

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**ROLUL CAPILAROSCOPIEI ÎN REUMATOLOGIA  
PEDIATRICĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GHERGHINA IOAN

Student-doctorand:

COVACI SIGRID

## Cuprinsul tezei de doctorat

<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>6</b>
<b>I. PARTE GENERALĂ.....</b>	<b>10</b>
<b>1.Capilaroscopia periunghială-date generale.....</b>	<b>10</b>
1.1.Scurt istoric al capilaroscopiei periunghiale .....	10
1.2. Microcirculația.....	12
1.3. Echipamente pentru realizarea capilaroscopiei periunghiale.....	15
1.4. Tehnica capilaroscopiei periunghiale .....	17
1.5. Parametrii capilaroscopici.....	19
1.6. Aspecte capilaroscopice normale.....	23
1.7. Aspecte capilaroscopice patologice .....	25
1.8. Scoruri capilaroscopice.....	31
<b>2.Rolul capilaroscopiei periunghiale în bolile reumatice pediatrice .....</b>	<b>38</b>
2.1. Indicațiile și limitele capilaroscopiei periunghiale în pediatrie .....	38
2.2. Capilaroscopia la pacienții cu fenomen Raynaud cu debut juvenil .....	39
2.3. Capilaroscopia la pacienții cu sclerodermie cu debut juvenil.....	41
2.4. Capilaroscopia la pacienții cu dermatomiozita juvenilă .....	45
2.5. Capilaroscopia la pacienții cu lupus eritematos sistemic juvenil.....	48
2.6. Capilaroscopia în boala mixtă de țesut conjunctiv și sindroamele de suprapunere juvenile.....	49
2.7. Capilaroscopia la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă .....	50
2.7. Capilaroscopia la pacienții cu alte afecțiuni reumatismale pediatrice .....	50
<b>II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....</b>	<b>52</b>
<b>3. Ipoteze de lucru și obiective generale.....</b>	<b>52</b>
<b>4. Metodologia generală a cercetării .....</b>	<b>54</b>
<b>5. Modele capilaroscopice la pacienții cu afecțiuni reumatismale cu debut juvenil ..</b>	<b>61</b>
5.1. Introducere .....	61

5.2. Pacienți și metode .....	61
5.3. Rezultate .....	62
5.4. Discuții.....	107
5.5. Concluzii.....	109
<b>6.Corelații între modificările capilaroscopice și gradul de activitate al bolii și forma de boală în bolile de țesut conjunctiv cu debut juvenil .....</b>	<b>111</b>
6.1.Introducere .....	111
6.2. Obiective.....	111
6.3. Pacienți și metode .....	111
6.4. Rezultate .....	112
6.5. Discuții.....	125
6.6. Concluzii.....	127
<b>7. Caracterul dinamic al constatărilor capilaroscopice în raport cu activitatea bolii la pacienții cu boală de țesut conjunctiv cu debut juvenil .....</b>	<b>128</b>
7.1. Introducere .....	128
7.2. Obiective.....	128
7.3. Pacienți și metode .....	128
7.4. Rezultate .....	128
7.4. Discuții.....	135
7.5. Concluzii.....	136
<b>8. Concluzii finale și contribuții personale .....</b>	<b>138</b>
<b>Bibliografie .....</b>	<b>140</b>
<b>Anexe.....</b>	<b>156</b>

## **Abrevieri**

**ACR** - American Collage of Rheumatology

**AIJ** - Artrită idiopatică juvenilă

**ANA**- Anticorpi antinucleari

**BMȚC** - Boală mixtă de țesut conjunctiv

**BNTC** – Boală nediferențiată de țesut conjunctiv

**BȚC** - Boală de țesut conjunctiv

**CPU**- Capilaroscopie periunghială

**DM** - Dermatomiozită

**DMJ** - Dermatomiozită juvenilă

**EULAR** - European League Against Rheumatism

**FR** - Fenomen Raynaud

**LES** - Lupus eritematos sistemic

**LESj** - Lupus eritematos sistemic juvenil

**PVS** - Plexus visibility score

**PM** – Polimiozită

**SAFL** – Sindrom antifosfolipidic

**ScS** - Sclerodermie sistemică

**SL**- Sclerodermie localizată

**SS** – Sindrom Sjogren

## INTRODUCERE

Reumatologia pediatrică este unul dintre domeniile pediatriei care a evoluat foarte mult în ultimele decenii, inclusiv în țara noastră.

Bolile reumatismale cu debut juvenil sunt boli cronice, cu evoluție de multe ori nepredictibilă, cu potențial invalidat, uneori chiar letal, reprezentând o problemă de sănătate publică.

Ca și în reumatologia adultului, în reumatologia pediatrică diagnosticarea precoce a unor boli care în trecut erau invalidante a devenit o prioritate iar remisiunea clinică o țintă a tratamentului. Identificarea și utilizarea instrumentelor predictive și prognostice permite diagnosticarea precoce atât a bolii cât și a posibilelor complicații și adoptarea celui mai bun regim de urmărire și tratament pentru fiecare pacient în parte. Progresele făcute în acest domeniu au dus și la obligativitatea aprofundării investigațiilor paraclinice, inclusiv a capilaroscopiei periunghiale.

Capilaroscopia periunghială (CPU) este o metodă de investigație imagistică extrem de valoroasă cu ajutorul căreia se obțin date despre statusul microcirculației, având aplicabilitate clinică în special în bolile de țesut conjunctiv (BȚC). Prin această metodă este posibilă vizualizarea directă a anselor capilare periunghiale și evaluarea neinvazivă a anomaliilor microvasculare de la nivelul pielii [1-13].

Indiferent de vârsta la care are loc debutul unei BȚC, afectarea vasculară ocupă un rol central etiopatogenic iar microangiopatia periferică este implicată patogenetic în complicațiile care determină evoluția și prognosticul acestor boli.

Diagnosticarea cât mai precoce a afectării microvasculare, precum și aprecierea gradului și stadiului microangiopatiei periferice constituie în mod cert o prioritate în evaluarea pacienților cu BȚC. Pe lângă beneficiul evident al unui diagnostic precoce și al inițierii unui tratament cât mai precoce în boli care pot avea evoluție amenințătoare de viață evaluarea microangiopatiei poate dicta conduita terapeutică, aceasta diferind semnificativ de la o formă la alta a bolii, precum și de la o fază la alta a bolii.

Deși în reumatologia adultului această metodă s-a bucurat de un interes crescut în ultimele decenii, studiile la copii și adolescenți sunt mult mai puține și, în general, datele capilaroscopice utilizate la copii sunt extrapolate de la adulți.

În partea generală a acestei teze, care este structurată în două capitole, am expus date din literatură în legătură cu tema lucrării. Primul capitol cuprinde informații despre istoricul capilaroscopiei periunghiale, date despre microcirculația sanguină, tehnica efectuării capilaroscopiei periunghiale, precum și date despre aspectul capilaroscopic normal și anormal. Totodată am descris fiecare parametru capilaroscopic în parte și am arătat că indiferent de vârstă, adulți sau copii, în timpul examinării CPU, se analizează și se documentează următoarele aspecte: transparența pielii - plexul venos subpapilar; distribuția, densitatea, dimensiunile (lățime și lungime) și forma capilarelor; prezența hemoragiilor sau edemului și uneori fluxul sanguin capilar [14-16]. Toate aceste aspecte sunt susținute prin imagini capilaroscopice foarte sugestive obținute pe parcursul cercetării. De reținut este faptul că atât la copii, cât și la adulți, aspectul capilaroscopic normal este reprezentat printr-o dispunere paralelă și regulată a rândului distal de capilare, capilare cu forma unui ac de păr deschis sau a literei U inversate, cu un braț mai subțire reprezentând ramura arterială și un braț mai gros reprezentând ramura venoasă și o densitate de 7-17 pe milimetru, cu o medie de 9 capilare pe milimetru [6,7,9,12,14-17]. Tot în acest capitol am subliniat principalele diferențe în ceea ce privește aspectul capilaroscopic normal la copii. Acestea sunt reprezentate de o vizibilitate mai mare a plexului venos subpapilar, un număr mai mic de anse capilare pe milimetru și o frecvență mai mare a anselor capilare atipice [10,12,13,16,18].

