

# L'artrite idiopatica giovanile

*di Alberto Martini*

Pediatria II, Istituto G Gaslini, Dipartimento di Pediatria, Università di Genova

1

Artrite idiopatica giovanile è un termine che comprende un eterogeneo gruppo di artriti di eziologia sconosciuta e con esordio prima dei 16 anni di vita. Alcune di queste artriti sono tipiche del bambino o sono di osservazione rara nell'adulto. La prognosi è migliorata considerevolmente negli ultimi anni. Il progresso più importante è stato l'introduzione in terapia degli agenti biologici per la terapia dei pazienti che sono resistenti al methotrexate. I progressi futuri saranno legati ad una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici delle singole forme e ad un miglioramento nelle conoscenze del processo infiammatorio con individuazione di nuovi bersagli terapeutici.

**L'artrite idiopatica giovanile** (AIG) (Ravelli & Martini 2007) non costituisce una malattia ma una diagnosi di esclusione che si applica a tutte le artriti persistenti e di causa sconosciuta che insorgono in età pediatrica (tabella 1). Comprende perciò un eterogeneo gruppo di artriti croniche che, in assenza di conoscenze eziopatogenetiche, si è cercato negli anni di classificare sulla base di criteri clinici nel tentativo di identificare singole entità che potessero rappresentare malattie differenti. Le varie forme di artrite cronica del bambino così definite si sono rivelate assai differenti, per tipo e/o frequenza, da quelle osservate nell'adulto.

## *L'eziopatogenesi*

La eziologia delle varie forme di AIG, come quella delle altre malattie reumatiche croniche, è ignota. Si ritiene che l'artrite cronica siano secondaria ad una anormale reazione immunitaria che riconosce una eziologia multifattoriale, è cioè legata sia a fattori ambientali che a fattori genetici (Thomson & Donn 2002). I risultati di uno studio di "genome-wide scan" (Thompson et al 2004) hanno fornito dati in favore dell'ipotesi che la predisposizione genetica sia il risultato dell'influenza contemporanea di diversi tipi di geni (multigenica) ciascuno dei quali fornisce un modesto contributo.

Molte delle malattie comprese sotto il termine di AIG sono chiaramente entità tra loro differenti ed è quindi probabile che anche la sottostante eziopatogenesi sia differente. Tuttavia, tutte sono caratterizzate da un processo infiammatorio cronico che si svolge all'interno dell'articolazione e che coinvolge la membrana sinoviale. La membrana sinoviale, che è normalmente formata da un sottile strato di cellule, va incontro, analogamente a quanto avviene nell'AR dell'adulto, ad una importante ipertrofia fino a trasformarsi in una struttura villosa (villi sinoviali) che protrude nello spazio articolare. Gli strati sinoviali si moltiplicano ed il tessuto sottostante è sede di una neovascolarizzazione e di una massiccia infiltrazione da parte di cellule infiammatorie (linfociti, macrofagi, plasmacellule ecc) con conseguente importante produzione di molecole pro-infiammatorie (TNF, interleuchina-1 (IL-1), interleuchina-6 (IL-6) ecc) ed attivazione di attività enzimatiche che, con il tempo, possono produrre l'erosione della cartilagine articolare e dell'osso sottocondrale. L'inibizione selettiva delle citochine pro-infiammatorie ha rappresentato il maggiore progresso degli ultimi anni nel trattamento dell'AIG.

### *La classificazione*

Il primo tentativo di classificare questa eterogenea patologia risale agli anni '70 dello scorso secolo, quando furono stabiliti per la prima volta i criteri diagnostici. Furono allora elaborate due differenti classificazioni, una in uso negli Stati Uniti ed una in Europa. La presenza di queste due classificazioni, che, simili in molti aspetti, differivano per altri, creò per anni una certa confusione che ha reso necessaria, più di recente, l'elaborazione di una unica, comune classificazione (Petty et al 2004) che è quella riportata nella tabella 2. In questa classificazione il termine artrite idiopatica giovanile ha sostituito il termine artrite reumatoide giovanile (usato nella classificazione americana) e quello di artrite cronica giovanile (impiegato nella classificazione europea).

Anche quest'ultima classificazione mantiene i limiti di tutte le classificazioni che si basano su criteri clinici e che sono prive di supporti eziopatogenetici. Anche se richiede ancora validazione e consenso e, come vedremo, è sicuramente migliorabile in alcuni aspetti (Martini 2003), costituisce un utile strumento per la ricerca scientifica internazionale e rappresenta la base per futuri affinamenti nell'attesa che il chiarimento dell'eziopatogenesi delle varie malattie possa permettere una classificazione più appropriata.

### *Le forme cliniche*

#### Artrite sistemica

E' definita dalla presenza, accanto all'artrite, sia di una febbre quotidiana e persistente che di uno o più dei sintomi seguenti: rash, epatomegalia o splenomegalia, linfoadenomegalia generalizzata, sierositi. L'AIG sistemica è una malattia caratteristica del bambino ed è di osservazione occasionale nell'adulto dove è conosciuta come malattia di Still dell'adulto.

Si tratta con molta verosimiglianza di una condizione eterogenea come suggerito dalla stessa variabile evoluzione della malattia. Mentre infatti in alcuni pazienti l'artrite è modesta e recede generalmente con il recedere della sintomatologia sistemica, in altri l'interessamento articolare domina il quadro clinico mentre la sintomatologia sistemica tende spesso ad attenuarsi fino a scomparire. La potenziale eterogeneità della artrite sistemica è stata di recente ulteriormente avvalorata da sostanziali differenze tra i pazienti nella risposta terapeutica ad Anakinra, un inibitore di IL-1 (vedi oltre).

