



Università, Ospedale e Territorio si incontrano per condividere la buona pratica medica in Pediatria ...

Artrite Idiopatica Giovanile

Giovanni Conti

U.O. NEFROLOGIA E REUMATOLOGIA PEDIATRICA CON DIALISI
A.O.U. G. MARTINO
UNIVERSITA' DI MESSINA



Artrite Idiopatica Giovanile

è la più frequente malattia
reumatica cronica dell'età pediatrica,
responsabile di un
alto grado di invalidità permanente
se non riconosciuta e
trattata precocemente in modo corretto

Cassidy, 2005

Textbook of Pediatric Rheumatology (5° edition)

ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

INCIDENZA: 2-20 nuovi casi annui ogni 100.000 bambini

PREVALENZA: 16-150 casi ogni 100.000 bambini

- L' esordio avviene generalmente dopo i 6 mesi entro i 16 anni
- L'incidenza più alta si riscontra tra 1 e 3 anni
- Un ulteriore picco avviene verso i 8-12 anni di età

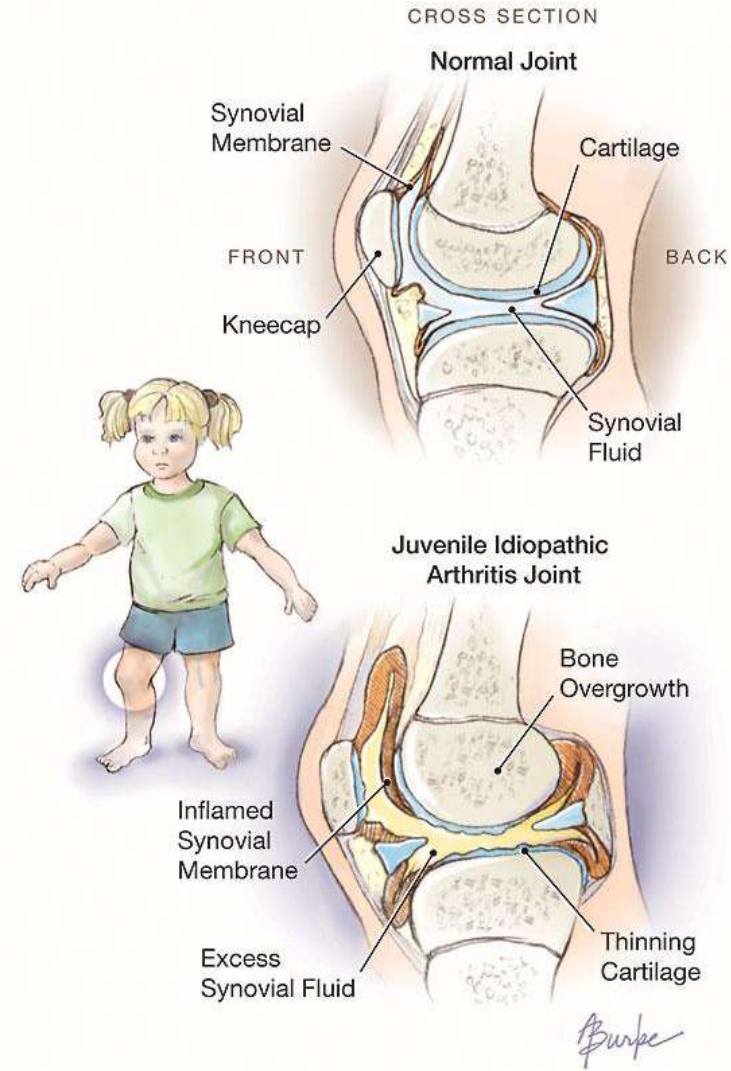
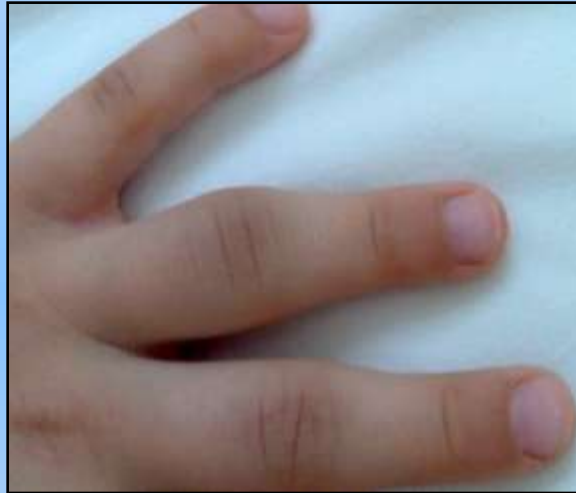
Cassidy, 2005

Textbook of Pediatric Rheumatology (5° edition)

ARTRITE

tumefazione

Dolore con
limitazione funzionale



CRITERI DI CLASSIFICAZIONE DELL' AIG

(American College of Rheumatology, ACR)