Cel de-al doilea capitol este dedicat aplicabilității clinice a CPU în bolile reumatismale pediatrice, fiind subliniat rolul diagnostic, prognostic și în monitorizarea bolii/terapii al acestei metode. Datele prezentate în aceste două capitole provin din studii realizate atât la adult cât și în populația pediatrică.

În cea de-a doua parte a tezei, după primele două capitole, în care am prezentat ipotezele și obiectivele întregii cercetări, metodologia folosită pe parcursul cercetării și metodologia prelucrării statistice, în următoarele trei capitole am prezentat rezultatele deprimse în urma studiilor efectuate.

Teza de doctorat este ilustrată prin 35 de tabele și 115 figuri, dintre care 70 sunt reprezentate de imagini capilaroscopice obținute pe parcursul acestei cercetări.

Concluziile finale și contribuțiile personale sunt redade în ultimul capitol al tezei.

## **Ipoteze de lucru și obiective generale**

Această cercetare a pornit de la importanța evaluării microangiopatiei periferice la pacienții cu FR sau cu BȚC, fapt care permite un diagnostic precoce și deci inițierea unui tratament cât mai precoce în boli care pot afecta semnificativ calitatea vieții și uneori pot avea chiar evoluție amenințătoare de viață. Majoritatea studiilor din literatura de specialitate provin din populația adultă, studiile la copil și adolescent fiind semnificativ mai puține.

Teza este concentrată pe mai multe direcții de analiză. Un prim obiectiv al cercetării a constat în identificarea modificărilor capilaroscopice ale anselor capilare la copiii și adolescenții cu FR și diferite boli ale țesutului conjunctiv cu debut juvenil și sublinierea rolului diagnostic al acestei investigații. Secundar au fost descrise aspectele capilaroscopice și la pacienții cu alte afecțiuni medicale, reumatismale sau nu, precum și la copiii sănătoși.

Al doilea obiectiv al acestei teze a constat în realizarea unor corelații între constatările capilaroscopice și diverși parametrii clinici și biologici care definesc activitatea bolii în BȚC.

Cel din urmă obiectiv a fost reprezentat de urmărirea modificărilor capilaroscopice în dinamică și realizarea unor corelații între acestea și remisiunea bolii cu evidențierea rolului acestei metode în monitorizarea pacienților cu BȚC.

## **Metodologia generală a cercetării**

Lucrarea de față conține 3 studii realizate în Compartimentul de Reumatologie a Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu” (INSMC) din București, în perioada 2013-2019. Studiile au fost realizate pe pacienți în conformitate cu procedurile standard de selecție, diagnostic și monitorizare. Examinarea cazurilor a fost realizată de autor în baza unui protocol anterior stabilit.

Studiul general include 97 de copii și adolescenți, cu vârstă cuprinsă între 1 și 18 ani, 67 dintre aceștia fiind examinați pentru suspiciune înaltă sau diagnostic cert de FR sau BȚC. Restul copiilor și adolescenților au fost examinați pentru realizarea unui studiu comparativ, 15 dintre ei având diagnostic de AIJ și 15 fiind sănătoși (copii ai rudelor sau prietenilor autorului).

Capilaroscopia periunghială a fost realizată folosind un stereomicroscop, cu putere de mărire de 3.5-225x, cu lumină albă rece provenind din partea superioară, cu o cameră fotografică digitală atașată de 5 MP. Investigarea capilaroscopică s-a efectuat la nivelul degetelor 2-5 ale mâinii bilaterale. Modificările anselor capilare au fost analizate calitativ, semicantitativ și cantitativ. Analiza semicantitativă a fost realizată prin aplicarea de scoruri capilaroscopice care ocazional au fost transformate în modele cantitative. Pentru fiecare imagine următorii parametri capilaroscopici au fost analizați: vizibilitatea plexului venos subpapilar, distribuția capilară, forma capilarelor, dimensiunea capilarelor (diametrul și lungimea), densitatea capilară, prezența zonelor avasculare, prezența hemoragiilor și prezența neoangiogenezei capilare. Au fost captate atât imagini panoramice ale patului capilar cât și imagini în detaliu ale anselor capilare.

Scorul mediu pentru fiecare parametru capilaroscopic a fost obținut prin analizarea a cel puțin două câmpuri din regiunea mijlocie a patului unghial al fiecărui deget. Punctele medii din câmpurile fiecăruia dintre cele opt degete au fost adunate și apoi valoarea totală a fost împărțită la opt.

În funcție de modificările anselor capilare am definit următoarele modele capilaroscopice, bazându-mă pe scorurile propuse și folosite de diferiți autori:

- normal: dispunere paralelă și regulată a rândului distal de capilare periunghiale, capilare cu forma unui ac de păr deschis sau a literei U inversate și o densitate medie de 9 capilare/milimetru, cu absența hemoragiilor [6,19,20].
- nespecific: anomalii minore: densitate capilară cvasinormală (6–8 capilare/mm), <10% din totalul anselor capilare mai lungi decât normalul cu aspect gracil, <50% din totalul anselor capilare tortuoase, șerpuite, încrucișate, subțiate, aranjate în rânduri paralele, absența hemoragiilor [19,21].
- anomalii majore: prezența capilarelor dilatate sau gigante, prezența microhemoragiilor, dezorganizarea arhitecturii capilare, prezența capilarelor neoangiogenice [1,19,21].
  - o sclerodermic [1]:
    - timpuriu - câteva capilare dilatate/gigante, câteva hemoragii capilare, fără pierderi evidente de capilare și distribuție capilară relativ bine păstrată.



- activ - capilare gigante frecvente, hemoragii capilare frecvente, pierdere moderată de capilare, dezorganizare blândă a arhitecturii capilare, capilare ramificate absente sau ușor ramificate.
  - tardiv - dilatații neregulate ale capilarelor, câteva capilare gigante sau absente și hemoragii, dezorganizarea arilor capilare normale, pierderea severă a capilarelor cu arii avasculare extensive, capilare ramificate sau în buchet .
- dermatomiozitic: prezența a două sau mai multe dintre următoarele modificări ale anselor capilare la cel puțin două degete: anse capilare dilatate, pierdere de capilare, dezorganizare a distribuției capilare, capilare stufoase (înmugurite)/ramificate, capilare dilatate răsucite și hemoragii [22,23].

Pe parcursul acestui studiu au fost efectuate 130 de examinări capilaroscopice totalizând un număr de peste 1200 de imagini care au fost supuse unei analize complexe.

Pentru fiecare pacient în parte am realizat o fișă în care am notat anomaliile capilare pentru fiecare deget în parte.

Pentru analiza statistică a datelor obținute în studiile din lucrare am folosit programul SPSS 19.0. Pentru prelucrarea primară a datelor, obținerea indicatorilor descriptivi și realizarea graficelor am folosit funcții statistice și grafice ale programului SPSS. Pentru a defini legăturile sau dependența dintre variabilele studiate am efectuat corelații statistice.

## **Studiul 1. Modele capilaroscopice la pacienții cu afecțiuni reumatismale cu debut juvenil**

### ***Introducere***

Valoarea diagnostică a CPU la pacienții cu FR sau BȚC este bine documentată în populația adultă. Până în prezent în România a fost publicat un singur studiu care descrie modificările capilaroscopice la pacienții cu boli reumatismale autoimune cu debut juvenil [24]. Acest studiu a cuprins însă nu doar pacienți pediatrici ci și adulți tineri cu afecțiuni reumatismale.

**Obiectivele** propuse în acest studiu au fost următoarele:

- decelarea modificărilor specifice ale elementelor capilaroscopice în BȚC cu debut juvenil dar și în alte afecțiuni medicale, reumatice sau nu
- evaluarea corelațiilor dintre modificările capilaroscopice și tipul de FR, precum și evaluarea prognostică a acestor modificări la pacienții cu FR
- compararea diferitelor caracteristici ale anselor capilare în diferite grupuri de pacienți pediatrici cu afecțiuni medicale reumatismale sau nonreumatismale și copii sănătoși

### ***Pacienți și metode***

În acest studiu am analizat 940 de imagini capilaroscopice provenite de la un număr de 97 de subiecți pediatrici (82 de pacienți cu suspiciune sau diagnostic deja stabilit de boală reumatică autoimună sau FR și 15 subiecți sănătoși). Pentru a obține rezultate cât mai fidele și neinfluențate de cunoașterea datelor demografice sau diagnostice am realizat o primă analiză a acestor imagini fără a cunoaște date despre subiecți. După această analiza inițială am reluat analizarea imaginilor în contextul cunoașterii datelor demografice și medicale.

