

# POLIARTRITA REUMATOIDA

Dr Simona Caraiola

2023

# DEFINITIE

- boala inflamatorie sistematica de etiologie necunoscuta ce afecteaza in principal articulatiile
- caracteristic - inflamatie cronica infiltrativ-proliferativa a sinovialei articulare

# EPIDEMIOLOGIE

- Prevalenta 0.3-2%
- Incidenta 0.9-1.5 la mia de locuitori pe an
- Debut la orice varsta, dar tipic decada 4-5→5-7
- Sex ratio F/M=2-3/1

# ETIOLOGIE

- factori hormonal
- factori genetici
- factori de mediu
  - fumatul
  - infectiile
  - factori ocupationali

# FACTORII HORMONALI

- sex ratio F/B=2-3/1
- scaderea activitatii in timpul sarcinii la 1/3 cazuri
- Estrogenii
  - stimuleaza sistemul imun
  - inhiba LT supresor
  - stimuleaza LTh1
  - pe sinoviocite si LT cu memorie exista receptori pt estrogeni
- PR la B
  - debut la varste > F
  - serologie intens pozitiva(FR, ac. antiCCP)
  - mai ales la cei cu titru scazut testosteron

# FACTORII GENETICI

- existenta familiilor cu PR → predispozitie genetica?
- asociere cu HLA DR4 0401, 0404, 0101,1402
- de fapt asociere cu epitop in a 3-a regiune hipervariabila lant  $\beta$  HLA DR = "shared epitop"
- polimorfism pt promoter TNF $\alpha$

# FACTORII DE MEDIU

- FUMATUL

- factor risc independent mai ales la cei cu “shared epitop”
- conteaza durata si nu nr tigari/zi
- fumatul activeaza peptidil-arginin-deiminaza → citrulinare proteine
- severitate mai mare a bolii

- INFECTII

- bacteriene (Porphyromonas gingivalis)
- virale (EBV)

- OCUPATIONALI: expunere siliciu/azbest, lucratori in lemn, electricieni

# PATOGENIE

- 2 ZONE INTENS "ACTIVE"
  - SINOVIALA
  - CAVITATEA ARTICULARA(LICHID SINOVIAL)



# PARTICIPANTII

- CELULE

- sinoviocite A(macrofag-like) si B(fibroblast-like)
- celule prezentatoare de Ag(macrofage, cel. dendritice)
- LTh1
- LB, plasmocite → sinteza FR, ac. anti CCP
- celule endoteliale vasculare
- PMN

- SISTEME BIOLOGICE UMORALE

- complement
- citokine, Ig, proteinaze, fact. crestere
- fact. coagulare/fibrinoliza
- produse degradare ac. arahidonic

# SINOVIALA(I)

- NEOANGIOGENEZA

- transudare lichide
- Li trec in sinovie/PMN trec in lichidul articular
- dezechilibru factori angiogenetici/inhibitori angiogeneza
- in paralel creste expresia moleculelor de adeziune

- MIGRARE CELULARA

- in paralel celulele endoteliale stimulate de TNF, IL1,IL6→ cresc productia molec adeziune(ICAM1, VCAM, P selectine, E selectine)→favorizeaza migrare PMN si Li

# SINOVIALA(II)

- luni de evolutie



- proliferare celule sinoviale=panus
- dispozitie pericapilara a limfocitelor
- in sinovie - macrofage, celule gigante si rare mastocite



- apare fibroblast → fibroza si ankiloza

# DISTRUCTIA CARTILAJ SI OS SUBCONDRALE

- distructia cartilaj
  - invazie directa celule sinoviale
  - actiune MMP, complement
- distructia os subcondral
  - dezechilibru **osteoresorbție**/osteoformare

# CASCADA CITOKINELOR

- PROINFLAMATORII

- TNF $\alpha$
- GM-CSF
- IL15
- IL17
- IL18
- IL13
- M-CSF
- IL7
- IL2
- IFN $\gamma$ ...