La AIG sistemica si differenzia dalle altre forme di AIG non solo per la sintomatologia sistemica ma anche per alcuni peculiari aspetti biologici.

Come dimostrato nel corso degli anni '90 (De Benedetti & Martini 2005), interleuchina-6 (IL-6) sembra avere un ruolo centrale nella patogenesi della malattia, ipotesi avvalorata di recente dagli assai incoraggianti risultati ottenuti in un trial non controllato con un anticorpo monoclonale (Tocilizumab) diretto contro il recettore di IL-6 (vedi oltre).

Inoltre circa il 5-8% dei pazienti sviluppa una complicanza molto grave ritenuta secondaria ad un improvviso, importante rilascio di citochine pro-infiammatorie. Questo quadro, denominato "sindrome da attivazione macrofagica" (Ravelli et al 2005), si caratterizza per la comparsa di una febbre continua (non quindi intermittente), una diatesi emorragica a tipo coagulazione intravascolare disseminata, un marcato aumento delle transaminasi, di altri enzimi e della ferritinemia, una pancitopenia con marcata neutropenia e manifestazioni neurologiche. Questa complicanza, che è una forma di linfoistocitosi emofagocitica, si può osservare occasionalmente anche in altre malattie reumatiche sistemiche (come il lupus eritematoso sistemico o la malattia di Kawasaki). Le ragioni per cui si manifesti con così elevata frequenza nella AIG sistemica non sono note. Sembra che, come per le altre forme di linfoistocitosi emofagocitica, sia in gioco un difetto di linfofocitotossicità, che è stato evidenziato nelle sole fasi acute della malattia (Gromm 2004), mentre le ricerche di una base genetica non hanno fino ad ora dato risultati positivi.

## Oligoartrite

E' definita dall'interessamento di 4 o meno articolazioni nel corso dei primi sei mesi di malattia in assenza di criteri che permettano di fare diagnosi di artrite psoriasica o di artrite associata ad entesite, altre due forme di AIG che, come vedremo, danno un interessamento prevalentemente oligoarticolare.

La maggior parte dei pazienti che appartengono a questa categoria presentano delle caratteristiche cliniche ben definite che probabilmente identificano la forma di AIG meglio caratterizzata e più omogenea. Queste caratteristiche sono: una artrite asimmetrica che interessa prevalentemente le grandi articolazioni, un'insorgenza precoce (entro i 6 anni di vita), una marcata maggiore frequenza nel sesso femminile, la frequente positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA) ed un elevato rischio di sviluppare una iridociclite cronica. Il fatto che questo gruppo di pazienti rappresenti una entità clinica omogenea è anche testimoniato dalla presenza di una associazione con alcuni alleli dell'HLA (in particolare HLA-DRB1\*08). Questa forma di AIG è tipica del bambino e non si osserva nell'adulto.

In alcuni pazienti con AIG oligoarticolare l'artrite rimane confinata a 4 o meno articolazioni lungo tutto il decorso della malattia (oligoartrite persistente) mentre in altri si estende, dopo i primi sei mesi di malattia, ad interessare 5 o più articolazioni (oligoartrite estesa). Sebbene la classificazione ILAR distingua questi due gruppi di pazienti nell'ipotesi che possano rappresentare entità cliniche diverse è verosimile che in realtà rappresentino la stessa malattia e che la differenza sia solo nella gravità cioè nell'estensione dell'interessamento articolare. Infatti, i pazienti ANA positivi che appartengono a queste due categorie hanno caratteristiche molto omogenee per quanto attiene a tutti gli altri aspetti della malattia (asimmetria dell'artrite, precoce età di esordio, prevalenza del sesso femminile, incidenza dell'iridociclite cronica, associazioni HLA) (Ravelli et al 2005)

La prognosi è generalmente buona. Nelle forme con oligoartrite persistente la malattia spesso con il tempo si spegne senza lasciare, se correttamente trattata, reliquati articolari importanti. Nelle forme con oligoartrite estesa vi è un maggior rischio di esiti a distanza.

Il fatto che la stessa malattia possa avere evoluzioni di severità differente fornisce un utile modello per lo studio dei fattori che influenzano non la patogenesi ma la gravità della malattia. Alcune ricerche hanno per esempio osservato nel liquido sinoviale un rapporto tra linfociti T regolatori e linfociti T attivati più elevato nei pazienti con oligoartrite persistente rispetto a quelli con oligoartrite estesa (Ruprecht et al 2005). Inoltre è stato ipotizzato che nei pazienti con oligoartrite la risposta immune nei confronti di alcuni epitopi delle "heat shock proteins" possa contribuire ad indurre la remissione della malattia (Kamphuis 2005)

Una iridociclite cronica (mono o bilaterale) si osserva in circa il 30% dei casi e, se non trattata, può causare conseguenze assai gravi fino alla perdita della vista (Rosenberg 2002). E' una complicanza assai insidiosa perché, a differenza di quanto avviene nell'iridocilite acuta che si può osservare nella artrite associata ad enterite, è praticamente asintomatica. Può comparire contemporaneamente all'artrite, più spesso la segue (anche a distanza di anni) e solo raramente la precede. Se non trattata può causare esiti importanti che comprendono sinechie, cataratta, cheratopatia a bandelletta e glaucoma. Viceversa se trattata in fase precoce risponde spesso bene alla terapia. E' perciò essenziale poter fare una diagnosi precoce che si raggiunge sottoponendo i pazienti periodicamente (ogni 3 mesi ma anche molto più spesso se vi è già stato un episodio di iridociclite) ad un esame con lampada a fessura. Poiché la positività degli ANA rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di iridociclite è imperativo sottoporre ad esame con lampada a fessura tutti i pazienti con AIG ANA positivi, anche quelli che presentano altre forme di AIG, come l'artrite psoriasica o l'artrite poliarticolare (vedi oltre).