### ***Rezultate***

*Prima etapă a studiului* – analiza imaginilor obținute prin CPU fără a cunoaște date despre subiecți.

În urma analizei imaginilor capilaroscopice provenite de la cei 97 de subiecți am constatat prezența a 44 de modele capilaroscopice normale, 26 nespecifice, 22 scleroderma-like și 5 modele cu anomalii majore ale anselor capilare dar care nu au putut fi încadrate ca și modele de tip sclerodermic.

Rezultatele acestei prime analize sunt redate în tabelul de mai jos. Sunt redate, de asemenea, scorurile obținute pentru principalii parametrii capilaroscopici care au permis încadrarea într-un anumit pattern capilaroscopic.

Tabelul 1 Scoruri capilaroscopice și modele capilaroscopice

Model capilaroscopic	Densitate capilară	Zone avasculare	Capilare dilatate	Capilare gigante	Micro hemoragii	Neoangio geneză	Distribuție capilară
Normal (n=44)	0	0	0	0	0	0	0
Nespecific (n=26)	0-0.75	0	0	0	0-0.125	0-0.25	0-1
Anomalii majore (n= 5)	0.25-1.5	0-1.5	0-0.5	0	0	0-1.75	0-0.75
Sclerodermic timpuriu (n=6)	0.125-1.375	0-0.75	0.625-1	0-0.25	0-0.75	0-1.625	0-1.25
Sclerodermic activ (n=4)	1.125-2	0-2	1.75-2.125	0.75-1.5	0.25-1.375	0.625-2.250	0.375-1.75
Sclerodermic tardiv (n=12)	1.75-2.25	1.125-1.75	0-0.75	0	0-0.75	0.125-1.75	1-3

A doua etapă a studiului. După analiza inițială, în care nu am cunoscut date demografice despre subiecți și nici date despre condiția medicală a acestora, am reluat analizarea imaginilor în contextul cunoașterii tuturor acestor date.

Vârsta subiecților incluși în studiu a fost cuprinsă între 1,3 și 18 ani, cu o medie de vârstă de  $12.02 \pm 4.52$ . 69.07 % (n=67) dintre subiecții studiați sunt de sex feminin și 30,93 % (n=30) de sex masculin.

Pentru realizarea acestui studiu am împărțit subiecții în 8 grupe, care sunt redate în tabelul următor.

Tabelul 2. Grupe de afecțiuni la subiecții studiați, cu distribuția pe sexe și vârstă

Numărul pacienților din fiecare grup de afecțiuni de studiu	Vârsta (medie $\pm$ SD)	Sex
Grup 1 (FR), n=11	13.2-17.5 ani, m= $15.10 \pm 1.46$	7 feminin, 4 masculin
Grup 2 (LES,S AFL,SS), n=9	8.9-17.9 ani, m= $14.35 \pm 2.84$	5 feminin 4 masculin
Grup 3 (DMJ,PM), n=25	1.3-17.5 ani, m= $8.95 \pm 4.47$	17 feminin, 8 masculin
Grup 4 (BNȚC), n=5	4.4-17.3 ani, m= $13.6 \pm 4.17$	5 feminin
Grup 5 (SL) n= 3	5.3-15.2 ani, m= $9.3 \pm 5.21$	1 feminin, 2 masculin
Grup 6 (alte afecțiuni), n=10	7-18 ani, m= $14.34 \pm 3.92$	8 feminin, 2 masculin
Grup 7 (AIJ), n=16	7-17 ani, $14.37 \pm 3.32$	12 feminin, 4 masculin
Grup 8 (sănătoși), n=18	3-17 ani, m= $10.64 \pm 4.27$	11 feminin, 7 masculin

### *Vizibilitatea plexului venos subpapilar*

În grupul subiecților sănătoși a putut fi observată cea mai semnificativă legătură între vizibilitatea plexului venos subpapilar și vârstă. Astfel, cu cât vârsta subiecților este mai mică cu atât vizibilitatea plexului venos subpapilar este mai mare. De asemenea, în acest grup a putut fi subliniată cel mai bine legătura dintre numărul de capilare/mm liniar al rândului distal al patului unghial și vârstă. Astfel, cu cât vârsta este mai mică cu atât numărul de capilare este mai mic.

În grupul pacienților cu AIJ scorul PVS, deci vizibilitatea plexului venos subpapilar a fost mai mare comparativ cu restul grupurilor și indiferent de vârstă nu au existat pacienți la care plexul venos subpapilar să nu fie vizibil.

### *Densitatea capilară și zonele avasculare*

Reducerea blândă a densității capilare a fost întâlnită în grupul pacienților cu FR, DMJ/PMJ, SL și colagenoză nediferențiată în timp ce reducerea moderată și severă a densității capilare a fost întâlnită doar în rândul pacienților cu DMJ și BNȚC.

### *Capilarele dilatate și megacapilarele*

Capilarele dilatate, indiferent de dimensiune și frecvență au fost descrise doar în grupurile de pacienți cu FR, DMJ/PMJ și colagenoză nediferențiată. La pacienții din grupul cu FR am constatat prezența capilarelor dilatate și gigante în număr mic, caracteristică a microangiopatiei timpurii. În grupul de pacienți cu DMJ/PMJ am întâlnit numărul cel mai mare de capilare dilatate/gigante precum și dimensiunile capilare cele mai mari. Capilarele dilatate neregulat alături de prezența a rare megacapilare, caracteristică a stadiului microangiopatic tardiv, au fost întâlnite doar în grupurile pacienților cu DMJ/PM și colagenoză nediferențiată.

### *Forma anselor capilare*

Ansele capilare cu formă tipică în ac de păr au fost întâlnite în toate grupurile de subiecți studiate (11 copii sănătoși, 6 cu alte afecțiuni, 4 cu FR, 4 cu LES, 1 cu SS, 2 cu BNȚC, 2 cu SL, 2 cu PM și 12 cu AIJ). Modificări minore ale anselor capilare (capilare tortuoase, încrucișate, șerpuite, alte forme bizare), descrise la 27 dintre subiecți, au fost întâlnite în toate grupele de subiecți cu excepția grupului DMJ/PMJ (7 copii sănătoși, 2 cu vasculită, 1 cu HAI, 1 cu distrofie musculară, 5 cu FR, 3 cu LES, 1 cu SAFL, 1 cu SL, 2 cu colagenoză nediferențiată, 4 cu AIJ). Ansele capilare gigante (în formă de potcoavă) și

capilarele ramificate/arborescente au fost constatate doar în grupurile pacienților cu FR, DMJ/PM și colagenoză nediferențiată (22 dintre pacienții cu DMJ, 1 cu DMJ posibilă, 1 cu BNȚC și 2 cu FR).

La 24 dintre subiecți, aparținând grupurilor DMJ/PMJ și colagenozelor nediferențiate, am constatat prezența capilarelor ramificate/arborescente. La toți acești pacienți diagnosticul a cuprins noțiunea de DMJ, astfel 22 de pacienți au avut diagnostic de DMJ, 1 pacient DMJ posibilă și 1 pacient overlap ScS/DMJ.

#### *Microhemoragii*

Prezența microhemoragiilor a fost descrisă în grupul pacienților cu DMJ/PMJ (n=14, toți cu DMJ), cu FR (n=2) și colagenoză nediferențiată (n=1).

#### *Distribuția capilară*

Alterarea blândă a distribuției capilare a fost constatată în grupurile de pacienți cu FR, DMJ/PMJ, colagenoză nediferențiată și SL. Alterarea moderată și severă a distribuției capilare a fost remarcată doar la pacienții din grupul cu DMJ/PM.

Modificările anșelor capilare descrise în cadrul fiecărui grup de studiu sunt redată în tabelul de mai jos.

