



PUERICULTURA E PEDIATRIA

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Universidade de São Paulo

CRESCIMENTO NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Guilherme Manso de Lima

Priscila Beatriz de Souza Medeiros

INTRODUÇÃO

- A artrite idiopática juvenil (AIJ) : doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, sendo a patologia articular mais frequente na infância e adolescência
- Além do prejuízo no crescimento linear, distúrbios locais do crescimento ocorrem nos locais de inflamação levando diferenças no comprimento dos membros
- As alterações de crescimento variam sendo influenciadas pela: intensidade, extensão e duração da atividade da doença; idade de início, uso de corticoide, desnutrição, atividade física reduzida e níveis de citocinas pro-inflamatórias .
- A osteopenia é uma complicação frequente nas crianças e adolescentes com AIJ aumentando o risco de osteoporose precoce e de fraturas na vida adulta.

AIJ: Definição e classificação

- AIJ é uma das doenças crônicas mais comuns em pediatria, sendo descrita em todas as raças e áreas geográficas.
- Nos países desenvolvidos, a incidência varia entre 2 e 20 casos por 100 mil, e a prevalência entre 16 e 150 por 100 mil.
- Estima-se que globalmente existam entre 1.7 e 8.4 milhões de crianças com AIJ, a maioria sem diagnóstico.

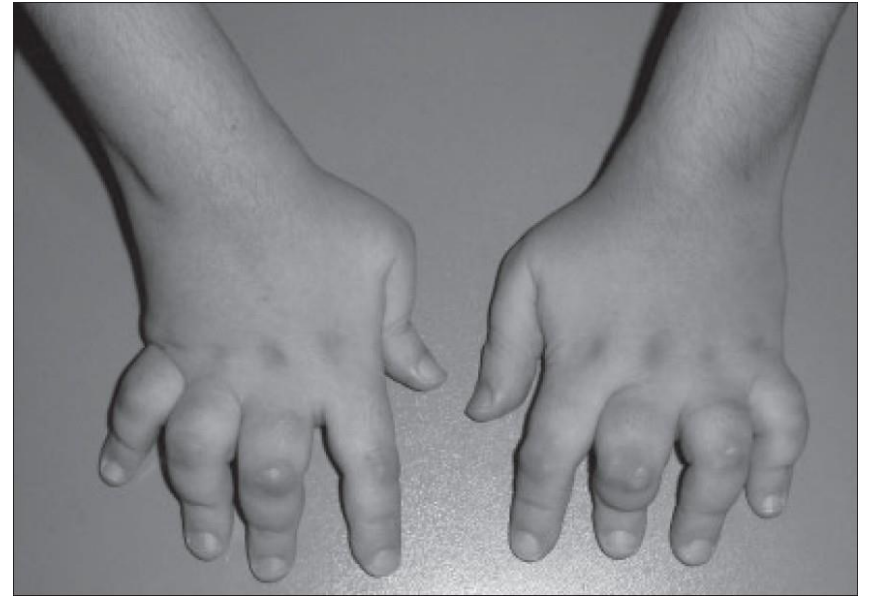
CLASSIFICAÇÃO DA AIJ

Atualmente, os critérios propostos em 1995 pela International League of Associations for Rheumatology (ILAR) definem AIJ como:

- artrite (edema articular ou dor e limitação do movimento articular) em pacientes com menos de 16 anos
- duração de pelo menos 6 semanas, e
- com classificação baseada na evolução da doença nos primeiros 6 meses

CLASSIFICAÇÃO DA AIJ

- Sistêmica- febre, exantema, linfadenomegalia, hepatoespleno, serosite
- Poliarticular com FR negativo- 5 ou mais articulações em 6 meses
- Poliarticular com FR positivo- 5 ou mais articulações em 6 meses
- Oligoarticular- até 4 articulações em 6 meses
- Artrite relacionada a entesite- artrite e entesite, sacroileite e/ou dor lombar inflamatória, HLA B27, uveite aguda, meninos > 6 anos, HF
- Artrite psoriásica- dactilite, onicólise ou nail pitting
- Artrite indiferenciada

