

ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ – FACTORI DE RISC ȘI FORME CLINICE STUDIU CAZUISTIC

**Drd. Elena Simona Tucaliuc¹, Dr. C. Ailioaie², Dr. Aurica Rugină²,
Dr. Alina Murgu², Dr. Ileana Ioniuc², Dr. Stela Goția²**

¹*Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr T. Popa”, Iași*

²*Clinica II Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași*

REZUMAT

Obiectivul este de a stabili factorii de risc și prevalența formelor clinice de AJI cu evidențierea dificultăților de încadrare la debut și în evoluție luând în studiu un lot semnificativ de bolnavi (169 cazuri). Formele clinice conturate (în ordinea frecvenței) au fost: oligoarticulară (44, 17%), poliarticulară cu FR negativ (33,13%), entezită (11,24%), sistemică (5,91%), poliarticulară cu FR pozitiv (2,95%) și psoriazică (2,36%). Analiza individualizată a cazuisticii a scos în evidență durata de la debutul real al bolii până la diagnostic, cât și factorii de risc pentru AJI (în ordinea frecvenței): traumatici (9,46%), antecedente familiale pozitive (5,32%) și infecțioși (2,36%). De asemenea, a fost evidențiată posibilitatea transformării unei forme clinice în alta chiar sub tratament adecvat.

Cuvinte cheie: artrita juvenilă idiopatică, factori de risc, forme clinice

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este o boală autoimună heterogenă și multifactorială care înglobează o serie de procese a căror caracteristică comună este artrita inflamatorie. Termenul de “idiopatică” evită vechile denumiri (“cronică”, “reumatoidă”) și reprezintă în același timp recunoașterea faptului că etiologia rămâne necunoscută.

De-a lungul anilor clasificarea AJI a fost destul de confuză, cu diferențe de terminologie între Europa și America de Nord. Sistemul de clasificare convenit la nivel internațional – ILAR (International League of Associations for Rheumatology) care folosește termenul de artrită juvenilă idiopatică a fost un important pas înainte în reumatologia pediatrică. Această clasificare și revizuirile care au urmat (1) au fost create cu scopul de a asigura omogenitate în boală și categorii. Aceste criterii ale AJI încă mai necesită validare și consens și cu siguranță vor fi modificate odată cu descoperirea de noi factori implicați în etiologia acestei boli.

Obiectivul acestui articol este de a stabili factorii de risc și prevalența formelor clinice de AJI cu evidențierea dificultăților de încadrare la debut și în

evoluție luând în studiu un lot semnificativ de bolnavi.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a efectuat o analiză retrospectivă a 169 de copii diagnosticați cu artrită juvenilă idiopatică, conform criteriilor ILAR, în clinica a II-a Pediatrie – Spitalul Clinic de Urgență pentru copii “Sf. Maria” Iași în perioada 1 ianuarie 2004 – 31 decembrie 2008.

A fost alcătuit un protocol de studiu individualizat care a cuprins:

- Anamneza – axată pe factorii de risc și modul de debut al bolii;
- Criterii de încadrare în forme clinice;
- Datele de laborator care contribuie la conturarea formei clinice;
- Manifestările extraarticulare ale AJI;
- Simptome clinice ale unei patologii asociate și modificări de laborator aparținând diverselor forme clinice care pot influența evoluția bolnavului și răspunsul la tratament.

Adresa de corespondență:

Drd. Elena Simona Tucaliuc, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Str. Universității, Nr. 16, Iași
e-mail: etucaliuc@yahoo.com

REZULTATE ȘI DISCUȚII

AJI a fost mai frecventă la băieți (56,8%), fetele fiind afectate în proporție de 43,19% cu un raport F/B de 0,76. Majoritatea bolnavilor au provenit din mediul rural (64,5%) față de 35,5% - mediul urban.

Durata de debut real al bolii, până la diagnosticul de AJI a fost de 2 ani iar durata medie de supraveghere clinică a fost de 4,5 ani (1-10 ani).

Frecvența factorilor de risc implicați în etiologia AJI în diverse forme clinice este prezentată în tabelul 1 alături de distribuția pe sexe, prezența anticorpilor antinucleari (ANA) și a HLA –B27.

Subtipul clinic cel mai frecvent întâlnit a fost *AJI oligoarticulară* (44,37%). Evoluția către forma extensivă a fost înregistrată la 8% din grupul copiilor cu oligoartrită, respectiv 3,55% din totalul pacienților diagnosticați cu AJI; extinderea la peste 4 articulații s-a produs în primii 2 ani de la debut, sub tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene. Forma persistentă a avut o incidență crescută la sexul masculin, spre deosebire de forma extensivă unde predomină sexul feminin (Tabelul 1).

