



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**  
**Dottorato di ricerca in scienze pediatriche (XXX ciclo)**

U.O. Pediatria II- IRCCS G. Gaslini

Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e  
scienze materno-infantili (DINOEMI) dell'Università di Genova

Tesi di Dottorato di Ricerca in Scienze Pediatriche

Curriculum Reumatologia Pediatrica

**DECORSO CLINICO E FATTORI PREDITTIVI**  
**DI ESTENSIONE POLIARTICOLARE**  
**NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE**  
**AD ESORDIO OLIGOARTICOLARE**

*Relatore*

Chiar.mo Prof. Angelo Ravelli

*Coordinatore*

Chiar.mo Prof. Carlo Minetti

*Candidata*

Dott.ssa Benedetta Schiappapietra

ANNO ACCADEMICO 2016/2017

*“E’ il tempo che hai perduto per la tua rosa  
che ha fatto la tua rosa così importante”.*

*(A. De Saint-Exupéry)*

## INDICE

	Pag.
<b>1. L'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE</b>	<b>4</b>
1.1 <i>Introduzione</i>	4
1.2 <i>Epidemiologia</i>	5
1.3 <i>Eziopatogenesi</i>	5
1.4 <i>Classificazione</i>	7
1.5 <i>Caratteristiche cliniche</i>	8
1.6 <i>Prognosi</i>	16
1.7 <i>Trattamento</i>	19
1.8 <i>Prospettive future</i>	23
<b>2. IMPORTANZA DELLA VALUTAZIONE DEL DECORSO CLINICO DELL'OLIGOARTRITE E DEI FATTORI PREDITTIVI DELL'ESTENSIONE POLIARTICOLARE</b>	<b>24</b>
<b>3. SCOPI DELLO STUDIO</b>	<b>30</b>
<b>4. PAZIENTI E METODI</b>	<b>31</b>
4.1 <i>Disegno dello studio</i>	31
4.2 <i>Selezione dei pazienti</i>	31
4.3 <i>Valutazione clinica e raccolta dei dati</i>	32
4.4 <i>Metodi statistici</i>	34
<b>5. RISULTATI</b>	<b>37</b>
5.1 <i>Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati</i>	37
5.2 <i>Caratteristiche cliniche, di laboratorio e terapeutiche nei primi 6 mesi di malattia</i>	38
5.3 <i>Caratteristiche cliniche e terapeutiche nel follow-up</i>	42
5.4 <i>Caratteristiche cliniche all'ultima visita di follow-up</i>	45
5.5 <i>Evoluzione articolare nel tempo</i>	48
5.6 <i>Confronto delle caratteristiche di malattia tra oligoartriti persistenti ed estese</i>	55
5.7 <i>Score predittivo -Analisi multivariata</i>	63
5.8 <i>Modello a classi latenti</i>	68
5.9 <i>Modello di crescita a classi latenti</i>	70
5.10 <i>Modello di Markov</i>	71
<b>6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b>	<b>73</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>78</b>
<i>Appendice</i>	88
<i>Ringraziamenti</i>	93



# 1. L'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

## 1.1 Introduzione

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è la più comune malattia reumatica dell'età pediatrica e rappresenta una importante causa di disabilità a breve e lungo termine [1]. Sino alla fine degli anni '80 non esistevano farmaci di efficacia comprovata per la cura dell'AIG. Negli ultimi 30 anni sono stati, viceversa, compiuti notevoli passi in avanti nel trattamento di questa condizione, che hanno determinato un considerevole miglioramento della sua prognosi a lungo termine. Questi progressi sono stati favoriti dall'introduzione del methotrexate, dalla diffusione delle iniezioni intrarticolari di steroidi e, negli anni più recenti, dalla terapia con farmaci biologici. Queste ultime molecole sono state sviluppate grazie ai progressi della ricerca, che hanno consentito di identificare le principali citochine coinvolte nella patogenesi del processo infiammatorio e di mettere a punto farmaci capaci di bloccarne l'azione in maniera mirata e selettiva. L'efficacia e la tollerabilità dei farmaci oggi in uso è stata testata in maniera ottimale grazie in particolare all'istituzione di un grande network internazionale (Pediatric Rheumatology International Trial Organization o PRINTO ([www.printo.it](http://www.printo.it))), che ha reso possibile l'esecuzione di trial controllati su larga scala e che ha la sua sede direzionale presso la Pediatria II dell'Istituto G. Gaslini. Nonostante questi successi, permangono, tuttavia, molte zone d'ombra. La classificazione nosografica dell'AIG è tuttora insoddisfacente e non universalmente condivisa. L'eziopatogenesi rimane in massima parte oscura. Nessuno dei farmaci attualmente utilizzati si è dimostrato capace di guarire la malattia.

## **1.2 Epidemiologia**

La prevalenza dell'AIG nei paesi occidentali varia tra 16 e 150 su 100.000 abitanti e l'incidenza annuale è di 2-20 casi su 100.000 [1]. E' stato suggerito che la reale prevalenza sia sottostimata. La valutazione di un ampio gruppo di bambini australiani in età scolare da parte di un reumatologo pediatra ha, infatti, mostrato una prevalenza molto più elevata (400 su 100.000) [2]. Sono state riportate differenze nella frequenza di distribuzione dei diversi sottotipi di AIG nell'ambito di diversi gruppi etnici: nei paesi dell'Europa Occidentale prevale la forma oligoarticolare, più rara in India, Costa Rica, Nuova Zelanda e Sud Africa dove è più diffusa quella poliarticolare [3,4].

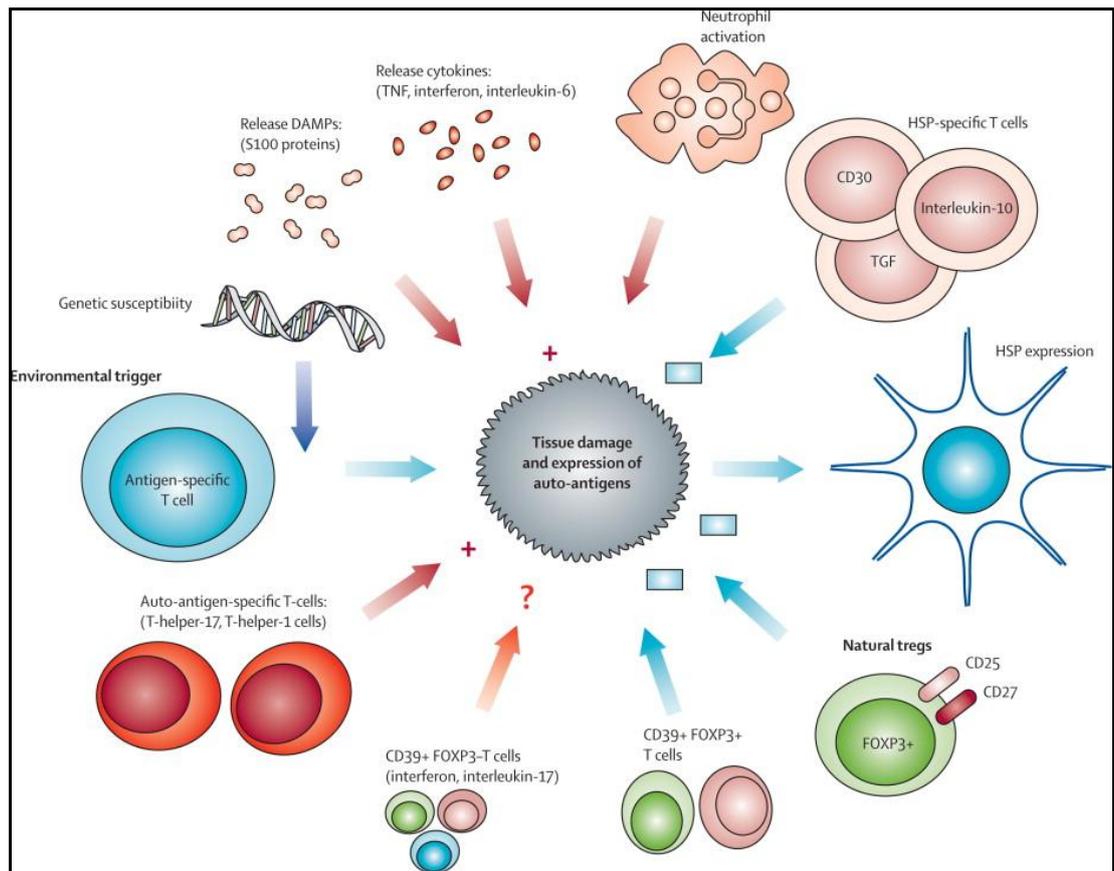
## **1.3 Eziopatogenesi**

L'eziologia e la patogenesi dell'AIG sono tuttora sconosciute, ma si presume che siano di natura multifattoriale, includendo fattori genetici e ambientali. Diversi studi condotti nell'ultimo decennio hanno contribuito a fornire informazioni sull'immunopatogenesi dell'AIG e delle sue differenti categorie[5].

L'ipotesi più accreditata, ancorché non comprovata, prevede che l'esposizione ad un trigger ambientale (infezione?, vaccinazione?) induca la malattia in soggetti geneticamente predisposti (diversi sono i geni di suscettibilità, tra cui alcune regioni HLA), generando una risposta immunitaria incontrollata verso un antigene-self e alterando l'equilibrio tra tolleranza immunitaria e meccanismi infiammatori (meccanismi effettori e regolatori). Tale processo, infatti, comporta l'auto-attivazione dell'immunità innata e dell'immunità adattativa che si auto-alimentano e provocano il danno tissutale (Figura 1) [5,6]. La flogosi sinoviale

dell'AIG presenta caratteristiche simili a quella dell'artrite reumatoide dell'adulto ed è caratterizzata da marcata iperplasia dello strato basale e prominente infiltrazione dell'area sottostante da parte di cellule mononucleate, soprattutto linfociti T e B, macrofagi, cellule dendritiche e plasmacellule. Il processo infiammatorio porta alla formazione del panno sinoviale, che media lo sviluppo di erosioni osteo-cartilaginee attraverso l'azione di enzimi ad azione lesiva, come le metalloproteinasi. Le principali citochine pro-infiammatorie, come tumor necrosis factor (TNF), interleuchina-1 (IL-1) e interleuchina 6 (IL-6), hanno un ruolo importante nel determinare la flogosi ed il danno articolare [1].

La forma sistemica di AIG ha un profilo infiammatorio peculiare che, insieme alle caratteristiche cliniche, fa ipotizzare che almeno alcune forme possano avere una patogenesi analoga a quella delle malattie autoinfiammatorie (malattie infiammatorie su base genetica legate ad anomalie di proteine che controllano lo spegnimento della risposta infiammatoria) [7, 8, 9]. Si riscontrano spesso alti livelli di interleuchina 6 circolante correlati all'estensione del coinvolgimento articolare e a manifestazioni extra-articolari, come l'anemia microcitica e le alterazioni di crescita; il ruolo patogenetico dell' IL 6 è stato recentemente sostanziato dai risultati di efficacia ottenuti dal trattamento di pazienti con AIG sistemica con tocilizumab, un anticorpo monoclonale anti-recettore-IL 6 [5,10, 11]. Inoltre, i buoni risultati ottenuti anche con il trattamento anti-interleuchina 1 fanno presupporre un ruolo patogenetico fondamentale anche di questa citochina [5,12].



**Figura 1. Equilibrio tra tolleranza immunitaria e infiammazione nell’AIG –** attivazione dell’immunità innata e adattativa che riduce (frecche blu) o promuove (frecche rosse) l’infiammazione locale. DAMPs= damage associated molecular pattern molecole; HSP= heat-shock protein; TGF=tumor growth factor; TNF=tumor necrosis factor.

## 1.4 Classificazione

L’AIG non è una singola malattia, ma un termine che definisce l’artrite che insorge prima dei 16 anni, persiste per almeno 6 settimane ed è di origine sconosciuta. Nel corso degli anni sono stati proposti diversi criteri di classificazione dell’AIG, con l’obiettivo di identificare sottogruppi clinici definiti che corrispondessero a malattie distinte. La classificazione più recente è stata proposta dall’International League of Associations for Rheumatology (ILAR) (**tabella 1.1**). Questa classificazione [13] ha il merito di aver risolto le differenze

di nomenclatura e inquadramento nosografico esistenti in passato tra Europa e Nord America e si propone lo scopo di identificare gruppi omogenei di bambini con artrite cronica al fine di facilitare i futuri studi sull'eziopatogenesi, l'epidemiologia e l'evoluzione a lungo termine della malattia e l'esecuzione di trial terapeutici. Sebbene la classificazione dell'ILAR rappresenti un utile punto di riferimento per la ricerca internazionale, la sua applicazione è ostacolata dall'incompletezza della sua validazione e dall'assenza di un consenso internazionale. Questa classificazione, che possiede i limiti inerenti a tutte le classificazioni fondate soltanto su criteri clinici, verrà certamente modificata nei prossimi anni, quando emergeranno nuove informazioni sulla patogenesi della malattia [14].

## **1.5 Caratteristiche cliniche**

La classificazione dell'AIG identifica 7 categorie principali, molte delle quali sembrano rappresentare malattie distinte, essendo caratterizzate da peculiari modalità d'esordio, manifestazioni cliniche e, in alcuni casi, associazioni genetiche.

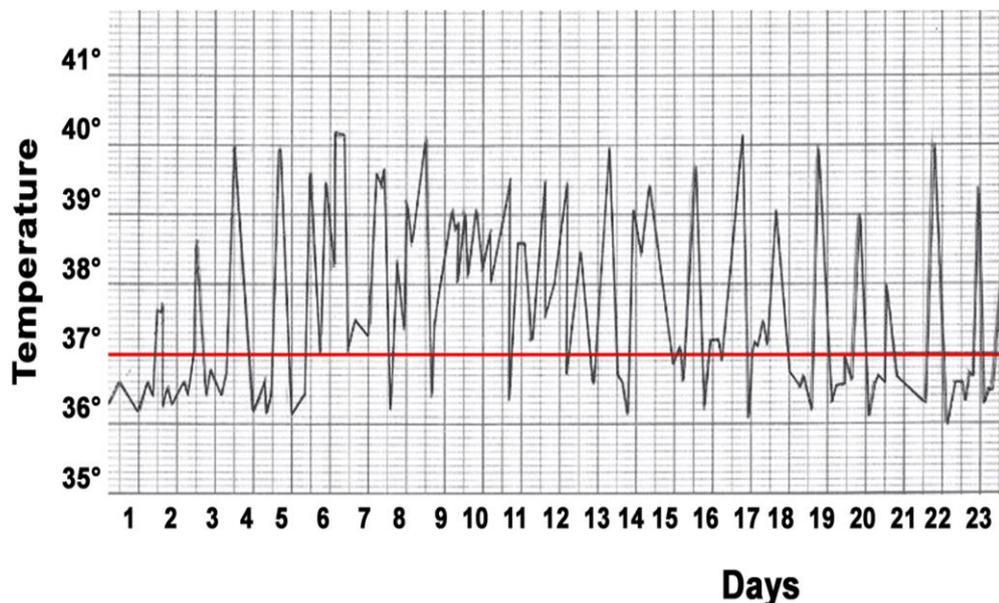
<b>FORMA CLINICA</b>	<b>FREQUENZA</b>	<b>ETA' D'ESORDIO</b>	<b>RAPPORTO FEMMINE/MASCHI</b>
<b>Artrite sistemica</b>	4-17%	Tutta l'età pediatrica	F=M
<b>Oligoartrite</b>	27-56%	Esordio precoce; picco tra 2 e 4 anni	F>>>M
<b>Poliartrite fattore reumatoide-positiva</b>	2-7%	Tarda infanzia o adolescenza	F>>M
<b>Poliartrite fattore reumatoide-negativa</b>	11-28%	Distribuzione bimodale: picco precoce tra 2 e 4 anni and picco tardivo tra 6 e 12 anni	F>>M
<b>Artrite associata a entesite</b>	3-11%	Età scolare o adolescenza	M>>F
<b>Artrite psoriasica</b>	2-11%	Distribuzione bimodale: picco precoce in età prescolare e picco tardivo tra 9 e 11 anni	F>M
<b>Artrite indifferenziata</b>	11-21%	-	-

**Tabella 1.1:** Classificazione dell'AIG e frequenza, età d'esordio e rapporto femmine/maschi nelle diverse forme cliniche.

### ***1.5.1 Artrite sistemica***

La sua diagnosi richiede, oltre all'artrite in una o più articolazioni, la presenza di febbre elevata e intermittente, quotidiana e persistente per almeno 2 settimane, in associazione ad una o più delle seguenti manifestazioni sistemiche: tipico rash cutaneo eritematoso evanescente, epatomegalia, splenomegalia, linfadenopatia

generalizzata e sierosite. I dati di laboratorio presentano leucocitosi con neutrofilia, elevate VES e PCR, trombocitosi e anemia microcitica [15,16]. Si manifesta in bambini e bambine di tutte le età. Il 5-8% dei bambini con AIG sistemica sviluppa una complicanza acuta e potenzialmente fatale, denominata sindrome da attivazione macrofagica dovuta ad un imponente, improvviso rilascio di citochine pro-infiammatorie e clinicamente caratterizzata da febbre continua, pancitopenia, epatosplenomegalia, insufficienza epatica, coagulopatia da consumo e sintomi neurologici. Caratteristiche alterazioni di laboratorio sono pancitopenia, marcata elevazione dei livelli di ferritina, ipertransaminasemia, ipofibrinogenemia, ipertrigliceridemia.[17-20]. Elemento caratteristico della sindrome è l'evidenza di emofagocitosi macrofagica nell'aspirato midollare. Il riconoscimento e il trattamento precoce della sindrome prima del coinvolgimento sistemico è necessario per migliorarne l'outcome. Figura 2.



**figura 2:** Febbre intermittente in bambino di 3 anni con AIG sistemica.

**F**

### ***1.5.2 Oligoartrite***

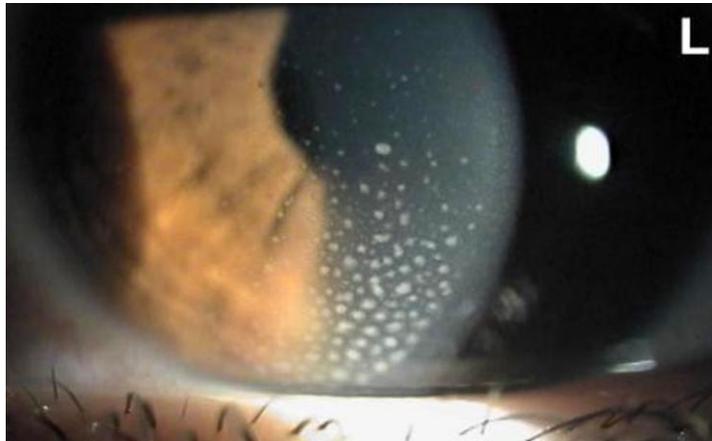
E' definita dalla presenza di artrite a carico di 4 o meno articolazioni nei primi 6 mesi di malattia. Molti bambini mostrano caratteristiche omogenee, che delineano una malattia dai contorni precisi, tipica dell'età pediatrica e assente nell'adulto [3,4]. Questa condizione ha esordio precoce, generalmente prima dei 6 anni, predilige le bambine ed è connotata da artrite asimmetrica soprattutto agli arti inferiori, frequente positività degli anticorpi antinucleo (ANA) e rischio di insorgenza di iridociclite cronica. L'omogeneità di questo sottogruppo di pazienti è rafforzata dalla stretta associazione con alcuni antigeni HLA [1].

La classificazione ILAR distingue 2 categorie di oligoartrite, a seconda che, dopo i primi 6 mesi, la malattia rimanga a carico di 4 o meno articolazioni (*oligoartrite persistente*) o si estenda a 5 o più articolazioni (*oligoartrite estesa*). I 2 sottogruppi, in particolare se ANA positivi, potrebbero rappresentare in realtà un'unica entità clinica e differenziarsi soltanto per un diverso potenziale di severità dell'artrite [13,14, 21, 22].

La complicanza principale di questa forma di AIG è l'iridociclite cronica, che colpisce il 20-30% dei pazienti [3,4,23,24]. L'interessamento oculare ha esordio insidioso, spesso asintomatico, e può essere mono o bilaterale [3,4]. L'iridociclite si manifesta nella maggior parte dei casi entro 5-7 anni dall'esordio dell'artrite. La positività degli ANA costituisce il principale fattore di rischio per questa complicanza. Poiché l'iridociclite ha esordio asintomatico, è necessario che i bambini con oligoartrite, soprattutto se ANA-positivi, vengano sottoposti a visite

oculistiche periodiche con lampada a fessura per prevenire eventuali complicanze.