Tabelul 3. Modificările anșelor capilare descrise în cadrul fiecărui grup

Grup de afecțiuni	Capilare elongate	Capilare tortuoase	Capilare dilatate	Capilare gigant	Arii avascularare	Capilare ramificate	Micro hemoragii
Grup 1 (n=11) FR	0 %	54.54 %	18.18%	9.09%	0%	0%	18.18%
Grup 2 (n=9) LES, SS, SAFL	33.33%	44.44%	0%	0%	0%	0%	0%
Grup 3 (n=25) DMJ, n=22	0%	0%	77.27%	31.81%	77.27%	100%	63.63%
DMJ posibilă, n=1	0%	100%	100%	0%	0%	0%	0%
PM, n=2	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Grup 4 (n=5) BNȚC, Overlap	0%	20%	20%	0%	20%	40%	20%
Grup 5 (n=3) SL	0%	33.33%	0%	0%	0%	0%	0%
Grup 6 (n=10) Alte afecțiuni	0%	40 %	0%	0%	0%	0%	0%
Grup 7 (n=16) AIJ	6.25%	25%	0%	0%	0%	0%	0%
Grup 8 (n=18) Sănătoși	0%	38.88 %	0%	0%	0%	0%	0%

Modelul capilaroscopic normal a fost constatat în toate grupurile studiate. Modelul capilaroscopic nespecific a fost constatat de asemenea în toate grupurile studiate cu excepția grupului de colagenoze nediferențiate. Modelele capilaroscopice cu anomalii majore au fost întâlnite doar la pacienții cu FR și BȚC, respectiv DMJ și colagenoză nediferențiată. Modelele capilaroscopice de tip sclerodermic au fost constatate în grupurile pacienților cu FR, DMJ/PMJ și colagenoze nediferențiat. 2 dintre pacienții cu FR și 4 dintre pacienții cu DMJ au prezentat un model capilaroscopic scleroderma-like timpuriu. Modelul capilaroscopic scleroderma-like activ a fost descris doar la pacienții cu DMJ (n=4). Un model capilaroscopic scleroderma-like tardiv a fost descris la pacienții cu DMJ (n=11) și cu sindrom de suprapunere (n=1). Un model capilaroscopic cu anomalii majore, dar fără caracteristici ale modelului sclerodermic a fost descris la 5 dintre pacienți: 1 cu sindrom de suprapunere, 3 cu DMJ și 1 cu DMJ posibilă (figura 1).

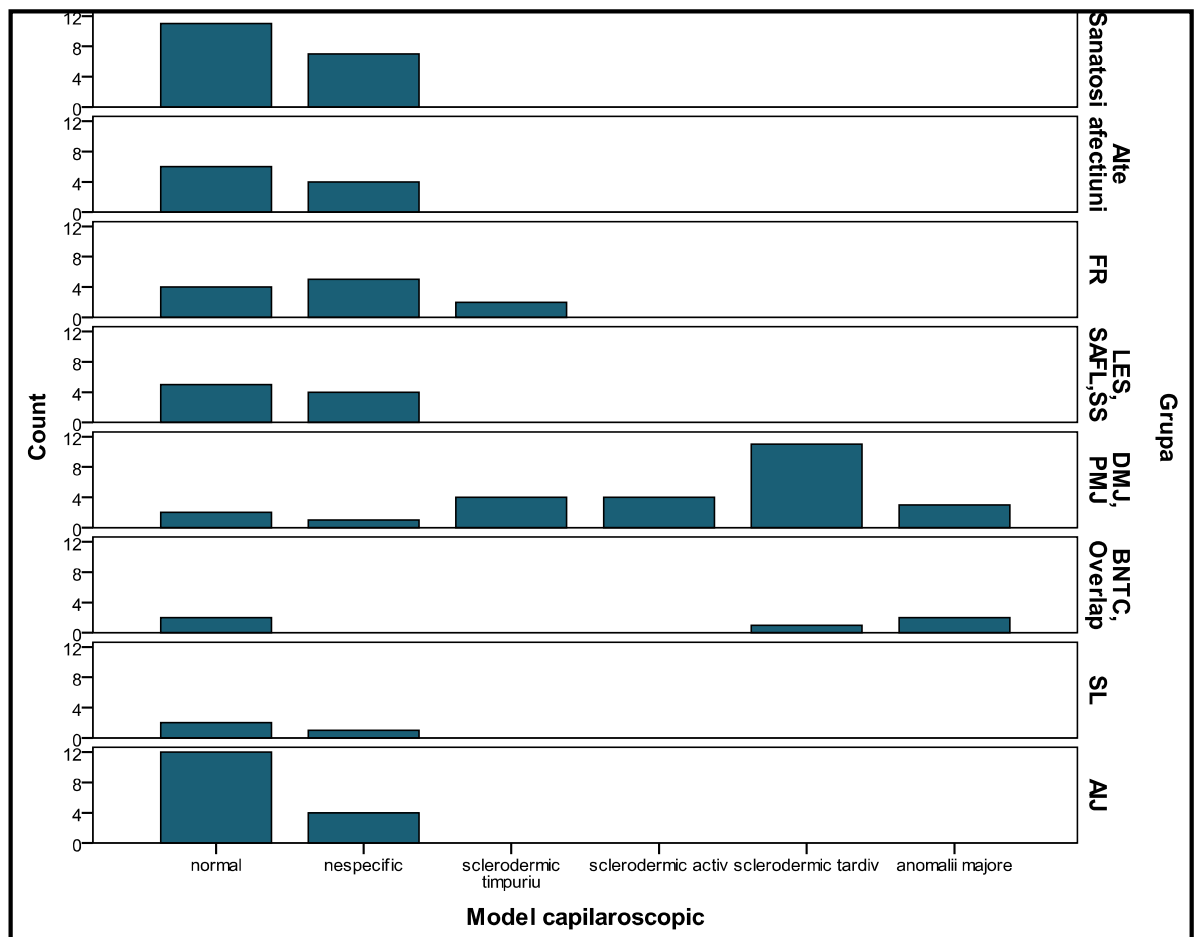


Figura 1. Modele capilaroscopice la subiecții studiați

## *Discuții*

În acest studiu au fost incluși 67 de pacienți cu suspiciune sau diagnostic de FR sau boală reumatismală cu debut juvenil. 11 dintre pacienți au avut diagnostic de FR și 44 de pacienți o afecțiune din spectrul bolilor de țesut conjunctiv. 12 dintre pacienți au fost evaluați CPU pentru suspiciune de BȚC sau FR dar și pentru studiu comparativ, fiind diagnosticați ulterior cu alte afecțiuni (1 pacient cu vasculită neutrofilică, 1 pacient cu panarterită nodoasă, 2 pacienți cu vasculită cutanată primară, 1 pacient cu lupus cutanat, 1 pacient cu hepatită autoimună, 1 pacient cu miopatie genetică, 1 pacient cu distrofie musculară, 1 pacient cu telangiectazie ereditară, 1 pacient cu alopecie areata și 1 pacient cu AIJ). Un pacient din acest grup s-a dovedit a fi sănătos.

Anomaliile majore capilaroscopice au fost întâlnite doar în cazul pacienților cu boală de țesut conjunctiv (DMJ, sdr. de suprapunere, BNȚC) dar și în cazul a doi pacienți cu FR.

Deși reducerea blândă a densității capilare a fost observată și la pacienții cu altă afecțiune decât boală sistemică a țesutului conjunctiv prezența zonelor avasculare a fost descrisă doar în rândul pacienților cu diagnostic cert de DMJ, BNȚC și sindroame de suprapunere. Reducerea blândă a densității capilare la pacienții cu SL alături de un tablou capilaroscopic în rest normal sau nespecific poate fi explicată la 2 dintre pacienți prin vârsta mică la momentul examinării (<8 ani). Așa cum este menționat în primul capitol al acestei teze și așa cum a reieșit și din acest studiu, densitatea capilară crește odată cu înaintarea în vârstă [12,25]. La 1 pacientă cu SL, vârsta nu a putut explica reducerea blândă a densității capilare având în vedere faptul că la momentul examinării avea peste 15 ani iar densitatea capilară are valori similare cu cele de la adulți la grupa de vârstă de peste 10 ani [18]. Pe perioada urmăririi nici unul dintre acești pacienți nu a dezvoltat alte anomalii capilaroscopice și nici semne clinice sau paraclinice sugestive pentru o boală sistemică a țesutului conjunctiv. La pacienții cu DMJ, reducerea blândă a densității capilare în contextul unui model capilaroscopic cu anomalii majore poate fi explicată prin faptul că examinarea capilaroscopică a fost efectuată în momentul în care se obținea controlul bolii iar anomaliile majore erau reprezentate de capilarele ramificate în număr semnificativ.