Etiopatogenia rămâne obscură; pot exista multiple cauze sau poate exista un singur vector patogen responsabil de variatele forme clinice ale AJI, sub influența tiparului genetic de răspuns al individului (2). În acest subtip clinic s-au înregistrat antecedente de traumatisme (10,66%) și infecții respiratorii recidivante (Tabelul 1).

Articulațiile cel mai frecvent afectate în această formă clinică a AJI au fost: articulația genunchiului (62,31%), a gleznei (44,90%) urmată de articulațiile mici ale mâinii (17,39%) în forma extensivă (Figura 2).

Clasic, în *AJI poliarticulară cu FR pozitiv* au fost afectate cu preponderență articulațiile mici ale mâinii (80%), fiind urmate de afectarea articulației pumnului (60%) în procente apropiate de cele din literatură (Figura 2). Vârsta de debut în această formă clinică a fost în copilăria târzie, uneori chiar în adolescență (11-16 ani) (Figura 1).

Deși în *AJI poliarticulară cu FR negativ* vârsta de debut este una bifazică, 2-5 ani sau 6-12 ani (1), studiul de față a evidențiat că 54,23% din totalul pacienților diagnosticați cu această subtip de boală a fost reprezentat de copiii care se încadrează în

Tabelul 1. Prevalența formelor clinice și a factorilor de risc în AJI

Formă clinică	n (%)	F/B	Factori de risc			ANA pozitiv	HLA-B27 pozitiv
			AFP	Traumatici	Infecțioși **		
Oligoarticulară							
Persistentă	69 (40,82)	27/42	5,33%	10,66%	5,33%	1,44%	-
Extensivă	6 (3,55)	5/1					
Poliarticulară cu FR pozitiv	5 (2,95)	3/2	-	-	-	-	-
Poliarticulară cu FR negativ	56 (33,13)	24/32	-	14,28%	-	3,57%	10,71%
Sistemică	10 (5,91)	5/5	-	-	-	10%	-
Entezită	19 (11,24)	9/10	15,78%	-	-		10,52%
Artrita psoriazică	4 (2,36)	2/2	50%	-	-		-
Total	169 (100)	75/94					

AFP – antecedente familiale pozitive pentru AJI; **infecții frecvente predominant respiratorii la vârstă mică