Figura 3.



**Figura 3. Iridociclite in oligoartrite** –L’esame con la lampada a fessura mostra precipitati cheratinici sulla superficie posteriore della cornea e un opacamento del fluido della camera anteriore dell’occhio.

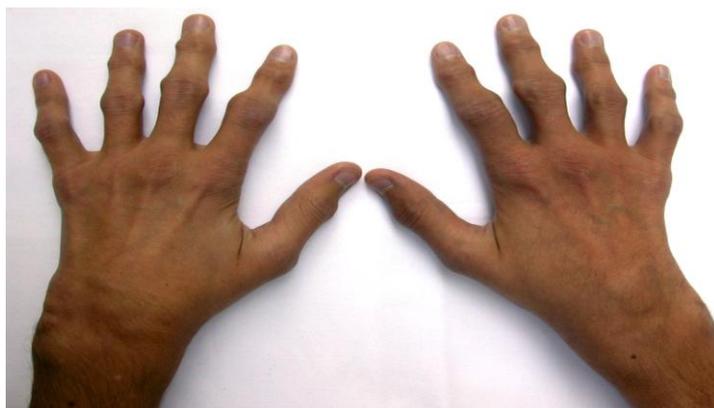
### ***1.5.3 Poliartrite fattore reumatoide-positiva***

E’ definita dall’associazione di artrite a carico di 5 o più articolazioni (poliartrite) e positività del fattore reumatoide (FR) di classe IgM. Questa forma di AIG è considerata l’equivalente pediatrico dell’artrite FR-positiva dell’adulto [3,4]. Predilige le femmine adolescenti e produce un’artrite simmetrica che colpisce numerose grandi e piccole articolazioni, soprattutto quelle delle mani e dei piedi. E’ possibile la comparsa di noduli reumatoidi a livello di avambraccio e gomito in un terzo dei pazienti nel primo anno di malattia.

### ***1.5.4 Poliartrite fattore reumatoide-negativa***

Si tratta probabilmente della forma clinica più eterogenea [3,4]. Comprende, infatti, almeno 3 sottogruppi distinti. Il primo è rappresentato da una forma che è

simile all'AIG oligoarticolare ad esordio precoce, eccetto che per il numero di articolazioni colpite nei primi 6 mesi di malattia. E' infatti caratterizzata, come la forma oligoarticolare, da un esordio precoce, dalla predilezione per il sesso femminile, dalla distribuzione asimmetrica dell'artrite, dalla frequente positività degli ANA, dal rischio di iridociclite e dall'associazione con l'HLA-DRB1\*0801. Per le affinità che presentano, queste due condizioni potrebbero rappresentare la stessa malattia e differenziarsi soltanto per la diversa rapidità dell'estensione dell'artrite [14,21,22]. Il secondo gruppo di pazienti con poliartrite FR-negativa ha caratteristiche simili all'analoga forma dell'adulto ed è caratterizzato da sinovite florida di grandi e piccole articolazioni, esordio nell'età scolare, elevazione della VES, negatività degli ANA ed evoluzione variabile. (Figura4). La terza forma è nota con la denominazione di "sinovite secca" per i caratteri peculiari dell'artrite, che è connotata da rigidità e contrattura in flessione, in assenza di significativa tumefazione e con normalità o soltanto modesto aumento della VES [25,26].



**Figura 4.** Poliartrite simmetrica

### ***1.5.5 Artrite associata a entesite***

Questa forma colpisce prevalentemente i maschi dopo i 6 anni di età ed è caratterizzata dall'associazione di artrite e flogosi nella zona di inserzione di tendini e dei legamenti (entesite)[3,4]. La maggior parte dei pazienti è HLA-B27 positiva. L'entesite si localizza più frequentemente al calcagno nella zona di inserzione del tendine di Achille, a livello della fascia plantare e nell'area tarsale. L'artrite colpisce prevalentemente le grandi articolazioni degli arti inferiori e, a differenza delle altre forme di AIG, coinvolge precocemente l'articolazione dell'anca. In alcuni pazienti l'interessamento articolare progredisce sino a interessare le articolazioni sacro-iliache e della colonna vertebrale, assumendo così l'aspetto di una spondilite anchilosante. E' opinione comune che l'entesite-artrite appartenga al gruppo delle spondiloartropatie di cui la più classica espressione nell'adulto è la spondilite anchilosante [27].

### ***1.5.6 Artrite psoriasica***

La diagnosi di artrite psoriasica richiede la contemporanea presenza di artrite e psoriasi oppure, se il rash psoriasico è assente, di artrite e almeno 2 dei seguenti 3 elementi: familiarità per psoriasi in un parente di primo grado; dattilite (tumefazione di uno o più dita che si estende al di là dei margini articolari); pitting ungueale (segno di onicopatia psoriasica) in almeno 2 sedi. (Figura 5).

Si tratta di una condizione poco definita ed è una delle forme più controverse di AIG. Molti dei pazienti che soddisfano i criteri per l'artrite psoriasica, tra cui l'entesite è stata esclusa, presentano caratteristiche sovrapponibili a quelle dei

bambini con oligoartrite (esordio precoce, prevalenza nelle bambine, artrite asimmetrica, frequente positività degli ANA e rischio di iridociclite). Rispetto a questi ultimi, i bambini con artrite psoriasica hanno una frequenza maggiore di dattilite (tumefazione a salsicciotto di un singolo dito delle mani o dei piedi) e coinvolgimento simultaneo di piccole e grandi articolazioni. D'altra parte, studi in pazienti con artrite e psoriasi nei quali i soggetti con entesite non sono stati esclusi a priori hanno mostrato che alcuni pazienti presentavano artrite-entesite o sviluppavano segni di sacro-ileite durante il follow-up[21], suggerendo una seconda forma simile all'artrite psoriasica dell'adulto che ha caratteristiche comuni alle spondiloartropatie. Queste osservazioni suggeriscono che l'associazione di psoriasi e artrite non definisca una entità unica, né tanto meno omogenea [1,5,14].

**Figura 5.** Dattilite in una bambina con artrite psoriasica.



### ***1.5.7 Artrite indifferenziata***

Questa categoria include i pazienti che non sono classificabili in alcuna categoria o soddisfano i criteri di più di una categoria. Sono state recentemente avanzate

numerose proposte per ridurre il numero di pazienti che rientrano in questo sottogruppo [27, 29, 30].

## **1.6 Prognosi**

Gli studi sull'evoluzione a lungo termine dell'AIG hanno rivelato risultati spesso contraddittori. Nel loro insieme, i dati suggeriscono che la maggior parte dei bambini con AIG raggiunga l'età adulta con malattia persistentemente attiva [31,32]. Ciò nonostante, nell'ultima decade è stato documentato un notevole miglioramento dell'evoluzione funzionale, connotato da una drastica riduzione della percentuale di pazienti con grave disabilità fisica all'epoca dell'ultima valutazione. Nell'ambito degli indicatori di cattiva prognosi a lungo termine, i più validi sono risultati la maggiore severità o estensione dell'artrite, la distribuzione simmetrica dell'artrite, l'interessamento precoce del polso o dell'anca, la presenza del fattore reumatoide, la prolungata persistenza dell'attività di malattia e lo sviluppo precoce di lesioni radiologiche [33].

L'AIG sistemica ha decorso variabile [3,4,34,35]. In circa la metà dei pazienti la malattia ha carattere monociclico o intermittente, con riaccensioni alternate a periodi di remissione. L'evoluzione a lungo termine di questi pazienti è generalmente buona, in quanto l'artrite di solito si risolve con il controllo delle manifestazioni sistemiche. L'altra metà dei pazienti ha una malattia persistentemente attiva ed è caratterizzata dal frequente sviluppo, indipendentemente dalla persistenza o meno dei sintomi sistemici, di una poliartrite spesso distruttiva. Questo sottogruppo di AIG rappresenta con ogni probabilità la forma con prognosi peggiore. Come già sottolineato, la sindrome da attivazione macrofagica costituisce una complicanza temibile e potenzialmente

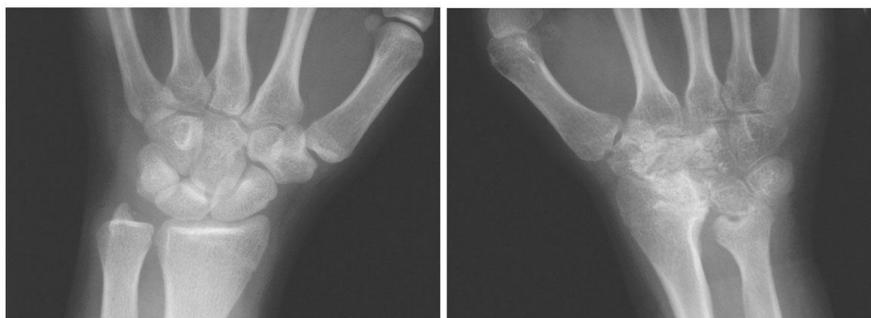
fatale dell'AIG sistemica, che richiede una diagnosi precoce e la tempestiva introduzione di un trattamento adeguato. Lo sviluppo di amiloidosi è oggi complicanza assai rara.

I bambini con oligoartrite hanno generalmente la prognosi migliore, anche se in una percentuale consistente l'artrite può mantenersi attiva per molti anni [23,36]. Alcuni autori hanno evidenziato che i bambini che presentano estensione poliarticolare hanno una prognosi a lungo termine peggiore, un maggiore rischio di danno articolare e disabilità a breve e lungo termine [32,33,36]. L'insorgenza di iridociclite si accompagna al rischio di complicanze severe, come sinechie posteriori, cheratopatia a bandelletta, cataratta e glaucoma, la cui prevenzione poggia in massima parte sulla precocità della diagnosi [3,4].

Il decorso della poliartrite FR-positiva è connotato, come nell'analogia forma dell'adulto, da una poliartrite ad evoluzione progressiva, spesso deformante e precocemente distruttiva [37]. La forma FR-negativa ha evoluzione variabile, in linea con la sua eterogeneità clinica. La prognosi dell'artrite psoriasica, ancorché tuttora mal definita, è peggiore di quella della oligoartrite, essendo caratterizzata da maggiore diffusione dell'artrite e più frequente coinvolgimento delle piccole articolazioni. L'entesite-artrite ha decorso variabile; come già detto, in alcuni pazienti l'artrite progredisce sino a interessare le articolazioni dello scheletro assiale.

Un aspetto peculiare dell'artrite in età pediatrica è rappresentato dalle anomalie della crescita ossea [3,4]. Il processo flogistico può avere effetti opposti: da un lato, può determinare, attraverso l'incremento della vascolarizzazione e il rilascio di fattori di crescita, eccesso di sviluppo dei segmenti ossei iuxta-

articolari; dall'altro, può causare, danneggiando i centri di ossificazione e causando fusione prematura delle regioni metafisarie, arresto della crescita ossea. Conseguenze tipiche di questi processi sono la micrognazia, la differenza di lunghezza degli arti inferiori e le anomalie di crescita dell'anca. Nei pazienti con le forme più severe di AIG, soprattutto sistemica, la malattia e il trattamento steroideo possono provocare ritardo staturale e osteoporosi [38-42]. (Figura 6,7).



**Figura 6. Radiografia del carpo destro e sinistro:** progressiva distruzione del carpo destro in sinovite unilaterale.



**Figura 7.** Deformità delle ginocchia in valgismo in bambina di 4 anni con oligoartrite.

## 1.7 Trattamento

Il trattamento dell'AIG si basa sulla combinazione di interventi farmacologici, terapia fisica e occupazionale e supporto psicologico. Il trattamento ha lo scopo di ottenere il completo controllo della malattia, preservare il benessere psico-fisico del bambino e prevenire lo sviluppo di conseguenze a lungo termine legate alla malattia o alla terapia [1,5,43].

Negli ultimi 20 anni si sono verificati due importanti progressi nella valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di nuovi farmaci nelle malattie reumatiche pediatriche. Il primo di essi è rappresentato dall'introduzione della cosiddetta "regola pediatrica" da parte della Food and Drug Administration americana, che facilita considerevolmente l'esecuzione di trial controllati nel bambino; una misura simile è stata recentemente adottata anche dalla European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Il secondo è costituito dalla creazione di due grandi reti collaborative internazionali, il Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) negli Stati Uniti e la Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), che include i centri di reumatologia pediatrica nel resto del mondo. Queste acquisizioni consentono oggi di offrire ai bambini con malattie reumatiche la stessa possibilità degli adulti di essere trattati con farmaci la cui efficacia e sicurezza è stata specificatamente testata [44,45].

L'approccio terapeutico varia in rapporto alla forma clinica di AIG. Sono state sviluppate nel 2011 le Raccomandazioni per il Trattamento dell'Artrite Idiopatica Giovanile dell'American College of Rheumatology (ACR) che suddividono l'approccio terapeutico sulla base di quattro scenari clinici: presenza di artrite in 4

o meno articolazioni, presenza di artrite in 5 o più articolazioni, presenza di artrite sistemica con sintomi sistemici attivi, artrite sistemica con artrite attiva [46]. Nel 2013 è stato pubblicato un aggiornamento delle Raccomandazioni dell'ACR sul trattamento dell'AIG sistemica, con l'inserimento dei nuovi farmaci biologici anti-interleuchina 6 e anti-interleuchina 1 recentemente studiati e approvati per l'utilizzo pediatrico (Tocilizumab e Canakinumab) [47].

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) rimangono una componente essenziale della terapia di primo livello dell'AIG. Soltanto poche molecole sono approvate per l'utilizzo in età pediatrica. I FANS sono generalmente meglio tollerati nel bambino che nell'adulto [1].

Le iniezioni intrarticolari di steroidi a lunga durata d'azione (triamcinolone esacetone, metilprednisolone acetato) si rendono spesso necessarie nei bambini con forme mono od oligoarticolari per ottenere una rapida remissione dei sintomi articolari e ridurre il rischio di deformità articolari, ad esempio un valgismo, secondarie alle contratture [1].

I pazienti che non rispondono in maniera adeguata a questi trattamenti e ad un programma appropriato di terapia fisica sono candidati a ricevere un trattamento più aggressivo. La terapia corticosteroidica deve essere riservata, in ragione dei potenziali effetti collaterali, ai pazienti con forma sistemica i cui sintomi non siano controllabili con i FANS oppure, per brevi periodi, alle forme più severe di poliartrite che sono refrattarie alle altre terapie o nell'attesa che i farmaci di secondo livello esercitino il loro massimo effetto terapeutico.

Il methotrexate (10-15 mg/m<sup>2</sup>/settimana) costituisce il farmaco di secondo livello di scelta nei pazienti con artrite persistentemente attiva in virtù della sua efficacia soddisfacente e del suo favorevole profilo di tossicità[46,48]. E' un analogo dell'acido folico ed un potente inibitore competitivo della diidrofolato-reduccasi; la supplementazione con acido folico o folinico può ridurre la frequenza degli effetti collaterali (tossicità epatica in particolare) [49,50].

Nei pazienti che non rispondono in maniera adeguata al methotrexate, in particolare quelli con decorso oligoarticolare severo o poliarticolare, l'Etanercept, un inibitore della citochina infiammatoria tumor necrosis factor (TNF), si è rivelato di ottima efficacia e ben tollerato ed è stato il primo farmaco biologico di cui è stato autorizzato l'impiego nell'età pediatrica [51-53]. Negli ultimi cinque anni sono stati pubblicati i risultati degli studi controllati eseguiti da PRINTO con altri farmaci anti-TNF, come l'infliximab e l'adalimumab, e con l'abatacept (inibitore dell'attivazione dei linfociti T) che hanno dato ottimi risultati nelle forme di poliartrite [54-57]. Inoltre, alcuni studi suggeriscono che queste molecole siano efficaci anche nell'artrite-entesite e nell'artrite psoriasica. Anche la sulfasalazina, secondo alcuni autori, sembra essere efficace nelle spondiloartropatie e nella forma oligoarticolare a insorgenza tardiva [58-61]. Uno studio recente, randomizzato e controllato, ha dimostrato anche l'efficacia e la sicurezza del Tocilizumab (anti-interleuchina 6) nel trattamento delle poliartriti non responsive al methotrexate [62].

Di tutte le forme di AIG, quella sistemica comporta le maggiori difficoltà terapeutiche, soprattutto nei casi persistentemente attivi la cui sintomatologia articolare e sistemica si dimostra spiccatamente cortico-dipendente. Gli

antagonisti del TNF si sono rivelati meno efficaci nell'AIG sistemica rispetto alle altre forme di AIG, probabilmente a causa del peculiare pattern citochinico di questa condizione, nella quale l'IL-6 e l'IL-1, piuttosto del TNF, rappresentano i mediatori chiave del processo flogistico. Studi randomizzati e controllati effettuati negli ultimi anni hanno mostrato l'efficacia di farmaci capaci di bloccare l'azione dell'IL-6 (Tocilizumab) e dell'IL-1 (Anakinra e Canakinumab) [46, 47, 63-67]. L'approccio alla sindrome da attivazione macrofagica si basa sulla pronta introduzione di steroidi a dosaggio elevato e di ciclosporina [68-70].

Lo screening oftalmologico seriato e la diagnosi precoce sono fondamentali per assicurare il successo della terapia dell'iridociclite [3,4]. Il trattamento iniziale è fondato sull'instillazione locale di steroidi e midriatici. Nei casi resistenti alla terapia topica, si rende spesso necessaria la somministrazione di steroidi per via generale o tramite iniezioni peri-bulbari; come trattamento di fondo, sono risultati efficaci il methotrexate e, tra i farmaci biologici, alcuni degli inibitori del TNF (infliximab e adalimumab) [1, 71-73].

La fisioterapia e la terapia occupazionale sono componenti importanti del trattamento dell'AIG. Il ciclismo e il nuoto sono le attività sportive più consigliate in quanto limitano le sollecitazioni pressorie sulle articolazioni. La sinoviectomia artroscopica può essere considerata in caso di sinovite monoarticolare persistente, ma deve essere eseguita in ambiente sperimentato. La sostituzione protesica di articolazioni danneggiate irreversibilmente, soprattutto dell'anca e del ginocchio, è in grado di ripristinare la funzione articolare; questa procedura non viene in genere posposta fino al completamento della crescita. In generale, i bambini con AIG non devono subire restrizioni eccessive nelle loro attività quotidiane per

evitare di compromettere lo sviluppo di una personalità compiuta e di un'adeguata autostima. In casi selezionati può essere consigliato un sostegno psicologico. E' stato allestito un sito web che contiene informazioni sulle malattie reumatiche rivolte ai bambini e alle loro famiglie in 50 lingue diverse ([www.printo.it/pediatric-rheumatology](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology)).

## **1.8 Prospettive future**

In conclusione, i continui passi in avanti nella comprensione della fisiopatologia della risposta immune e dell'infiammazione, insieme alla disponibilità di nuovi farmaci capaci di inibire con precisione singole molecole o specifici meccanismi, inducono a prefigurare che nei prossimi anni la classificazione e il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile presenteranno importanti cambiamenti.

## **2. IMPORTANZA DELLA VALUTAZIONE DEL DECORSO CLINICO DELL'OLIGOARTRITE E DEI FATTORI PREDITTIVI DI ESTENSIONE POLIARTICOLARE**

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è la più comune malattia reumatica dell'età pediatrica con un'incidenza di 2-20 casi su 100 000 abitanti nei paesi occidentali [1,5]; tra le sette categorie identificate nella classificazione International League of Associations for Rheumatology (ILAR), quella ad esordio oligoarticolare rappresenta la forma clinica di AIG più frequente (27-56%).[1,13]

Rispetto ad altre categorie di AIG come quella sistemica e quella poliarticolare, la forma oligoarticolare è stata considerata in passato una patologia ad evoluzione benigna; la sua prevalenza nell'età pediatrica e la sua quasi totale assenza nell'età adulta hanno portato a sovrastimare una sua prognosi favorevole [74-75].

Tuttavia, studi successivi, analizzando diverse misure di outcome, hanno rivalutato il decorso e la prognosi della malattia e hanno evidenziato elementi meno incoraggianti rispetto al passato in termini di probabilità di remissione a lungo termine e assenza di disabilità; in particolare, è emerso un decorso della malattia molto variabile nel tempo e sono stati identificati alcuni aspetti prognostici sfavorevoli come l'evoluzione poliarticolare, il danno articolare con erosione e distruzione dell'articolazione, le complicanze oculari, con il rischio elevato di entrare nell'età adulta con una malattia persistentemente attiva e/o con importante disabilità [32,33,74].

