

# Università degli Studi di Genova



**Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia,  
genetica e scienze materno-infantili**

**DINOGLMI**

*Dottorato di Ricerca in*

**SCIENZE PEDIATRICHE**

**Ciclo XXXIV**

**Predizione dell'outcome dell'iniezione intra-articolare di corticosteroidi  
nei bambini con artrite idiopatica giovanile e monoartrite di ginocchio**

Presentato da:

*Dott. Massimiliano Leoni*

Relatori:

*Prof. Angelo Ravelli*

## **Abstract.**

### **Introduzione.**

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è una delle più frequenti malattie croniche del bambino ed è una causa importante di disabilità. Non si tratta di una singola malattia quanto piuttosto di un gruppo eterogeneo di malattie articolari ad eziologia sconosciuta. L'AIG oligoarticolare è uno specifico sottotipo di AIG, definita come un'artrite che colpisce quattro o meno articolazioni nel corso dei primi sei mesi di malattia; nella maggior parte dei casi viene interessata solo un'articolazione, in particolare il ginocchio.

L'infiltrazione intra-articolare di corticosteroide (IAC) è una metodica terapeutica largamente utilizzata nei pazienti con artrite idiopatica giovanile, ed è in grado di indurre rapida remissione della sintomatologia. Per questo motivo è spesso utilizzato come primo approccio terapeutico nei pazienti con AIG ad esordio monoarticolare di ginocchio, nonostante non vi siano evidenze assolute a riguardo.

Successivamente ad una IAC, in alcuni casi si assiste comunque alla recidiva di artrite a livello della stessa articolazione infiltrata e/o in altre articolazioni.

Alcuni studi hanno preso in considerazione numerosi possibili predittori di efficacia della IAC, ma questi studi sono di difficile interpretazione in quanto comprendono numerosi sottotipi di AIG, diverse metodiche di infiltrazione ed eventuali terapie sistemiche concomitanti.

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia della IAC come primo approccio terapeutico nell'AIG ad esordio monoarticolare di ginocchio e di individuare eventuali fattori predittivi l'outcome di questi pazienti.

### **Materiali e metodi.**

Sono state valutate retrospettivamente le cartelle cliniche di tutti i pazienti affetti da AIG ad esordio monoarticolare di ginocchio che avevano ricevuto una IAC come primo approccio terapeutico presso il nostro Centro tra il gennaio 2002 e il dicembre 2019, con un follow up minimo successivo di sei mesi.

Per ogni paziente è stato valutato il follow up a 6 mesi e a 12 mesi dalla infiltrazione e all'ultima visita di controllo. Il follow up è stato interrotto in caso di recidiva di artrite nell'articolazione interessata o in qualunque altra articolazione. Sulla base della articolazione interessata dalla recidiva i pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi: recidiva di sinovite nella sola articolazione sottoposta ad infiltrazione; remissione di sinovite nell'articolazione sottoposta ad infiltrazione ma comparsa di sinovite in un'articolazione differente; recidiva di sinovite sia nell'articolazione già sottoposta ad infiltrazione che in altre articolazioni ed infine completa remissione in tutte le articolazioni.

Le seguenti variabili sono state valutate al momento della IAC: sesso, età all'esordio della malattia, età alla prima valutazione specialistica, età alla IAC, ANA, presenza di iridociclite, eventuale IAC in anestesia generale, VES, PCR, terapie già in corso, eventuali nuove terapie.

I dati sono stati raccolti in tabelle demografiche e sono stati ricercati eventuali fattori predittivi di recidiva.

### **Risultati.**

Sono stati presi in esame 248 bambini affetti da artrite mono-articolare di ginocchio sottoposti a IAC, nell'83% dei casi i pazienti presentavano ANA positivi e nel 14 dei casi presentavano iridociclite all'esordio. Di tutti i pazienti sottoposti ad IAC il 29% non ha presentato recidive ed il 20% era ancora in remissione dopo oltre 1 anno dalla prima infiltrazione. Dei pazienti che hanno presentato recidiva, il 32% ha presentato recidiva di artrite nella stessa articolazione sottoposta ad IAC, il 35% ha presentato artrite solo in altre articolazioni mentre il 33% ha presentato sia recidiva nella articolazione sottoposta ad IAC che in altre articolazioni.

In caso di recidiva, il tempo trascorso tra la IAC e la recidiva variava da un minimo di circa 1 mese a 12 anni, ma la mediana si attestava a 0.6 anni.

Per quanto concerne i possibili predittori, i pazienti che hanno presentato recidiva hanno mostrato livelli di VES al momento della IAC significativamente più elevati rispetto ai pazienti in persistente remissione dopo almeno 1 anno dalla IAC.

### **Conclusioni.**

La IAC si conferma un buon primo approccio terapeutico in caso di esordio monoarticolare di AIG. Anche se ulteriori studi sono necessari per confermare questo dato, i livelli di VES all'esordio di malattia potrebbero essere utili predittori di outcome di IAC.

## **1. L'Artrite Idiopatica Giovanile**

Con il termine Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) si intendono tutte quelle forme di artrite ad eziologia sconosciuta che esordiscono prima dei sedici anni di età e i cui sintomi persistono per almeno sei settimane. Poiché non vi sono elementi clinici o di laboratorio patognomoni di malattia la diagnosi è tutt'ora di esclusione. Non si tratta, pertanto, di una singola malattia quanto, piuttosto, di un eterogeneo gruppo di patologie accumulate dalla presenza di segni di infiammazione articolare ad eziologia sconosciuta ma differenti in termini di fenotipo clinico, decorso di malattia, outcome, background genetico e fisiopatologia [1].

### **1.1 Epidemiologia**

L'artrite idiopatica giovanile è la più comune patologia reumatica cronica dell'età pediatrica e la principale causa di disabilità a breve e lungo termine nel bambino.

Studi sulla popolazione europea e nordamericana hanno evidenziato un'incidenza e una prevalenza rispettivamente comprese tra 2 e 20, e tra 16 e 150 casi su 100.000 abitanti, con evidenti disparità nella frequenza dei diversi sottotipi nelle diverse aree geografiche [1], [2].

### **1.2 Etiologia e Patogenesi**

La AIG è una patologia ed eziologia sconosciuta e patogenesi multifattoriale ed ancora non del tutto nota. L'ipotesi attualmente più accreditata è che sulla base di una predisposizione genetica individuale l'esposizione ad un fattore ambientale sconosciuto possa determinare una incontrollata risposta immunitaria verso antigeni self che porterebbe

ad una attivazione continua di immunità sia innata sia adattativa, determinando infiammazione tissutale e conseguente danno [1].

Alcuni studi [3] hanno mostrato una stagionalità della patologia, suggerendo un possibile coinvolgimento di un agente infettivo nell'eziologia della malattia: nonostante ciò, non è stato ancora identificato alcun trigger infettivo specifico, né alcuna correlazione con vaccinazioni o altri fattori ambientali.

Un altro possibile fattore eziologico è rappresentato da un precedente traumatismo articolare, spesso riferito in corso di indagine anamnestica, ma attualmente non è chiaro se il trauma agisca come fattore determinante la malattia oppure se si tratti di un evento concomitante che permette ai genitori di notare una dolenzia e un gonfiore articolare precedentemente ignorati.

Essendo l'AIG un insieme di patologie e implicando meccanismi patogenetici diversi è probabile che multipli fattori di predisposizione genetica siano coinvolti nell'insorgenza di essa. L'importanza dei fattori genetici è dimostrata mediante l'osservazione di una ricorrenza in alcuni gruppi familiari: il rischio relativo  $\lambda_s$  (rischio nei fratelli/sorelle di un affetto rapportato al rischio nella popolazione generale) è compreso in un range che va da 15 a 30, molto considerevole, se lo rapportiamo a quello di altre patologie note, come il Diabete Mellito di tipo 1 ( $\lambda_s$  17- 19) [4], [5]. I pochi casi di gemelli con artrite mostrano un tasso di concordanza tra monozigoti del 25-40%, che implica un  $\lambda_s$  di 250-400 per un gemello monozigote di un affetto [6]. Ad oggi, pochi studi di associazione Genome-Wide (GWA) sono stati condotti sulla AIG e la maggior parte di essi sono stati condotti su un basso numero di pazienti. Ad oggi un'associazione significativa con l'AIG è stata confermata per tre soli loci: HLA (Human Leukocyte Antigen), PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase Non Receptor

Type 22) e PTPN2 [7], [8]. Molti studi genetici che indagano la suscettibilità della malattia sono però ancora in corso.

Il ruolo dell'immunità umorale e cellulo-mediata nella patogenesi della malattia è testimoniato dall'evidenza di anomalie immunologiche in corso di malattia riscontrate in diversi studi [9].

L'infiammazione sinoviale sarebbe simile a quella dell'artrite reumatoide dell'adulto: si evidenzia, infatti, una marcata iperplasia associata a infiltrato di cellule mononucleate, composto principalmente da linfociti T, linfociti B, macrofagi, cellule dendritiche e plasmacellule, con incremento della vascolarizzazione dovuto ad aumentata produzione del VEGF (vascular endothelial growth factor) e conseguente formazione di un panno sinoviale; a questo processo si accompagna una contemporanea degradazione della cartilagine e dell'osso sottostanti ad opera di enzimi litici, come le metalloproteasi. Il tentativo di misurare i livelli di citochine nel sangue e nel liquido sinoviale nei pazienti con malattia attiva non ha portato a risultati conclusivi. Nonostante ciò, il potente effetto terapeutico di farmaci che agiscono contro il Tumor Necrosis Factor (TNF) o contro altre citochine deporrebbe per un importante ruolo patogenetico di alcune molecole target.

Il potenziale coinvolgimento dell'HLA B27 nella patogenesi della malattia è tutt'ora oggetto di dibattito: si ipotizza che questa molecola, infatti, condivida alcune sequenze aminoacidiche con agenti microbici, e che quindi possa rendersi bersaglio di una risposta immunitaria da parte di linfociti T CD8+ o anticorpi cross-reagenti, fenomeno definito in immunologia "mimetismo molecolare" [10].

Le manifestazioni extra-articolari della malattia presenti nell'artrite sistemica sarebbero invece associate agli alti livelli di IL-6 e IL-1 nel siero dei pazienti. In questo caso tali

citochine sembrano avere un ruolo patogenetico rilevante: in particolare i livelli di IL-6 correlano con l'estensione dell'artrite e la conta piastrinica, e potrebbero spiegare manifestazioni extra articolari come l'anemia microcitica e il difetto di crescita [11], [12]. Inoltre il successo terapeutico dell'anticorpo ricombinante diretto contro il recettore dell'IL-1, Anakinra, in pazienti affetti da AIG sistemica suggerisce che la forma sistemica di artrite idiopatica giovanile possa essere associata alle malattie autoinfiammatorie [13].

### **1.3 Criteri classificativi**

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi criteri di classificazione per le artriti croniche in età pediatrica [14]. Nel 1970 sono stati sviluppati due differenti criteri classificativi: uno della artrite reumatoide giovanile ad opera dell'American College of Rheumatology (ACR) [15] ed un secondo delle artriti croniche del bambino pubblicati dal European League Against Rheumatism (EULAR) [16]. Le differenze hanno determinato confusione terminologica e classificativa tra Europa e Nord America. Questa disparità termina nel 1994, quando vengono introdotti nuovi criteri univoci da parte della International League of Associations for Rheumatology (ILAR) [17] riaggiornati poi nel 1997 [18] e nel 2001 [14], i quali hanno raggruppato questo eterogeneo gruppo di patologie sotto il termine "Artrite Idiopatica Giovanile".

La classificazione ILAR definisce come AIG un'artrite ad eziologia sconosciuta che persiste oltre le sei settimane in pazienti di età inferiore ai 16 anni ed identifica sette categorie di artrite sulla base delle caratteristiche cliniche e di laboratorio presenti nei primi sei mesi di malattia: artrite sistemica, poliartrite fattore reumatoide (FR)-positiva, poliartrite FR-negativa, artrite oligo-articolare, artrite psoriasica, entesite-artrite e artrite indifferenziata. Attualmente è in fase di elaborazione una nuova classificazione dell'artrite cronica nel

bambino, attraverso uno studio internazionale coordinato dalla Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), una organizzazione no-profit con sede presso l'Istituto Gaslini di Genova, per il coordinamento degli studi di reumatologia pediatrica a livello internazionale. Obiettivo della nuova classificazione è facilitare gli studi di eziopatogenesi ed epidemiologici, oltre che i trials clinici [2].

Per lo scopo della nostra trattazione faremo sempre riferimento alla classificazione ILAR attualmente in uso.

#### **1.4 Manifestazioni cliniche**

##### **ARTRITE SISTEMICA**

L'artrite sistemica è una forma di AIG che interessa una o più articolazioni, accompagnata o preceduta da febbre che duri per almeno due settimane e che sia quotidiana per almeno tre giorni, e associata ad uno o più tra i seguenti sintomi: rash eritematoso evanescente, linfadenopatia generalizzata, epato e/o splenomegalia, sierosite.

L'artrite è simmetrica e spesso poliarticolare; può essere assente all'esordio della sintomatologia sistemica e comparire poi nel decorso successivo della malattia. Si presenta con uguale frequenza in entrambi i sessi e può esordire a qualunque età. L'esordio nell'adulto è raro e la malattia, in questo caso, prende il nome di morbo di Still.

Nel 5-8% dei bambini la malattia si complica con la comparsa di una Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS) [19], che è caratterizzata da un esordio improvviso con febbre continua, pancitopenia, epato-splenomegalia, insufficienza epatica, coagulopatia con manifestazioni emorragiche e possibili sintomi neurologici; gli esami di laboratorio mostrano ipertrigliceridemia, iponatriemia e un considerevole aumento della ferritina [20]. Può essere



inoltre presente l'attiva fagocitosi di cellule emopoietiche da parte dei macrofagi all'esame del midollo osseo.

Recentemente (2016) sono stati elaborati i nuovi criteri per la diagnosi di MAS in pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica [21]: la classificazione comprende solo criteri laboratoristici, con l'eccezione della febbre, in accordo con il comune pensiero che il sospetto della complicità derivi dal riscontro di specifiche alterazioni di laboratorio, mentre i sintomi clinici sono spesso tardivi, o simili a quelli osservati in altre condizioni.

