

**UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

**ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR ASSOCIADA À
MUTAÇÃO DO GENE PLEKHG2 E SUAS REPERCUSSÕES
NEUROLÓGICAS: UM RELATO DE CASO**

Hellen Lagoas dos Santos Araújo

Marcella Gullo Barbosa

Mariane Saar Arêdes

Michaela Hasselmann de Araújo

Duque de Caxias

2024

HELLEN LAGOAS DOS SANTOS ARAÚJO

MARCELLA GULLO BARBOSA

MARIANE SAAR ARÊDES

MICHAELA HASSELMANN DE ARAÚJO

**ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR ASSOCIADA À
MUTAÇÃO DO GENE PLEKHG2 E SUAS REPERCUSSÕES
NEUROLÓGICAS: UM RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Universidade do Grande Rio Professor José de
Souza Herdy para a obtenção de diploma no
curso de graduação em Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Déborah de Melo Dayube

Duque de Caxias

2024

RESUMO

Introdução: A Artrite Idiopática Juvenil associada à rara mutação do gene PLEKHG2 e suas repercussões neurológicas trata-se de um grande desafio diagnóstico, uma vez que a relação entre a afecção crônica e inflamatória e o gene supracitado, que desempenha um papel categórico no neurodesenvolvimento, ainda não possui uma quantidade satisfatória de estudos e provas terapêuticas seguras e eficazes, gerando grande impacto na qualidade de vida do paciente deste relato de caso. **Objetivos:** Evidenciar a evolução terapêutica da Artrite Idiopática Juvenil associada à mutação do gene PLEKHG2 a partir de um relato de caso, identificando riscos e benefícios de possíveis formas de tratamento, bem como revisar manifestações clínicas, critérios de refratariedade e prognóstico da doença. **Metodologia:** Trata-se de um relato de caso com base na coleta de dados de artigos científicos nos portais PubMed, Scielo e LILACS, os quais foram selecionados por meio de palavras-chave como “Artrite Idiopática Juvenil”, “Leucodistrofia” e “PLEKHG2”, tendo como análise o estudo de 25 artigos, com filtro no período de 2016 a 2024, além da utilização do livro “Reumatologia Pediátrica”, da SOPERJ, o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil” da CONITEC, bem como o prontuário eletrônico do paciente. **Conclusão:** Pode-se afirmar que existem desafios complexos associados a AIJ em um paciente com histórico de doença neurológica genética. O diagnóstico precoce é fundamental em seu manejo e é importante destacar a necessidade de uma abordagem personalizada, com o objetivo de controlar a inflamação, minimizar danos articulares definitivos e promover a qualidade de vida ao paciente. Os achados revelaram que houve pouca eficácia na terapêutica inicial de associação de antiinflamatórios e Metotrexato. A adição do imunobiológico Adalimumabe junto à otimização de dose do Metotrexato revelou uma melhor resposta do quadro. Em relação ao quadro neurológico, somente a abordagem de suporte foi oferecida, devido a escassez e pouca conclusividade dos estudos. Até o momento, portanto, os resultados referentes ao acompanhamento do paciente ainda estão em desenvolvimento, visto que ele permanece sob monitoramento contínuo.

Palavras-chave: Artrite Idiopática Juvenil; Leucodistrofia; Gene PLEKHG2;

ABSTRACT

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis is associated to a rare mutation in the gene PLEKHG2 and its neurological repercussions are a huge challenge on its diagnosis, since the relationship between the chronic and inflammatory condition and the aforementioned gene still does not have a satisfactory amount of studies and secure therapeutic tests, generating great impact in the patient's quality of life of this case study. **Objectives:** Highlight the therapeutic evolution of juvenile idiopathic arthritis associated with the mutation on the gene PLEKHG2 from a case study, identifying risks and benefits from treatment options, as well as reviewing clinical manifestations, refractoriness criteria and disease prognosis. **Methodology:** This is a case report based on data collection from scientific articles on pages such as PubMed, Scielo and LILACS, those which were selected through key-words such as "juvenile idiopathic arthritis", "leukodystrophy" and "PLEKHG2", having as analysis the study of 25 articles, filtered between the period of 2016 to 2024, in addition to using the book "Pediatric Rheumatology", from SOPERJ, "Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines to Juvenile Idiopathic Arthritis" from CONITEC, as well as electronic patient records. **Conclusion:** It can be stated that there are complex challenges associated with juvenile idiopathic arthritis in a patient with a history of genetic neurological disease. Early diagnosis is essential in its management and it is important to highlight the need of a personalized approach, with the goal to control the inflammation, minimize permanent joint damage and promote a better quality of life for the patient. The findings revealed that there was little effectiveness in the initial therapy regarding the association of anti-inflammatory drugs and Methotrexate. The addition of the immunobiological Adalimumabe together with the dose optimization of Methotrexate, revealed a better response to the condition. In relation to the neurological condition, only the supportive approach was offered, due to the scarcity and lack of conclusive studies. Until this moment, however, the results regarding the patient's monitoring are still in development, as he remains under continuous monitoring.

+Key-words: Juvenile idiopathic arthritis; Leukodystrophy; Gene PLEKHG2.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
3. OBJETIVOS.....	12
3.1 - OBJETIVO GERAL	12
3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
4. METODOLOGIA.....	13
5. RELATO DE CASO	14
5.1 - EXAME FÍSICO	15
5.2 - EXAMES LABORATORIAIS	16
5.3 - EXAMES DE IMAGEM:	18
5.4 - SEGUIMENTO	19
6. DISCUSSÃO.....	20
7. CONCLUSÃO.....	24
8. CRONOGRAMA	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1. INTRODUÇÃO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) trata-se de uma afecção crônica e inflamatória que acomete a faixa etária menor de 16 anos e se manifesta principalmente como dor articular, mas pode se estender a inúmeras manifestações extra-articulares. A partir do número de articulações acometidas, das repercussões sistêmicas e dos exames laboratoriais, pode-se subdividir a AIJ em subtipos, sendo os mais comuns o oligoarticular, sistêmico e poliarticular. O subtipo poliarticular tem como marca o acometimento de cinco ou mais articulações nos 6 meses iniciais da doença. Esse subtipo, ainda, pode ser dividido de acordo com a presença ou não de positividade do Fator Reumatoide, o qual promove características distintas quanto à clínica e prognóstico da doença.