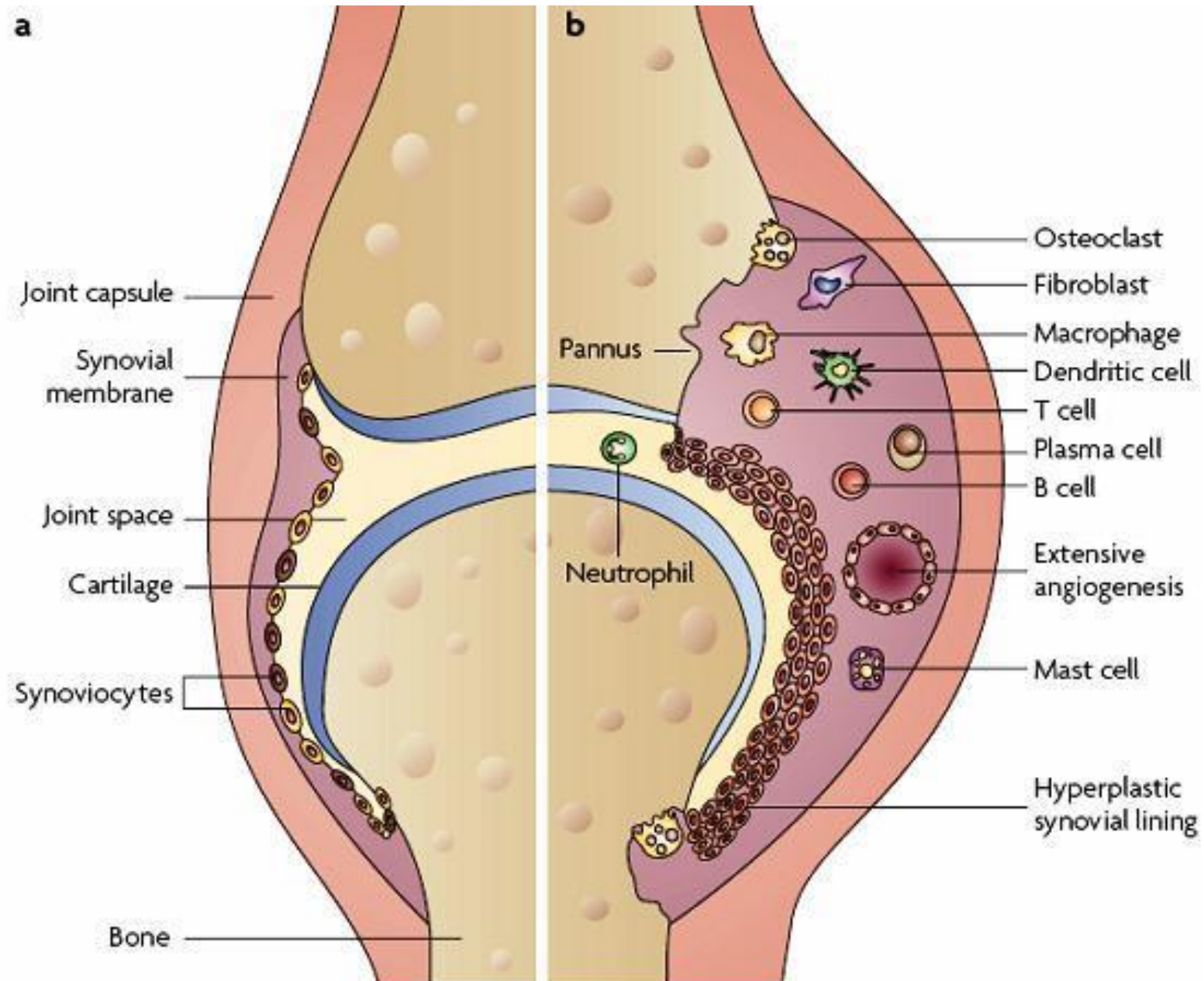


Inflamação nos distúrbios de crescimento da AIJ

- A AIJ se caracteriza por inflamação das membranas sinoviais que liberam citocinas as quais se ligam aos receptores localizados na superfície das células.
- A AIJ habitualmente se associa com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias incluindo o fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6). As alterações do crescimento ocorrem principalmente durante a fase ativa das doenças inflamatórias, enquanto um catch-up no crescimento ocorre durante a remissão ou nas fases silentes.
- A proliferação e maturação de condrócitos na fase de crescimento é prejudicada nas doenças crônicas, conforme mostram estudos experimentais.

