

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

Cifra proiectului **24.80012.8007.01TC**

Denumirea Proiectului **Studiul biomarkerilor inflamației sistemice în artrita juvenilă idiopatică cu complicații oculare**

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) reprezintă cea mai frecventă boală reumatologică cronică a copilăriei, caracterizată printr-o evoluție heterogenă și cu risc crescut de complicații extraarticulare. Dintre acestea, inflamația oculară noninfecțioasă, cum ar fi uveita asociată AJI (AJI-U), poate avea evoluție asimptomatică și diagnostic tardiv, cu risc de complicații ireversibile. Proiectul a evaluat biomarkerii proteina S100A12 și IL-8 în lichidul lacrimal (compartiment local) și în ser (compartiment sistemic), pentru optimizarea depistării timpurii și monitorizării afectării oculare, precum și pentru evaluarea activității sistemice a bolii.

Studiul a inclus 84 de copii cu AJI: cu afectare oculară (n=39) și fără afectare oculară (n=45). Lichidul lacrimal a fost recoltat bilateral, cu analiză la nivel local (N=168 ochi), și în ser (N=84). În cohortă, AJI-U a fost prezentă la 17/84 (20,24%), iar sindromul ochiului uscat sever la 22/84 (26,19%). Uveita a debutat precoce ($6,9 \pm 3,66$ ani; mediană 6,0; IQR 4,0–9,33), iar 76,5% (13/17) au prezentat cel puțin o complicație oculară, cel mai frecvent fiind cataracta complicată și sinechiile (câte 52,9%), urmate de edemul macular (35,3%) și afectarea vitreană (29,4%); complicațiile vitreoretiniene severe au apărut la 11,8%.

Biomarkerii lacrimali au avut distribuții asimetrice și valori semnificativ mai mari în grupul cu afectare oculară. Proteina S100A12 în lichidul lacrimal: mediană 54,71 ng/mL (IQR 31,986–106,338; max 361,06) vs 6,40 ng/mL (IQR 0,02–13,20) fără afectare oculară. IL-8 în lacrimi: mediană 211,26 pg/mL (IQR 122,98–337,60; max 600) vs 35,12 pg/mL (IQR 16,27–50,60). În subgrupul post-steroid intraocular (n=4) valorile lacrimale au fost mai scăzute (interpretare prudentă, având în vedere dimensiunea redusă a subgrupului; necesită validare pe un lot mai mare). În ser, IL-8 a avut niveluri reduse și comparabile între grupuri (mediană total 12,16 pg/mL), iar proteina S100A12 serică a avut valori medii similare (~50 ng/mL), cu variabilitate mai mare la pacienții cu afectare oculară.

Analiza corelațiilor Spearman a evidențiat asocieri semnificative între activitatea articulară și inflamația sistemică: JADAS-10 cu PCR ($\rho=0,452$; $p<0,001$) și cu proteina S100A12 serică ($\rho=0,619$; $p<0,001$), în timp ce IL-8 serică nu s-a corelat semnificativ cu JADAS-10 ($p=0,087$). Biomarkerii lacrimali nu s-au corelat cu JADAS-10 (proteina S100A12: $\rho=0,013$; IL-8: $\rho=-0,017$), susținând specificitatea oculară. Proteina S100A12 și IL-8 au avut o corelație foarte puternică în lichidul lacrimal ($\rho=0,812$; $p<0,001$) și moderată în ser ($\rho=0,320$; $p=0,003$), în timp ce lipsa corelației între S100A12 seric și lacrimal ($p=0,425$) sugerează existența unor compartimente inflamatorii distincte.

Analiza ROC a confirmat valoarea diagnostică: pentru activitatea sistemică proteina S100A12 serică AUC=0,853 (superior PCR, AUC=0,766), iar IL-8 seric AUC=0,477. Pentru inflamația oculară, biomarkerii lacrimali au avut performanță excelentă: IL-8 lacrimi AUC=0,968 (prag Youden $\approx 85,8$ pg/mL; Se 91,4%; Sp 93,3%) și proteina S100A12 în lichidul lacrimal AUC=0,987 (prag $\approx 21,66$ ng/mL; Se 94%; Sp 93%).

