

STRUCTURA ETIOPATOGENETICĂ A ARTROPATIILOR CRONICE LA COPIL

IOANA NAȘCU^{1,2}, CRISTINA DRUGAN³, CARMEN DENEȘ⁴,
CAMELIA AL-KHZOUZ^{1,2}, SIMONA BUCERZAN^{1,2},
PAULA GRIGORESCU-SIDO^{1,2}

¹Disciplina Pediatrie I, UMF "Iuliu Hațieganu"

²Compartiment Genetică Medicală, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca

³Disciplina Biochimie Medicală, UMF "Iuliu Hațieganu"

⁴Clinica Pediatrie I, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca

Rezumat

Obiective. Artropatia cronică se definește ca afectarea articulară de diverse cauze, care se conturează și persistă în timp. Se manifestă clinic prin tumefiere, durere, limitarea mișcărilor fiziologice. Autorii și-au propus prezentarea caracteristicilor clinice și bioumorale ale pacienților cu afectare articulară cronică, sugestive pentru încadrarea etiopatogenetică a acestora.

Material și metodă. Lotul de studiu a fost reprezentat de 38 pacienți cu afectare articulară cronică, internați în Compartimentul Genetică Medicală și secția Clinica Pediatrie I, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj, în perioada 2000-2009. Pentru încadrarea etiopatogenetică a artropatiilor la toți pacienții, s-au efectuat: examen clinic și examinări bioumorale selectate în funcție de particularitățile clinice.

Rezultate. Dintre cei 38 de pacienți, 22 au fost diagnosticați cu artrită idiopatică juvenilă (9 pacienți cu forma poliarticulară cu factor reumatoid negativ, respectiv 2 pacienți cu forma poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv; forma oligoarticulară a fost prezentă la 6 pacienți, iar cea sistemică la 5 pacienți), 12 cu mucopolizaharidoze (tip I, tip II B, tip IV B și tip VII la: 3; 7; 1 și respectiv 1 pacient) și 4 cu artropatie hemofilică (3 pacienți cu hemofilie A și 1 pacient cu boala von Willebrand).

Concluzii. Structura etiopatogenetică a artropatiilor cronice la lotul studiat a fost dominată de artrita idiopatică juvenilă, urmată de mucopolizaharidoze și artropatia hemofilică, la 57,89%, 31,75% și respectiv 10,52% din lot. Diagnosticul formelor etiopatogenetice de artropatii cronice cât mai aproape de debutul clinic este indispensabil pentru introducerea terapiei specifice care condiționează evoluția favorabilă.

Cuvinte cheie: artropatie, etiopatogeneză, copil.

ETIOPATHOGENETIC STRUCTURE OF CHRONIC ARTHROPATHY IN CHILDREN

Abstract

Objectives. Chronic arthropathies are a group of diseases that share the clinical manifestation of chronic joint lesions: tumefaction, pain, reduced mobility. The authors have proposed a clinical presentation and biological characteristics of the patients with chronic joint damage and the etiopathogenic classification.

Material and method. The studied group was represented by 38 patients with chronic joint conditions, admitted in the Medical Genetics Department and 1st Pediatric Clinic of the Emergency Children Hospital in Cluj-Napoca, over a period between 2000 - 2009. In order to include the etiopathogenic arthropathies in all patients clinical examination and laboratory tests selected according to the clinical features were performed.

Results. In our study, 22 patients were diagnosed with juvenile idiopathic arthritis

(9 patients with rheumatoid-factor-negative polyarthritis, 2 patients with rheumatoid-factor-positive polyarthritis, 6 patients had the oligoarthritis and 5 were diagnosed with systemic arthritis, 12 with mucopolysaccharidosis (type I, IIB, IVB and VII in a number of 3, 7, 1 and 1 patients, respectively) and 4 with haemophilic arthropathy (one patient with a severe form of von Willebrand disease and 3 patients with severe A Haemophilia).