*Guillame et al.* [74] hanno analizzato una popolazione di 207 pazienti con AIG ad esordio oligoarticolare, la maggior parte ANA positivi (75%), e ha evidenziato che l'estensione poliarticolare si è presentata preferenzialmente entro i primi due anni dall'esordio della malattia; il rischio di estensione è stato stimato a 30%, 40%

e 50% dopo 2, 4, 6 anni di malattia rispettivamente (con un rischio stabile al 50% dopo 6 anni) e il rischio di un severo coinvolgimento poliarticolare (>9 articolazioni) a 8%, 13% e 18% dopo 2, 4 e 6 anni; il rischio di danno articolare è risultato del 60% in pazienti con >9 articolazioni coinvolte, del 36 % se 5-9 articolazioni e del 10 % con <5 articolazioni.

Lo studio di *Al Matar et al.* [75] ha riportato una frequenza globale di estensione poliarticolare del 39,5% e di estensione severa (>9 articolazioni) del 17.6% in un gruppo di 205 pazienti con AIG oligoarticolare (61% ANA positivi).

Nello studio di *Oen et al.*[36] circa il 20% di 198 bambini con oligoartrite ha presentato un'evoluzione poliarticolare con un tempo mediano di estensione di circa 3,9 anni. *Felici et al.*[76] hanno messo in evidenza che, in un gruppo di 159 oligoartriti, tutti ANA positivi, circa il 50% ha presentato una estensione poliarticolare entro i primi 3-4 anni di malattia; negli anni successivi la frequenza tendeva a rimanere stabile su 45-50%; la frequenza di estensione severa (> 9 articolazioni) è stata riportata nel 12% dei casi e rimaneva costante dopo il terzo anno di malattia.

Per quanto riguarda l'estensione poliarticolare, alcuni autori hanno evidenziato che i bambini che presentano tale decorso di malattia hanno una prognosi a lungo termine peggiore e un maggiore rischio di danno articolare [32,33,74-76]. Poiché il danno articolare può svilupparsi anche molto precocemente, è stato suggerito che i pazienti con alta probabilità di estensione articolare e resistenti o scarsamente responsivi ai farmaci di prima linea (antinfiammatori non steroidei e steroidi intraarticolari) vengano sottoposti ad un approccio terapeutico più

aggressivo con farmaci di seconda linea (methotrexate, agenti biologici anti-TNF).

Alcuni degli stessi studi hanno esaminato anche i fattori predittivi che possono correlare con una maggiore probabilità di estensione articolare.

*Guillame et al.*[74] hanno evidenziato che la presenza nei primi 6 mesi di malattia di più di una articolazione, del coinvolgimento di almeno una delle articolazioni del distretto superiore e di un valore elevato di VES rappresentano 3 fattori predittivi indipendenti di decorso poliarticolare. La precoce presenza di oligoartrite simmetrica, il coinvolgimento della caviglia e/o del polso, un valore elevato di VES e la positività degli ANA hanno un significato predittivo di estensione e di danno erosivo articolare nello studio condotto da *Al Matar et al.*[75]. Lo studio di *Felici et al.*[76] non ha identificato fattori prognostici precoci di evoluzione poliarticolare della malattia, ma ha evidenziato che tra i pazienti con monoartrite, il coinvolgimento della caviglia o del polso nei primi 6 mesi dall'esordio era più frequente in coloro che progredivano verso una estensione poliarticolare.

Quindi, la presenza di artrite simmetrica, il coinvolgimento di più di una articolazione e/o delle articolazioni del distretto superiore, una elevata attività infiammatoria nei primi mesi sono i fattori che la maggior parte degli autori fino a questo momento ha identificato come più altamente predittivi di una evoluzione verso la forma estesa poliarticolare [32,33].

L'identificazione di fattori predittivi di outcome a lungo termine, in particolare nei primi mesi dopo l'esordio della malattia, ha una importanza fondamentale nella

presa in carico del bambino affetto da malattia cronica come l'artrite idiopatica giovanile.

Nella pratica medica quotidiana potrebbe aiutare a differenziare, già nelle prime fasi di malattia, quei pazienti con una maggiore probabilità di progressione articolare da quelli con un decorso autolimitante e/o comunque non erosivo, in modo tale da poter proporre alla famiglia e al bambino un più adeguato approccio terapeutico e di follow-up. Inoltre, potrebbe essere utile anche per stabilire la corretta indicazione delle terapie, in particolare dei farmaci biologici attualmente disponibili per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile che rappresentano terapie ad alto costo economico, da effettuare a lungo termine con la necessità di una buona compliance da parte della famiglia e del paziente e non totalmente prive di effetti collaterali: una buona conoscenza del decorso clinico e dei fattori predittivi permetterebbe di evitare di somministrare farmaci non necessari e costosi a pazienti con malattia che presenta scarsa probabilità di progressione [32,33].

Tuttavia, gli studi condotti fino ad ora sono difficilmente comparabili tra loro per diversi motivi.

In primo luogo, per un aspetto classificativo. Molti degli studi del passato non hanno differenziato le diverse categorie dell'artrite idiopatica giovanile e successivamente sono state adottati differenti criteri classificativi: alcuni autori hanno aderito alla classificazione dell'American College of Rheumatology (ACR), mentre altri hanno adottato il sistema classificativo dell'European League Against Rheumatism (EULAR); soltanto negli studi più recenti, sono stati utilizzati con maggiore uniformità i criteri dell'International League of Associations for Rheumatology (ILAR). [32].

In secondo luogo, gli strumenti di valutazione clinica utilizzati nei diversi studi sono scarsamente standardizzati tra i vari Centri, contribuendo talvolta a risultati contrastanti. Inoltre, sono emerse anche differenze tra gli studi circa la lunghezza del follow-up dei pazienti e la scelta del campione della popolazione studiata, poiché la maggior parte degli studi ha analizzato i bambini afferiti a un centro specialistico e quindi con maggiore rischio di selezione dei casi più severi.

In ultimo, tuttavia uno dei maggiori problemi di comparazione tra i diversi studi, si deve considerare l'evoluzione del trattamento dell'artrite idiopatica giovanile che è stato notevolmente modificato nel tempo, in particolare negli ultimi due decenni, e che ha determinato un importante cambiamento nell'outcome a lungo termine di questi bambini. Sino alla fine degli anni '80 non esistevano farmaci di efficacia comprovata per la cura dell'AIG. Negli ultimi 20 anni sono stati, viceversa, compiuti notevoli passi in avanti nel trattamento di questa condizione, che hanno determinato un considerevole miglioramento della sua prognosi a lungo termine, comportando notevoli cambiamenti in termini di decorso di malattia e disabilità nel tempo.

Questi progressi sono stati favoriti dall'introduzione del methotrexate, dalla diffusione delle iniezioni intrarticolari di steroidi e, negli anni più recenti, dalla terapia con farmaci biologici. In particolare, la recente possibilità di ridurre a periodi più brevi o di evitare il trattamento con steroidi sistemici ha sicuramente influenzato l'outcome di questi pazienti.

Si è osservato negli ultimi anni una riduzione della disabilità correlata alla malattia e al trattamento, anche se non ci sono dati di una riduzione del numero di bambini che entra nell'età adulta con malattia persistentemente attiva [32].

A tale proposito, per poter identificare fattori prognostici di decorso della malattia e aumentare la comparabilità dei diversi studi, risulta necessario migliorare la standardizzazione nell'elaborazione del disegno degli studi e negli strumenti di valutazione clinica; inoltre, si dovrà sempre più tenere in considerazione il contributo dei nuovi regimi terapeutici sul decorso di malattia.

In questo scenario, presentiamo i risultati relativi al nostro studio per la valutazione del decorso clinico e dei fattori predittivi di estensione poliarticolare su una popolazione di 485 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile ad esordio oligoarticolare, seguiti presso il nostro Centro tra giugno 1988 e aprile 2014.

### **3. SCOPI DELLO STUDIO**

Abbiamo osservato che i pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile ad esordio oligoarticolare possono presentare un decorso di malattia ed una prognosi a lungo termine estremamente variabili nel tempo in termini di persistenza di attività di malattia e disabilità articolare e oculare. Per quanto riguarda l'estensione poliarticolare, alcuni autori hanno evidenziato che i bambini che presentano tale decorso di malattia hanno una prognosi a lungo termine peggiore, un maggiore rischio di danno articolare e di disabilità a breve e a lungo termine [32,33,74-76].

L'evoluzione articolare nel tempo di questa categoria di pazienti è un aspetto raramente studiato nel corso dei precedenti decenni; in particolare meriterebbero un maggiore approfondimento il decorso clinico dell'oligoartrite e quali fattori presenti all'esordio e/o che si sviluppano nel corso della malattia possono influenzare e predire l'estensione verso una condizione poliarticolare.

Mettere in evidenza questi fattori costituirebbe un vantaggio in termini di prognosi a lungo termine per le famiglie, i pazienti stessi e per il medico specialista che ha in carico il bambino; permetterebbe, infatti, di identificare fin dai primi mesi di malattia quei pazienti con maggiore probabilità di evoluzione poliarticolare e, quindi a maggiore rischio di disabilità a lungo termine, e di indirizzarli ad un approccio terapeutico e un follow-up più attento.

Pertanto, gli scopi preliminari del nostro studio sono stati valutare il decorso clinico di malattia e identificare i fattori predittivi di estensione poliarticolare in una coorte di 485 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile ad esordio oligoarticolare seguiti presso il nostro Centro da giugno 1988 ad aprile 2014.

Ulteriori obiettivi del nostro studio sono stati identificare distinti fenotipi di malattia sulla base delle caratteristiche demografiche- cliniche-laboratoristiche nei

primi 6 mesi dall'esordio ed indagare l'eventuale correlazione con differenti traiettorie longitudinali di attività di malattia e di coinvolgimento di alcune articolazioni.

## **4. PAZIENTI E METODI**

### **4.1 Disegno dello studio**

Si tratta di uno studio retrospettivo la cui popolazione è costituita da tutti i bambini con diagnosi di artrite idiopatica giovanile ad esordio oligoarticolare valutati consecutivamente presso il nostro Centro da giugno 1988 ad aprile 2014.

Sono stati raccolti i dati demografici, clinici e terapeutici ottenuti dall'esordio della malattia fino all'ultima visita disponibile effettuata presso il nostro Centro; di tutti i pazienti di cui è stato possibile sono stati analizzati i dati clinici e terapeutici per un follow-up di almeno 5 anni dall'esordio dei sintomi.

### **4.2 Selezione dei pazienti**

Sono stati selezionati 712 pazienti seguiti presso il nostro Centro in merito ad artrite idiopatica giovanile ad esordio oligoarticolare.

I *criteri di inclusione* erano i seguenti: 1) diagnosi di artrite idiopatica giovanile ad esordio oligoarticolare secondo la classificazione ILAR.

I *criteri di esclusione* erano i seguenti: 1) diagnosi di artrite idiopatica giovanile ad esordio sistemico, poliarticolare, entesite-artrite, artrite psoriasica o altra diagnosi.

Dei pazienti selezionati per lo studio, 227 pazienti sono stati esclusi per inadeguatezza dei dati e/o per il riscontro di diagnosi non corretta (diversa categoria ILAR di AIG).

### **4.3 Valutazione clinica e raccolta dei dati**

Il totale dei pazienti selezionati (N = 712) sono stati suddivisi in 11 gruppi da circa 65 pazienti ciascuno e i dati relativi allo studio sono stati raccolti da 11 Medici Pediatri che hanno lavorato presso il nostro Centro (BS, SD, MB, GB, SR, SP, SL, GV, SV, CS, SD).

I dati clinici e di laboratorio dei singoli pazienti sono stati ottenuti con l'analisi delle cartelle cliniche cartacee ed elettroniche e con database pre-esistenti presso il nostro Centro. La registrazione dei dati è stata effettuata tramite la compilazione di una scheda raccolta-dati e successivamente i dati raccolti sono stati inseriti in un database come file Excel.

La *scheda di raccolta-dati* è suddivisa in quattro parti:

- ***Parte 1: dati generali anagrafici, clinici e di laboratorio*** - prevedeva la raccolta dei dati anagrafici (nome, cognome, data di nascita, sesso), la data di esordio della malattia, la data della prima osservazione presso il nostro Centro e se tale valutazione era stata effettuata nei primi 6 mesi di malattia; eventuali traumi precedenti all'esordio della malattia, familiarità per psoriasi in un paziente di I grado, mese di esordio della malattia; stato degli ANA.
  
- ***Parte 2: dati relativi ai primi 6 mesi di malattia*** - prevedeva la raccolta dei dati clinici, terapeutici e di laboratorio relativi ai primi 6 mesi dall'esordio

della malattia (ottenuti dalla prima valutazione medica e/o specialistica effettuata dal paziente nei primi 6 mesi):

1. Dati di laboratorio: indici di flogosi - VES (mm/h), PCR (mg/dl) -, emocromo - globuli bianchi ( $10^3/\text{mm}^3$ ), piastrine ( $10^3/\text{mm}^3$ ), Hb (g/dl)-.
2. Terapie effettuate.
3. Esame articolare: tipo e numero di articolazioni coinvolte, simmetria dell'artrite, coinvolgimento del compartimento articolare superiore e/o inferiore; coinvolgimento di piccole e/o grandi articolazioni.
4. Presenza di uveite.

- ***Parte 3: dati relativi al follow-up - ove disponibili, sono stati raccolti i dati relativi ad un follow-up di almeno 5 anni dopo l'esordio della malattia.***

1. Evoluzione articolare nel I, II, III, IV, V anno di malattia: numero e tipo delle nuove articolazioni coinvolte comparse nei singoli anni successivi all'esordio, eventuale estensione poliarticolare, data di estensione e numero di articolazioni coinvolte nell'estensione (5-9 articolazioni o  $\geq 10$  articolazioni).
2. Eventuale estensione poliarticolare, data di estensione e numero di articolazioni coinvolte nell'estensione (5-9 articolazioni o  $\geq 10$  articolazioni) anche se avvenuta oltre i cinque anni di follow-up.
3. Terapie effettuate in tutto il corso della malattia.

- **Parte 4: dati relativi all'ultima valutazione effettuata presso il nostro Centro** - prevedeva la raccolta dei dati relativi allo stato di malattia all'ultima visita e all'evoluzione della malattia in tutta la sua durata:
  1. Stato di malattia: inattività, remissione in terapia, remissione fuori terapia secondo i criteri di Wallace [77].
  2. Evoluzione della malattia considerata in tutta la sua durata: artrite persistente o evoluzione verso l'estensione poliarticolare (data di estensione, numero di articolazioni coinvolte: 5-9 articolazioni o  $\geq 10$  articolazioni).
  3. Eventuale presenza di alterazione funzionale o danno strutturale.
  4. Eventuale trattamento ancora in corso.

La scheda di raccolta dati completa è visibile *nell'Appendice*.

#### **4.4 Metodi statistici**

I dati raccolti sono stati inseriti in un database come file Excel.

Inizialmente sono state effettuate analisi statistiche descrittive dei dati generali, di quelli relativi ai primi sei mesi di malattia e di quelli relativi al follow-up. Le statistiche descrittive sono riportate come mediane e I - III quartile per le variabili continue e come frequenze assolute e percentuali per le variabili categoriche.

I confronti delle caratteristiche di malattia tra pazienti che hanno raggiunto o non hanno raggiunto lo stato di estensione di malattia sono stati effettuati tramite test U di Mann-Whitney nel caso di dati quantitativi; in caso di dati categorici sono stati effettuati mediante il test Chi-quadrato, o con il test Esatto di Fisher, in caso di frequenze attese  $< 5$ .

Inoltre, sono state utilizzate le curve di Kaplan-Meier per valutare il rischio di estensione di alcune variabili risultate significative nell'analisi univariata.

Per ricercare i predittori dell'evoluzione verso una malattia estesa poliarticolare, è stata effettuata un'analisi di regressione logistica multipla che comprendeva le variabili che hanno mostrato risultati significativi nei test univariati ( $p < 0.05$ ) o che sono state considerate a priori di rilevanza clinica; è stata considerata come variabile di outcome la progressione verso la condizione di malattia estesa.

Prima di applicare le procedure di regressione logistica, alcune variabili continue sono state rese dicotomiche tramite analisi delle curve ROC.

L'effetto è stato espresso in termini di Odd Ratio (OR) e sono stati calcolati gli Intervalli di Confidenza al 95% (CI 95%). Per quanto riguarda la costruzione del modello di regressione logistica è stato utilizzato un approccio di tipo "backward" cioè mediante rimozione di una singola variabile per volta da un modello "saturo", cioè contenente tutte le variabili selezionate.

Le variabili incluse nel modello sono state le seguenti: l'età di esordio ( $< 2$  anni/ $\geq 2$  -  $< 3$  anni;  $\geq 3$  -  $< 5$  anni;  $\geq 5$  anni), il coinvolgimento del polso a 6 mesi dall'esordio (0/1/2 polsi), delle articolazioni metacarpofalangee a 6 mesi (interessamento si/no), delle interfalangee prossimali della mano a 6 mesi (interessamento si/no), del ginocchio a 6 mesi (0/1/2 ginocchia), della caviglia a 6 mesi (0/1/2 caviglie), delle interfalangee delle dita dei piedi a 6 mesi (interessamento si/no), della colonna a 6 mesi (interessamento si/no), l'assunzione di antinfiammatori non steroidei nei primi 6 mesi di malattia (assunzione si/no), l'assunzione di steroide sistemico nei primi 6 mesi di malattia (assunzione si/no), il numero totale di articolazioni coinvolte nei primi 6 mesi di malattia (1/2/3/4 articolazioni), la PCR nei primi 6 mesi di malattia ( $\leq 0.8$  mg/dl;

>0.8 mg/dl), la conta globuli bianchi nei primi sei mesi ( $\leq 9300/\text{mm}^3$ ;  $>9300/\text{mm}^3$ ), la VES nei primi 6 mesi ( $\leq 31 \text{ mm/h}$ ;  $>31 \text{ mm/h}$ ).

Per la valutazione della significatività statistica delle variabili del modello di regressione è stato utilizzato il test Likelihood-Ratio (LR test). Per la valutazione della bontà del modello di regressione è stata utilizzata l'area della curva "ROC".

Per ottenere poi una "prediction rule", i coefficienti di regressione sono stati arrotondati al numero più vicino con uno step di 0,5 (es.: 1,23 diventava 1,0 mentre 1,45 diventava 1,5) ottenendo dei punteggi di predizione ("prediction scores"). Per ogni singolo paziente i punteggi sono stati poi sommati in un punteggio totale. Infine, è stato ottenuto un cut-off ottimale di questo score mediante curva ROC.

Il pacchetto statistico utilizzato è stato Statistica (version 8.0, StatSoftCorp., Tulsa, OK) per le analisi univariate e bivariate e il pacchetto "Stata release 7 (Stata Corporation, Texas, USA) per le analisi multivariate.

Successivamente, alcuni dati clinico-laboratoristici e terapeutici relativi ai primi 6 mesi di malattia sono stati analizzati retrospettivamente con un "modello a classi latenti" (identifica soggetti con diversa combinazione di caratteristiche osservabili in una popolazione eterogenea) per identificare eventuali sottogruppi clinicamente significativi di pazienti e la loro associazione con variabili predittive e outcome. Un modello di crescita a classi latenti (identifica sottogruppi caratterizzati da diversi pattern di cambiamento di misure ripetute nel tempo, es. interessamento di singole articolazioni) è stato sviluppato a partire dai dati longitudinali raccolti nei successivi 5 anni di follow-up per identificare soggetti con simili traiettorie di interessamento articolare. La variabilità della probabilità di remissione articolare nel tempo è stata indagata con un modello di Markov multistato; tale modello

viene utilizzato per identificare soggetti con diversa probabilità di transizione tra differenti stati clinici (ad esempio "remissione" vs "attività di malattia") [78-83].

## 5. RISULTATI

### 5.1 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati

Sono state analizzate le caratteristiche demografiche e cliniche di tutti i 485 pazienti arruolati nello studio (tabella 1).

