



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

Tesi di dottorato in Scienze Pediatriche

Curriculum: Reumatologia Pediatrica

**“SVILUPPO E INIZIALE VALIDAZIONE DI UNO SCORE COMPOSITO  
DI ATTIVITA’ DI MALATTIA PER L’ARTRITE IDIOPATICA  
GIOVANILE SISTEMICA”**

*Relatore*

Chiar.mo prof. Angelo Ravelli

*Candidata*

Dr.ssa Jessica Tibaldi

## Sommario

CAPITOLO 1 .....	4
INTRODUZIONE .....	4
1.1 l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (sAIG) .....	4
1.2 Il JADAS.....	5
CAPITOLO 2 .....	6
PAZIENTI E METODI .....	6
2.1 Sviluppo dell'sJADAS.....	6
2.2 Raccolta dei dati. ....	8
2.3 Valutazioni cliniche.....	9
2.4 Procedure di validazione. ....	10
2.5 Partecipazione dei pazienti e del pubblico. ....	12
CAPITOLO 3 .....	13
RISULTATI .....	13
3.1 Fattibilità, face e content validity. ....	13
3.2 Construct validity.....	14
3.3 Internal consistency.....	14
3.4 Analisi fattoriale. ....	14
3.5 Discriminant validity.....	15
3.6 Responsività al cambiamento.....	15
CAPITOLO 4 .....	16
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	16
BIBLIOGRAFIA.....	20
TABELLE.....	26
Tabella 1 .....	26
Tabella 2.....	28
Tabella 3.....	29
Tabella 4.....	32
Tabella 5.....	33
FIGURE .....	34
Figura 1.....	34
MATERIALE SUPPLEMENTARE .....	35
Tabella Supplementare S1.....	35
Tabella Supplementare S2.....	36
Tabella Supplementare S3.....	37
Tabella Supplementare S4.....	38

Figura supplementare S1.....39

## CAPITOLO 1

### INTRODUZIONE

**1.1 l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (sAIG).** L'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (sAIG) interessa il 5-15% di tutte le diagnosi di artrite cronica pediatrica in Europa e Nord America ma è molto più comune in alcuni paesi asiatici come India, Thailandia e Giappone, ove l'incidenza aumenta fino al 50% [1,2].

Si distingue dalle altre forme di artrite idiopatica giovanile (AIG) per l'associazione dell'artrite con peculiari manifestazioni sistemiche, quali febbre a cadenza quotidiana della durata di almeno 2 settimane, rash eritematoso evanescente, epato o splenomegalia, linfadenopatia generalizzata, sierosite [3,4]. L'artrite può addirittura non essere presente all'esordio ma manifestarsi durante il corso della malattia, anche mesi o anni dopo la comparsa delle manifestazioni sistemiche.

Le tipiche caratteristiche di laboratorio includono la leucocitosi, l'anemia (tendenzialmente microcitica ipocromica), la trombocitosi, l'incremento degli indici di flogosi (velocità di eritrosedimentazione, VES, e proteina C reattiva, PCR), l'aumento delle immunoglobuline e l'ipoalbuminemia.

I bambini affetti da sAIG sono a rischio di sviluppare una grave complicanza, potenzialmente fatale, denominata Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS) [5].

Ad oggi c'è ampio consenso nel considerare la sAIG e la malattia di Still dell'adulto la medesima entità clinica che si manifesta a differenti età [6-8].

In questi pazienti è fondamentale riuscire a valutare con regolarità il livello di attività di malattia nel tempo attraverso strumenti validati al fine di monitorarne il decorso nel tempo e di misurare l'efficacia degli interventi terapeutici. Le raccomandazioni treat-to-target per l'AIG recentemente pubblicate hanno in particolare enfatizzato la necessità di misure di outcome

affidabili e precise [9]. Ad oggi, tuttavia, non abbiamo ancora strumenti clinici che siano stati validati specificatamente per l'utilizzo nell'ambito della forma sistemica di AIG. I criteri di Wallace per definire la malattia clinicamente inattiva [10,11] e per l'attività minima di malattia [12] possono essere utilizzati anche nella sAIG; tuttavia sono stati costruiti per definire un particolare stato di attività ma non consentono una stima quantitativa.

**1.2 Il JADAS.** Nell'ultimo decennio uno degli score più utilizzati e popolari per misurare l'attività di malattia nei pazienti affetti da AIG è il Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) [13-15]. Tuttavia, sebbene il JADAS sia stato utilizzato in studi con pazienti affetti da sAIG [16], le sue analisi di validazione sono state condotte solo su bambini con oligo o poliartrite (inclusi pazienti con sAIG ma senza manifestazioni sistemiche in atto)[13].

Dal momento che i sintomi sistemici hanno un importante impatto sul benessere del bambino e giocano un ruolo chiave nell'indirizzare le scelte terapeutiche da parte del medico, qualsiasi strumento che si scelga per quantificare il livello di attività di malattia nella sAIG deve per forza includere la loro valutazione [17]. Sebbene queste valutazioni siano in parte comprese nella valutazione globale del genitore e del medico, attualmente non esiste nessuno strumento che contenga la loro specifica misurazione. In passato sono state ideati degli score di attività comprendenti le manifestazioni sistemiche [18-20], ma nessuno di questi è stato ampiamente accettato dalla comunità scientifica.

In questo contesto, l'obiettivo primario di questo studio è stato sviluppare una nuova versione del JADAS, specifica per la sAIG, chiamato "JADAS sistemico" (sJADAS), e fornirne una preliminare validazione.

## CAPITOLO 2

### PAZIENTI E METODI

**2.1 Sviluppo dell'sJADAS.** L'sJADAS è stato ideato da un pannello di 5 reumatologi pediatrici con da 2 a più di 30 anni di esperienza nell'assistenza clinica e nella valutazione di bambini affetti da sAIG (JT, GG, AC, NR, AR). Tutti i ricercatori concordavano sul fatto che, sebbene la versione originale del JADAS fosse adatta alla misurazione del livello di attività di malattia nella sAIG, mancasse tuttavia di una componente atta a quantificare il peso delle manifestazioni extra-articolari. È stato quindi deciso di costruire il nuovo score aggiungendo ai quattro componenti classici del JADAS, un quinto elemento capace di misurare l'attività della malattia sistemica. In seguito all'analisi degli strumenti già pubblicati atti a quantificare l'entità dei sintomi sistemici nella sAIG [18-21], si è raggiunto il consenso sulla scelta del "Systemic Manifestation Score" (SMS)[21], riconosciuto come il più adatto per questo compito.

