

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

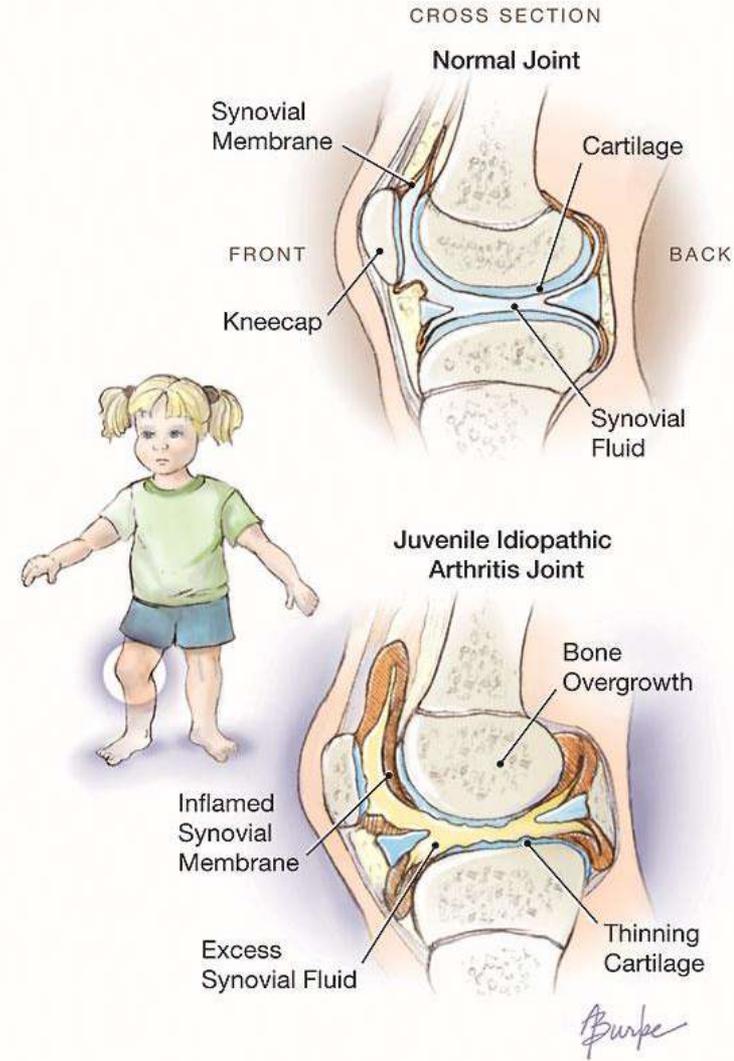
Cassidy, 2005

Textbook of Pediatric Rheumatology (5° edition)

ARTRITE

tumefazione

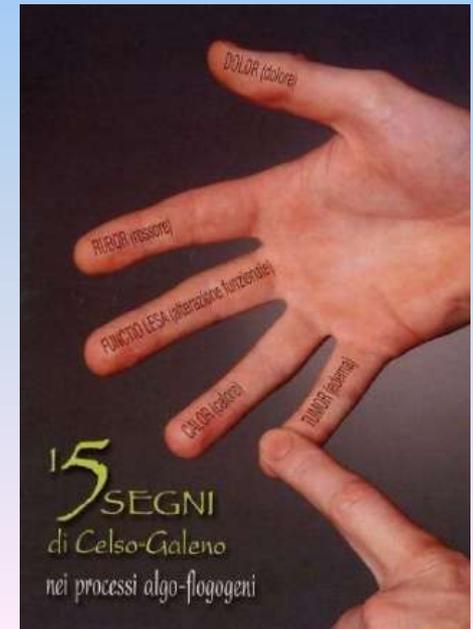
Dolore con limitazione funzionale



CRITERI DI CLASSIFICAZIONE DELL' AIG

(American College of Rheumatology, ACR)