- ANTIINFLAMATORII

- TGF $\beta$
- IL4
- IL10

# TNF $\alpha$

- principala citokina implicata in proliferarea sinovialei
- actioneaza sinergic cu IL1
- interfera activitatea LT reglator
- stimuleaza proliferarea LT
- stimuleaza proliferarea si diferentierea LB
- interfera sist RANK/RANKL/osteoprotegerina  $\rightarrow$  stimuleaza osteoclast  $\rightarrow$  osteoporoza
- induce
  - sinteza GM-CSF
  - expresia moleculelor de adeziune
  - expresia colagenazelor(MMP3)

# TGF $\beta$

- sintetizat de fibroblasti
- “citokina reparatorie”
- protejeaza cartilajul de actiunea IL1
- inhiba secretia TNF $\alpha$
- inhiba activarea si proliferarea LT si LB
- scade sinteza MMP

# EFECTE BIOLOGICE CITOKINE

- inflamatia sinovialei
- proliferarea sinovialei
- lezarea osului si cartilajului
- manifestari sistemice



# CASCADA MMP

- sintetizate de sinoviocite
- reprezentanti: colagenaza, stromelizina(MMP3), gelatinaza, elastaza
- rol: distructia colagenului mai ales tip IV(membrana bazala)→permit ulterior accesul la cartilaj si os subcondral

# CAVITATEA ARTICULARA

- **ROL PRINCIPAL PMN**

- sinteza de mieloperoxidaza, lizozim, elastaza, colagenaze, acid hidrolaza, IL1, MMP

- rezultatul activitatii

- produși de degradare acid arahidonic

- radicali liberi de oxigen

# MODALITATI DE DEBUT

- **gradual(insidios)=poliartrita reumatoida “clasica”**
- acut poliarticular
- monoarticular
- “ reumatism palindromic”

# Poliartrita reumatoida "clasica"

- debut insidios – saptamani-luni
- redoare matinala minute-ore
- artrite simetrice RCC, MCF, IFP, MTF
- mai rar: cot, genunchi, glezna, umar

# Poliartrita “acuta”

- pana la 1/3 dintre cazuri
- mai frecv la varstnici
- debut acut
- poliartrita umar, cot, RCC, sold, genunchi, glezna
- dg diferential cu RS3PE syndrome – sinovita simetrica seronegativa remitiva cu “pitting” edem

## Alte modalitati debut

- **“reumatism palindromic”**
  - **mono/poliartrita** acuta articulatii mari cu durata ore-zile remise spontan
  - fara artrite intre “atacuri”
  - recurenta: saptamani-luni
- **monoartrita**
  - rar acuta
  - persistenta umar/sold
  - saptamani-artrita genunchi/glezna/pumn

# MANIFESTARI CLINICE

- generale: astenie, mialgii, scadere ponderala, febra/subfebra
- articulare – **sinoviala**, dar si burse, tendoane, alte structuri periarticulare
- extraarticulare

# ARTRITA MAINI

- Artrite mana
  - **simetrice**
  - RCC, MCF, IFP
  - **fara IFD**
- initial: sinovita
- ulterior: distructie osteocartilaginoasa, laxitate articulara, afectare tendinoasa, pierdere capacitate de prehensiune digito-palmara





Deget fusiform



Deget in butoniera



Mana tipica de PR



Deget in gat de lebada si in ciocanel

# ARTRITA PICIOR

- Artrita picior
  - simetrice
  - frecvent MTF, dar si afectare tars, glezna
  - tenosinovite, eroziuni, deformari articulare