## Poliartrite fattore reumatoide positiva

Caratterizzata dall'interessamento di 5 o più articolazioni e dalla presenza di titoli costanti ed elevati di FR, è l'equivalente, in età pediatrica, dell'artrite reumatoide FR positiva dell'adulto a cui è sovrapponibile sia sotto il profilo clinico che di laboratorio. Mentre nell'adulto questa malattia rappresenta circa il 70% di tutte le forme di artrite reumatoide nel bambino è di osservazione rara (circa il 3% delle AIG). Si osserva soprattutto nelle adolescenti ed è rara prima degli 8 anni. L'AIG poliarticolare FR positiva ha una prognosi articolare severa nella maggioranza dei casi ed è caratterizzata dalla precoce comparsa di erosioni ossee inizialmente osservabili sui radiogrammi soprattutto delle mani e dei piedi.

### Poliartrite fattore reumatoide negativa

Comprende i pazienti con artrite poliarticolare in cui il FR è assente. E' probabilmente la più eterogenea di tutte le forme di AIG. Nel suo ambito si possono riconoscere due principali quadri clinici.

Il primo è rappresentato da una malattia che è identica all'artrite oligoarticolare con la sola differenza di una più rapida estensione dell'interessamento articolare nei primi sei mesi di malattia. Questa forma infatti è caratterizzata, come l'artrite oligoarticolare, da una artrite asimmetrica, un'insorgenza precoce (prima dei 6 anni), una prevalenza nel sesso femminile, la positività degli ANA, un rischio elevato di sviluppare una iridociclite cronica (Ravelli et al 2005), oltre ad essere associata con gli stessi antigeni HLA. I pazienti con questa forma devono essere sottoposti allo stesso regime di diagnosi precoce della iridociclite come i pazienti con oligoartrite.

Il secondo è caratterizzato da una artrite simmetrica che interessa sia le grandi che le piccole articolazioni, che insorge in genere in età scolare ed è ANA negativa. Il quadro clinico assomiglia a quanto si osserva nelle poliartriti FR negative dell'adulto. L'evoluzione è variabile.

### Artrite associata ad entesite

Nell'ambito della patologia reumatica dell'adulto le spondiloartropatie sono un gruppo di affezioni caratterizzate dall'interessamento dello scheletro assiale (colonna vertebrale ed articolazioni sacro-iliache) che colpiscono in prevalenza soggetti HLA-B27 positivi. Presentano tuttavia anche una serie di altre manifestazioni che comprendono una artrite oligoarticolare asimmetrica prevalentemente a carico degli arti inferiori, una entesite ed un'uveite acuta. Queste seconde manifestazioni sono proprio quelle che caratterizzano l'artrite associata ad entesite che rappresenta pertanto, nel bambino, una forma di spondiloartropatia (Burgos-Vargas2002). Alcuni pazienti con artrite associata ad entesite con il tempo possono sviluppare un interessamento delle sacroiliache (e quindi sviluppare una franca spondiloartrite) senza però che sia possibile identificare precocemente i soggetti a rischio.

L'artrite associata ad entesite, a differenza di altre forme di AIG, interessa prevalentemente i maschi in età scolare ed è di rara osservazione prima dei 6 anni di vita. Come per le altre forme di spondiloartropatia, la maggioranza dei pazienti è HLA-B27 positiva.

La presenza di entesite è il sintomo caratterizzante e quindi di grande importanza per la diagnosi. Le entesiti sono un processo infiammatorio a carico delle entesi che costituiscono i punti di inserzione dei tendini, dei legamenti e delle capsule sulla superficie dell'osso. Si manifestano soprattutto con dolori localizzati alla superficie posteriore o inferiore del calcagno (inserzione rispettivamente del tendine di Achille e della fascia plantare), alle teste dei metatarsi, alla tuberosità tibiale o alla superficie inferiore della rotula.

L'artrite è generalmente pauciarticolare, asimmetrica e prevalentemente localizzata agli arti inferiori. Mentre nelle altre forme di AIG è molto raro l'interessamento dell'anca nelle fasi di esordio della malattia, l'artrite associata con entesite esordisce sovente con ricorrenti episodi

di coxite. A livello delle mani o dei piedi si può osservare una dattilite (dito a salsicciotto), infiammazione di un singolo dito dovuta alla presenza sia di un'artrite che di una tenosinovite.

Una iridociclite acuta può comparire in una minoranza di malati; si manifesta con insorgenza improvvisa di rossore, fotofobia e dolore intenso. L'anamnesi familiare è spesso positiva per una qualche forma di spondiloartropatia.