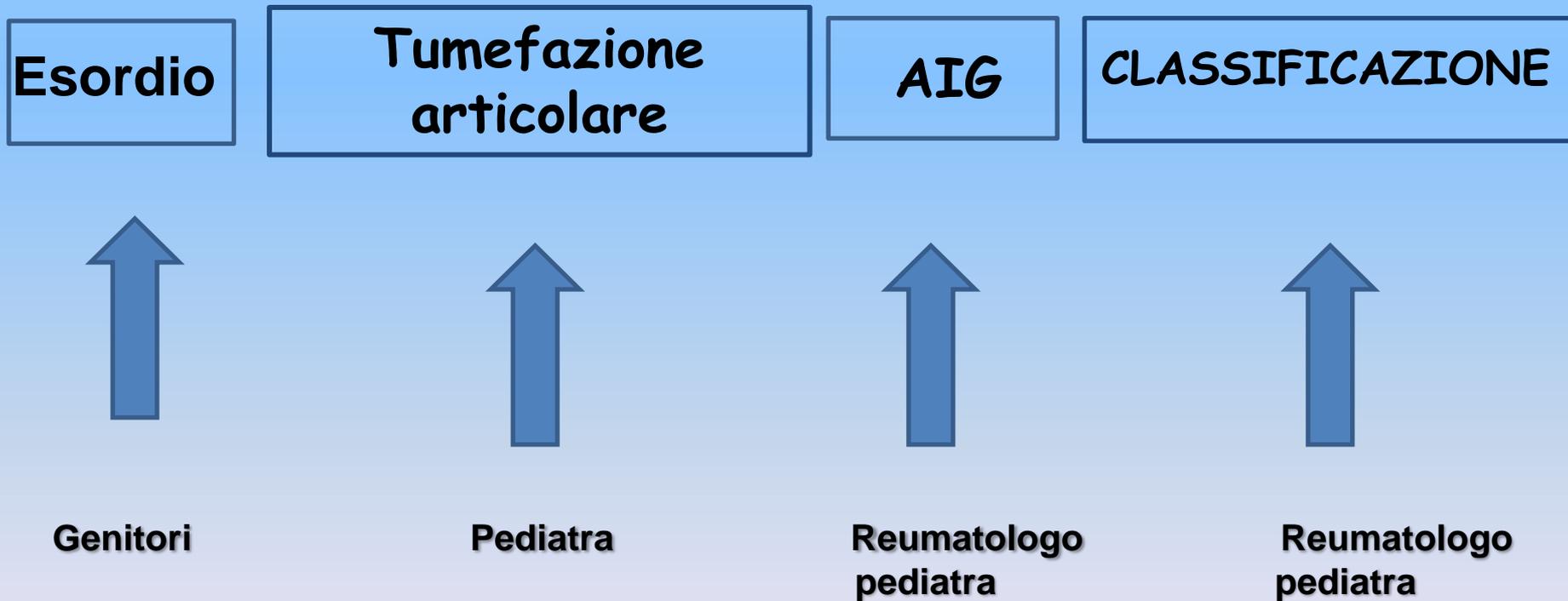
1. Età di insorgenza inferiore ai 16 anni
2. Artriti in una o più articolazioni definita da tumefazione e essudato, o presenza di due o più dei seguenti sintomi:
 - Limitazione funzionale
 - Dolenzia o dolore nei movimenti, calore
 - Febbre
3. Durata della malattia \geq a 6 settimane
4. Esclusione di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

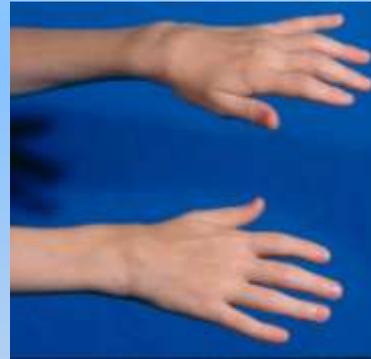
AIG ad esordio sistemico

ARTRITE + FEBBRE (della durata di almeno 2 settimane)



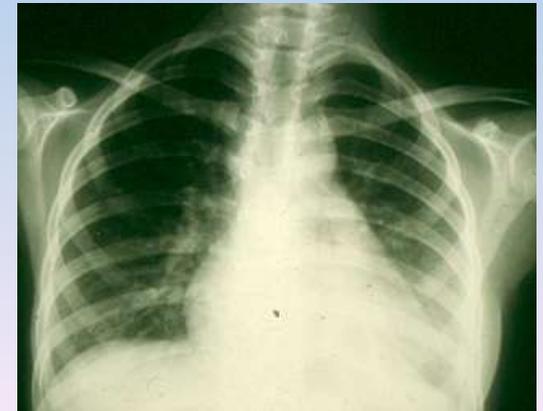
+ uno dei seguenti:

- 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

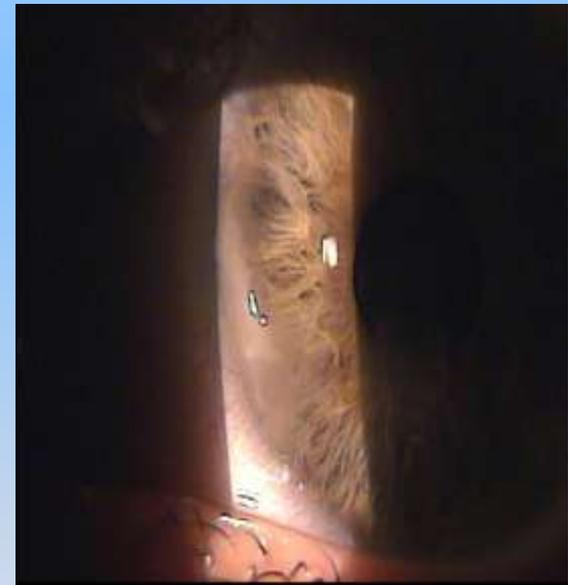
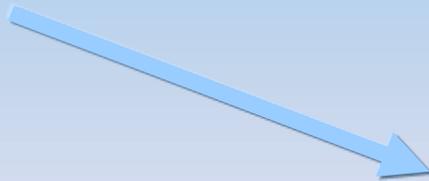
- Esordio precoce
- Predilige le bambine sotto i 4 anni
- Articolazioni più colpite all'esordio:
**Ginocchio, Caviglia, Polso, ATM,
IFP mano e piede**
- Risparmiate: **anca e spalla**