Concluzie: Proteina S100A12 serică reflectă activitatea sistemică/articulară, în timp ce proteina S100A12 și IL-8 în lichidul lacrimal sunt markeri locali ai inflamației oculare, cu acuratețe diagnostică foarte înaltă. Integrarea determinărilor lacrimale în screeningul oftalmologic poate îmbunătăți depistarea timpurie a inflamației oculare silențioase și reduce riscul complicațiilor ireversibile la copiii cu AJI.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease of childhood, characterized by a heterogeneous course and an increased risk of extra-articular complications. Among these,

non-infectious ocular inflammation, such as JIA-associated uveitis (JIA-U), may have an asymptomatic course and delayed diagnosis, leading to a high risk of irreversible complications. The project evaluated the biomarkers S100A12 protein and interleukin-8 (IL-8) in tear fluid (local compartment) and in serum (systemic compartment), aiming to optimize early detection and monitoring of ocular involvement, as well as to assess systemic disease activity.

The study included 84 children with JIA: with ocular involvement (n=39) and without ocular involvement (n=45). Tear fluid was collected bilaterally, with analysis performed at the local level (N=168 eyes), and serum samples were analyzed at the patient level (N=84). Within the cohort, JIA-associated uveitis was present in 17/84 patients (20.24%), while severe dry eye syndrome was identified in 22/84 patients (26.19%). Uveitis had an early onset (mean age 6.9 ± 3.66 years; median 6.0; IQR 4.0–9.33), and 76.5% (13/17) of affected patients developed at least one ocular complication. The most frequent complications were complicated cataract and synechiae (52.9% each), followed by macular edema (35.3%) and vitreous involvement (29.4%); severe vitreoretinal complications occurred in 11.8% of cases.

Tear fluid biomarkers showed asymmetric distributions and significantly higher values in the group with ocular involvement. Tear fluid S100A12 protein levels had a median of 54.71 ng/mL (IQR 31.986–106.338; max 361.06) compared to 6.40 ng/mL (IQR 0.02–13.20) in patients without ocular involvement. Tear IL-8 levels showed a median of 211.26 pg/mL (IQR 122.98–337.60; max 600) versus 35.12 pg/mL (IQR 16.27–50.60), respectively. In the post-intraocular steroid subgroup (n=4), tear biomarker levels were lower; however, interpretation should be cautious due to the small sample size, and validation in larger cohorts is required. In serum, IL-8 levels were low and comparable between groups (overall median 12.16 pg/mL), while serum S100A12 protein levels showed similar mean values (~ 50 ng/mL), with greater variability among patients with ocular involvement.

Spearman correlation analysis revealed significant associations between articular disease activity and systemic inflammation: JADAS-10 correlated with CRP ($\rho=0.452$; $p<0.001$) and with serum S100A12 protein ($\rho=0.619$; $p<0.001$), whereas serum IL-8 did not show a significant correlation with JADAS-10 ($p=0.087$). Tear biomarkers did not correlate with JADAS-10 (tear S100A12: $\rho=0.013$; tear IL-8: $\rho=-0.017$), supporting their ocular specificity. S100A12 protein and IL-8 showed a very strong correlation in tear fluid ($\rho=0.812$; $p<0.001$) and a moderate correlation in serum ($\rho=0.320$; $p=0.003$). The absence of correlation between serum and tear S100A12 levels ($p=0.425$) suggests the presence of distinct inflammatory compartments.

Receiver operating characteristic (ROC) analysis confirmed the diagnostic value of the biomarkers. For systemic disease activity, serum S100A12 protein demonstrated good performance (AUC=0.853), superior to CRP (AUC=0.766), while serum IL-8 showed poor diagnostic accuracy (AUC=0.477). For ocular inflammation, tear biomarkers exhibited excellent performance: tear IL-8 had an AUC of 0.968 (Youden cut-off ≈ 85.8 pg/mL; sensitivity 91.4%; specificity 93.3%), and tear S100A12 protein had an AUC of 0.987 (cut-off ≈ 21.66 ng/mL; sensitivity 94%; specificity 93%).

Conclusion: Serum S100A12 protein reflects systemic and articular disease activity, whereas S100A12 protein and IL-8 in tear fluid represent local markers of ocular inflammation with very high diagnostic accuracy. Integrating tear biomarker assessment into ophthalmological screening protocols may improve early detection of silent ocular inflammation and reduce the risk of irreversible complications in children with JIA.

Conducătorul de proiect DOLAPCIU Elena

Data: _____

LȘ