Conclusion. In our group we demonstrated as etiologic and pathogenic subtypes of chronic arthritis the following: juvenile idiopathic arthritis in 57.87 % of the patients, mucopolysaccharidosis in 31.75% of the subjects and haemophilic arthropathy in 10.52%. The early diagnosis of the etiopathogenic form of chronic arthritis allowed the specific therapy and is essential for the favourable clinical evolution.

Keywords: arthropathy, etiopathogenic, children.

INTRODUCERE

Artropatia cronică se definește ca afectarea articulară de diverse cauze, care se conturează și persistă în timp. Se manifestă clinic prin tumefiere, durere, limitarea mișcărilor fiziologice.

Afectarea articulară cronică face parte din tabloul clinic al mai multor afecțiuni ale copilului, putând fi inițiată de fenomene inflamatorii locale (artrita) sau nu. Artrita cronică este prezentă în: bolile inflamatorii ale țesutului conjunctiv și anume artrita idiopatică juvenilă - AIJ (în care afectarea articulară este principalul semn clinic), lupusul eritematos sistemic, dermatomiozita, sclerodermia, substratul patogenetic fiind în acest caz inflamația cronică a sinovialei articulare [1]; artrita cronică mai poate fi prezentă în bolile inflamatorii intestinale [2].

Afectarea articulară cronică în absența fenomenelor inflamatorii, la vârsta copilului, se întâlnește în unele boli lizomale (mucopolizaharidoze - MPZ [3] și boala Farber [4]), în unele coagulopatii [5] sau în unele deficite imune primare [6].

Autorii și-au propus prezentarea caracteristicilor clinice și bioumorale ale pacienților cu afectare articulară cronică (internați în Compartimentul Genetică Medicală și secția Clinica Pediatrie I, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj, în perioada 2000-2009) sugestive pentru încadrarea etiopatogenetică a artropatiilor cronice. Studiul are caracter retrospectiv pe primii 5 ani și prospectiv pe ultimii 5 ani.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a fost reprezentat de 38 pacienți cu afectare articulară cronică. La toți pacienții s-au efectuat examen clinic complet și examinări bioumorale selectate în funcție de particularitățile clinice.

În prezența artritei, examinările bioumorale au constatat în: viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), fibrinogen, proteina C reactivă, factor reumatoid, anticorpii

antinucleari. Pentru viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) s-a utilizat aparatul Roller 20, determinarea efectuându-se prin analiza cinetică a fluxului capilar stopat fotometric. Fibrinogenul s-a dozat prin metoda coagulometrică de măsurare a timpului scurs până la formarea cheagului de fibrină cu aparatul Grifols, iar proteina C reactivă prin metoda imunoturbidimetrică cu aparatul Konelab 60.

În cazul artropatiilor cu caracter neinflamator, prezente în cadrul unui tablou clinic complex (dismorfism cranio-facial, hipostatură, hepatosplenomegalie, retard mental), sugestive pentru boli de teaurizare a unor mucopolizaharide, examinările bioumorale specifice au constatat în dozarea în leucocite a enzimelor lizomale al căror deficit generează apariția diferitelor tipuri de mucopolizaharidoză: α -L-iduronidaza, α -glucozaminidaza, β -galactozidaza, arilsulfataza B, β -glucuronidaza (în cadrul Centrului de Boli Lizomale, Catedra de Biochimie, UMF Cluj) și iduronat-sulfat-sulfataza, determinarea eliminării urinare GAG (Univ. de Medicină Sahlgrenska Suedia; Univ. de Medicină Mainz). Enzimele lizomale s-au dozat prin metoda fluorimetrică utilizând ca substrat artificial 4-metil-umbelliferona [7].

În cazul artropatiilor asociate cu sindrom hemoragipar pentru stabilirea diagnosticului s-a efectuat examinări vizând hemostaza: timp de sângerare – metoda Duke, timp de coagulare - pe lamă, timpul parțial de tromboplastină activată - APTT, respectiv timpul Quick - TQ), iar în funcție de rezultatele acestora s-au efectuat dozarea factorului VIII, VIIIc, testul de agregare la ristocetină.