Inflamação nos distúrbios de crescimento da AIJ

- O TNF α e a IL-1 β tem a capacidade de afetar diretamente a dinâmica da maturação dos condrócitos na fase de crescimento bem como o crescimento ósseo longitudinal
- Estudos em humanos mostram que crianças com inflamação crônica apresentam alterações no eixo GH-IGF. Os níveis de IGF-I se devem tanto a resistência ao GH pela expressão diminuída de seus receptores quanto a um prejuízo nas vias intracelulares de sinalização (mediados pela ação de TNF α e a IL-1 β). Há evidências que a IL-6 se associa com a redução dos níveis de IGFBP-3
- Citocinas inflamatórias também podem induzir anorexia. Estudos animais sugerem que o TNF α tem um papel fundamental na diminuição da ingestão calórica por sua ação nas vias de regulação do apetite do hipotálamo .



Crescimento

- AIJ -> pode afetar negativamente o crescimento -> Baixa Estatura

- 11% AIJ poliarticular

- 40% AIJ sistêmica

Bozzola et al 2012, Simon et al 2009

- Fatores associados com atraso do crescimento:

- Doença: atividade, gravidade e duração;

- níveis de citocinas séricas;

- infecções frequentes;

- desnutrição primária e secundária;

- os efeitos colaterais do tratamento.

Padeh et al 2011

Crescimento

- O atraso do crescimento está correlacionado com o intervalo de tempo que o indivíduo está sob ação da atividade imunológica (citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF-alfa).
- Citocinas
 - redução da secreção pituitária do GH.
 - atuar diretamente sobre as placas de crescimento dos ossos longos.

Umlawska, Prusek 2010

- Relação inversa entre os níveis de IL-6 X IGF-1 e IGFBP3.
- Interferência na regulação do GHR.

Bozzola et al 2012

Crescimento

- Estudo longitudinal - níveis séricos de IGF-1 e expressão do gene GHR -> atividade da doença é correlacionada com alterações hormonais do eixo hipotálamo-hipófise.
- Controle da doença-> a expressão de RNAm de GHR retorna aos valores normais.
- Aumento na expressão do gene de GHR -> melhoria do eixo GH/IGF-I.
- Condição inflamatória aguda reduzida da AIJ-> aumento de IGF-1.