Clasificarea capilarelor elongate s-a făcut ținând cont de faptul că la nivelul degetelor 4 și 5 capilarele sunt întotdeauna mai lungi decât la nivelul celorlalte degete [26,27] și au fost descrise la doar 3 pacienți cu LESj. 3 dintre pacienți (1 cu SL, 1 cu FR și 1 cu panarterită

nodoasă) au prezentat anse capilare scurte, în absența altor anomalii ale anselor capilare, pentru care nu am putut găsi o explicație.

La pacienții cu FR, în majoritatea cazurilor diagnosticul a fost de FR primar și a rămas acesta pe toată perioada acestui studiu. Deși conform lui LeRoy și Medsger, un model capilaroscopic normal este unul dintre criteriile de diagnostic pentru FR primar [28], la un pacient cu model capilaroscopic scleroderma-like timpuriu în absența altor criterii clinice sau paraclinice sugestive pentru o BȚC s-a menținut diagnosticul de FR primar. Pe perioada urmării acest pacient nu a dezvoltat o BȚC și nici progresia modificărilor capilaroscopice. Pe de altă parte, în studiul său pe pacienții adulți cu FR primar, Lambova a constatat că aproape toți acești pacienți prezentau un diametru capilar (atât al brațului arterial cât și al celui venos) semnificativ mai mare în comparație cu indivizii sănătoși, găsind o posibilă explicație prin dereglarea tonusului vascular și dilatarea permanentă a capilarelor ca o consecință a proceselor recurente de ischemie și reperfuzie [29]. 1 singur pacient din cei 11 cu FR studiați a avut ANA pozitivi. Acesta a avut un model capilaroscopic sclerodermic timpuriu și a asociat fibroza pulmonară dar pe parcursul urmării nu a dezvoltat alte manifestări ale unei boli sistemice.

Capilarele stufoase și capilarele ramificate au o sensibilitate mare și o specificitate crescută în DMJ, prezența acestora fiind constată la toți pacienții cu DMJ studiați, indiferent de gradul de activitate sau severitate al bolii. Astfel se poate afirma că prezența capilarelor ramificate/arborescente poate fi privită ca o marcă a acestei afecțiuni.

Trebuie menționat și reținut faptul că un tablou capilaroscopic sclerodermic nu definește în mod automat sclerodemia sistemică și că acesta poate fi descris în diferite boli de țesut vasculo-conjunctiv.

### ***Concluzii***

- Tabloul capilaroscopic trebuie întotdeauna privit în ansamblu și corelat cu vârsta pacienților
- Anomalii minore ale anselor capilare pot fi detectate atât la copiii și adolescenții sănătoși cât și la pacienții cu afecțiuni medicale (reumatice/nonreumatice)
- Reducerea blândă a densității capilare în absența altor elemente de afectare microangiopatică poate fi întâlnită la pacienții cu alte afecțiuni decât BȚC cât și în populația sănătoasă și trebuie interpretată întotdeauna în contextul vârstei



- Apariția zonelor avasculare la examinarea CPU a fost observată doar în rândul pacienților cu BȚC
- Anomaliile capilaroscopice majore (specifice) au fost constatate doar la pacienții cu DMJ, colagenoză nediferențiată și FR
- CPU este o metodă extrem de utilă pentru evaluarea copiilor și adolescenților cu FR izolat, fiind esențială în diferențierea FR primar de FR secundar unei BȚC
- La pacienții cu FR, CPU alături de determinarea autoanticorpilor de tip ANA, poate prezice posibila evoluție către o boală reumatismală autoimună
- La pacienții cu FR izolat prezența capilarelor dilatate trebuie să mărească atenția medicului în urmărirea acestor pacienți
- Capilarele ramificate au specificitate mare pentru DMJ și au fost constatate indiferent de stadiul microangiopatic
- În LESj se pot constata modificări nespecifice ale anselor capilare și în mod obișnuit nu se constată modificări majore ale anselor capilare caracteristice bolilor din spectrul sclerodermic
- La pacienții cu AIJ se constată o vizibilitate mai mare a plexului venos subpapilar

## **Studiul 2. Corelații între modificările capilaroscopice și gradul de activitate al bolii și forma de boală în bolile de țesut conjunctiv cu debut juvenil**

### ***Introducere***

Multe studii la adult au arătat că modificările capilaroscopice se corelează cu gradul de activitate al bolii, forma de boală, severitatea acesteia și titrul diverșilor autoanticorpi, având valoare predictivă pentru o formă de boală agresivă la pacienții cu BȚC, în special în ScS. La copil studiile sunt mult mai puține și nu s-au cercetat toate corelațiile descrise la adult.

## ***Obiective***

În acest studiu mi-am propus identificarea unor corelații între gradul de activitate și severitate al bolii, titrurile de autoanticorpi și modificările capilaroscopice la copiii cu diagnostic de BȚC.

***Pacienți și metode.*** Datele din acest studiu prospectiv au fost obținute de la pacienți cu diagnostic de BȚC, care au fost evaluați complex din punct de vedere clinic, paraclinic și capilaroscopic, în cadrul Compartimentului de Reumatologie al INSMC, în perioada 2013-2019. Cei 36 de pacienți studiați au fost împărțiți în 3 grupe de studiu:

- Grupul 1: 22 de pacienți cu DMJ
- Grupul 2: 3 pacienți cu BNȚC, 2 cu sdr. suprapunere și 1 cu morphee generalizată
- Grupul 3: 7 pacienți cu LES și 1 pacient cu SAFL.

Pentru fiecare grup de pacienți am aplicat scoruri clinice și biologice pentru activitatea și severitatea bolii, validate sau parțial validate.

Grupul 1: pacienții cu DMJ

- CDASI - Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index
- CMAS- Childhood Myositis Assessment Scale
- Valoarea enzimelor de origine musculară: CK, LDH, TGO
- Criteriile de severitate au fost numite după recomandările Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) pentru managementul DMJ [20].

Grupul 2: pacienți cu BȚC (altele decât DMJ și LES):

- mRSS - modified Rodnan skin score, la pacienții cu componentă cutanată sclerodermică
- valoarea enzimelor de origine musculară: CK, LDH, TGO, la pacienții cu componentă miozitică
- valoarea VSH
- teste imunologice: ANA, anti U1-RNP, anti centromer.

Grupul 3: pacienții cu LES și SAFL:

- SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
- ECLAM-European Consensus Lupus Activity Measurement
- investigații biologice pentru prezența afectării renale: uree, creatinină, proteinurie, hematurie

- valoarea VSH
- teste imunologice: C3, ANA, anti-ADN dc, IgG și IgM anticardiolipină

Fiecare pacient în parte a fost supus examinării capilaroscopice în conformitate cu indicațiile și în condițiile prezentate în capitolul de metodologie generală.

### ***Rezultate***

#### *Grupul 1- pacienții cu DMJ*

Datele preliminare ale acestui studiu (primii 17 pacienți) au stat la baza unui studiu prezentat în articolul științific „Correlations between nailfold capillaroscopy findings and distinct clinical forms of juvenile dermatomyositis”- Covaci S. et al, publicat în numărul 1 din 2019 al Romanian Journal of Rheumatology, ca parte integrată a lucrării științifice și ca indicator rezultat al tezei de doctorat [30].

În acest grup au fost incluși 22 de pacienți cu diagnostic cert de DMJ, cu vârsta cuprinsă între 1.3 și 17.5 ani ( $m=8.22\pm 4.13$ ), 63.64% ( $n=14$ ) de sex feminin și 36.36% ( $n=8$ ) de sex masculin. La momentul examinării capilaroscopice nici unul dintre pacienți nu se afla în remisiune clinică sau biologică completă.