A AIJ poliarticular fator reumatoide positivo é um subtipo que tem grande potencial de dano, logo, tem-se preconizado uma abordagem terapêutica inicialmente mais agressiva a depender da resposta inicial do paciente aos medicamentos de primeira linha, a fim de obter melhor aproveitamento dentro da janela de oportunidade e de evitar sequelas motoras graves. No caso relatado, os distúrbios motores apresentados pelo paciente, além do componente da AIJ e de suas sequelas, associam-se a uma rara mutação do gene PLEKHG2, responsável pelo rearranjo do citoesqueleto de actina, o qual desempenha um papel crucial no neurodesenvolvimento. Nesse sentido, embora seja uma relação pouco conhecida e descrita, é de suma relevância questionar a respeito da ligação entre o gene mutado e as repercussões neurológicas, sobretudo de movimento, apresentadas pelo paciente.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A artrite idiopática juvenil consiste em uma patologia de origem pouco conhecida, sabendo-se que a mesma se inicia em pacientes de até dezesseis anos e persiste por, no mínimo, seis semanas. Apresenta-se diante de diferentes formas e pode ter como desfecho a remissão espontânea ou a refratariedade ao tratamento proposto. (Leal et. al, 2024). Em razão da referida condição possuir potenciais danos articulares e repercussões extra-articulares, se faz necessário abordagem e tratamento adequado de maneira precoce, a fim de mitigar sequelas significativas a longo prazo. (FREIRE et. al, 2024).

O que caracteriza a artrite idiopática juvenil é a inflamação das articulações com a destruição do tecido. Dentro da articulação sinovial, a membrana sinovial engrossa como resposta à proliferação descontrolada de sinoviócitos e células imunocompetentes, entre elas células T, células B, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células plasmáticas que infiltram a camada de revestimento da sinóvia (ZARIPOCA et. al, 2021).

Do ponto de vista da etiopatogenia da doença, pode-se afirmar que os mecanismos fisiopatológicos da AIJ não possuem clareza bem definida. A variabilidade apresentada pelos subtipos da patologia contribui para a ideia de uma multifatoriedade envolvendo elementos ambientais, genéticos e do sistema imune, além de possíveis pontos desencadeantes como uso de antibioticoterapia, deficiência de vitamina D e estresse. Ainda nesse ritmo, é válido pontuar que existe a produção de auto anticorpos na AIJ, tal qual outras doenças autoimunes. No que diz respeito à marcadores reumatológicos, o fator reumatoide (FR) e o anticorpo antiproteína citrulinada (AAC) parecem desenvolver papéis na patogênese da doença, no seu subtipo poliarticular, promovendo uma apresentação mais agressiva da condição. (TRILLO et. al, 2023).

Em relação à classificação da AIJ, é sabido que a oligoarticular é definida como a apresentação da doença que atinge até 4 articulações. Possui padrão de assimetria e preponderância das articulações dos membros inferiores como tornozelos e joelhos, sendo o sexo feminino o mais comumente acometido. Já a manifestação poliarticular acomete 5 ou mais articulações. Essa forma de apresentação com fator reumatóide positivo tem como característica a simetria, acometendo menores articulações como os punhos. Além disso, tem caráter erosivo com possível evolução cursando com uveíte e nódulos reumatóides, também mais prevalentes em mulheres. (TRILLO et. al, 2023).

O diagnóstico e a classificação do subtipo da doença são feitos a partir de exames como a ressonância magnética e a ultrassonografia. Ainda nesse sentido, a conduta terapêutica abrange outras abordagens como física, farmacológica e psicossocial, destacando-se no uso de fármacos os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides sistêmicos e intra-articulares e medicamentos anti-reumáticos não biológicos e biológicos modificadores de doença com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela condição. (TRILLO et. al, 2023).

No que tange aos diagnósticos diferenciais, pode-se destacar a febre de origem indeterminada, uma vez que uma das principais manifestações da AIJ é a febre. Desse modo, e também em relação ao desconhecimento dessa afecção, o paciente pode ter atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, agravo na progressão da doença, de forma que o paciente pode ser tratado como portador de outras patologias. (LEAL et. al, 2024).

Ainda nessa perspectiva, deve-se pontuar que o diagnóstico desta patologia se dá por exclusão, devendo o médico esgotar outras possibilidades antes de fechar o parecer. (LEAL et. al, 2024). A artrite idiopática juvenil tem um curso crônico em que a atividade persistente da doença leva para conseqüências a longo prazo. Na era da terapia biológica, entender o curso da doença e intervir de forma agressiva são de extrema importância para um bom resultado. Como a inflamação é uma importante parte da doença, avaliá-la reflete em sua severidade. Recentemente, houve um aumento no interesse de investigar índices de inflamação imune celular como proporção de neutrófilos para linfócitos e índice de inflamação imunológica sistêmica como medidas da gravidade da doença (NICOARA, et. al 2024).

Uma vez realizado o diagnóstico, o tratamento da doença é iniciado com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), podendo ser acrescentadas as drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs), aliadas ou não a corticosteroides. O efeito dos AINEs se dá através da inibição das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2) e reduzindo a produção de prostaglandinas. Os corticoides sistêmicos que podem ser utilizados em doses altas são capazes de promover melhora dos sintomas, porém podem causar conseqüências graves quando utilizados a longo prazo. (TRILLO, et. al, 2023)

É válido ressaltar que o uso de terapias biológicas revolucionou o tratamento das AIJS. Moduladores do sistema imunológico como os bloqueadores de interleucina (IL) 1 e 6, inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) e moduladores de células B e T providenciam

abordagens de forma específica, contribuindo para o caminho de remissão da doença. Tal linha terapêutica evidencia além de maior sucesso no controle dos sintomas, eficácia na prevenção do dano articular a longo prazo, desempenhando, portanto, um papel fundamental no combate ao dano de crescimento e desenvolvimento das crianças. (FREIRE, et. al, 2024)

No entanto, é importante destacar que o uso de terapias biológicas, embora possuindo benefícios em razão de sua eficácia, também apresenta seus desafios. Barreiras como potencial para infecções, questões relacionadas à segurança em longo prazo e alto custo dessas medicações formam alguns dos obstáculos da opção terapêutica (FREIRE et. al, 2024).

Em suma, o avanço das terapias em relação à Artrite Idiopática Juvenil externaliza importantes progressões na medicina e no campo científico. A tendência atual em centralizar tratamentos individualizados expõe novos rumos e expectativas no sucesso da condução dessa difícil patologia. Entretanto, faz-se necessária a urgência em novos estudos e pesquisas, de modo a otimizar a resolutividade das condutas terapêuticas e mitigar os danos. Ademais, a qualidade de vida dos pacientes atingidos por essa afecção depende do desenvolvimento de melhores estratégias no que tange às melhores formas de abordagem visando o desfecho clínico mais favorável. (FREIRE, et. al, 2024).