REZULTATE

Tabloul clinic și rezultatele explorărilor diagnostice menționate au permis încadrarea afectării articulare în următoarele trei categorii:

- artrita idiopatică juvenilă: 22 pacienți (57,89%)
- artropatia din mucopolizaharidoze: 12 pacienți (31,75%)
- artropatia hemofilică: 4 pacienți (10,52%)

I. Artrita idiopatică juvenilă

Au fost identificate următoarele forme de artrită

idiopatică juvenilă, conform criteriilor ILAR [8]:

AIJ poliarticulară cu factor reumatoid negativ - 9 pacienți

AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv - 2 pacienți

AIJ oligoarticulară (pauciarticulară) - 6 pacienți

AIJ formă sistemică - 5 pacienți

• Caracteristicile clinice ale pacienților cu AIJ sunt redate în tabelul I.

• Caracteristici bioumorale: toți markerii esențiali ai sindromului bioumoral inflamator (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă) au avut valori mult crescute (fig. 1/A, B, C).

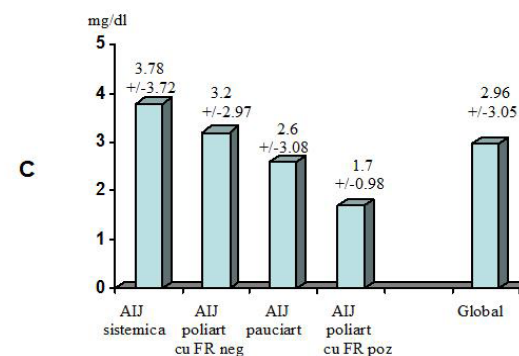
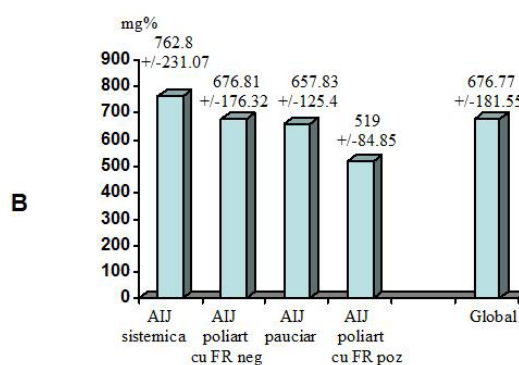
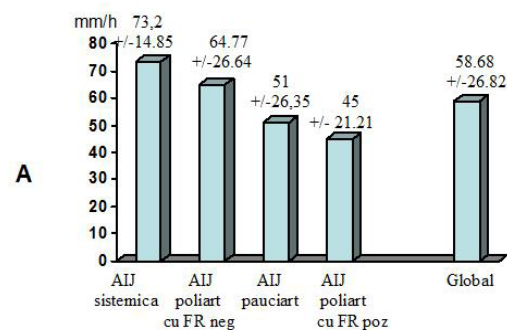


Fig. 1. Markerii bio-umoralii inflamatori.

Legenda: A - VSH; B - fibrinogen; C - proteina C reactivă la pacienții cu AIJ grupați conform criteriilor ILAR.

Tabel I. Caracteristicile clinice ale pacienților cu artrită idiopatică juvenilă (n=22).