<b>CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE</b>	<b>N =485</b>
Femmine, <i>N</i> (%)	399 (82,3)
Maschi, <i>N</i> (%)	86 (17,7)
Età esordio AIG, ( <i>mediana, I e III q</i> ) ( <i>anni</i> )	2,9 (1,8; 4,8)
Età I osservazione nostro centro, ( <i>mediana, I e III q</i> ) ( <i>anni</i> )	3,9 (2,3; 6,8)

**Tabella 1.** Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti in studio.

Analizzando la totalità dei pazienti selezionati (N=485), emerge che la maggioranza dei pazienti è di sesso femminile (82,3%). La mediana dell'età dei pazienti all'esordio della malattia è di 2,9 anni, con un range interquartile (IQR) compreso fra 1,8 e 4,8 anni. La mediana dell'età al momento della prima osservazione presso il nostro Centro è di 3.9 anni (IQR 2,3-6,8).

## **5.2 Caratteristiche cliniche, di laboratorio e terapeutiche nei primi**

### **6 mesi di malattia**

Abbiamo successivamente analizzato le caratteristiche cliniche, di laboratorio e terapeutiche presentate dai pazienti arruolati nei primi sei mesi dello studio. (Tabelle 2 e 3).

Dal punto di vista clinico, quasi la metà dei pazienti ha presentato un'artrite monoarticolare (206 pazienti, 42,5%) e l'altra metà un'artrite oligoarticolare (279 pazienti, 57,5%) con coinvolgimento di 2 (28,7%), 3 (19,4%) o 4 (9,5%) articolazioni nei primi sei mesi di malattia.

La frequenza del coinvolgimento delle singole articolazioni nei primi sei mesi di malattia è rappresentata nella tabella 2. Le articolazioni più coinvolte dalla maggior parte dei pazienti sono le grandi articolazioni degli arti inferiori, in particolare il ginocchio (410 pazienti, 84,5% del totale) e la caviglia (174 pazienti, 35,9% del totale) intesa come articolazione tibiotarsica; in misura decisamente minore sono coinvolte le articolazioni del distretto superiore e le piccole articolazioni, tra cui le interfalangee prossimali delle dita delle mani (7,6%), il polso (4,7 %), il gomito (3,9%), le metacarpofalangee (3,5 %) e le interfalangee delle dita dei piedi (4,1%); anche le articolazioni subtalari mostrano un modesto coinvolgimento (6,4%). Scarsamente interessate nei primi sei mesi di malattia sono le articolazioni temporo-mandibolari, le spalle, le coxofemorali, la colonna cervicale e lombare, le interfalangee distali delle dita delle mani, le metatarsofalangee, le intertarsali della caviglia. (Tabella 2).

Inoltre, la presenza di uveite è stata riscontrata nel 10,9% dei pazienti in studio, mentre la positività degli ANA è emersa nell'86,5% del totale. Gli ANA sono definiti positivi quando il paziente presenta almeno due determinazioni positive

con titolo  $\geq 1:160$  effettuate a distanza di almeno 2-3 mesi una dall'altra. Se una sola determinazione risulta positiva gli ANA sono considerati dubbi, altrimenti negativi (Tabella 3).

<b>ARTICOLAZIONI COINVOLTE NEI PRIMI 6 MESI</b>	<b>N (%)</b>
Temporo-mandibolare	2 (0,4)
Spalla	2 (0,4)
Gomito	19 (3,9)
Polso	23 (4,7)
Metacarpofalangee	17 (3,5)
Interfalangee prossimali	37 (7,6)
Interfalangee distali	6 (1,2)
Coxofemorale	12 (2,5)
Ginocchio	410 (84,5)
Caviglia	174 (35,9)
Subtalare	31 (6,4)
Intertarsale	9 (1,9)
Metatarsofalangee	9 (1,9)
Interfalangee dita piedi	20 (4,1)
Colonna cervicale e lombare	5 (1)
N totale articolazioni coinvolte =1	206 (42,5)
N totale articolazioni coinvolte >1	279 (57,6)
N totale articolazioni coinvolte =2	139 (28,7)
N totale articolazioni coinvolte =3	94 (19,4)
N totale articolazioni coinvolte =4	46 (9,5)

**Tabella 2.** Articolazioni coinvolte nei primi 6 mesi nei pazienti in studio (N = 485).

<b>ALTRE CARATTERISTICHE CLINICHE NEI PRIMI 6 MESI</b>	<b>N (%)</b>
UVEITE	52 (10,9)
ANA positivi	415 (86,5)

**Tabella 3.** Presenza di uveite (N =479) e stato degli ANA (N=480) nei pazienti in studio.

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, sono stati presi in considerazione i principali indici infiammatori (VES e PCR) e alcuni valori dell'emocromo (leucociti totali, conta piastrinica, Hb); la mediana dei valori della VES è risultata 33 mm/h con un range interquartile (IQR) di 19-50 e della PCR 0,7 mg/dl (IQR 0,5-2,2); la mediana dei leucociti è risultata 10.000/mm<sup>3</sup> (IQR 8,1-12,3), delle piastrine 403.000/mm<sup>3</sup> (IQR 336-495), dell'Hb 11,9 g/dl (IQR 11,1-12,5). (Tabella 4)

<b>ESAMI LABORATORIO (nei primi 6 mesi)</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>I e III QUARTILE</b>	<b>MEDIA</b>	<b>SD</b>	<b>TOT. PZ (N)</b>
WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )*	10	8,1; 12,3	10,4	3,3	318
VES (mm/I h)	33	19; 50	37,5	24,7	360
Hb (g/dl)	11,9	11,1; 12,5	11,8	1,2	310
PLT (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )**	403	336; 495	420,5	118,8	298
PCR (mg/dl)	0,7	0,5; 2,2	2,4	4,6	364

**Tabella 4.** Esami di laboratorio nei primi 6 mesi di malattia dei pazienti in studio; \*WBC = whitebloodcells (conta globuli bianchi); \*\*PLT = conta piastrinica

Poiché gli esami ematici nei primi sei mesi di malattia sono stati effettuati anche in altri Centri o altri laboratori oltre che presso il nostro Istituto, è possibile che vi siano alcune differenze per quanto riguarda i range di normalità dei diversi parametri. Considerando i valori normali del Laboratorio del nostro Istituto, la

mediana della VES e della PCR risultano modestamente superiori al range di normalità (v.n. VES 0-10 mm/h; PCR <0,46 mg/dl). (Tabella 4).

Relativamente alle terapie effettuate nei primi 6 mesi dall'esordio della malattia, la maggior parte dei pazienti ha effettuato terapia con antinfiammatori non steroidei (FANS 79,5%) e infiltrazioni intrarticolari con steroidi a lunga durata d'azione (61%). L'11,6% del totale ha effettuato terapia steroidea per via sistemica. Valutando alcune terapie di fondo, nell'ambito dei farmaci immunosoppressori tradizionali, il 5,7% dei pazienti ha assunto il methotrexate, lo 0,6% la ciclosporina, e meno dello 0,2% la salazopirina e l'idrossiclorochina; tra i farmaci biologici solo lo 0,2% ha avviato terapia con etanercept (farmaco anti-TNF alfa).

<b>TERAPIE NEI PRIMI 6 MESI</b>	<b>N (%)</b>
FANS	378 (79,5)
Infiltrazioni intrarticolari con steroidi	289 (61)
Steroidi sistemici	55 (11,6)
Methotrexate	27 (5,7)
Ciclosporina	3 (0,6)
Etanercept	1 (0,2)
Altre terapie *	1 (0,2)

**Tabella 5.** Terapie effettuate nei primi 6 mesi dai pazienti in studio (N = 474); \* terapia topica oculare, idrossiclorochina, salazopirina.

### **5.3 Caratteristiche cliniche e terapeutiche nel follow-up**

Per tutti i pazienti di cui è stato possibile, sono stati raccolti i dati relativi ad un follow-up di almeno 5 anni dopo l'esordio della malattia.

La tabella 6 mostra l'evoluzione articolare dei pazienti nel I, II, III, IV, V anno di malattia.

Le articolazioni che risultano sempre maggiormente coinvolte, in particolare nei primi due anni successivi all'esordio, sono il ginocchio (12,9% - 6,3%) e la caviglia, considerando di quest'ultima sia la componente tibiotarsica (11%) sia quella subtalare (5%).

Alcune grandi e piccole articolazioni del distretto superiore presentano un maggiore coinvolgimento rispetto ai primi sei mesi di malattia, in particolare nei primi due anni di follow-up: il gomito (4,2-5,2%), il polso (6,1-5,2%), le metacarpofalangee (5,6-5,2%), le interfalangee prossimali delle dita delle mani (6,5-5,6%).

Mantengono sempre un interessamento limitato le articolazioni temporo-mandibolari, le spalle, le coxofemorali, le intertarsali, le piccole articolazioni delle dita dei piedi e la colonna cervicale e lombare.

Non è stata riscontrata la comparsa di nuove articolazioni rispetto ai primi 6 mesi di malattia. (Tabella 6).

**Tabella 6.** Articolazioni coinvolte nei successivi 5 anni dall'esordio di malattia nei pazienti in studio (N= 479).

<b>ARTICOLAZIONI</b>						
<b>COINVOLTE NEL FOLLOW-UP(5 ANNI)</b>	<b>I anno, N (%)</b>	<b>II anno, N (%)</b>	<b>III anno, N (%)</b>	<b>IV anno, N (%)</b>	<b>V anno, N (%)</b>	<b>TOT. 5 ANNI N (%)</b>
Temporo-mandibolare	4 (0,8)	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,2)	11 (2,3)
Spalla	1 (0,2)	7 (1,5)	2 (0,4)	3 (0,6)	2 (0,4)	15 (3,1)
Gomito	20 (4,2)	25 (5,2)	4 (0,8)	5(1)	4 (0,8)	58 (12,1)
Polso	29 (6,1)	25 (5,2)	11 (2,3)	5 (1)	6 (1,3)	76 (15,8)
Metacarpofalangee	27 (5,6)	25 (5,2)	14 (2,9)	8 (1,7)	12 (2,5)	86 (17,9)
Interfalangee prossimali	31 (6,5)	27 (5,6)	15 (3,1)	12 (2,5)	11 (2,3)	96 (20)
Interfalangee distali	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,2)	7 (1,5)
Coxofemorali	7 (1,5)	6 (1,3)	1 (0,2)	2 (0,4)	5 (1)	21 (4,4)
Ginocchio	62 (12,9)	30 (6,3)	14 (2,9)	12 (2,5)	8 (1,7)	126 (26,3)
Caviglia	56 (11,7)	54 (11,3)	14 (2,9)	13 (2,7)	9 (1,9)	146 (30,4)
Subtalare	24 (5)	23 (4,8)	8 (1,7)	11 (2,3)	8 (1,7)	74 (15,4)
Intertarsale	5 (1)	7 (1,5)	3 (0,6)	0	3 (0,6)	18 (3,8)
Metatarsofalangee	6 (1,3)	14 (2,9)	6 (1,3)	3 (0,6)	2 (0,4)	31 (6,5)
Interfalangee dita piedi	9 (1,9)	6 (1,3)	4 (0,8)	1 (0,2)	3 (0,6)	23 (4,8)
Colonna cervicale e lombare	4 (0,8)	8 (1,7)	4 (0,8)	3 (0,6)	2 (0,4)	21 (4,4)

<b>TERAPIE IN TUTTA LA DURATA DI MALATTIA</b>	<b>N (%)</b>
FANS	396 (82)
Infiltrazioni intrarticolari con steroidi	436 (90,3)
Steroidi sistemici	97 (20,1)
Methotrexate	245 (50,7)
Ciclosporina	15 (3,1)
Etanercept	79 (16,4)
Altre terapie:	78 (16,1)
Azatioprina	1
Idrossiclorochina	2
Salazopirina	2
Leflunomide	1
sali oro	1
Adalimumab	11
Infliximab	9
Abatacept	1
Golinumab	1
terapia topica oculare	9
Altri DMARDs sintetici *	6 (1,2)
Altri DMARDs biologici **	22 (4,6)

**Tabella 7.** Terapie in tutta il decorso della malattia (dall'esordio all'ultima visita di follow-up) dei pazienti in studio (N = 483); \*DMARDs (disease modifying antirheumatic drug) sintetici (escluso il methotrexate e la ciclosporina): azatioprina, idrossiclorochina, salazopirina, leflunomide; \*\*biologici (escluso l'etanercept): adalimumab, abatacept, golinumab, infliximab.

Relativamente al trattamento effettuato in tutto il decorso della malattia, dall'esordio all'ultima visita di follow-up presso il nostro Centro, la tabella 7 mostra le singole terapie assunte dai pazienti. Quasi la totalità dei bambini nel corso della malattia ha assunto terapia antinfiammatoria non steroidea (FANS

82%) ed è stato sottoposto ad infiltrazioni intrarticolari di steroidi a lunga durata di azione (90.3%).

Il 20% del totale ha effettuato terapia steroidea per via sistemica. Valutando alcune terapie di fondo, nell'ambito dei farmaci immunosoppressori tradizionali, la metà dei pazienti ha assunto il methotrexate (50,7%), mentre il 3% la ciclosporina e meno del 1.5% la salazopirina, l'idrossiclorochina, l'azatioprina e il leflunomide; tra i farmaci biologici, il 16.4% ha effettuato terapia con etanercept (farmaco anti- TNF) e il 4.6% è stato sottoposto ad altri farmaci anti- TNF (adalimumab, infliximab) o ad altri biologici con diverso meccanismo d'azione (abatacept, golinumab).

#### **5.4 Caratteristiche cliniche all'ultima visita di follow-up**

Dei pazienti in studio sono stati raccolti i dati clinici relativi all'evoluzione della malattia e allo stato di malattia fino all'ultima visita di follow-up effettuata presso il nostro Centro. Del totale dei pazienti (N=485) erano disponibili questi dati per 483 pazienti.

Dall'osservazione dei dati raccolti, la durata mediana della malattia è risultata pari a 7,4 anni (range interquartile 4,9-10,7) e la durata mediana di follow-up presso il nostro Reparto è stata di 6,6 anni (range interquartile 3,8-9,2).

Successivamente abbiamo preso in considerazione lo stato di malattia inattiva (ID) e la remissione clinica di malattia intesa sia come remissione in corso di terapia sia come remissione in assenza di terapia.

Lo stato di malattia inattiva è stato definito, in accordo con i "criteri di Wallace" [77], come la condizione in cui non sono presenti segni di artrite attiva, non sono presenti manifestazioni cliniche sistemiche (febbre, rash, polisierosite, splenomegalia, linfadenomegalia generalizzata) attribuibili ad AIG, non è

presente uveite attiva, non vi è elevazione degli indici di flogosi (o comunque il rialzo di questi non è attribuibile all'AIG ma ad altra causa, ad esempio infettiva), la valutazione clinica globale del medico relativa all'attività di malattia indica assenza di attività di malattia (definita come punteggio pari a 0 su una scala analogico-visiva da 0 a 10).

La remissione clinica è stata suddivisa, in accordo con i criteri di Wallace [77], in due categorie: remissione in corso di terapia e remissione in assenza di terapia. La prima, "in corso di terapia" (*on medication*), viene definita tale quando i criteri che identificano lo stato di malattia inattiva persistono per almeno 6 mesi consecutivi nel corso dei quali il paziente sta effettuando trattamento. La seconda, "in assenza di terapia" (*off medication*), è definita tale quando i criteri che identificano lo stato di malattia inattiva persistono per almeno 12 mesi consecutivi dalla sospensione di ogni trattamento.

Tra i pazienti in studio (N=481), poco più della metà dei bambini presentava all'ultima visita di follow-up uno stato di malattia inattiva (58%); il 15,6% presentava remissione in corso di terapia e il 37,3 % remissione in assenza di trattamento.

Successivamente abbiamo valutato l'outcome del nostro studio, ovvero la categoria di oligoartrite all'ultima visita di follow-up: il 61,3% dei pazienti arruolati ha mantenuto un coinvolgimento articolare  $\leq 4$  articolazioni (*oligoartrite persistente*), mentre il 38,8% ha mostrato una evoluzione verso una condizione poliarticolare (*oligoartrite estesa*). Tra le oligoartriti estese abbiamo valutato anche il grado di estensione e il tempo di estensione dell'artrite. Il 29,4% ha presentato un' estensione articolare moderata (5-9 articolazioni), mentre una minoranza (8,3%) è evoluta verso una condizione di poliartrite severa ( $\geq 10$  articolazioni). La mediana del tempo di estensione dell'artrite è risultata di 1,9

anni (range interquartile 1-4,2). In ultimo abbiamo considerato il trattamento all'ultima valutazione in follow-up: circa la metà dei pazienti (56.3%) era ancora in trattamento. (Tabella 8).

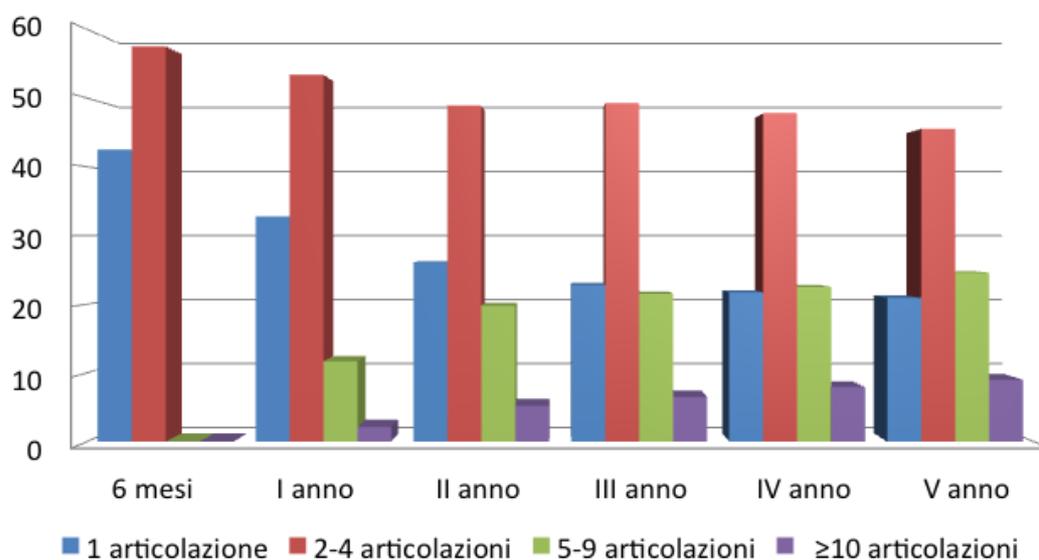
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE ALL'ULTIMA VISITA</b>		<b>Tot. (N)</b>
Durata della malattia, <i>mediana (I-III q) (anni)</i>	7,4 (4,9; 10,7)	483
Durata del follow-up, <i>mediana (I-III q) (anni)</i>	6,6 (3,8; 9,2)	483
Malattia inattiva, <i>N (%)</i>	280 (58,2)	481
Remissione in corso di terapia*, <i>N (%)</i>	75 (15,6)	480
Remissione fuori terapia *, <i>N (%)</i>	179 (37,3)	480
Oligoartrite Persistente, <i>N (%)</i>	294 (61,3)	480
Oligoartrite Estesa, <i>N (%)</i>	186 (38,8)	480
Oligoartrite Estesa 5-9 articolazioni, <i>N (%)</i>	141 (29,4)	480
Oligoartrite Estesa $\geq 10$ articolazioni, <i>N (%)</i>	40 (8,3)	480
Tempo di estensione dell'artrite, <i>mediana (I-III q) (anni)</i>	1,9 (1; 4,2)	181
Alterazione funzionale, <i>N (%)</i>	48 (10,1)	476
Danno strutturale, <i>N (%)</i>	37 (7,8)	474
Pazienti con terapia ancora in corso, <i>N (%)</i>	269 (56,3)	478

**Tabella 8.** Caratteristiche cliniche all'ultima visita presso il nostro Centro dei pazienti in studio. \* secondo i criteri di Wallace

## 5.5 Evoluzione articolare nel tempo

Osservando i dati raccolti dai pazienti in studio, abbiamo preso in considerazione l'evoluzione articolare nel tempo relativa sia al numero totale delle articolazioni sia ad alcune specifiche articolazioni coinvolte nei primi 6 mesi di malattia.

I grafici riportati (Figure 1-5) mostrano l'evoluzione articolare nel tempo relativa al numero totale di articolazioni coinvolte.