L'SMS include i seguenti 7 componenti clinici e/o laboratoristici:

- 1) febbre = 1 punto se 37.5–38°C, 2 punti se 38–39°C, 3 punti se 39–40°C, 4 punti se > 40°C;
- 2) rash = 1 punto;
- 3) linfadenopatia generalizzata = 1 punto;
- 4) epatomegalia e/o splenomegalia = 1 punto;
- 5) sierosite = 1 punto;
- 6) anemia (emoglobina < 9 g/dl) = 1 punto;
- 7) piastrine >  $600 \times 10^9/l$  o ferritina > 500 ng/ml = 1 punto.

Si è deciso di assegnare alla febbre un maggior peso nel calcolo del punteggio per il suo impatto significativo sul benessere del paziente e per la sua importanza nell'indirizzare le scelte terapeutiche del medico. Inizialmente per la febbre era stato scelto un cut-off di 37°C; tuttavia,

visto che comunemente si definisce febbre una temperatura superiore a 37.5°C, si è successivamente deciso di assegnare un punto per un range di TC tra 37.5 e 38°C.

La febbre è stata definita come la temperatura più elevata registrata nelle 24 ore precedenti alla visita da parte dei genitori con un termometro in bocca, nell'orecchio, sotto l'ascella, nel retto o sulla fronte. Abbiamo scelto un lasso di tempo di 24 ore pensando che fosse maggiormente correlato alle altre manifestazioni sistemiche, in particolare il rash, al momento della visita. Teniamo inoltre presente che nella misurazione della febbre una sua soppressione farmacologica (paracetamolo, FANS) dovrebbe essere presa in considerazione.

L'SMS va da 0 a 10, dove 0 corrisponde alla complete assenza di manifestazioni sistemiche, mentre 10 corrisponde alla massima attività della malattia sistemica.

La versione finale del JADAS sistemico è quindi composta dai seguenti 5 elementi:

1) valutazione globale del medico sull'attività complessiva della malattia, misurata su una scala analogica visiva di 10 cm (VAS) (0 = nessuna attività; 10 = massima attività);

2) valutazione globale del paziente o del genitore sul benessere, misurata su una VAS di 10 cm (0 = molto bene; 10 = molto male);

3) conta delle articolazioni attive calcolata su 10, 27 o 71 articolazioni, a seconda della versione (sJADAS10, sJADAS27 e sJADAS71, rispettivamente);

4) livello di VES o PCR, entrambe normalizzate su una scala 0-10, come descritto [13,22];

5) SMS, calcolato come spiegato sopra.

L'sJADAS viene quindi calcolato come la semplice somma lineare dei suoi 5 componenti, il che porta a un punteggio complessivo di 0-67, 0-111 e 0-50 per l' sJADAS27, sJADAS71 e sJADAS10, rispettivamente.

La versione usata nelle analisi di validazione è stata l'sJADAS10, che include la conta articolare ridotta a 10 articolazioni (basata sulla conta di qualsiasi articolazioni interessata dalla malattia, indipendentemente dal tipo, fino a un massimo di 10 articolazioni).

La composizione e gli intervalli di punteggio dell'sJADAS10, del JADAS10 originale [13], del JADAS10-clinico (ovvero della versione del JADAS che non comprende alcun indice di flogosi, cJADAS10) [23,24] e di due punteggi compositi di attività di malattia utilizzati nell'ambito dell'Artrite reumatoide dell'adulto, il Disease Activity Score in 28 articolazioni (DAS28) [25] e il Clinical Disease Activity Index (CDAI) [26], sono mostrati nella Tabella 1.

**2.2 Raccolta dei dati.** La partecipazione allo studio è stata proposta ai 27 centri del Gruppo di Studi di Reumatologia Pediatrica e a 16 centri di Reumatologia pediatrica internazionali collocati in regioni geografiche caratterizzate da un'alta prevalenza di sAIG.

Ai centri partecipanti è stato chiesto di arruolare tutti i pazienti valutati consecutivamente con una nuova diagnosi di sAIG "classica" (ovvero definita secondo i criteri della International League of Associations for Rheumatology (ILAR) per la sAIG [27]) o di sAIG "systemic-like" (ovvero una malattia caratterizzata da febbre e da tutte le altre caratteristiche extra-articolari della AIG ma in assenza di franca artrite). Quest'ultimo gruppo di pazienti rientra nei nuovi criteri per la sAIG proposti e recentemente pubblicati [28].

I pazienti affetti da sAIG "classica" potevano anche essere arruolati in occasione di una ricaduta di malattia, a patto che fosse presente la febbre. Tutti i pazienti al momento dell'arruolamento infatti dovevano presentare manifestazioni sistemiche, in particolare la febbre.



Criteri di esclusione includevano diagnosi di malattie auto infiammatorie, altre patologie reumatologiche con febbre (ad es. malattia di Kawasaki) e in generale tutte le condizioni febbrili clinicamente simili alla sAIG ma con altre eziologie definite.

Pazienti con sAIG che presentavano artrite attiva ma in assenza di manifestazioni sistemiche sono stati esclusi.

Lo studio è stato sottoposto all'approvazione del Comitato Etico in tutti i centri che hanno partecipato.

L'arruolamento dei pazienti è stato avviato l'1 Febbraio 2017 e si è concluso il 31 Dicembre 2018.

**2.3 Valutazioni cliniche.** All'arruolamento, è stato chiesto agli sperimentatori dello studio di registrare i dati demografici dei pazienti e di effettuare tutte le misurazioni necessarie al calcolo dei punteggi compositi di attività di malattia.

Ulteriori elementi richiesti comprendevano la valutazione soggettiva del medico sullo stato di malattia definito come malattia inattiva oppure a bassa, moderata o elevata attività e la valutazione del decorso clinico alla seconda visita se migliorato, stabile o peggiorato. Tutti gli sperimentatori sono stati istruiti su come effettuare le loro valutazioni in base al proprio giudizio soggettivo sullo stato e sul decorso di malattia; in particolare è stata fornita loro una breve definizione per ogni stato di malattia.