Un paziente febbrile, con nota o sospetta diagnosi di artrite idiopatica giovanile, viene classificato come affetto da sindrome da attivazione macrofagica se sono riscontrati i seguenti criteri:

- Ferritina > 684 ng/ml, associata ad almeno altre due alterazioni, tra:
- Conta piastrinica < 181.000/mmc
- Aspartato aminotransferasi > 48 U/l
- Trigliceridi > 156 mg/dl
- Fibrinogeno < 360 mg/dl

Altra possibile complicità della AIG sistemica, ben più rara, è lo sviluppo di un'amiloidosi sistemica.

#### AIG OLIGORTICOLARE

L'AIG oligoarticolare è caratterizzata da artrite che interessa da una a quattro articolazioni nei primi 6 mesi di malattia. Comprende due sottocategorie:

*AIG oligoarticolare persistente*: interessa non più di quattro articolazioni per tutto il decorso della malattia.

*AIG oligoarticolare estesa*: dopo i primi 6 mesi dall'esordio della malattia si estende a più di quattro articolazioni.

L'artrite è solitamente asimmetrica e spesso a carico degli arti inferiori: l'articolazione più colpita è il ginocchio, seguito dalla caviglia. Esordisce solitamente entro i 6 anni e ha una predilezione per il sesso femminile. È associata nel 70-80% alla positività per gli auto-anticorpi ANA, che rappresentano un importante fattore di rischio per lo sviluppo di un'iridociclite cronica. L'iridociclite colpisce il 30% dei bambini con oligoartrite [1]. L'esordio è subdolo e in genere asintomatico, nella maggior parte dei casi entro i primi 5-7 anni dall'inizio della malattia articolare [22]. Il decorso della malattia oculare e la sua prognosi sono indipendenti dall'andamento dell'artrite. Considerata l'assenza di sintomi, è importante che i bambini facciano periodici controlli con la lampada a fessura per diagnosticare l'iridociclite prima questa possa portare a danni oculari permanenti.

## AIG POLIARTICOLARE

L'AIG poliarticolare è una forma di artrite che interessa cinque o più articolazioni già nei primi 6 mesi di malattia. Viene suddivisa in due sottocategorie, sulla base della positività o meno del fattore reumatoide (FR). La categoria FR-positiva, molto rara in età pediatrica, si associa alla positività del FR riscontrata in almeno 2 test eseguiti a una distanza di almeno 3 mesi durante i primi 6 mesi dall'esordio della malattia. È un'artrite simmetrica, che colpisce in particolar modo le piccole articolazioni di mani e piedi. Ha una predilezione per le ragazze in età adolescenziale. Un terzo dei pazienti sviluppa i caratteristici noduli reumatoidi entro il primo anno dall'esordio. Il decorso della malattia è del tutto analogo a quello dell'artrite reumatoide dell'adulto [1], [2], con la differenza che in questo caso il processo infiammatorio colpisce un apparato osteo-articolare ancora in accrescimento.

L'AIG poliarticolare FR-negativa, invece, è un sottotipo è meno definito e forse il più eterogeneo [1], [2]; si possono sostanzialmente definire tre distinti quadri di presentazione. Il primo è molto simile alla forma oligoarticolare, fatta eccezione per il numero di articolazioni coinvolte: artrite asimmetrica, precoce età di esordio, predominanza per il sesso femminile, positività degli ANA e rischio di iridociclite cronica. Il secondo si avvicina di più alle forme di artrite reumatoide FR-negative dell'adulto, caratterizzato da artrite simmetrica di grandi e piccole articolazioni che esordisce in età scolare, ANA negativa, con decorso variabile. Infine, il terzo gruppo, conosciuto come sinovite secca, è caratterizzato da rigidità e contratture articolari, è poco responsiva al trattamento e ha spesso un carattere distruttivo.

#### ARTRITE PSORIASICA

L'artrite psorica, come si evince dalla stessa denominazione, si manifesta con artrite e psoriasi, o può essere diagnosticata quando l'artrite si associa ad almeno due dei seguenti elementi clinici: dattilite, pitting ungueale o onicolisi, parente di primo grado affetto da psoriasi. Questo sottotipo non rappresenta un'entità ben definite. Spesso il quadro clinico è simile a quello della forma oligoarticolare fatta eccezione per la maggior frequenza di dattilite e per l'interessamento di grandi e piccole articolazioni [2].

#### ENTESITE-ARTRITE (ERA)

L'entesite-artrite si manifesta quando artrite ed entesite coesistono, oppure quando l'artrite si associa ad almeno due delle seguenti: storia di artrite delle articolazioni sacroiliache o/o dolore lombosacrale di natura infiammatoria, HLA-B27 positivo, esordio dell'artrite in un maschio con più di 6 anni [1], uveite anteriore acuta(sintomatica), storia di spondilite anchilosante, parente di primo grado affetto da artrite-entesite, sacroileite associata a malattie infiammatorie dell'intestino, sindrome di Reiter o uveite anteriore acuta.

L'artrite interessa soprattutto le estremità e le anche, spesso anche all'esordio. Il decorso è in genere favorevole, la malattia è moderata e spesso va in remissione. In una parte dei pazienti però può progredire interessando le articolazioni sacroiliache e vertebrali, configurando il quadro della spondilite anchilosante.

## ARTRITE INDIFFERENZIATA

Quest'ultimo gruppo include tutte le forme di artrite che non soddisfano i criteri di nessuna categoria descritta (spesso per la presenza di un fattore di esclusione) o che soddisfano i criteri di due o più delle categorie sopra citate.

### 1.5 Diagnosi

La diagnosi di AIG rimane ad oggi di esclusione ed essenzialmente basata sulla clinica. Ogni bambino che presenti segni o sintomi compatibili con la malattia dovrà essere valutato con attenzione attraverso un'attenta raccolta dell'anamnesi familiare e personale, focalizzata sulla ricerca di recenti eventi patologici (come traumi, faringiti e infezioni gastrointestinali) e sui sintomi, e un esame obiettivo completo. Andranno approfonditi caratteristiche, sede e intensità del dolore, risposta alla terapia antidolorifica, presenza e durata di rigidità articolare mattutina. L'esame obiettivo articolare dovrà essere svolto su tutte le articolazioni andando a indagare i segni tipici dell'infiammazione: *tumor*, *rubror*, *dolor*, *calor* e *functio lesa* e lo stesso esame articolare andrà ripetuto ad ogni visita di follow-up.

Una artrite viene definita attiva in caso di tumefazione articolare oppure in caso si presentino dolore e limitazione funzionale.

Al termine dell'esame obiettivo il medico può dare un punteggio globale dell'attività della malattia su una scala analogica visiva (VAS: visual analog scale) che va da 0 (nessuna

attività di malattia) a 10 (attività massima), nominato physician global assessment (PGA o MD global).

Grande importanza hanno anche i Parent and Child Reported Outcomes (PCROs) grazie ai quali è possibile valutare la percezione di malattia da parte del bambino e della famiglia, oltre che l'efficacia di un eventuale intervento terapeutico. Inoltre, quando i genitori e il bambino vengono coinvolti nelle decisioni terapeutiche si ha la maggiore aderenza al trattamento [23]. All'interno dei PCROs, recentemente ha acquisito sempre maggiore importanza il JAMAR (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report), che valuta in modo quantitativo funzione articolare, dolore, attività di malattia, benessere e qualità di vita, associate alla descrizione dei sintomi articolari ed extra articolari, rigidità mattutina, stato e decorso della malattia, terapia e compliance, problemi a scuola e soddisfazione dell'andamento della malattia: il JAMAR può essere compilato da genitori di bambini dai 2 ai 18 anni, oppure auto-compilato dallo stesso paziente dai 7 anni in poi [24].

Per quanto concerne la diagnosi strumentale, in passato la radiografia era ovviamente il metodo di imaging più utilizzato per valutare la presenza e l'andamento di una artrite, nonostante questa tecnica presenti scarsa sensibilità nel rilevamento dei segni di artrite attiva. Ad oggi, invece, grande importanza hanno assunto tecniche come la Risonanza Magnetica (RM) e soprattutto l'ecografia, che permettono di visualizzare segni precoci di infiammazione a carico della sinovia, della cartilagine e dell'osso, e rappresentano le metodiche di elezione per valutare l'attività di malattia.

La radiografia convenzionale rimane il gold standard per dimostrare il danno strutturale a carico delle articolazioni e per evidenziare eventuali anomalie ossee caratteristiche, come il difetto di crescita e maturazione. Inoltre, nonostante nel pensiero comune l'artrite idiopatica giovanile sia considerata una malattia poco distruttiva se paragonata a malattie

dell'adulto come l'artrite reumatoide, alcuni studi hanno dimostrato un importante danno articolare nei bambini con artrite cronica, con rilevazione all'RX, in più della metà dei casi, di un assottigliamento dello spazio articolare ed erosioni diffuse [25]. La RM è la tecnica ideale per studiare contemporaneamente tutte le strutture coinvolte nelle patologie articolari, ed è superiore alle altre metodiche nello studio dell'articolazione temporo-mandibolare, dell'anca, della sacro-iliaca e delle vertebrali. Il principale vantaggio è la possibilità di uno studio diretto della membrana sinoviale mediante contrasto. Lo svantaggio è rappresentato dalla necessità di praticare un'anestesia nei pazienti più piccoli e nel rischio di sovrastimare alcune alterazioni che non abbiano poi un corrispettivo clinico. L'ecografia presenta diversi vantaggi importanti, inclusa la non invasività della tecnica, la rapidità di svolgimento, il basso costo, la possibilità di valutare più articolazioni contemporaneamente, la ripetibilità, la sicurezza e la buona compliance da parte dei pazienti. Nonostante rimanga la tecnica di imaging maggiormente operatore-dipendente, essa permette la diagnosi di sinovite e delle anomalie ad essa associate, soprattutto mediante il Color-Doppler, che evidenzia una aumentata vascolarizzazione sinoviale.

È necessario tenere presente che la valutazione tramite imaging delle articolazioni in età pediatrica risulta particolarmente complessa in quanto inficiata dalle caratteristiche tipiche dell'osso in accrescimento. Difatti, durante lo sviluppo lo spessore della cartilagine articolare varia sulla base dell'età, così come l'ossificazione, che procede gradualmente con la crescita del bambino, mentre nei bambini affetti artrite cronica si riscontra il blocco della crescita e della maturazione ossea.

Dal punto di vista laboratoristico, pochi biomarcatori sono utilizzati routinariamente per porre diagnosi di AIG, in particolare il Fattore Reumatoide e gli anticorpi anti-nucleo. Il Fattore Reumatoide (FR) è un immunoglobulina, nella maggior parte dei casi una IgM, che lega la porzione costante Fc delle IgG, e gli anticorpi anti-nucleo (ANA), sono un gruppo di

autoanticorpi, soprattutto di classe G, rivolti contro gli acidi nucleici e le varie proteine nucleari.

Il dosaggio del Fattore Reumatoide viene effettuato per distinguere le forme poliarticolari in FR-positiva e FR-negativa. Gli ANA, considerati positivi se presentano un titolo superiore a 1:160, sono fortemente associati allo sviluppo di uveite cronica anteriore e vengono usati per impostare la frequenza dei controlli oftalmologici [26]. Entro i primi 6 mesi dall'esordio, la determinazione di questi valori dovrebbe essere effettuata per due volte a distanza di almeno tre mesi l'una dall'altra. Il follow-up oculistico nei bambini con AIG è estremamente importante in quanto le manifestazioni cliniche precoci di uveite nei pazienti con AIG sono spesso scarse e tale condizione può evolvere ed esitare in un deficit visivo permanente, per cui l'identificazione dei bambini a rischio è cruciale. Le linee guida attuali raccomandano, sulla base della categoria ILAR, la positività/negatività degli ANA, l'età di insorgenza e la durata della malattia, uno screening ad intervalli tra i 3 e i 12 mesi con lampada a fessura, per l'analisi della camera anteriore dell'occhio [26].

## **2 Trattamento dell'Artrite Idiopatica Giovanile**

Per la cura del paziente affetto da AIG esistono al giorno d'oggi numerose opzioni terapeutiche, dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) ai corticosteroidi ad uso sistemico o intra-articolare, ai disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), che si suddividono nei DMARDs tradizionali, definiti sintetici, e i DMARDs biologici, introdotti nella pratica clinica all'inizio del nuovo millennio. Sebbene esistano delle linee guida per il trattamento dell'AIG, l'approccio terapeutico a questa malattia non è standardizzato e le linee guida esistenti non sono state validate in maniera prospettica, accettate internazionalmente ed implementate in maniera diffusa e sistematica. In conseguenza di questo, le scelte terapeutiche per il trattamento dei singoli pazienti sono molto variabili tra reumatologi pediatri operanti in centri o in paesi differenti e spesso legate all'esperienza clinica.

### **2.1 Terapie non biologiche**

#### **2.1.1 Terapia fisica**

La fisioterapia e la terapia occupazionale sono importanti componenti dell'approccio terapeutico ad ogni paziente con AIG. La terapia fisica nei bambini con artrite dovrebbe essere effettuata da un fisioterapista specializzato in pediatria e con esperienza nel trattamento di AIG. Obiettivo della terapia fisica è mantenere o ristabilire il più possibile la funzionalità articolare, fino a raggiungere un normale pattern di mobilità. Grazie al progresso farmacologico e al precoce controllo della malattia, la frequenza di disabilità funzionale severa e deformità articolari è però attualmente bassa.