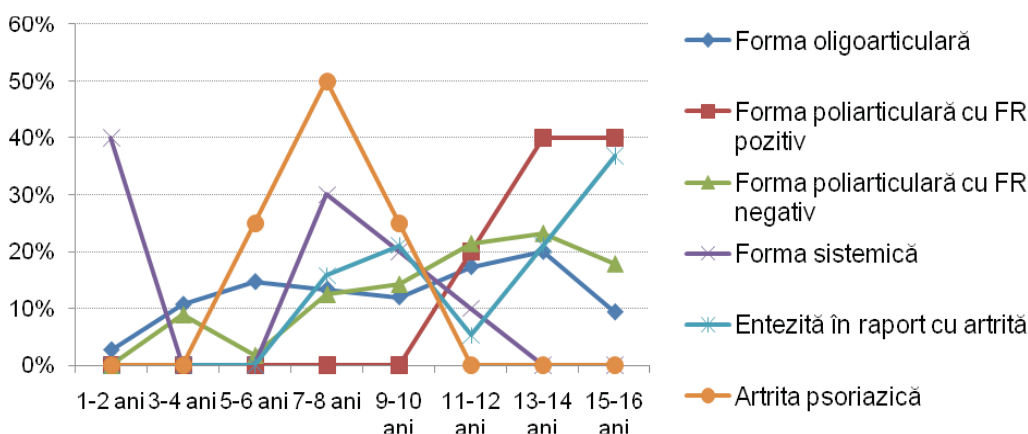


Figura 1. Vârsta la debut pe forme clinice de boală

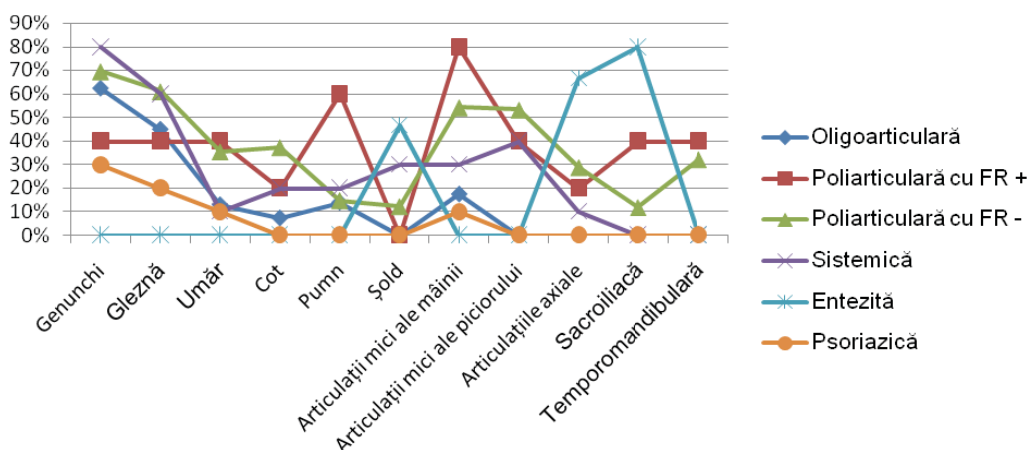


Figura 2. Afectarea articulară în AJI pe forme clinice

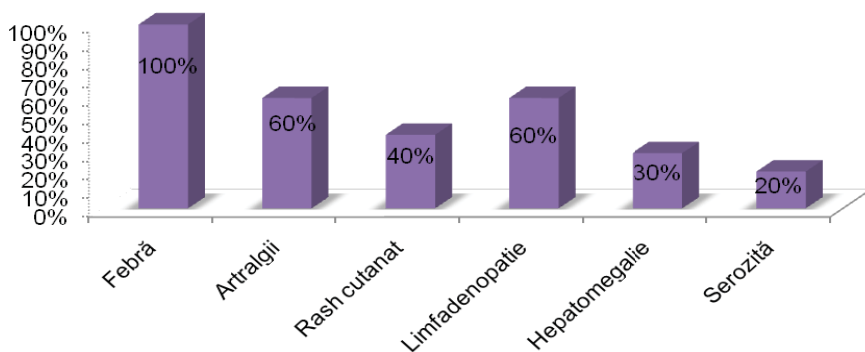


Figura 3. AJI sistemică – particularități de debut

grupa de vârstă 6-12 ani urmată de cei cu vârsta cuprinsă între 12-16 ani (35,6%) (Figura 1). Este cunoscut că în AJI orice articulație poate fi afectată, cel mai frecvent fiind implicate articulațiile mari (3), dar există cazuri cu debut poliarticular în care sunt afectate articulațiile mici de la nivelul mâinii și piciorului (4). Conform datelor obținute reiese că cel mai frecvent a fost afectată articulația genunchiului (69,49%) și a gleznei (61,01%), urmată de afectarea articulațiilor mici de la nivelul mâinii (54,23%) (Figura 2).

AJI forma sistemică (10 cazuri), a avut o evoluție severă spre forma poliarticulară în primul an de la debut (4 cazuri). Afectarea pe sexe a fost egală (5 fete și 5 băieți), dar evoluția spre afectarea poliarticulară a predominat la sexul feminin (F/B – 3/1). Factorul reumatoid a fost negativ în toate cazurile. Artralgiile au fost asociate cu mialgiile cu aspect difuz (4 cazuri); au predominat la nivelul cotului și au asociat dureri în musculatura paravertebrală (5 cazuri). Localizarea cea mai frecventă a artritei a fost la nivelul genunchiului (80%); în evoluție a afectat glezna (60%), articulațiile mici de la nivelul piciorului (40%) (Figura 2). Debutul

atipic al formei sistemice ar putea fi incriminat în explicarea unei frecvențe reduse în lotul nostru (Tabelul 1). Simptomele sistemice (în ordinea frecvenței) au fost: febra, rash-ul cutanat, limfadenopatiile, splenomegalia, hepatomegalia, artrita și serozitele extraarticulare (pleurezie, pericardită) (Figura 3). Majoritatea pacienților care au îndeplinit criteriile ILAR pentru *artrita psoriazică* au avut un debut tardiv (9-11 ani) (Figura 1) cu afectare oligoarticulară asimetrică la nivelul articulațiilor mari (Figura 2).

Forma clinică *entezită în raport cu artrita* s-a manifestat prin sensibilitatea articulației sacroiliace (80%) și durerea de tip inflamator a coloanei vertebrale (66,6%) (Figura 2). Din totalul copiilor diagnosticați cu această formă 15,78% aveau istoric familial cu spondilartropatie HLA-B27 pozitivă (Tabelul 1) și 10,52% dintre aceste cazuri au fost HLA-B27 pozitivi.

Frecvența factorului reumatoid în AJI (5,32%) a fost apropiată de cea raportată de alți autori 5% (5), spre deosebire de cea a anticorpilor antinucleari care este mult mai redusă (2,36%) comparativ cu alte rezultate publicate (Tabelul 2). Atât FR cât și

ANA nu s-au corelat nici cu gradul de severitate al bolii nici cu prezența uveitei cronice.