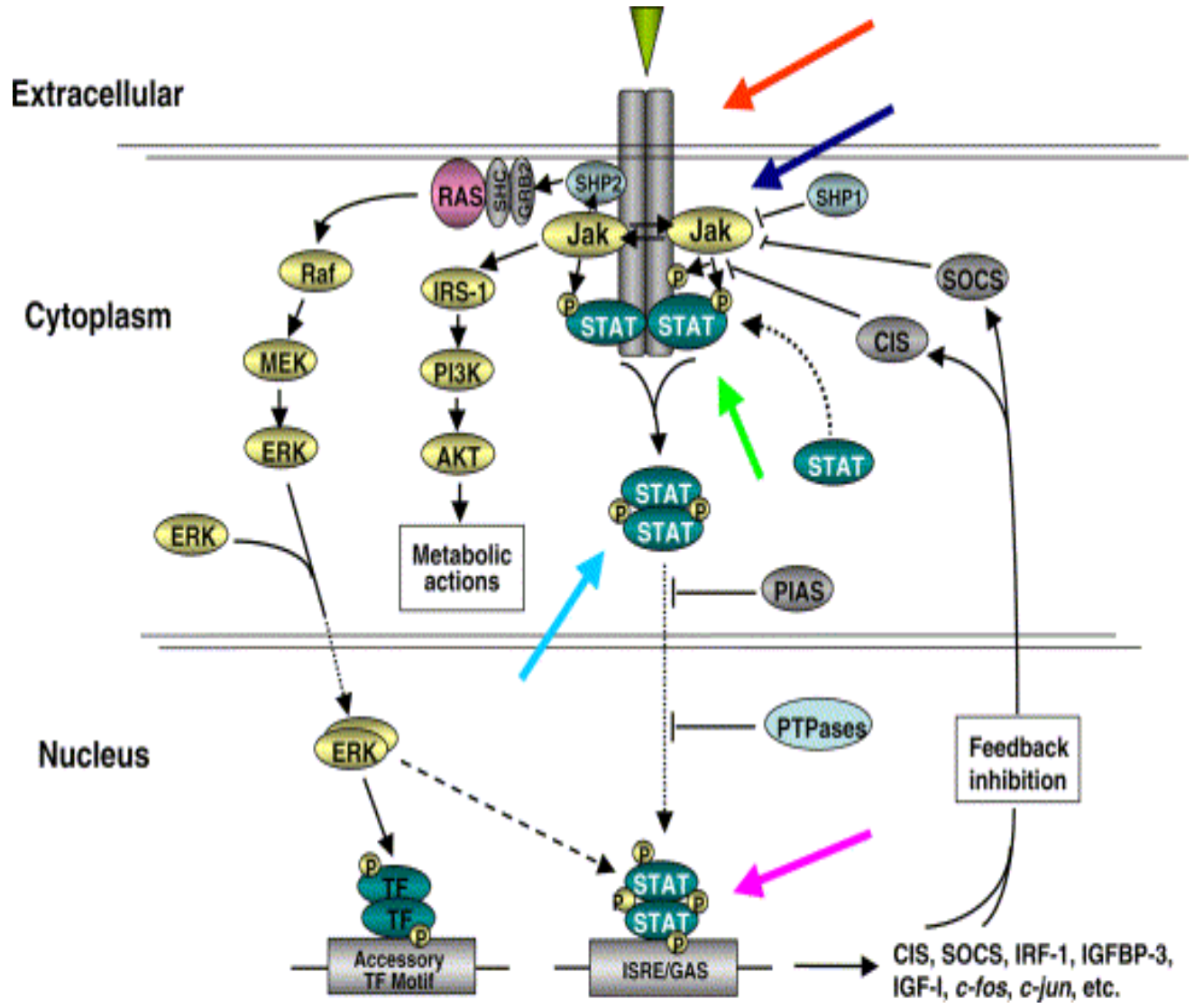
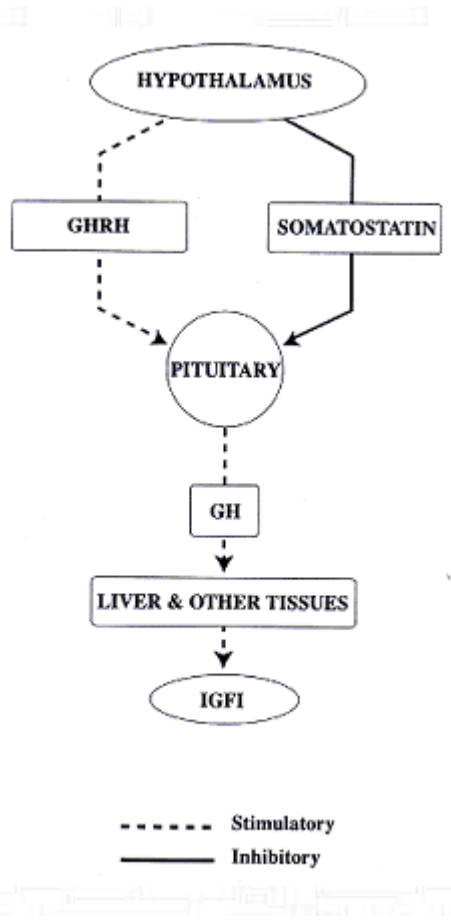
Bozzola et al 2012

- Dosagens longitudinais de GH, IGF-1 e somatostatina.