Embora os medicamentos possam aliviar a dor e reduzir a inflamação, a prática de exercícios físicos, seja em terra firme ou na água, contribui para manter e aprimorar a mobilidade das articulações. Isso ajuda a evitar a perda da elasticidade dos tecidos, mantendo a flexibilidade do sistema musculoesquelético e prevenindo deformidades, encurtamentos musculares e limitações nas articulações. (SILVEIRA, MOURA, TOIGO, 2017).

Como fator crucial associado à dificuldade de mobilidade descrita no relato de caso, tem-se a mutação rara que acomete o gene PLEKHG2, sobretudo em homozigose na variação Arg204Trp, a qual, em condições normais, codifica uma proteína RhoGEF, uma GTPase responsável por fatores envolvidos na troca de nucleotídeos, especificamente de guanina, que tem interferência direta na formação dos dendritos e axônios. Estudos que envolveram o silenciamento do gene PLEKHG2 cursaram com resultados de diminuição significativa de ramificações das árvores dendríticas. Nesse sentido, acredita-se na sua participação como maturador de neurônios e da coluna, tendo papel essencial e já descrito na corticogênese e no neurodesenvolvimento (NISHIKAWA et. al, 2022).

Embora os mecanismos de expressão do gene ainda sejam desconhecidos, estudos realizados in vitro e in vivo revelam que, em anormalidades do gene PLEKHG2, compromete-

se o rearranjo do citoesqueleto de actina, prejudicando a sua organização, o que desfavorece uma das principais bases da mobilidade e da estabilidade da coluna vertebral, gerando leucodistrofia, distonia e microcefalia como suas consequências mais descritas (NISHIKAWA et. al, 2022).

Foi realizado um estudo que tinha como base a avaliação de 5 pacientes, sem consanguinidade, mas com o mesmo quadro clínico que cursa com microcefalia, distonia e atraso cognitivo severo, bem como imagens muito semelhantes na ressonância magnética que demonstraram leucodistrofia e diminuição da densidade de substância branca. Todos esses pacientes foram rastreados para mutação no gene PLEKHG2 e deficiência de RhoGTPase com resultados confirmatórios. Assim, esse gene foi adicionado como relevante em estudos que envolvem neurodegeneração e diminuição de massa cortical (NISHIKAWA et. al, 2022).

Além de desempenhar papéis importantes na formação dendrítica, o gene PLEKHG2 foi observado como essencial para orientação do crescimento de axônios. Durante estudos de silenciamento do gene, foi descrito o desenvolvimento normal de axônios inter-hemisféricos e, por outro lado, a deficiência de formação de rede axonal em direção ao córtex, ou seja, à substância branca, o que pode estar relacionado à diminuição da densidade cortical (NISHIKAWA et. al, 2022).

A hipotonia de ordem genética, em geral, é caracterizada como secundária e está relacionada a danos espinhais e segmentares do cérebro, podendo cursar com hiperfrouxidão articular, imprecisão de movimentos e alterações do equilíbrio. Nesse sentido, pode-se observar que essa condição assemelha-se a desordens cerebelares, por apresentarem, sobretudo, uma ataxia de padrão análogo (LAWERMANN et. al, 2020).

As leucodistrofias, já descritas como possível consequência da mutação do gene PLEKHG2, são um grupo de encefalopatias degenerativas que geram, sobretudo, alterações no córtex cerebral. Acredita-se que a principal causa desse grupo de doenças seja a mutação em genes específicos que participam da formação de mielina e de substância branca, podendo, ainda, ser associada à deposição de substâncias que não foram metabolizadas. Um dos mecanismos mais bem descritos trata-se da deficiência de uma enzimas lisossomais que impedem a deposição de sulfatídeos em tecidos vitais, sobretudo no tecido nervoso. Com o defeito nesse mecanismo, estruturas como as bainhas de mielina são acometidas, tanto do sistema nervoso central, quanto do periférico, resultando em desmielinização gradativa. Nesse sentido, o processo evolutivo da doença pode levar a ataxias, paresias, regresso cognitivo e,

principalmente, a hipotonia ou espasticidade que podem ser progressivas (BEEREPOOT et. al, 2019).

Três formas principais de leucodistrofias são especificadas: infantil tardio (que inicia antes dos 30 meses), juvenil (entre 2.5-16 anos) e dos adultos (após os 16 anos). Formas congênitas e infantis precoces também já foram identificadas. Níveis de atividade ASA residual se correlacionam com a forma e gravidade dos sintomas. O diagnóstico de leucodistrofia metacromática é confirmado pela deficiência na atividade ASA dos leucócitos, aumento dos níveis de sulfatídeo urinário e variantes patogênicas de ARSA. Maiores informações incluem anormalidade na ressonância magnética cerebral, evidência neurofisiológica de uma polineuropatia sensório-motora desmielinizante, e evidência psicológica de regressão mental (BEEREPOOT et. al, 2019).

Atualmente, ainda não há muitos avanços quanto ao tratamento curativo para as leucodistrofias. Sabe-se que existem estudos que avaliam a viabilidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas e de terapias genéticas em pacientes no início do curso da doença e sem muitas sequelas. Esse tipo de tratamento é dificultado devido à enorme variedade de fenótipos existentes no que tange a mutações como possíveis causadoras da doença. Além disso, tem sido relatada alta mortalidade associada à utilização desses métodos, devido a reações como a doença do enxerto contra hospedeiro (AERTS-KAYA et. al, 2022).

Além disso, testes relacionados à edição direcionada do genoma já estão sendo realizados, a fim de alterar as mutações responsáveis pela doença. Embora seja um passo promissor, ainda são descritos muitos fenótipos nulos ou mais graves nas experiências com esse tipo de tratamento. Logo, são necessárias maiores comprovações de eficácia e de segurança (AERTS-KAYA et. al, 2022).

Por fim, especula-se que a leucodistrofia, independentemente dos fatores causais, pode estar associada a mecanismos neuroinflamatórios, que são um caminho importante para um entendimento mais abrangente da fisiopatologia da doença, bem como para traçar novas formas de um tratamento mais eficaz e que impeça a progressão rápida da patologia. Acredita-se em maiores avanços para os próximos anos, devido a um maior potencial de descoberta dos genes envolvidos (BEEREPOOT et. al, 2019).