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**

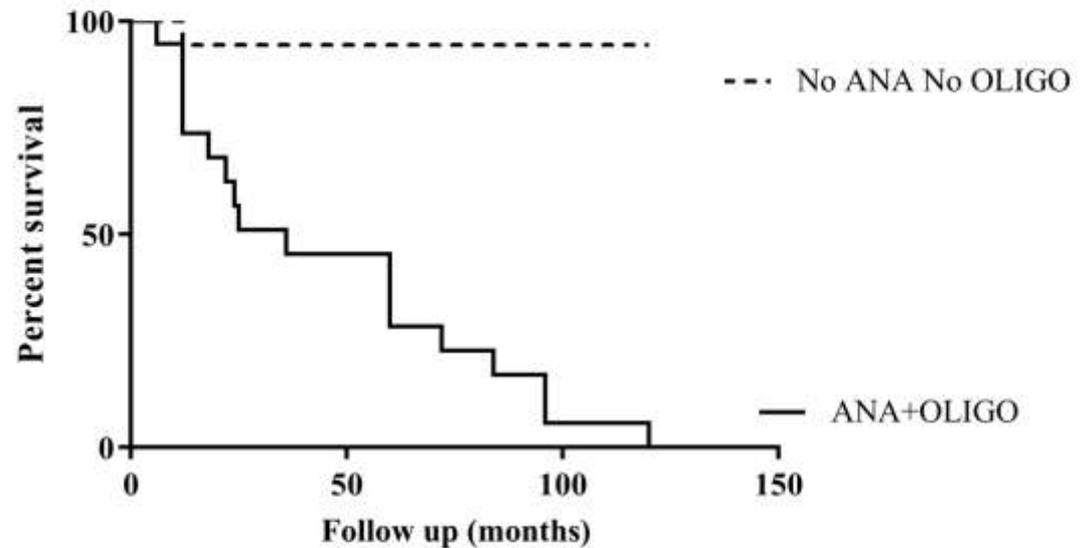
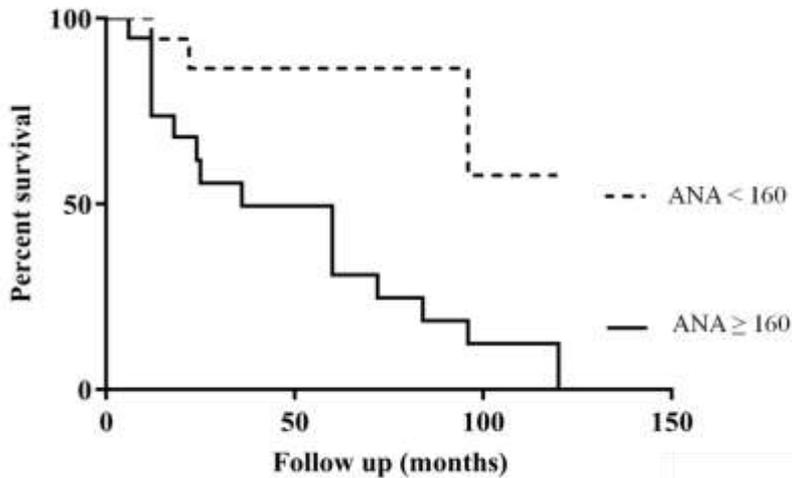


Frequency and identification of risk factors of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow up study in a cohort of Italian children

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, iper IgG
- 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

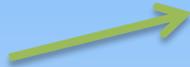
Forma	Sieronegativa	Sieropositiva
Età di insorgenza	3 anni	12 anni
Sesso	F > M	F >>> M
Fattore reumatoide	negativo	positivo
Anticorpi anti-nucleo	positivi (25%)	Positivi (75%)
HLA	DR4 (?) - DRW8	DR4
Uveite	rara	assente
Decorso	Possibile remissione	Persistente cronica distruttiva
Prognosi	buona	peggiore