Rezultatele acestei analize retrospective ilustrează câteva diferențe cu privire la caracteristicile clinice și serologice ale lotului nostru comparativ cu datele din literatură (Tabelul 2). Se observă o incidență mult mai mare a formei poliarticulare cu FR negativ (33,13%) și a formei oligoarticulare (44,37%). Deasemenea se observă o incidență semnificativ redusă a formei sistemice (5,91%) și a prezenței anticorpilor antinucleari (2,36%).

Evoluția sub tratament adaptat formelor clinice prezintă o mare variabilitate și se raportează în funcție de forma clinică (11). În lotul studiat fiecare formă clinică s-a particularizat printr-o anumită frecvență a complicațiilor (Figura 4.) Tulburările psiho-comportamentale au avut o incidență crescută la copiii din grupurile cu poliartrită cu FR negativ (17,33%) și entezită (15,78%). Examenul psihologic la acești copii relevă introversie, imaturitate psiho-emoțională, toleranță scăzută la frustrare, carență afectivă și dificultăți de adaptare socio-familială, recomandându-se consiliere psihologică. Retardul creșterii este o complicație frecventă a formei sistemice (30%) datorată malnutriției cronice, factorilor inflamatori și a leziunilor osteoarticulare.

CONCLUZII

Formele clinice conturate (în ordinea frecvenței) au fost: oligoarticulată (44,37%), poliarticulată cu FR negativ (33,13%), entezită (11,24%), sistemică (5,91%), poliarticulată cu FR pozitiv (2,95%) și psoriazică (2,36%) cu valori procentuale apropiate de cele ale altor studii, cu excepția formei poliarticulare cu FR negativ în care frecvența este mai mare; un studiu genetic aprofundat ar fi fost benefic pentru încadrarea în forme clinice.

Impactul prognostic al tratamentului antiinflamator a fost imprezvizibil; forma oligoarticulată a avut un risc de evoluție extensivă de aproximativ 8%, iar în forma sistemică s-au înregistrat evoluții spre forma poliarticulată la 40% din cazuri.

Markerii imunologici, recomandați clasic în practică, FR și ANA, nu s-au corelat nici cu gradul de severitate al bolii nici cu prezența uveitei cronice. Tratamentul antiinflamator adaptat formelor clinice de AJI nu a influențat apariția complicațiilor de tip uveită și tulburări de creștere. Tulburările comportamentale s-au înregistrat în formele cu evoluție severă la copiii cu probleme socio-economice.

Tabelul 2. Date epidemiologice comparative pentru frecvența diverselor forme clinice

Forme clinice AJI	Lot personal	Norvegia (6)	Spania (7)	Turcia (8)	Anglia (9)	Franța (10)
Oligoarticulată (%)	44,37	27,3	37,6	41	43,7	41,6
Poliarticulată cu FR + (%)	2,95	2,9	1,6	3,2	5,2	2,17
Poliarticulată cu FR - (%)	33,13	25,8	22,4	20,3	19,5	16,53
Sistemică (%)	5,91	17,4	14,4	14,5	14,7	14,5
Entezită (%)	11,24	6,3	7,2	18,9	6,9	16,6
Psoriazică (%)	2,36	4,6	1,6	2,1	7,5	4,34
Artrite nediferențiate (%)	-	15,6	15,2	-	2	4,1
F/B	73/96	118/54	85/40	94/102	384/188	29/17
ANA + (%)	2,36	41,2	53,6	14,2	33	52