3. OBJETIVOS

3.1 - OBJETIVO GERAL

Apresentar a evolução terapêutica da Artrite Idiopática Juvenil refratária associada à mutação do gene PLEKHG2, a partir da análise de um caso do ano de 2023 que está em acompanhamento até o presente momento.

3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reconhecer, através de exame físico criterioso, sinais e sintomas da Artrite Idiopática Juvenil em paciente com mutação do gene PLEKHG2, bem como suas repercussões neurológicas.
- Identificar os riscos e benefícios das possíveis formas de tratamento, levando em consideração a refratariedade do quadro.
- Demonstrar a importância de maior conhecimento e aprofundamento acerca da doença concomitante à condição genética rara, de forma a proporcionar melhor qualidade de vida para o paciente.
- Propor direções para futuras pesquisas e possíveis abordagens terapêuticas para AIJ poliarticular refratária com mutação do gene PLEKHG2.
- Revisar a literatura sobre Artrite Idiopática Juvenil poliarticular, incluindo suas manifestações clínicas, tratamentos convencionais e critérios de refratariedade.

4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, o qual analisa o relato de caso de um paciente pediátrico, de 6 anos de idade, atendido e acompanhado, nos anos de 2023 e 2024, pelas acadêmicas de medicina autoras deste trabalho na Policlínica Duque de Caxias (ambulatório-escola da Universidade do Grande Rio) junto à médica reumatologista pediátrica e professora orientadora.

A partir dos objetivos traçados, foi utilizado como finalidade uma abordagem básica estratégica, a fim de aprofundar informações sobre o quadro do paciente e instigar outros estudos ou solucionar problemas relatados no próprio caso. Além disso, foi instituído um objetivo descritivo com base na coleta de dados de artigos científicos disponíveis nos portais PubMed, Scielo e LILACS (BVS Saúde), os quais foram selecionados por meio de palavras-chave como “Artrite Idiopática Juvenil”, “Leucodistrofia” e “PLEKHG2”, utilizando-se o operador booleano “AND” para relacionar as palavras durante a pesquisa. Além disso, esses termos foram filtrados por idioma (português e inglês), bem como por data de publicação (artigos dos últimos 5 anos). Durante a pesquisa, houve dificuldade em encontrar artigos acerca do Gene PLEKHG2 dos últimos 5 anos por se tratar de um gene raro. Logo, foi necessário incluir 2 artigos sobre o gene fora do período desejado e estipulado, a fim de que o trabalho tivesse um conteúdo mais completo. Assim, a busca por publicações foi realizada no período de 2016 a 2024, em português e em inglês, obtendo-se, ao todo, 133 artigos, sendo 32 pela plataforma PubMed, 33 pela Scielo e 68 pelo LILACS. Após a exclusão de publicações repetidas, foram selecionados aqueles que, de acordo com o título e com o resumo, adequam-se e complementam melhor o objetivo traçado. Ao final, foram designados 25 artigos para embasamento deste trabalho.

Ainda, o livro “Reumatologia Pediátrica”, da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro, e o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil” da CONITEC também contribuíram com o conteúdo e com a realização deste trabalho. Como base essencial para este relato de caso, foi utilizado, também, o Prontuário Eletrônico de acompanhamento do paciente no ambulatório-escola da Unigranrio.

Por fim, a abordagem teve como pilar uma análise qualitativa e crítica desses dados coletados, por meio do método hipotético-dedutivo, buscando conjecturar cenários que podem ser abordados e aprofundados em trabalhos futuros e que são de importante valia para a ampliação do conhecimento sobre casos semelhantes ao relatado neste trabalho.

5. RELATO DE CASO

Paciente N.S.S. de 6 anos de idade, sexo masculino, foi à primeira consulta em julho de 2023 com quadro de poliartrite crônica difusa de padrão inflamatório (em todas as articulações, exceto ATM e interfalangeanas distais), apresentando rigidez matinal de aproximadamente 3 horas (com parcial melhora com movimento), edema, limitação de movimento. Além disso, possui deformidades com cerca de 6 meses de evolução refratária ao uso crônico de AINE. Nega episódios de febre, rash cutâneo e outros sintomas.

História da Doença Atual: Mãe refere início do quadro de artralgia em maio de 2023 que acometia todas as articulações, exceto ATM e interfalangeanas distais, após o paciente ter 4 episódios de otite de repetição, o que gerou, inicialmente, a hipótese de uma artrite reativa. Foi prescrito AINE, que fez efeito por pouco tempo. Após mal controle das dores e limitação intensa da mobilidade do paciente, a mãe procurou a ajuda da reumatopediatria que solicitou ressonâncias magnéticas e exames laboratoriais. Em próxima consulta, com resultados de exames, foi diagnosticado com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular com fator reumatoide positivo, bem como sequelas como dedo de cisne e osteocondrite dissecante já em evolução.

História Patológica Pregressa: Paciente portador de doença neurológica genética por mutação do gene PLEKGH2 associado à hipotonia global e polineuropatia, em acompanhamento com geneticista. Foi internado com 15 dias de vida devido à crise respiratória grave, necessitando de cateter de O₂ e antibioticoterapia. Com 2 meses de vida, foi internado por desnutrição devido à dificuldade de amamentação, sendo necessária a realização de gastrostomia.

História Fisiológica: Diurese de aspecto e frequência normais. Refere diversos episódios de diarreia pastosa desde a infância, bem como de diarreia aquosa após o início da imunossupressão. A mãe relata alimentação majoritariamente pastosa até os 5 anos de idade; refere, ainda, que apenas há 1 ano que o paciente tem conseguido acompanhar a dieta da família.

História Gestacional e Neonatal: Mãe relata pré-natal adequado, com sorologias e exames normais. Nasceu de parto cesárea, com 38 semanas de idade gestacional, com APGAR 7/ 8. Apresentou esforço respiratório, sem sinais de hipotonia. Apresentou icterícia 48h após o nascimento.

Desenvolvimento Neuropsicomotor: Mãe relata atraso na fala e para andar (entre 2 e 3 anos de idade). Sem alterações na cognição e na socialização. Bom desenvolvimento escolar.

5.1 - EXAME FÍSICO

Ectoscopia: Paciente em bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, cooperativo com o exame físico, eupneico em ar ambiente, hidratado, corado, acianótico, anictérico.

Aparelho respiratório: Murmúrios vesiculares universalmente audíveis sem ruídos adventícios. Não apresenta esforço respiratório.

Aparelho cardiovascular: Ritmo cardíaco em 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros ou extrassístoles.