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

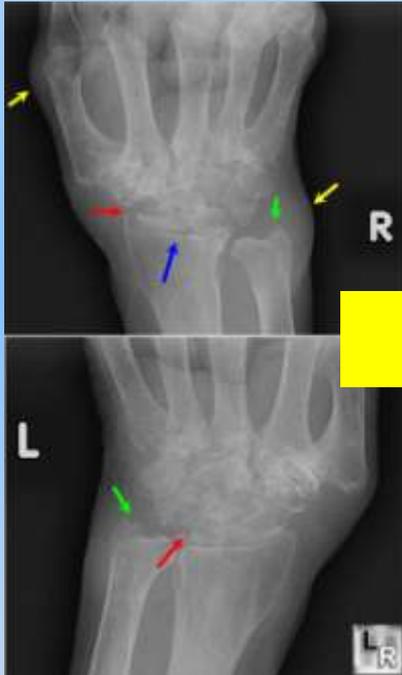


15% poliarticolare

**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

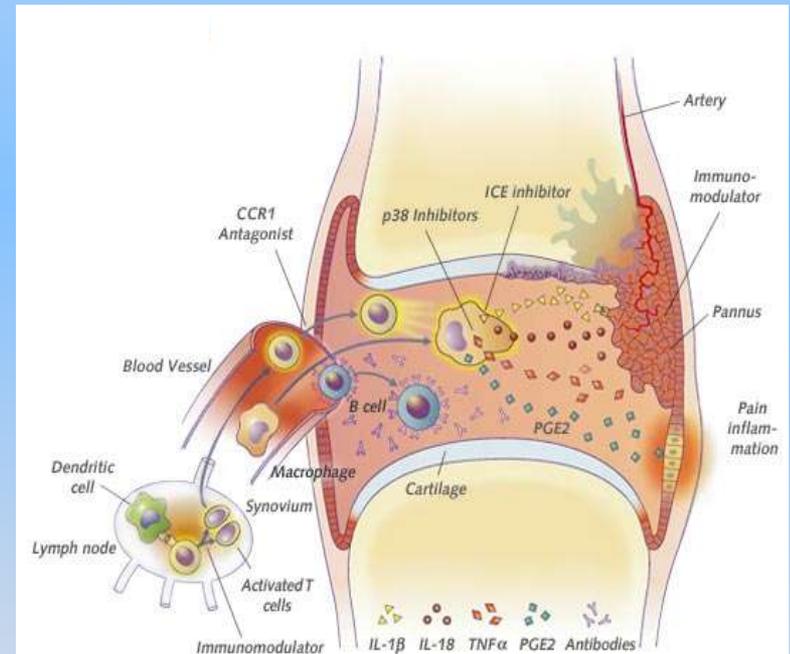
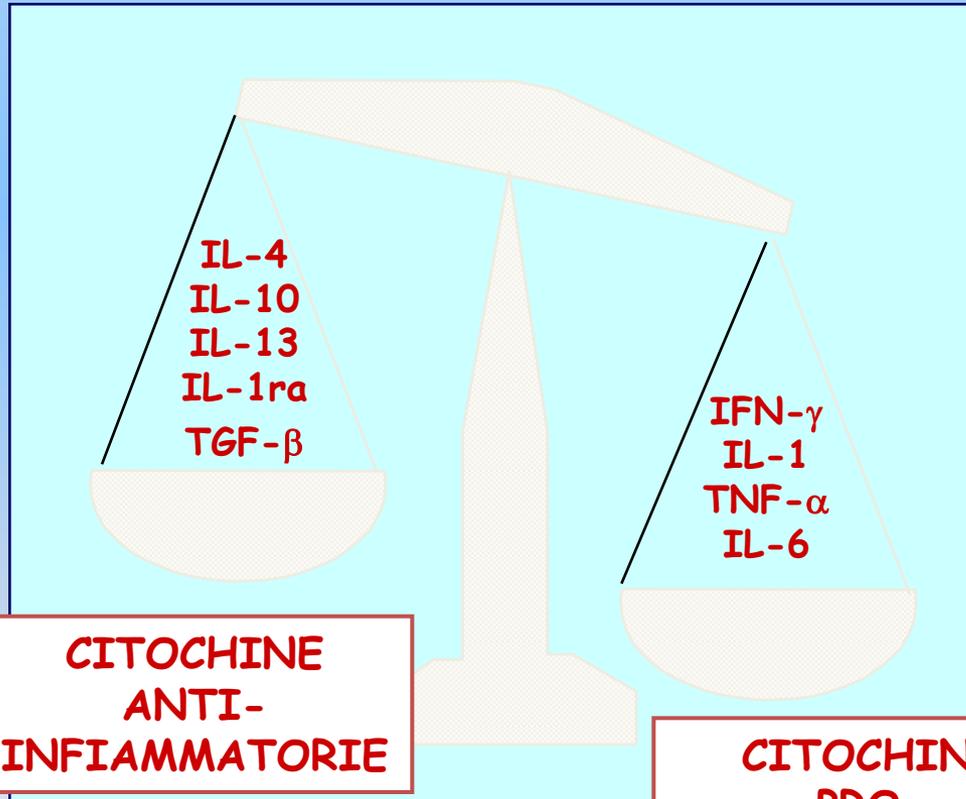
- Cause Infettive
- Traumi
- Stress Fisici o Psicici
- Alterazioni del Sistema Immune

TRIGGERS

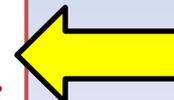
in un soggetto
geneticamente predisposto