L'interessamento assiale, che configura allora una diagnosi di spondilite anchilosante giovanile, non è frequente nel bambino e consiste sostanzialmente nella presenza di una sacroileite. La sacroileite è usualmente bilaterale e si manifesta inizialmente con dolore e rigidità lombare al mattino a riposo. Il sospetto verrà confermato dal dolore evocato dalle manovre specifiche che mobilizzano l'articolazione sacro-iliaca e dalla risonanza magnetica.

### Artrite psoriasica

Secondo la classificazione ILAR, l'artrite psoriasica è definita dalla contemporanea presenza di artrite e di psoriasi. In assenza di psoriasi la diagnosi può essere posta in presenza di un'artrite associata a due delle seguenti caratteristiche: 1) storia familiare di psoriasi in uno dei parenti di primo grado; 2) presenza di dattilite (dito a salsicciotto); 3) presenza di "nail pitting", fossette ungueali che rappresentano un segno dell'onico displasia psoriasica. Sempre secondo i criteri ILAR vengono esclusi i pazienti che presentano le caratteristiche dell'artrite associata ad entesite.

Il concetto di artrite psoriasica è ancora discusso. Non è infatti chiaro se l'associazione sia fortuita (nell'adulto sia l'artrite che la psoriasi sono frequenti), se semplicemente la presenza di psoriasi influenzi la frequenza e/o il fenotipo di una forma definita di artrite (senza configurare un'entità clinica specifica) o se viceversa rappresenti un'artrite con caratteristiche peculiari e quindi nosograficamente indipendente. Nell'adulto vi è un discreto consenso nel ritenere l'artrite psoriasica una forma di spondiloartropatia poiché le caratteristiche cliniche dell'artrite che si associa alla psoriasi sono prevalentemente quelle di una spondiloartropatia. Nel bambino l'analisi delle caratteristiche dei pazienti che presentavano contemporaneamente artrite e psoriasi ha fatto individuare due gruppi principali di pazienti. Uno, come nell'adulto, con le caratteristiche di una spondiloartropatia (presenza di entesite) ed un altro con le stesse caratteristiche dell'oligoartrite (precoce età d'esordio, ANA positività, artrite asimmetrica, prevalenza del sesso femminile, rischio di iridociclite cronica) con la sola differenza di una maggiore incidenza di dattilite e con una maggiore tendenza all'estensione dell'artrite.

I pazienti che rispondono ai criteri ILAR, in cui, come detto, le spondiloartropatie sono per definizione escluse, hanno questo secondo fenotipo clinico il che fa pensare che l'artrite psoriasica così definita non costituisca una entità a se stante ma sia rappresentata da pazienti con oligoartrite in cui la presenza di psoriasi al massimo causa minori modificazioni del fenotipo clinico (Martini 2003).

I pazienti ANA positivi devono essere sottoposti, come quelli con oligoartrite, a controlli trimestrali con lampada a fessura per la precoce individuazione dell'iridociclite.

### Artrite indifferenziata

Non rappresenta un sottogruppo ma un contenitore in cui per il momento vengono messi tutti i casi che non soddisfano i criteri per una delle categorie o che ne soddisfano più di uno. La relativamente alta percentuale di pazienti (10-20 %) che finiscono in questa categoria rappresenta uno dei limiti dell'attuale classificazione.

## La terapia

L'approccio terapeutico all'AIG è cambiato radicalmente negli ultimi anni grazie alla scoperta di nuovi potenti farmaci ma anche alla possibilità di potere finalmente effettuare anche nei bambini con AIG studi clinici controllati che valutino la sicurezza e l'efficacia dei nuovi farmaci. Punto di partenza di questa autentica rivoluzione è stata la promulgazione, alla fine del secolo appena trascorso, da parte dell'FDA e del tutto recentemente dell'EMA della cosiddetta "regola pediatrica" secondo la quale un'industria che intenda registrare un nuovo farmaco deve fornire dati sulla sicurezza e sull'efficacia di questo farmaco anche nel bambino qualora nel bambino esista una malattia analoga a quella per cui viene chiesta la registrazione nell'adulto. Questa regola vale ovviamente per tutte le patologie pediatriche ma ha avuto un particolare, immediato impatto nell'AIG poiché pochi anni prima era stata creato PRINTO (Ruperto & Martini), una rete che raduna i centri di reumatologia pediatrica di più di 50 diversi paesi e che rende quindi possibile raccogliere, in un breve spazio di tempo quale quello richiesto negli studi clinici controllati, un adeguato numero di pazienti che presentino indicazione al nuovo trattamento. Inoltre PRINTO si è fatto carico di elaborare e validare misure standardizzate con cui valutare l'efficacia dei farmaci in varie malattie reumatiche del bambino tra cui l'AIG misure che sono state accettate e fatte proprie dagli enti regolatori sia americani che europei (Giannini et al 1997). Un progresso enorme rispetto agli anni precedenti quando i farmaci impiegati nell'AR dell'adulto venivano usati "off label" aggiustando ad occhio le dosi e senza alcuna rigorosa valutazione della loro sicurezza ed efficacia.

Anche se non conosciamo l'eziologia delle singole forme di AIG e quindi non possediamo farmaci che siano in grado di guarirle, possiamo molto più efficacemente che in passato contrastare l'infiammazione che la malattia produce e quindi prevenire il danno articolare.