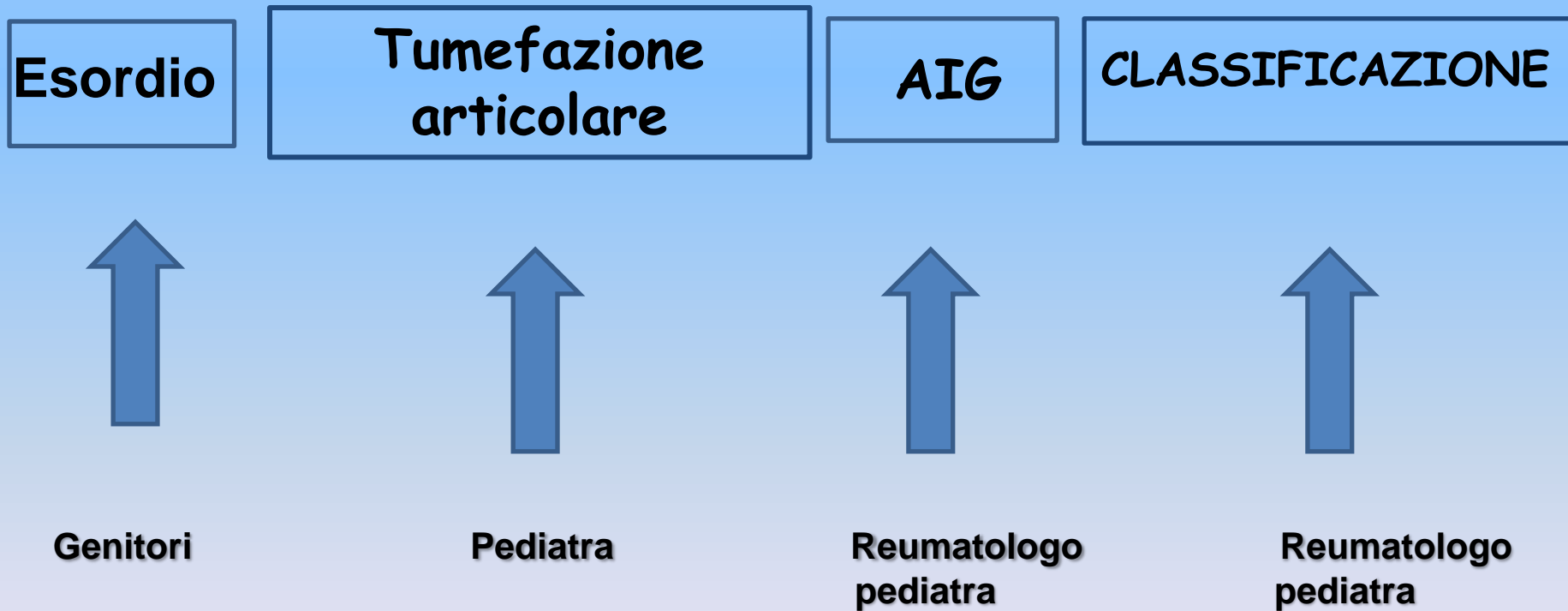
1. Età di insorgenza inferiore ai 16 anni
2. Artriti in una o più articolazioni definita da tumefazione e essudato, o presenza di due o più dei seguenti sintomi:
 - Limitazione funzionale
 - Dolenzia o dolore nei movimenti, calore
 - Febbre
3. Durata della malattia \geq a 6 settimane
4. Esclusione di altre forme di artrite giovanile.



PREMESSE

- AIG è una diagnosi **clinica** e di **esclusione** di tutte le altre patologie simili.
- Non esistono **esami** di laboratorio **specifici** per la diagnosi.

GLI STEP DELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE



CLASSIFICAZIONE dell'AIG

- Sistemica 10%
- Oligoartrite * persistente 50%
* estesa
- Poliartrite FR negativo 25-27%
- Poliartrite FR positivo 3-5%
- Artrite psoriasica
- Entesite-artrite e JSPA 8-10%
- Altre artriti 2-3%

TIPO DI ESORDIO

- Artrite sistemica
- Poliartrite
- Oligoartrite



Sistemica



Poliartrite



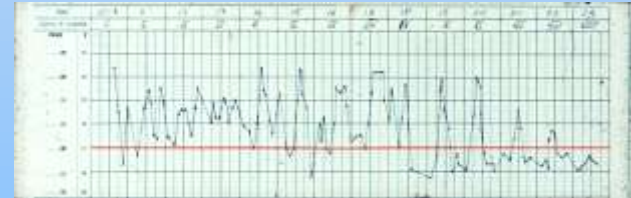
Oligoartrite

CARATTERISTICHE DELL'AIG

	Poliartrite	Oligoartrite	Malattia sistemica
Frequenza	13- 35%	27-56%	4-17%
Articolazioni (n°)	≥ 5	≤ 4	variabile
Età di esordio	Tutta l'infanzia picco 1-2 anni		Tutta l'infanzia
Rapporto F:M	3:1	5:1	1:1
Segni sistemici	modesti	Non presenti	prevalenti
F. Reumatoide	2-7 %	raro	raro
ANA	40-50%	75-85%	10%
Uveite Cronica	5%	20%	raro

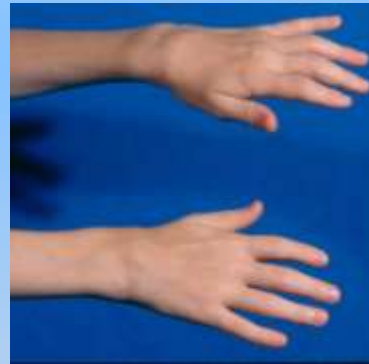
AIG ad esordio sistemico

ARTRITE + FEBBRE (della durata di almeno 2 settimane)



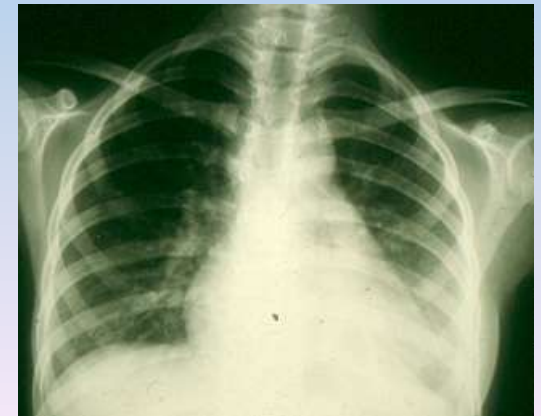
+ uno dei seguenti:

- RASH
- EPATOMEGALIA
- SPLENOMEGALIA
- LINFOADENOPATIA
- SIEROSITI



LABORATORIO

- LEUCOCITOSI (neutrofilia)
- TROMBOCITOSI
- ANEMIA
- VES E PCR MOLTO ELEVATE



AIG Sistemica D.D.