Nr	Forma clinică	Pacienți		Sex	Vârsta (ani) x (limite)						durata evoluției*	Tablou clinic						Imunologie		
		n	%		F	M	la debut	la dg.	la inițierea terapiei			artic. afectate	manif. sistemice		uveita	clasa Stein-broker		FR	AAN	
									AINS	MTX										anti TNF
1	Poliarticulară cu factor reumatoid negativ	9	40,9	3	6	9 (4-14,6)	9,1 (4-14,9)	9,1 (4-14,9)	12,4 (7,2-15,6) - la 5 pacienți	13,7 (8-15,8) - la 4 pacienți	7,6 (2-12)	11,3	9 (b,c)	-	-	-	III II	1p 8p	negativ	pozitiv - 2 pacienți
2	Oligo-articulară	6	27,7	4	2	10,6 (7,5-15)	11,7 (8,2-14,7)	11,7 (8,2-14,7)	12,2 - la 1 pacient	-	10 (5-15)	2,3	1(a) 5(b,c)	-	-	2p	I	6p	negativ	negativ
3	Sistemică	5	22,7	3	2	3,9 (2,7-8)	5,02 (2,8-10)	5,02 (2,8-10)	8,3 (2,9-14)	10,5 (5,4-14,3)	11,1 (5-17,6)	12	3(b,c) 2(a,b,c)	febra rash	5p 5p	-	II III	2p 3p	negativ	negativ
4	Poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv	2	9,09	1	1	9,2 (4,1-14,4)	9,7 (5-14,5)	9,7 (5-14,5)	14,6 (14,5-14,8)	15,1	10 (5-10)	15	2(b,c)	-	-	-	II	2p	pozitiv	negativ
	Total	22	100	11	11	8,2 (2,7-15)	8,8 (2,8-14,9)	8,8 (2,8-14,9)	11,9 (2,9-14,6)	13,1 (8-15,8)	8,5 (2-17,6)									

Legenda: * între debut și momentul evaluării; a – articulații mari, b – articulații mijlocii, c – articulații mici.

Tabel II. Distribuția pacienților cu MPZ (n=12) în funcție de vârstă și sex.

MPZ	n	Vârsta (ani) x +/-DS			Interval (ani): x		sex	
		la debut	la dg. clinic	la dg. specific	debut - dg. clinic	dg. clinic - dg. specific	F	M
tip I H	3	1	4,36 (+/-2,21)	6,93 (+/- 2,47)	3,36	1,57	1	2
tip II	7	2,28 (+/-0,95)	4,2 (+/-1,7)	5,63 (+/-2,55)	1,92	1,43	-	7
tip IV B	1	3	9,9	10,1	6,9	0,2	1	-
tip VII	1	0,4	9,3	11,3	8,9	2	-	1
Total	12						2	10

II. Artropatia cronică la pacienții cu mucopolizaharidoze.

Dozarea enzimelor lizozomale menționate a permis diagnosticul a 4 tipuri de mucopolizaharidoze:

- MPZ tip 1 (Hurler) - 3 pacienți
- MPZ tip 2 (Hunter) - 7 pacienți
- MPZ tip IV (Morquio) - 1 pacient
- MPZ tip VII (Sly) - 1 pacient

Vârsta și sexul pacienților sunt prezentate în tabelul

II.

• Componentele esențiale ale tabloului clinic la acești pacienți în momentul stabilirii diagnosticului sunt prezentate în figura 2.

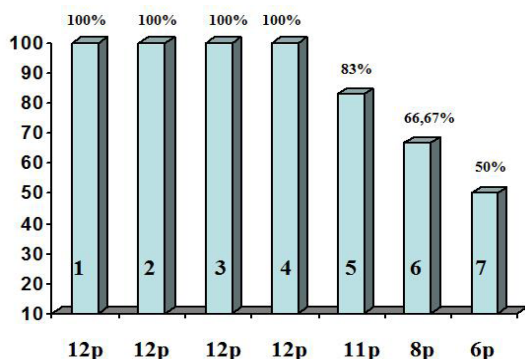


Fig. 2. Tabloul clinic la pacienții cu mucopolizaharidoze.

Legenda: 1- Contracturi în flexie ale articulațiilor
2- deformări osoase "disostosis multiplex"
3- dismorfism cranio-facial
4- hepatosplenomegalie
5- macroglosie
6- retard psihic
7- hipostatură

III. Artropatia hemofilică a fost prezentă la 4 pacienți, dintre care 3 diagnosticați cu Hemofilia A forma severă și 1 pacient cu boala von Willebrand formă severă.