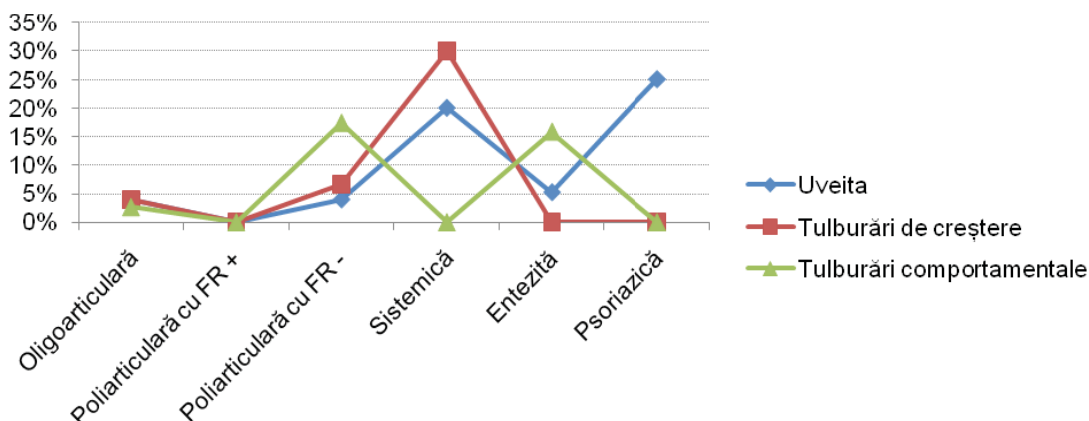


Figura 4. Frecvența complicațiilor pe forme clinice

Juvenile idiopathic arthritis – risk factors and clinical forms

Elena Simona Tucaliuc, MD¹; C. Ailioaie, MD²; Aurica Rugină, MD²;
Alina Murgu, MD²; Ileana Ioniuc, MD²; Stela Goția, MD, PhD²

¹“Gr.T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi

²2nd Clinic of Pediatrics, “St. Mary” Emergency Clinical Hospital for Children, Iasi

ABSTRACT

The aim of this article is to determine the JIA's risk factors and the prevalence of clinical forms, pointing out the difficulties of situating them at onset as well as in evolution taking into consideration a significant number of patients (169 cases). The outlined clinical forms (in order of frequency) were: oligoarthritis (44, 17%), RF-negative polyarthritis (33.13%), enthesitis (11.24%), systemic arthritis (5.91%), RF-positive polyarthritis (2, 95%) and psoriatic arthritis (2.36%), with the percentage values close to those of other studies, except the RF-negative polyarthritis subtype in which the frequency is higher. Individualized analysis of cases revealed real time from onset of disease to diagnosis and risk factors for JIA (in order of frequency): traumatic (9,46%), positive family history (5,32%) and infections (2,35%). Also, it emphasized the possibility of transforming a clinical form to another even under adequate treatment.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, risk factors, clinical forms

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous autoimmune and multifactorial disease which embodies a series of processes whose common feature is inflammatory arthritis. The term “idiopathic” avoids the old names (“chronic”, “rheumatoid”) and at the same time acknowledges that its etiology remains unknown.

Over the years the JIA's classification has been quite confusing, having different terminologies specific both to Europe and North America. The usage of the term “juvenile idiopathic arthritis” by International League of Associations for Rheumatology (ILAR) meant an important step forward in pediatric rheumatology. This classification and the revisions that followed (1) had the purpose to ensure homogeneity in disease and categories. These JIA's criteria still require validation and consensus and for certainty will be changed once with the discovery of new factors involved in the etiology of this disease.

The aim of this article is to determine the JIA's risk factors and the prevalence of clinical forms, pointing out the difficulties of situating them at the beginning as well as in evolution taking into consideration a significant number of patients.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective analysis was performed over 169 children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis, according to ILAR's criteria, in the 2nd Pediatric Clinic – at the Emergency Hospital “Sf. Maria” Iasi during 1st of January 2004 and 31st of December 2008. It was made a protocol of individualized study which included:

- The anamnesis- based on the risk factors and on the way the disease started;
- Admission criteria to clinical forms;
- Laboratory data that contribute to the outlining of clinical forms;
- The JIA's extraarticular manifestations;
- Clinical symptoms of an associated pathology and laboratory changes belonging to different clinical forms which may influence the patient's evolution and the response to the treatment.

RESULTS AND DISCUSSION

JIA was more common in the boys' case (56,8%), girls being affected in a 43,19% rate with a F/M ratio of 0,76. Most of the patients were from rural areas (64,5%) compared to 35,5% – urban areas.

The period of time from the real setting out of the disease to diagnosis was for 2 years and the approximate time of clinical observation was for 4-5 years (1-10 years).

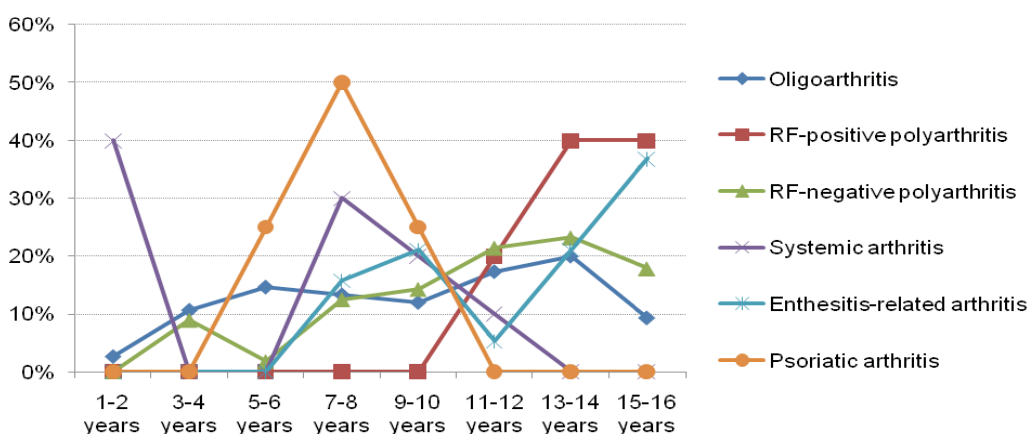
The frequency of risk factors involved in the JIA's etiology in various clinical forms, is shown in the table 1 along with sex distribution, antinuclear antibodies (ANA) and HLA-B27 presence.