- redistributie greutate corporala, mers dificil, durioane plantare



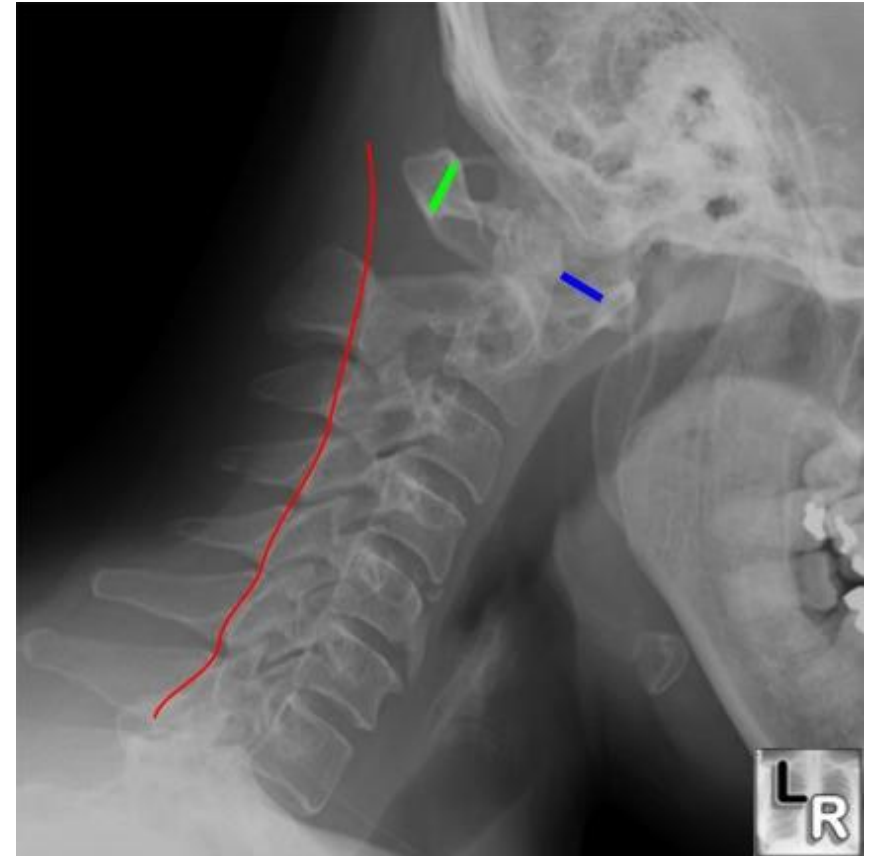
Halux valgus, subluxatii MTF, durioane plantare

# ALTE ARTRITE

- afectare scapulohumerala
- afectare cot
- afectare coxofemurala
- afectare genunchi
  
- rare: acromioclaviculara, sternoclaviculara, temporomandibulara, cricoaritenoidiana

# AFECTARE COLOANA VERTEBRALA

- rara
- coloana cervicala
- frecv: inflamatie bursa atlantoaxoidiana
  - subluxatie atlantoaxoidiana
- artrite interapofizare C3,C4,C5
  - spondilolistezis



Subluxatie atlantoaxoidiana

# AFECTARE STRUCTURI PERIARTICULARE



Bursita olecraniana

Chist Baker stang

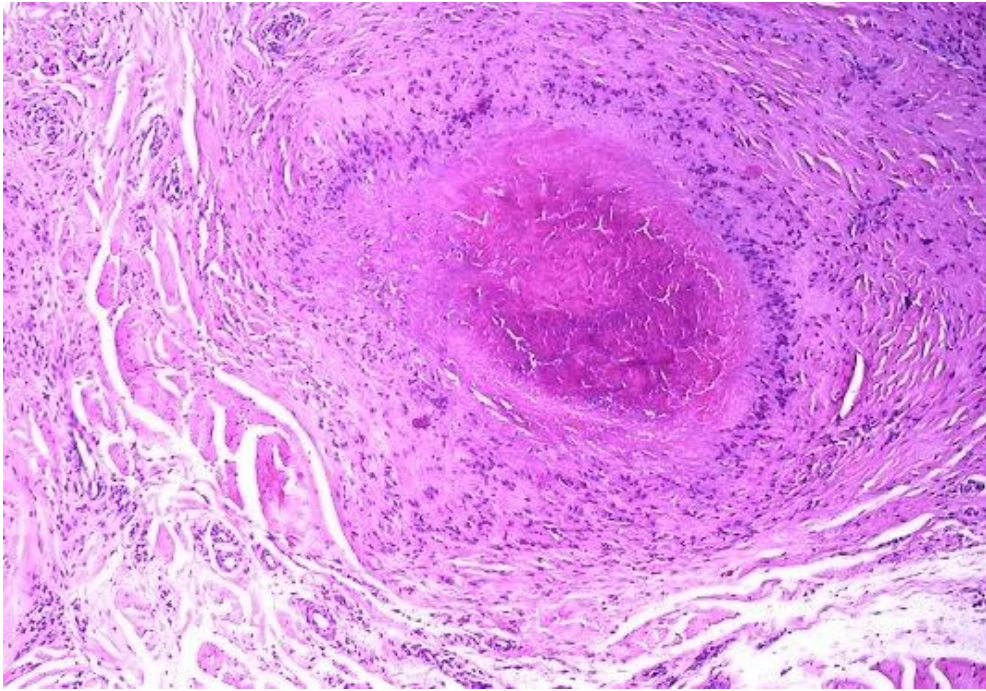


# MANIFESTARI EXTRAARTICULARE

- noduli reumatoizi
- dermatologice
- respiratorii
- cardiovasculare
- oculare
- renale
- neurologice
- hematologice
- alte manifestari