Abdomen: Abdome atípico, globoso, indolor à palpação, sem massas ou visceromegalias palpáveis. Peristalse presente.

Osteoarticular: Apresenta artrite com dor, edema e limitação em todas as articulações interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas, deformidade com 3º quirodáctilo direito em gatilho. Além disso, possui artrite com limitação e dor em punhos, cotovelos, ombros, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas.

Neurológico: Marcha com base alargada. Flexão e extensão dolorosa nas articulações acometidas. Equilíbrio sem alterações. Apresenta hipotonia diagnosticada desde o primeiro ano de vida.

5.2 - EXAMES LABORATORIAIS

Julho de 2023:

Fator Reumatoide: 332 UI/mL	VHS: 100mm
------------------------------------	-------------------

FAN: Padrão nuclear pontilhado fino - 1/320	PCR: 1mg/dL
--	--------------------

Avaliação da Oftalmologia: Sem sinais de uveíte.

Dezembro 2023:

Eritrócitos: 4,44 10 ⁶ /μ L	Eosinófilos: 146 /μL	Ureia: 29mg/L	TGO: 26U/L
Hemoglobina: 12,0g/dL	Basófilos: 31 /μL	Creatinina: 0,32mg/dL	Fosfatase alcalina: 197U/L
Hematócrito: 35,7%	Linfócitos: 3.253 /μL	Triglicerídeos: 79mg/dL	GGT: 25U/L
VCM: 80,5fL	Monócitos: 502 /μL	Colesterol total: 123mg/dL	Bilirrubina total: 0,42 mg/dL
HCM: 27,0pg	Plaquetas: 256.000 /μL	HDL-colesterol: 34mg/dL	Bilirrubina indireta: 0,31 mg/dL
CHCM: 33,6g/dL	VHS: 62mm	LDL-colesterol: 73mg/dL	Bilirrubina direta: 0,11 mg/dL
RDW: 14,9%	Sódio: 137mmol/L	VLDL: 16mg/dL	PCR: 0,56mg/dL
Leucócitos: 10.460 /μL	Cálcio: 9,6mg/dL	Proteínas totais: 7,5 g/dL	Urina tipo I: Apenas presença de traços de proteinúria.
Neutrófilos: 6.527 /μL	Potássio: 4,3mmol/L	TGP: 11U/L	

Janeiro de 2024:

Eritrócitos: 3,96 10 ⁶ /μ L	Linfócitos: 2538 /μL	HDL-colesterol: 30mg/dL	TGP: 8U/L
Hemoglobina: 10,5g/dL	Monócitos: 709 /μL	LDL-colesterol: 64mg/dL	TGO: 18U/L
Hematócrito: 31,7%	Plaquetas: 262.000 /μL	VLDL: 17mg/dL	Fosfatase alcalina: 176U/L
VCM: 80,1fL	VHS: 77mm	Proteínas totais: 7,3 g/dL	GGT: 20U/L
HCM: 26,4pg	Sódio: 139mmol/L	Albumina: 3,6g/dL	Bilirrubina total: 0,36 mg/dL
CHCM: 33,1g/dL	Cálcio: 9,3mg/dL	Ferro: 43 μg/dL	Bilirrubina indireta: 0,21 mg/dL
RDW: 16,1%	Potássio: 4,3mmol/L	Ferritina: 51,4 ng/mL	Bilirrubina direta: 0,15 mg/dL
Leucócitos: 12,440 /μL	Ureia: 28mg/L	Vitamina B12: 1138 pg/mL	PCR: 0,48mg/dL
Neutrófilos: 9019 /μL	Creatinina: 0,32mg/dL	25-OH-Vitamina D: 32,8 ng/mL	Urina tipo I: Sem alterações.
Eosinófilos: 137 /μL	Triglicerídeos: 89mg/dL	Vitamina C: 0,4 mg/dL	Eletroforese de proteínas: Hipergamaglobuline mia policlonal.
Basófilos: 37 /μL	Colesterol total: 111mg/dL	Ácido fólico: 13,5 ng/mL	

Março de 2024:

Eritrócitos: 3,83 10 ⁶ /μ L	RDW: 14,8 %	Monócitos: 432 /μL	Ac-Anti-HBe: Não reagente
Hemoglobina: 10,5 g/dL	Leucócitos: 8.480 /μL	Plaquetas: 356.000 /μL	Ac-Anti-HBs: Proteção contra o vírus
Hematócrito: 31,5 %	Neutrófilos: 6.360 /μL	VHS: 105 mm	Anti-HVA-IgG: Não reagente
VCM: 82,3 fL	Eosinófilos: 59 /μL	Hemoglobina glicada: 5,3%	Urina tipo I: Presença de traços de proteinúria.
HCM: 27,4 pg	Basófilos: 17 /μL	HbsAg: 0,41 (não reagente)	
CHCM: 33,3 g/dL	Linfócitos: 1.611 /μL	HAV-IgM: Não reagente	

5.3 - EXAMES DE IMAGEM:

Ressonância Magnética do Cotovelo Direito (15/08/2023): Estrutura óssea com sinal normal para a faixa etária. Relações articulares preservadas. Pequeno derrame articular. Ligamentos sem alterações expressivas. Tendões com espessura e sinal normais. Grupamentos musculares com aspectos preservados. Nervo ulnar com trajeto, espessura e sinal habituais.

Ressonância Magnética do Joelho Esquerdo (15/08/2023): Pequena lesão subcondral na superfície articular do côndilo femoral lateral, com discreto edema ósseo adjacente. A possibilidade de osteocondrite dissecante pode ser incluída no diagnóstico diferencial. Restante do exame sem alterações expressivas.

Ressonância Magnética do Ombro Direito (15/08/2023): Pequena infiltração líquida na articulação acromioclavicular, podendo corresponder à sinovite.

Ressonância Magnética da Mão Direita (15/08/2023): Hiperflexão de articulações interfalangeanas proximais do 2º ao 5º dedo, prejudicando e limitando a análise das imagens. Derrame articular radio e ulnocarpal, intercarpal, carpometacarpal e metacarpofalangeano no 1º, 4º e 5º dedos com sinais de sinovite. Tenossinovite dos tendões flexores do 3º dedo, mais evidente ao nível da articulação metacarpofalangeana e da falange proximal, com espessamento e alteração do sinal intrasubstancial do tendão, devendo corresponder à tendinopatia com ruptura parcial associada. Restante do exame sem alterações.