ARTRITE

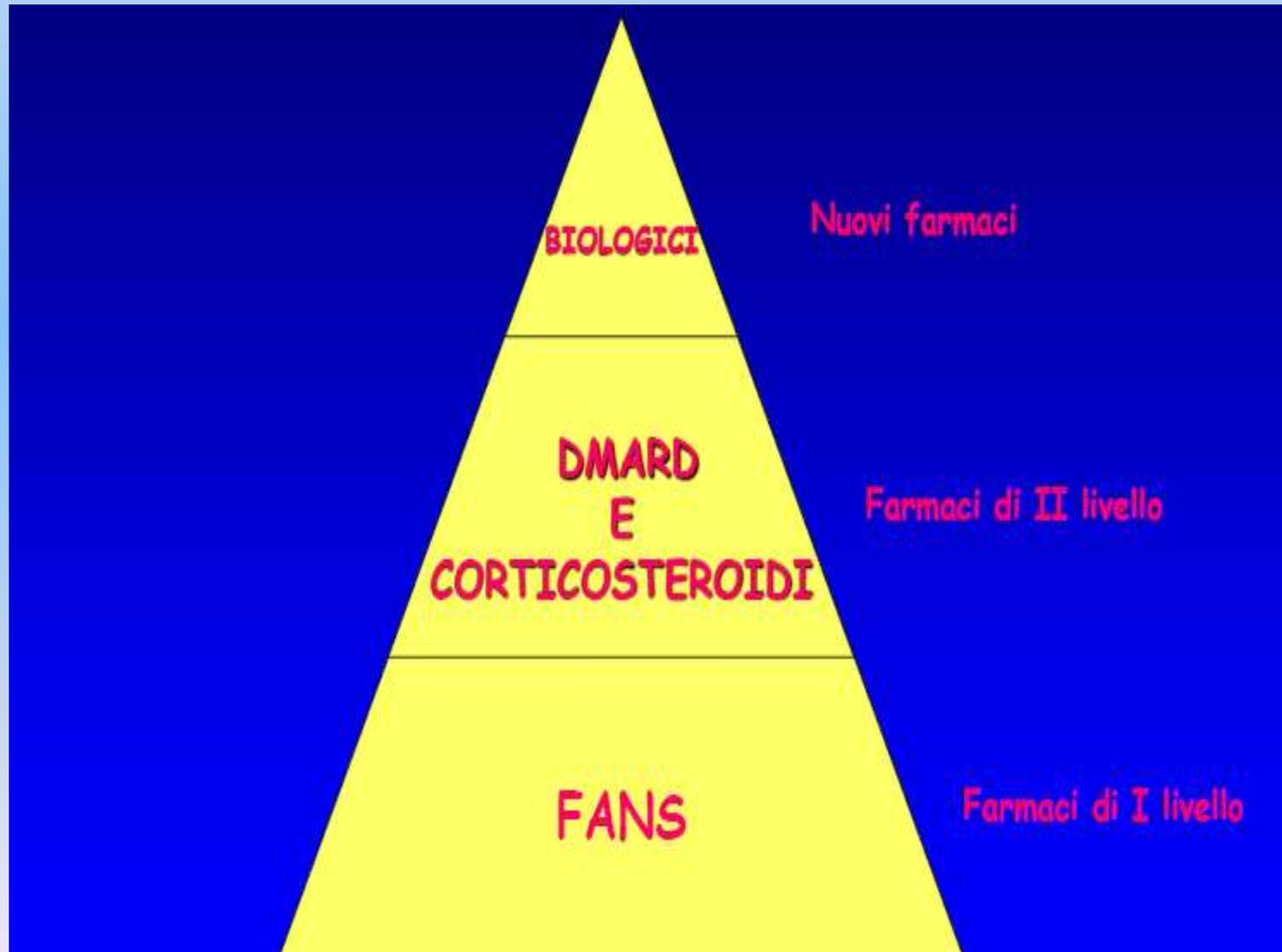
PATOGENESI



Farmaci biologici



La terapia farmacologica dell'AIIG



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