În urma unei examinări clinice și biologice complexe, care a inclus scorul CDASI pentru activitatea cutanată a bolii, scorul CMAS/valoare enzimelor de origine musculară pentru activitatea musculară a bolii, prezența/absența criteriilor de severitate ale bolii, pacienții cu DMJ au fost încadrați în 3 forme distincte de boală :

- forme clasice
- forme cu afectare cutanată semnificativă
- forme severe

Indiferent de forma de boală constatările capilaroscopice s-au corelat cu gradul afectării cutanate sau musculare după cum urmează. Cu cât gradul afectării cutanate sau musculare a fost mai mare cu atât mai sever a fost aspectul capilaroscopic, cu pierderea anselor capilare și apariția zonelor avasculare. De asemenea prezența zonelor avasculare a fost legată și de prezența criteriilor de severitate ale bolii.

Altă constatare a fost aceea că la pacienții fără afectare musculară importantă, existența unui model capilaroscopic similar celui sclerodermic tardiv s-a corelat cu durata lungă a bolii netratate corespunzător.

*Grupul 2: pacienți cu BȚC (altele decât DMJ și LES):*

În acest grup au fost incluși 6 pacienți (3 pacienți cu BNȚC, 2 cu sdr. suprapunere și 1 cu morphee generalizată), cu vârsta cuprinsă între 4.4-17.3 ani și toți pacienții de sex feminin.

2 dintre pacienții cu BNȚC au prezentat un model capilaroscopic normal iar 1 pacient un model capilaroscopic cu anomalii majore ale anselor capilare reprezentate de pierderea anselor capilare și apariția zonelor avasculare, capilare arborescente de tip clonă și alterarea distribuției capilare. Nici unul dintre pacienți nu a avut autoanticorpi prezenți (ANA, anti-U1 RNP, anti-centromer) sau semne de afectare pulmonară.

Pacienta cu morfee generalizată a prezentat un model capilaroscopic normal, chiar dacă din punct de vedere al afectării cutanate prezenta un scor Rodnan 35 (indicând afectare cutanată semnificativă).

La pacientele cu sindrom de suprapunere am constatat pierderea anselor capilare cu apariția zonelor avasculare. La nici una dintre paciente nu s-au identificat serologii reumatismale pozitive. Una dintre paciente, cu sdr. de suprapunere ScS/DMJ a prezentat disfuncție respiratorie restrictivă severă. La ambele paciente evoluția bolii a fost de lungă durată și marcată de non-complianța la tratament.

*Grupul 3: pacienți cu LES și SAFL*

În acest grup au fost incluși 7 pacienți cu diagnostic de LESj și 1 pacient cu SAFL.

Modificările anselor capilare au fost observate la 3 din 7 (42.85%) pacienți cu LESj. Aceștia au prezentat anomalii minore ale anselor capilare, reprezentate de capilare elongate cu aspect gracil și tortuoase. La nici unul dintre pacienții studiați nu am constatat prezența de anomalii capilaroscopice majore (anse capilare dilatate, hemoragii, pierdere de anse capilare, neoangiogeneză). Chiar dacă 3 dintre pacienți au avut la momentul efectuării CPU activitate crescută a bolii (evaluată prin scorurile SLEDAI și ECLAM) nici unul dintre aceștia nu a prezentat anomalii ale anselor capilare. Nici în rândul pacienților cu afectare renală nu am constatat corelații între anomaliile capilare și indicatorii afectării renale.

***Discuții***

Comparativ cu pacienții cu ScS la pacienții cu DM, CPU nu a fost atât de intens evaluată, însă puținele studii existente relevă lucruri interesante despre modificările capilaroscopice în DM.

Nici unul dintre pacienții cu DMJ incluși în acest studiu nu era în remisiune clinică și/sau biologică completă, toți pacienții prezentând totodată anomalii ale anselor capilare la examinarea capilaroscopică.

Autorii unui studiu efectuat asupra a 19 pacienți cu DMJ, 7 cu boală activă și 12 cu boală inactivă au raportat anomalii ale anselor capilare la 5 dintre pacienții cu boală activă și la 6 pacienți cu boală inactivă [31].

Studiul realizat în cadrul acestei teze arată în mod categoric faptul că pacienții cu boală activă evoluează în paralel cu modificări capilaroscopice similare modelelor sclerodermice. Am constatat că pierderea anselor capilare și apariția zonelor avasculare, alături de dezorganizarea arhitecturală capilară a oferit cea mai mare diferență statistică pentru departajarea pacienților cu activitate înaltă a bolii, atât cutanată cât și musculară, și a pacienților cu forme severe de boală. Prezența capilarelor ramificate nu a putut demonstra diferențe semnificative statistic, lucru oarecum de așteptat având în vedere faptul că prezența acestora este o caracteristică a modelului capilaroscopic dermatomiozitic.

Din acest studiu au făcut parte 3 pacienți cu dermatomiozită amiopatică. Până în prezent nu există studii care să evidențieze corelații între modificărilor capilaroscopice și activitatea bolii la această categorie de pacienți.

Dacă studiile efectuate la pacienții cu ScS, în special la adult au demonstrat valoarea prognostică a CPU, în acest studiu examinarea capilaroscopică inițială nu a putut prezice evoluția bolii, în special în cazul pacienților cu DMJ, unde unele dintre examinările capilaroscopice au fost efectuate foarte aproape de debutul bolii.

### ***Concluzii***

- În DMJ:
  - modificările capilaroscopice se corelează atât cu activitatea cutanată a bolii cât și cu activitatea musculară a bolii
  - la pacienții cu dermatomiozită amiopatică modificările capilaroscopice evoluează în paralel cu activitatea bolii
  - pierderea anselor capilare și apariția zonelor avasculare, alături de dezorganizarea arhitecturală capilară a oferit cea mai mare diferență statistică pentru departajarea pacienților cu activitate înaltă a bolii, atât cutanată cât și musculară, și a pacienților cu forme severe de boală.

- În DMJ și colagenozele nediferențiate modificările capilaroscopice sunt influențate și de durata de evoluție a bolii precum și de lipsa tratamentului adecvat
- Indiferent de gradul de activitate al bolii, de gradul afectării renale, al titrurilor autoanticorpilor, la pacienții cu LESj nu am constatat prezența de anomalii capilare majore

### **Studiul 3. Caracterul dinamic al constatărilor capilaroscopice în raport cu activitatea bolii la pacienții cu boală de țesut conjunctiv cu debut juvenil**

#### ***Introducere***

Până în prezent există extrem de puține studii care să arate caracterul dinamic al anomaliilor microangiopatice determinate prin examinare capilaroscopică și corelarea acestora cu activitatea bolii la pacienții cu BȚC cu debut juvenil.

#### ***Obiective***

În acest studiu mi-am propus urmărirea modificărilor capilaroscopice în dinamică și realizarea unor corelații între acestea și remisiunea bolii.

#### ***Pacienți și metode***

Datele din acest studiu au fost obținute de la 18 pacienți (11 cu DMJ, 1 cu DMJ posibilă, 2 cu FR, 1 cu overlap, 1 cu BNȚC, 1 cu SL, 1 cu LES), care au fost evaluați complex din punct de vedere clinic, paraclinic și capilaroscopic, în cadrul Compartimentului de Reumatologie al INSMC, în perioada 2013-2019. La acești pacienți s-a făcut efectuat examinare capilaroscopică în dinamică, pe o durată cuprinsă între 3 luni și 3 ani.

Toate examinările capilaroscopice s-au desfășurat conform tehnicii și recomandărilor prezentate în capitolul de metodologie generală.

#### ***Rezultate***

Modificările capilaroscopice în dinamică au fost constatate doar în rândul pacienților cu DMJ. La restul pacienților am constatat menținerea aspectului capilaroscopic inițial chiar și pe o perioadă de 3 ani de la evaluarea inițială.

În evoluția pacienților cu DMJ am constatat modificarea aspectului capilaroscopic la 10 din 11 pacienți. La 7 dintre pacienți am constatat îmbunătățirea aspectului capilaroscopic în concordanță cu remisiunea bolii sau scăderea gradului de activitate al bolii. La 3 dintre pacienți am constatat agravarea modelului capilaroscopic inițial în paralel cu recăderea bolii sau apariția unor complicații severe. La un singur pacient aspectul capilaroscopic inițial a rămas staționar .