L'AIG raggruppa malattie tra loro differenti e quindi anche le necessità terapeutiche possono essere differenti. Tuttavia, si può definire una terapia di primo approccio ed una terapia di secondo livello che viene attuata quando i risultati ottenuti con la precedente non sono ritenuti sufficienti. Non disponiamo infatti di elementi affidabili, clinici o di laboratorio, in grado di identificare all'inizio della malattia quei pazienti che avranno un decorso mite da quelli che avranno una evoluzione più aggressiva. E' necessario monitorare con attenzione il decorso della malattia con periodiche valutazioni cliniche e, laddove indicato, con successivi radiogrammi delle articolazioni coinvolte per identificare precocemente l'eventuale comparsa di una riduzione della cartilagine articolare o di erosioni ossee (Ravelli et al 2007).

La terapia riabilitativa è un altro cardine della terapia dell'AIG ed ha lo scopo di mantenere una buona funzionalità dell'articolazione prevenendo l'atrofia muscolare, le retrazioni dei tessuti molli e l'insorgenza eventuale di disassamenti e deformazioni. Il nuoto e la bicicletta sono attività consigliate perché rinforzano la muscolatura in assenza di traumi meccanici.

### **FANS e infiltrazioni intraarticolari**

Il trattamento iniziale si basa sull'utilizzo dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e di infiltrazioni intraarticolari con triamcinolone esacetone.

I FANS sono farmaci sintomatici dotati di azione anti-infiammatoria, analgesica ed antipiretica. Il loro effetto principale è legato all'inibizione della cicloossigenasi (COX) e, di conseguenza, della sintesi delle prostaglandine. Una esperienza consistente nel bambino esiste solo per pochi (naprossene, ibuprofene, indometacina) dei numerosi FANS disponibili nell'adulto. L'aspirina, anche se altrettanto efficace, è oggi usata molto meno per la sua minore maneggevolezza (necessità di monitorare la salicemia, maggiore epatotossicità, rischio di sindrome di Reye). Sono in genere ben tollerati e gli effetti collaterali (tossicità epatica, intolleranza gastrica, nefrite interstiziale ecc.) sono meno frequenti che nell'adulto. Vanno assunti a stomaco pieno.

Gli inibitori specifici della COX-2 (la cicloossigenasi indotta principalmente in corso di processi infiammatori) sono di raro impiego e indicazione in pediatria.

L'effetto terapeutico dei FANS sull'infiammazione articolare nell'AIG non è immediato ma lento e progressivo nel corso delle prime settimane di terapia.

Un aspetto assai importante della prevenzione delle deformità articolari è l'impiego di infiltrazioni intraarticolari con triacिनolone esacetone. Quando una articolazione è infiammata tende ad essere mantenuta in una posizione di semiflessione che è definita "antalgica" e che, se mantenuta per lungo tempo è spesso responsabile dell'insorgenza di una deformità articolare che, per esempio, nel caso della contrattura in flessione del ginocchio, consiste in una deviazione in valgo. Di conseguenza, di fronte ad una contrattura articolare è necessario interrompere il circolo vizioso che porta alla deformità e questo si ottiene attraverso una artrocentesi con iniezione intraarticolare di triamcinolone esacetone, un preparato cortisonico a lento rilascio. L'effetto è spesso spettacolare e, nonostante non sia curativo, può durare anche a lungo. Sfortunatamente questo farmaco non è più, da molti anni, in commercio in Italia per cui è necessario procurarselo all'estero tramite la farmacia dell'ospedale. Il preparato in commercio nel nostro Paese è il triamcinolone acetone che è ugualmente efficace ma ha un effetto di durata decisamente inferiore.

### **Terapie di secondo livello**

Se la malattia non è ben controllata dalla terapia con FANS ed infiltrazioni intraarticolari occorre introdurre altre terapie. Si tratta nella grande maggioranza di casi di AIG ad esordio o a evoluzione poliarticolare e di AIG sistemiche. In questo caso il farmaco di prima scelta è rappresentato dal methotrexate.

#### **Methotrexate**

Il methotrexate è un analogo strutturale dell'acido folico che lega e inattiva la diidrolotoreduttasi interferendo così con la sintesi di componenti essenziali del DNA. Uno studio controllato ne ha dimostrato l'efficacia alla dose di 10 mg/m<sup>2</sup> una volta alla settimana per via orale o intramuscolare (Giannini et al 1992). Uno studio successivo ha stabilito che il massimo dell'effetto si raggiunge con 15 mg/m<sup>2</sup>/settimana e che dosi superiori non sono associate ad un risultato terapeutico migliore (Ruperto et al 2004). Un miglioramento significativo si osserva in circa il 70% dei pazienti trattati

Il farmaco è in genere ben tollerato e gli effetti collaterali non sono particolarmente frequenti. I più comuni sono incremento delle transaminasi e sintomi gastrointestinali (nausea, anoressia, stomatite).

#### **Farmaci biologici**

Tumor necrosis factor (TNF), interleuchina(IL)-1 e IL-6 sono le principali citochine proinfiammatorie. L'inibizione del TNF in particolare si è dimostrata particolarmente efficace nella terapia dell'artrite sia dell'adulto che del bambino.