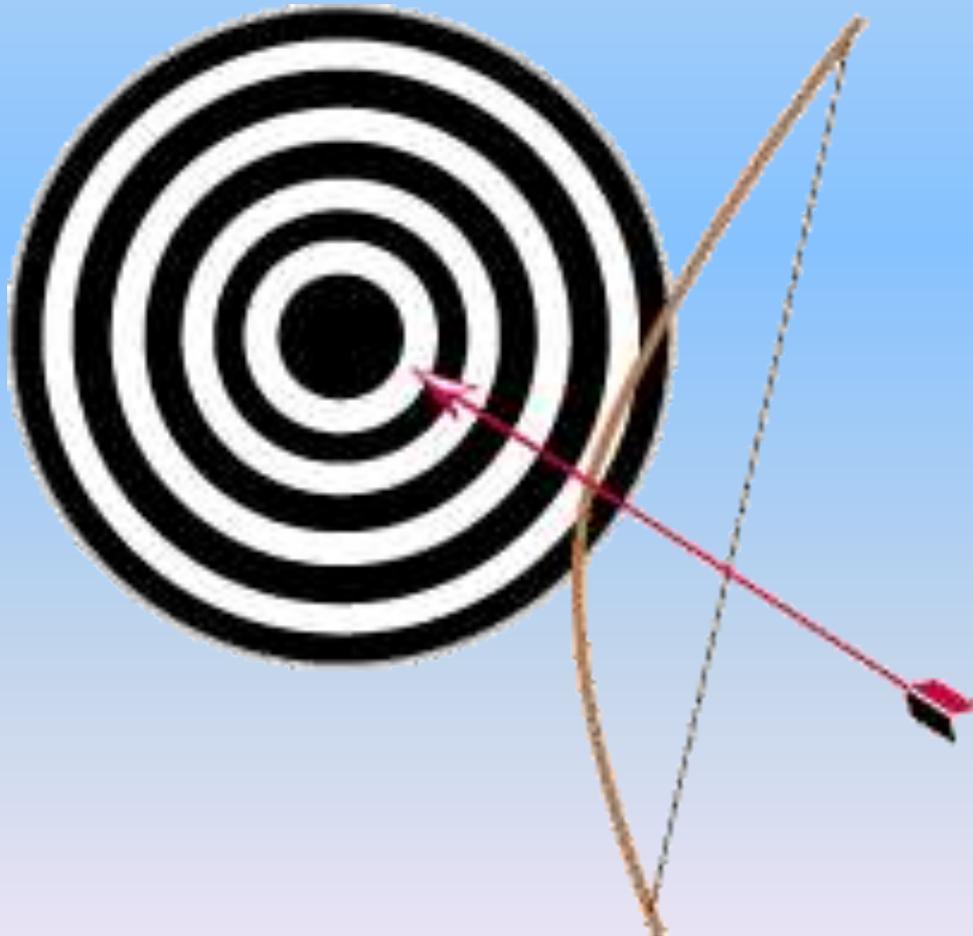
INDICAZIONI

- 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



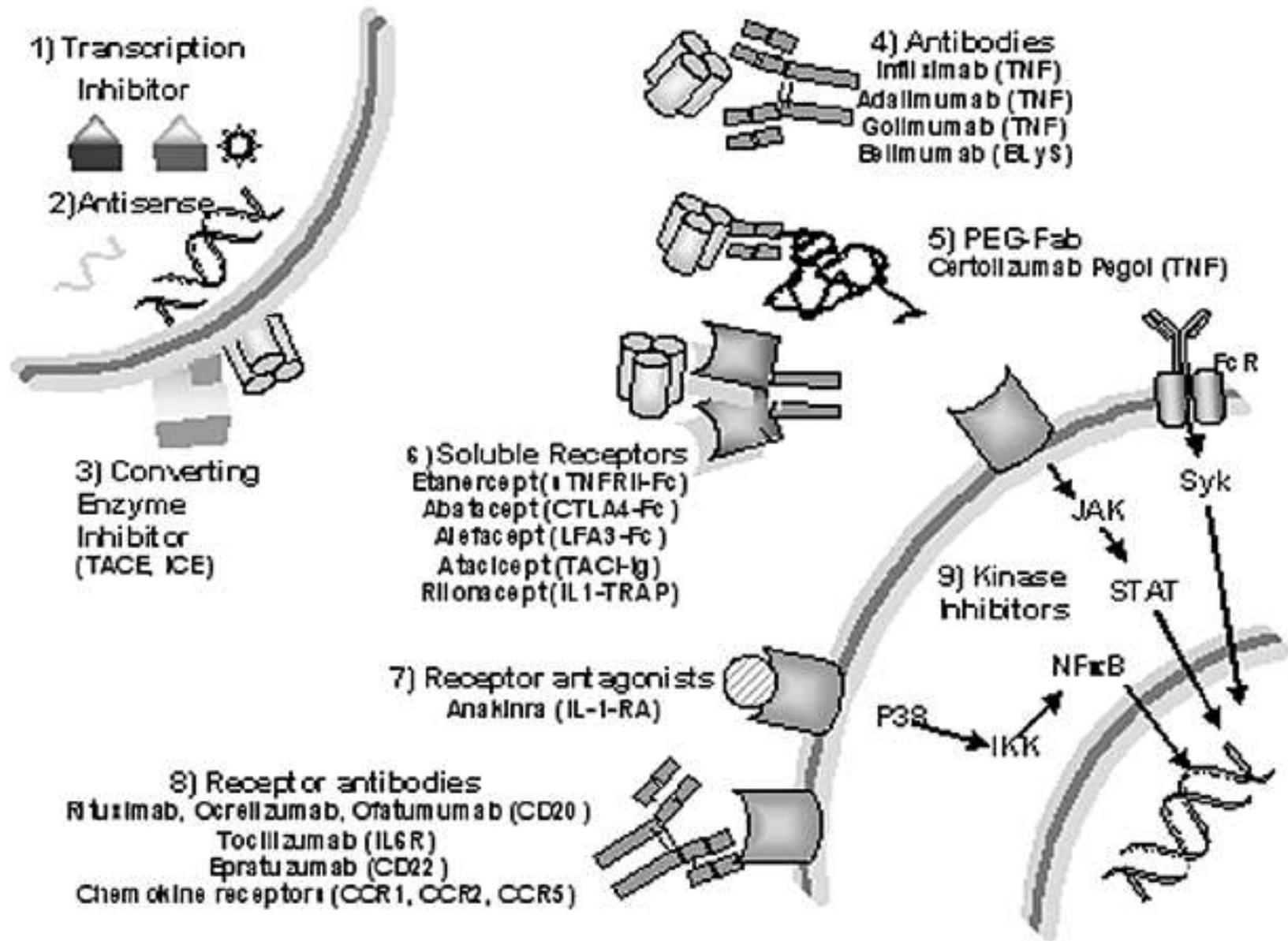


Figure 1 Methods of targeting therapies in rheumatoid arthritis.