### **2.1.2 Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)**

I FANS vengono utilizzati nel trattamento di primo livello dell'AIG. Il principale meccanismo d'azione dei FANS è rappresentato dall'inibizione della cicloossigenasi, che determina l'arresto della conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine, trombossano e prostaciclina. Poiché agiscono sugli stadi terminali della cascata infiammatoria, il loro effetto si manifesta di solito in tempi rapidi. Essi non sono ritenuti in grado di influenzare la storia naturale del processo patologico; tuttavia, vengono utilizzati per trattare il dolore, la rigidità e la febbre associata alla forma sistemica. Sono pochi i FANS che sono stati approvati per uso pediatrico: tra questi, il Naprossene, l'Ibuprofene e l'Indometacina sono quelli prescritti più comunemente. Si tratta di farmaci in genere ben tollerati, con effetti collaterali meno frequenti rispetto all'età adulta, e raramente gravi: i principali sono rappresentati da sintomi gastrointestinali, a causa dei quali è raccomandato ai pazienti l'uso del farmaco dopo assunzione di cibo.

### **2.1.3 Steroidi intra-articolari**

Una procedura fondamentale nel trattamento delle artriti croniche è costituita dall'iniezione intra-articolare di corticosteroidi, secondaria all'aspirazione di liquido sinoviale laddove sia presente un versamento articolare abbondante. Essa ha lo scopo di introdurre il farmaco direttamente nello spazio sinoviale e quindi di favorirne un'azione diretta sul processo infiammatorio articolare. Le indicazioni principali sono rappresentate dalla presenza di severo dolore articolare o abbondante versamento con eccessiva distensione della capsula articolare e dallo sviluppo di deficit funzionali o deformità articolari nel contesto di una sinovite persistentemente attiva. L'iniezione locale di corticosteroidi è oggi considerata il trattamento d'elezione nei bambini con una o comunque poche articolazioni interessate, soprattutto se grandi, che presentano una o più delle indicazioni sopra citate e

non hanno risposto favorevolmente al trattamento con FANS o con altre terapie sistemiche. Questa manovra terapeutica può prevenire alcune importanti anomalie muscolo-scheletriche come contratture in flessione, deformità in valgismo e discrepanze nella lunghezza delle gambe. Inoltre, il trattamento infiltrativo si è dimostrato utile per facilitare la sospensione di una terapia orale, trattare le cisti di Baker e migliorare la tenosinovite [27]. Per la terapia intra-articolare devono essere preferibilmente impiegati cortisonici a lunga durata d'azione e assorbiti in minima parte per via sistemica. I possibili effetti collaterali sono essenzialmente locali e sono rappresentati dallo sviluppo di calcificazioni endoarticolari oppure, in caso di fuoriuscita del farmaco dallo spazio articolare, dallo sviluppo di aree di atrofia cutanea che spesso si attenuano o si risolvono in 1-2 anni. Il rischio di necrosi ossea avascolare è controverso e si ritiene sia prevalentemente confinato all'articolazione dell'anca.

#### **2.1.4 Corticosteroidi sistemici**

L'uso dei corticosteroidi sistemici è riservato nella pratica clinica al trattamento delle manifestazioni extra articolari dell'artrite sistemica, come la febbre alta non responsiva a somministrazione di FANS, l'anemia severa, la miocardite o pericardite, e la Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS): la somministrazione di boli di metil-prednisolone endovena al dosaggio di 10-30 mg/Kg/die (massimo 1 grammo) per uno-tre giorni consecutivi determina, nella maggior parte dei casi, una regressione dei disturbi. Tuttavia, l'effetto ha di solito breve durata, il che rende necessario continuare con la terapia orale con prednisone (1-2 mg/kg/die), riducendo gradualmente il dosaggio nelle settimane successive. Negli altri sottotipi di artrite, i corticosteroidi somministrati per lunghi periodi andrebbero utilizzati selettivamente in quanto i potenziali effetti tossici, come l'arresto o il ritardo di crescita, potrebbero superare i benefici sulla malattia articolare. Un breve ciclo di prednisone può

essere considerato per alleviare il dolore e la rigidità in pazienti con severa poliartrite refrattaria ad altre terapie o in attesa dell'effetto terapeutico di un farmaco di seconda linea o di un biologico recentemente iniziato, o nei casi coinvolgimento di particolari articolazioni (temporo-mandibolare, rachide, anca). Nei bambini in terapia a lungo termine con corticosteroidi sistemici bisogna associare un supplemento orale di calcio e vitamina D, per prevenire l'osteoporosi secondaria.

Non ci sono evidenze, ad oggi, che i corticosteroidi sistemici vadano a modificare la storia naturale della malattia.

### **2.1.5 Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs)**

La categoria di farmaci denominati DMARDs sintetici include agenti terapeutici che non sono in grado di produrre un effetto analgesico o antiinfiammatorio immediato, ma che possono svolgere un effetto favorevole dopo alcune settimane o qualche mese di trattamento. Nell'AIG, alcuni di questi farmaci (soprattutto il methotrexate) si sono dimostrati potenzialmente capaci di modificare la storia naturale della malattia e quindi di bloccare, o quantomeno rallentare, la progressione del danno a carico delle strutture ossee e cartilaginee delle articolazioni.

Il methotrexate (MTX) è il farmaco oggi più utilizzato nel trattamento delle forme severe di AIG che non rispondono ad un adeguato ciclo terapeutico con FANS. Si tratta di un analogo strutturale dell'acido folico che si lega, inattivandola, alla diidrofolato-reduttasi, interferendo con la sintesi di costituenti essenziali del DNA cellulare. Nell'AIG il MTX viene generalmente prescritto al dosaggio iniziale di 10-15 mg/m<sup>2</sup> in una sola somministrazione settimanale. Può essere assunto per via orale oppure per via parenterale (sottocutanea o intramuscolare). Alle dosi convenzionali non sembrano esservi differenze nell'efficacia e

nella tollerabilità fra la somministrazione orale e quella parenterale [28], tuttavia si dibatte sulla maggiore tollerabilità [29] ed efficacia della via sottocutanea rispetto a quella orale.

Gli effetti tossici più comuni sono quelli a carico dell'apparato gastro-intestinale e sono rappresentati da nausea, vomito, diarrea e stomatite. In alcuni pazienti possono comparire lievi alterazioni affettive o cognitive che regrediscono con la sospensione del farmaco o la riduzione della posologia. Un altro effetto collaterale frequente è l'elevazione delle transaminasi epatiche, che in genere regredisce spontaneamente o dopo la sospensione del farmaco e spesso non ricompare dopo la ripresa del trattamento a posologia ridotta. Lo sviluppo di alterazioni ematologiche (leucopenia o piastrinopenia) è raro e di solito regredisce dopo l'interruzione del trattamento. L'associazione di acido folico (1 mg/die) e folinico (25-50% della dose di MTX a distanza di 24 ore) può consentire di ridurre i più comuni effetti tossici del MTX senza influenzarne l'efficacia. Un effetto secondario raro ma temibile è lo sviluppo di una polmonite interstiziale, che si ritiene secondaria ad un fenomeno di ipersensibilità. Un problema tuttora aperto è costituito dal potenziale rischio epatotossico a lungo termine del MTX, tuttavia studi biotipici epatici svolti in bambini con AIG trattati con MTX per molti anni non hanno mostrato lo sviluppo di lesioni epatiche significative, ridimensionando considerevolmente le preoccupazioni che erano sorte in passato circa questo possibile effetto iatrogeno.

La Leflunomide ha efficacia e profilo di sicurezza simile a quello del MTX e rappresenta, quindi, un'opzione alternativa nei pazienti che non rispondono al trattamento o che risultano intolleranti alla terapia [30]. L'utilizzo di questo farmaco in età pediatrica è però piuttosto raro. L'effetto teratogeno della molecola obbliga ad escludere una gravidanza in corso nelle giovani ragazze in età fertile prima di iniziare il trattamento e ad intraprendere una accurata terapia contraccettiva. Un'altra preoccupazione sull'utilizzo del farmaco in età pediatrica deriva dalla lunga emivita delle sue componenti.

La ciclosporina A (CSA) è un peptide ciclico di origine fungina che possiede importanti effetti sul sistema immunitario. Viene comunemente utilizzata nell'AIG, anche se non esistono studi controllati che ne abbiano dimostrato l'efficacia, e costituisce ancora oggi il trattamento d'elezione della sindrome da attivazione macrofagica in associazione allo steroide [31]. Viene generalmente utilizzata al dosaggio di 3-5 mg/kg/die per os in due somministrazioni giornaliere.

Il principale effetto collaterale della CSA è la nefrotossicità: per questo motivo, è necessario monitorare periodicamente i livelli di creatinina nei pazienti trattati. Un altro effetto collaterale della CSA è l'epatotossicità, che si manifesta in genere con segni di colestasi oppure con lieve aumento delle transaminasi. I sintomi a carico del sistema nervoso centrale sono infrequenti ai dosaggi impiegati nell'AIG e consistono in sensazione di bruciore o parestesie o depressione. La CSA può determinare, anche indipendentemente dalla nefropatia, ipertensione arteriosa, la cui patogenesi non è chiara; si tratta di un evento non raro che richiede un attento monitoraggio, ma rende di rado necessario un trattamento antipertensivo o la sospensione del farmaco. Nel 20-35% dei pazienti si osserva ipertricosi. Un altro effetto indesiderato è l'iperplasia gengivale, secondaria ad un aumento del numero e dell'attività di sintesi di collagene dei fibroblasti. La CSA è spesso associata ad aumento dei livelli dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, verosimilmente legato all'induzione di un'attivazione osteoblastica. Sebbene la CSA non sia ritenuta un agente carcinogeno, sono riportati casi di sviluppo di linfoma B, spesso EBV-correlato, e neoplasie cutanee [32], [33].

La sulfasalazina (SSZ) è costituita da un analogo dell'acido 5-aminosalicilico legato con un ponte azotato alla sulfapiridina, un sulfamidico. La sulfasalazina è divenuta il farmaco di prima scelta nel trattamento delle malattie infiammatorie dell'intestino e viene utilizzata anche nelle artriti croniche, in particolare nelle spondiloartropatie. Gli effetti collaterali gastrointestinali (nausea, vomito, dispepsia) sono frequenti, ma possono essere limitati

aumentando gradualmente la dose e, generalmente, si attenuano dopo 2-3 mesi di assunzione. Nell' 1-5% dei pazienti possono comparire rash cutanei. Altre possibili complicanze sono rappresentate da ulcerazioni orali, sindrome di Stevens-Johnson, leucopenia e neutropenia. Quest'ultima si verifica più spesso nei primi 6 mesi di trattamento e si tratta di una complicanza potenzialmente pericolosa in quanto sono stati descritti casi occasionali di agranulocitosi fatale. Le attuali linee guida ne raccomandano l'uso soltanto nella forma di entesite-artrite, ma non nelle altre categorie di AIG, Inoltre essa è controindicata nella forma sistemica a causa della marcata severità degli effetti collaterali osservati in bambini appartenenti alla categoria. Il dosaggio consigliato nel bambino è di 40-60 mg/kg/die suddivisi in 3 somministrazioni giornaliere, generalmente assunte a stomaco pieno. Il trattamento viene in genere iniziato ad un dosaggio inferiore (10-15 mg/kg/die), e aumentato nell'arco di 2-4 settimane sino a raggiungere il livello di mantenimento.

## **2.2 Terapie biologiche nell'artrite idiopatica giovanile**

Nell'ultima decade, vi sono stati importanti progressi nel trattamento dell'AIG grazie all'introduzione dei farmaci biologici, che si dividono in diverse categorie a seconda della molecola target sulla quale agiscono al fine di controllare il processo infiammatorio.

### **2.2.1 Antagonisti del tumor necrosis factor**

La creazione degli antagonisti del tumor necrosis factor (TNF) è stata dettata dalla dimostrazione del ruolo centrale svolto da questa citochina nella genesi della flogosi e del danno articolare e dalla caratterizzazione della sua struttura e delle sue interazioni recettoriali [34]. Il TNF svolge un ruolo centrale nell'infiammazione sinoviale e la sua neutralizzazione ha rappresentato uno dei progressi più importanti nella terapia delle artriti croniche dell'adulto e del bambino. Sono stati prodotti tre diversi composti capaci di legarsi

saldamente al TNF- $\alpha$  e di antagonizzarne le molteplici azioni biologiche: etanercept, infliximab e adalimumab. Si tratta di molecole largamente differenti nella composizione biochimica e nelle modalità di sintesi che inibiscono l'azione della citochina attraverso due diversi approcci: l'etanercept è un analogo recettoriale, che si lega al TNF- $\alpha$  circolante e ne impedisce il legame con i recettori di membrana; l'infliximab e l'adalimumab sono anticorpi monoclonali, il primo chimerico e il secondo umanizzato, capaci di bloccare sia il TNF- $\alpha$  circolante sia quello di membrana.

Sebbene i tre farmaci siano considerati sostanzialmente equivalenti in termini di efficacia e di tollerabilità, nel loro impiego clinico occorre tener presente alcune differenze importanti. Poiché l'infliximab è una molecola chimerica (per il 75% umana e per il 25% murina), la sua somministrazione a lungo termine può determinare la produzione di anticorpi antifarmaco che possono ridurre l'efficacia e associarsi a un'aumentata incidenza di reazioni idiosincrasiche: per questo motivo è necessario prescrivere la contemporanea assunzione di un immunosoppressore, solitamente il methotrexate. Nel caso ci si orienti verso una monoterapia è quindi preferibile utilizzare l'etanercept oppure l'adalimumab; quest'ultimo è un anticorpo monoclonale come l'infliximab, ma è interamente umanizzato. Esistono, inoltre, notevoli differenze nel protocollo terapeutico: l'etanercept e l'adalimumab vengono somministrati per via sottocutanea, rispettivamente due volte alla settimana e ogni due settimane, mentre l'infliximab viene infuso, nella fase di mantenimento, una volta ogni due mesi per via endovenosa. La più lunga emivita degli anticorpi monoclonali può rappresentare un vantaggio nel controllo della malattia e, consentendo una minore frequenza somministrazioni, facilitare la compliance terapeutica nel bambino; d'altro canto, può rendere più problematico il monitoraggio della tossicità.