Tabelul 4. Parametrii capilaroscopici la pacienții care au prezentat îmbunătățirea acestuia

<b>Parametrii capilaroscopici (valoarea scorului pentru 8 degete) la pacienții cu îmbunătățirea aspectului capilaroscopic</b>					
	<b>Capilare ramificate</b>	<b>Capilare dilatate</b>	<b>Capilare gigante</b>	<b>Densitate capilară</b>	<b>Micro hemoragii</b>
Pacient 1 e.i.	0.250	0.750	0	0.625	0.750
e.f.	0	0	0	0	0
Pacient 2 e.i.	0.250	2.125	1.375	2	0.250
e.f.	2.375	0	0	1.125	0
Pacient 3 e.i.	0.750	0	0	2.375	0.125
e.f.	0.750	1.250	0.375	1.750	1.125
Pacient 4 e.i.	1.750	0.125	0	0.250	0
e.f.	0.625	0	0	0.250	0
Pacient 5 e.i.	1	1.750	0.75	1.875	0.5
e.f.	1.875	0.250	0	0.5	0.5
Pacient 6 e.i.	0.5	0.5	0	3	0.125
e.f.	0.625	1.25	0.5	2.375	0.125
Pacient 7 e.i.	0.5	1	0.25	1.125	0.5
e.f.	0.5	0.5	0	0.750	0.5

e.i.- evaluare inițială, e.f.- evaluare la finalul studiului

### ***Discuții***

Deși la momentul efectuării acestui studiu în urmărire se aflau 22 de pacienți cu diagnostic cert de DMJ, la 10 dintre pacienți nu s-a realizat urmărirea în dinamică din următoarele motive: transfer în serviciul de reumatologie adulți (n=2), caz nou (n=5), pierdut din urmărire (n=1), deces (n=1), imposibilitatea efectuării CPU (n=2).

Până în prezent există extrem de puține studii care să arate caracterul dinamic al anomaliilor microangiopatice determinate prin examinare capilaroscopică și corelarea acestora cu activitatea bolii la pacienții cu DMJ.

Categoric recăpătarea aspectului normal al anselor capilare a fost influențat pe de o parte de durata evoluției bolii și pe de altă parte de gradul de activitate al bolii. La pacienții cu durată scurtă de evoluție a bolii fără tratament și cu grad de activitate al bolii scăzut s-a remarcat recăpătarea aspectului normal al anselor capilare într-un timp scurt (<3 luni) de la începerea terapiei. La pacienții cu grad de activitate crescut al bolii recuperarea aspectului normal al anselor capilare s-a produs într-o perioadă mai mare de timp.

Într-un studiu efectuat asupra a 18 copii cu DMJ, dintre care 7 au fost urmăriți în dinamică s-au raportat următoarele rezultate: odată cu trecerea de la forma activă la forma inactivă a bolii, constatată la 5 din cei 7 pacienți, 2 dintre pacienți au prezentat normalizarea aspectului capilaroscopic și 1 pacient a prezentat îmbunătățirea aspectului capilaroscopic dar nu normalizarea acestuia [32].

În urma unui alt studiu, în care au fost evaluați 9 pacienți cu DMJ, a fost raportat faptul că 7 din acești 9 pacienți au progresat la o formă persistentă a bolii și au prezentat modificări microvasculare severe care au fluctuat dar nu au fost niciodată normalizate. Ceilalți doi pacienți, care au avut afectare capilară mai puțin severă au prezentat normalizarea aspectului capilaroscopic concomitent cu involuția bolii [33].

Există extrem de puține raportări ale anomaliilor capilaroscopice periunghiale la pacienții cu dermatomiozita juvenilă amiopatică. În 2017, a fost publicată o prezentare de caz a unui copil diagnosticat cu dermatomiozită amiopatică, urmărit în dinamică și din punct de vedere capilaroscopic, în care sunt arătate modificări importante ale rezultatelor acestei examinări în legătură cu evoluția bolii și a răspunsului la tratament [34].

Comparativ cu pacienții cu sclerodermie la pacienții cu DMJ, involuția anomaliilor capilare poate apărea chiar și în câteva luni de la obținerea controlului bolii.

### ***Concluzii***

- În DMJ:
  - modificările morfologice ale anselor capilare decelate prin examinare CPU sunt în concordanță cu gradul de activitate al bolii
  - la pacienții cu durată scurtă de evoluție a bolii fără tratament și cu grad de activitate al bolii scăzut s-a remarcat recăpătarea aspectului normal al anselor capilare într-un timp scurt (<3 luni) de la începerea terapiei
  - la pacienții cu grad de activitate crescut al bolii recuperarea aspectului normal al anselor capilare s-a produs într-o perioadă mai mare de timp



- persistența capilarelor ramificate poate fi constatată timp îndelungat după obținerea remisiunii bolii
- La toți pacienții cu BȚC examinarea CPU permite urmărirea și monitorizarea bolii precum și răspunsul la tratament.

## **Concluzii finale și contribuții personale**

### ***Concluzii finale***

Privită în ansamblu, această lucrare prezintă trei proiecte de cercetare originale care aduc dovada faptului că investigația capilaroscopică periunghială îți dovedește valoarea și în reumatologia pediatrică, cu atât mai mult cu cât este o metodă imagistică neinvazivă, nedureroasă, ușor de efectuat și de repetat.

Realizarea primului obiectiv, identificarea și caracterizarea modificărilor anselor capilare decelate prin examinare capilaroscopică periunghială la copii și adolescenți cu boli reumatismale dar și cu afecțiuni medicale nonreumatismale precum și sănătoși a fost atins. De asemenea, prin decelarea modificărilor specifice ale elementelor capilaroscopice am putut demonstra valoarea diagnostică a CPU la pacienții cu FR sau BȚC cu debut juvenil.

Al doilea obiectiv, identificarea unor corelații între gradul de activitate și severitate al bolii și modificările capilaroscopice la copiii cu diagnostic de BȚC, în special DMJ, a fost atins prin demonstrarea faptului că modificările capilaroscopice sunt direct proporționale cu activitatea și severitatea bolii.

Al treilea obiectiv, urmărirea modificărilor capilaroscopice în dinamică și realizarea unor corelații între acestea și remisiunea/recăderea bolii, a fost realizat prin urmărirea pacienților cu BȚC, în special DMJ, pe o perioadă de timp de până la 3 ani, cu realizarea periodică a examinării CPU.

Limitele acestui studiu sunt reprezentate de numărul mic de pacienți, explicat prin raritatea bolilor de țesut conjunctiv. În plus, o parte dintre pacienți, nu au putut fi urmăriți pe o perioadă mai îndelungată, având în vedere faptul că se aflau la vârsta la care au trebuit transferați într-un serviciu de reumatologie adulți.

În concluzie, ca și în reumatologia adultului și în reumatologia pediatrică CPU este cea mai adecvată metodă pentru evaluarea microangiopatiei periferice, având valoare

diagnostică, prognostică, în monitorizarea evoluției bolii și evaluarea răspunsului terapeutic. Categorie cel mai important aspect este reprezentat de posibilitatea diagnosticării precoce a BȚC chiar și în fața pacienților cu tablou clinico-biologic sărac.

### ***Contribuții personale***

Prin această lucrare am dorit să aduc un plus de cunoaștere și înțelegere mai aprofundată privind examinarea capilaroscopică periunghială în reumatologia pediatrică. Acest lucru a fost posibil pe de o parte printr-o cercetare amănunțită a stadiului actual al cunoașterii asupra temei de cercetare și pe de altă parte printr-un studiu complex al modificărilor anselor capilare detectate prin această metodă, la pacienții cu boli reumatismale autoimune cu debut juvenil, în special BȚC. Astfel, am colectat, centralizat și analizat pentru prima dată în România, date pe baza examinării CPU la un număr atât de mare de subiecți pediatrici. Totodată am raportat pentru prima dată în România asocierea modificărilor microvasculare detectate prin CPU la pacienții cu boală reumatismală cu debut juvenil, direct proporțională cu activitatea și severitatea bolii, în special în DMJ dar și caracterul dinamic al modificărilor microvasculare detectate prin CPU la pacienții cu BȚC cu debut juvenil.