5.4 - SEGUIMENTO

Foi iniciado Metotrexato em Dezembro de 2023, após o diagnóstico de Artrite Idiopática Juvenil subtipo Poliarticular Fator Reumatóide Positivo pelos exames laboratoriais. O paciente fez uso da medicação por 4 meses, até alcançar sua dose máxima de 20mg/m², mas foi refratário ao tratamento instituído. Em 29/03/2024, iniciou Adalimumabe e atualmente está entrando em remissão da doença. Em acompanhamento com geneticista, terapeuta ocupacional e fisioterapia.

6. DISCUSSÃO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é uma doença autoimune que representa a forma mais comum de artrite crônica na faixa etária pediátrica. A forma poliarticular, apresentada pelo paciente, é caracterizada pelo acometimento de cinco ou mais articulações por, no mínimo, 6 semanas, e está associada a repercussões significativas na qualidade de vida, na mobilidade e no desenvolvimento dos pacientes acometidos. A respeito da etiologia da AIJ, sabe-se que há dúvidas ainda não esclarecidas, porém acredita-se que é uma patologia multifatorial, a qual envolve uma combinação de fatores genéticos e ambientais que provocam anormalidades na ativação do sistema imunológico, gerando uma inflamação crônica dos tecidos articulares e posterior degradação. Além da dor articular, é observado certa rigidez matinal, dificuldade ao mobilizar as articulações e fraqueza.

Ainda nessa perspectiva, trata-se de uma artrite crônica com a presença ou não de Fator Reumatoide positivo. No caso supracitado, o paciente apresenta, em mais de um exame, a positividade do FR. Nesse sentido, trata-se da forma de menor incidência, correspondendo a cerca de menos de 5% das AIJ, com dois diferentes picos, sendo o primeiro entre 3 e 4 anos e o segundo entre 12 e 16 anos. A artrite frequentemente é simétrica, principalmente em pequenas articulações das mãos e dos pés.

Recentemente, estudos genéticos buscaram entender o papel de mutações em genes específicos como o PLEKKG2, o qual age codificando uma proteína que atua na sinalização intracelular e na regulação de processos imunológicos e neurológicos. No que tange à associação da condição genética e à manifestação articular, não há uma ampla evidência sobre a ligação direta entre PLEKKG2 e a AIJ. Desse modo, casos clínicos e modelos experimentais demonstram que alterações neste gene podem estar associadas a repercussões autoimunes e, potencialmente, a manifestações neurológicas, estando o PLEKKG2 mais frequentemente relacionado a migração celular e regulação do citoesqueleto. Embora a existência de alguns genes envolvidos nos processos regulatórios do sistema imunológico possam predispor a suscetibilidade a AIJ, o PLEKKG2 não é associado como fator de risco primário para essa condição.

Neste caso clínico, o paciente apresentado possui simultaneamente AIJ poliarticular e uma mutação no gene PLEKKG2, a qual acredita-se que contribui para um quadro clínico atípico e mais complexo, incluindo a variedade de sintomas neurológicos, como hipotonia, alterações motoras finas e grosseiras, bem como atrasos no desenvolvimento. Estudos prévios relatam que anormalidades genéticas no PLEKKG2 podem levar a disfunções em vias de

sinalização intracelulares cruciais para a integridade neurológica, mostrando um mecanismo potencial para as manifestações neurológicas observadas no paciente. Dessa forma, nosso caso levanta a hipótese de que o PLEKHG2 seria capaz de exercer um papel modulador tanto na apresentação articular quanto nos sintomas neurológicos da AIJ, podendo exacerbar a resposta inflamatória e contribuir para a autoimunidade. Contudo, estudos adicionais são necessários para confirmar a associação do gene com essa possível consequência articular.

No que diz respeito à leucodistrofia, sabe-se que o gene PLEKHG2 pode estar diretamente relacionado, sobretudo por controlar vias de sinalização celular e de regulação do citoesqueleto. Nesse sentido, mutações nesse gene são capazes de afetar a função neuronal, incluindo de oligodendrócitos, os quais são responsáveis pela produção e manutenção de mielina. Assim, essa cascata de desregulação celular no sistema nervoso pode gerar danos progressivos e definitivos na substância branca cerebral, que é uma das características principais quando falamos de leucodistrofias. Apesar dessa associação, a condição relatada ainda é rara e não completamente compreendida, logo, uma investigação contínua e minuciosa das mutações desse gene torna-se essencial para o desenvolvimento de novos caminhos de tratamento mais eficazes para os pacientes acometidos.

Em relação às potenciais complicações, sabe-se que subtipo de AIJ apresentada pelo paciente tem grande potencial de dano, logo, tem-se preconizado uma abordagem terapêutica inicialmente mais agressiva a depender da resposta inicial do paciente aos medicamentos de primeira linha, a fim de obter melhor aproveitamento dentro da janela de oportunidade e de evitar sequelas motoras graves. Nesse sentido, no momento do diagnóstico do paciente em questão, já foram observadas duas sequelas preocupantes em andamento, mostradas nos exames de ressonância magnética realizados. Em primeiro lugar, tem-se o “dedo em cisne” localizado na mão direita, que ocorre devido à inflamação crônica progressiva das articulações interfalangeanas. Em segundo plano, sendo mais rara e grave, tem-se a osteocondrite dissecante, a qual acomete o joelho esquerdo, sendo um desafio clínico adicional ao caso do paciente. Isso porque essa sequela é notoriamente mais difícil de ser revertida e pode ser um dano permanente, piorando ainda mais a dor e as condições de mobilidade dessa criança.

No que tange ao tratamento, o paciente seguiu o método padrão para AIJ poliarticular. A terapêutica inicial foi feita com anti-inflamatórios, tendo como hipótese inicial uma artrite reativa, porém, esses medicamentos não foram suficientes para conter o quadro articular, que já se manifestava com deformações articulares interfalangeanas e nos joelhos. Após o diagnóstico confirmado de AIJ, foi iniciada a terapia imunossupressora com Metotrexato, o qual tem efeito benéfico na redução da progressão da doença, chegando até a sua dose máxima

de 20mg/m². Nesse momento, foi observada pouca melhora das dores e da mobilidade, o que se manteve por 4 meses. Após esses meses de uso do imunossupressor, o paciente ainda apresentava dores que limitavam sua mobilidade para além da patologia neurológica. Assim, houve necessidade de se associar precocemente a terapia imunobiológica com o Adalimumabe, que é um anticorpo monoclonal inibidor do mediador inflamatório TNF-alfa, mantendo a dose máxima de Metotrexato.

