doua scenă unde se desfășoară evenimentele patogenetice este *lichidul sinovial*. Aici “actorii” sunt elementele solubile și polimorfonuclearele [3]. *Elementele solubile* sunt: sistemul complementului, produșii acidului arahidonic, sistemul chininelor, citokinele, proteinele, factorii de stimulare a proliferării și creșterii celulare, imunoglobulinele cu funcții de anticorpi (factor reumatoid, anticorpi anticlagen II). S-a constatat că activitatea înaltă a polimorfonuclelelor (PMN) corelează cu gradul înalt al procesului reumatoid. Aceasta se datorează capacității de producere de către PMN a citokinelor proinflamatorii (IL-1, 6, 7, 8, 12 și TNF). Sub acțiunea IL-12 răspunsul celular se activează pe calea Th1, care la rândul său sintetizează IL-2 și IF-gama – citokine responsabile de faza acută a inflamației.

În reglarea verigilor agresiei autoimune la copiii cu AIJ un loc deosebit ocupă complexul citokinic. Astfel s-a determinat o disbalanță exprimată în componența complexului citokinic cu predominarea citokinelor de proveniență fibroblastică produse în țesutul sinovial. Rolul citokinelor principale în perpetuarea răspunsului imun se consideră a fi următorul:

- IL-1 și IL-6 - inductoare a procesului inflamator, sunt responsabile de distrugerea osoasă, trombocitoză, hipergamaglobulinemie;
- TNF-alfa (citokină de proveniență macrofagală) este un regulator al expresiei genelor, induce și menține procesele inflamatorii și distructive articulare;
- IL-4 (citokina antiinflamatoare) – inhibă activitatea IL-1 și TNF-alfa, micșorează procesul de proliferare a fibroblaștilor;
- IL-17 (citokină T-dependentă) – acțiune sinergică cu IL-1, TNF-alfa, activează NF-kbeta, participă la inducerea și menținerea procesului reumatoid, poate induce procesul reumatoid independent de IL-1;

- IL-18 – activează macrofagi sinoviali, participă în diferențierea răspunsului Th;
- IL-15 – activează celulele T, crește producerea TNF-alfa.

Semnul principal de activare al verigii umorale este producerea în ser a autoanticorpilor polispecifici. Markerul bine cunoscut este *factorul reumatoid*, Ig-M (FR Ig-M) secretat de plasmocitele sinoviale. FR Ig-M formează cu Ig-G complexe imune circulante (CIC) care la rândul său sunt fagocitate de celule PMN. În urma lizei CIC în mediul sinovial se eliberează un set enzimatic cu proprietăți iritante asupra sinovialei. S-a demonstrat specificitate înaltă pentru artrita reumatoidă a creșterii nivelului FR-IgA și FR-IgM. De asemenea s-a notat o corelație directă între nivelul FR și activitatea maladiei (numărul articulațiilor tumefiate), gradul modificărilor radiologice și o relație indirectă - cu nivelul VSH. A fost constatată o relație dintre epitopul HLA-DRB1 cu nivelul mai înalt de producție a factorului reumatoid în artrita reumatoidă.

### Discuții

Analiza ipotezelor patogeniei AIJ a evidențiat modelul de stadializare cu interferența multiplelor mecanisme. Unii autori consideră că schematic patogenia AIJ poate evolua în câteva stadii consecutive: de inițiere, mediatorie, limfoidală, agresivă și distructivă. La etapele precoce, preclinice în mecanismele patogenetice un rol deosebit este acordat elementelor imune ereditare, cu activarea macrofagilor și inducerea în țesuturile sinoviale a proceselor de inflamație slab controlate. Mecanismul alternativ pentru perioada precoce este utilizarea autoanticorpilor la Fc receptori. În stadiul clinic mecanismul patogenetic constă în combinația imunodeficienței și sindromului autoimun exprimat prin dereglarea funcțiilor celulelor NK, formarea disbalanței citokinelor și celulelor Th, Ts, și formarea autoanticorpilor polispecifici. Se discută de asemenea mecanismul “de îmbătrânire imunologică” (immunological ageing or senescence), manifestat prin acumulare în țesutul sinovial al celulelor T defecte, ce nu se supun mecanismelor de control imun adecvat [29, 31].