All'epoca dell'introduzione degli antagonisti del TNF nella terapia delle artriti croniche gli effetti collaterali più temuti erano rappresentati dalle infezioni e dalla possibile insorgenza di tumori. Oggi un'ampia letteratura, soprattutto nell'adulto, ma anche nel bambino, ha mostrato una bassa incidenza di infezioni e, almeno fino a oggi, nessuna chiara evidenza di aumentato rischio di neoplasie. Saranno però solo i risultati provenienti dagli attuali registri di farmacovigilanza nell'ambito dell'AIG a chiarire il reale rischio di eventi avversi legati ai farmaci biologici. Tra le infezioni, deve essere posta particolare attenzione a quelle secondarie a patogeni intracellulari e, in particolare, alla tubercolosi. La terapia con anti-TNF si associa, infatti, a un rischio di riattivazione tubercolare. Per questo motivo, tutti i pazienti candidati a ricevere questi farmaci devono essere sottoposti a un accurato screening per la tubercolosi prima di iniziare la terapia ed è necessario condurre un attento monitoraggio per tutta la sua durata. Non esistono attualmente linee guida relative alle procedure vaccinali consentite nei pazienti in trattamento con antagonisti del TNF ma sono ritenuti comunque controindicati i vaccini costituiti da microorganismi vivi e attenuati.

### **2.2.2 Antagonisti dell'interleuchina 1.**

Numerosi studi hanno dimostrato che l'interleuchina-1 (IL-1) è un mediatore chiave della flogosi e del danno articolare nelle artriti croniche ed è uno degli elementi patogenetici fondamentali dei sintomi sistemici della AIG sistemica. L'azione proinfiammatoria dell'IL-1 è contrastata da un inibitore naturale, che, quando presente in eccesso, impedisce il legame della citochina con il suo recettore e, conseguentemente, la trasduzione del segnale alle cellule effettrici. L'anakinra è una forma ricombinante dell'antagonista recettoriale umano, che, analogamente a quest'ultimo, frena, con effetto terapeutico, le attività biologiche dell'IL-1 attraverso l'inibizione competitiva della sua interazione recettoriale. L'effetto collaterale principale dell'anakinra è rappresentato da dolore urente, spesso accompagnato da reazioni



eritematose, nel sito di iniezione. Le reazioni locali rendono spesso problematica la somministrazione continuativa di questo trattamento che richiede l'esecuzione di iniezioni sottocutanee quotidiane. Negli ultimi anni, la ricerca farmacologica ha messo a punto nuove molecole capaci di antagonizzare l'IL-1 analogamente all'anakinra ma dotate di una emivita molto più lunga e quindi somministrabili ad intervalli più prolungati. Un primo esempio è rappresentato dal rilonacept, una proteina di fusione a lunga durata d'azione prodotta con la tecnologia "cytokine Trap" e dotata di una elevata affinità per l'IL-1. Questo farmaco, somministrato per via sottocutanea con cadenza settimanale, si è dimostrato notevolmente efficace nelle criopirinopatie. Una seconda molecola è il canakinumab, un anticorpo monoclonale interamente umano somministrato per via sottocutanea, capace di neutralizzare efficacemente le attività biologiche dell'IL-1. La disponibilità di questi farmaci somministrabili a intervalli di una o più settimane, offre ai pazienti affetti da malattie IL-1-mediate una miglior qualità di vita, a fronte, tuttavia, di maggiori rischi legati al fatto che il farmaco persiste in circolo più a lungo rispetto all'anakinra [35].

### **2.2.3 Antagonisti dell'interleuchina 6**

Numerosi studi hanno rivelato che l'azione degli antagonisti del TNF è meno soddisfacente nel sottogruppo di pazienti con AIG ad esordio sistemico. Ciò è con ogni probabilità secondario al peculiare profilo citochinico di questa malattia, nella quale si ritiene che il ruolo patogenetico svolto dall'IL-1 e dall'IL-6 sia preponderante rispetto a quello del TNF [36]. L'IL-6 è una citochina pleiotropica, che si ritiene implicata nell'induzione della febbre e della sintesi di varie proteine di fase acuta e nello sviluppo delle principali complicanze dell'AIG sistemica, come il rallentamento della crescita, l'osteoporosi e l'anemia, attraverso la sua azione sui recettori solubili e di membrana.

Il farmaco più utilizzato è rappresentato da tocilizumab, un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato, capace di inibire competitivamente il legame di IL-6 con i propri recettori con conseguente arresto di trasduzione del segnale infiammatorio con effetto clinicamente caratterizzato da rapida risoluzione della febbre e della sintomatologia articolare e rapida normalizzazione degli indicatori bioumorali di flogosi. Tra effetti indesiderati si riportano reazioni anafilattiche, emorragia intestinale, bronchite e gastroenterite [37].

#### **2.2.4 Anti-linfocita T**

Come è noto, i T-linfociti richiedono almeno due diversi segnali per raggiungere la piena attivazione: il primo si genera dopo la presentazione da parte delle cellule che presentano l'antigene (APC) del peptide processato e complessato con un particolare antigene HLA al T-cell receptor; il secondo è cosiddetto segnale co-stimolatorio, che viene fornito dal legame tra il recettore CD28 presente sui linfociti T e il recettore CD80/86(B7-1 o B7-2) presente sulla superficie delle APC. Il CTLA4 è un secondo recettore che si lega sia al CD80 sia al CD86 con affinità da 500 a 2500 volte maggiore rispetto al CD28. Il CTLA4-Ig o abatacept appartiene a una classe di farmaci che agiscono a monte della cascata citochinica, sopprimendo l'attivazione dei T-linfociti. La congiunzione dell'abatacept con le molecole CD80/86 previene la loro interazione con il recettore CD28, e quindi blocca il secondo segnale necessario per l'attivazione dei T-linfociti.

L'abatacept è una proteina solubile composta dalla porzione extra-cellulare del CTLA4 umano e da un frammento della regione Fc di una IgG1 umana. La modulazione artificiale della risposta immunitaria generata dall'azione di questo farmaco appare molto interessante in quanto consente, almeno teoricamente, di evitare la tossicità associata alla lisi cellulare

aspecifica, poiché interferisce soltanto con le cellule T che hanno ricevuto lo stimolo di attivazione.

### **3 Iniezione intra-articolare di corticosteroidi (IAC) nel trattamento dei pazienti con Artrite Idiopatica Giovanile.**

L'azione antiflogistica dei corticosteroidi si esplica attraverso l'interazione con recettori intracellulari che producono modifiche nella trascrizione genica. La conseguenza dell'inibizione dei fattori di trascrizione, a livello articolare, è l'inibizione dei fattori coinvolti nella produzione di COX-2, (e successivamente prostaglandine), citochine (come le interleuchine), metalloproteasi (es. collagenasi) e ossido nitrico, tutti fattori che risultano alterati in presenza di flogosi. Altri effetti antiinfiammatori sono il ridotto afflusso e la diminuzione dell'attività dei leucociti e la riduzione della chemiotassi di neutrofilo e macrofagi. Il tutto si traduce in una riduzione del processo infiammatorio in toto, con riduzione del dolore e il gonfiore.

Le IAC possono sia essere utilizzate come terapia locale in aggiunta alla terapia sistemica oppure, al contrario, possono essere usate in monoterapia nei pazienti che non tollerano trattamenti sistemici. Va sottolineato che le IAC possono essere eseguite non solo in tutte le articolazioni diartrodiali ma anche nelle borse e nelle guaine tendinee ad esse adiacenti, sempre con lo scopo di ridurre la flogosi. In caso di versamento articolare, è opportuno aspirare l'essudato sinoviale contenuto nella borsa infiammata e successivamente portare a termine l'infiltrazione con lo steroide nella sede colpita. È comunque sempre buona norma, in caso di dubbia diagnosi o di sospetta sepsi, eseguire una artrocentesi e inviare in laboratorio il liquido sinoviale per l'effettuazione di un esame chimico fisico e colturale prima di eseguire l'infiltrazione. Il beneficio che il paziente può trarre da questo tipo di terapia si instaura mediamente 48 ore dopo l'esecuzione dell'infiltrazione e il massimo beneficio si ha generalmente nelle prime 4 settimane.

### 3.1 Tipi di preparati utilizzati

Esistono diversi preparati steroidei che possono essere utilizzati in sede intra-articolare. Si distinguono fondamentalmente due grandi classi: quelli ad azione rapida e i cristallizzati a lento rilascio. Tra i primi i principali sono l'*idrocortisone*, con potenza relativa pari a 1 (con rapida comparsa d'effetto ma anche molto breve durata d'azione) e il *betametasone*, dalla potenza relativa pari a 25, effetto rapido e durata d'azione medio-prolungata.

Tra i secondi si distinguono tre molecole: *metilprednisolone acetato* (in commercio anche insieme con lidocaina), con potenza relativa 5, comparsa dell'effetto moderata (48 ore), e durata dell'azione medio-prolungata; *triamcinolone acetonide*, con potenza relativa di 5, comparsa dell'effetto moderata (48 ore) e durata d'azione prolungata; *triamcinolone esacetonide*, con potenza relativa di 5, comparsa di effetto moderata (48 ore) e durata d'azione molto prolungata.

Tutti gli agenti con potenze relative e durata di effetto sono riportati nelle tabelle 3.1 e 3.2.

	Relativa potenza anti-infiammatoria	Durata d'azione (emivita in ore)	Capacità ritenzione di sodio
<b>Idrocortisone</b>	1	Breve (8-12)	2
<b>Cortisone</b>	0,8	Breve (8-12)	0,8
<b>Prednisone</b>	4	Intermedia (12-35)	0,8
<b>Prednisolone</b>	4	Intermedia (12-35)	0,8
<b>Metilprednisolone</b>	5	Intermedia (12-35)	0,5
<b>Triamcinolone</b>	5	Intermedia (12-35)	0
<b>Betametasone</b>	25	Lunga (36-72)	0
<b>Dexametasone</b>	25	Lunga (36-72)	0

Tabella 3.2 Cortisonici ad uso infiltrativo [38]			
Tipo di preparazione	Molecola	Comparsa dell'effetto	Durata dell'effetto
IDROSOLUBILI, ad azione rapida	Idrocortisone	Rapida	Molto breve
	Betametasona	Rapida	Prolungata
CRISTALLIZZATI, a lento rilascio	Metilprednisolone Acetato	Moderata	Medio-prolungata
	Triamcinolone Acetonide	Moderata	Prolungata
	Triamcinolone Esacetoneide	Moderata	Molto prolungata

### 3.2 Scelta della preparazione del corticosteroide

È ben noto che la durata della risposta agli IAC dipende dal corticosteroide utilizzato ed in particolare i preparati meno solubili forniscono una durata di risposta più lunga. Il triamcinolone esacetoneide (TH), l'agente meno solubile, è universalmente riconosciuto tra i reumatologi pediatrici come il farmaco di scelta nel caso di IAC nell'AIG. Nei precedenti studi comparativi, TH ha dimostrato di essere superiore sia al betametasona che al metilprednisolone [39], [40]. Si presume che TH potrebbe anche essere più vantaggioso rispetto triamcinolone acetoneide (TA). I due composti differiscono l'uno dall'altro per una catena laterale che dà al TH una solubilità molto inferiore al TA. Recentemente, uno studio controllato randomizzato confrontando TH e TA, utilizzati a dosi simili nell'oligoartrite, ha trovato un significativo tasso di risposta maggiore nel gruppo TH a 6 mesi (81,4% contro 53,3%;  $p < 0,001$ ) e dopo 2 anni di follow-up (60% contro 33,3%;  $p < 0,002$ ) [41]. Poiché alcuni studi farmacocinetici hanno dimostrato che l'effetto biologico della TA è equivalente a quello della TH se utilizzato a doppia dose [42], lo stesso gruppo di ricercatori ha confrontato l'efficacia di TA, somministrata al doppio della dose di TH, iniettando simmetricamente con i 2 diversi composti. Per test di log-rank, la probabilità di ottenere la remissione era più alta nelle articolazioni iniettate con TH rispetto a quelle iniettate con TA (80% contro 47,5% a 12

mesi e 63,6% contro 32,4% a 24 mesi;  $p < 0,003$ ). Questi risultati hanno portato gli autori a concludere che TH rimane più efficace di TA anche quando quest'ultimo farmaco è somministrato a dosi più elevate [43]. Risultati simili sono stati ottenuti da Eberhard et al. [44], che hanno dimostrato che TH ha indotto un tasso di risposta più prolungato rispetto a TA nelle articolazioni portanti, in particolare le ginocchia.

La scelta dell'agente dipende, pertanto, dall'effetto desiderato e dal tipo di sito da iniettare (Tabella 3). Per una condizione acuta, in cui è richiesto un effetto immediato (es. sindrome del tunnel carpale) è appropriato un agente ad azione rapida e prolungata (betametasone o cristallizzati). Nel caso di una condizione infiammatoria localizzata vicina alla cute (es. epicondilita) o vicino a cuscinetti adiposi (es. fascia plantare) è preferibile utilizzare preparati non cristallizzati in quanto più sicuri, poiché provocano meno facilmente necrosi adipocitica e depigmentazione cutanea. Di fronte a condizioni infiammatorie croniche (es. AIG e artrite reumatoide dell'adulto) si preferiscono steroidi a maggior durata d'azione come i cristallizzati. Anche nell'interessamento di articolazioni medie o grandi (spalla, anca, ginocchio, gomito) si utilizzano più spesso i preparati cristallizzati, che risultano più efficaci e duraturi nel tempo. Al contrario, in caso di piccole articolazioni i cristallizzati possono causare più facilmente necrosi tissutale locale per cui vengono scelti i cristallizzati per flogosi maggiori e gli idrosolubili per flogosi minori.