- Infezioni;
- **Malattia di Kawasaki;**
- **MICI;**
- **Leucemie e Linfomi;**
- **Malattie del connettivo;**
- **Febbri Autoinfiammatorie.**

Complicanze AIG Sistemica

- **Sindrome da attivazione dei macrofagi;**
- **Amiloidosi renale;**
- **Ritardo staturale;**
- **Cushing, cataratta, glaucoma.**

OLIGOARTRITE

1- 4 articolazioni nei primi 6 mesi di malattia

SOTTOGRUPPI

Persistente
in 1- 4 articolazioni

Estesa
5 o più articolazioni

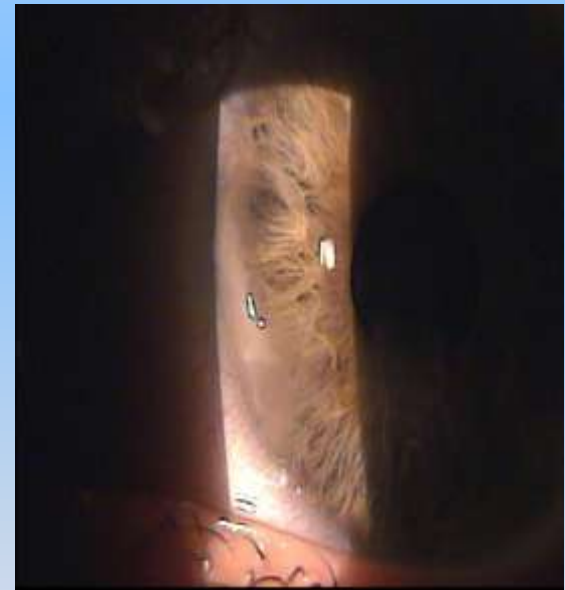
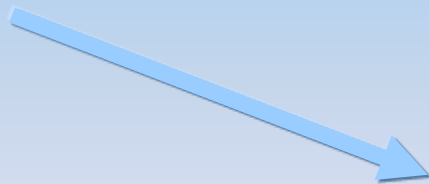
- Esordio precoce
- Predilige le bambine sotto i 4 anni
- Articolazioni più colpite all'esordio:
**Ginocchio, Caviglia, Polso, ATM,
IFP mano e piede**
- Risparmiate: **anca e spalla**



OLIGOARTRITE

Esami di laboratorio

- VES e PCR elevate o normali
- ANA positivi 70-80%



**Rischio
uveite**

15% - 30% dei casi

UVEITE CRONICA



E' un' IRIDOCICLITE:

Inflammatione cronica non granulomatosa della **parte anteriore dell'occhio**, che colpisce il **corpo ciliare e l'iride**.

- Esordio insidioso - **Spesso asintomatica**
- Sintomi: **dolore, arrossamento, cefalea, fotofobia,**
- **alterazioni del visus**

- Nel **10%** dei casi **precede l'artrite**
- Nella **50%** dei casi insorge **con l'artrite**
- Insorgenza anche **5-7 anni** dopo l'artrite

- **Decorso indipendente dall'Artrite**

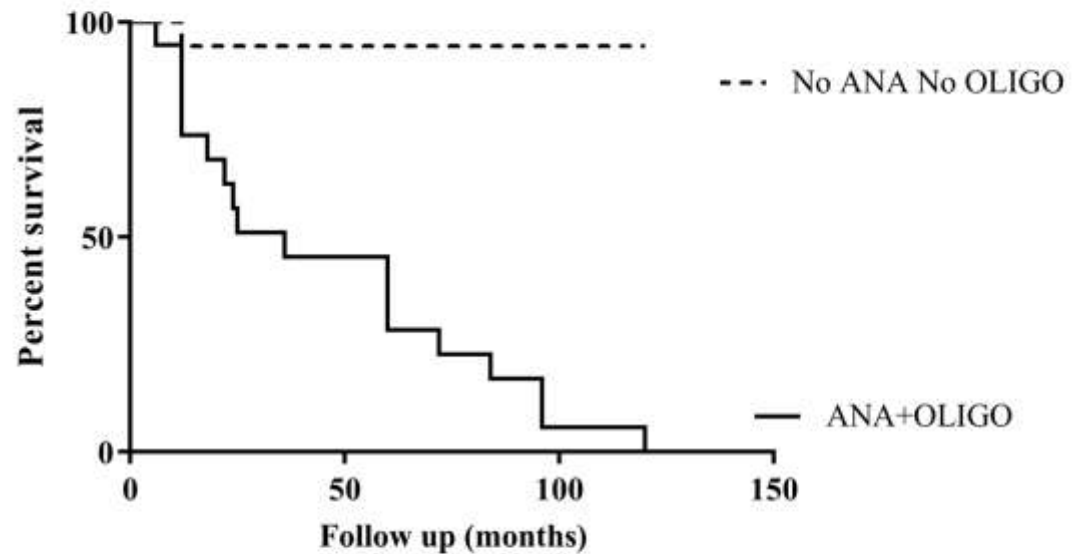
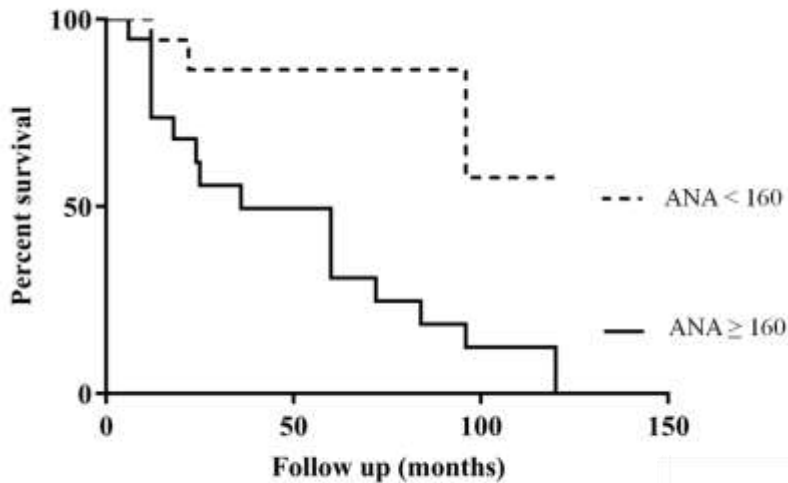


Frequency and identification of risk factors of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow up study in a cohort of Italian children

G.Conti et al

	Patients with JIA-associated uveitis
Patients, n° (%)	21/108 (19.44%)
N° Female, n° (%), Male, n° (%)	16 (76.20%), 5 (23.8%)
JIA onset in months, mean	61.38 months (range 7–192 months)
JIA subgroups	
Oligoarthritis, n° (%)	15/21 (71.44%)
Polyarthritis, n° (%)	4/21 (19.04%)
enthesitis/psoriatic arthritis/spondyloarthropathy, n° (%)	2/20 (9.52%)
Uveitis onset in months, mean	96.57 months (range 24–192 months)
JIA activity at the moment of uveitis diagnosis, n° (%)	11 (52.38%)
ANA positivity, n° (%)	17 (80.95%)

Frequency and identification of risk factors of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow up study in a cohort of Italian children
J Clin Rheum in press