Prima della visita dello studio, veniva chiesto al genitore di compilare la versione in lingua natia del Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR)[29], che include la valutazione della capacità fisica, il questionario della qualità di vita (HRQL) e la soddisfazione o meno relativamente all'outcome della malattia.

Tutte le valutazioni sono state effettuate al baseline e quindi ripetute ad una visita successiva, da 2 settimane a 3 mesi di distanza dalla prima.

I dati dello studio sono stati inseriti in un form standardizzato e quindi inseriti in un database elettronico al centro coordinatore (Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia).

**2.4 Procedure di validazione.** La validazione del JADAS sistemico è stata condotta secondo le procedure standard [30-33]. La fattibilità o praticità è stata determinata in termini di brevità, semplicità e facile valutazione.

La face validity e la content validity sono state stabilite appurando che tutti gli elementi: i) si riferissero agli aspetti significativi del costrutto da misurare (ovvero l'attività di malattia nella sAIG); ii) fossero rilevanti per una popolazione con tutti i fenotipi di sAIG; iii) avessero soddisfacenti proprietà discriminative e valutative; iv) rispecchiassero globalmente nel loro complesso il costrutto da misurare.

Nelle analisi di validazione sono state testate 3 diverse versioni dell'sJADAS10: una versione comprendente la VES (sJADAS10-ESR), una versione con la PCR (sJADAS10-CRP) e una versione senza indici di flogosi (sJADAS10-no APR). La performance del JADAS sistemico è stata quindi paragonata a quella del JADAS10 [13], cJADAS10 [23,24], DAS28 [25], CDAI [26] e Pouchot score usato per la malattia di Still dell'adulto [34]. In particolare quest'ultimo score assegna 1 punto a ciascuna delle seguenti 12 manifestazioni, quando presenti: febbre, rash tipico, pleurite, polmonite, pericardite, epatomegalia o alterazione degli indici di funzionalità epatica, splenomegalia, linfadenopatia, leucocitosi  $\geq 15,000/\text{mm}^3$ , faringodinia, mialgie e dolore addominale. Il Pouchot score è stato confrontato all'sJADAS sia individualmente che come sostituto dell'SMS nell'sJADAS-ESR (definito sJADAS10-Pouchot) (Tabella 3).

La Construct validity è stata analizzata valutando se l'sJADAS fosse correlato ad altre misure di outcome clinico non incluse nello score in modo coerente con la previsione *a priori*.

Le correlazioni sono state calcolate sulle variazioni dello score tra il baseline e la seconda visita utilizzando il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman e sono state considerate alte se  $> 0.7$ , moderate se comprese tra  $0.4-0.7$  e basse se  $< 0.4$  [33,35].

L'Internal consistency (ovvero la coerenza interna dello score) è stata valutata utilizzando il coefficiente alfa di Cronbach [36] e definita come segue:  $< 0.6$  = scarsa,  $0.6-0.64$  = sufficiente,  $0.65-0.69$  = discreta,  $0.7-0.79$  = buona,  $0.8-0.89$  = ottima, e  $> 0.9$  = quasi perfetta [37].

La struttura dimensionale dell'sJADAS10 è stata esaminata utilizzando l'analisi fattoriale esplorativa [38,39], che ha il fine di studiare, riassumere e semplificare le relazioni in un insieme di variabili. Cio' consente di individuare uno o più fattori latenti che si suppone abbiano dato origine alle similarità tra le variabili osservate. Si vengono quindi a generare dei coefficienti di correlazione che mostrano il peso di ogni variabile nel definire un fattore.

Al fine di valutare se l'sJADAS fosse in grado di distinguere tra pazienti con diversi livelli di attività di malattia, abbiamo diviso i pazienti in due gruppi in base al giudizio soggettivo del medico curante sullo stato di attività di malattia (definite come malattia inattiva oppure a bassa, moderata o elevate attività) e alla soddisfazione del genitore sull'outcome di malattia; abbiamo quindi confrontato i punteggi di sJADAS10 nei due gruppi. Il risultato previsto era che i punteggi di sJADAS10 fossero più bassi nel gruppo di soggetti con malattia giudicata come inattiva dal medico curante o i cui genitori fossero soddisfatti per l'outcome di malattia. Per confrontare i due gruppi sono stati usati i test di Mann-Whitney U e il Kruskal-Wallis, come appropriato.

La responsività al cambiamento è stata valutata ricorrendo allo Standardized Response Mean (SRM), calcolato come la media divisa per la deviazione standard delle differenze

individuali in valore assoluto dei punteggi dal baseline alla seconda visita. Elevati valori di SRM indicano una maggiore sensibilità dello score nel cogliere le modifiche dello stato di attività di malattia tra le due visite. I livelli soglia dell'SRM sono stati definiti come segue:  $\geq 0.2$  = basso,  $\geq 0.5$  = moderato, and  $\geq 0.80$  = elevato [41].

Tutti i test statistici sono bidirezionali; un valore di  $P < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo. I packages statistici utilizzati sono stati 'Statistica' (release 6.1, StatSoft, Tulsa, OK, USA), Stata release 9.2 (Stata Corporation, College Station, TX, USA), XLSTAT (version 1.02, Addinsoft, 2013) per il calcolo del coefficiente alpha di Cronbach, e R statistics (version 3.3.3) [The R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<https://www.R-project.org/>)].

**2.5 Partecipazione dei pazienti e del pubblico.** I pazienti e il pubblico non sono stati coinvolti nello studio di ricerca in quanto il progetto non ha affrontato questioni di specifico interesse per le parti interessate.

## CAPITOLO 3

### RISULTATI

163 pazienti in totale, le cui caratteristiche demografiche e cliniche sono illustrate nella Tabella 2, provenienti da 30 Centri in 10 Paesi, sono stati inclusi nello studio. Il rapporto maschi-femmine e l'età all'esordio sono quelli tipici della sAIG [4]. La maggior parte dei pazienti presentava un quadro di sAIG "tipica" e più della metà sono stati arruolati all'esordio di malattia. L'incidenza dei sintomi sistemici era paragonabile tra i pazienti con sAIG "tipica" e pazienti con quadri infiammatori "simil-sAIG" (risultati non mostrati).