Esistono attualmente in commercio tre inibitori del TNF. Due sono degli anticorpi monoclonali: Infliximab che è un anticorpo umanizzato (cioè con una componente di origine murina) e Adalimumab, che è invece interamente umano. Il terzo inibitore, Etanercept, è una molecola ricombinante in cui la porzione costante di una immunoglobulina è associata a due molecole di un recettore del TNF. I recettori del TNF, dopo avere interagito con il TNF circolante, trasmettono il segnale proinfiammatorio alla cellula. Svolgono però anche un ruolo antinfiammatorio quando la porzione extracellulare del recettore viene rilasciata in circolo ove lega il TNF impedendogli di interagire con il recettore di membrana. E' questa attività di inibizione in circolo del TNF che viene sfruttata nell'Etanercept.

Gli inibitori del TNF si sono rivelati assai efficaci nel trattamento dell'AIG. Attualmente Etanercept è l'unico registrato in pediatria (Lovell et al 2000). Studi controllati già pubblicati o in corso di pubblicazione hanno mostrato l'efficacia nell'AIG anche dei due anticorpi

monoclonali e, almeno per l'Adalimumab, è prossima la registrazione anche per uso pediatrico.

La tolleranza degli inibitori del TNF si è rivelata buona con una bassa incidenza di infezioni, che rappresentavano all'inizio l'effetto collaterale più temuto. Particolare attenzione va tuttavia posta alla possibile riaccensione di una infezione tubercolare per cui tutti i soggetti che devono intraprendere una terapia con inibitori del TNF devono sottoporsi ad una intradermoreazione di Mantoux.

Gli inibitori del TNF sono una eccellente terapia per tutte le varie forme di AIG che non rispondono adeguatamente al MTX. Le percentuali di miglioramento sono elevate, si osservano in un numero assai consistente di pazienti e, non infrequentemente, la terapia è in grado di indurre una remissione della malattia. I primi dati sembrano anche mostrare una maggiore efficacia degli inibitori del TNF quando somministrati in associazione con il MTX, come già peraltro dimostrato nell'AR dell'adulto.

Numerosi studi hanno peraltro mostrato che gli inibitori del TNF sono meno efficaci nell'AIG sistemica (Quartier 2003). Ciò non è molto sorprendente perché la forma sistemica si differenzia consistentemente dalle altre sia sotto l'aspetto clinico che di laboratorio. Studi precedenti avevano ipotizzato che IL-6, piuttosto che TNF, fosse la citochina maggiormente coinvolta nella patogenesi della AIG sistemica (De Benedetti & Martini 2005). Questa ipotesi ha di recente trovato conferma in uno studio preliminare che ha impiegato un anticorpo monoclonale (Tocilizumab) diretto contro il recettore di IL-6 (Yokota et al 2005). Sempre nella forma sistemica di AIG risultati molto incoraggianti sono anche stati ottenuti con l'inibizione di IL-1 ottenuta con l'impiego di Anakinra, una forma ricombinante di una molecola naturale, l'antagonista recettoriale di IL-1 che si lega al recettore di IL-1 con una affinità molto maggiore rispetto ad IL-1 senza essere in grado di indurre attivazione cellulare (Pascual 2005). Alcuni pazienti con AIG sistemica rispondono in maniera spettacolare ad Anakinra mentre in altri l'effetto è molto più modesto il che fa pensare che i primi costituiscano una entità clinica differente con una patogenesi a se stante che presenta molte somiglianze con un gruppo di malattie definite "autoinfiammatorie" e dovute a mutazione in geni che codificano per proteine che svolgono un ruolo regolatorio nel processo infiammatorio. E' perciò possibile che i futuri studi controllati che saranno eseguiti sia per Tocilizumab che per Anakinra (o altri, più potenti inibitori di IL-1) potranno rappresentare non solo importanti progressi terapeutici ma anche uno strumento utile per comprendere la eterogeneità clinica dell'AIG sistemica individuando forme patogeneticamente distinte.

### *Altre terapie*

Le segnalazioni sull'efficacia di altri farmaci (salazopirina, ciclosporina etc) sono prevalentemente aneddotiche. Aneddótica è anche la descrizione dell'efficacia della talidomide nella forma sistemica. Uno studio controllato ha mostrato l'efficacia nell'AIG della leflunomide (Silverman 2005) ma l'esperienza con questo farmaco nel bambino è molto scarsa.

Più di recente uno studio controllato con un inibitore dell'attivazione linfocitaria (Abatacept) ha fornito risultati positivi che porteranno nel prossimo futuro alla registrazione di questo nuovo farmaco per la terapia dell'AIG.

La terapia della sindrome da attivazione macrofagica, efficace nella grande maggioranza dei casi, consiste nella somministrazione di prednisone a dosi piene e refratte e ciclosporina (3-5mg/kg/die).

Il trattamento della iridociclite cronica, il cui successo dipende molto dalla precocità della diagnosi, si limita usualmente ad una terapia topica che associa steroidi e midriatici. Nei casi che non rispondono si ricorre agli steroidi per via sistemica. Nei casi ancora resistenti, sono stati impiegati vari farmaci (methotrexate, ciclosporina e ciclofosfamide) ma non vi sono studi controllati che ne abbiamo comprovato l'efficacia. Più di recente buoni risultati sono stati riportati con l'uso dell'Infliximab, anticorpo monoclonale contro il TNF.