Forma Poliarticolare di AIG

- Artrite simmetrica con coinvolgimento di 5 o più articolazioni
- Interessamento NON migrante
- Sintomi extra-articolari: indici di flogosi, anemia, leucocitosi, piastrinosi, iperlgG
- Interessamento delle articolazioni prossimali e distali, piccole e grandi, ed anche art. temporo- mandibolare, ma NON vi è interessamento della colonna lombosacrale
- Si distinguono due forme cliniche: sieronegativa e siero positiva



Le due forme poliarticolari

Forma	Sieronegativa	Sieropositiva
Età di insorgenza	3 anni	12 anni
Sesso	F > M	F >>> M
Fattore reumatoide	negativo	positivo
Anticorpi anti-nucleo	positivi (25%)	Positivi (75%)
HLA	DR4 (?) - DRW8	DR4
Uveite	rara	assente
Decorso	Possibile remissione	Persistente cronica distruttiva
Prognosi	buona	peggiore



OUTCOME DELL'AIG

**Pazienti con AIG a 16-23 anni di età
remissione nel 61%
evoluzione verso AR nel 39%**

Remissione a 10 aa



36-54% AIG pauciarticolare

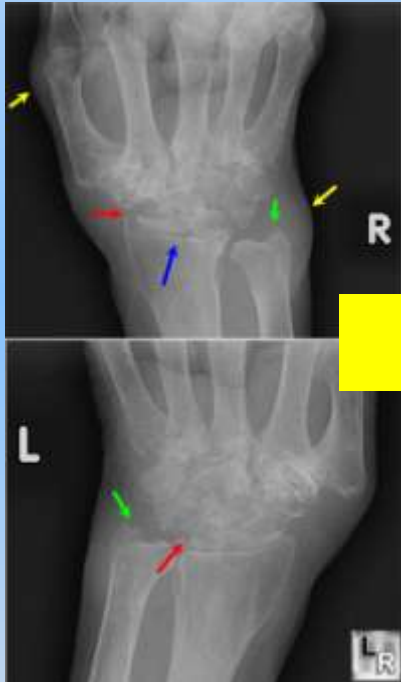


15% poliarticolare

**IL 40-60 % DEI CASI DI AIG ARRIVA IN
Età ADULTA CON SEGNI DI FLOGOSI
ARTICOLARI**

Le alterazioni radiologiche indicative di «distruzione articolare»

- Erosioni
- Restringimento dello spazio articolare
- Anchilosi
- sublussazioni



POLSI



ANCHE

10-25% AIG pauciarticolare
40% AIG poliarticolare FR negativa
80% AIG poliarticolare FR positiva

Terapia AIG

- Non possediamo un trattamento eziologico in grado di guarire la malattia



PATOGENESI IMMUNOLOGICA

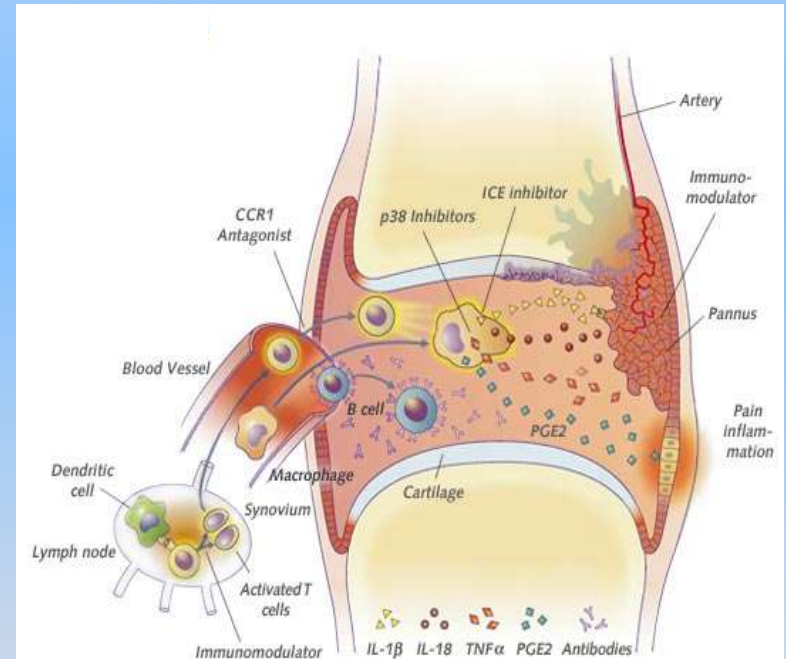
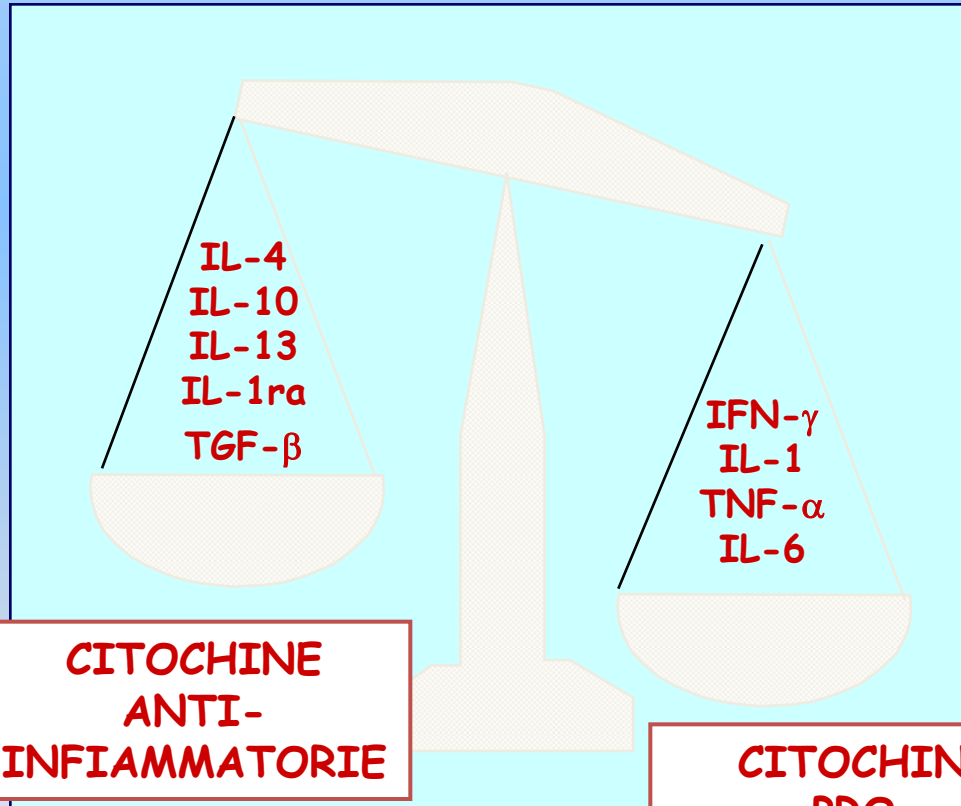
- Cause Infettive
- Traumi
- Stress Fisici o Psicologici
- Alterazioni del Sistema Immune