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,

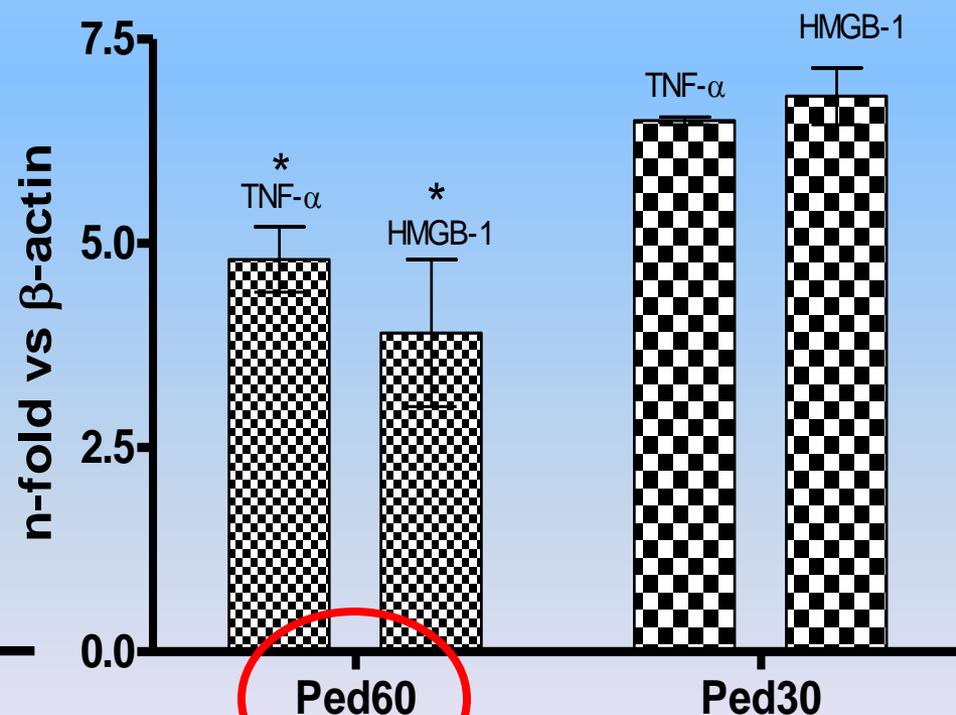
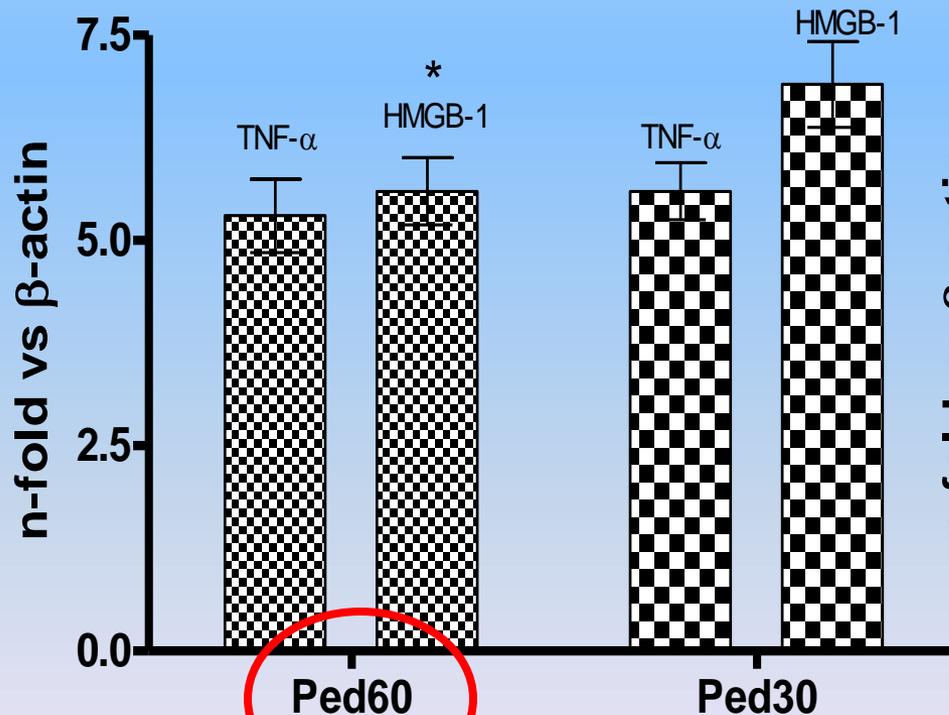
Caratteristiche degli antagonisti del TNF