Gli steroidi hanno una potente azione antiinfiammatoria ed immunodepressiva ma i loro effetti collaterali ed il fatto che non sono in grado di modificare la storia naturale dell'AIG ne



limitano fortemente l'impiego. Vengono principalmente usati nelle forme sistemiche sia per trattare i casi che non rispondono, come frequentemente accade, alla sola terapia con FANS che per la terapia delle complicanze ("sindrome da attivazione macrofagica", miocardite, pericarditi importanti ecc.). Basse dosi di cortisone possono anche trovare impiego come farmaco ponte per controllare dolore e rigidità articolare nell'attesa dell'effetto dei farmaci di secondo livello.

Ritardo di crescita e osteoporosi generalizzata si osservano oggi più di rado poiché le nuove terapie hanno portato ad una riduzione nell'uso degli steroidi e ad un miglior controllo dell'infiammazione. Anche se alcuni studi in passato avevano mostrato un discreto beneficio dell'impiego dell'ormone della crescita nel ritardo di crescita in corso di AIG non esistono oggi indicazioni al suo impiego. Anche l'indicazione all'uso dei bisfosfonati per il trattamento dei casi più severi di osteoporosi resta gravato dalla mancata conoscenza degli effetti a lungo termine di questi farmaci sullo scheletro in crescita.

## Bibliografia

[Burgos-Vargas R.](#) The juvenile-onset spondyloarthritides. [Rheum Dis Clin North Am](#) 2002; 28: 531-60.

- Una review delle varie forme di spondiloartropatie giovanili

[De Benedetti F,](#) [Martini A.](#) Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? [Arthritis Rheum](#) 2005; 52: 687-93

- Una revisione delle evidenze che nel 1998 portarono questi autori a ipotizzare un ruolo importante di IL-6 nella patogenesi della artrite idiopatica giovanile sistemica

[Giannini EH,](#) [Brewer EJ,](#) [Kuzmina N,](#) et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. [N Engl J Med](#) 1992; 326: 1043-9.

- Il lavoro che ha dimostrato l'efficacia del methotrexate nell'artrite idiopatica giovanile

Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A., Lovell D.J., Martini A.: Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. [Arthritis Rheum.](#) 40; 1202-9: 1997

- Il lavoro che ha definito i criteri con cui valutare l'efficacia dei farmaci nell'artrite idiopatica giovanile

Grom AA. Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? [Arthritis Rheum](#) 2004;50:689-98.

- Una review delle attuali conoscenze sulla patogenesi della sindrome di attivazione macrofagica in corso di artrite idiopatica giovanile sistemica

[Kamphuis S,](#) [Kuis W,](#) [de Jager W,](#) et al Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. [Lancet](#) 2005; 366: 50-6.

- Ipotizza che nei pazienti con oligoartrite la risposta immune nei confronti di alcuni epitopi delle "heat shock proteins" possa contribuire ad indurre la remissione della malattia

[Lovell DJ](#), [Giannini EH](#), [Reiff A](#), et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. [N Engl J Med](#). 2000; 342 :763-9

- Il lavoro che ha dimostrato l'efficacia dell'Etanercept nell'artrite idiopatica giovanile

[Martini A](#). Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? [J Rheumatol](#) 2003; 30: 1900-3

- Questo editoriale sostiene che il numero di articolazioni interessate e la presenza di psoriasi non sono adatti ad identificare, nella classificazione attuale, popolazioni omogenee di pazienti

[Pascual V](#), [Allantaz F](#), [Arce E](#), et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. [J Exp Med](#) 2005; 201: 1479-86.

- Studio non controllato che mostra una importante risposta alla terapia con un inibitore di IL-1 (Anakinra) in pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica

[Petty RE](#), [Southwood TR](#), [Manners P](#), et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. [J Rheumatol](#) 2004; 31: 390-2.

- La più recente versione della classificazione dell'ILAR

[Quartier P](#), [Taupin P](#), [Bourdeaut F](#), et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. [Arthritis Rheum](#). 2003;48:1093-101

- Il primo lavoro che ha dimostrato una minore efficacia di Etanercept nell'artrite idiopatica giovanile sistemica

[Ravelli A](#), [Magni-Manzoni S](#), [Pistorio A](#), et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. [J Pediatr](#) 2005; 146: 598-604.

- Elaborazione dei primi criteri diagnostici per la sindrome da attivazione macrofagica

[Ravelli A](#), [Felici E](#), [Magni-Manzoni S](#), et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. [Arthritis Rheum](#) 2005; 52: 826-32.

- Dimostra come i pazienti ANA positivi classificati nelle categorie oligoartrite persistente, oligoartrite estesa o poliartrite posseggano tutti le stesse caratteristiche (e quindi possano essere identificati come affetti da un'unica malattia) indipendentemente dal numero di articolazioni coinvolte

Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007;369:767-778

- Una recente revisione critica delle attuali conoscenze su classificazione, patogenesi e terapia corredata di una ricca bibliografia

Ravelli A, Ioseliani M, Norambuena X, Sato S, Pistorio A, Rossi F, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Ullmann N, Martini A. Adapted versions of the Sharp-van Der Heijde score are reliable and valid for assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3087-3095

- Adattamento e validazione nell'AIG dello score radiologico in uso nella AR dell'adulto

Rosenberg AM. Uveitis associated with childhood rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 542-7

- Review sulle uveiti associate con le malattie reumatiche del bambino

Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate in intermediate versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed standard dose. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2191-201.