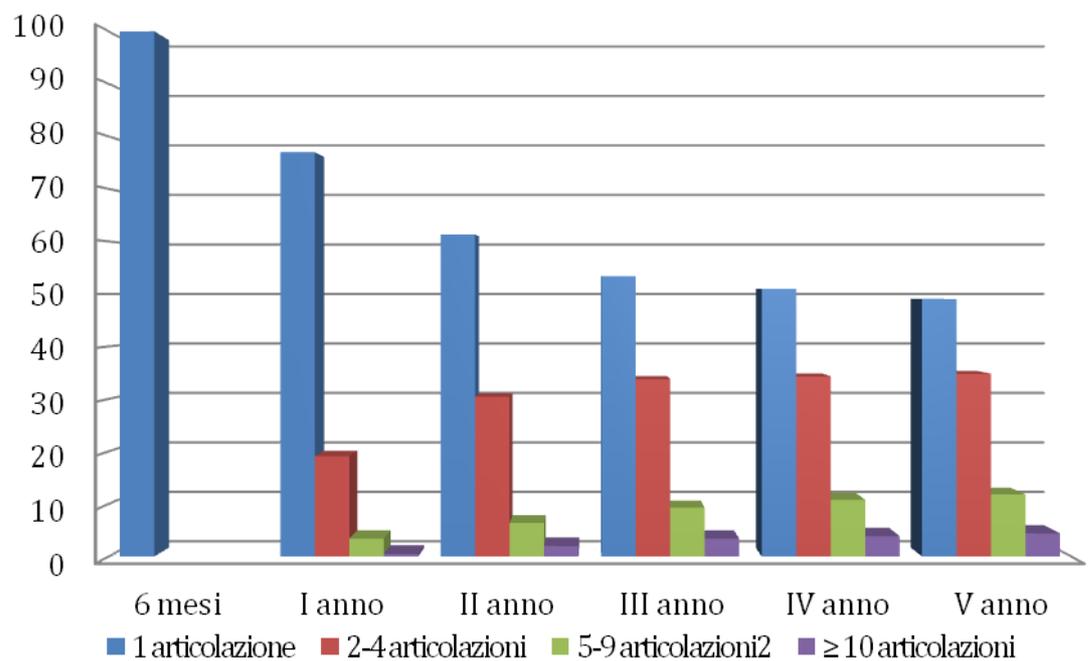
**Figura 1.** Evoluzione articolare nel tempo dei pazienti in studio (N=479).

Osservando il grafico (Figura 1), si può vedere che a 6 mesi dall'esordio di malattia quasi la metà dei pazienti in studio presentava una artrite monoarticolare (42,5%) e l'altra metà una artrite oligoarticolare (2-4 articolazioni, 57,5%); negli anni di follow-up successivi si sono progressivamente ridotte le frequenze (%) di queste due categorie, stabilizzandosi dopo i due anni di malattia rispettivamente tra il 20-25% (forma monoarticolare) e il 45-50% (forma oligoarticolare).

Contemporaneamente sono gradualmente aumentati i due gruppi di pazienti con malattia estesa, poliartrite moderata (5-9 articolazione) e severa ( $\geq 10$

articolazioni), fino a raggiungere circa il 25% e il 9% rispettivamente al quinto anno di follow-up; l'aumento maggiore di frequenza di evoluzione poliarticolare si è verificata nel I e nel II anno dopo l'esordio dell'artrite.

Abbiamo, quindi, considerato l'evoluzione articolare nel tempo delle 2 categorie di pazienti a 6 mesi di malattia, artrite monoarticolare e oligoarticolare, suddividendo la seconda in tre sottocategorie sulla base del numero di articolazioni coinvolte (2-3-4 articolazioni). (Fig. 2-5).

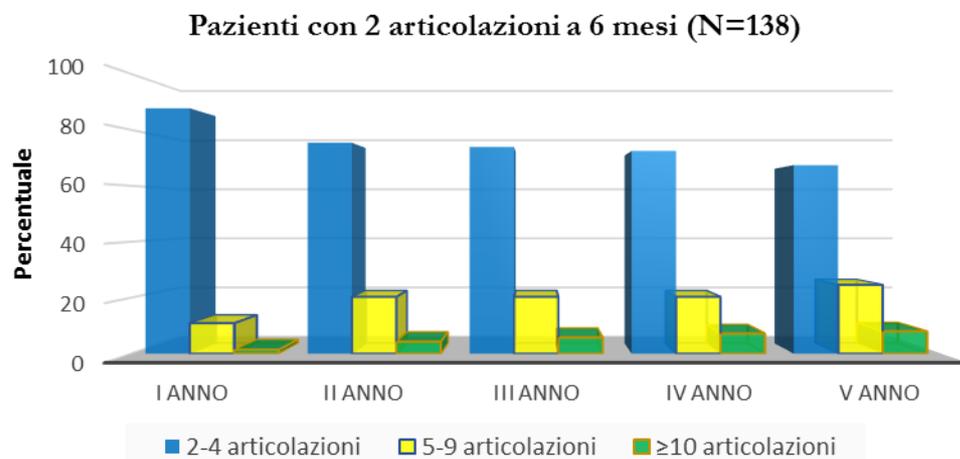


**Figura 2.** Evoluzione articolare nel tempo dei pazienti con artrite monoarticolare a 6 mesi (N=204).

Il grafico (Fig. 2) mostra, come già evidenziato in precedenza, che il numero dei pazienti con artrite monoarticolare si riduce nel tempo, in particolare nei primi due anni di malattia, stabilizzandosi negli anni successivi a circa il 50% del totale. Inoltre, si può osservare che meno del 12% e del 5% del totale dei pazienti con monoartrite a 6 mesi evolve rispettivamente verso una condizione di poliartrite moderata (5-9 articolazioni) e severa ( $\geq 10$  articolazioni) nei 5 anni successivi;

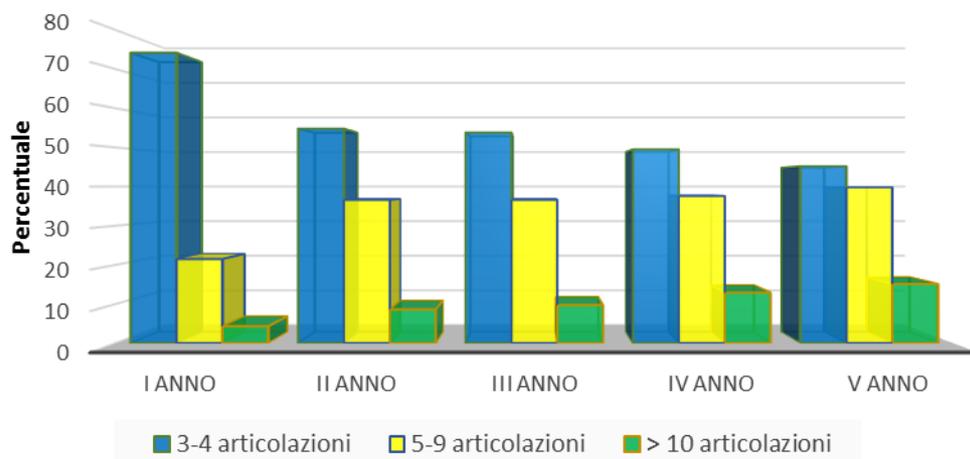
l'estensione di malattia si presenta con maggiore frequenza nei primi due anni dopo l'esordio.

Le figure 3-5 mostrano l'evoluzione articolare nei pazienti con 2, 3, 4 articolazioni rispettivamente coinvolte a 6 mesi di malattia. Osservando i grafici, emerge che aumentando il numero di articolazioni coinvolte a 6 mesi, aumenta progressivamente la frequenza (%) di pazienti che evolve verso una condizione di estensione poliarticolare, sia moderata sia severa; l'estensione moderata (5-9 articolazioni) mantiene sempre una frequenza maggiore rispetto all'estensione severa ( $\geq 10$  articolazioni). Inoltre, dai grafici emerge anche che l'evoluzione verso una condizione poliarticolare avviene maggiormente nei primi due anni di malattia, stabilizzandosi successivamente. Inoltre, il numero di pazienti con 4 articolazioni nei primi 6 mesi di malattia si riduce nel follow-up più rapidamente rispetto a chi ha 2 o 3 articolazioni all'esordio.



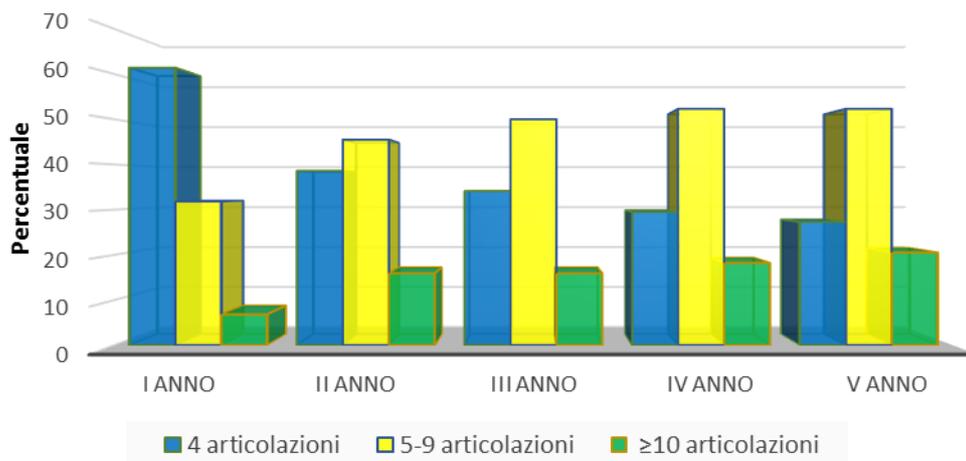
**Figura 3.** Evoluzione articolare nel tempo dei pazienti con 2 articolazioni coinvolte a 6 mesi (N=138).

**Pazienti con 3 articolazioni a 6 mesi (N=93)**



**Figura 4.** Evoluzione articolare nel tempo dei pazienti con 3 articolazioni coinvolte a 6 mesi (N=93).

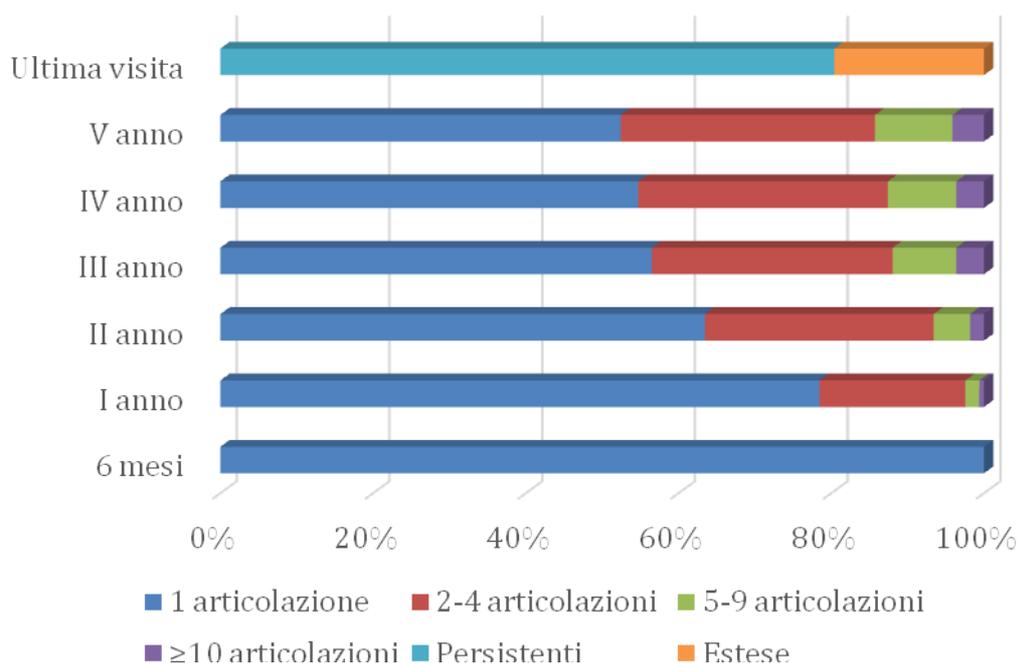
**Pazienti con 4 articolazioni a 6 mesi (N=44)**



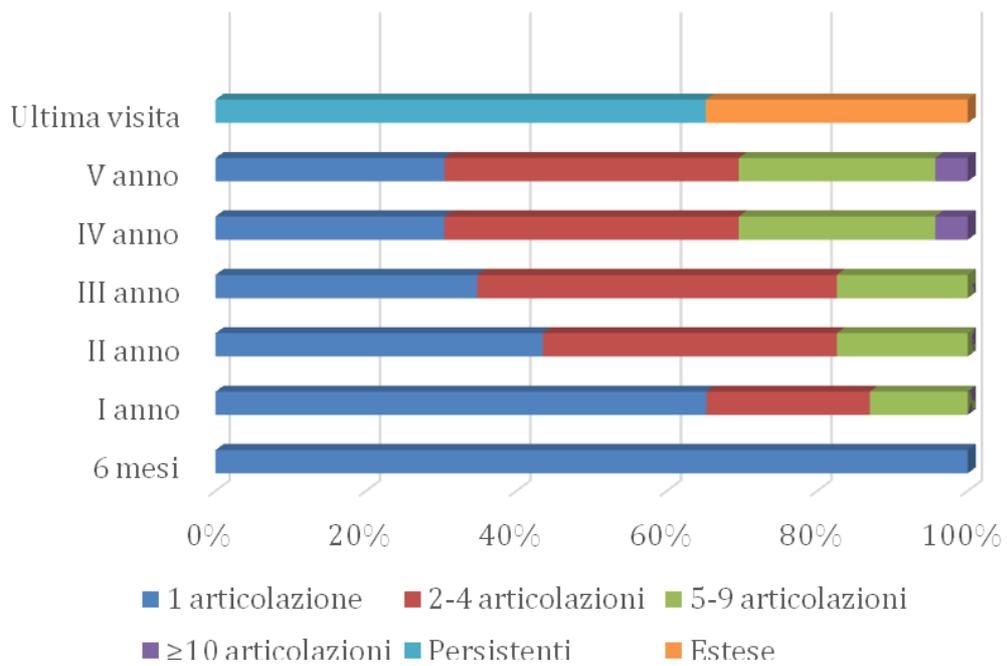
**Figura 5.** Evoluzione articolare nel tempo dei pazienti con 4 articolazioni coinvolte a 6 mesi (N=44).

Successivamente abbiamo analizzato i profili articolari di alcune condizioni più frequenti nella pratica clinica nei primi 6 mesi di malattia: la monoartrite di ginocchio e di caviglia e l'associazione di ginocchia e caviglie e di ginocchia e piccole articolazioni delle dita delle mani (Figure 6-9).

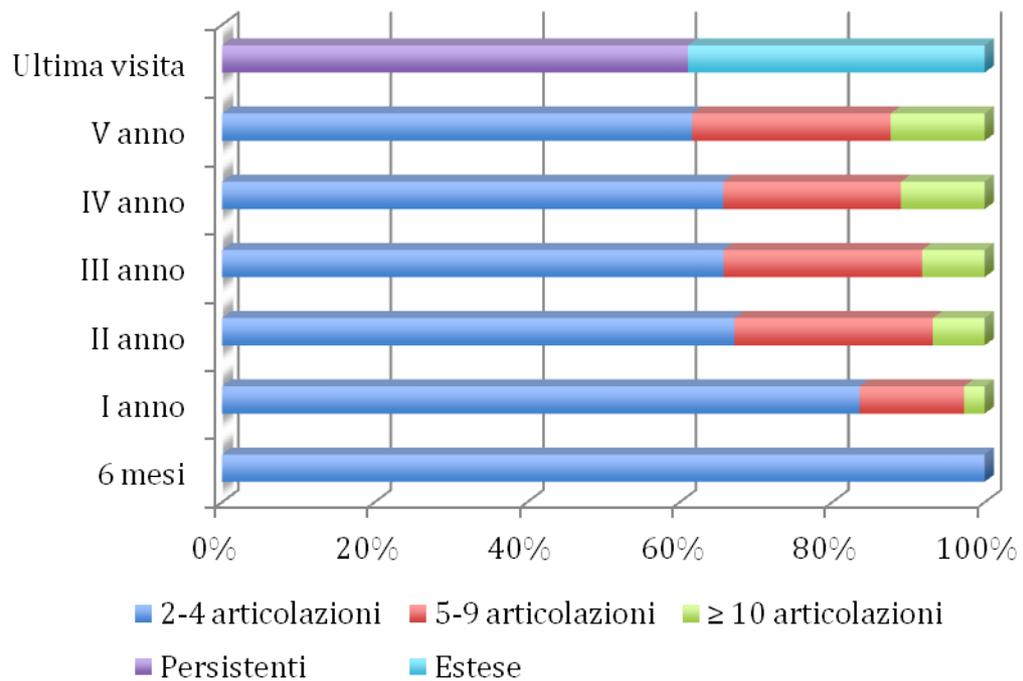
I pazienti con monoartrite di ginocchio a 6 mesi di malattia (Fig.6) si riducono nel tempo fino a dimezzarsi al V anno di follow-up; la frequenza di estensione poliarticolare aumenta gradualmente fino al 10% (estensione moderata) e al 4% (estensione grave) al V anno; circa il 20% evolve verso l'estensione considerando tutta la durata del follow-up. I pazienti con monoartrite di caviglia (Fig.7) si riducono fino a circa un terzo al V anno di follow-up e presentano una frequenza di estensione poliarticolare (35%) maggiore rispetto a chi esordisce con il coinvolgimento del solo ginocchio.



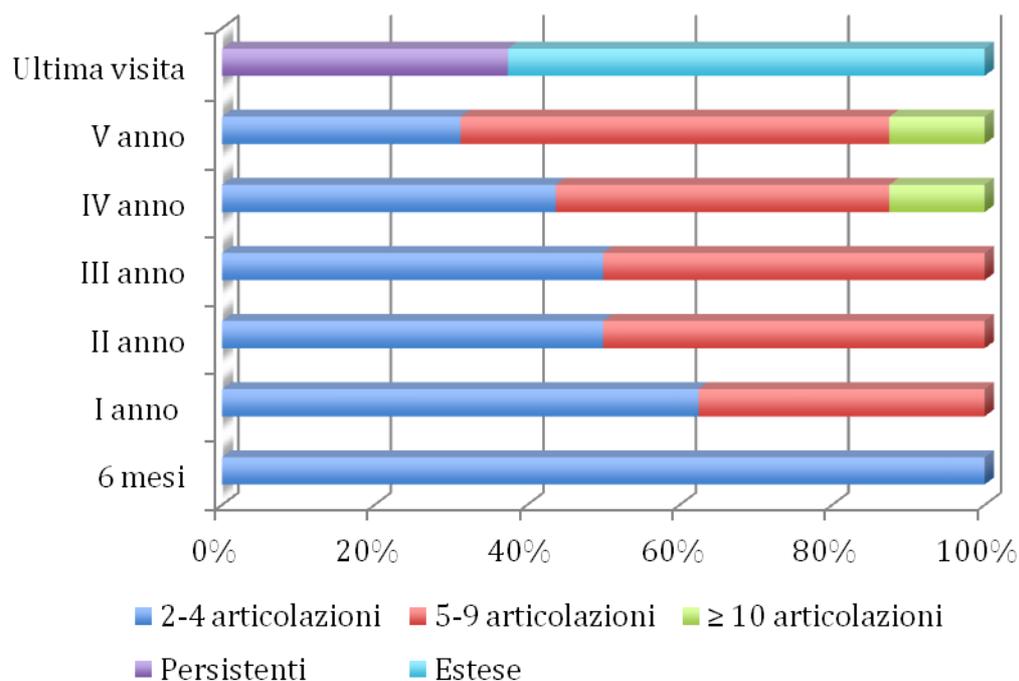
**Figura 6.** Pazienti con monoartrite di ginocchio a 6 mesi (N = 170).