Oligoarthritis was the most frequent clinical subtype (44,37%). The evolution to the extensive form was registered on 8% of children with oligoarthritis, respectively on 3,55% of all patients diagnosed with JIA; extension to more than 4 joints occurred in the first 2 years after the onset, under the treatment with NSAIDs. Persistent oligoarthritis had a higher incidence in males case, unlike females who were dominated by extensive oligoarthritis.

Table 1. JIA clinical forms and risk factors prevalence

Clinical form	n (%)	F/M	Risk factors			ANA positive	HLA-B27 positive
			PFH	Traumatic	Infectious **		
Oligoarthritis persistence	69 (40,82)	27/42	5,33%	10,66%	5,33%	1,44%	-
extensive	6 (3,55)	5/1	-	-	-	-	-
RF-positive polyarthritis	5 (2,95)	3/2	-	-	-	-	-
RF-negative polyarthritis	56 (33,13)	24/32	-	14,28%	-	3,57%	10,71%
Systemic arthritis	10 (5,91)	5/5	-	-	-	10%	-
Enthesitis-related arthritis	19 (11,24)	9/10	15,78%	-	-	-	10,52%
Psoriatic arthritis	4 (2,36)	2/2	50%	-	-	-	-
Total	169 (100)	75/94					

PFH – positive family history for JIA; ** Frequent infections predominantly respiratory at early age.

**Figure 1.** Age onset on the clinical forms of disease

thritis (Table 1). Etiopathogenesis remains obscure; there may be multiple causes or may be one pathogenic vector responsible for JIA's various clinical forms, under the influence of genetic pattern of the individual (2). In this subtype were recorded the antecedents of trauma (10,66%) and recurrent respiratory infections (Table 1).

The most affected joints in this clinical form of JIA were: the knee (62,31%), the ankle (44,90%) and followed in extensive form by small joints of the hand (17,39%) (Figure 2).

As usual, in *RF-positive polyarthritis* was mainly affected small joints of the hand (80%), followed by the wrist (60%) in percentages close to those in literature (Figure 2). The approximate age when this clinical form started was in late childhood, sometimes even in adolescence (11-16 years) (Figure 1).

Although the age at onset in *RF-negative polyarthritis* is biphasic (2-5 years or 6-12 years) (1), this study has shown that 54,23% of all patients diagnosed with this subtype is represented by chil-

dren under the age of 6-12 years followed by those with the age between 12-16 years (35,6%) (Figure 1). It is known that any joint can be affected in JIA, most often being involved the larger ones (3), but there are cases with polyarthritis at onset where smaller joints of the hand and foot are affected (4). According to the obtained data resulted that knee (69,49%) and ankle joints (61,01%) were most frequently affected, followed by the smaller ones of the hand (54,23%) (Figure 2).

The *JIA's systemic* subtype (10 cases) in the first year of the onset, suffered a severe evolution to polyarthritis (4 cases). Sex ratio was equal (5 girls and 5 boys), but the progress to polyarthritis predominated over women (F/M – 3/1). Rheumatoid factor was negative in all cases. Joint pains were associated with diffuse myalgia (4 cases); they exceeded around the elbow but also paravertebral muscles pain was associated with it (5 cases). Usually, arthritis location was at the knee level (80%); in evolution it affected the ankle (60%) and small joints of the foot (40%) (Figure 2). The atypical onset of