Denko, Malemud 2005

Crescimento

- O processo inflamatório -> reduz circulação sanguínea nas articulações afetadas-> reduz a oferta de oxigênio e nutrientes às placas de crescimento dos ossos longos.
- Tratamento a longo prazo com corticosteroides em altas doses:
 - estimulam a libertação de somatostatina-> inibe a libertação do GH e IGF-1, diminui a expressão de receptores para GH e IGF-1, e reduz IGFBP3.
 - Pode reduzir a proliferação de condrócitos da placa de crescimento, devido a inibição da expressão de receptores para a GH e IGF-1.
 - Interferem com o desenvolvimento ósseo normal, pelo aumentando nível de proteólise no tecido muscular vizinho.



Maturação Sexual

- A maturação sexual em crianças com AIJ é atrasada.
- Forte correlação entre a atividade da doença e a idade de início da puberdade.
- Nas meninas com AIJ, a menarca ocorre quase dois anos mais tarde do que em crianças saudáveis.
- Nos meninos, a produção de testosterona pelas células de Leydig dos testículos é reduzida, levando a uma puberdade atrasada.
- O atraso puberal é esperado na doença crônica, e está associado com a diminuição da duração e intensidade do estirão, resultando em perda da estatura final.

Bechtold et al 2012

- Maturação sexual em meninos com AIJ
 - Nenhum menino tinha completado a maturação sexual (G5) aos 17 anos de idade.
 - Magnitude do atraso parecia estar relacionada com a gravidade da doença.

Aggarwal et al 2011

Composição Corporal, Osteopenia e Pico de Massa Óssea

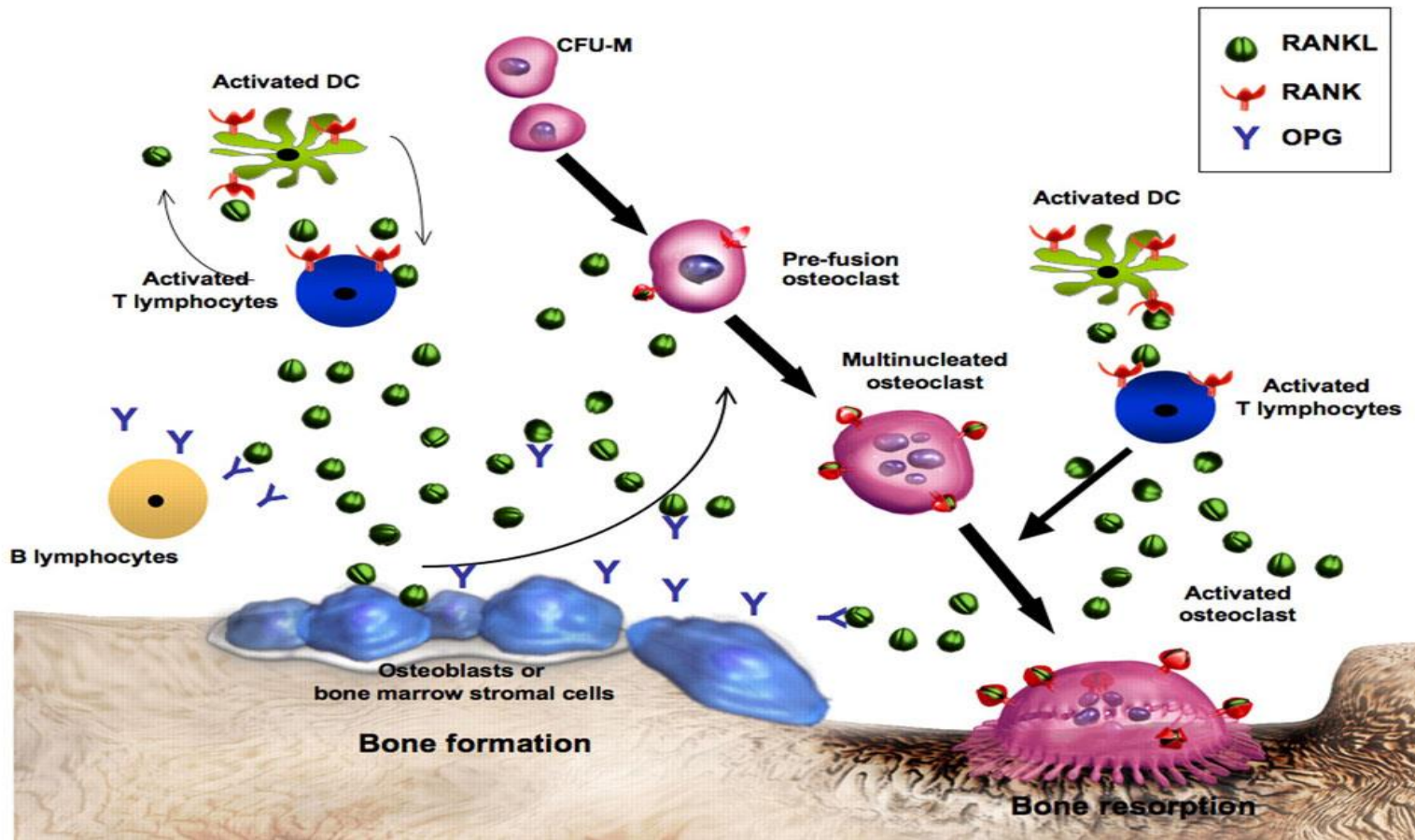
- Crianças -> diminuição da massa muscular e aumento da massa gorda.
- Catabolismo proteico aumentado, induzido por citocinas.
- Redução de apetite, resultante do efeito anorexígeno das citocinas, dor, estado depressivo e distúrbios do sono.
- Desnutrição energético-proteica é observada em 20-40% dos pacientes com AIJ (grau de desnutrição correlacionado com a severidade da doença).