Tabella 3.3 Scelta di tipo di steroide in base alla condizione patologica da trattare [38]	
Condizione patologica	Tipo di steroide
Acuta, che richiede un effetto immediato	Ad azione rapida e prolungata
Condizione infiammatoria vicina alla cute o vicino ai cuscinetti adiposi	Non cristallizzati
Infiammatorie croniche	Cristallizzati, a lunga durata di azione
Articolazioni medie e grandi	Cristallizzati

Piccole articolazioni	Cristallizzati, per flogosi maggiori; Idrosolubili, per flogosi minori
-----------------------	---

### 3.3 Procedure anestetiche

Poiché le IAC sono dolorose, poter eseguire la procedura senza determinare dolore aumenta il comfort per il paziente e facilita il successo inserimento dello steroide all'interno dell'articolazione. Per ridurre l'ansia e il dolore, la terapia IAC può essere eseguita in anestesia locale, sedazione cosciente o anestesia generale. I bambini più grandi, che sono ritenuti in grado di cooperare, possono essere sottoposti a un'anestesia locale prima dell'inserimento dell'ago. La miscela eutettica di lidocaina/crema di prilocaina 5% (EMLA®) contenente il 2,5% di ogni farmaco ha dimostrato di indurre l'anestesia superficiale quando applicata topicamente sotto occlusione. L'efficacia della crema lidocaina/prilocaine nel ridurre il dolore associato all'iniezione IAC è stata valutata in 31 bambini con AIG programmata per l'iniezione IAC in un ginocchio nel contesto di uno studio randomizzato controllato con placebo. Nessuna differenza significativa è stata trovata nel dolore segnalato dopo l'inserimento di ago o iniezione di steroidi tra il gruppo crema lidocaina/prilocaine e il gruppo placebo [45]. Nonostante i risultati deludenti di questo studio, EMLA® crema rimane ampiamente usata come anestetico locale in molti centri di reumatologia pediatrica. Una recente indagine tra i reumatologi pediatrici in Nord America ha rivelato, in realtà, un'ampia variabilità nei metodi utilizzati per fornire l'anestesia locale, senza standard di cura stabiliti [46]. Sedazione cosciente può essere raggiunta con le benzodiazepine, come midazolam. Questo farmaco ha il vantaggio di indurre un effetto amnesico, ma non ha proprietà analgesiche. Ciò significa che potrebbe essere necessario essere associato a un farmaco oppioide o ketamina, che può avere un impatto negativo sul profilo di sicurezza. Midazolam può essere somministrato per via endovenosa, per via orale o rettale. Il disagio derivante dall'inserimento della cannula endovenosa spesso rende insoddisfacente il primo metodo.



Inoltre, il potenziale rischio di depressione respiratoria associata a questo farmaco rende necessaria la somministrazione in ambiente protetto, ove siano disponibili mezzi adeguati per la rianimazione pediatrica. I percorsi orali o rettali sono più accettati da bambini e famiglie, ma hanno lo svantaggio di un assorbimento irregolare. Uno studio recente ha descritto l'uso di midazolam intranasale [47].

I bambini piccoli e quelli candidati a iniezioni multiple possono necessitare di l'anestesia generale. Con le moderne tecniche di anestesia, la maggior parte dei bambini può essere sottoposta a IAC dopo la somministrazione di un anestetico generale a breve durata d'azione in regime di day hospital.

È stato proposto anche l'uso di una miscela di protossido di azoto e ossigeno per facilitare le procedure dolorose in ambito pediatrico, ivi comprese le IAC [48]. Questo metodo di sedazione procedurale ha il vantaggio di consentire una breve degenza in ospedale ed evitare i rischi associati alla sedazione endovenosa o all'anestesia generale. Tuttavia, richiede un certo grado di cooperazione da parte del paziente e ciò ne limita l'applicabilità nei bambini più piccoli.

### **3.4 Tecnica di iniezione.**

Un'indagine telefonica realizzata tra i pediatri reumatologi nel Regno Unito ha rivelato un'ampia variabilità nella metodica utilizzata per l'esecuzione della IAC [49].

L'aspirazione del liquido sinoviale in eccesso deve essere effettuata per quanto possibile prima dell'iniezione IAC in quanto, in primo luogo, determina un sollievo immediato dei sintomi ed inoltre si presume che aumenti l'efficacia del trattamento riducendo il volume di liquido nel quale si distribuisce il corticosteroide. L'aspirazione completa del liquido sinoviale prima dell'iniezione IAC svolge un ruolo fondamentale nel ridurre il rischio di ricaduta in pazienti adulti con artrite reumatoide [50]. Per aumentare la probabilità di

successo della terapia IAC e ridurre al minimo il rischio di effetti collaterali locali, in particolare l'atrofia sottocutanea, è fondamentale il posizionamento accurato dell'ago all'interno dello spazio articolare. Tuttavia, questo può essere difficile per alcune articolazioni come l'anca, l'articolazione subtalare o l'articolazione temporo-mandibolare. Alcuni studi hanno evidenziato un alto tasso di impreciso posizionamento dell'ago all'interno dello spazio articolare in caso di IAC coinvolgente tali articolazioni in un numero significativo di pazienti adulti con artrite [51]. L'aspirazione del liquido sinoviale prima dell'introduzione del corticosteroide è un metodo che consente di valutare se l'ago è posizionato in sede corretta e perciò garantisce anche un minor rischio di errore.

L'uso di una guida mediante imaging tramite ecografia o fluoroscopia ha guadagnato crescente popolarità negli ultimi anni. L'ecografia è lo strumento più prezioso in quanto non comporta l'esposizione alle radiazioni e può essere utilizzata dagli stessi reumatologi. È stato anche notato che l'esecuzione di artrocentesi e IAC tramite guida ecografica migliora la precisione del Medico anche nelle successive infiltrazioni effettuate senza guida.

### **3.5 Gestione post-iniezione**

È stata riportata un'ampia variabilità tra diversi centri anche per quanto riguarda la gestione del paziente dopo la procedura in termini di riposo post-iniezione, immobilizzazione tramite tutori e regimi fisioterapici [52].

È idea comune che limitare il movimento dell'articolazione diminuisca la clearance del farmaco dallo spazio articolare ma sono diffuse diverse indicazioni relative al periodo di riposo: astensione dal carico per 24 ore, 24 ore di rigoroso riposo a letto, 24 ore di attività leggera o 48 ore di carico con peso minimo.

Per quanto riguarda l'uso di tutori, alcuni terapeuti che non utilizzano affatto tutori, altri li applicano solo per le articolazioni con contratture di flessione e alcuni altri, invece, dopo ogni iniezione.

Anche le indicazioni fisioterapiche post-infiltrazioni variano sensibilmente: alcuni bambini sono stati sottoposti alla fisioterapia entro 48 ore dopo l'iniezione e altri dopo oltre 1-2 settimane o a seconda la disponibilità del fisioterapista.

Alcuni studi [52], [53] hanno confermato che l'utilizzo di tutori è raramente necessario per correggere le contratture, in quanto i benefici sulle stesse sono dovute essenzialmente all'efficacia della IAC. Tuttavia, nei bambini con contratture, deformità valghe o ipotrofia muscolare è consigliato un programma riabilitativo personalizzato e intensivo dopo la IAC.

## **4 Definizione dello stato di malattia nell'artrite idiopatica giovanile**

Una delle caratteristiche più rilevanti per la qualità di vita dei pazienti affetti da Artrite Idiopatica giovanile è il decorso successivo al raggiungimento della completa remissione dalla malattia.

Dai dati emersi dalla letteratura, i bambini che raggiungono la remissione di malattia hanno la probabilità di andare incontro a ricaduta che va dal 33% a sei mesi al 67% a otto anni [54]. Il principale problema legato a questo è che, ad oggi, non è possibile predire precocemente come sarà l'andamento della patologia nel singolo bambino. Questo determina la necessità di individuare marcatori di malattia, clinici o di laboratorio, che permettano di stimare un rischio di ricaduta nel paziente affetto da artrite idiopatica giovanile, e quindi di individuare quei pazienti che beneficeranno di un trattamento più "aggressivo", rispetto a quelli in cui questo non sarà necessario.

### **4.1 Malattia inattiva e remissione**

Ad oggi, i criteri per definire una remissione di malattia nell'AIG, sono quelli stabiliti da Wallace nel 2004: egli si propone di definire dei criteri standardizzati per identificare la malattia inattiva (ID), la remissione in terapia (CRM) e la remissione in assenza di terapia (CR) nella forma oligoarticolare (persistente ed estesa) e nella poliarticolare (RF negativa o positiva). Questa distinzione è fondamentale per stabilire l'andamento e la prognosi della patologia nel singolo paziente [55]. In realtà sarebbe più corretto parlare di malattia clinicamente inattiva (CID), in quanto ad oggi non si dispone di un marcatore di laboratorio che definisca la quiescenza biologica.

Secondo i criteri di Wallace, la malattia inattiva (ID) è definita in presenza di tutti i seguenti criteri:

- Assenza di artrite attiva in tutte le articolazioni.
- Assenza di febbre, rash, sierosite, splenomegalia o linfadenopatia generalizzata, attribuibili alla AIG
- Assenza di uveite attiva
- VES e PCR nei limiti della normalità
- Il miglior giudizio globale possibile del medico su scala visuoanalogica (VAS)

Viene definita remissione in terapia lo stato di malattia inattiva persistente da almeno 6 mesi in presenza di una terapia di fondo e remissione in assenza di terapia la stessa condizione che perdura da almeno un anno senza alcuna terapia di fondo.

Nel 2011 Wallace et al. conducono uno studio prospettico per la validazione dei criteri preliminari per i criteri definiti nel 2004, analizzando l'andamento della malattia nei pazienti arruolati in un trial di fase 3 per l'utilizzo dell'Infliximab nella AIG poliarticolare [56]: da questa analisi deriva la modifica di due criteri, e l'aggiunta di un nuovo criterio.

Le modifiche attuate sono:

- La definizione di uveite attiva, data dal SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) Working Group che definisce uveite anteriore inattiva la presenza di meno di una cellula per campo di un millimetro nella camera anteriore dell'occhio [57].
- La precisazione che un'eventuale elevazione della VES è accettata, purchè non sia attribuibile alla AIG
- Viene aggiunto come nuovo criterio la presenza di rigidità mattutina la cui durata non deve essere superiore ai 15 minuti. L'aggiunta di questo criterio suggerisce che la presenza di una rigidità articolare di breve durata possa rappresentare un esito di malattia mentre una

durata maggiore di 15 minuti è considerata sufficiente da sola per definire una attività di malattia.

Questo studio dimostra l'importanza della validazione prospettica, e sottolinea come i criteri in questione siano in continua evoluzione.

#### **4.2 Attività di malattia: JADAS, minima attività di malattia e ricaduta.**

Non esiste alcuna definizione di ricaduta universalmente accettata, che sia applicabile a tutte le categorie della AIG. Sulla base della letteratura internazionale ad oggi disponibile, possiamo definire una ricaduta come la ricorrenza di sinovite che richieda un trattamento, a perdita di uno o più criteri per la malattia inattiva secondo Wallace, o il peggioramento di almeno tre delle sei variabili stabilite dall'American College of Rheumatology di almeno il 30% in assenza di un concomitante miglioramento di più di una variabile del 30% o maggiore [58].

Come precedentemente accennato, la remissione è da considerarsi l'obiettivo terapeutico nel trattamento dell'AIG. Bisogna però sottolineare che, mentre questo obiettivo è verosimilmente raggiungibile nei bambini con forme oligoarticolari di artrite, risulta invece molto problematico nei bambini con forme a decorso poliarticolare, nelle quali comunque bisogna puntare allo stesso target. Uno stato intermedio di attività di malattia è rappresentato dalla minima attività di malattia (minimal disease activity, MDA).

Poiché pazienti con forme oligoarticolari e poliarticolari di AIG hanno diversa espressione clinica e necessitano di diverse strategie terapeutiche, sono state formulate due distinte definizioni di MDA [59].

Nelle forme oligoarticolari la definizione di attività minima di malattia è basata su due criteri:

- Giudizio globale del medico sull'attività di malattia inferiore o uguale a 2,5
- Assenza di articolazioni tumefatte.

Nelle forme poliarticolari invece i criteri sono tre:

- Giudizio globale del medico sull'attività di malattia inferiore o uguale a 3,4
- Giudizio globale del genitore sull'attività di malattia inferiore o uguale a 2,1
- Numero di articolazioni tumefatte inferiore o uguale a uno

Il giudizio globale del medico viene valutato su una scala VAS dove 0 corrisponde al migliore stato possibile, mentre 10 al peggiore.

In entrambi i casi tutti i criteri devono essere soddisfatti.

Si può notare come il giudizio globale del medico sia dominante nell'inquadramento della MDA, tuttavia, l'inclusione del giudizio globale del genitore per la forma poliarticolare, che è la forma più severa di AIG, fa sì che venga anche considerata la percezione del genitore dell'impatto che l'attività di malattia ha sul bambino. In aggiunta ai criteri sopracitati, nei pazienti con malattia ad esordio sistemico non devono essere presenti febbre, sierosite, rash, splenomegalia o linfadenopatia attribuibili all'AIG.

Per la definizione di miglioramento di malattia nel tempo, è stata elaborata una serie di sei criteri da parte dell'American College of Rheumatology. Questi comprendono il giudizio globale di malattia del medico, il giudizio globale di malattia dei genitori o del paziente, la conta delle articolazioni con limitazione funzionale, il giudizio funzionale e gli indici laboratoristici di infiammazione [60]. Questi criteri enfatizzano, in particolare, il cambiamento dello stato di malattia, e vanno a rilevare il miglioramento clinicamente rilevante; tuttavia, impediscono la misura dell'attività di malattia in un preciso momento della

storia clinica e il confronto tra la risposta di un paziente e quella di un altro. Da queste criticità è stato elaborato nel 2009 lo score JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) [61].

Il JADAS combina informazioni derivanti da due misurazioni eseguite dal medico, il giudizio globale di malattia e la conta delle articolazioni attive, una misurazione eseguita dal genitore o dal paziente stesso (patient/parent global assesment) e una misurazione laboratoristica, la VES. Il punteggio del JADAS deriva dalla somma aritmetica dei singoli score, il che rende il suo calcolo semplice e veloce. La valutazione globale di malattia del medico e quella del genitore/paziente sono misurate su una scala analogica visiva che va da 0 a 10 cm. Per quanto riguarda la conta articolare, affinché questa non domini nel calcolo dello score, viene utilizzata la conta su 10, 27, 71 articolazioni, a seconda del numero di articolazioni considerate: risulteranno quindi rispettivamente il JADAS 10, il JADAS 27 e il JADAS 71. Il valore della VES viene convertito su una scala da 0 a 10 con la seguente formula:  $VES-20/10$ . Il punteggio complessivo ottenuto va da 0-101, 0-57 o 0-40 a seconda che venga utilizzato il JADAS71, JADAS 27 o il JADAS10, rispettivamente.