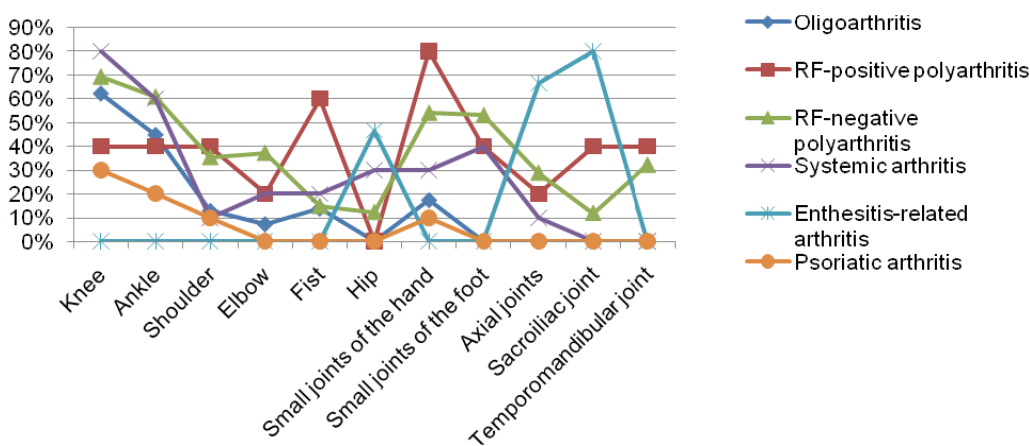


Figure 2. Affected joints in JIA subtypes

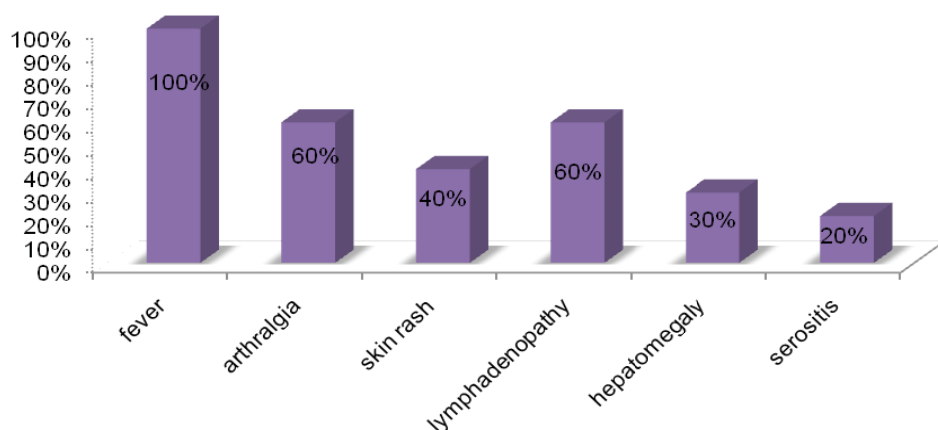


Figure 3. JIA systemic subtype – features at onset

the systemic subtype could be incriminated in explaining a lower frequency in our study. The systemic symptoms (in order of frequency) were: fever, skin rash, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, arthritis and extraarticular serositis (pleuritis, pericarditis) (Figure 3).

The majority of patients who accomplished the ILAR’s criteria for *psoriatic arthritis* had a late onset (9-11 years) (Figure 1) with asymmetric oligoarticular involvement in the larger joints (Figure 2).

Enthesitis subtype manifested through the sensibility of the sacroiliac joint (80%) and spine inflammatory pain (66,6%) (Figure 2). 15,78% of children diagnosed with this subtype had a family history of positive HLA-B27 spondyloarthropathy (Table 1) and 10,52% of these cases were HLA-B27 positive.

In JIA, the rheumatoid factor (RF) frequency (5,32%) was much closed to that reported by other authors 5% (5), unlike antinuclear antibodies which were much lower (2,36%) compared with the other

published results (Table 2). Both RF and ANA were not correlated neither with the severity of disease nor with the presence of chronic uveitis.

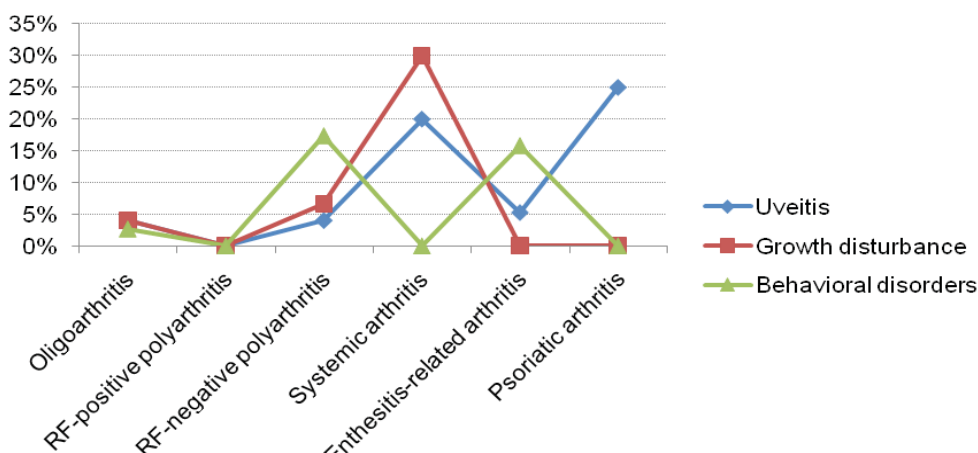
The results of this retrospective analysis shows some differences regarding the clinical and serological features of our group compared with the literature data (Table 2). There is a higher incidence of RF negative polyarthritis (33,13%) and oligoarthritis (44,37%) subtypes. It is also observed a significantly reduced incidence of systemic subtype (5,91%) and antinuclear antibody (2,36%).