Bechtold, Simon 2014

- A redução da massa óssea pode ser secundária a perda óssea ou uma falha na formação da massa óssea.
- Interação de citocinas inflamatórias e medicações utilizadas no tratamento
- A diminuição da massa muscular e força é um dos principais fatores que contribuem para o déficit de massa óssea.

Composição Corporal, Osteopenia e Pico de Massa Óssea

- Processo inflamatório em AIJ -> diminuição na formação do osso X aumento da reabsorção.
- A osteoporose ocorre mais cedo e é mais grave em pacientes em que a doença começa em uma idade mais precoce.
- Crianças com AIJ tratadas com glicocorticoides apresentavam deficiência de vitamina D.
 - pacientes ficaram durante 1 ano sem tratamento com qualquer terapia, e apresentavam níveis séricos de vit D mais baixos e níveis mais elevados de PTH.
 - apresentavam baixa massa óssea e não atingiam a estatura esperada.
 - os glicocorticoides foram considerados a principal droga que levou a osteoporose.
- Medição da DMO revela ao clínico como está transcorrendo o tratamento do paciente, principalmente após 1 ano de terapia.
 - É recomendado a realização de DMO anualmente nos pacientes com AIJ.



Tratamento: Controle da inflamação

- Um controle adequado das doenças inflamatórias crônicas em pediatria é a chave para prevenir prejuízo no crescimento
 - Anti-inflamatórios podem ter um efeito benéfico no crescimento devido a supressão dos efeitos negativos da inflamação na fase de crescimento e no eixo GH-IGF.
 - As drogas modificadoras de doença (DMARDs), principalmente o metotrexate, são utilizadas para controle da inflamação. Em um estudo, o MTX foi administrado para crianças < 10 anos com forma oligo ou poliarticular da AIJ. Após um ano, o nº de articulações diminuiu pela metade, as taxas de crescimento melhoraram e a altura era maior nos que responderam ao tratamento
- Umlawska W, Prusek-Dudkiewicz A. Arch Med Sci 2010
- Nos últimos anos, a introdução de biológicos (drogas geneticamente modificadas para atuar no sistema imune), tem melhorado muito o manejo de doenças inflamatórias crônicas na infância .