I valori delle misure di outcome, i test di laboratorio e gli score compositi di attività di malattia all'arruolamento nello studio ed alla seconda visita sono rappresentati nella Tabella 3. Come previsto, I livelli di attività di malattia si presentavano più elevati al baseline e si riducevano notevolmente alla seconda visita, come risultato degli interventi terapeutici intrapresi tra le due visite.

La Tabella 4 riporta il valore e l'incidenza dei singoli elementi dell'SMS all'arruolamento e alla seconda visita. Tutti i pazienti presentavano la febbre al momento dell'arruolamento nello studio (criterio di inclusione) e la temperature massima mediana nelle 24 ore precedenti la visita al baseline era 39°C. Delle altre manifestazioni sistemiche, quella osservata più frequentemente era il rash cutaneo, seguito dalla trombocitosi/iperferritinemia e dall'epatosplenomegalia; la sierosite era la manifestazione meno presente. La temperature corporea ed in generale il riscontro degli altri sintomi sistemici risultava notevolmente diminuita alla seconda visita.

**3.1 Fattibilità, face e content validity.** Tutti i membri del gruppo di studio e tutti i ricercatori coinvolti hanno convenuto che lo strumento proposto possedesse queste proprietà.

**3.2 Construct validity.** Le correlazioni di Spearman tra l'sJADAS10 e gli altri score composti di attività di malattia e le misure di outcome non incluse nello score, valutate come differenze tra i valori al baseline e alla seconda visita, sono riportate nella Tabella 5.

Tutte le correlazioni tra l'sJADAS10 e gli outcome riportati dal genitore risultavano moderate (0.41-0.60) ed erano complessivamente migliori per l'sJADAS-ESR che per la versione con la PCR o quella senza indici di flogosi. Le correlazioni dell'sJADAS10-ESR risultavano paragonabili a quelle del JADAS10 (0.42-0.62) e del cJADAS10 (0.38-0.57), ma più alte di quelle degli score composti dell'adulto (0.07-0.56), con l'eccezione di correlazioni simili per l'sJADAS10-Pouchot (0.46-0.60).

**3.3 Internal consistency.** I valori di alpha di Cronbach per l'sJADAS10 risultavano discreti (0.64-0.65) e leggermente migliori di quelli del JADAS10 (0.60) e cJADAS10 (0.63) (si veda la Tabella Supplementare S1). La rimozione di tutti i singoli elementi dell'sJADAS10 uno alla volta ha ridotto la coerenza interna dello score, con l'unica eccezione della rimozione della VES dall'sJADAS10-ESR, cosa che ha aumentato il valore dell'alpha di Cronbach (si veda la tabella supplementare S2). L'Internal consistency dell'sJADAS10-ESR (0.64) risultava superiore a quella dell'sJADAS10-Pouchot (0.55).

**3.4 Analisi fattoriale.** L'analisi fattoriale esplorativa ha portato all'identificazione inequivocabile di un solo fattore latente con un Eigen value maggiore di 1. Le correlazioni tra gli elementi individuali e il fattore latente erano maggiori per la valutazione globale del medico, seguita dalla valutazione globale del genitore e dalla conta di articolazioni attive (si veda la Tabella Supplementare S3).

**3.5 Discriminant validity.** Lo sJADAS10 ha dimostrato una forte capacità di distinguere i pazienti soggettivamente catalogati entro differenti stati di attività di malattia da parte del medico curante ( $P < 0.001$ ) (Figura 1) e tra pazienti i cui genitori erano soddisfatti o meno rispetto all'outcome di malattia ( $P < 0.001$ ) (si veda la Figura Supplementare S1).

**3.6 Responsività al cambiamento.** I valori di SRM risultavano buoni per tutte e tre le versioni dell'sJADAS10 (2.04-2.58), sebbene inferiori per quella senza indici di flogosi, sia nell'intero campione di pazienti (2.04) che nel sottogruppo di pazienti giudicati come migliorati alla seconda visita dal medico curante (2.18). La responsività dell'sJADAS10 è risultata migliore rispetto a quella del JADAS10 (2.06-2.17), del cJADAS10 (1.81-1.89), degli score compositi dell'adulto (1.39-1.86) e di quella dell'sJADAS10-Pouchot (2.12-2.27) (si veda la Tabella Supplementare S4).

## CAPITOLO 4

### DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Abbiamo descritto lo sviluppo del primo punteggio composito di attività di malattia specifico per la sAIG e abbiamo fornito una preliminare evidenza della sua validità. L'sJADAS associa le 4 misure di attività di malattia incluse nel JADAS originale con un quinto elemento, denominato SMS, volto a quantificare l'entità dei sintomi extra-articolari. Il punteggio dell'sJADAS risulta dalla somma aritmetica dei valori di ogni singolo componente, il che rende il suo calcolo semplice e veloce.

Le procedure di validazione sono state condotte su una coorte internazionale, comprendente un totale di 163 pazienti arruolati da reumatologi pediatrici che esercitano in 10 paesi. Il campione di studio è verosimilmente rappresentativo dell'intero spettro di bambini affetti da sAIG valutati nei Centri di Reumatologia pediatrica di tutto il mondo. All'arruolamento, tutti i pazienti dovevano presentare malattia attiva con manifestazioni sistemiche in corso, che dovevano perentoriamente includere la febbre. Per valutare la capacità dello strumento di catturare il cambiamento dell'attività di malattia nel tempo, i pazienti sono stati rivalutati ad una visita successiva, in occasione della quale si prevedeva ragionevolmente una riduzione dell'attività di malattia come risultato degli interventi terapeutici prescritti alla visita iniziale.

Nelle analisi di validazione, abbiamo dimostrato come l'sJADAS sia fattibile e possieda face e content validity, una buona construct validity, una soddisfacente internal consistency, un'appropriata struttura dimensionale, una discreta discriminative validity, e una forte responsività ai cambiamenti clinicamente importanti nel tempo. Nel documentare queste proprietà chiave per la misurazione, abbiamo dimostrato come l'sJADAS sia un valido



strumento per la valutazione dell'attività di malattia in questa popolazione di pazienti e sia, quindi, facilmente applicabile in ambito sia clinico che di ricerca.