Consider și sper totodată că am făcut un pas în direcția utilizării CPU în populația pediatrică de către medicii care se ocupă direct de patologia reumatismală la copil, această lucrare putând reprezenta un reper. Teza este ilustrată cu numeroase imagini capilaroscopice de bună calitate și foarte sugestive atât pentru aspectele capilaroscopice normale la copil dar mai ales pentru BȚC cu debut juvenil.

## Bibliografie selectivă

1. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-60.
2. Ingegnoli F., Gualtierotti R., Lubatti C., et al. Feasibility of different capillaroscopic measures for identifying nailfold microvascular alterations. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 2009;38(4):289–295.
3. Le J. H., Cho K. I. Association between endothelial function and microvascular changes in patients with secondary Raynaud's phenomenon. *Clinical Rheumatology*. 2014;33(11):1627–1633
4. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1(3):195-205.
5. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 619-28.
6. Bollinger A, Fagrell B, *Clinical capillaroscopy - a guide to its use in clinical research and practice*. Hogrefe & Huber Publishers Toronto 1990: pp. 1-123
7. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19( 3): 437–52.
8. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(6): 1093–108.
9. Ingegnoli, F. and Herrick, A. L. (2013), Nailfold Capillaroscopy in Pediatrics. *Arthritis Care & Research*, 65: 1393-1400. doi:10.1002/acr.22026
10. Spencer-Green G, Schlesinger M, Bove KE, Levinson JE, Schaller JG, Hanson V, et al. Nailfold capillary abnormalities in childhood rheumatic diseases. *J Pediatr* 1983;102:341–6.
11. Carpentier P, Jeannoel P, Bost M, Franco A. Peri-ungual capillaroscopy in pediatric practice. *Pediatric* 1988;43(2):165-9.
12. Dolezalova P., Young S. P., Bacon P. A., Southwood T. R. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(5):444–449. doi: 10.1136/ard.62.5.444.
13. Piotto DG, Len CA, Hilario MO, Terreri MT. Nailfold capillaroscopy in children and adolescents with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:722–32.

14. Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int.* 2015;2015:974530.
15. Cutolo M., Sulli A., Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2013 Apr;27(2):237–248.
16. Allen J. Capillaroscopy in Healthy Subjects of Different Ages. In: Cutolo M, editor. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases.* Milan: Elsevier; 2010. pp. 49–53.
17. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M et al, Nailfold videocapillaroscopy patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis, *Rheumatol* 2004, 43: 719-726
18. Terreri MT1, Andrade LE, Puccinelli ML, Hilário MO, Goldenberg J. Nail fold capillaroscopy: normal findings in children and adolescents. *Semin Arthritis Rheum.* 1999 Aug;29(1):36-42
19. Ingegnoli F., Zeni S., Gerloni V., Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2005;23(6):905–911
20. Schmidt JA, Caspary L, von Bierbrauer A, Ehrly AM, Jünger M, Jung F, Lawall H. Standardisierung der Nagelfalz-Kapillarmikroskopie in der Routinediagnostik. *Vasa.* 1997;25:5-10.
21. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Ostolic P, Susic G, Stojanović R, Gacić D, Grdinić A. The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary Raynaud's phenomenon: a follow-up study of 250 patients. *Pediatric dermatol.* 2006. 23(5):437-42.
22. Klyszcz T, Bogenschutz O, Junger M, Rassner G. Microangiopathic changes and functional disorders of nail fold capillaries in dermatomyositis. *Hautarzt* 1996; 47: 289-93.
23. Ganczarczyk ML, Lee P, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 116-9.
24. Tudor A, Musat A, Teleianu C, Zapucioiu C, Bari M, Comanici A. Aspects of nailfold capillaroscopy in children and young people with rheumatic disease in Rom *J Intern Med.* 2004;42(1):211-5.
25. Hoerth C., Kundi M., Katzenschlager R., Hirschl M. Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers. *Vasa.* 2012;41(1):19–26.

26. Lin K.-M., Cheng T.-T., Chen C.-J. Clinical applications of nailfold capillaroscopy in different rheumatic diseases. *Journal of Internal Medicine of Taiwan*. 2009;20(3):238–247.
27. Grassi W. Basic findings in capillaroscopy. In: Grassi W., Del Medico P., editors. *Atlas of Capillaroscopy*. 1st. Perignano, Italy: EDRA; 2004. pp. 10–25.
28. LeRoy E.C., Medsger T.A.J. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification *Clin Exp Rheumatol*, 10 (1992), pp. 485-488
29. Lambova S. N. The role of capillaroscopy in rheumatology [Ph.D. thesis] Gießen, Germany: Justus-Liebig-Universität Gießen; 2011.
30. **Covaci S.**, Farkaş O., Cochino A. „Correlations between nailfold capillaroscopy findings and distinct clinical forms of juvenile dermatomyositis“ in *Romanian Journal of Rheumatology*, 2019; 65 (1): 433-436
31. Spencer-Green G, Crowe WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum*1982;25:954–8.
32. Nascif AK, Terreri MT, Len CA, Andrade LE, Hilario MO. Inflammatory myopathies in childhood: correlation between nailfold capillaroscopy findings and clinical and laboratory data. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(1):40-5.
33. Silver RM, Maricq HR. Childhood dermatomyositis: serial microvascular studies. *Pediatrics* 1989;83(2):278-83.
34. CAMPOS, Lúcia Maria Arruda et al. Improvement of nailfold capillary microangiopathy after immunosuppressant therapy in a child with clinically amyopathic juvenile dermatomyositis. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 57, n. 5, p. 487-490, Oct. 2017).

## Listă publicații Covaci Sigrid elaborate în cadrul cercetărilor doctorale

### Articole publicate în reviste de specialitate

1. **S Covaci**, OM Farkas, AV Cochino, Juvenile dermatomyositis in Romanian Journal of Pediatrics 2016; 65 (4), <https://rjp.com.ro/dermatomiozita-juvenila/>. **Revistă cotate CNCSIS B +**
2. **S Covaci**, OM Farkas, AV Cochino, Particularities of nailfold capillaroscopy in children-literature review in Romanian Journal of Pediatrics, 2019; 68 (1), [https://view.publitas.com/amph/rjr\\_2019\\_1\\_art-03/page/1](https://view.publitas.com/amph/rjr_2019_1_art-03/page/1). **Revistă cotate CNCSIS B +**
3. **S Covaci**, OM Farkas, AV Cochino, Correlations between nailfold capillaroscopy findings and distinct clinical forms of juvenile dermatomyositis in Romanian Journal of Rheumatology, 2019; 28 (1), [https://view.publitas.com/amph/rjr\\_2019\\_1\\_art-03/page/1](https://view.publitas.com/amph/rjr_2019_1_art-03/page/1). **Revistă cotate CNCSIS B +**

### Coautor capitole de carte

1. Coautor a trei subcapitole de carte în „Curs de pediatrie pentru studenți” autor coordonator Doina Anca Pleșca, Editura Universitara ”Carol Davila”, 2017 (ISBN 978-973-708-952-6). Am colaborat la redactarea:
  - Artrita cronică juvenilă – Alexis Cochino, Mirela Covăcescu, **Sigrid Covaci**; Capitolul 12 - Boli inflamatorii si sindroame de imunodeficiență, Volumul 2, pag. 412-420
  - Reumatismul articular acut - Alexis Cochino, Mirela Covăcescu, **Sigrid Covaci**; Capitolul 12 - Boli inflamatorii si sindroame de imunodeficiență, Volumul 2, pag. 421-424
  - Sindroame de imunodeficiență Alexis Cochino, Anca Bălănescu, **Sigrid Covaci**; Capitolul 12 – Boli inflamatorii si sindroame de imunodeficiență, Volumul 2, pag. 438-447
2. Coautor a 3 capitole de carte în „Protocoale de diagnostic si tratament in pediatrie” coordonator Prof. Mircea Nanulescu, Editura Amaltea, 2017
  - Lupusul eritematos sistemic **Sigrid Covaci**, Alexis Cochino; Capitolul 9 – Boli reumatismale, pag.288-290

- Boala Kawasaki Alexis Cochino, **Sigrid Covaci**, Oana Maria Farkas; Capitolul 9 – Boli reumatismale, pag.291-295
- Tratatamentul cu corticosteroizi **Sigrid Covaci**, Alexis Cochino; Capitolul 11- Alte protocoale, pag. 371-373