**Figura 7.** Pazienti con monoartrite di caviglia a 6 mesi (N = 24).



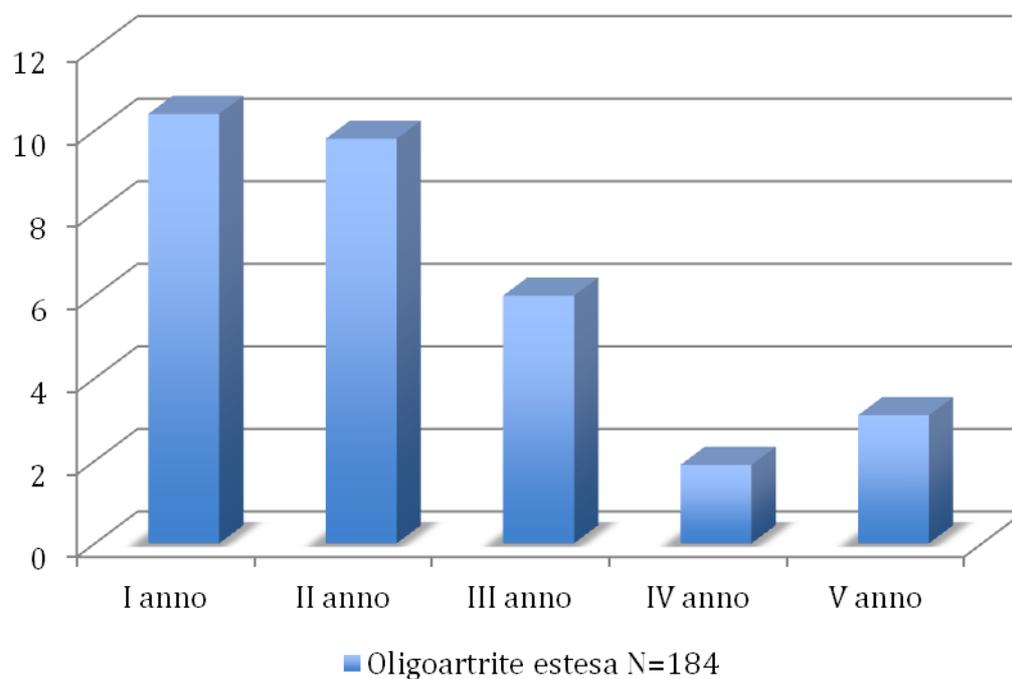
**Figura 8.** Pazienti con ginocchia e caviglie a 6 mesi (N = 73).



**Figura 9.** Pazienti con ginocchia e articolazioni delle dita delle mani a 6 mesi (N = 16).

Osservando il grafico dei pazienti che a 6 mesi di malattia presentavano il coinvolgimento di ginocchia e caviglie, emerge una minore frequenza di estensione (39%) rispetto a coloro che presentavano ginocchia e piccole articolazioni delle dita delle mani (62,5%). La frequenza maggiore di estensione in entrambi i gruppi di pazienti si osserva nei primi due anni di malattia. (Fig 8 e 9).

Per quanto riguarda il tempo di estensione articolare, abbiamo osservato che la frequenza maggiore di evoluzione poliarticolare è maggiore nei primi due anni di malattia (Figura 10).



**Figura 10.** Frequenza di estensione articolare nel tempo (%) (N =480)

## **5.6 Confronto delle caratteristiche di malattia tra oligoartriti persistenti ed estese**

I confronti delle caratteristiche di malattia tra i pazienti che hanno raggiunto o non hanno raggiunto lo stato di estensione di malattia sono stati effettuati tramite test U di Mann-Whitney nel caso di dati quantitativi; in caso di dati categorici sono stati effettuati mediante il test Chi-quadrato, o con il test Esatto di Fisher, in caso di frequenze attese <5. Le tabelle 9, 10 e 11 mostrano i dati ottenuti.

L'età all'esordio di malattia e l'età alla prima osservazione presso il nostro Centro non hanno dimostrato differenze significative. (Tabella 9).

	Estese		Persistenti		P
	N	Mediana (1° - 3° q)	N	Mediana (1° - 3° q)	
Età all'esordio	186	2,7 (1,7 - 4,5)	294	3 (2 - 5,1)	0,07
Età alla I osservazione	186	3,9 (2,3 - 6,9)	294	3,8 (2,4 - 6,7)	0,81
WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	118	10,1 (8,4 - 13)	196	9,8 (7,7-11,9)	0,08
VES (mm/h)	133	35 (20 - 55)	222	31 (19 - 50)	0,11
Hb (g/dl)	117	11,7 (10,9-12,3)	189	12 (11,3-12,7)	0,002
PLT (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	109	420 (338 - 505)	185	397 (332 - 489)	0,24
PCR (mg/dl)	136	1,4 (0,5 - 3,1)	223	0,5 (0,5 - 1,5)	<0,0001

**Tabella 9.** Caratteristiche delle oligoartriti persistenti ed estese: età ed esami di laboratorio nei primi 6 mesi di malattia.

Tra le variabili di laboratorio nei primi 6 mesi di malattia, si sono dimostrate statisticamente significative nel distinguere il raggiungimento dello stato di estensione rispetto al mancato raggiungimento l'Hb (P 0,002) e la PCR (P<0,0001). Tuttavia la prima ha evidenziato differenze tra le due condizioni non così significative dal punto di vista clinico. (Tabella 9).

Tra le variabili cliniche nei primi 6 mesi di malattia analizzate, il numero di articolazioni coinvolte (P<0,0001), il coinvolgimento del polso (P<0,0001), delle articolazioni metacarpofalangee (P<0,0001) sono risultate statisticamente molto significative nel distinguere le due condizioni considerate. Un discorso a parte merita il coinvolgimento del ginocchio nei primi sei mesi di malattia: l'interessamento di questa articolazione presenta significatività statistica se distinguo la presenza di un ginocchio rispetto alla presenza di due ginocchia (P <0,0001, vedi anche P con correzione di Bonferroni  $P_B < 0,0001$ ), mentre perde significatività (P 0,17) se considero solo, come per il polso o le

metacarpofalangee, l'interessamento dell'articolazione ginocchio, indipendentemente dal numero di ginocchia coinvolte. (Tabella 10 e 11).

	<b>Persistenti (n=294)</b>	<b>Estese (n=186)</b>	<b>P</b>	<b>Tot. (N)</b>
Femmine	239 (81,3%)	155 (83,3%)	0,57	394
ANA positivi	250 (88,3%)	162 (88,5%)	0,95	412
FANS	225 (77,3%)	152 (84%)	0,08	377
IAC	184 (63,2%)	104 (57,5%)	0,21	288
Steroide sistemico	28 (9,6%)	27 (14,9%)	0,08	55
Methotrexate	15 (5,1%)	12 (6,6%)	0,5	27
Etanercept	0	1 (0,5%)	0,38 <sup>§</sup>	1
Ciclosporina	3 (1%)	0	0,29 <sup>§</sup>	3
Altre terapie *	5 (1,7%)	3 (1,7%)	1 <sup>§</sup>	8
Uveite	34 (11,6%)	17 (9,3%)	0,43	51
N articolazioni(n 1)	156 (53,1%)	47 (25,3%)	<0,0001	203
N articolazioni (n 2)	89 (30,3%)	49 (26,3%)		138
N articolazioni (n 3)	41 (13,9%)	53 (28,5%)		94
N articolazioni (n 4)	8 (2,7%)	37 (19,9%)		45

**Tabella 10.** Caratteristiche oligoartriti persistenti ed estese: terapie, uveite e numero articolazioni coinvolte intese nei primi 6 mesi di malattia.

P: test chi-quadrato; <sup>§</sup>test Esatto di Fisher. ; IAC=infiltrazioni intrarticolari di steroidi \* Altre terapie: terapia topica oculare, idrossiclorochina, salazopirina

<b>Articolazioni nei primi 6 mesi</b>	<b>Persistenti (n = 294)</b>	<b>Estese (n = 186)</b>	<b>P</b>	<b>Totale (n 480)</b>
Temporo-mandibolare	1 (0,3%)	1 (0,5%)	1 <sup>§</sup>	2
Spalla	1 (0,3%)	1 (0,5%)	1 <sup>§</sup>	2
Gomito	9 (3,1%)	10 (5,4%)	0,21	19
Polso	5 (1,7%)	18 (9,7%)	<0,0001	23
Metacarpofalangee	2 (0,7%)	15 (8,1%)	<0,0001	17
Interfalangee prossimali	15 (5,1%)	22 (11,8%)	0,007	37
Interfalangee distali	2 (0,73%)	4 (2,1%)	0,21 <sup>§</sup>	6
Coxofemorale	7 (2,4%)	5 (2,7%)	0,53 <sup>§</sup>	12
Ginocchio no	40 (13,6%)	34 (18,3%)	<0,0001	74
Ginocchio si (n=1)	200 (68%)	80 (43%)		280
Ginocchio si (n=2)	54 (18,4%)	72 (38,7%)	P <sub>B</sub> <0,0001	126
Ginocchio si (n ≥ 1)	254 (86,4%)	152 (81,7)	0,17	406
Caviglia	95 (32,3%)	76 (40,9%)	0,022	171
Subtalare	15 (5,1%)	16 (8,6%)	0,13	31
Intertarsale	5 (1,7%)	4 (2,1%)	0,74 <sup>§</sup>	9
Metatarsofalangee	3 (1%)	5 (2,7%)	0,27 <sup>§</sup>	8
Interfalangee	8 (2,7%)	12 (6,5%)	0,046	20
Colonna cervicale e lombare	1 (0,3%)	4 (2,1%)	0,08 <sup>§</sup>	5

**Tabella 11.** Caratteristiche oligoartriti persistenti ed oligoartriti estese (variabili categoriche); articolazioni nei primi sei mesi di malattia.

P: test chi-quadrato; <sup>§</sup>test Esatto di Fisher. - P<sub>B</sub> (P correzione Bonferroni): tra ginocchio n=1 e ginocchio n=2

Successivamente abbiamo analizzato anche le caratteristiche cliniche e terapeutiche del decorso di malattia dopo i primi 6 mesi. Le tabelle 12 e 13 mostrano i dati ottenuti.

**Tabella 12.** Articolazioni coinvolte nel follow-up (5 anni) distinte tra artriti persistenti ed estese; totale pazienti = 476.

Articolazioni	I anno (N%)		II anno (N%)		III anno (N%)		IV anno (N%)		V anno (N%)	
	Persistenti (n =294)	Estese (n=182)	Persistenti (n =294)	Estese (n=182)	Persistenti (n =294)	Estese (n=182)	Persistenti (n =294)	Estese (n=182)	Persistenti (n =294)	Estese (n=182)
Temporomandibolare	0	4 (2,2)	0	2 (1,1)	0	2 (1,1)	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,3)	0
Spalla	0	1 (0,6)	1 (0,3)	6 (3,3)	0	2 (1,1)	0	3 (1,7)	0	2 (1,1)
Gomito	3 (1)	17 (9,3)	3 (1)	22 (12,1)	0	4 (2,2)	2 (0,7)	3 (1,7)	0	4 (2,2)
Polso	2 (0,7)	27 (14,9)	2 (0,7)	22 (12,9)	2 (0,7%)	9 (5)	1 (0,4)	4 (2,2)	0	6 (3,3)
Metacarpofalangee	2 (0,7)	25 (13,7)	3 (1,2)	22 (12,1)	1 (0,3)	13 (7,1)	0	8 (4,4)	0	12 (6,6)
Interfalangee pros.	4 (1,4)	27 (14,9)	2 (0,7)	25 (13,7)	2 (0,7)	13 (7,1)	1 (0,3)	11 (6)	0	11 (6)
Interfalangee distali	0	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	2 (1,1)	0	2 (1,1)	0	1 (0,6)
Coxofemorale	1 (0,6)	6 (3,3)	1 (0,3)	5 (2,8)	0	1 (0,6)	0	2 (1,1)	0	5 (2,8)
Ginocchio	26 (8,8)	35 (19,3)	9 (3%)	21 (11,6)	10 (3,4)	4 (2,2)	4 (1,4)	8 (4,4)	4 (1,4)	4 (2,2)
Caviglia	16 (5,4)	39 (21,4)	16 (5,4)	38 (20,9)	6 (2)	8 (4,4)	3 (1)	10 (5,5)	1 (0,3)	8 (4,4)
Subtalare	6 (2)	18 (9,9)	6 (2)	17 (9,3)	2 (0,7)	6 (3,3)	3 (1)	8 (4,4)	1 (0,3)	8 (4,4)
Intertarsale	2 (0,7)	3 (1,7)	2 (0,7)	5 (2,8)	1 (0,3)	1 (0,6)	0	0	2 (0,7)	1 (0,6)
Metatarsofalangee	1 (0,3)	5 (2,8)	2 (0,7)	12 (6,6)	0	6 (3,3)	0	3 (1,7)	1 (0,3)	1 (0,6)
Interfalangee	1 (0,3)	8 (4,4)	1 (0,3)	5 (2,8)	0	4 (2,2)	0	1 (0,6)	0	3 (1,7)
Colonna cervicale e lombare	0	4 (2,2)	0	7 (3,9)	0	4 (2,2)	0	3 (1,7)	0	2 (1,1)

Dal punto di vista clinico, nei 5 anni successivi ai primi 6 mesi di malattia emerge un maggiore coinvolgimento articolare sia a carico del distretto superiore sia di quello inferiore nei pazienti che evolvono verso una condizione poliarticolare. Dai dati ottenuti si può notare che questo avviene a carico di grandi e di piccole articolazioni e con maggiore frequenza nei primi due anni di follow-up. Le articolazioni che risultano più interessate nei pazienti estesi rispetto ai non estesi sono polso, gomito, metacarpofalangee e interfalangee prossimali nel distretto superiore e ginocchio, caviglia, subtalare e metatarsofalangee nel distretto inferiore. Il ginocchio e la caviglia sono quelle che presentano le frequenze maggiori (19,3% e 21,4% al II anno di follow-up). L'articolazione temporo-mandibolare, la spalla, la coxofemorale, la colonna, anche se la frequenza è molto inferiore rispetto alle precedenti, presentano un quasi esclusivo coinvolgimento nei pazienti con oligoartrite estesa. (Tabella 12).

Dal punto di vista terapeutico, emergono differenze significative relative sia alle terapie di primo livello (FANS, infiltrazioni intrarticolari con steroidi, steroide sistemico) sia al trattamento di secondo livello (Methotrexate, Etanercept). Questo riflette clinicamente la necessità di un approccio terapeutico più aggressivo e a lungo termine, in particolare con immunosoppressori sintetici (Methotrexate) e biologici (Etanercept), nelle forme con evoluzione poliarticolare. (Tabella 13).

<b>Terapie</b>	<b>Persistenti (n = 294)</b>	<b>Estese (n =186)</b>	<b>P</b>	<b>N totale (n =479)</b>
FANS	233 (79,5%)	161 (86,6%)	0,049	394
IAC	255 (87%)	177 (95,2%)	0,0035	432
Steroide sistemico	40 (13,6%)	56 (30,1%)	< 0,0001	96
Methotrexate	89 (30,4%)	154 (82,8%)	< 0,0001	243
Etanercept	16 (5,5%)	63 (33,9%)	< 0,0001	79
Ciclosporina	9 (3,1%)	6 (3,2%)	0,92	15

**Tabella 13-** Terapie in tutta la durata di malattia.  
IAC= infiltrazioni intrarticolari di steroidi

Inoltre, attraverso il metodo di Kaplan-Meier, abbiamo valutato alcune delle variabili relative ai primi 6 mesi di malattia risultate significative dal punto di vista statistico nel differenziare i pazienti che evolvono verso l'estensione poliarticolare rispetto a coloro che non progrediscono.

Le variabili considerate sono state la PCR, il numero totale delle articolazioni coinvolte e l'interessamento del polso nei primi sei mesi dall'esordio. (Figura 11-13). La presenza di un valore di PCR >0,8 mg/dl, il coinvolgimento di 3 o 4 articolazioni e l'interessamento del polso (1 o 2 polsi) mostrano nelle curve di sopravvivenza una maggiore probabilità di presentare l'evento "estensione" nel corso della malattia (intesa come minore probabilità di "mancata estensione") in particolare nei primi 1-2 anni dall'esordio. La significatività statistica, calcolata con il Test Log-Rank, è risultata elevata per tutte le variabili considerate (P<0,0001).

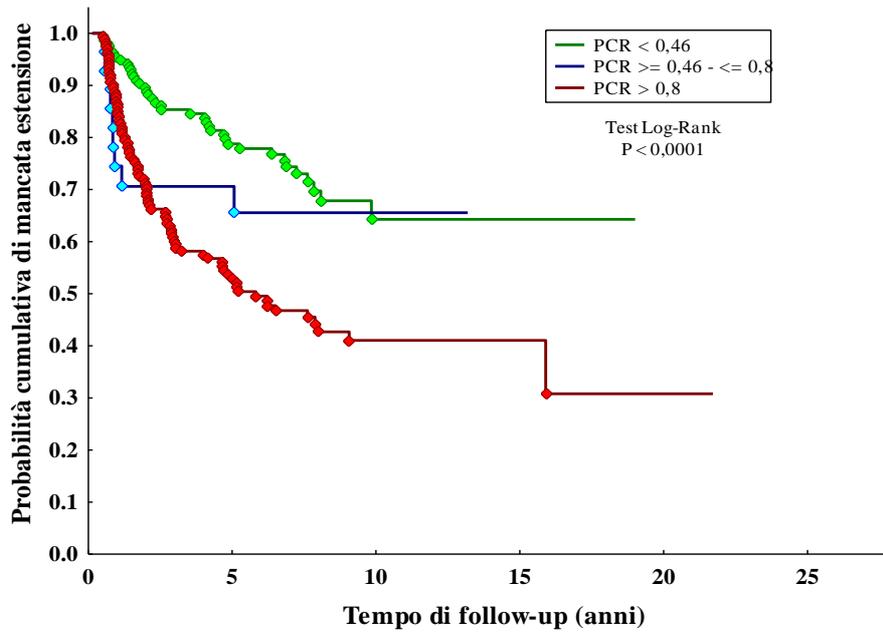


Figura 11. PCR nei primi 6 mesi- Curva di Kaplan-Meier.

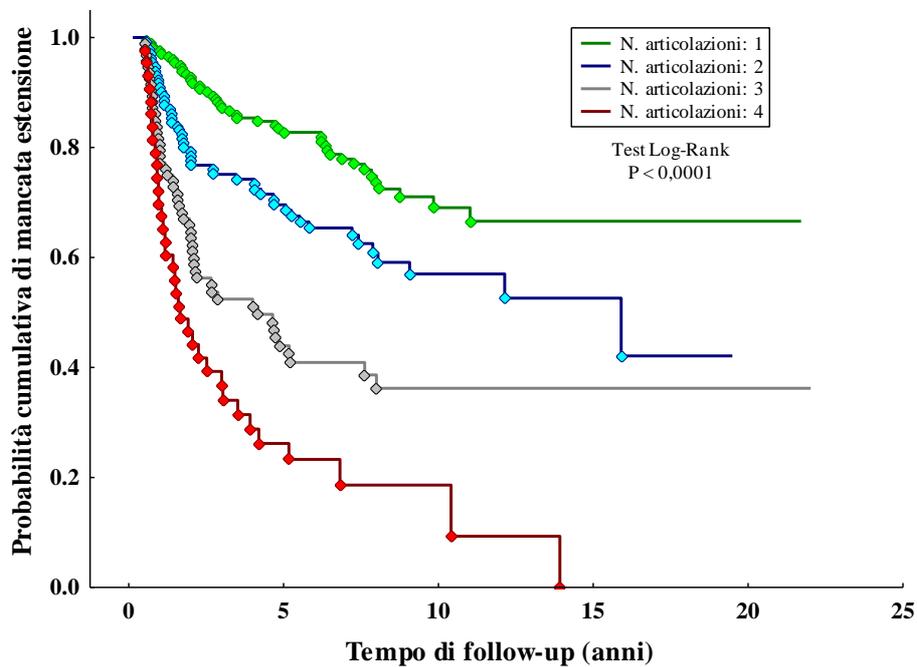
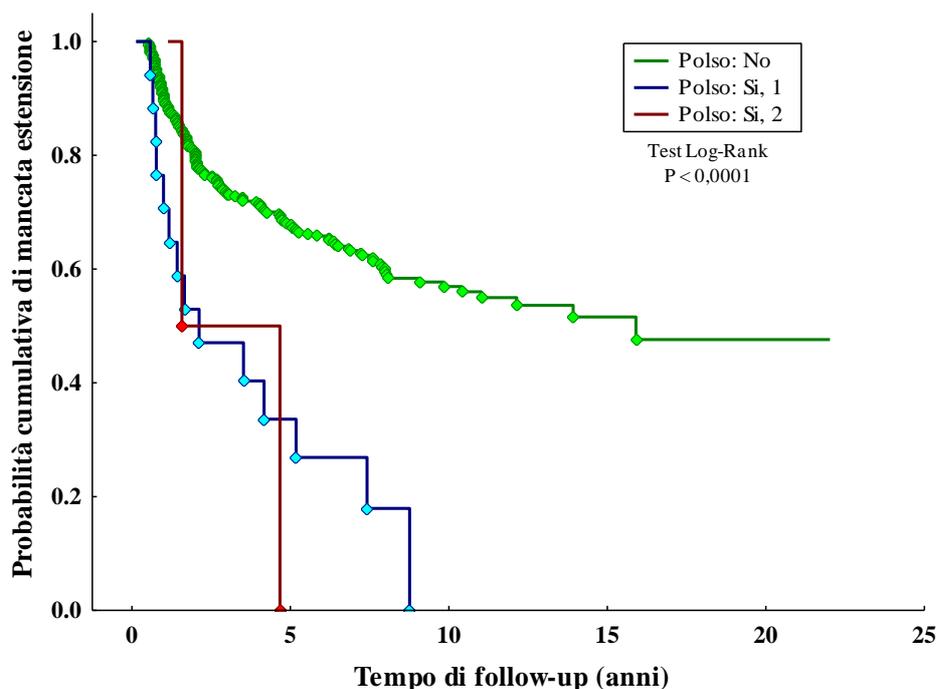


Figura 12. N articolazioni nei primi 6 mesi - Curva di Kaplan-Meier.