# NODULII REUMATOIZI

- localizare – subcutanat/intraparench.
- 20-35% dintre cazuri
- suprafete de extensie/presiune(cot, occiput, sacru), tendoane
- fermi, uneori aderenti, debut si dezvoltare insidioasa
- rar - fistulizare, suprainfectie



arie centrala cu necroze,  
celule multinucleate si fibroblasti,  
limfocite in coroana-coloratie HE



Noduli reumatoizi



# MANIFESTARI DERMATOLOGICE

- noduli reumatoizi
- vasculita reumatoida – a. mici/mijlocii → ischemie, gangrene
- leziuni ulcerative – pyoderma gangrenosum
- purpura – rara



Vasculita cutanata



Pyoderma gangrenosum



Purpura cutanata

# MANIFESTARI RESPIRATORII

1. pulmonara
2. pleurala
3. cai aeriene
4. vasculara
5. alte

# AFECTARE PULMONARA

- **afectare interstitiala**
- noduli reumatoizi
- bronsiolita obliterans cu pneumonie
- boala apicala fibrobuloasa
- asociere noduli reumatoizi(PR) cu pneumoconioza =  
Sd Caplan

# AFECTARE PLEURALA

- Pleurita
- Pahipleurita
- Pneumotorax – ruptura nodul reumatoid in cavitatea pleurala
- Pleurezie
  - exudat, glucoza ↓, complement ↓, FR poz.
  - instalare indolora
  - uni/bilateral
  - de obicei mica/medie

# AFECTARE CAI AERIENE

- artrita cricoaritenoidiana → obstructie cai superioare
- bronsiolita obliteranta
- bronsiectazii
- boala cronica obstructiva cai aeriene mici

- afectare vasculara:
  - vasculita vase pulmonare
  - Hipertensiune pulmonara secundara
  
- Alte afectari:
  - cutie toracica – rar restrictie
  - infectii
  - medicamente- Methotrexat

# MANIFESTARI CARDIOVASCULARE

- pericardita – fara semnificatie clinica(ecocord), exceptional tamponada
- miocardita – granulomatoasa/interstitiala/noduli reumatoizi/amiloidoza→insuficienta cardiaca, BAV
- boala cardiaca ischemica/infarct miocardic – **PR=factor de risc independent pt BCI**
- boala valvulara noncardiaca
- boala arteriala periferica aterosclerotica
- vasculite – cutanate, vasa nervorum, tub digestiv, pulmonare, splenice etc.



# MANIFESTARI OCULARE

- mai frecvent la sex feminin
- irita
- iridociclita
- episclerita
- scleromalacia perforans – distructie cu subtierea sclerei si usoara herniere → prin transparenta plex coroid=culoare albastra



Scleromalacia perforans



Irita

# MANIFESTARI RENALE

- **rare**
- vasculita renala
- glomerulonefrita focala
- glomerulonefrita membranoasa
- amiloidoza

# MANIFESTARI NEUROLOGICE

- subluxatie atlantoaxoidiana → compresie medulara
- neuropatii periferice:
  - vasculita vasa nervorum → **neuropatie senzitiva usoara**/neuropatii senzitivo-motorii severe
  - compresie prin inflamatie/edem → sd tunel carpian
- SNC – rar, meninge(vasculita si /sau leziuni infiltrative)

# MANIFESTARI HEMATOLOGICE

- anemie normocroma normocitara(de boala cronica)
- leucocitoza – forme agresive/corticoterapie/infectii
- trombocitoza reactiva
- **Sd Felty:**
  - evolutie prelungita PR
  - **obligatoriu: PR+neutropenie+splenomegalie**, dar uneori anemie, trombocitoza, adenopatii, semne generale
  - tratament - splenectomie
- creste riscul de boli limfoproliferative

# ALTE MANIFESTARI EXTRAARTICULARE

- osteopenie/osteoporoza
- afectare musculara – NU miozita
- adenopatii periferice – satelite(axilari/epitrohleeni)
- amiloidoza secundara – cardiaca, renala

# MODIFICARI PARACLINICE

- anomalii hematologice: anemie, trombocitoza, sd inflamator(VSH, CRP ↑)
- anomalii biochimice: in forme severe FA ↑, hipoalb.
- anomalii imunologice: FR(70-80%), Ac antiCCP, FAN(30%), complement-N
- imagistica – **radiografii**, RMN, echografii
- explorare lichid sinovial – lichid inflamator(leuc 1500-25000/mm<sup>3</sup> cu 75% PMN, compl. si glucoza ↓, FR poz.)