• Valorile timpului de sângerare (TS), timpului de coagulare (TC), timpului parțial de tromboplastină activată (APTT), factorului VIII (F VIII), respectiv agregarea la ristocetina ale pacienților cu artropatie hemofilică la stabilirea diagnosticului sunt prezentate în tabelul III.

• Formele de hemofilie în funcție de concentrația factorului VIII, vârsta la diagnostic, articulațiile afectate și vârsta la care s-a constituit artropatia hemofilică sunt prezentate în tabelul IV.

DISCUȚII

Din totalul celor 38 pacienți, ponderea cea mai mare o dețin pacienții cu artrita idiopatică juvenilă 22 (57,89%), urmați de pacienții cu mucopolizaharidoze 12 (31,75%), artropatia hemofilică fiind prezentă la numai 4 pacienți (10,52%). Prezența unui procent important de pacienți cu mucopolizaharidoză în lotul de studiu se explică prin caracterul selecționat al cazuisticii din Compartimentul de Genetică Medicală al Spitalului Clinic de Copii.

În cadrul formelor de *artrită idiopatică juvenilă* procentul cel mai mare a fost reprezentat de forma poliarticulară cu factor reumatoid negativ - 40,9%; urmată apoi de forma oligoarticulară - 27,7%; forma sistemică - 22,72%; respectiv forma poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv - 9,09%. Aceste constatări sunt discordante cu alte studii publicate, în care forma oligoarticulară este cea mai frecventă, fiind întâlnită în 50 până la 75% din cazuri [9], explicația putând fi numărul relativ mic de cazuri luate în studiu.

În cazul formei poliarticulare cu factor reumatoid negativ vârsta la debut a fost în medie de 9,07 ani, cu limite între 4 și 14,6 ani, raportul M/F fiind de 6/3; la două cazuri anticorpi antinucleari au fost pozitivi, pacienții respectivi prezentând și iridociclită, așa cum se consemnează și în literatura de specialitate [10].

În forma oligoarticulară a predominat sexul feminin (4 fete, 2 băieți), vârsta medie de debut a fost de 10,6 ani

Tabel III. Valorile testelor de hemostază la pacienții cu AH.

Pacient	TS (VN 3-5')	TC (VN 5-7')	TQ (VN 3-5')	APTT (VN 24-37")	F VIII (VN 100%)	Agregare la ristocetina
1.	7'20"	24' 45"	15"	73"	0,3%	normală
2.	5'	20'	13"	60"	0,69%	normală
3.	5' 50"	21' 40"	13"	93"	1%	normală
4.	7'20"	22' 35"	16"	55"		14%

Tabel IV. Localizarea artropatiei, vârsta la care s-a constituit vs. vârsta la diagnostic la cei 4 pacienți.

Pacient	Diagnostic	Vârsta la diagnostic (ani)	Vârsta la care s-a constituit artropatia (ani)	Articulații afectate
1.	Hemofilia A forma severă	0,6	11,8	cot stâng
			13,8	genunchi drept
2.	Hemofilia A forma severă	1	9	genunchi stâng
			11	cot stâng
			11,5	cot drept
3.	Hemofilia A forma moderată	5,6	8	genunchi drept
4.	Boala von Willebrand forma severă	1,5	7	genunchi drept
			10	genunchi stâng

cu limite între 7,5 respectiv 15 ani, nici un pacient nu a prezentat anticorpi antinucleari, deși aceștia sunt pozitivi într-un procent de 70-80 în această formă [11].

În forma sistemică media vârstei de debut a fost 3,9 ani, cu limite între 2 ani și 7 luni, respectiv 8 ani; la o pacientă factorul reumatoid a fost pozitiv.