TRIGGERS

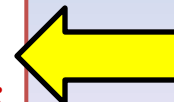
in un soggetto
geneticamente predisposto

ARTRITE

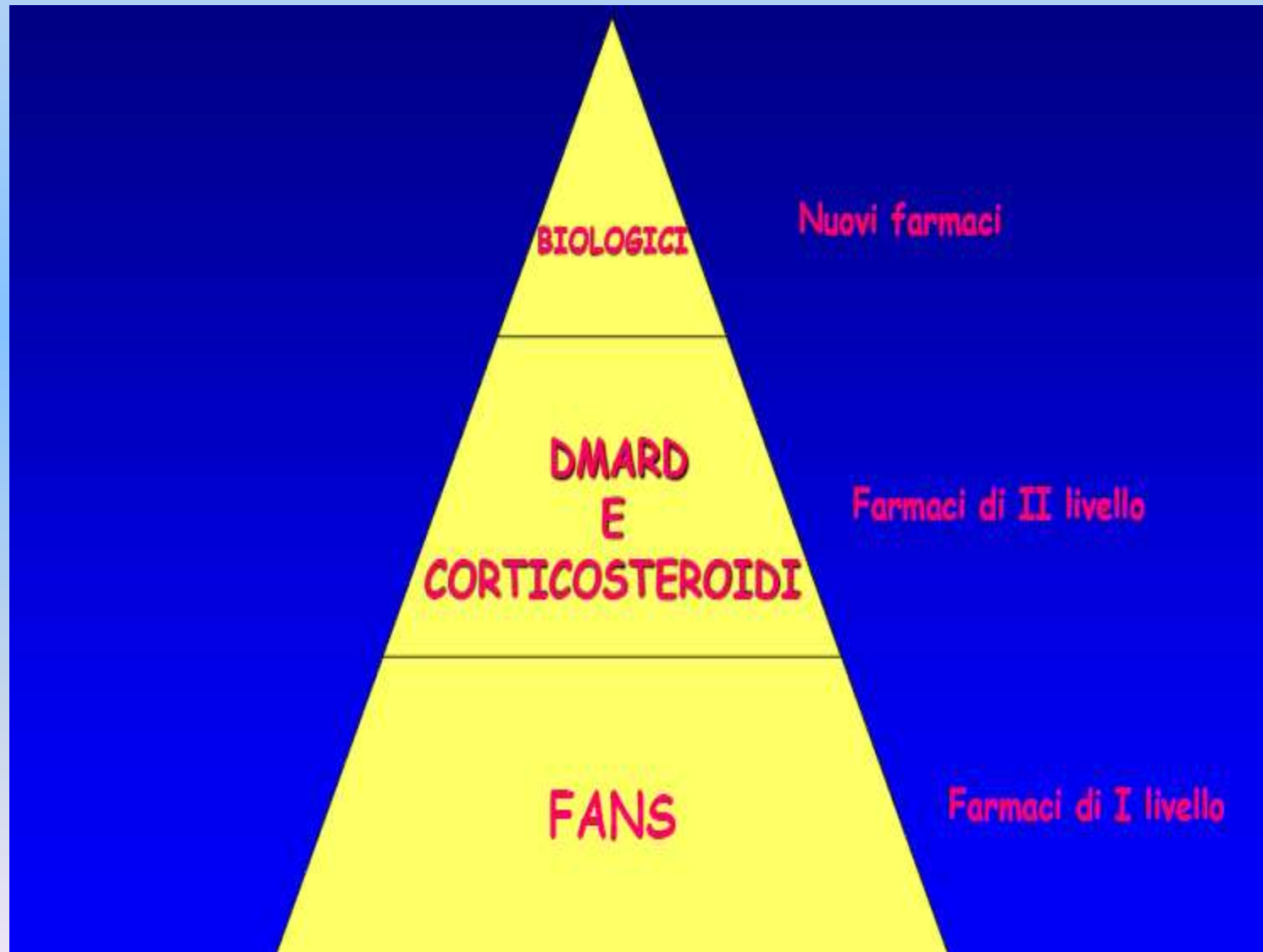
PATOGENESI



Farmaci biologici



La terapia farmacologica dell'AIG



Terapia dell'AIG 1/2

Primo approccio

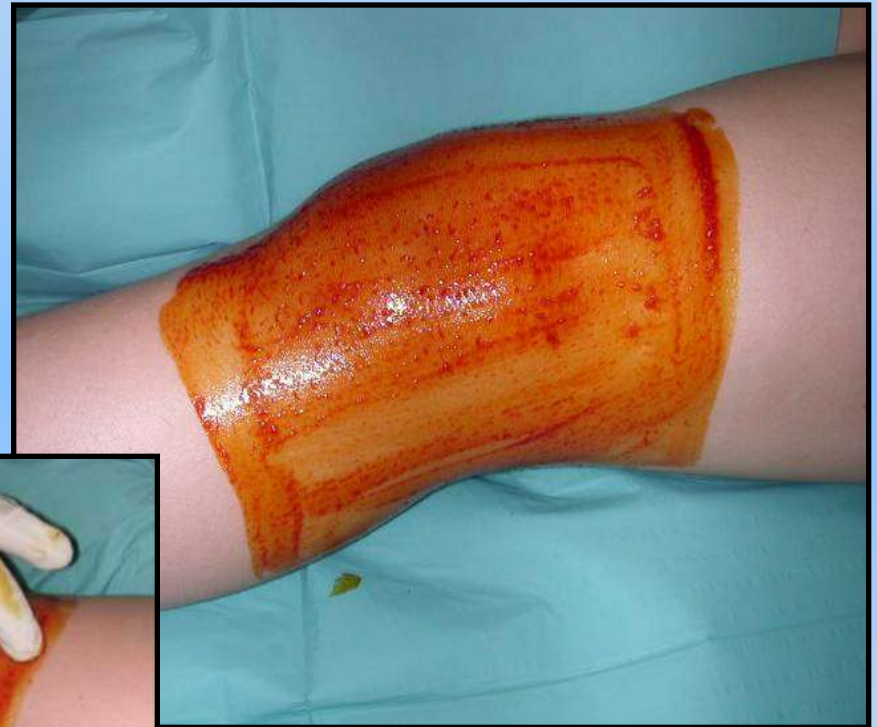
- Farmaci anti-infiammatori non steroidei
- Iniezioni intra-articolari di triamcinolone esacetone

LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'AIG:

I FANS

Farmaco	posologia	Effetti collaterali
Naprossene	15 mg/kg/die in 2 dosi	Disturbi gastrointestinali, pseudoporfiria
Ibuprofene	35 mg/kg/die in 4 dosi	Disturbi gastrointestinali
Flurbiprofene	4-5 mg/kg/die in 3-4 dosi	Disturbi gastrointestinali

Artrocentesi, infiltrazione Triamcilone esacetonide



LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'AIG:

GLI STEROIDI

INDICAZIONI

- GRAVI COMPLICANZE
- GRAVI POLIARTRITI
- FARMACO PONTE
- FEBBRE PERSISTENTE
- UVEITE

LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'AIG: I FARMACI DI FONDO

Farmaco	Posologia	Effetti collaterali
Methotrexate	10-15 mg/m ² /settimana	Epatotossicità, disturbi gastrointestinali
Ciclosporina	3-5 mg/kg/die in due dosi	Ipertricosi, ipertensione arteriosa, alterazioni funzione renale, disturbi gastrointestinali
Salazoprina	30-50 mg/kg/die in 3-4 dosi	Depressione midollare, rash cutanei, disturbi gastrointestinali

FARMACI BIOLOGICI



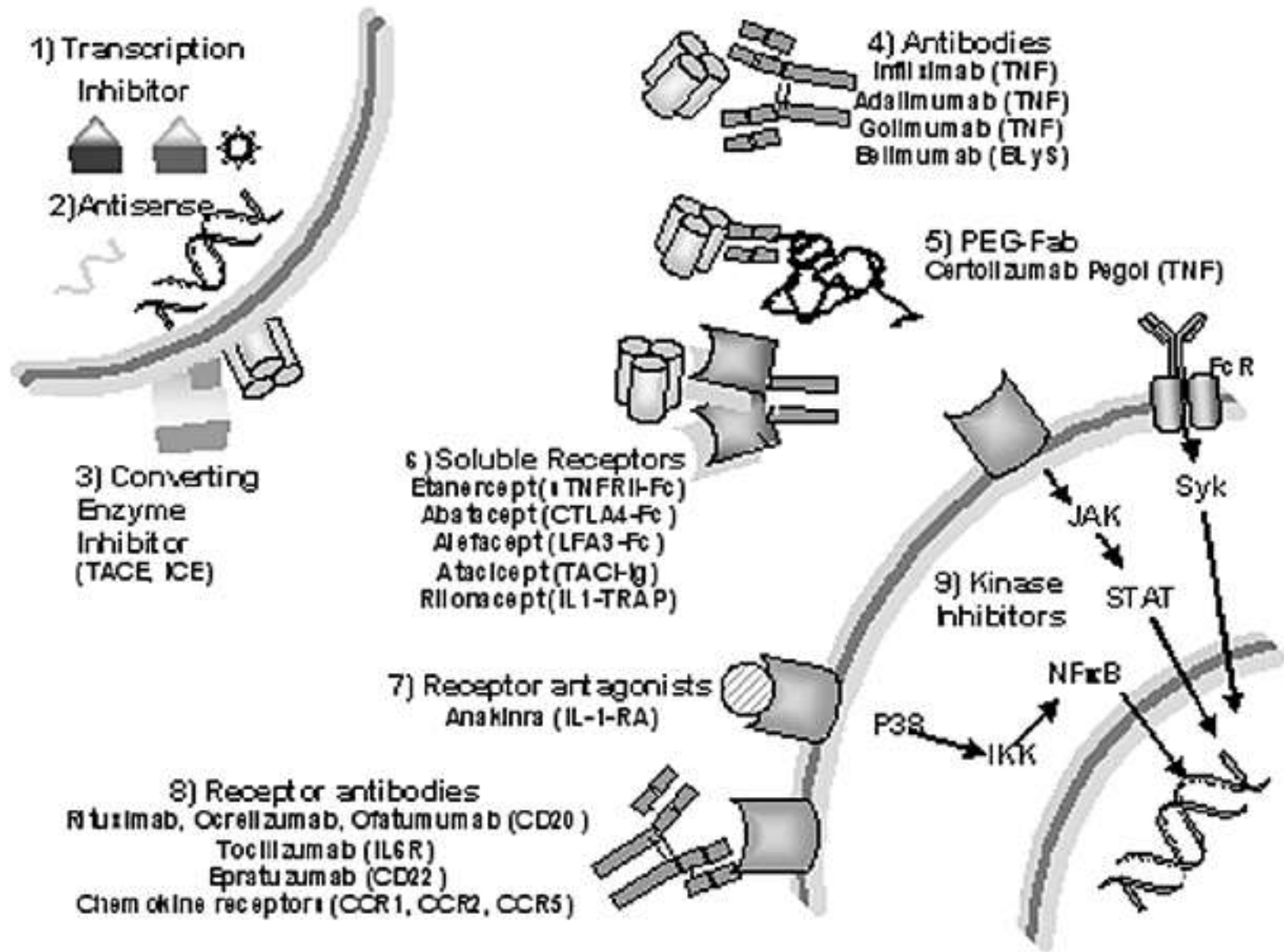


Figure 1 Methods of targeting therapies in rheumatoid arthritis.