# MODIFICARI RADIOLOGICE



1. demineralizare juxtaarticulara,  
subluxatii, ingustare spatii m.a. IFP

2. distructii carp, eroziuni severe MCF, IFP



# CRITERII CLASIFICARE EULAR/ACR 2010(I)

- Populatia tinta(cine ar trebui sa fie testat?): pacienti care:
  - 1) au cel putin o articulatie cu sinovita(tumefactie)
  - 2) cu sinovita care nu poate fi explicata de alta boala
- Criteriile se bazeaza pe calcularea unui scor(prin suma scorurilor de la categoriile A-D): pt diagnostic e necesar un scor de 6 din 10



# CRITERII CLASIFICARE EULAR/ACR 2010(II)

- A. afectare articulatii:
  - 1 articulatie mare 0 pct
  - 2-10 articulatii mari 1 pct
  - 1-3 articulatii mici (cu/fara articulatii mari) 2 pct
  - 4-10 articulatii mici(cu/fara articulatii mari) 3 pct
  - 10 articulatii (dintre care cel putin 1 articulatie mica) 5 pct
- B. serologie(este necesar un criteriu)
  - FR negativ SI Ac antiCCP negativ 0 pct
  - FR slab pozitiv SAU Ac antiCCP slab pozitivi 2 pct
  - FR intens pozitiv SAU Ac antiCCP intens pozitivi 3 pct

# CRITERII CLASIFICARE ACR/EULAR 2010(III)

- C. Reactanti de faza acuta (este necesar cel putin )
  - CRP normal SI VSH normal 0 pct
  - CRP anormal SAU VSH anormal 1 pct
- D. Durata simptomelor
  - <6 saptamani 0 pct
  - >6 saptamani 1 pct
- Pt diagnostic: 6/10

# DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

- poliartrite acute virale(rubeola, hep.B, parvo B19)
- LES
- Boala mixta de tesut conjunctiv
- Sd. Sjogren
- Sindroame “overlap”
- Sarcoidoza
- Spondilartropatii seronegative
- artrite microcristaline
- osteoartrita=boala artrozica
- artrite infectioase
- Hepatita cronica HCV

# CLASIFICARE CLINICO-FUNCTIONALA

- CLS I
  - capacitate nealterata de efectuare activitati zilnice
- CLS II
  - activitati zilnice efectuate, dar cu durere si reducere mobilitate articulara
- CLS III
  - capacitatea de a se ingriji singur
- CLS IV
  - imobilizare la pat/fotoliu si incapacitate de autoingrijire

# STADIALIZAREA PR (fct de starea anatomica)

- **STD I PRECOCE**
  - doar osteoporoza juxtaarticulara
- **STD II MODERAT**
  - eroziuni marginale, fara deformari articulare, atrofii musculare, noduli/tenosinovite
- **STD III SEVER**
  - deformari articulare extensive, distructii os/cartilaj rgf.
- **STD IV “TERMINAL”**
  - fibroza articulara si ankiloza

# MODALITATI DE PROGRESIE A BOLII

- pattern progresiv ( doar 10% dintre cazuri)
- remisiune spontana f.f. rar
- pattern polიცiclic

# EVOLUTIE NATURALA SI PROGNOSTIC

- 70% eroziuni apar in primii 2 ani de evolutie
- dupa 20 ani evolutie naturala=netratata 60% cls III/IV functionala
- risc crescut pt infectii/b. cardiovasculare/limfom

# FACTORI DE PROGNOSTIC PROST

- afectare articulara severa(poliartrita necontrolata, deformari, modificari functionale articulare)
- manifestari extraarticulare
- probleme psihosociale
- FR pozitiv persistent
- HLA DR4 pozitiv(DR B1 0401, 0404, 0405)



# CUM STABILIM CAND BOALA ESTE ACTIVA?(I)

- Simptome

- durata redorii matinala
- durere (VAS)
- fatigabilitate(VAS)
- “patient global score of disease activity”(VAS)