	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 +/- SEM

RESEARCH ARTICLE

Open Access

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



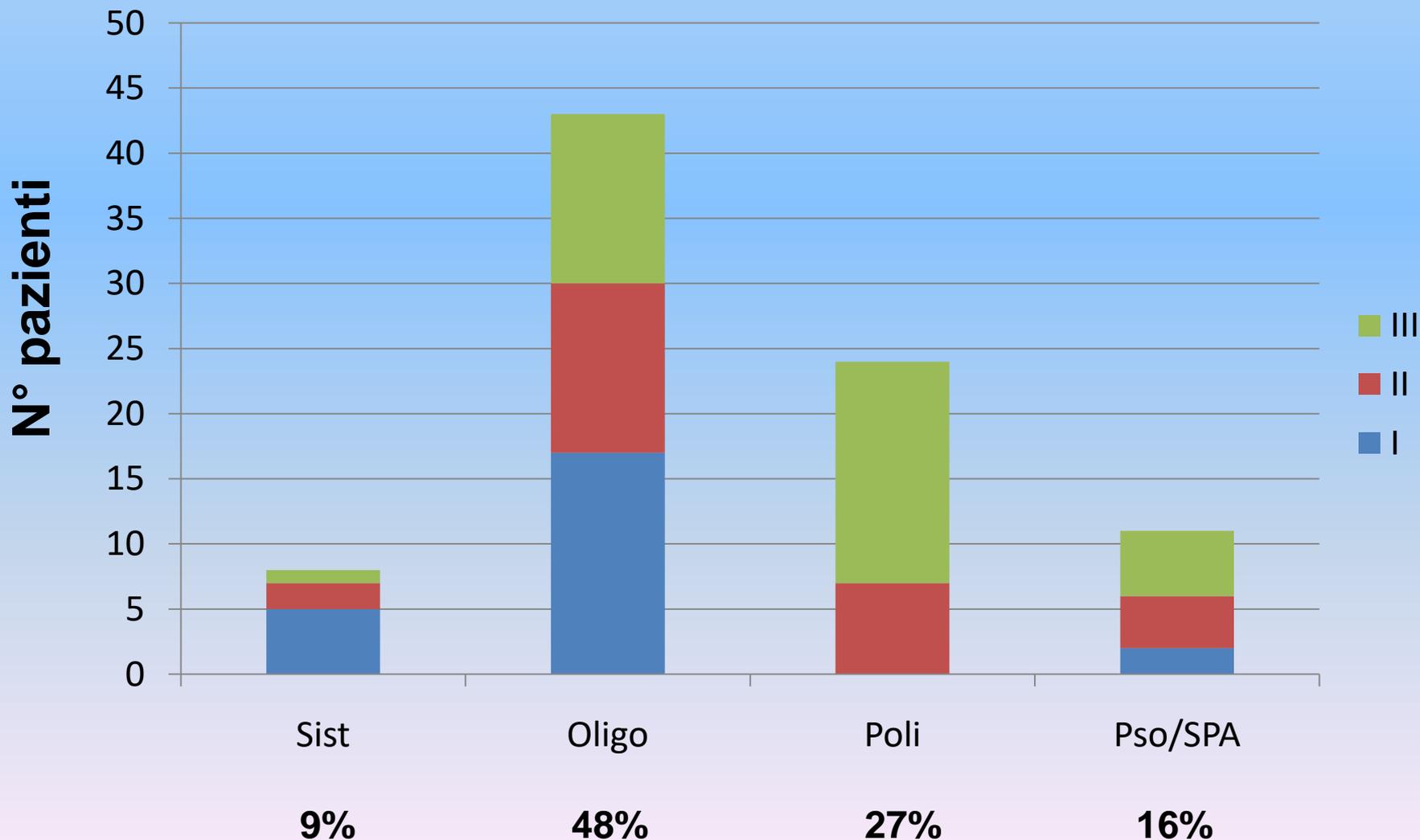
Infection	13
Recurrent herpes labialis	2
Recurrent upper airway infections	2
Fatal streptococcal sepsis	1
Tuberculosis	1
Varicella complicated by purpura fulminans and fasciitis	1
Osteomyelitis	1
Cellulitis	1
Herpetic neuritis	1
Herpes zoster	1
CMV hepatitis	1
Recurrent bronchitis	1
Mucocutaneous disorders	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**