Nel complesso, le prestazioni dell'sJADAS sono risultate superiori a quelle del JADAS originale e degli score di attività di malattia utilizzati nell'adulto.

Abbiamo testato tre versioni dell'sJADAS, a seconda che quest'ultimo includesse la VES, la PCR o nessun indice di flogosi. La versione con la VES ha dimostrato una performance migliore nella valutazione della construct validity, mentre la versione con la PCR ha presentato una coerenza interna superiore e una migliore responsività al cambiamento. La PCR, inoltre, sembrava maggiormente correlata della VES con il fattore latente nell'analisi fattoriale e non ha condotto, contrariamente alla VES, a un calo dell'alpha di Cronbach quando rimossa dallo strumento.

Complessivamente queste osservazioni potrebbero favorire il JADAS-CRP piuttosto che il JADAS-ESR. Tuttavia, non raccomanderebbero una versione specifica ma lasceremmo la scelta ai medici o ai ricercatori in base alle loro preferenze, al disegno dello studio e ai dati disponibili. In particolare, la versione dell'sJADAS senza indici di flogosi ha mostrato proprietà metrologiche soddisfacenti, il che suggerisce che è potenzialmente adatta per l'uso nella pratica clinica di routine, quando un indice di flogosi non è disponibile. Date le caratteristiche dei pazienti arruolati, i quali presentavano tutti la febbre, l'sJADAS andrebbe utilizzato solo nei pzienti con sAIG con febbre o altre manifestazioni sistemiche attive. Nei pazienti senza sintomi extra-articolari e che presentano un decorso di malattia poliarticolare, è preferibile utilizzare il JADAS tradizionale.

Il nostro studio presenta alcuni limiti. Riconosciamo che il nuovo strumento è stato sviluppato da un gruppo ristretto di esperti e, sebbene concordato da un ampio gruppo di reumatologi pediatrici internazionali, non è derivato da una formale Delphi survey.

La scelta dell'SMS per misurare l'attività delle manifestazioni sistemiche è stata arbitraria e altri strumenti pubblicati [22-24] o un altro format dello strumento potrebbero essere più appropriati. Riconosciamo inoltre che l'SMS è stato originariamente proposto in un recente studio al fine di identificare dei predittori di efficacia di anakinra nella sAIG [25] e non è stato designato per la valutazione della risposta al trattamento, per misurazioni seriate di attività di malattia o per la stima di particolari stati di malattia. Consideriamo anche che potrebbe essere più significativo per il calcolo dell'SMS includere la misurazione della febbre ad intervalli diversi rispetto che le 24 ore precedenti la visita (ad es. considerare la temperatura corporea massima nei 3 giorni precedenti la visita). Ad ogni modo i valori di SMS ottenuti utilizzando le temperature più alte in questi intervalli di tempo (TC max nelle 24 precedenti vs. TC max nei 3 giorni precedenti la visita) risultavano paragonabili (risultati non mostrati).

Non sono stati valutati nello studio le caratteristiche e il comportamento dell'sJADAS nei pazienti con riaccensione di malattia con sintomi sistemici ma in assenza di febbre (ad es. rash cutaneo).

A causa della mancanza di valutazioni a lungo termine, non è stato possibile indagare sulla capacità di sJADAS di prevedere gli outcome di malattia, come l'attività continua, il danno cumulativo o la disabilità funzionale.

Abbiamo inoltre valutato solo l'sJADAS10 e non l'sJADAS27 o sJADAS71, ma non possiamo escludere che queste ultime versioni possano funzionare meglio.

In conclusione, abbiamo ideato un nuovo punteggio composto di attività di malattia per la sAIG, che è composto dai cinque elementi chiave necessari, a nostro parere, per quantificare l'attività di malattia nell'ambito di questa patologia. Tale strumento risulta calcolabile in modo semplice e quindi facilmente applicabile nella pratica clinica di routine, il che dovrebbe tradursi in una sua diffusa accettazione ed utilizzo. Nelle analisi di validazione, è stato riscontrato che

l'sJADAS possiede buone proprietà di misurazione, il che indica che è applicabile sia in contesti clinici che di ricerca, compresi gli studi clinici. Le prestazioni di misurazione dell'sJADAS dovrebbero essere ulteriormente esaminate in altre coorti di pazienti valutate prospetticamente, inclusi i pazienti con malattia di Still dell'adulto. Un altro obiettivo chiave futuro è definire i cutoff nel punteggio che corrispondono agli stati di malattia inattiva e di attività di malattia bassa, moderata e alta.

## BIBLIOGRAFIA

1. Consolaro A, Ravelli A. Unraveling the phenotypic variability of juvenile idiopathic arthritis across races or geographic areas-key to understanding etiology and genetic factors? *J Rheumatol* 2016;43:683-5.
2. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, van Dijkhuizen EHP, Aggarwal A, Al-Mayouf SM, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:255-63.
3. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2012;12:56-59.
4. De Benedetti F, Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed.; Elsevier 2016: p. 205-16.
5. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3160-9.
6. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2016;169:8-13.
7. Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:50-3.

8. Jamilloux Y, Georgin-Lavialle S, Seve P, Belot A, Fautrel B. It is time to reconcile systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Rev Med Interne* (article in French) 2019 Jun 17.
9. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:819-28.
10. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:929-36.
11. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290-4.
12. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1120-7.
13. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:658-66.
14. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum* 2012;64:2366-74.

15. Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G, Frisina A, Gallo MC, Pistorio A, et al. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the juvenile arthritis disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1380-3.
16. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Schneider R, Xavier R, Allen R, et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:840-8.
17. Minoia F, Consolaro A, Ravelli A. Filling the Gap: Toward a disease activity tool for systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2018;45:3-5.
18. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57.
19. Vojinovic J, Damjanov N, D'Urzo C, Furlan A, Susic G, Pasic S, et al. Safety and efficacy of an oral histone deacetylase inhibitor in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1452-58.
20. Limenis E, Feldman BM, Achonu C, Batthish M, Lang B, Mclimont M, et al. Proposed core set of items for measuring disease activity in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2018;45:115-21.
21. Saccomanno B, Tibaldi J, Minoia F, Bagnasco F, Pistorio A, Guariento A, et al. Predictors of effectiveness of anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2019;46:416-21.
22. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1122-7.

23. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SE, Davidson JE, Foster HE, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1983-8.
24. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, et al. Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Care Res* 2014;66:1703-9.
25. Prevoo ML, Van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, Van de Putte LB, Van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
26. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-R806.
27. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
28. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International consensus. *J Rheumatol* 2019;46:190-7.
29. Bovis F, Consolaro A, Pistorio A, Garrone M, Scala S, Patrone E, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general methodology. *Rheumatol Int* 2018;38:5-17.

30. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for outcome measures in rheumatology. *J Rheumatol* 1998;25:198-9.
31. Bellamy N. Clinimetric concepts in outcome assessment: the OMERACT filter. *J Rheumatol* 1999; 26: 948–50.
32. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res* 2010;19:539-49.
33. Brunner HI, Ravelli A. Developing outcome measures for paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Research Clin Rheumatol* 2009;23:609-24.
34. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al.: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70: 118-36.
35. Franzblau A. A primer of statistics for non-statisticians. In: Hartcouts BW, editor. *Correlation Coefficients*: Harcourt Brace; 1958.
36. Cronbach LJ. Coefficient alfa and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951;16:297-334.
37. Nunnally J, Bernstein I. *Psychometric Theory*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1994.
38. Jackson EJ. *A User's Guide to Principal Components*. Hoboken: Wiley; 2003.
39. Kaiser HE. The application of electronic computers to factor analysis. *Education & psychological measurements*. 1960;20:141-51.



40. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Ruperto N, Pistorio A, Solari N, et al. Parent and child acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:856-63.
41. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960;20:37-46.

## TABELLE

Tabella 1. Composizione ed intervallo teorico dei punteggi compositi di attività di malattia testati nello studio\*

	sJADAS10	JADAS10	cJADAS10	DAS28	CDAI
Physician global assessment	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	-	0-10 cm VAS
Parent/patient global assessment	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-1.40 mm VAS	0-10 cm VAS
Active joint count	Simple, 0-10 joints <sup>§</sup>	Simple, 0-10 joints <sup>§</sup>	Simple, 0-10 joints <sup>§</sup>	-	-
Swollen joint count (range)	-	-	-	28 joints, square root- transformed (0-1.48)	Simple, 0-28 joints
Tender joint count (range)	-	-	-	28 joints, square root- transformed (0-2.96)	Simple, 0-28 joints
Acute phase reactant (range)	Normalized ESR <sup>£</sup>	Normalized	-	Log-transformed ESR	-

	or CRP <sup>§</sup> (0-10)	ESR (0-10)		(0.49-3.22)	
Systemic manifestation score (range) <sup>&amp;</sup>	0-10	-	-	-	-
Score range	0-50	0-40	0-30	0.49-9.07	0-76

\*sJADAS10 = systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score in 10 joints; JADAS10 = JADAS in 10 joints; cJADAS10 = clinical JADAS in 10 joints;

DAS28 = Disease Activity Score in 28 joints; CDAI = Clinical Disease Activity Index; VAS = visual analog scale; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

<sup>§</sup>Up to 10 joints, irrespective of their type, censored at 10. <sup>‡</sup>According to the formula:  $(\text{value in mm/hour} - 20)/10$ , where values < 20 mm/hour are converted to 0, and values > 120 mm/hour are converted to 120. <sup>§</sup>According to the formula  $(\text{value in mg/liter} - 10)/10$ , where values < 10 mg/liter are converted to 10, and values > 110 mg/liter are converted to 110. <sup>&</sup>See text for composition and score calculation.

**Tabella 2.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con sAIG all'arruolamento nello studio\*

Feature	No.	
Female	163	88 (54)
Diagnosis	160	
Definite systemic arthritis		139 (86.9)
Probable/possible systemic arthritis		21 (13.1)
Disease stage	163	
Onset		91 (55.8)
Flare		72 (44.2)
Median (IQR) age at disease onset, years	159	4.9 (2.6 - 7.9)
Median (IQR) age, years	160	6.4 (3.7 - 10.8)
Median (IQR) disease duration, years	159	0.2 (0.1 - 1.9)

\*Data are the number (percentage) unless otherwise indicated

IQR = interquartile range

**Tabella 3.** Valori delle misure di outcome clinico, test di laboratorio e punteggi composite di attività di malattia dei pazienti con sAIG

all'arruolamento e alla seconda visita\*

		Baseline		Second visit
	No.		No.	
Physician global assessment of overall disease activity <sup>a</sup>	160	7.5 (6 - 9)	157	1 (0 - 3.5)
Parent global assessment of child's wellbeing <sup>a</sup>	159	7.5 (5 - 9)	157	2 (0 - 4)
Parent assessment of pain <sup>a</sup>	160	7.5 (5 - 9)	150	0.5 (0 - 3)
Physical function score <sup>b</sup>	159	13 (5 - 24)	154	0 (0 - 4)
HRQL PhH score <sup>c</sup>	151	9 (4 - 12)	148	2 (0 - 5)
HRQL PsH score <sup>c</sup>	151	4 (2 - 7)	148	2 (0 - 3)
No. swollen joints	161	3 (0-7)	157	0 (0 - 1)
No. tender joints	158	4 (1 - 11)	154	0 (0 - 1)
No. joints with limited range of motion	158	3 (1 - 8)	157	0 (0 - 0)
No active joints	161	4 (1 - 10)	157	0 (0 - 2)
White blood cell count, x10 <sup>9</sup> /liter	161	15 (9.64 - 20)	161	11.255 (7840 - 15000)