- Examen fizic

- nr. articulatii tumefiate
- nr. articulatii dureroase
- grad durere/tumefactie
- boala  
extraarticulara(noduli/episclerita/pleuropericardita/neuropatii/vasculita/Felty/boala interstitiala pulmonara)

# CUM STABILIM CAND BOALA ESTE ACTIVA?(II)

- Examen de laborator
  - sd inflamator(VSH, CRP ↑)
  - anemie normocroma normocitara
  - leucocitoza
  - trombocitoza
  - FA ↑, hipoalbuminemie
  - Lichid articular inflamator
- Examen radiologic
  - cel putin demineralizare juxtaarticulara

# INDICI DE EVALUARE A ACTIVITATII PR

- **DAS28**(4 variabile)
    - nr. articulatii dureroase
    - nr. articulatii tumefiate
    - evaluare activitate boala de catre pacient pe VAS
    - VSH sau CRP
  
  - DAS28 > 5.1 activitate intensa
  - DAS28 2.6-3.2 activitate joasa
  - DAS28 3.3 < 5.1 activitate medie
  - DAS28 < 2.6 remisiune
- 
- CDAI
  - SDAI
  - ACR 50,70

# TRATAMENTUL

- terapie nonfarmacologica
- terapie farmacologica
- chirurgie

# TERAPIA NONFARMACOLOGICA

- educarea pacientului
- terapia fizicala – repaus alternativ cu miscare mai ales aerobic
- profilaxie osteoporoza
- corectia factorilor de risc “clasici” pt ateroscleroza

# TERAPIA FARMACOLOGICA(I)

- Cat mai precoce in evolutia bolii
  - inainte de aparitia modificarilor radiologice
- Cat mai agresiv
- Scop: obtinerea remisiunii/persistenta remisiunii

# TERAPIA FARMACOLOGICA(II)

1. ANALGEZICE
2. AINS
3. GLUCOCORTICOIZI
4. DMARDs
  - nonbiologice
  - biologice

# TERAPIA ANALGEZICA

- terapie simptomatice
- orale/parenterale/locale
- **Acetaminophen**(2 gr/zi)
- Tramadol
- Opioidi puternici - oxycodon



# AINS

- efect analgezic, antiinflamator, dar **NU** influenteaza progresia bolii
- oral/parenteral/local
- efecte adverse: gastrointestinale(COX2 neselective), cardiace/tromboembolice, hepatice(cresteri GOT,GPT), renale
- AINS
  - COX2 neselective(ex: Diclofenac, Piroxicam)
  - COX2 selective(ex: Celecoxib, etoricoxib)

# GLUCOCORTICOIZII

- efect antiinflamator, probabil si pe progresia bolii
- parenteral/oral/local intraarticular
- efecte adverse multiple(fct doza si timp de administrare) – osteoporoza, hiperglicemie, Cushing, retentie hidrosalina, HTA, ↓ rezistenta infectii etc.
- pulsterapie Methylprednisolon 1 gr/zi 3 zile PEV
- terapie orala “bridge therapy” 7.5 mg/zi max 6 sapt.

# DMARDs nonbiologice(I)

## METHOTREXAT

- Gold standard therapy=Methotrexat
- antagonist competitiv tetrahidrofolat reductaza→scade sinteza purine
- oral/intramuscular o data/2 ori pe sapt.+ Acid folic oral a doua zi
- doza 7.5-25 mg/sapt; actiune max. in 4-6 sapt.
- efecte adverse – hematologice, hepatice, fibroza pulmonara
- monitorizare
  - lunar HLG, GOT, GPT
  - DLCO, radiografie pulmonara

# DMARDs nonbiologice(II)

## LEFLUNOMID(ARAVA)

- inhibitor dihidroorotat dehidrogenaza → scade sinteza pirimidine
- oral zilnic 10 sau 20 mg/zi
- efecte adverse: hematologice, hepatice, HTA(rar)
- monitorizare lunara: HLG, GOT, GPT

## ALTE DMARDs nonbiologice(III)

- antimalarice de sinteza(Hidroxicloroquina)
  - oral, 200-400 mg/zi, efecte adverse(retinopatie ireversibila, miopatie), monitorizare oftalmologica anuala
- Sulfasalazina
  - oral, 2-3 gr/zi, efecte adverse(hematologice, hepatice), monitorizare lunara HLG, GOT, GPT
- Ciclosporina/Azathioprina/Ciclofosfamida
- **Nu mai sunt in uz: D penicilamina, saruri de aur(dar revin in actualitate)**