Apariția leziunilor articulare este variabilă. De obicei la copii leziunile cartilajului apar mai târziu din cauza grosimii mai mari a acestuia și particularităților vârstei. Mulți copii nu dezvoltă niciodată leziuni ale cartilajului în pofida persistenței sinovitei. În plus, copiii posedă o capacitate de regenerare mai mare a suprafețelor articulare. De obicei distrucția articulară apare mai frecvent în forma poliarticulară cu FR pozitiv sau sistemică. Evolutiv procesul inflamator este urmat de eroziunea osului subcondral, îngustarea spațiului articular, distrugerea sau fuziunea osoasă, subluxații patologice, anchiloze, tenosinoviite, miozită, osteoporoză, periostită, creșterea epifizară accelerată sau închiderea prematură a cartilajelor de creștere epifizară [33].

*Fibroza* apare în etapele finale, ca urmare a proceselor inflamatorii. Mecanismul principal î-l au fibroblaștii stimulați de macrofage. Are loc o sinteză crescută de componente matriciale extracelulare. Se notează apariția semianchilozelor sau anchilozelor totale [33].

### Concluzie

Calea de la modificările sinovialei în AIJ până la destrucțiile importante suferite de structurile articulare este încă departe de a fi deslușită. Totuși, aprofundarea interconexiunilor celulare, a funcționalității unor receptori celulari, recunoașterea implicării unor tipuri celulare aparte, descoperirea unor noi mediatori vor

permite o mai bună înțelegere a acestor legături structurale în etiopatogenia AIJ.