Intervalul dintre debutul bolii și diagnostic a fost de aproximativ 1 an în formele oligoarticulare și sistemică (1,1 respectiv 1,12 ani) iar în formele poliarticulare cu factor reumatoid negativ respectiv pozitiv a fost de 0,1 respectiv 0,5 ani. Intervalul mai mare de timp de la debut până la diagnostic în forma oligoarticulată, respectiv sistemică, se poate explica prin faptul că tabloul clinic poate mima o altă afecțiune: artrită reactivă sau septică în cazul formei oligoarticulare, respectiv o afecțiune sistemică (septicemie, leucemie) în cazul formei sistemice.

Articulațiile cel mai frecvent afectate au fost cea a genunchiului și tibiotarsiană la peste 50% dintre pacienți, genunchiul fiind implicat uneori chiar sub formă de monoartrită.

Markerii serologici ai inflamației (VSH-ul, fibrinogenul și proteina C reactivă) s-au situat peste valorile normale la toți pacienții, ceea ce concordă și cu alte studii [12]. Trebuie specificat însă că VSH-ul și proteina C reactivă sunt utilizate mai ales pentru urmărirea evoluției pacienților și a răspunsului la tratament [13,14] decât în stabilirea diagnosticului, fiind markeri nespecfici ai inflamației.

Toți cei 22 de pacienți cu artrită idiopatică juvenilă au urmat tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene, tratamentul fiind inițiat în momentul stabilirii diagnosticului. Nouă pacienți (4 pacienți cu formă poliarticulată cu FR negativ, 6 pacienți cu formă oligoarticulată) au avut evoluție favorabilă clinic și bioumoral inflamator. Restul de 13 pacienți (5;1;5;2) nu au prezentat remisiune, necesitând introducerea terapiei cu metotrexat după un interval de 3,4; 1,6; 4,4 respectiv 9,4 ani de evoluție în formele poliarticulare cu FR negativ; oligoarticulare; sistemică, respectiv poliarticulare cu FR pozitiv. Lipsa de răspuns la metotrexat a impus, la 11 pacienți (la toți pacienții cu formă sistemică, respectiv poliarticulare cu FR pozitiv și la 4 pacienți cu formă poliarticulare cu FR negativ) introducerea terapiei cu anticorpi monoclonali anti TNF alfa (Etanercept).

Cei 12 pacienți diagnosticați cu *mucopolizaharidoze* reprezintă 31,57% din totalul pacienților cu artropatie cronică luați în studiu. Evaluarea completă a relevat următoarele semne clinice: dismorfism cranio-facial (scafocefalie, păr cu fir gros, aspru, hipertelorism, exoftalmie, rădăcina nasului aplatizată, punte nazală lătiță, narine antevertite, buze mari, răsfrânte, macroglosie, urechi jos inserate); gât scurt; torace globulos; cifoscolioză dorso-lombară; contractură în flexie a articulațiilor membrelor; abdomen mărit de volum; hernie ombilicală; hepatomegalie importantă și splenomegalie moderată,

modificări clinice care au fost prezente la toți pacienții, aspecte caracteristice consemnate sistematic la acești pacienți [15,16]. Deși semnele clinice menționate sunt caracteristice, prezența lor nu permite stabilirea unui diagnostic de certitudine, acesta fiind posibil doar prin dozarea enzimelor lizozomale specifice fiecărei forme de mucopolizaharidoză. În lotul studiat, procentul cel mai mare a fost reprezentat de mucopolizaharidoza tip II 58,33%, urmat de mucopolizaharidoza tip I Hunter 25%, respectiv mucopolizaharidoza tip IVB și VII 8,33%. Repartiția între sexe este în favoarea sexului masculin (M/F: 10/2). Aceasta se explică prin faptul că în mucopolizaharidoza tip II, formă predominant prezentă în lotul evaluat (7 din 10 pacienți) mecanismul de transmitere este gonosomal recesiv, toți pacienții fiind de sex masculin.

Se remarcă o întârziere a momentului stabilirii diagnosticului clinic versus debutul bolii și a diagnosticului specific versus diagnosticul clinic de 3,3-8,9 ani în primul caz și de 0,2 până la 2 ani în cel de-al doilea caz în diferitele tipuri de mucopolizaharidoze diagnosticate. Procentul relativ mic de mucopolizaharidoze diagnosticate, ca și întârzierea în stabilirea diagnosticului se poate datora necunoașterii suficiente a manifestărilor clinice, mai ales în formele atenuate [17].