Neutrophil count, x10 <sup>9</sup> /liter	159	8770 (4895 - 14200)	159	6186 (3995 - 8960)
Hemoglobin, gm/dl	162	10.1 (8.9 - 11.1)	162	11.8 (10.6 - 12.8)
Platelet count, x10 <sup>9</sup> /liter	161	468 (349 - 575)	161	354 (271 - 450)
Ferritin, ng/ml	152	874 (284 - 2956)	152	161 (60 - 330)
Erythrocyte sedimentation rate, mm/hour	160	65 (40 - 95)	160	18 (7 - 36)
C-reactive protein, mg/dl	153	13.9 (7.9 - 24.3)	153	1 (0.3 - 4.8)
Fibrinogen, gm/liter	98	518 (350 - 637)	98	264.5 (199 - 374)
JADAS10 <sup>d</sup>	160	23.3 (17.3 - 28.5)	157	6 (1 - 10.5)
cJADAS10 <sup>e</sup>	160	18.5 (13.3 - 24.3)	157	4 (0.5 - 9)
DAS28 <sup>f</sup>	157	5 (3.9 - 6.1)	151	2.4 (1.7 - 3.3)
CDAI <sup>g</sup>	157	18.5 (14.0 - 28.0)	156	4.0 (0.5 - 9.5)
Systemic Manifestation Score <sup>h</sup>	162	5 (4 - 7)	156	0 (0 - 2)
sJADAS10-ESR <sup>i</sup>	160	28.2 (22.6 - 34.9)	156	6.5 (1.8 - 12.3)
sJADAS10-CRP <sup>i</sup>	151	32.4 (27.2 - 39.0)	146	6.8 (2.0 - 8.6)
sJADAS10-noAPR <sup>i</sup>	160	24.0 (18.8 - 30.0)	156	5.0 (1.3 - 11.0)
sJADAS-ESR-Pouchot <sup>l</sup>	157	26.4 (21.0 - 32.8)	156	6.5 (1.7 - 12.4)

Pouchot score <sup>m</sup>	159	3.0 (3.0 - 5.0)	156	1.0 (0.0 - 1.0)
----------------------------	-----	-----------------	-----	-----------------

---

\*Data are the median (interquartile range). <sup>a</sup>On a 0-10 visual analogue scale (0 = best; 10 = worst); <sup>b</sup>score ranges from 0 (no disability) to 30 (maximum disability); <sup>c</sup>score ranges 0–15, higher scores indicate worse HRQL; <sup>d</sup>score ranges from 0 to 40 (0 = no activity; 40 = maximum activity); <sup>e</sup>score ranges from 0 to 30 (0 = no activity; 30 = maximum activity); <sup>f</sup>score ranges from 0.49 to 9.07 (0.49 = no activity; 9.07 = maximum activity); <sup>g</sup>score ranges from 0 to 76 (0 = no activity; 76 = maximum activity); <sup>h</sup>score ranges from 0 to 10 (0 = no systemic activity; 10 = maximum systemic activity); <sup>i</sup>score ranges from 0 to 50 (0 = no activity; 50 = maximum activity); <sup>j</sup>score ranges from 0 to 52 (0 = no activity; 52 = maximum activity); <sup>m</sup>score ranges from 0 to 12 (0 = no activity; 12 = maximum activity).

HRQL = health-related quality of life; PhH = physical Health; PsH; psychosocial health; JADAS = Juvenile Arthritis Disease Activity Score; cJADAS = clinical JADAS; DAS28 = Disease Activity Score in 28 joints; CDAI = Clinical Disease Activity Index; sJADAS = systemic JADAS; sJADAS-ESR = sJADAS with erythrocyte sedimentation rate; sJADAS-CRP = sJADAS with C-reactive protein; sJADAS-no APR = sJADAS without acute phase reactant; sJADAS-ESR-Pouchot = sJADAS with erythrocyte sedimentation rate and Pouchot score instead of Systemic Manifestation Score.

**Tabella 4.** Valore o frequenza dei componenti individuali del Systemic Manifestation Score all'ingresso nello studio e alla seconda visita.

	Baseline	Second visit
Median (IQR) highest temperature in the last 24 hours, °C [n=157]	39.0 (38.0 – 39.2)	36.8 (36.0 – 37.0)
No. (%) of patients with skin rash	118/161 (73.3)	7/156 (4.5)
No. (%) of patients with generalized lymphadenopathy	69/161 (42.9)	9/156 (5.8)
No. (%) of patients with hepatomegaly and/or splenomegaly	91/161 (56.5)	27/157 (17.2)
No. (%) of patients with serositis	24/161 (14.9)	3/155 (1.9)
No. (%) of patients with 32hemoglobin < 9 gm/dl	41/162 (25.3)	9/152 (5.9)
No. (%) of patients with platelet count > 600 × 10 <sup>9</sup> /liter and/or ferritin > 500 ng/ml	112 / 159 (70.4)	27 / 131 (20.6)

IQR = interquartile range



**Tabella 5.** Correlazioni di Spearman tra i punteggi composite di attività di malattia e le misure di outcome dell'AIG non incluse nel punteggio, misurate sulla variazione assoluta tra i baseline e la seconda visita.