### Bibliografie

1. PETTY, RE, SOUTHWOOD, TR, BAUM, J, et.al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*, 1998, vol.25, p.1991.
2. OKAMOTO Y. Development of the method for analysis of the cytokine balance shift associated with diseases. *Yakugaku Zasshi*, 2005, vol.125, no.4, p.355-361.
3. KOTANI, Motoko, HIRATA, Kazuya, OGAWA, Shuhei, et. al. CD28-Dependent differentiation into the effector/memory phenotype is essential for induction of arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Arthritis & Rheumatism*, february, 2006, vol. 54, no.2, p.473-481.
4. PRATESI, Federico, TOMMASI, Cristina, ANZILOTTI, Consuelo, et. al. Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, march 2006, vol. 54, no.3, p. 733-741.
5. SYMMONS, DP, JONES, M, OSBORNE, J, et.al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol*, 1996, vol.23, p.1975.
6. SYMMONS D., HARRISON B. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis register with a review of the literature. I. Risk factors for the development of inflammatory polyarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000, vol.39, p.835-843.
7. HOFFMAN, RW, SHAW, S, FRANCIS, LC, et.al. HLA-DP antigens in patients with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1986, vol.29, p.1057.
8. SILVERMAN, Gregg J. Review: Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis: emerging patterns and paradigms. *Arthritis & Rheumatism*, august 2006, vol. 54, no.8, p. 2356-2367.
9. OEN, K., MALLESON, P. N., CABRAL, D. A., et. al. Cytokine genotypes correlate with pain and radiologically defined joint damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2005, vol. 44, p. 1115-1121.
10. GARROOD, Toby, PITZALIS, Costantino. Editorial: Targeting the inflamed synovium: the quest for specificity. *Arthritis & Rheumatism*, april 2006, vol. 54, no.4, p. 1055-1060.
11. PRAHALAD S., O'BRIEN E., FRASER A., KERBER R. et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, vol.50, no.12, p.4022-4027.
12. RUNSTADLER J., SAILA H., SAVOLAINEN A., LEIRISALO-REPO M. et al. HLA-DRB1, TAP2/TAP1, and HLA-DRB1 haplotypes in Finnish juvenile idiopathic arthritis: more complexity within the MHC. *Genes Immun*, 2004, vol.5, no.7, p.562-571.
13. GARAVITO G., YUNIS E., EGEE E., RAMIREZ L., MALAGON C. et al. HLA-DRB1 alleles and HLA-DRB1 shared epitopes are markers for juvenile rheumatoid arthritis subgroups in Colombian mestizos. *Hum Immunol.*, 2004, vol.65, no.4, p.359-365.
14. HINKS A., WORTHINGTON J., THOMSON W. The association of PTPN22 with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2006, vol. 45, p. 365-368.
15. ZEGGINI, E., REGINATO, A. M., PRAIS, A., et al. Linkage and association studies of discoidin domain receptor 1 (DDR1) single nucleotide polymorphisms (SNPs) in juvenile oligoarthritis. *Rheumatology*, 2004, vol. 43, p. 1138-1141.
16. VAN DER HELM-VAN MIL, Annette H. M., VERPOORT, Kirsten N., BREEDVELD, Ferdinand C., et. al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, april 2006, vol. 54, no.4, p. 1117-1121.
17. PACHECO-TENA, C., ALVARADO DE LA BARRERA, C., et al. Bacterial DNA in synovial fluid cells of patients with juvenile onset spondyloarthropathies. *Rheumatology*, 2001, vol. 40, p. 920-927.
18. CONNELLY T. JR. Family functioning and hope in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Matern Child Nurs*, 2005, vol.30, no.4, p.245-250.
19. MCDONAGH, J. E., SOUTHWOOD, T. R., SHAW, K. L. The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, Advance Access published on June 20, 2006; doi: 10.1093/rheumatology/ kel198.
20. KLARESKOG, Lars, STOLT, Patrik, LUNDBERG, Karin, et. al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) – restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism*, january 2006, vol. 54, no.1, p.38-46.
21. STARK, LORI J, MCGRATH, ANN DAVIS, JANICKE, DAVID M., et.al. A randomized clinical trial of dietary calcium to improve bone accretion in children with juvenile rheumatoid arthritis. *The journal of pediatrics*, april 2006, vol.148, no.4, p.501-507.
22. MULLER-GODEFROY E., LEHMANN H., KUSTER R., THYEN U. Quality of life and psychosocial adaptation in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and reactive arthritis. *Z Rheumatol*, 2005, vol.64, no.3, p.177-187.
23. SCHANBERG L., GIL K., ANTHONY K., YOW E., ROCHON J. Pain, stiffness, and fatigue in juvenile polyarticular arthritis: contemporaneous stressful events and mood as predictors. *Arthritis Rheum*, 2005, vol.52, no.4, p.1196-1204.
24. JANSE A., SINNEMA G., UITERWAAL., KIMPEN J., GEMKE R. Quality of life in chronic illness: perceptions of parents and paediatricians. *Arch Dis Child*, 2005, vol.90, no.5, p.486-491.
25. LEBOVIDGE J., LAVIGNE J., DONENBERG G., MILLER M. Psychological adjustment of children and adolescent with chronic arthritis: a meta-analytic review. *J Pediatr Psychol.*, 2003, vol.28, no.1, p. 29-39.
26. SHAW, K. L., SOUTHWOOD, T. R., MCDONAGH, J. E. Transitional care for adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. *Rheumatology*, 2004, vol. 43, p. 1000-1006.
27. SHAW, K. L., SOUTHWOOD, T. R., MCDONAGH, J. E. Growing up and moving on in rheumatology: a multicentre cohort of adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2005, vol. 44, p. 806-812.
28. ROVENSCA E., ROVENSCA E., NEUMULLER J. Structure of synovial lymphatic capillaries in rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Int J Tissue React.*, 2003, vol.25, no.1, p. 29-39.
29. POPESCU E. D., BĂLĂNESCU ANDRA., C1: Sinoviala reumatoidă – implicații patogenetice, consecințe structurale în rezumatele lucrărilor Conferinței naționale de reumatologie cu participare internațională, Mangalia, România, 12-14 septembrie 2002, Revista de reumatologie, supliment 3, vol.X, p.8-10.
30. CATRINA, Anca Irinel, KLINT, Erik af, ERNESTAM, Sofia, et. al. Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, january 2006, vol. 54, no.1, p.76-81.
31. GATTORNO, M., GREGORIO, A., FERLITO, F., et. al. Synovial expression of osteopontin correlates with angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2004, vol. 43, p. 1091-1096.
32. RUNSTADLER J., SAILA H., SAVOLAINEN A., LEIRISALO-REPO M., AHO K. et. al. Association of SLC11A1 (NRAMP1) with persistent oligoarticular and polyarticular rheumatoid factor-negative juvenile idiopathic arthritis in Finnish patients: Haplotype analysis in Finnish families. *Arthritis Rheum*, 2005, vol.52, no.1, p.247-256.
33. RAU R., HERBORN G., WASSENBERG S. Healing of erosive changes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, vol.22, no.5, suppl. 35, p.S44- 49.