Atualmente, em relação à resposta ao novo esquema terapêutico, o paciente encontra-se em regressão do quadro. Embora o método terapêutico de escolha tenha potencializado a melhora da sintomatologia apresentada, após a introdução do imunobiológico, o paciente precisou interromper duas vezes o tratamento devido à ocorrência de síndromes gripais recorrentes pela imunossupressão intensa.

Apesar do tratamento ser corretamente indicado e ter resultado positivo para o quadro, sabe-se que há a possibilidade da mutação PLEKHG2 afetar a resposta ao tratamento, considerando que essa pode alterar as vias celulares envolvidas na resposta inflamatória. Até o momento, o paciente apresentou uma resposta moderada, com melhora parcial das manifestações articulares, mas com persistência dos sintomas neurológicos. Para o futuro, espera-se a implementação de novas terapias mais específicas como a terapia gênica por edição de gene, medicamentos que modulam a expressão do gene e terapias com células-tronco.

No que tange à terapêutica do quadro neurológico, o paciente usufrui apenas de uma abordagem de suporte, haja vista que a terapia gênica ainda está em estudo para essa mutação. Nesse sentido, são realizadas sessões semanais de fisioterapia e de terapia ocupacional, bem como foi indicado o uso de órtese para facilitar a mobilidade e reduzir o desconforto articular.

Em suma, este caso abrange a necessidade de uma abordagem personalizada para a AIJ poliarticular, com ênfase em pacientes portadores de alterações genéticas raras, como a encontrada no PLEKHG2. Nessa perspectiva, estudos futuros devem investigar a associação entre PLEKHG2, AIJ e as desordens neurológicas que podem acometer os indivíduos, objetivando desenvolver novas propostas terapêuticas direcionadas, que possam melhorar o prognóstico e oferecer melhor qualidade de vida para esses pacientes.

Esta é, portanto, uma doença que pode impactar em várias dimensões o paciente e seus familiares, sendo de extrema importância uma boa comunicação entre o familiar responsável, o paciente e o reumatologista. A criança pode apresentar diversas mudanças em seu comportamento devido a dores intensas e de certa forma ocasionando uma limitação na qualidade do estilo de vida, isso considerando a faixa etária que possa acometer o paciente. Vale ressaltar que é imprescindível a extensão da linha do cuidado seja ela para o paciente

quanto para a família, se fazendo necessário acompanhamento com outras especialidades como por exemplo psicologia, terapia ocupacional, fisioterapia, buscando a melhor assistência e proporcionando qualidade para evolução no quadro do paciente.

7. CONCLUSÃO

Sobre o relato de caso exposto neste trabalho, pode se dizer que há desafios complexos associados a Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular com fator reumatoide positivo em uma criança com histórico de doença neurológica genética. O diagnóstico precoce pode ser considerado um aliado ao acompanhamento desta patologia e se demonstrou fundamental em seu manejo, particularmente frente à refratariedade e ao uso isolado de anti-inflamatórios não esteroidais. A rápida evolução das alterações articulares e o surgimento de sequelas em curto espaço de tempo reforçam a urgência de intervenções precoces e integradas, envolvendo uma equipe multiprofissional, com o objetivo de controlar a inflamação, minimizar danos articulares definitivos e promover a qualidade de vida ao paciente.

Os achados revelaram que a terapêutica inicial de uso de antiinflamatórios associados à terapia imunossupressora com Metotrexato mostrou-se pouco eficaz na redução da dor e na melhora da função articular do paciente. Nesse sentido, não houve melhora significativa das dores e da mobilidade. Ainda nessa perspectiva, o novo esquema terapêutico incluindo a adição do imunobiológico Adalimumabe em concomitância com a dose otimizada de Metotrexato revelou uma melhor progressão para o caminho da regressão do quadro. No entanto, foram necessárias interrupções contínuas em paralelo à aderência ao tratamento em decorrência de síndromes gripais contraídas pelo paciente, resultantes da imunossupressão importante ao qual foi submetido. De outra parte, é sabido também que a mutação PLEKHG2 pode impactar de maneira negativa no tratamento, o que pode ser corroborado devido a sua capacidade de impactar nas vias de resposta inflamatória, dificultando, assim, o desenvolvimento pleno da terapia proposta.

Em relação à terapêutica do quadro neurológico, os estudos envolvendo a terapia gênica ainda são escassos e pouco conclusivos, logo, apenas a abordagem de suporte foi oferecida ao paciente. Além disso, evidenciou-se a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, haja vista aspectos psicológicos, além dos físicos, aos quais o paciente encontra-se frequentemente exposto e vulnerável.

Logo, destaca-se a importância de uma abordagem personalizada, que considere não apenas o controle dos sintomas da AIJ, mas também o impacto sobre o desenvolvimento global da criança. O monitoramento contínuo por meio de exames clínicos, laboratoriais e de imagem permite ajustes terapêuticos necessários, prevenindo complicações futuras e fortalecendo o desenvolvimento saudável do paciente. Assim, a experiência obtida por meio do acompanhamento desse caso constitui um aviso relevante para o aprimoramento de estratégias

de manejo e cuidado integral em pacientes pediátricos com doenças autoimunes e genéticas raras e complexas.

Até o momento, portanto, os resultados referentes ao acompanhamento do paciente ainda estão em desenvolvimento, visto que ele permanece sob monitoramento contínuo. Dessa forma, os dados finais e conclusões específicas só poderão ser obtidos ao longo do processo, conforme a evolução do caso.

8. CRONOGRAMA

Etapas / Meses	Fevereiro 2	Março 3	Abril 4	Maió 5	Junho 6
Revisão da literatura	x				
Elaboração do projeto de TCC 1	x	x			
Coleta de dados		x	x		
Análise de dados		x	x		
Redação do TCC 1			x	x	x
Revisão e correção					x
Preparação final					x

Etapas / Meses	Julho 7	Agosto 8	Setembro 9	Outubro 10	Novembro 11
Revisão da literatura	x				
Elaboração do projeto de TCC 2	x	x			
Coleta de dados		x	x		
Análise de dados		x	x		
Redação do TCC 2			x	x	x
Revisão e correção					x
Preparação final					x

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Livro:

- 1) SOPERJ. *Reumatologia Pediátrica*. Disponível em: https://web.archive.org/web/20180729002658id_/http://www.scielo.br/pdf/rbr/v44n3/10.pdf.