- Il lavoro che ha definito la posologia ottimale del methotrexate nell'artrite idiopatica giovanile

Ruperto N, Martini A: International research networks in pediatric rheumatology: the PRINTO perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:566-70

- Riassume l'attività di PRINTO, rete internazionale per studi controllati nelle malattie reumatiche del bambino

[Ruprecht CR](#), [Gattorno M](#), [Ferlito F](#), et al. Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia. [J Exp Med](#) 2005; 201: 1793-803.

- Dimostra come il rapporto tra T regolatori e T effettori sia più alto nei pazienti con oligoartrite rispetto a quelli con poliartrite e che il CD27 è un utile marker aggiuntivo per identificare i T regolatori nei tessuti infiammati e suggerisce che IL-6 e IL-15 possano interferire con la funzione regolatoria.

[Silverman E](#), [Mouy R](#), [Spiegel L](#), et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. [N Engl J Med](#) 2005; 352: 1655-66.

- Studio controllato che dimostra una significativa risposta terapeutica alla leflunomide nei pazienti con artrite idiopatica giovanile

[Thompson SD](#), [Moroldo MB](#), [Guyer L](#), et al. A genome-wide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage. [Arthritis Rheum](#) 2004; 50: 2920-30

- L'unico studio di genome-wide-scan nell'artrite idiopatica giovanile; è di sostegno all'ipotesi che la predisposizione genetica sia il risultato dell'influenza contemporanea di diversi tipi di geni

[Thomson W](#), [Donn R](#). Juvenile idiopathic arthritis genetics - what's new? What's next? [Arthritis Res](#) 2002; 4: 302-6.

- Una eccellente review sugli aspetti genetici dell'artrite idiopatica giovanile

Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. [Arthritis Rheum](#) 2005; 52: 818-25.

- Studio non controllato che mostra una importante risposta alla terapia con un anticorpo diretto contro il recettore di IL-6 in pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica

---

### **Tabella 1: Criteri diagnostici dell'artrite idiopatica giovanile:**

Viene definita come artrite cronica giovanile ogni artrite che :

- insorga prima dei 16 anni
- duri per più di sei settimane\*
- non sia riconducibile ad alcuna altra malattia nota

\* Il periodo di 6 settimane è ritenuto sufficiente per escludere le artriti di origine virale che generalmente si risolvono spontaneamente entro poche settimane dall'esordio.

---

**Tabella 2: Classificazione dell'artrite idiopatica giovanile**

<i>Forma clinica</i>	<i>%</i>	<i>F/M</i>	<i>Età d'esordio preferenziale</i>
Sistemica	15	F=M	Tutte
Oligoarticolare	45	F>>>M	<5 anni
Poliarticolare FR positiva	3	F>>>M	>8 anni
Poliarticolare FR negativa	12	F>M	Tutte
Artrite associata ad entesite	7	M>>F	>8 anni
Artrite psoriasica	3	F>M	<5 anni
Artrite indifferenziata	15		

F=femmine; M=maschi; FR=fattore reumatoide

### **Modalità della revisione**

Sono state cercate in meline i termini "juvenile idiopathic arthritis", "juvenile chronic arthritis" e "juvenile arthritis". Sono state selezionate principalmente le pubblicazioni degli ultimi 5 anni ma non sono state escluse alcune rilevanti pubblicazioni di anni precedenti

Anche se ancora non conosciamo che cosa determini l'AIG, molto è cambiato rispetto a 30 anni fa. Allora era ancora opinione diffusa che l'AIG fosse un'unica malattia, simile alla AR dell'adulto, e che i particolari aspetti che si osservavano nel bambino fossero dovuti all'insorgenza della malattia in età pediatrica. Oggi è ben chiaro che sotto il termine di AIG sono comprese varie malattie, alcune delle quali non esistono nell'adulto o sono di rara osservazione. La classificazione è peraltro in continua evoluzione e si avvale dei progressi che nascono sia dall'osservazione clinica che dagli studi sulla patogenesi.

I maggiori cambiamenti hanno riguardato la terapia. Nessuno dei farmaci in uso negli anni 70, con l'eccezione dei FANS e del cortisone, è ancora impiegato. Molte delle deformità un tempo causate dal persistere di una contrattura articolare sono oggi prevenute grazie all'impiego delle iniezioni intra-articolari di triamcinolone esacetone. I pazienti che non rispondono adeguatamente ad un trattamento con FANS e infiltrazioni intraarticolari vengono oggi trattati con methotrexate e, in caso di insufficiente risposta, con antagonisti del TNF. La situazione è diversa per la forma sistemica nella cui terapia stanno assumendo un ruolo sempre più importante i farmaci anti IL-1 e anti IL-6. Nel complesso le nuove terapie hanno cambiato in maniera radicale le prognosi dell'AIG.

Infine, mentre negli anni 70 si impiegavano nell'AIG gli stessi farmaci in uso nell'AR dell'adulto (aggiustandone semplicemente la dose secondo il peso) senza che si potessero raccogliere notizie attendibili sulla loro sicurezza ed efficacia, oggi, grazie alle norme emanate dalla FDA e, più di recente, dall'EMA ed all'esistenza di grandi reti di sperimentazione clinica ogni nuovo farmaco introdotto sul mercato per la AR dell'adulto viene anche testato in studi controllati nell'AIG.

Negli anni a venire è verosimile attendersi una evoluzione verso una nuova classificazione dell'AIG basata su criteri eziopatogenetici ed un ulteriore miglioramento nelle conoscenze del processo infiammatorio con conseguente individuazione di nuovi bersagli terapeutici.