Per agevolare l'interpretazione dello score JADAS, emerge la necessità di stabilire i cut-off di alta o bassa attività di malattia: il criterio con cui questo viene fatto, deve fornire in maniera semplice e intuitiva i valori di riferimento che possano essere utilizzati per monitorare il decorso di malattia nel tempo e per confrontare lo stato di malattia tra i diversi pazienti. Attraverso questi cut-off può essere supportata, ad esempio, la decisione di arruolare un paziente in un trial clinico, oppure, più semplicemente, la proposta di un cambiamento nella terapia e la definizione dei goal terapeutici. I cut-off identificati devono riflettere gli stati di malattia inattiva, minima attività di malattia e lo stato di malattia accettabile da parte del genitore e del bambino [62]. (Tabella 4.1)



Tabella 4.1: valori di Cutoff del JADAS e cJADAS per la valutazione dell'attività di malattia

	JADAS 10/71	JADAS 27	cJADAS 10
<b>Oligoarthritis</b>			
Inactive disease	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Low disease activity	1,1 - 2	1,1 - 2	1,1 - 1,5
Moderate disease activity	2,1 - 4,2	2,1 - 4,2	1,6 - 4
High disease activity	>4,2	>4,2	>4
<b>Polyarthritis</b>			
Inactive disease	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Low disease activity	1,1 - 3,8	1,1 - 3,8	1,1 - 2,5
Moderate disease activity	3,9 - 10,5	3,9 - 8,5	2,6 - 8,5
High disease activity	> 10,5	> 8,5	> 8,5
JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; cJADAS: clinical JADAS			

Si definisce malattia inattiva se il punteggio è uguale o inferiore ad 1: il che significa che, per ottenere questo stato, si richiede che tre criteri dei quattro presenti nel JADAS. In effetti, molti bambini con malattia inattiva definita secondo i criteri di Wallace ottengono con il JADAS uno score maggiore di zero, a causa del fatto che quest'ultimo tiene conto della valutazione globale di malattia dei genitori.

Il cut-off per la minima attività di malattia è 2 nelle forme oligoarticolari e 3,2 nelle forme poliarticolari; da sottolineare come il valore per le forme oligoarticolari sia più basso e come sia vicino al valore della malattia inattiva.

Infine, i cut-off corrispondenti allo stato di malattia considerato come accettabile da genitore e bambino sono i più alti: questo indica che essi non richiedono una ferrea remissione per essere soddisfatti. Tra di loro, comunque, i bambini richiedono un controllo maggiore della malattia rispetto ai genitori [63]: infatti il range di valori per i bambini va da 3 a 4,5 mentre per i genitori va da 3,2 a 5,4.

## **5 Obiettivi dello studio**

Il presente studio si propone di:

valutare l'efficacia delle iniezioni intra-articolari di corticosteroidi (IAC) nei bambini con  
AIG e monoartrite del ginocchio;

identificare parametri predittivi di riaccensione della malattia.

## 6 Materiali e metodi

Nel presente studio abbiamo valutato retrospettivamente le cartelle cliniche di tutti i pazienti che rispettavano i seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi di AIG secondo i criteri EULAR
- esordio di AIG come monoartrite di ginocchio
- trattamento tramite IAC come primo approccio terapeutico
- IAC eseguita presso il nostro centro tra 2002 e 2018
- periodo minimo di follow-up di 6 mesi

I parametri di outcome sono stati valutati a 6 e 12 mesi dopo la procedura e all'ultima visita del follow-up.

Le variabili valutate al momento della prima IAC sono state seguenti: sesso, età all'esordio della malattia, età alla prima valutazione specialistica, età al momento della IAC, durata di malattia, ANA, presenza di iridociclite, eventuale IAC in anestesia generale, quantità di versamento intraarticolare ottenuto attraverso artrocentesi precedente la IAC, VES (metodo Westergren), PCR (analisi immunoturbidimetrica), terapie già in corso, eventuali nuove terapie. I pazienti sono stati definiti come ANA positivi in caso di almeno due determinazioni positive di valore maggiore o uguale a 1:160.

I dati raccolti ad ogni visita successiva comprendono lo stato di malattia, l'esame articolare completo, la presenza o meno di uveite, le eventuali modifiche terapeutiche prese.

In base all'outcome i pazienti sono stati divisi nei seguenti quattro gruppi:

- *1: pazienti che mantenevano la remissione in tutte le articolazioni;*
- *2a: pazienti che mantenevano la remissione nella articolazione infiltrata ma che presentavano segni di artrite in altre articolazioni;*
- *2b: pazienti che presentavano segni di artrite nella sola articolazione già infiltrata, in assenza di artrite in altre sedi;*
- *2c: pazienti che presentavano segni di artrite sia nella articolazione già sottoposta a IAC che in altre articolazioni.*

Il follow-up successivo alla IAC è proseguito fino all'ultima visita in caso di persistente remissione sia nella articolazione sottoposta ad IAC che nelle altre articolazioni; diversamente il follow-up è stato interrotto in caso di recidiva di artrite nell'articolazione già sottoposta a IAC o in qualunque altra articolazione.

La *malattia inattiva* è stata definita secondo i criteri di Wallace, pubblicati nel 2004 e revisionati nel 2011.

La *ricaduta* è stata definita come qualsiasi manifestazione di malattia tale da richiedere un intervento terapeutico, come una ulteriore IAC o l'introduzione di un DMARD, dopo il raggiungimento dello stato di malattia inattiva (CID).

Il raggiungimento della inattività di malattia era registrato nella data della prima visita nella quale tutti i criteri di Wallace per la malattia inattiva sono rispettati; mentre la ricaduta era registrata nella prima visita nella quale ricorreva almeno una manifestazione di malattia, con conseguente necessità di modificare la terapia in corso.

Le statistiche descrittive sono state riportate in termini di mediani e intervalli per variabili continue e in termini di frequenze assolute e percentuali per le variabili categoriche. Il confronto delle variabili quantitative in due gruppi o più gruppi è stato effettuato mediante rispettivamente il Mann-Whitney U-test o l'analisi non parametrica della varianza (test Kruskal-Wallis). Il confronto dei dati qualitativi è stato effettuato mediante il test esatto di Fisher in caso di frequenze previste  $<5$ . Il test di probabilità (LR) è stato utilizzato per i confronti e un  $P < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## 7 Risultati

### 7.1 Descrizione del campione

*Nella descrizione i dati sono riportati come Mediana (range interquartile).*

Nel corso del periodo oggetto dello studio oltre 1000 pazienti affetti da AIG sono stati sottoposti ad una procedura infiltrativa presso l'IGG. Di questi sono abbiamo analizzato solo coloro che rispondono ai criteri di inclusione.

Il campione comprende un totale di 248 pazienti, di cui 73% femmine, affetti da AIG ad esordio come monoartrite di ginocchio a cui è stata somministrata una singola IAC come primo approccio terapeutico. Per tutte IAC il corticosteroide usato è stato il Triamcinolone hexacetonide in dose 1 mg/kg (max dose 40 mg).

L'età all'esordio di malattia è di 3,6 anni (2,3-6,8) e l'età a cui sono stati sottoposti alla prima IAC è di 4,7 anni (2,8-8,9) con un intervallo tra esordio ed IAC di 0,3 anni (0,1-0,8). Nel 15% dei casi la procedura di IAC è stata eseguita in anestesia generale.

I livelli di VES all'esordio sono di 23 mm 1°h (13-42,5) ed in particolare è alterata nel 56% dei casi mentre la PCR è patologica nel 47%.

Nell'81% dei casi i pazienti presentano ANA positivi ed il 13% presenta uveite al momento della diagnosi.

Di tutti i pazienti presi in esame, il 27,4% ha mantenuto una remissione clinica completa per tutta la durata del follow-up ed il 21,2% è in remissione oltre 1 anno dopo la IAC.

Dei bambini che hanno presentato una ripresa di malattia il 31,7% ha presentato recidiva nella sola articolazione infiltrata ed il 33,3% ha presentato segni di artrite sia nella articolazione infiltrata che in articolazioni differenti mentre il 35% ha presentato recidiva in articolazioni differenti da quella infiltrata, per cui il 53,6% dei pazienti non presenta segni di artrite nella articolazione sottoposta ad IAC all'ultima visita di follow-up ed il 45,5% mantiene la remissione nella articolazione infiltrata ad oltre 1 anno dalla IAC.

**Tab. 7.1 – Dati demografici della popolazione in esame (n. 248)**

Sesso (M:F)	1:2,7
Età all'esordio (mediana, [IQR])	3,6 [2,3-6,8]
Tempo tra esordio e prima osservazione (mediana, [IQR])	0,2 [0,1-0,5]
Età alla IAC (mediana, [IQR])	4,7 [2,8-8,9]
Tempo tra esordio e IAC (mediana, [IQR])	0,3 [0,1-0,8]
ANA positivi	81,0%
PCR positiva	47,1%
VES positiva	55,9%
VES (mediana, [IQR])	23 [13-42,5]
Uveite all'esordio	13,0%
Procedura in anestesia generale	14,9%
Tempo tra IAC e recidiva (mediana, [IQR])	0,5 [0,4-0,6]

## **7.2 Studio dei possibili predittori**

Nelle tabelle seguenti sono riportati le variabili prese in esame come possibili elementi predittori dell'efficacia della IAC. Nella prima tabella abbiamo confrontato il gruppo dei pazienti che non ha presentato alcun segno di artrite in nessuna articolazione e con un follow-up di almeno un anno con il gruppo dei pazienti che ha presentato recidiva nell'articolazione già infiltrata e/o in qualunque altra articolazione. Dall'analisi effettuata i

livelli di VES e la positività della stessa risultano significativamente differenti tra i gruppi presi in esame

n	177	50	
Sesso M (%)	47 (26.6)	15 (30.0)	0.762
Età esordio (median [IQR])	3.4 [2.2, 6.8]	3.5 [2.4, 4.5]	0.683
Esordio-1° visita (median [IQR])	0.2 [0.1, 0.5]	0.2 [0.1, 0.4]	0.662
Esordio-IAC (median [IQR])	0.3 [0.1, 0.8]	0.2 [0.1, 0.9]	0.774
Età IAC (median [IQR])	4.6 [2.7, 9.2]	4.4 [2.9, 7.6]	0.640
Anestesia generale (%)	27 (17.3)	6 (16.7)	1.000
Uveite (%)	24 (13.6)	7 (14.0)	1.000
Versamento (cc) (median [IQR])	10.0 [5.0, 23.8]	18.0 [7.0, 32.5]	0.639
VES (median [IQR])	25.0 [15.8, 43.0]	17.0 [8.0, 31.5]	<b>0.005</b>
VES positiva (%)	79 (61.2)	12 (38.7)	<b>0.038</b>
PCR positiva (%)	67 (47.9)	10 (33.3)	0.212
ANA positivi (%)	148 (83.6)	40 (80.0)	0.559

Allo stesso modo abbiamo ricercato eventuali predittori mettendo a confronto il gruppo che non ha presentato recidiva nel ginocchio infiltrato con il gruppo dei pazienti che non presentava segni di artrite nel ginocchio sottoposto ad IAC dopo almeno 1 anno, indipendentemente dalle altre articolazioni. Come riassunto nella tabella, si nota una differenza significativa della positività della PCR tra i due gruppi presi in esame.

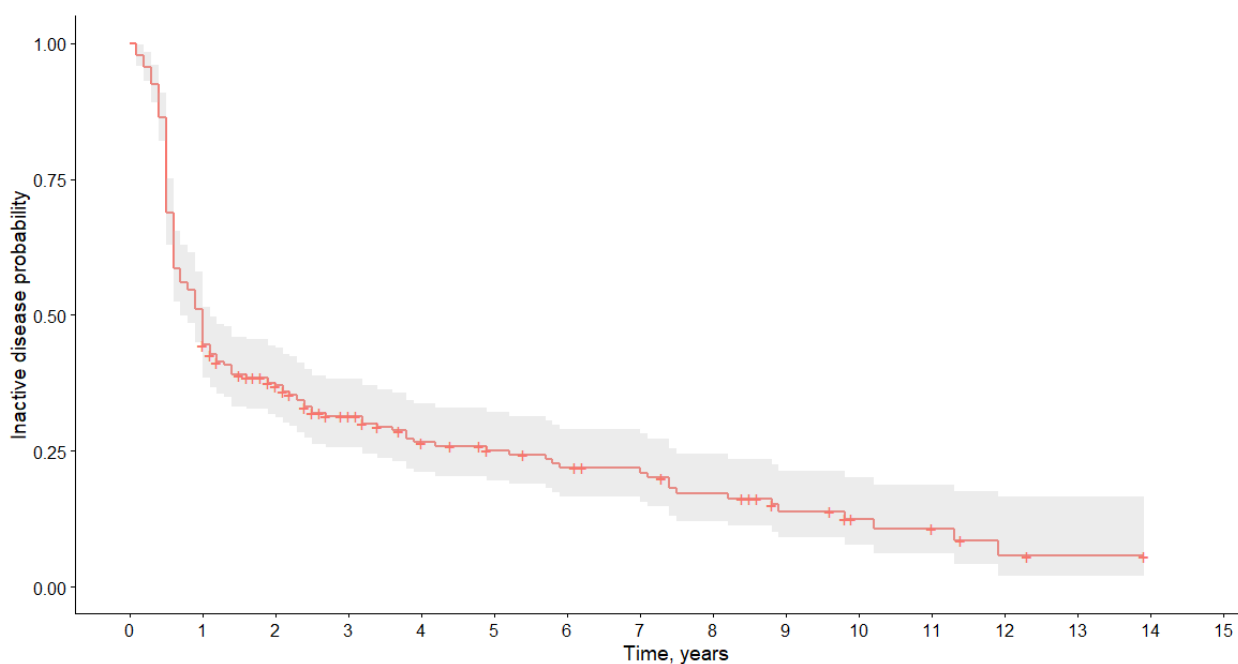
n	115	112	
Sesso M (%)	34 (29.6)	28 (25.0)	0.533
Età esordio (mediana [IQR])	3.7 [2.3, 7.2]	3.5 [2.1, 5.1]	0.276
Esordio-1° visita (mediana [IQR])	0.2 [0.1, 0.6]	0.2 [0.1, 0.3]	0.060
Esordio IAC (mediana [IQR])	0.3 [0.2, 1.0]	0.2 [0.1, 0.6]	0.120
Età IAC (mediana [IQR])	5.0 [3.0, 10.2]	4.3 [2.6, 7.8]	0.091
Anestesia generale (%)	15 (14.6)	18 (20.2)	0.398
Uveite (%)	17 (14.9)	14 (12.5)	0.739



Versamento (cc) (mediana [IQR])	10.0 [6.0, 25.0]	8.5 [4.8, 31.2]	0.565
VES (mediana [IQR])	25.0 [15.2, 43.0]	22.0 [11.0, 38.0]	0.136
VES positiva (%)	54 (62.1)	37 (50.7)	0.198
PCR positiva (%)	49 (53.8)	28 (35.4)	<b>0.024</b>
ANA POS (%)	92 (80.0)	93 (83.0)	0.767

### 7.3 Curva di sopravvivenza

Come riportato nella tabella 7.1, le recidive si verificano dopo 0,5 anni (0,4-0,6) dalla procedura di IAC. Tale informazione è ben illustrata nella curva Kaplan-Meier in cui riportiamo la remissione dei pazienti. Come si nota dalla curva, oltre la metà delle recidive di malattia si verifica entro il primo anno dalla IAC e circa il 25% dei pazienti è in completa remissione dopo oltre 5 anni dalla IAC.