# DMARDs BIOLOGICE

- Terapie anticitokinica – anti IL1R, anti TNF $\alpha$ , antiIL6R
- Terapie anti LB
  - Rituximab(Ac.antiCD20), ef. adverse–infuzie/infectii
  - esec cel putin la un anti TNF $\alpha$ +DMARD(Methotrexat)
- Terapie anti LT
  - Abatacept(molecula fuziune CTLA4 – IgG1 cu afinitate pt CD28)
- Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib-inhibitor de JAKkinaza (nu sunt considerate terapii biologice)

# TERAPIA ANTICITOKINICA

- anti IL1R=Anakinra(putin utilizat)
- antiIL6R=Tocilizumab
- **antiTNF $\alpha$** 
  - terapie anti receptor solubil pt TNF $\alpha$ = **Etanercept**(Enbrel)
  - terapie anti TNF $\alpha$  solubil+ fixat pe receptor celular
    - ac. monoclonal partial chimeric=**Infliximab**(Remicade)
    - ac. monoclonal complet umanizat=**Adalimumab**(Humira)
  - terapii mai noi:Certolizumab pegol si Golimumab

# Cui ii administram antiTNF $\alpha$ ?

- **esec terapie combinata DMARD nonbiologice**
- obligatoriu screening TBC
  - radiografie pulmonara
  - IDR la 2 UI PPD/QUANTIFERON
- SITUATII POSIBILE
  - rgf. pulm.N + IDR<5 mm/quantiferon NEG→terapie antiTNF $\alpha$
  - rgf. pulm.N+ IDR >5 mm/quantiferon POZ→HIN 300 mg/zi 9 luni, dupa o luna in paralel antiTNF $\alpha$
  - rgf. pulm. cu TBC activa→tratament complet TBC, apoi reevaluare



Cum administram anti TNF $\alpha$ ?

- Etanercept – 50 mg sc/ o data pe sapt.
- Infliximab – 3 mg/kgc/adm. 0, 2, 6, apoi la 8 sapt PEV
- Adalimumab – 40 mg sc/ o data la 2 sapt.
- Toate in asociere cu DMARD(Methotrexat)

# Ce efecte adverse apar?

- Infectii
- TBC(inainte de aplicarea screening)
- reactii infuzionale/la locul injectarii subcutanate
- anticorpi antinucleari, alte modificari imunologice fara expresie clinica
- anticorpi antimedicație → ineficienta

# MONOTERAPIE VS TERAPIE COMBINATA

- rar monoterapie → poliartrita usoara
- terapii combinate → poliartrita medie/severa, poliartrita precoce
  - “step up therapy”
  - “step down therapy”
  - **glucocorticoizi cura scurta initial+DMARD nonbiol.>mono/”step therapy”**
  - **MTX+anti TNF $\alpha$  – ↓ activitatea bolii si ↓ progresia radiologica**
  - **NU 2 terapii biologice (efecte adverse severe)**

# Cat timp tratam?

- Teoretic pana la remisiunea bolii
  - Remisiune:
    - Cel putin 5 din urmatoarele cu durata de cel putin 2 luni: redoare < 15 min/fara fatigabilitate/fara artrita/fara dureri artic./ VSH < 30 mm/ o ora la F si < 20 mm/o ora la B
    - Nu e remisiune daca ai cel putin 1 din urmatoarele: vasculita activa/pericardita/pleurita/miozita/febra/scadere ponderala
    - EULAR=DAS28 < 2.4
- Practic nu se stie durata tratamentului

# TERAPIE CHIRURGICALA

- Corectia “sechelelor” din PR



- PROTEZARE ARTICULARA

## IN LOC DE CONCLUZII...(I)

- boala sistematica cu etiologie inca necunoscuta, cu patogeneza aflata in studiu
- manifestari articulare/extraarticulare
- evolutie severa fara tratament
  - scade durata de viata
  - scade calitatea vietii

## IN LOC DE CONCLUZII...(II)

- diagnostic pozitiv ACR 1987(depasite), deci NOI CRITERII EULAR/ACR 2010
- diagnostic diferential dificil la debutul bolii
- diagnostic cat mai precoce pt a beneficia de tratament
- tratament in continua dezvoltare