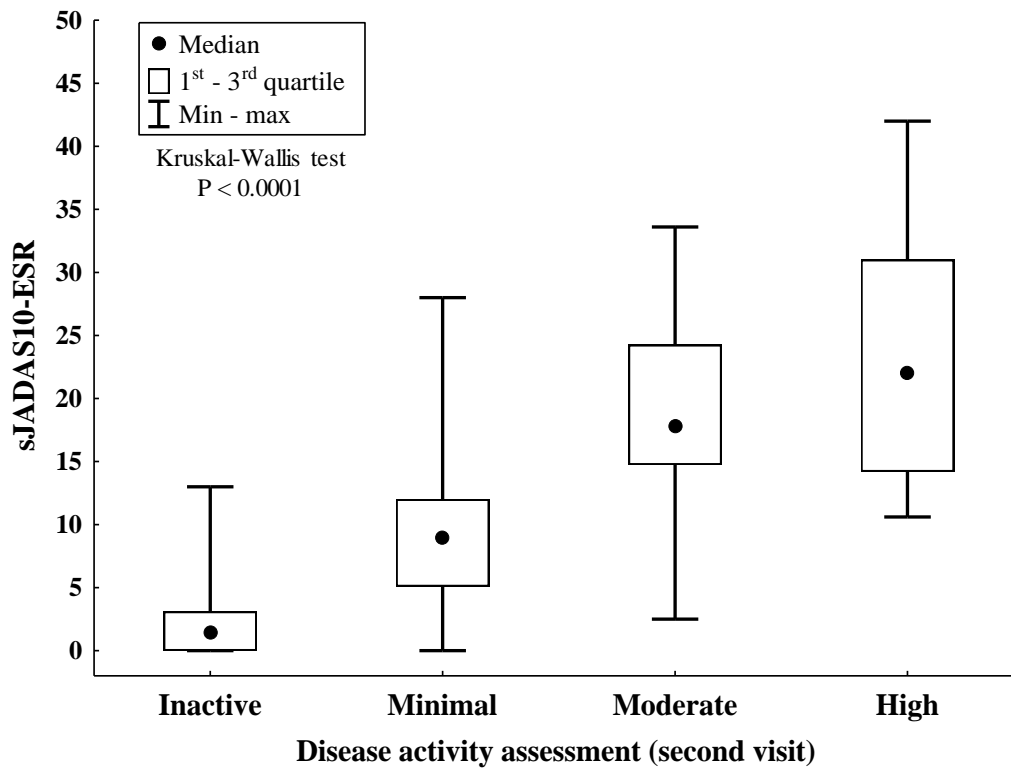
	$\Delta$ ESR	$\Delta$ CRP	$\Delta$ Parent pain assessment	$\Delta$ Physical function score	$\Delta$ HRQL PhH score	$\Delta$ HRQL PsH score
sJADAS10-ESR	-	0.28 [n=141]	0.60 [n=146]	0.53 [n=151]	0.51 [n=141]	0.43 [n=141]
sJADAS10-CRP	0.23 [n=138]	-	0.50 [n=134]	0.44 [n=138]	0.44 [n=130]	0.43 [n=130]
sJADAS10-no APR	0.16 [n=148]	0.24 [n=141]	0.57 [n=146]	0.46 [n=151]	0.49 [n=141]	0.41 [n=141]
JADAS10	-	0.29 [n=141]	0.62 [n=147]	0.55 [n=152]	0.52 [n=142]	0.42 [n=142]
cJADAS10	0.12 [n=149]	0.23 [n=141]	0.57 [n=147]	0.48 [n=152]	0.47 [n=142]	0.38 [n=142]
DAS28	-	0.17 [n=136]	0.54 [n=139]	0.56 [n=144]	0.47 [n=137]	0.39 [n=137]
CDAI	0.1 [n=145]	0.17 [n=137]	0.45 [n=143]	0.50 [n=148]	0.41 [n=140]	0.23 [n=140]
sJADAS-ESR-Pouchot	-	0.26 [n=138]	0.60 [n=144]	0.50 [n=149]	0.52 [n=139]	0.46 [n=139]
Pouchot score	0.12 [n=147]	0.15 [n=140]	0.20 [n=146]	0.07 [n=151]	0.23 [n=139]	0.33 [n=139]

See table 2 for abbreviations of composite disease activity scores; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein;

HRQL = health-related quality of life; PhH = physical health; PsH psychosocial health

## FIGURE

**Figura 1.** Analisi della capacità dell'sJADAS10-ESR di distinguere tra pazienti giudicati soggettivamente dal medico curante in differenti stati di attività di malattia alla seconda visita.



## MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella Supplementare S1. I valori di alpha di Cronbach per l'sJADAS10 nelle versioni con VES,

PCR e senza indici di flogosi e per il JADAS10 e il cJADAS10.

Internal Consistency	N. of items	Cronbach's Alpha
sJADAS (ESR) (n= 160)	5	0.64
sJADAS (PCR) (n= 151)	5	0.65
csJADAS (n= 160)	4	0.65
JADAS 10 (n=160)	4	0.60
cJADAS (n= 160)	3	0.63

Si veda la Tabella 3 per le abbreviazioni degli score composite di attività di malattia.

Tabella Supplementare S2. Valori di alpha di Cronbach ottenuti rimuovendo i singoli elementi dell'sJADAS10 uno alla volta.

Internal Consistency	Cronbach's Alpha	
sJADAS (n= 160)	0.642	
Excluding:		
Physician VAS	0.528 ↓	Substantial contribution to the score
Parent VAS	0.564 ↓	Important contribution to the score
ESR (Standardized)	0.647 ↑	Removing the variable increases the Cronbach's Alpha
Number of active joints (NAJ-10)	0.593 ↓	Important contribution to the score
Systemic Manifestation Score	0.603 ↓	Important contribution to the score

**Tabella Supplementare S3.** Correlazioni tra i componenti dell'sJADAS e il fattore latente identificato mediante l'analisi fattoriale.

Item	Correlation coefficients		
	sJADAS10-ESR	sJADAS10-CRP	sJADAS10-noAPR
	(n = 160)	(n = 151)	(n = 160)
	Factor 1	Factor 1	Factor 1
Physician global assessment	0.86	0.93	0.90
Parent global assessment	0.70	0.61	0.70
Number of active joints	0.60	0.52	0.56
Systemic Manifestation Score	0.56	0.47	0.54
ESR (standardized)	0.38	-	-
CRP (standardized)	-	0.53	-

ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP = C-Reactive Protein; APR = acute phase reactant

**Tabella Supplementare S4.** Responsività degli score composti di attività di malattia al cambiamento tra il baseline e la seconda visita, valutati mediante il Standardized Response Mean (SRM).

	sJADAS10-ESR	sJADAS10-CRP	sJADAS10-no APR	cJADAS10	JADAS10	DAS28	CDAI	sJADAS-ESR- Pouchot	Pouchot score
All patients	2.23 [n=154]	2.40 [n=141]	2.04 [n=154]	1.81 [n=155]	2.06 [n=155]	1.79 [n=147]	1.39 [n=151]	2.12 [n=151]	1.47 [n=153]
Patients improved <sup>‡</sup>	2.39 [n=142]	2.58 [n=131]	2.18 [n=142]	1.89 [n=143]	2.17 [n=143]	1.86 [n=136]	1.42 [n=139]	2.27 [n=139]	1.61 [n=141]

<sup>‡</sup>Patients judged as slightly or much improved by the physician at second visit (n = 145)

See Table 3 for abbreviations of composite disease activity scores

**Figura supplementare S1.** Analisi della capacità di sJADAS10-ESR a distinguere tra pazienti i cui genitori fossero soddisfatti o meno del decorso di malattia alla seconda visita.