**Figura 13.** Coinvolgimento del polso nei primi 6 mesi - Curva di Kaplan-Meier.

## 5.7 Score predittivo - Analisi multivariata

Per ricercare i fattori predittori dell'evoluzione verso una malattia estesa poliarticolare, è stata effettuata un'analisi di regressione logistica multipla che comprendeva le variabili che hanno mostrato risultati significativi nei test univariati ( $p < 0.05$ ) o che sono state considerate a priori di rilevanza clinica; è stata considerata come variabile di outcome la progressione verso la condizione di malattia estesa.

Le variabili incluse nel modello sono state le seguenti: l'età di esordio ( $< 2$ anni/ $\geq 2$  -  $< 3$  anni;  $\geq 3$  -  $< 5$  anni;  $\geq 5$  anni), il coinvolgimento del polso a 6 mesi dall'esordio (0/1/2 polsi), delle articolazioni metacarpofalangee a 6 mesi (interessamento si/no), delle interfalangee prossimali della mano a 6 mesi (interessamento si/no), del ginocchio a 6 mesi (0/1/2 ginocchia), della caviglia a 6

mesi (0/1/2 caviglie), delle interfalangee delle dita dei piedi a 6 mesi (interessamento si/no), della colonna a 6 mesi (interessamento si/no), l'assunzione di antinfiammatori non steroidei nei primi 6 mesi di malattia (assunzione si/no), l'assunzione di steroide sistemico nei primi 6 mesi di malattia (assunzione si/no), il numero totale di articolazioni coinvolte nei primi 6 mesi di malattia (1/2/3/4 articolazioni), la PCR nei primi 6 mesi di malattia ( $\leq 0.8$  mg/dl;  $>0.8$  mg/dl), la conta dei globuli bianchi nei primi sei mesi ( $\leq 9300/\text{mm}^3$ ;  $>9300/\text{mm}^3$ ), la VES nei primi 6 mesi ( $\leq 31$  mm/h;  $>31$  mm/h).

Durante la costruzione del modello di regressione logistica sono state eliminate tutte quelle variabili che non risultavano significative, attraverso un approccio di tipo "backward" già illustrato nei "metodi statistici" (Par. 1.4). Le due variabili finali risultate significative nel predire l'evoluzione verso una malattia estesa sono state il numero di articolazioni coinvolte e la PCR nei primi 6 mesi di malattia ( $P < 0,0001$ ). I risultati ottenuti sono mostrati nella tabella 14.

A partire dal modello di regressione logistica multipla, utilizzando i coefficienti  $\beta$  di regressione, è stato ottenuto un punteggio di predizione ("prediction score") del rischio di estensione poliarticolare; lo score totale ha un range che varia da 0 a 6; nei pazienti osservati la distribuzione degli scores è riportata in tabella 15. Calcolando un cut-off ottimale sulla base dell'estensione di malattia (osservata) si ottiene mediante la curva ROC un valore  $>1$  con un'area sotto la curva pari a 0,76 (con Intervalli di Confidenza al 95% pari a 0,72 - 0,81), che corrisponde ad una sensibilità del 59,6% ed una specificità dell'79,8%. Il cut-off  $>1$  è risultato quello che meglio discrimina i pazienti con estensione poliarticolare da quelli con forma persistente. (Figura 14 e Tabelle 14-16).

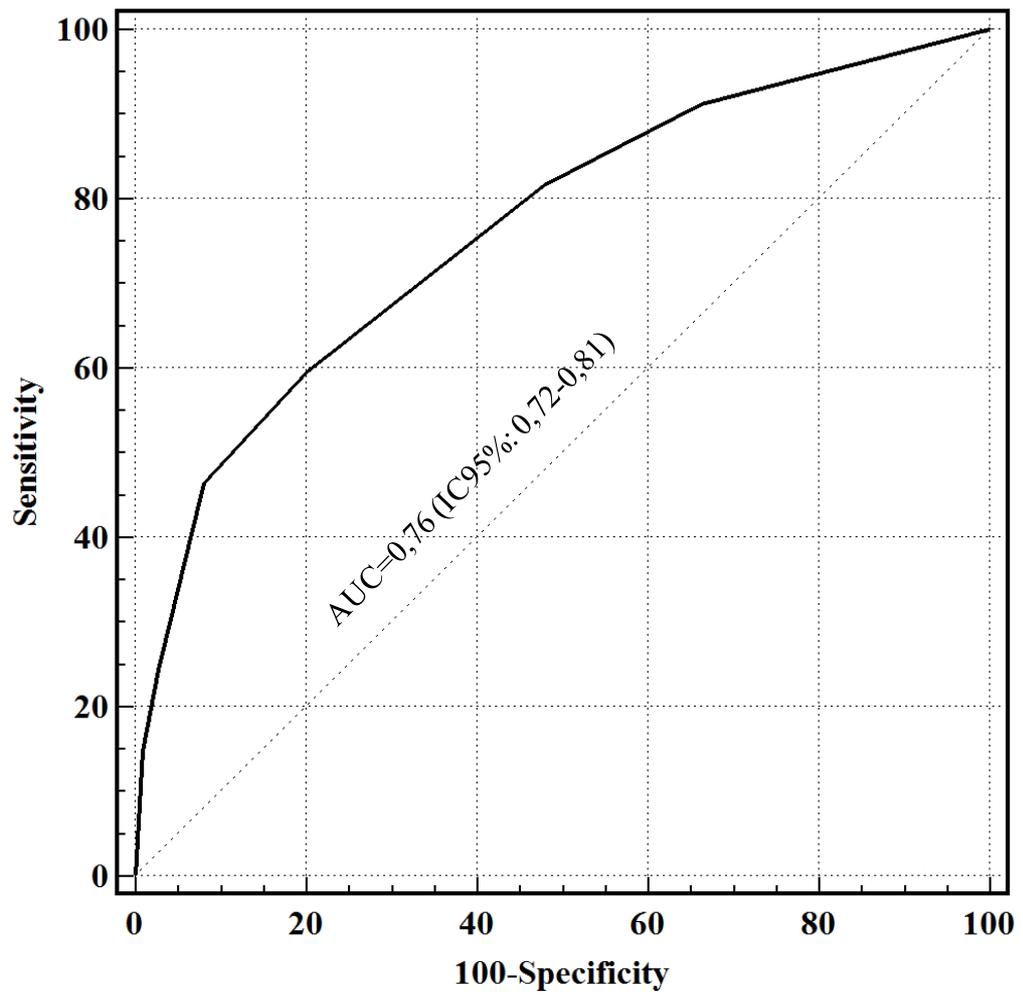


Figura 14. Curva ROC

**Tabella 14.**Modello di regressione logistica multivariata per l’outcome “estensione” (n=354)

	$\beta$	OR (95% CI)	P <sup>§</sup>	Score
Numero di articolazioni coinvolte nei primi 6 mesi (categoria di riferimento:1)			< 0,0001	
2	0,56	1,7 (1 - 3,2)		0,5
3	1,43	4,2 (2,2 - 7,9)		1,5
4	3,08	21,7 (8,1 - 58,0)		3
PCR mg/dl (categoria di riferimento: ≤ 0,8 mg/dL)				
> 0,8 mg/dl	1,16	3,2 (1,9-5,2)	< 0,0001	1

Area sotto la curva ROC del modello: 0,77

OR: Odds Ratio; 95% IC: 95% Intervallo di Confidenza; §P: il valore P è determinato con il testLikelihood Ratio (test LR)

<b>Prediction score:</b>	<b>Persistenti (n=223)</b>	<b>Estese (n=136)</b>
0	75	12
0,5	41	13
<b>1</b>	<b>62</b>	<b>30</b>
<b>1,5</b>	<b>27</b>	<b>18</b>
2	12	30
2,5	0	0
3	4	13
3,5	0	0
4	2	20
Totale	223	136

**Tabella 15.** Distribuzione degli scores predittivi nei pazienti in studio (n=359)

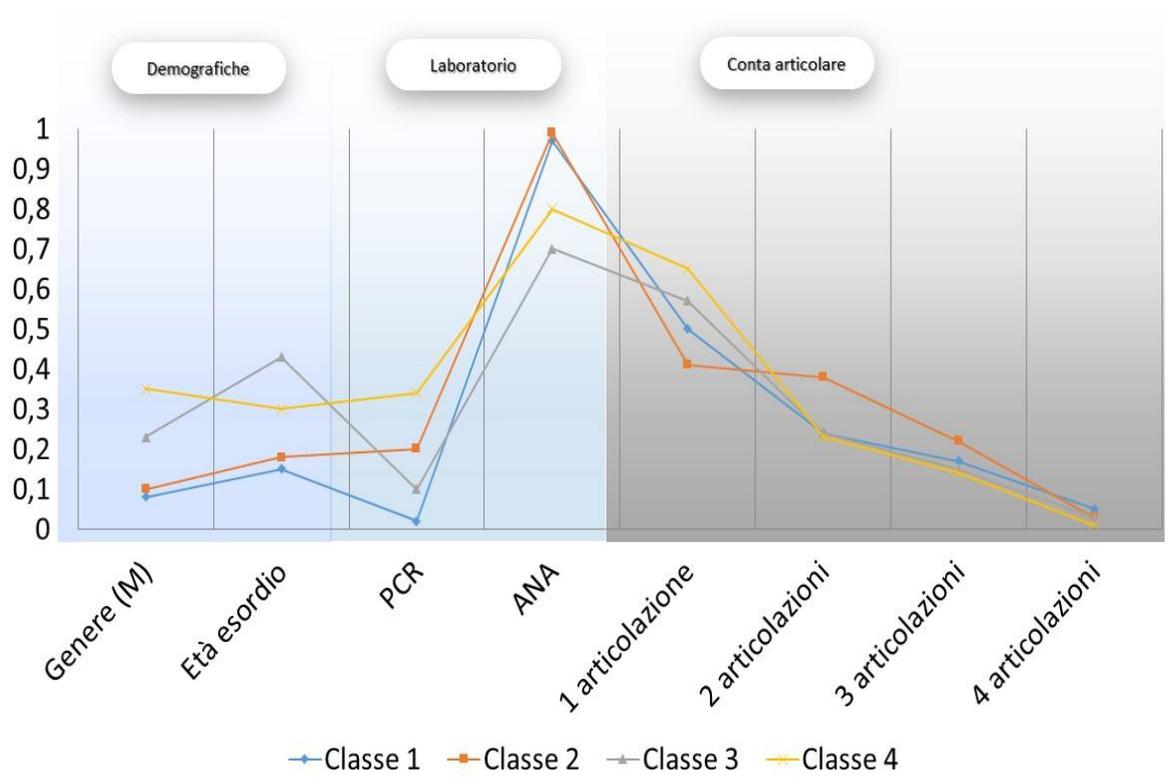
<b>Prediction score:</b>	<b>Sensibilità</b>	<b>Specificità</b>
$\geq 0$	100	0
$> 0$	91,2	33,6
$> 0,5$	81,6	52,0
<b><math>&gt; 1</math></b>	<b>59,6</b>	<b>79,8</b>
<b><math>&gt; 1,5</math></b>	<b>46,3</b>	<b>91,9</b>
$> 2$	24,3	97,3
$> 3$	14,7	99,1
$> 4$	0	100
Totale	223	136

**Tabella 16.** Sensibilità e specificità degli scores predittivi

### **5.8. Modello a classi latenti.**

Dei 485 bambini affetti da AIG ad esordio oligoarticolare inclusi nello studio, 363 pazienti (75%) presentavano dati completi e sono stati sottoposti all'analisi.

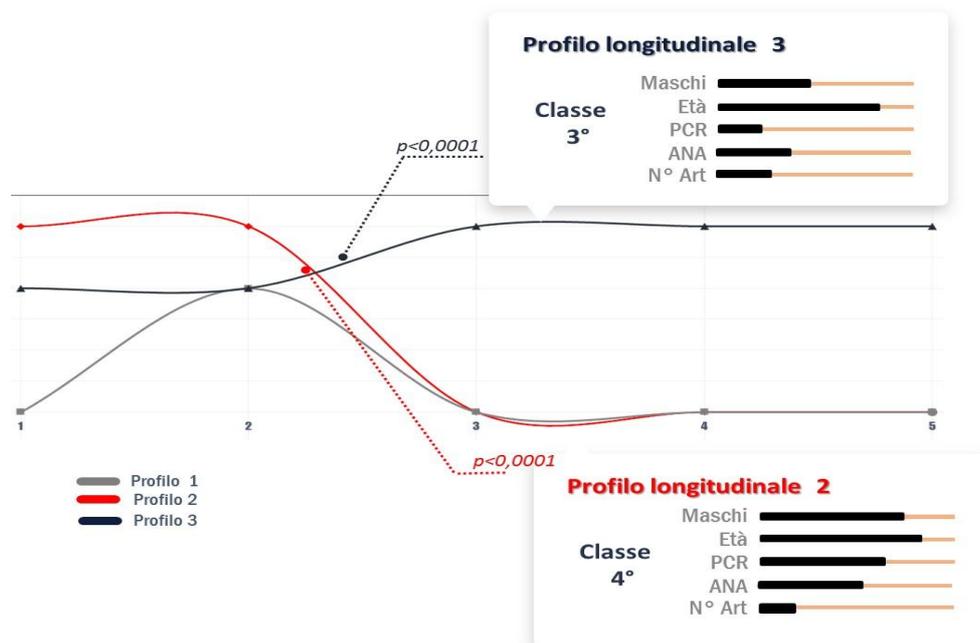
Sono state identificate 4 classi con differenti caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche relative ai primi 6 mesi dall'esordio di malattia (genere  $p=0,023$ , età all'esordio  $p<0,001$ , PCR  $p<0,001$ , ANA  $p<0,003$ , conta articolare  $p=0,038$ ), rispettivamente costituite da: 1) classe 1: prevalenza di bambine ANA positive con coinvolgimento della caviglia e ridotti indici di flogosi (PCR) all'esordio (cluster 1,  $n= 180, 50\%$  ); 2) classe 2: prevalenza di bambine ANA positive con interessamento di 3-4 articolazioni, in particolare caviglia e ginocchio (cluster 2,  $n = 87, 24\%$ ); 3) classe 3: soggetti di età più elevata, ANA negativi, con maggiore frequenza di interessamento dell'anca e delle piccole articolazioni delle mani (cluster 3,  $n = 60, 16\%$ ); 4) classe 4: prevalenza di soggetti di sesso maschile, età più elevata, più elevati valori di indici di flogosi (PCR), con interessamento monoarticolare del ginocchio (cluster 4,  $n=36, 10\%$ ). Figura 15



**Figura15.** Classi di pazienti con differenti caratteristiche a 6 mesi dall'esordio

### 5.9. Modello a classi latenti crescenti.

L'analisi combinata del coinvolgimento di ginocchio, polso e caviglia ha evidenziato 3 traiettorie significativamente correlate alle classi ( $p < 0.001$ ): in particolare, una maggiore probabilità di coinvolgimento nei primi 2 anni con successiva remissione è associata alla classe 4 (profilo 2); un coinvolgimento che persisteva al 3° e al 5° anno di follow-up è più rappresentato nella classe 3 (profilo 3); un terzo sottogruppo longitudinale presenta una prevalenza costantemente ridotta di artrite in tali sedi nel corso dei 5 anni (profilo 1). Fig. 16.



**Figura 16.** Profili articolari longitudinali

## 5.10. Modello di Markov

Attraverso il modello di Markov, è stata analizzata la variabilità della probabilità di remissione articolare nel tempo a partire dai dati ottenuti nei successivi 5 anni di follow-up. Dall'analisi sono emerse due traiettorie longitudinali: la prima (15% dei pazienti) presenta una probabilità costante di attività di malattia articolare nei 5 anni di follow-up; la seconda (85%) identifica un gruppo di pazienti con maggiore probabilità di remissione di malattia articolare dopo i primi due anni; questa traiettoria è più frequente nei soggetti appartenenti alla classe 4 (vedi classi latenti e tabella 21); le caratteristiche cliniche e di laboratorio relative ai primi 6 mesi di malattia che meglio discriminano con significatività statistica l'appartenenza alle due traiettorie sono il valore degli indici di flogosi (PCR, VES) ( $p < 0.001$ ) e l'interessamento della caviglia ( $p = 0.032$ ); valori più elevati di VES e PCR e coinvolgimento della caviglia all'esordio sembrano correlare con minore probabilità di remissione nei primi due anni. Figura 17, tabelle 17-18.



**Figura 17.** Traiettorie 1 e 2 relative alla probabilità di remissione nel tempo

<b>Covariate</b>	<b>Traiettoria1</b>	<b>Traiettoria2</b>	<b>p-value</b>
PCR baseline	0,2023	-0,2023	0.014
VES baseline	0,0102	-0,0102	<0.0001
Tibio-tarsica 6m	0,0984	-0,0984	0.032

<b>Classi 6m</b>	<b>Traiettoria1</b>	<b>Traiettoria2</b>	<b>p-value</b>
Classe 4°	-16,7228	16,7228	p<0,0001

**Tabella 17-18** Valori di probabilità e significatività statistica relative alle variabili cliniche e di laboratorio dei primi 6 mesi di malattia e alle classi correlate alle traiettorie 1 e 2.

In ultimo, è stata evidenziata una correlazione tra la classe 2 (prevalenza di bambine ANA positive con interessamento di 3-4 articolazioni, in particolare caviglia e ginocchio) e una maggiore probabilità di estensione poliarticolare

## 6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Abbiamo analizzato il decorso clinico di malattia e le principali caratteristiche dell'evoluzione articolare di una coorte di 485 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile (AIG) ad esordio oligoarticolare che sono stati seguiti presso il nostro Centro da giugno 1988 ad aprile 2014.

Tra le diverse categorie in cui è classificata l'AIG, abbiamo deciso di valutare i bambini affetti da oligoartrite, in quanto rappresenta la forma più diffusa nei Paesi Occidentali e, quindi, anche nel nostro Paese [1].

Come già illustrato nell'introduzione (Par. 1), la classificazione ILAR distingue 2 categorie di oligoartrite, a seconda che, dopo i primi 6 mesi, la malattia rimanga a carico di 4 o meno articolazioni (oligoartrite persistente) o si estenda a 5 o più articolazioni (oligoartrite estesa) [13].

Dalla pratica clinica e dal contributo di alcuni autori in letteratura, emerge che l'oligoartrite può avere un decorso assolutamente variabile nel tempo con diversi gradi di severità e disabilità; in particolare, la forma estesa sembra essere correlata ad una prognosi peggiore, a un maggiore rischio di danno articolare e di disabilità a breve e a lungo termine rispetto alla forma persistente, necessitando pertanto di approccio terapeutico più aggressivo e di un follow-up più attento.[32,33, 36, 74,75]

Da qui deriva la necessità di definire meglio il decorso clinico dell'oligoartrite e di identificare i fattori predittivi di estensione poliarticolare.

Una migliore conoscenza di questi due aspetti, in particolare nei primi mesi dopo l'esordio della malattia, ha un'importanza fondamentale nella presa in carico del bambino affetto da malattia cronica come l'artrite idiopatica giovanile.

Nella pratica medica quotidiana, infatti, può aiutare a differenziare, già nelle prime fasi di malattia, quei pazienti con una maggiore probabilità di progressione articolare da quelli con un decorso autolimitante e/o comunque non erosivo, in modo tale da poter proporre alla famiglia e al bambino un più adeguato approccio terapeutico e follow-up. Inoltre, potrebbe essere utile anche per stabilire la corretta indicazione delle terapie, in particolare dei farmaci biologici attualmente disponibili per il trattamento dell'AIG che rappresentano terapie ad alto costo economico, da effettuare a lungo termine con la necessità di una buona compliance da parte della famiglia e del paziente e non totalmente prive di effetti collaterali: una buona conoscenza dei fattori predittivi permetterebbe di evitare di somministrare farmaci non necessari e costosi a pazienti con malattia che presenta scarsa probabilità di progressione. [32,33].