Principali farmaci biologici autorizzati in età pediatrica

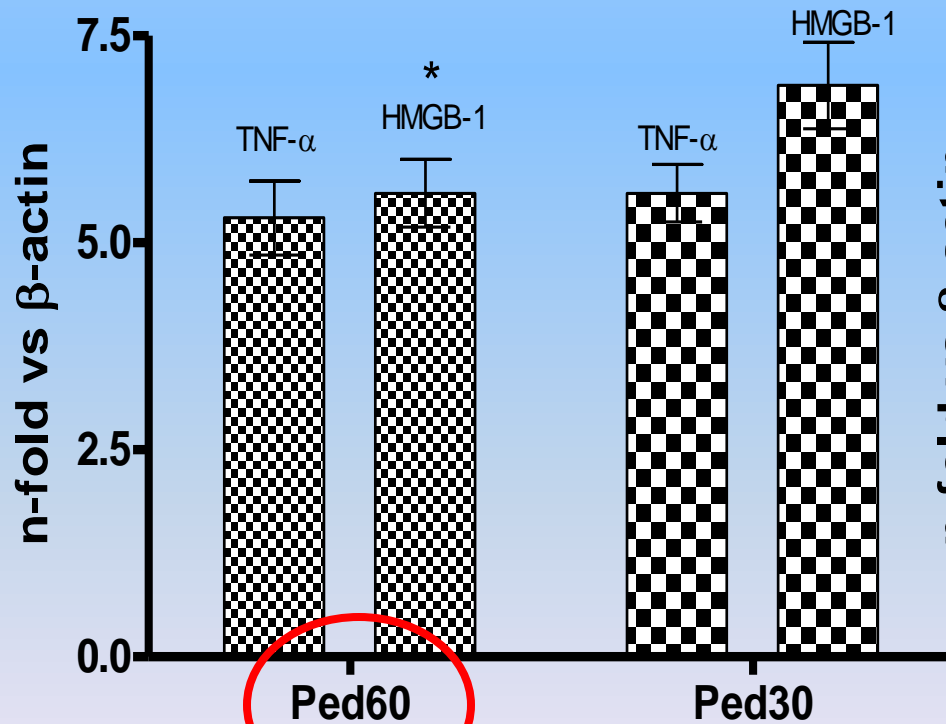
Categoria	Denominazione
Antagonisti del TNF- α	Etanercept, Infliximab, Adalimumab
Inibitore dell'attivazione dei T-linfociti (CTLA4-Ig)	Abatacept
Anticorpo monoclonale anti-recettore di IL-6	Tocilizumab
Antagonista recettoriale di IL-1	Anakinra, Canakinumab,

Caratteristiche degli antagonisti del TNF

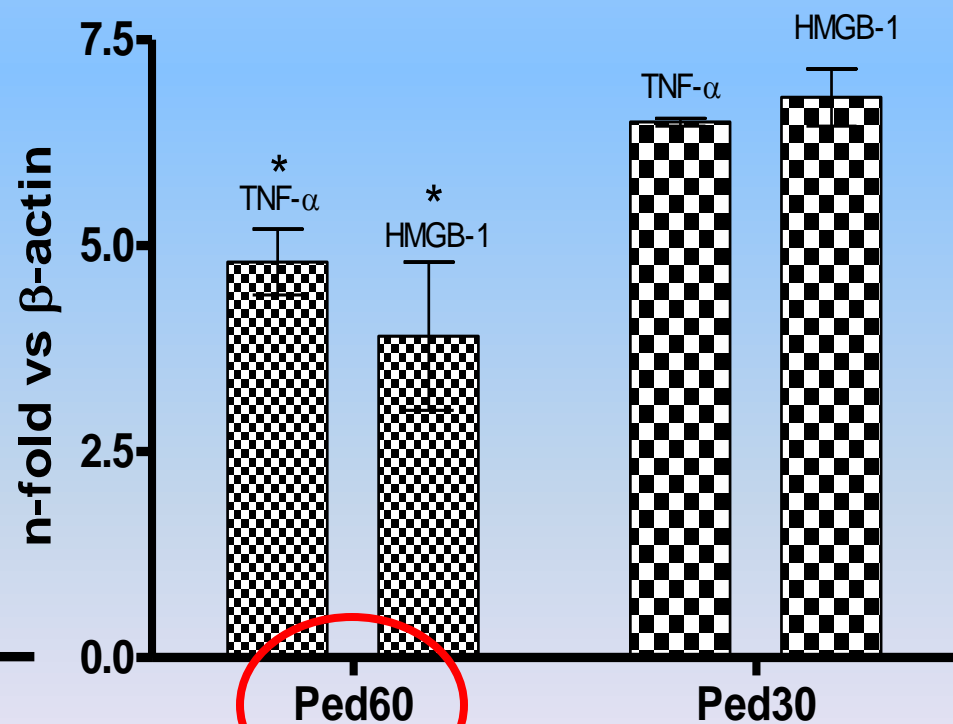
	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Struttura	Prot. di fusione TNF-IgG1	Abm chimerico	Abm umano
Target di legame	TNF, linfotossina	TNF	TNF
Affinità di legame	Elevata, dissociazione rapida	Elevata, dissoc. lenta	Elevata, dissoc. lenta
Emivita (giorni)	4-5	8-9.5	12-14
Lisi cell. In vitro	No	Si	Si
Effetto sulle cellule Th1	Nessuna soppressione	Soppressione prolungata	Soppressione prolungata
Dose	0.4 (0.8) mg/kg (25-50 mg)	3-6 mg/kg	24 mg/m ²
Modalità somm.	2 (1) volte alla settimana	Ogni 2 mesi	Ogni 2 sett.
Via di somm.	Sottocutanea	Endovenosa	Sottocutanea
Costo annuo (It)	EUR 21,900	EUR 13,200	EUR 23,000

Espressione dei geni $TNF\alpha$ e HMGB1 in pazienti con AIG Poliarticolare (14) ed Oligoarticolare (8) tutti in trattamento con farmaci biologici anti- $TNF\alpha$