## 8 Discussione e conclusioni

L'artrite idiopatica giovanile (AIG), gruppo eterogeneo di malattie articolari ad eziologia sconosciuta, è una delle più frequenti malattie croniche del bambino ed è una causa importante di disabilità. La forma più frequente di AIG è quella definita come oligoarticolare che all'esordio, nella maggior parte dei casi, coinvolge una sola articolazione, in particolare il ginocchio [1].

L'infiltrazione intra-articolare di corticosteroidi (IAC) è una metodica terapeutica largamente utilizzata nei pazienti con AIG per indurre rapida remissione della sintomatologia e spesso è utilizzata come primo approccio terapeutico nella forma monoarticolare di ginocchio [52], [53], [55], [64], [65]. Nonostante ciò, non vi sono a riguardo indicazioni precise e, ad oggi, nell'era del biologico, con la vasta disponibilità di terapie sempre più mirate, il posto di questa modalità di trattamento nella gestione dell'AIG è ancora incerto [66].

Nonostante la IAC sia considerata una terapia di scelta all'esordio delle forme oligoarticolari di AIG, non vi sono a riguardo indicazioni specifiche. Una recente indagine condotta tra i professionisti negli Stati Uniti ha mostrato anche notevoli differenze nella scelta del trattamento iniziale della monoartrite del ginocchio: solo il 27% dei 129 intervistati ha raccomandato la IAC all'esordio della malattia, mentre la maggioranza (63%) ha consigliato il tentativo terapeutico con FANS, seguito dall'amministrazione IAC in caso di fallimento; il resto (10%) ha invece indicato come preferita la somministrazione iniziale di FANS, seguita da MTX o SSZ in caso di fallimento, al posto della IAC [66].

Successivamente ad una IAC, il paziente può non presentare più alcun segno di malattia oppure, in altri casi, si può assistere comunque alla recidiva di artrite a livello della stessa articolazione infiltrata e/o in altre articolazioni [67].

Alcuni studi hanno preso in considerazione numerosi possibili predittori di efficacia della IAC, ma questi studi sono di difficile interpretazione in quanto comprendono numerosi sottotipi di AIG, diverse metodiche di infiltrazione e svariate eventuali terapie sistemiche concomitanti [52], [53], [65].

In questo contesto si pone questo lavoro, il cui scopo è soprattutto quello di poter fornire ai pediatri reumatologi e quindi alle famiglie dei pazienti elementi che possano definire una prognosi al momento in cui vengono sottoposti alla prima IAC ed eventualmente associare ulteriori terapie sistemiche nei pazienti a maggior rischio di recidiva. L'uso di una terapia sistemica in associazione alla IAC all'esordio di una AIG oligo o monoarticolare riveste tutt'oggi un ruolo di dubbio. Infatti un importante studio effettuato dai centri afferenti a PRINTO non ha evidenziato beneficio nell'associare terapia orale con MTX ad una prima IAC nei pazienti con artrite oligoarticolare [68].

A differenza degli studi presenti in letteratura, che coinvolgono popolazioni poco omogenee di pazienti, la nostra analisi ha coinvolto un elevato numero di soggetti sottoposti ad IAC solo ad una articolazione. Abbiamo esaminato solo l'esito della prima iniezione IAC per motivi di uniformità ed inoltre perché lo scopo dello studio era proprio quello di valutare il ruolo di questo intervento terapeutico come trattamento precoce delle monoartriti.

Come riportato nella tabella riassuntiva, la nostra serie di pazienti aveva le caratteristiche tipiche della popolazione AIG monoarticolare italiana, con prevalenza di sesso femminile e stato ANA positivo.

Di fatto, analogamente a quanto riportato negli studi citati, nella popolazione presa in esame la percentuale dei pazienti che mantiene completa e persistente remissione dall'artrite dopo una singola IAC per almeno un anno è del 21,4%, ovvero circa 1 su 5. Da notare è invece che le recidive si verificano di media dopo circa 6 mesi dalla prima infiltrazione tanto che, come è rappresentato dalla curva di Kaplan-Meier, entro l'anno si verificano oltre la metà delle recidive. Il secondo elemento che si evince dal medesimo grafico è che dopo oltre 5 anni dalla procedura di IAC il 25% dei pazienti si presenta ancora in remissione completa. Poiché è noto che nel lungo termine il rischio di recidiva ed estensione della malattia si riduce in maniera evidente ed, in particolare, è riportata una prognosi a 30 anni di malattia analoga alla prognosi a 15 anni [69], questo dato riveste un particolare interesse.

In tale contesto la ricerca di eventuali predittori che possano identificare categorie a rischio di recidiva è estremamente importante. Di fatto questo permetterebbe di meglio individuare i soggetti che potrebbero necessitare di avviare una terapia sistemica fin dall'esordio della malattia, così da poter fornire un counseling più accurato alle famiglie e personalizzare il trattamento.

In letteratura numerosi studi si sono occupati di individuare eventuali predittori prognostici ed in particolare predittori di estensione di malattia. In alcuni studi sono riportati come elementi predittori di estensione della artrite oligoarticolare il numero di articolazioni

interessate o l'età del paziente [70] ed alcuni autori hanno anche cercato di individuare possibili punteggi che prendessero in considerazione associazione di elementi clinici e laboratoristici [71].

In alcuni studi sono stati presi in considerazione diversi biomarker ematici di infiammazione, livelli ematici di citochine pro-infiammatorie od anche il dosaggio dei livelli di citochine nel liquido sinoviale raccolto in seguito all'artrocentesi [72]–[77].

Diversamente da quanto riportato in letteratura [52], [53], [65], nel nostro caso non sono stati individuate correlazioni tra l'outcome e l'età, il sesso o la durata di malattia prima della IAC.

Tra i vari biomarker di infiammazione presi in considerazione, dalla nostra analisi risulta che la VES correla con un maggior rischio di recidiva di malattia nella articolazione infiltrata e/o in altre articolazioni.

Anche in letteratura la VES è stata ampiamente presa in esame ed è anche stata riportata una correlazione tra i livelli di VES ed il rischio di uveite cronica [78] ed in alcuni studi viene riportato un maggior rischio di estensione della malattia nei pazienti con AIG oligoarticolare in relazione alla VES [79], [80].

Anche un recente studio del 2021 ha evidenziato la correlazione di elevati livelli di alcune citochine infiammatorie ed altri marker ematochimici, tra cui la VES, con la necessità di un incremento della terapia nei soggetti con AIG oligoarticolare [77].

Nei medesimi studi veniva riscontrato anche un rapporto del rischio di estensione di malattia in relazione al numero di articolazioni interessate all'esordio ed all'eventuale coinvolgimento degli arti superiori [67], [79], [80]. Queste variabili, ovviamente, non possono essere prese in esame nel nostro studio in quanto la popolazione da noi presa in esame

presentava l'esclusivo coinvolgimento della articolazione del ginocchio. Vista l'importanza rivestita dal numero di articolazioni interessate all'esordio, potrebbe essere interessante anche valutare il ruolo dell'imaging ed in particolare dell'ecografia. Infatti, pazienti che si presentano con artrite monoarticolare potrebbero già presentare elementi di sinovite subclinica in altre articolazioni e questo potrebbe ulteriormente essere elemento predittore della prognosi.

Il principale punto di forza di questo studio è che prende in esame un'ampia casistica di pazienti affetti da monoartrite di ginocchio, la forma più frequente di esordio di AIG oligoarticolare, sottoposti a medesimo trattamento. Questo ci consente di valutare accuratamente l'outcome di tale terapia e di ricercare eventuali predittori di risposta.

Il principale limite dello studio è che si tratta di una analisi retrospettiva, per cui in alcuni casi non siamo riusciti ad individuare informazioni sufficienti riguardo i parametri valutati e lo stato di attività/remissione di malattia.

Inoltre, essendo retrospettivo, lo studio si è focalizzato su elementi clinici e laboratoristici comunemente ricercati in questi pazienti. Uno studio prospettico potrebbe essere utile per individuare eventuali altri biomarker non comunemente valutati nei pazienti con AIG monoarticolare.

È probabile che ai fini di una più accurata e corretta stratificazione di rischio possano essere utili elementi clinici, biochimici e di imaging valutati nell'insieme.

## **Conclusioni**

L'iniezione IAC rimane un'importante opzione terapeutica per i bambini con esordio dell'AIG, anche nell'era biologica, visto l'ottimo successo sia a breve che a lungo termine;

l'attuale ruolo della IAC nella gestione dei bambini con AIG è ancora incerto a causa della mancanza di studi controllati.

Dalla nostra analisi la VES risulta il principale predittore di una possibile ricaduta di malattia che, in ogni caso, si verifica in genere entro un anno dalla prima IAC.

Ulteriori studi sono necessari per confermare quanto evidenziato e meglio definire il ruolo della IAC nella gestione dei bambini affetti da AIG ed individuare eventuali ulteriori elementi predittori, utili anche per individuare pazienti che potrebbero beneficiare di terapie associate.

## Bibliografia

- [1] A. Ravelli e A. Martini, «Juvenile idiopathic arthritis», *Lancet Lond. Engl.*, vol. 369, n. 9563, pagg. 767–778, mar. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
- [2] A. Ravelli, *Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis*. Cham: Springer International Publishing, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-08102-1.
- [3] B. M. Feldman *et al.*, «Seasonal onset of systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis», *J. Pediatr.*, vol. 129, n. 4, pagg. 513–518, ott. 1996, doi: 10.1016/s0022-3476(96)70115-4.
- [4] D. N. Glass e E. H. Giannini, «Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait», *Arthritis Rheum.*, vol. 42, n. 11, pagg. 2261–2268, nov. 1999, doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2261::AID-ANR1>3.0.CO;2-P.
- [5] A. Savolainen, H. Saila, K. Kotaniemi, O. Kaipianen-Seppanen, M. Leirisalo-Repo, e K. Aho, «Magnitude of the genetic component in juvenile idiopathic arthritis», *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 59, n. 12, pag. 1001, dic. 2000, doi: 10.1136/ard.59.12.1001.
- [6] B. M. Ansell, E. G. Bywaters, e J. S. Lawrence, «Familial aggregation and twin studies in Still's disease. Juvenile chronic polyarthritis», *Rheumatology*, vol. 2, pagg. 37–61, 1969.
- [7] J. N. Hirschhorn, «Genomewide association studies--illuminating biologic pathways», *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, n. 17, pagg. 1699–1701, apr. 2009, doi: 10.1056/NEJMp0808934.
- [8] A. Hinks *et al.*, «Identification of a novel susceptibility locus for juvenile idiopathic arthritis by genome-wide association analysis», *Arthritis Rheum.*, vol. 60, n. 1, pagg. 258–263, gen. 2009, doi: 10.1002/art.24179.
- [9] «Textbook of Pediatric Rheumatology - 8th Edition». <https://www.elsevier.com/books/textbook-of-pediatric-rheumatology/petty/978-0-323-63652-0> (consultato 31 gennaio 2022).
- [10] R. A. Colbert, «The immunobiology of HLA-B27: variations on a theme», *Curr. Mol. Med.*, vol. 4, n. 1, pagg. 21–30, feb. 2004, doi: 10.2174/1566524043479293.
- [11] F. de Benedetti, M. Massa, P. Robbioni, A. Ravelli, G. R. Burgio, e A. Martini, «Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis», *Arthritis Rheum.*, vol. 34, n. 9, pagg. 1158–1163, set. 1991, doi: 10.1002/art.1780340912.



- [12] F. De Benedetti *et al.*, «Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation», *J. Clin. Invest.*, vol. 99, n. 4, pagg. 643–650, feb. 1997, doi: 10.1172/JCI119207.
- [13] V. Pascual, F. Allantaz, E. Arce, M. Punaro, e J. Banchereau, «Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade», *J. Exp. Med.*, vol. 201, n. 9, pagg. 1479–1486, mag. 2005, doi: 10.1084/jem.20050473.
- [14] R. E. Petty *et al.*, «International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001», *J. Rheumatol.*, vol. 31, n. 2, pagg. 390–392, feb. 2004.
- [15] E. J. Brewer *et al.*, «Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation», *Arthritis Rheum.*, vol. 20, n. 2 Suppl, pagg. 195–199, mar. 1977.
- [16] P. Wood, «Special meeting on: nomenclature and classification of arthritis in children», *Care Rheum. Child.*, 1978.
- [17] C. W. Fink, «Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood», *J. Rheumatol.*, vol. 22, n. 8, pagg. 1566–1569, ago. 1995.
- [18] R. E. Petty *et al.*, «Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997», *J. Rheumatol.*, vol. 25, n. 10, pagg. 1991–1994, ott. 1998.
- [19] A. Ravelli *et al.*, «Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis», *J. Pediatr.*, vol. 146, n. 5, pagg. 598–604, mag. 2005, doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016.
- [20] A. Ravelli, «Macrophage activation syndrome», *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 14, n. 5, pagg. 548–552, set. 2002, doi: 10.1097/00002281-200209000-00012.
- [21] A. Ravelli *et al.*, «2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative», *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ*, vol. 68, n. 3, pagg. 566–576, mar. 2016, doi: 10.1002/art.39332.