Analizzando i dati del nostro studio, è emerso che la frequenza di estensione globale è risultata pari al 39% e la frequenza di estensione poliarticolare severa inferiore al 10%. Il primo dato appare in linea con i risultati ottenuti in letteratura, in particolare simile alla frequenza di estensione osservata da *Al Matar et al.*[75], *Guillame et al.* [74] e *Felici et al.*[76] (tra il 30 e il 50%); la frequenza di estensione poliarticolare severa risulta, invece, lievemente inferiore a quella presentata dagli stessi Autori (12-18%). Inoltre, abbiamo osservato che la maggiore frequenza di progressione articolare si riscontra nei primi due anni di malattia.

Considerando le singole articolazioni, il ginocchio e la caviglia sono quelle più interessate nei primi 6 mesi di malattia (rispettivamente 84,5% e 36%). Negli anni successivi, in particolare nei primi due anni dopo l'esordio, il maggiore coinvolgimento articolare interessa sempre il ginocchio (12,9% - 6,3%) e la

caviglia (11%). Inoltre, aumenta la frequenza di alcune grandi e piccole articolazioni del distretto superiore rispetto ai primi sei mesi di malattia, in particolare nei primi due anni di follow-up: gomito (4,2-5,2%), polso (6,1-5,2%), metacarpofalangee (5,6-5,2%), interfalangee prossimali delle dita delle mani (6,5-5,6%).

Successivamente abbiamo analizzato alcuni degli scenari clinici più frequenti nei primi sei mesi di malattia. E' emerso che i pazienti che presentano monoartrite di ginocchio hanno una minore probabilità di estensione rispetto a quelli con monoartrite di caviglia (rispettivamente 19,6% e 34,8%). Inoltre, abbiamo osservato che l'interessamento del polso e delle articolazioni delle dita delle mani nei primi sei mesi rappresenta un fattore prognostico sfavorevole, in quanto, i pazienti con tale coinvolgimento, rispetto ad altre articolazioni degli arti inferiori più frequentemente interessate (ginocchio e caviglia), presentano un maggiore rischio di estensione articolare.

Attraverso l'analisi multivariata, abbiamo identificato alcuni fattori predittivi di estensione poliarticolare. Le due variabili finali risultate significative nel predire l'evoluzione verso una malattia estesa sono state il numero di articolazioni coinvolte e la PCR elevata nei primi 6 mesi di malattia ( $P < 0,0001$ ). E' stato quindi possibile ottenere uno score predittivo con un'alta specificità e una discreta sensibilità che potrebbe consentire di identificare nelle prime fasi di malattia quei pazienti con maggiore rischio di prognosi severa. In particolare, il coinvolgimento di un numero maggiore di una articolazione e un valore più elevato di PCR nei primi sei mesi di malattia possono aumentare il rischio di estensione poliarticolare; tale rischio aumenta progressivamente con l'aumentare del numero di articolazioni coinvolte nei primi sei mesi.

Nella seconda parte del lavoro, a partire dai dati demografici, clinici e di laboratorio ottenuti nei primi 6 mesi di malattia e nel successivo follow-up, abbiamo provato ad identificare distinti sottogruppi (classi 1-4) con differenti probabilità di remissione, estensione articolare e profili di interessamento articolare longitudinale; in particolare, tra i risultati più significativi, è emerso che i pazienti con monoartrite all'esordio hanno più elevata probabilità di remissione dopo i primi due anni di malattia. I bambini appartenenti alla classe 2 (F>M, <età, ANA positivi, >3 articolazioni all'esordio) hanno maggiore probabilità di estensione poliarticolare.

Indici di flogosi (PCR, VES), coinvolgimento della caviglia ed elevato numero di articolazioni interessate nei primi 6 mesi dall'esordio appaiono correlati a ridotta probabilità di remissione dopo i primi due anni di malattia.

In questa seconda parte dello studio sono emersi alcuni limiti poiché non tutte le classi e i profili longitudinali sono di immediata identificazione nella pratica clinica quotidiana; tuttavia, migliorare la caratterizzazione di tali fenotipi potrebbe contribuire alla stratificazione del rischio e all'orientamento delle strategie terapeutiche nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile ad esordio oligoarticolare.

In conclusione, abbiamo valutato il decorso clinico dei bambini affetti da artrite idiopatica giovanile ad esordio oligoarticolare seguiti presso il nostro Centro: la frequenza di estensione globale è risultata pari al 39% e la frequenza di estensione poliarticolare severa inferiore al 10%; la maggior parte dei pazienti ha presentato una progressione articolare nei primi due anni di malattia. Il ginocchio e la caviglia sono le articolazioni maggiormente coinvolte nei primi sei mesi di malattia e nei due anni successivi all'esordio; il coinvolgimento del polso e delle

piccole articolazioni delle dita delle mani nei primi sei mesi si è rivelato un fattore prognostico sfavorevole.

In ultima analisi, abbiamo identificato come fattori predittivi di estensione poliarticolare il numero di articolazioni coinvolte e il valore di PCR nei primi sei mesi di malattia.

.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007.
2. Manners PJ., Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics* 1996; 98: 84-90.
3. Cassidy JT., Petty RE., Laxer RM. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5<sup>th</sup> edn. Philadelphia : Elsevier, 2005.
4. Szer IS., Kimura Y., Mallison PN. et al. Arthritis in children and adolescents. New York: *Oxford University press*, 2006.
5. Prakken B., Albani S., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011.
6. Thompson SD., Moroldo MB., Goyer L. et al. A genome wide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected sib pair families provides evidence of linkage. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2920-30.
7. Gattorno M., Martini A. Inherited autoinflammatory syndromes: an expanding new group of chronic inflammatory disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 133-36.
8. Masters SL et al. Horror Autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27:621-68.
9. Vastert SJ et al. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:655-64.
10. Yokota S. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371:998-1006.

11. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: 12 week-data from the phase 3 tender trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (suppl 146): 146.
12. Pascual V. et al. Role of interleukin-1 (IL 1) in the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL 1-blockade. *J Exp Med* 2005; 201: 1479-86.
13. 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: 390-92.
14. 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: 1900-1903.
15. Martini A., Ravelli A., Di Fuccia G., Rosti V., Cazzola M., Barosi G. Intravenous iron therapy for severe anemia in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1052-54.
16. Cazzola M, Ponchio L, De Benedetti F. et al. Defective iron supply to erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996; 87: 4824-30.
17. 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.
18. Prieur AM., Stephan JL. Macrophage activation syndrome in children with joint disease. *Rev Rheum Engl Ed* 1994; 61: 385-88.

19. Sawhney S., Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001 ; 85: 421-26.
20. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002, 14 : 548-52.
21. Ravelli A., Felici E., Magni-Manzoni S et al. Patient with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 826-32..
22. Ravelli A et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:8.
23. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 879-84
24. Rosenberg AM. Uveitis associated with childhood rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 542-47
25. Ansell BM. Juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1987; 66: (suppl): 47-50.
26. Ostrov BE. What is the significance of dry sinovitis? *Pediatr Rheumatol online J* 2004; 2: 114-18.
27. Burgos-Vargas R., Rud Waleit M., Sieper J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 2002; 29: 869-74.
28. Hafner R., Michels H. Psoriatic arthritis in children. *Curr Opin Rheumatol* 1996:467-72.

29. Tsitsami E., Bozzola E., Magni-Manzoni S., et al. Positive family history of psoriasis does not affect the clinical expression and course of juvenile idiopathic arthritis patients with oligoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 49:488-93.
30. Petty RE. Growing pains: the ILAR classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 927-28.
31. Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 347-60.
32. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 271-75.
33. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21 (suppl 31): S89-93.
34. Lomater C., Gerloni V. et al. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patient follow for 10 years. *J Rheumatol* 2000; 27: 491-96.
35. Singh-Grewal D., Schneider R., Bayer N., Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis. Significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1595-601.
36. Oen K., Malleson PN., Cabral DA., Rosenberg AM., Petty RE., Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatology* 2002; 29: 1989-99.
37. Clemens LE., Albert E., Ansell BM. HLA study in IgM rheumatoid factor positive childhood arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 431-34.

38. Simon D., Fernando C., Czernichow P., Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with long term glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002; 29: 1296-200
39. Liem JJ., Rosenberg AM. Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 663-68.
40. Lien G., Flato B., Haugen M. et al. Frequency of osteopenia in adolescent with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2214-23
41. Hartman C, Shamir R. et al. Assessment of osteoporosis by quantitative ultrasound versus dual energy X-ray absorptiometry in children with chronic rheumatic disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 981-85.
42. Lien G., Selvaag AM., Flato B. et al. A two-year retrospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 833-840.
43. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 279-300.
44. Ruperto N., Garcia –Munitis P., Villa L. et al. PRINTO/PRES International website for families of children with rheumatic disease: [www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it) *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1101-06.
45. Ruperto N., Martini A. International research networks in pediatric rheumatology: the PRINTO perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 566-70.
46. Beukelman T. et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 465-482.

47. Ringold S. et al. Update of 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: recommendations for the medical therapy of children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 1551-1563.
48. Giannini EH., Brewer EJ., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-49.
49. Hunt PG., Rose CD., Mc Ilvaine-Simpson G., Tejani S. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of the methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol* 1997; 24: 2230-32.
50. Ravelli A., Migliavacca D., Viola S., Ruperto N., Pistorio A, Martini A. Efficacy of folic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin.Exp.Rheumatol* 1999; 17: 625-27.
51. 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; 342:673-79.
52. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T. et al., The German Etanercept registry for treatment juvenile idiopathic arthritis. *Ann Reum Dis* 2004; 63: 1638-44.
53. Lovell DJ., Reiff A., Jones OY. et al. Long term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-94.

54. Lovell DJ., Ruperto N. et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359:810-20
55. Ruperto N., Lovell DJ., Cuttica R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum*2007; 56:3096-106.
56. Ruperto N. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372:383-91
57. Ruperto N. et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1792-802.
58. Henrickson M., Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related. *J Rheumatol* 2004; 31: 2055-61.
59. Tse SM., Burgos-Vargas R., Laxer RM. Anti-tumor necrosis factors alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2103-08.
60. Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 808-16.
61. Burgos Vargas R., Vazquez- Mellado J., et al. A 26 week randomized, double blind, placebo controlled, exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 941-42.
62. Brunner HI. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial.2014 *Ann Rheum Dis*

63. Gattorno M. et al., The pattern of response to anti interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1505-15.
64. Verbsky JW. et al. Effective use of the recombinant interleukin-1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2071-5.
65. De Benedetti F. et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2396-406.
66. Ruperto N. et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2396-406.
67. De Benedetti F., Martini A. Targetting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 687-93.
68. Mouy R., Stephan JL., Pillet P., et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996; 129: 750-54.
69. Ravelli A., De Benedetti F., Viola S., et al. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996; 128: 275-78.
70. Ravelli A. et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 2012;12(4):289–298.
71. Papadopoulou C. et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2013;12(3):879–884.
72. Imrie FR. et al. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;12(6):481–486.

73. Foeldvari I. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol.* 2007;12(5):1146–1150.
74. Guillame S. et al. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1858-1865.
75. Al-Matar M. et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2708-2715.
76. Felici E. et al. Course of joint disease in patients with Antinuclear Antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*2005; 32: 1805-10.
77. Wallace CA. et al. Preliminary validation of clinical remission criteria using the OMERACT filter for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 789-795.
78. Thomas E. et al. Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. *Arthritis&Rheumatism* 2000; 43: 1496-1503
79. Yi G.Y. et al. Analysis of panel data under hidden mover-stayer models 2017 published online in *whiley online library*
80. Berlin K.S. et al. An Introduction to Latent Variable Mixture Modeling (Part 1): Overview and Cross-Sectional Latent Class and Latent Profile Analyses. *Journal of Pediatric Psychology* 2014; 39:174-187.
81. Laird A., Hubbard R.A., Inoue LY. Multi-state models for natural history of disease. *U.W. Biostatistics Working Paper Series, Working Paper 399*, 2013.
82. Thom H.H.Z. et al. State selection in Markov models for panel data with application to psoriatic arthritis. *Stat. Med.* 2015; 34 (16):2456-2475.

83. Altman MR. Mixed Hidden Markov Models An Extension of the Hidden Markov Model to the Longitudinal Data Setting. *Journal of the american statistical association* 2007, vol 102, 477.

## Appendice

### OLIGOARTICULAR-ONSET JIA – PREDICTORS OF POLYARTICULAR EXTENSION

#### DATA COLLECTION FORM

<b>PATIENT CODE</b> (i.e. Italy Rossi Paolo birthday 25 March 1970 = IT RP 260370) For the initial please use the order last name (surname) first name (ex Rossi Paolo):			
Patient last name		Patient first name	
Sex	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Birth date (dd/mm/yy)	
Date of disease onset (date of occurrence of the first disease manifestation) (dd/mm/yy)			
Date 1 <sup>st</sup> observation at the study center (dd/mm/yy)			
Observation at study center in the first 6 months			
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			

#### GENERAL PREDICTORS

Trauma preceding disease onset	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
History of psoriasis in a first-degree relative	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Month of onset	

#### LABORATORY PREDICTORS IN THE FIRST 6 MONTHS

WBC (worst value) (/mm <sup>3</sup> )	
ESR (maximum value) (mm/h)	
Hb (minimum value) (g/dl)	
PLT (maximum value) (/mm <sup>3</sup> )	
CRP (maximum value) (mg/dl)	

#### ANA STATUS

ANA positivity (defined as at least 2 positive ANA determination at a titer $\geq$ 1:160 made at least 3 months apart)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Doubtful
--	--

#### THERAPIES IN THE FIRST 6 MONTHS

<input type="checkbox"/> NSAIDs
<input type="checkbox"/> Intraarticular corticosteroid injections
<input type="checkbox"/> Systemic corticosteroids
<input type="checkbox"/> Methotrexate
<input type="checkbox"/> Cyclosporine A
<input type="checkbox"/> Etanercept
<input type="checkbox"/> Other (specify)
<input type="checkbox"/> Other (specify)
<input type="checkbox"/> Other (specify)

CLINICAL PREDICTORS (joints affected in the first 6 months of illness)

RIGHT SIDE		JOINTS	LEFT SIDE	
		Temporo-mandibular		
		Sterno-clavicular		
		Acromion-clavicular		
		Shoulder		
		Elbow		
		Wrist		
		MCP I		
		MCP II		
		MCP III		
		MCP IV		
		MCP V		
		PIP I		
		PIP II		
		PIP III		
		PIP IV		
		PIP V		
		DIP II		
		DIP III		
		DIP IV		
		DIP V		
		Hip		
		Knee		
		Ankle		
		Intertarsal joints		
		Subtalar joints		
		MTP I		
		MTP II		
		MTP III		
		MTP IV		
		MTP V		
		TOE I		
		TOE II		
		TOE III		
		TOE IV		
		TOE V		
		Cervical spine		
		Thoracic spine		
		Lumbar spine		
		Sacro-iliac joints		

R  
I  
G  
H  
T  
  
S  
I  
D  
E

L  
E  
F  
T  
  
S  
I  
D  
E

Number of involved joints	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Symmetry of arthritis	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	
Upper limb involvement	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	
Lower limb involvement	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	
Both upper and lower involvement	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	
Large joints only	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	
Small joints only	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	
Large and small joints	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	
Presence of chronic uveitis in first 6 months	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	

ARTICULAR COURSE AT 1 YEAR	
Date of visit (dd/mm/yy)	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis persistent	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis extended	
If polyarticular extension:	<input type="checkbox"/> 5-9 joints <input type="checkbox"/> ≥ 10 joints
Date of polyarticular extension (dd/mm/yy)	

ARTICULAR COURSE AT 2 YEARS	
Date of visit (dd/mm/yy)	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis persistent	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis extended	
If polyarticular extension:	<input type="checkbox"/> 5-9 joints <input type="checkbox"/> ≥ 10 joints
Date of polyarticular extension (dd/mm/yy)	

ARTICULAR COURSE AT 3 YEARS	
Date of visit (dd/mm/yy)	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis persistent	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis extended	
If polyarticular extension:	<input type="checkbox"/> 5-9 joints <input type="checkbox"/> ≥ 10 joints
Date of polyarticular extension (dd/mm/yy)	

ARTICULAR COURSE AT 4 YEARS	
Date of visit (dd/mm/yy)	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis persistent	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis extended	
If polyarticular extension:	<input type="checkbox"/> 5-9 joints <input type="checkbox"/> ≥ 10 joints
Date of polyarticular extension (dd/mm/yy)	

ARTICULAR COURSE AT 5 YEARS	
Date of visit (dd/mm/yy)	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis persistent	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis extended	
If polyarticular extension:	<input type="checkbox"/> 5-9 joints <input type="checkbox"/> ≥ 10 joints
Date of polyarticular extension (dd/mm/yy)	

If polyarticular extension: new joints affected after the first 6 months of illness

RIGHT SIDE						LEFT SIDE				
YEAR						YEAR				
1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
					Temporo-mandibular					
					Sterno-clavicular					
					Acromion-clavicular					
					Shoulder					
					Elbow					
					Wrist					
					MCP I					
					MCP II					
					MCP III					
					MCP IV					
					MCP V					
					PIP I					
					PIP II					
					PIP III					
					PIP IV					
					PIP V					
					DIP II					
					DIP III					
					DIP IV					
					DIP V					
					Hip					
					Knee					
					Ankle					
					Intertarsal joints					
					Subtalar joints					
					MTP I					
					MTP II					
					MTP III					
					MTP IV					
					MTP V					
					TOE I					
					TOE II					
					TOE III					
					TOE IV					
					TOE V					
					Cervical spine					
					Thoracic spine					
					Lumbar spine					
					Sacro-iliac joints					

THERAPIES IN WHOLE DISEASE COURSE	
<input type="checkbox"/>	Intraarticular corticosteroid injections
<input type="checkbox"/>	Systemic corticosteroids
<input type="checkbox"/>	Methotrexate
<input type="checkbox"/>	Cyclosporine A
<input type="checkbox"/>	Etanercept
<input type="checkbox"/>	Other (specify)
<input type="checkbox"/>	Other (specify)
<input type="checkbox"/>	Other (specify)

OUTCOME AT LAST FOLLOW-UP ASSESSMENT	
Date of visit (dd/mm/yy)	
Inactive disease	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Remission on medication (incl. pts who underwent an IAC within 6 months from visit. If this is the case put an asterisk beside Yes)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Remission off medication	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis persistent	
<input type="checkbox"/> Oligoarthritis extended	
If polyarticular extension	<input type="checkbox"/> 5-9 joints <input type="checkbox"/> ≥ 10 joints
Date of polyarticular extension (dd/mm/yy)	
Functional impairment (defined clinically)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Structural damage (documented radiographically)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Ongoing treatment	<input type="checkbox"/> Yes (specify below) <input type="checkbox"/> No

## RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questi tre anni...

Un ringraziamento particolare al Prof. A. Ravelli e al Prof A. Martini, che mi hanno dato la possibilità di completare questo percorso di studi.

Ringrazio la Dott.ssa A. Pistorio, per la disponibilità e la pazienza con cui mi ha aiutato nell'elaborazione dei dati statistici.

Ringrazio tutti i medici e al personale dell'U.O. Pediatria II con cui ho condiviso più di 10 anni di studio e lavoro.

Grazie ai miei genitori, perché mi sono stati sempre vicini “ in punta di piedi” in questi anni così intensi e importanti della mia vita, hanno avuto fiducia nei miei progetti e mi hanno fatto capire ogni giorno di poter contare sul loro affetto e sostegno.

Grazie a tutti i medici, giovani e meno giovani, e alle persone che ho incontrato in questi anni di studio e di lavoro, per gli stimoli a migliorare continuamente che, anche inconsapevolmente, mi hanno trasmesso ogni giorno.

Grazie ai bambini e ai genitori che ho incontrato in questi anni, soprattutto grazie a quelli che mi hanno insegnato come si affronta la vera sofferenza fisica e morale.

Infine un grazie speciale a Lorenzo e ad Emanuele, con i quali si realizza ogni giorno un progetto di vita.