Gene expression - AIG Poli -



Gene expression - AIG Oligo -



* $p < 0.05$ vs Ped30 Data are expressed as mean \pm SEM

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept

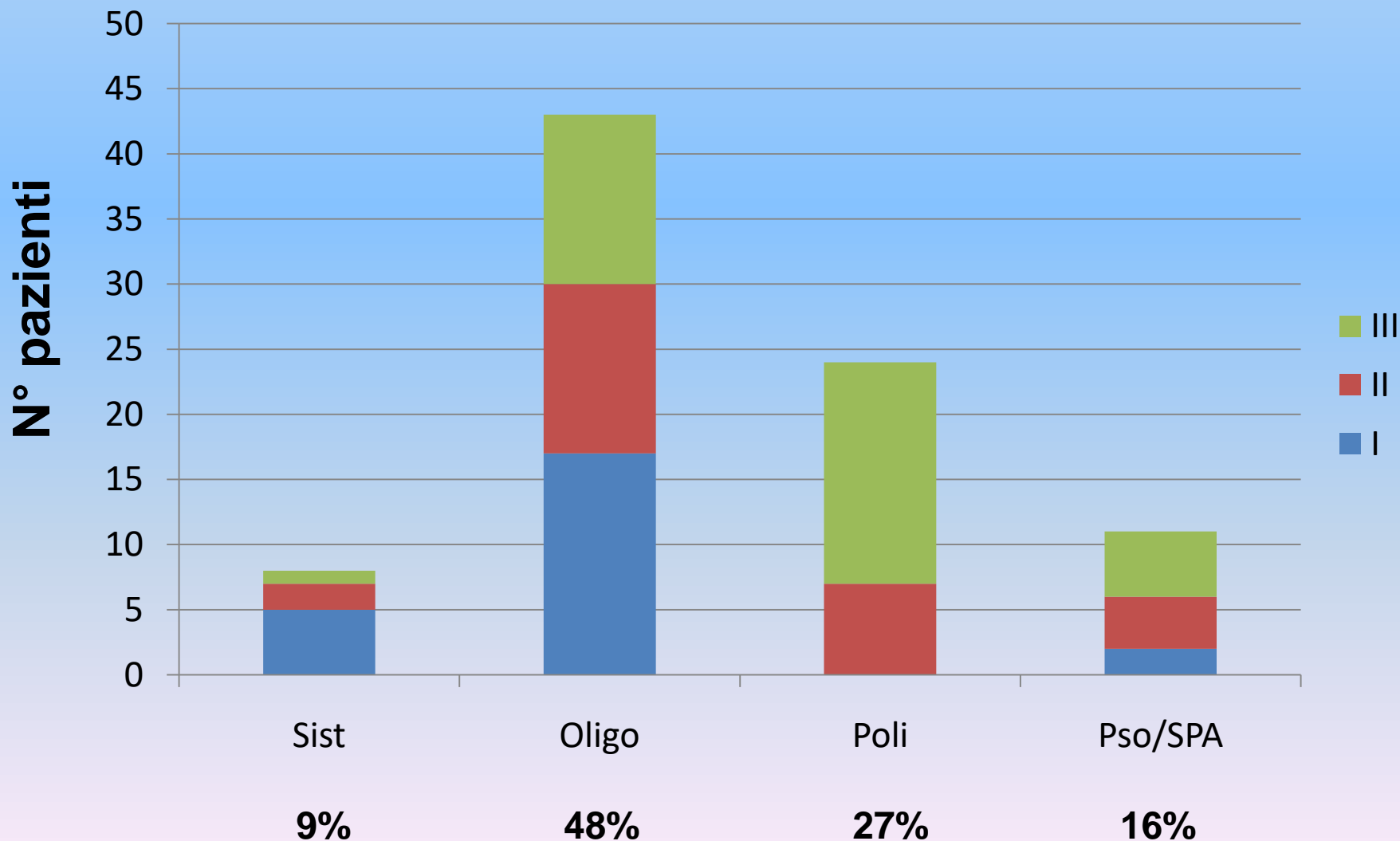
Infection	13
Recurrent herpes labialis	2
Recurrent upper airway infections	2
Fatal streptococcal sepsis	1
Tuberculosis	1
Varicella complicated by purpura fulminans and fasciitis	1
Osteomyelitis	1
Cellulitis	1
Herpetic neuritis	1
Herpes zoster	1
CMV hepatitis	1
Recurrent bronchitis	1
Mucocutaneous disorders	10
Urticaria	4
Urticaria angioedema	2
Cutaneous vasculitis	2
Itch	1
Anal Condylomatosis	1
Haematological disorders	5
Leukopenia	3
Autoimmune thrombocytopenia	1
Hypocomplementemia	1
Injection site reactions	4
Pain at injection site	3
Malignancy	2
Thyroid carcinoma	1
Bladder carcinoma	1
Others	6

Table 4 Adverse events that led to treatment discontinuation in 99 patients

Adverse event	N
Recurrent or new-onset uveitis	38
Neuropsychiatric disorders	21
Behavioral disorders	7
Headache	6
Mood disorders/difficulty concentrating	4
Tics/unintentional movements	2
Papilledema	1
Hypoglossal nerve paralysis	1
Gastrointestinal disorders	15
Inflammatory bowel diseases	10
Persistent hypertransaminasemia	1
Abdominal pain	1
Peritonitis anti-DNA positive	1
Acute pancreatitis	1
Nausea or vomiting	1

AOU G MARTINO – MESSINA
UO NEFROLOGIA E REUMATOLOGIA PEDIATRICA con DIALISI
(Centro Regionale autorizzato alla prescrizione dei farmaci biologici)

Trattamento effettuato in 89 pazienti con AIG visti negli ultimi 3 mesi



AOU G MARTINO – MESSINA
UO NEFROLOGIA E REUMATOLOGIA PEDIATRICA con DIALISI
(Centro Regionale autorizzato alla prescrizione dei farmaci biologici)

Follow-up:

- visite ogni 3 mesi
- Emocromo VES PCR GOT GPT creatinina sideremia ed esame urine: ogni 2-3 mesi se in trattamento farmacologico
- Esami annuali con screening tiroide+ esami infettivologici (in caso di trattamento immunosoppressivo o con biologico)
- Visite oculistiche ogni 2-3 mesi se pregressa uveite o ANA positivi
ogni 6 mesi se mai episodi di uveite negli ultimi 5 anni

GRAZIE



**UO NEFROLOGIA E
REUMATOLOGIA
PEDIATRICA CON
DIALISI
AOU G MARTINO
MESSINA**

Contatti

Ambulatorio 0902213118

Reparto 0902213140

**nefroreumatopededialisi
@gmail.com**