The evolution under treatment adapted to clinical forms has a great variability. In the studied group each clinical form was singularized with a certain frequency of complications (Figure 4.)

Psycho-behavioral disorders had a higher incidence on children with RF-negative polyarthritis (17,33%) and enthesitis (15,78%). The psychological examination of these children reveals introversion, psycho-emotional immaturity, low tolerance to frustration, emotional weakness and difficulty in social and family adaptation; it is recommended

Table 2. Comparative epidemiological data for various clinical forms frequency

JIA clinical forms	Personal group	Norway (6)	Spain (7)	Turkey (8)	England (9)	France (10)
Oligoarthritis (%)	44,37	27,3	37,6	41	43,7	41,6
RF-positive polyarthritis (%)	2,95	2,9	1,6	3,2	5,2	2,17
RF-negative polyarthritis (%)	33,13	25,8	22,4	20,3	19,5	16,53
Systemic arthritis (%)	5,91	17,4	14,4	14,5	14,7	14,5
Enthesitis-related arthritis (%)	11,24	6,3	7,2	18,9	6,9	16,6
Psoriatic arthritis (%)	2,36	4,6	1,6	2,1	7,5	4,34
undifferentiated arthritis (%)	-	15,6	15,2	-	2	4,1
F/M	73/96	118/54	85/40	94/102	384/188	29/17
ANA + (%)	2,36	41,2	53,6	14,2	33	52

**Figure 4.** Complications frequency in JIA clinical forms

psychological counseling. The growth retard is a common complication of the systemic subtype (30%) due to chronic malnutrition, inflammatory factors and osteoarticular lesions.

CONCLUSIONS

The outlined clinical forms (in order of frequency) were: oligoarthritis (44, 17%), RF-negative polyarthritis (33,13), enthesitis (11,24%), systemic arthritis (5,91%), RF-positive polyarthritis (2,95%) and psoriatic arthritis (2,36%), with the percentage values close to those of other studies, except the RF-negative polyarthritis subtype in which the frequency is higher; an elaborated genetic study would

be beneficial for compliance with the clinical forms. The prognostic impact of anti-inflammatory treatment was unpredictable; oligoarthritis subtype had an extensive risk of evolution at about 8%; in systemic subtype 40% of patients were diagnosed with developed polyarthritis in evolution. The immunological markers classic indicated in practice, FR and ANA, did not correlate neither with the disease severity nor with the presence of chronic uveitis. The antiinflammatory treatment adapted to JIA's clinical forms did not favour the appearance of complications like: uveitis and growth disturbance. Behavioral disorders were detected in severe forms of evolution on children with socio-economic problems.

REFERENCES

- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767-78.
- JD Phelan, SD Thompson and DN Glass. Susceptibility to JRA/JIA: complementing general autoimmune and arthritis traits. *Genes Immun.* 2006; 7(1): 1-10.
- Hahn YS, Kim JG. A clinical study on pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Korean Pediatr Soc* 1995; 38: 386-96.
- Hahn YS, Park JS, Kim JG. A clinical study on polyarticular juvenile arthritis: III. Polyarticular type. *J Korean Rheum Assoc* 1997; 4: 70-81.
- Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5th ed.: Cassidy JT., Petty RE (Eds) W. B. Sanders Company, 2005; p:206-260.
- Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: A ten-year retrospective study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1998; 16: 99-101.
- Thomas E, Barrett JH, Donn RP et al. Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:1496-1503.
- Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(1):111-6.
- Krumrey-Langkammerer M, Hafner R. Evaluation of ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 2544 - 7.
- Elisabeth Solau-Gervais, Caroline Robin, Catherine Gambert et al. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Joint Bone Spine.* 2010; 77: 47-49.
- Chkirate B., Aitouamar H., Bentahila A., Rouichi A., Belhadi Mouhid A., „Actualités dans les rhumatismes inflammatoires de l'enfant”. *Rev Maghr Pediatr.* 2001; XI: p.3-8.