- [22] A. Martini, «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.*, vol. 30, n. 9, pagg. 1900–1903, set. 2003.
- [23] G. Filocamo, A. Consolaro, C. Ferrari, e A. Ravelli, «Introducing new tools for assessment of parent- and child-reported outcomes in paediatric rheumatology practice: a work in progress», *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 31, n. 6, pagg. 964–968, dic. 2013.
- [24] G. Filocamo *et al.*, «A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report», *J. Rheumatol.*, vol. 38, n. 5, pagg. 938–953, mag. 2011, doi: 10.3899/jrheum.100930.
- [25] T. Mason *et al.*, «Frequency of abnormal hand and wrist radiographs at time of diagnosis of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis», *J. Rheumatol.*, vol. 29, n. 10, pagg. 2214–2218, ott. 2002.
- [26] J. Cassidy, J. Kivlin, C. Lindsley, J. Nocton, Section on Rheumatology, e Section on Ophthalmology, «Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis», *Pediatrics*, vol. 117, n. 5, pagg. 1843–1845, mag. 2006, doi: 10.1542/peds.2006-0421.
- [27] S. Padeh e J. H. Passwell, «Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis», *Arthritis Rheum.*, vol. 41, n. 7, pagg. 1210–1214, lug. 1998, doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1210::AID-ART10>3.0.CO;2-5.
- [28] A. Ravelli *et al.*, «Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group», *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 16, n. 2, pagg. 181–183, apr. 1998.
- [29] E. H. P. van Dijkhuizen *et al.*, «Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study», *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 34, n. 1, pagg. 148–154, feb. 2016.
- [30] E. Silverman *et al.*, «Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis», *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n. 16, pagg. 1655–1666, apr. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa041810.
- [31] A. Ravelli, F. De Benedetti, S. Viola, e A. Martini, «Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine», *J. Pediatr.*, vol. 128, n. 2, pagg. 275–278, feb. 1996, doi: 10.1016/s0022-3476(96)70408-0.

- [32] K. Ohata, N. Iwaki, T. Kotani, Y. Kondo, H. Yamazaki, e S. Nakao, «An Epstein-Barr virus-associated leukemic lymphoma in a patient treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for hepatitis-associated aplastic anemia», *Acta Haematol.*, vol. 127, n. 2, pagg. 96–99, 2012, doi: 10.1159/000333609.
- [33] M. W. Muellenhoff e J. Y. Koo, «Cyclosporine and skin cancer: an international dermatologic perspective over 25 years of experience. A comprehensive review and pursuit to define safe use of cyclosporine in dermatology», *J. Dermatol. Treat.*, vol. 23, n. 4, pagg. 290–304, ago. 2012, doi: 10.3109/09546634.2011.590792.
- [34] M. Feldmann, F. M. Brennan, e R. N. Maini, «Role of cytokines in rheumatoid arthritis», *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 14, pagg. 397–440, 1996, doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.397.
- [35] P. Quartier *et al.*, «A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial)», *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, n. 5, pagg. 747–754, mag. 2011, doi: 10.1136/ard.2010.134254.
- [36] F. De Benedetti e A. Martini, «Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease?», *J. Rheumatol.*, vol. 25, n. 2, pagg. 203–207, feb. 1998.
- [37] F. De Benedetti *et al.*, «Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis», *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, n. 25, pagg. 2385–2395, dic. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1112802.
- [38] «Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical». <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2189> (consultato 31 gennaio 2022).
- [39] Z. Balogh e E. Ruzsonyi, «Triamcinolone hexacetonide versus betamethasone. A double-blind comparative study of the long-term effects of intra-articular steroids in patients with juvenile chronic arthritis», *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, vol. 67, pagg. 80–82, 1987, doi: 10.3109/03009748809105305.
- [40] V. E. Honkanen, J. K. Rautonen, e P. M. Pelkonen, «Intra-articular glucocorticoids in early juvenile chronic arthritis», *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992, vol. 82, n. 12, pagg. 1072–1074, dic. 1993, doi: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb12815.x.
- [41] F. Zulian, G. Martini, D. Gobber, C. Agosto, C. Gigante, e F. Zacchello, «Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetone in

oligoarticular juvenile idiopathic arthritis», *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 42, n. 10, pagg. 1254–1259, ott. 2003, doi: 10.1093/rheumatology/keg358.

- [42] H. Derendorf, H. Möllmann, A. Grüner, D. Haack, e G. Gyselby, «Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration», *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 39, n. 3, pagg. 313–317, mar. 1986, doi: 10.1038/clpt.1986.45.
- [43] F. Zulian, G. Martini, D. Gobber, M. Plebani, F. Zacchello, e P. Manners, «Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial», *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 43, n. 10, pagg. 1288–1291, ott. 2004, doi: 10.1093/rheumatology/keh313.
- [44] B. A. Eberhard, M. C. Sison, B. S. Gottlieb, e N. T. Ilowite, «Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis», *J. Rheumatol.*, vol. 31, n. 12, pagg. 2507–2512, dic. 2004.
- [45] Y. Uziel *et al.*, «Evaluation of eutectic lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for steroid joint injection in children with juvenile rheumatoid arthritis: a double blind, randomized, placebo controlled trial», *J. Rheumatol.*, vol. 30, n. 3, pagg. 594–596, mar. 2003.
- [46] J. E. Weiss, A. G. Uribe, P. N. Malleson, e Y. Kimura, «Anesthesia for intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis: A survey of pediatric rheumatologists», *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, vol. 8, pag. 3, gen. 2010, doi: 10.1186/1546-0096-8-3.
- [47] R. D. Lane e J. E. Schunk, «Atomized intranasal midazolam use for minor procedures in the pediatric emergency department», *Pediatr. Emerg. Care*, vol. 24, n. 5, pagg. 300–303, mag. 2008, doi: 10.1097/PEC.0b013e31816ecb6f.
- [48] D. Annequin e N. Fiez, «[The use of a mixture of an equimolecular mixture of oxygen protoxide of nitrogen in pediatrics]», *Rev. Infirm.*, n. 65, pagg. 28–33, nov. 2000.
- [49] I. Haslock, D. MacFarlane, e C. Speed, «Intra-articular and soft tissue injections: a survey of current practice», *Br. J. Rheumatol.*, vol. 34, n. 5, pagg. 449–452, mag. 1995, doi: 10.1093/rheumatology/34.5.449.
- [50] T. Weitoft e P. Uddenfeldt, «Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids», *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 59, n. 3, pagg. 233–235, mar. 2000, doi: 10.1136/ard.59.3.233.

- [51] A. Jones, M. Regan, J. Ledingham, M. Patrick, A. Manhire, e M. Doherty, «Importance of placement of intra-articular steroid injections», *BMJ*, vol. 307, n. 6915, pagg. 1329–1330, nov. 1993, doi: 10.1136/bmj.307.6915.1329.
- [52] P. B. Dent e N. Walker, «Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis», *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 10, n. 5, pagg. 475–480, set. 1998, doi: 10.1097/00002281-199809000-00013.
- [53] C. Scott *et al.*, «A reappraisal of intra-articular corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis», *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 28, n. 5, pagg. 774–781, ott. 2010.
- [54] S. J. W. Shoop-Worrall, L. Kearsley-Fleet, W. Thomson, S. M. M. Verstappen, e K. L. Hyrich, «How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review», *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 47, n. 3, pagg. 331–337, dic. 2017, doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.007.
- [55] C. A. Wallace, «Current management of juvenile idiopathic arthritis», *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 20, n. 2, pagg. 279–300, apr. 2006, doi: 10.1016/j.berh.2005.11.008.
- [56] N. Ruperto *et al.*, «A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis», *Arthritis Rheum.*, vol. 56, n. 9, pagg. 3096–3106, set. 2007, doi: 10.1002/art.22838.
- [57] D. A. Jabs, R. B. Nussenblatt, J. T. Rosenbaum, e Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, «Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop», *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 140, n. 3, pagg. 509–516, set. 2005, doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
- [58] H. I. Brunner, D. J. Lovell, B. K. Finck, e E. H. Giannini, «Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis», *J. Rheumatol.*, vol. 29, n. 5, pagg. 1058–1064, mag. 2002.
- [59] S. Magni-Manzoni *et al.*, «Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis», *Arthritis Rheum.*, vol. 59, n. 8, pagg. 1120–1127, ago. 2008, doi: 10.1002/art.23916.
- [60] E. H. Giannini, N. Ruperto, A. Ravelli, D. J. Lovell, D. T. Felson, e A. Martini, «Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis», *Arthritis Rheum.*, vol. 40, n. 7, pagg. 1202–1209, lug. 1997, doi: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1202::AID-ART3>3.0.CO;2-R.

- [61] A. Consolaro *et al.*, «Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis», *Arthritis Rheum.*, vol. 61, n. 5, pagg. 658–666, mag. 2009, doi: 10.1002/art.24516.
- [62] A. Consolaro *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.*, vol. 64, n. 7, pagg. 2366–2374, lug. 2012, doi: 10.1002/art.34373.
- [63] G. Filocamo *et al.*, «Parent and child acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis», *J. Rheumatol.*, vol. 39, n. 4, pagg. 856–863, apr. 2012, doi: 10.3899/jrheum.110745.
- [64] P. J. Hashkes e R. M. Laxer, «Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis», *JAMA*, vol. 294, n. 13, pagg. 1671–1684, ott. 2005, doi: 10.1001/jama.294.13.1671.
- [65] A. G. Cleary, H. D. Murphy, e J. E. Davidson, «Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis», *Arch. Dis. Child.*, vol. 88, n. 3, pagg. 192–196, mar. 2003, doi: 10.1136/adc.88.3.192.
- [66] T. Beukelman, J. P. Guevara, D. A. Albert, D. D. Sherry, e J. M. Burnham, «Variation in the initial treatment of knee monoarthritis in juvenile idiopathic arthritis: a survey of pediatric rheumatologists in the United States and Canada», *J. Rheumatol.*, vol. 34, n. 9, pagg. 1918–1924, set. 2007.
- [67] S. Lanni *et al.*, «Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis», *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 50, n. 9, pagg. 1627–1634, set. 2011, doi: 10.1093/rheumatology/ker165.
- [68] A. Ravelli *et al.*, «Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial», *Lancet Lond. Engl.*, vol. 389, n. 10072, pagg. 909–916, mar. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30065-X.
- [69] A. M. Selvaag, H. A. Aulie, V. Lilleby, e B. Flatø, «Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis», *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 75, n. 1, pagg. 190–195, gen. 2016, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206034.
- [70] B. Schiappapietra *et al.*, «A prediction rule for polyarticular extension in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis», *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 39, n. 4, pagg. 913–919, ago. 2021.

- [71] E. Rezaei *et al.*, «Clinical and associated inflammatory biomarker features predictive of short-term outcomes in non-systemic juvenile idiopathic arthritis», *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 59, n. 9, pagg. 2402–2411, set. 2020, doi: 10.1093/rheumatology/kez615.
- [72] W. de Jager, E. P. A. H. Hoppenreijs, N. M. Wulffraat, L. R. Wedderburn, W. Kuis, e B. J. Prakken, «Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study», *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, n. 5, pagg. 589–598, mag. 2007, doi: 10.1136/ard.2006.061853.
- [73] K. L. Madson, T. L. Moore, J. M. Lawrence, e T. G. Osborn, «Cytokine levels in serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis», *J. Rheumatol.*, vol. 21, n. 12, pagg. 2359–2363, dic. 1994.
- [74] R. S. Funk, M. A. Chan, e M. L. Becker, «Cytokine Biomarkers of Disease Activity and Therapeutic Response after Initiating Methotrexate Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis», *Pharmacotherapy*, vol. 37, n. 6, pagg. 700–711, giu. 2017, doi: 10.1002/phar.1938.
- [75] D. Kaminiarczyk-Pyzalka, K. Adamczak, H. Mikos, I. Klimecka, J. Moczko, e M. Niedziela, «Proinflammatory cytokines in monitoring the course of disease and effectiveness of treatment with etanercept (ETN) of children with oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA)», *Clin. Lab.*, vol. 60, n. 9, pagg. 1481–1490, 2014, doi: 10.7754/clin.lab.2013.130734.
- [76] P. J. Hunter *et al.*, «Biologic predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis as determined from synovial fluid cellular composition and gene expression», *Arthritis Rheum.*, vol. 62, n. 3, pagg. 896–907, mar. 2010, doi: 10.1002/art.27284.
- [77] M. Ganeva *et al.*, «Trajectories of disease courses in the inception cohort of newly diagnosed patients with JIA (ICON-JIA): the potential of serum biomarkers at baseline», *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, vol. 19, pag. 64, mag. 2021, doi: 10.1186/s12969-021-00553-x.
- [78] A. J. W. Haasnoot *et al.*, «Erythrocyte sedimentation rate as baseline predictor for the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis», *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 159, n. 2, pagg. 372-377.e1, feb. 2015, doi: 10.1016/j.ajo.2014.11.007.
- [79] M. J. Al-Matar, R. E. Petty, L. B. Tucker, P. N. Malleson, M.-L. Schroeder, e D. A. Cabral, «The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis», *Arthritis Rheum.*, vol. 46, n. 10, pagg. 2708–2715, ott. 2002, doi: 10.1002/art.10544.

[80] S. Guillaume, A.-M. Prieur, J. Coste, e C. Job-Deslandre, «Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis», *Arthritis Rheum.*, vol. 43, n. 8, pagg. 1858–1865, 2000, doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1858::AID-ANR23>3.0.CO;2-A.