Artigos:

- 1) Koning, T. J. M. de, Pulkkinen, K. J., Longley, M. J., et al. **Microcephaly-dystonia due to mutated PLEKHG2 with impaired actin polymerization**. *Neurogenetics*, v. 16, n. 2, p. 129-137, 2015. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://link.springer.com/article/10.1007/s10048-015-0464-y>.
- 2) Nishikawa M, Ito H, Tabata H, Ueda H, Nagata KI. **Impaired Function of PLEKHG2, a Rho-Guanine Nucleotide-Exchange Factor, Disrupts Corticogenesis in Neurodevelopmental Phenotypes**. *Cells*. 2022 Feb 16;11(4):696. doi: 10.3390/cells11040696. PMID: 35203342; PMCID: PMC8870177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8870177>
- 3) Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Nagata KI. **Expression analyses of PLEKHG2, a Rho family-specific guanine nucleotide exchange factor, during mouse brain development**. *Med Mol Morphol*. 2021 Jun;54(2):146-155. doi: 10.1007/s00795-020-00275-1. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492483. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492483/>
- 4) Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, et al. **Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate**. *RMD Open* 2020;6:e001208. doi:10.1136/rmdopen-2020-001208. Disponível em: <https://rmdopen.bmj.com/content/6/2/e001208.abstract>
- 5) Lawerman TF, et al. **Pediatric motor phenotypes in early-onset ataxia, developmental coordination disorder, and central hypotonia**. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Jan;62(1):75-82. doi: 10.1111/dmcn.14355. Epub 2019 Sep 17. PMID:

31529709;

PMCID:

PMC6916203.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6916203>

- 6) Santos, L. S., Oliveira, J. G. **ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTO DA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÊMICA.** *Revista Contemporânea*, v. 7, n. 2, p. 42-49, 2020. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/3491>.

- 7) Rezende, C. B., Santos, P. L., et al. **Manifestações Extra-Articulares Da Artrite Idiopática Juvenil: Relato De Caso / Extra-articular Manifestations of Juvenile Idiopathic Arthritis: Case Report.** *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 12, p. 45940-45950, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/19503>.

- 8) Trillo, M.L., Silva L. A., et al. **Desvendando a complexidade da artrite idiopática juvenil: uma exploração abrangente de subtipos, estratégias diagnósticas e abordagens terapêuticas.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 4, p. 14289-14297, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/62845>.

- 9) Schmidt, M., Pasterkamp, R. J., van Tilborg, E. **Mutations, Genes, and Phenotypes Related to Movement Disorders and Ataxias.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 19, article 11847, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11847>.

- 10) Lourenço, E. S., Lourenço, C., Skare, T., et al. (2021). **Quality of life in children and adults with Idiopathic juvenile arthritis: cross-sectional study in Brazilian patients.** *Brjp*, 4(1), 58–62. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20210017>

- 11) Chen, L., Zhou, X., Yang, C. et al. **Análise de associação genética para determinar a relação causal entre células do sistema imunológico e artrite idiopática juvenil.** *Pediatr Rheumatol* 22 , 35 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12969-024-00970-8> <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-024-00970-8> .

- 12) Vukić, V., Smajo, A., Vidović, M. *et al.* **Além das diretrizes manejo da artrite idiopática juvenil: relato de caso de uma menina com doença poliarticular refratária a múltiplas opções de tratamento e síndrome de Leri Weill.** *BMC Pediatr* 21, 40 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02494-6>
<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02494-6>

- 13) MORTON, SU *et al.* **Multicenter Consensus Approach to Evaluation of Neonatal Hypotonia in the Genomic Era: A Review.** *JAMA Neurol.* 2022 Apr 1;79(4):405-413. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0067. PMID: 35254387; PMCID:PMC10134401. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10134401>

- 14) Beerepoot S, *et al.* **Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective.** *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Nov 4;14(1):240. doi: 10.1186/s13023-019-1220-4. PMID: 31684987; PMCID: PMC6829806.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829806/>

- 15) Aerts-Kaya F, van Til NP. **Gene and Cellular Therapies for Leukodystrophies. Pharmaceuticals.** 2023 Oct 24;15(11):2522. doi 10.3390/pharmaceutics15112522. PMID: 38004502; PMCID: PMC10675548.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10675548/>

- 16) La Bella S, *et al.* **Genetic Background and Molecular Mechanisms of Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 17;24(3):1846. doi: 10.3390/ijms24031846. PMID: 36768167; PMCID: PMC9916312.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9916312/>

- 17) Nigrovic PA, Martínez-Bonet M, Thompson SD. **Implications of juvenile idiopathic arthritis genetic risk variants for disease pathogenesis and classification.** *Curr Opin Rheumatol.* 2019 Sep;31(5):401-410. doi: 10.1097/BOR.0000000000000637. PMID: 31169548; PMCID: PMC6800096.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6800096/>

- 18) ROBINSON, James *et al.* **Immunogenetic Profiles in Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Clinical Genetics*, v. 19, n. 1, p. 70-80, 2023. DOI: 10.1111/cge.14230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26305060/>

- 19) DUZOVA A, *et al.* **Central nervous system involvement in pediatric rheumatic diseases: current concepts in treatment.** *Curr Pharm Des.* 2008;14(13):1295-301.
doi: 10.2174/138161208799316339. PMID: 18537653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18537653/>

- 20) Zaripova, LN, Midgley, A., Christmas, SE *et al.* **Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches.** *Pediatr Rheumatol* 19 , 135 (2021).
<https://doi.org/10.1186/s12969-021-00629-8> <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-021-00629-8>

- 21) Silveira JS, Moura VW, Toigo AM. **Efeitos do exercício físico no tratamento da artrite idiopática juvenil: uma revisão sistemática.** *Rev. Aten. Saúde.* 2017;15(54): 90-99
https://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/4183/pdf

- 22) NICOARĂ, Delia-Maria *et al.* **Examining the Relationship between Systemic Immune-Inflammation Index and Disease Severity in Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Cells*, v. 13, n. 5, p. 442, 2024. DOI: 10.3390/cells13050442
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38474406/>

- 23) BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ).** Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

- 24) FERREIRA, M.L. *et al.* **Histórico clínico da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ): uma revisão integrativa: História clínica da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ): uma revisão integrativa.** *Revista Brasileira de Desenvolvimento* , [S. l.] , v. 8, pág. 59978–59992, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n8-330. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/51594>

25) Saini AG, Sankhyan N, Vyas S. **PLEKHG2-associated neurological disorder**. BMJ Case Rep. 2021 Jul 29;14(7):e244206. doi: 10.1136/bcr-2021-244206. PMID: 34326120; PMCID: PMC8323387.

26) CONITEC – COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), 2019. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio_pcdt_artrit_eidiopaticajuvenil_cp76_2019.pdf.