Tratamento: Controle da inflamação

- Biológicos incluem os anti – TNF α , como etanercept, infliximab e adalimumabe. Um estudo de 2006 de *Tynjala et al* analisou o impacto no crescimento utilizando tratamento com TNF α (infliximabe ou etanercept) em 71 pacientes pediátricos com AIJ poliarticular, após 2 anos de uso houve recuperação da VC atribuída a uma VC reduzida antes do início do tratamento e diminuição da atividade inflamatória .

Tynjala P et al. Ann Rheum Dis 2006

- Outro estudo de 2010, acompanhou por 3 anos 594 pacientes com AIJ poliarticular, comparando o efeito do tratamento com etanercept, etanercept associado ao MTX e apenas MTX. Os tratados apenas com etanercepte ou combinado ao MTX apresentaram um significativo incremento nos percentis de A , P e IMC quando comparado aos valores basais, sugerindo um efeito potencialmente benéfico do etanercepte em restaurar o crescimento normal nos pacientes com AIJ.

Marcovecchio M L, Mohn A, Chiarelli F. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012

- Outro biológico usado principalmente nas formas sistêmicas, e o anti-IL-6 chamado tocilizumabe. Um estudo de 2011, analisou o crescimento de 45 crianças com AIJ sistêmica em uso de TCZ por 3 anos com aumento significativo da altura em relação a inicial quando comparada em desvios padrão, principalmente nos expostos a menos dose de corticoide.

Miyamae T et al. Paper present From 18th Pediatric Rheumatology European Society (PReS) Congress Bruges, Belgium. 14-18 September 2011

- Outro estudo de 2015, analisou a VC, níveis de IGF-1 e marcadores do remodelamento ósseo em 112 pacientes com AIJ sistêmica os achados do estudo indicaram que durante o tratamento com tocilizumabe, os pacientes apresentaram um catch-up significativo no crescimento, normalização dos níveis de IGF-1e do balanço da remodelação óssea favorecendo a formação de osso.

Benedetti F et al.. Arthritis Rheumatol 2015

Tratamento com Hormônio do crescimento:

- Um dos principais objetivos para o médico na AIJ é o controle da doença, a fim de permitir o crescimento dentro dos valores de normalidade para o sexo e idade do paciente.
- Se estratégias de tratamento falham para melhorar a velocidade de crescimento, o tratamento com GH parece ser uma opção adequada.

Bechtold et al 2012

- O GH estimula o crescimento, o anabolismo das proteínas, a lipólise e a mineralização óssea.
- Vários ensaios foram conduzidos para determinar se a terapia com GH é eficaz contra os efeitos deletérios da inflamação crônica e a terapia de glicocorticóides.