Artropatia hemofilică a fost prezentă în formele severe de hemofilie A (la 2 pacienți), forma moderată (la 1 pacient), respectiv la 1 pacient cu formă severă de boală von Willebrand, tip IIB (agregare la ristocetină 14%, factorul VIIIc 1-4%). În hemofiliile artropatia apare după aproximativ 5 ani de evoluție [5]. La pacienții din lotul studiat vârsta medie la care s-a constituit artropatia a fost de 9,88 ani, cu limite între 7 și 13,1 ani, însă apariția artropatiei nu depinde numai de durata de evoluție a bolii ci mai ales de tratamentul substitutiv cu factor de coagulare și vârsta la care acesta s-a inițiat [18]. În ciuda existenței tratamentului substitutiv cu factor VIII se descrie în continuare prezența artropatiei hemofilice, chiar și în cazurile ușoare sau moderate [19].

CONCLUZII

Structura etiopatogenetică a artropatiilor cronice la lotul studiat a fost reprezentată de artrita idiopatică juvenilă, mucopolizaharidoze și artropatie hemofilică, la 57,89%, 31,75% și respectiv 10,52% din lot. Diagnosticul formelor etiopatogenetice de artropatii cronice cât mai aproape de debutul clinic este indispensabil pentru introducerea terapiei specifice care condiționează evoluția favorabilă.

Bibliografie

1. Miller LM. Evaluation of suspected rheumatic disease. In Nelson Textbook of Pediatrics 17th Ed., WB Saunders Co, 2003; 793-795
2. Grigorescu-Sido P. Bolile inflamatorii cronice ale intestinului. În Grigorescu-Sido P. Tratat elementar de pediatrie III. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000; 134.

3. Grigorescu-Sido P. Bolile lizozomale. În Grigorescu-Sido P. Tratat elementar de pediatrie IV. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000; 92.
4. Sordet C, Cantagrel A, Schaeffer T, Sibilia J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. *Joint Bone Spine*, 2005; 72(6):503-514.
5. Cloțan ED. Sindroame hemoragice prin deficit de producție a factorilor de coagulare. În Grigorescu-Sido P. Tratat elementar de pediatrie II. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 1995; 389-390.
6. Ehler K, Frosch M, Fehse N, Zander A, Roth J, Vormoor J. Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2007; 5:15.
7. Hopwood JJ, Muller V, Smithson A, Baggett N. A fluorometric assay using 4-methylumbelliferyl alpha-L-iduronide for the estimation of alpha-L-iduronidase activity and the detection of Hurler and Scheie syndromes. *Clin Chim Acta*, 1979 1;92(2):257-265.
8. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*, 2004; 31: 390-392.
9. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum*, 1996; 26(3):575-591.
10. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum*, 2005; 52(3):826-832.
11. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007; 369(9563):767-778. Review
12. Wu JF, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Shen EY, Chiang BL. Comparative usefulness of C- reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25(5):782-785.
13. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2009; 61(5):658-666.
14. Gilliam BE, Chauhan AK, Low JM, Moore TL. Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol*, 2008; 26(3):492-497.
15. Beck M. Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome): clinical picture and treatment. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011; 12(6):861-866.
16. Clarke LA, Heppner J. Mucopolysaccharidosis Type I. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K. Source Gene Reviews University of Washington, Seattle; 2002 [updated 2011 Jul 21].
17. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2009; 7:18.
18. Coppola A, Di Capua M, De Simone C. Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfus*, 2008; 6 Suppl 2: s4-s11.
19. Ling M, Heysen JP, Duncan EM, Rodgers SE, Lloyd JV. High incidence of ankle arthropathy in mild and moderate haemophilia A. *Thromb Haemost*, 2011; 105(2):261-268.