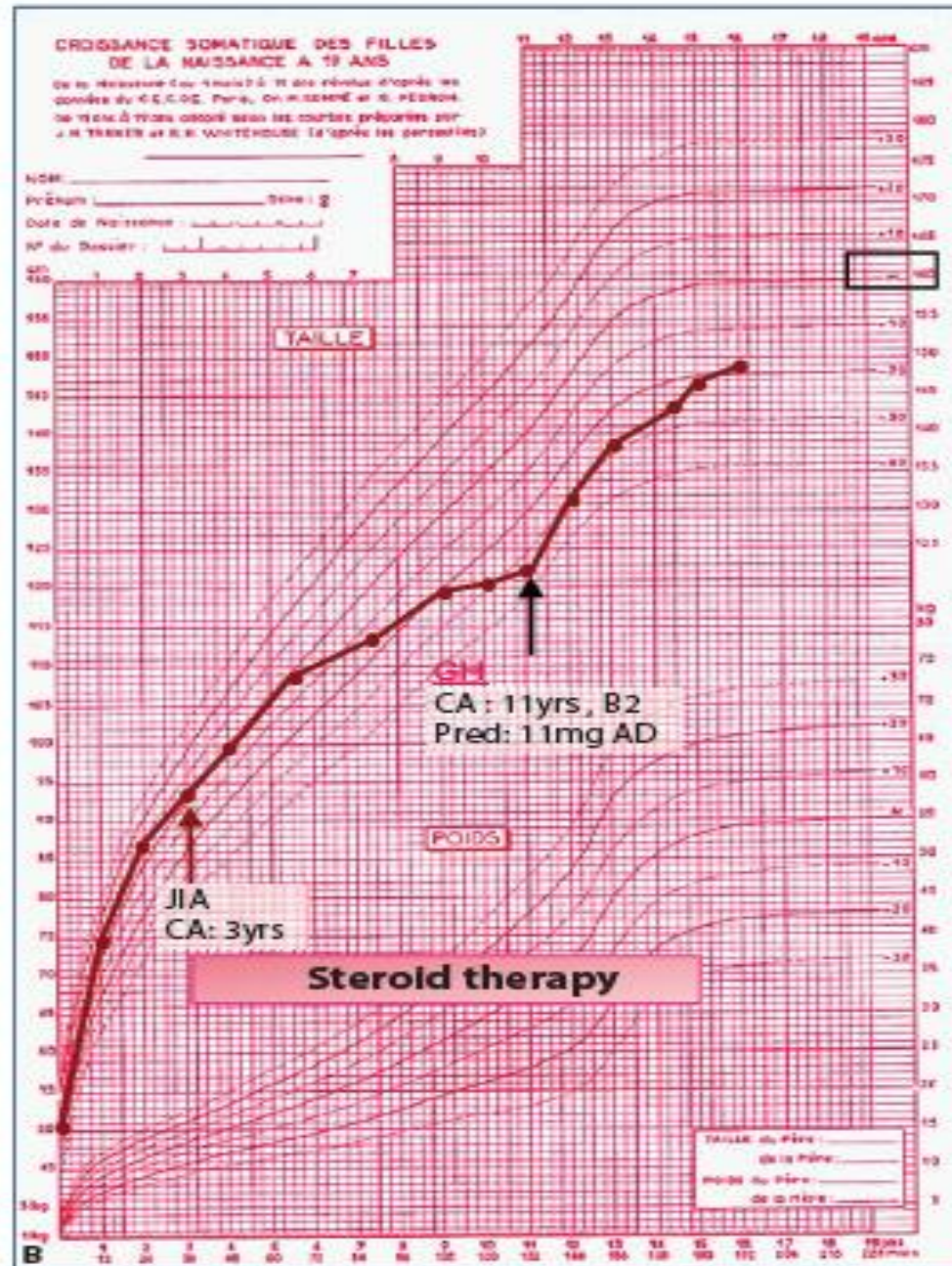
Simon, Bechtold 2009

- Estudos recentes mostram que a terapia com GH evita efeitos deletérios do tratamento com glicocorticóides em altas doses.

Czernichow 2009

Tratamen

- Estudo retrospectivo que houve interrupção do tratamento com GH, foi capaz de aumentar a altura final.
- A sensibilidade ao GH é maior na infância. Na AIJ, observamos que a atividade da doença pode se obter resultados melhores.
- A velocidade de crescimento é dependente da atividade da doença.
- Monitorização cuidadosa durante as recaídas.



crecimento:

altura final e altura em o tratamento com GH, e ativa da doença.

o GH é dependente da atividade da doença -> as iniciais da puberdade. Bechtold et al 2012; Simon et al 2002

o GH é dependente da atividade da doença para avaliar o impacto do tratamento e modular o tratamento em altas doses.

Conclusão

- O atraso de crescimento é um dos maiores problemas em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e pode levar a uma baixa estatura final em graus variáveis, bem como alteração da composição corporal.
- Há muitas evidências que apoiam o papel das citocinas inflamatórias no crescimento anormal de crianças com doenças inflamatórias, pelos efeitos no eixo GH-IGF1 e na placa de crescimento.
- A vigilância do crescimento e do controle da inflamação são fundamentais para o adequado crescimento nesses pacientes
- O diagnóstico precoce do atraso do crescimento possibilita a intervenção no momento adequado, minimizando o prejuízo do crescimento

Obrigado!