

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino
Direttore: Professor Eugenio Baraldi

UOSD di Reumatologia Pediatrica
Direttore: Professor Francesco Zulian

TESI DI LAUREA

**Fattori di rischio per ricaduta di artrite nell'AIG Monoarticolare e
Oligoarticolare**

Relatore: Professor Francesco Zulian

Correlatore: Dott. Fabio Vittadello

Laureanda: Rigoni Chiara

Anno accademico: 2022/2023

INDICE

1.	RIASSUNTO	1
2.	ABSTRACT	3
3.	INTRODUZIONE	5
3.1.	ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG).....	5
3.1.1.	Definizione.....	5
3.1.2.	Classificazione	5
3.1.3.	Epidemiologia	8
3.1.4.	Eziopatogenesi	9
3.1.5.	Manifestazioni cliniche.....	12
3.1.6.	Anatomia patologica	21
3.1.7.	Diagnosi	23
3.1.8.	Trattamento	30
3.1.9.	Prognosi.....	36
3.2.	AIG OLIGOARTICOLARE	40
3.2.1.	Definizione.....	40
3.2.2.	Manifestazioni cliniche.....	41
3.2.3.	Esami di laboratorio	43
3.2.4.	Trattamento	43
3.2.5.	Prognosi.....	44
3.3.	ALTRI SOTTOTIPI DI AIG.....	45
3.3.1.	AIG poliarticolare FR-	45
3.3.2.	AIG poliarticolare FR+.....	45
3.3.3.	AIG sistemica	46
3.3.4.	Artrite psoriasica	47
3.3.5.	Artrite correlata ad entesite.....	47
3.3.6.	Artrite indifferenziata.....	48
4.	SCOPO DELLO STUDIO.....	49
5.	MATERIALI E METODI.....	50
5.1.	Tipo di studio.....	50
5.2.	Popolazione di studio	50
5.3.	Raccolta dati	50
5.4.	Analisi statistica.....	52
6.	RISULTATI	53
6.1.	Caratteristiche clinico-laboratoristiche nelle Mono e Oligo a confronto	53
6.1.1.	Genere.....	54

6.1.2.	Uveite.....	55
6.1.3.	ANA positività.....	55
6.1.4.	SILB.....	55
6.1.5.	Ricaduta di artrite	55
6.2.	Ricadute di artrite: monoarticolari e oligoarticolari a confronto	56
6.2.1.	Ricadute e trattamento pre-ricaduta.....	57
6.2.2.	Ricadute di artrite e terapia: AIG monoarticolare e oligoarticolare a confronto	57
6.2.3.	Ricadute di artrite/anno e caratteristiche clinico-laboratoristiche: tra queste vi sono fattori di rischio di ricaduta?	58
6.2.4.	Ricadute di artrite/anno e variabili clinico-laboratoristiche nel gruppo Mono-Oligo accorpato	58
6.2.5.	Ricadute di artrite/anno e genere	59
6.2.6.	Ricadute di artrite/anno e uveite.....	59
6.2.7.	Ricadute di artrite/anno e positività degli ANA	60
6.2.8.	Ricadute di artrite/anno e SILB	60
6.3.	Analisi frequenza ricadute/anno secondo le caratteristiche dei soggetti differenziata per sottotipo.....	60
6.3.1.	Ricadute di artrite/anno e genere	61
6.3.2.	Ricadute di artrite/anno e uveite.....	62
6.3.3.	Ricadute di artrite/anno e positività degli ANA	62
6.3.4.	Ricadute di artrite/anno e SILB	63
6.4.	Pubertà e ricadute di artrite/anno.....	63
6.5.	Outcome	65
6.6.	Considerazioni sulle differenze nell'outcome tra mono e oligo in relazione alla durata del follow up.....	66
7.	DISCUSSIONE.....	67
7.1.	Caratteristiche clinico-laboratoristiche nelle Mono e Oligo a confronto	68
7.2.	Ricadute di artrite: monoarticolari e oligoarticolari a confronto	68
7.3.	Ricadute e trattamento pre-ricaduta.....	69
7.4.	Ricadute di artrite/anno e caratteristiche clinico-laboratoristiche: tra queste vi sono fattori di rischio di ricaduta?	70
7.5.	Pubertà e ricadute di artrite/anno.....	72
7.6.	Terapia e outcome nei due gruppi a confronto	73
8.	CONCLUSIONI.....	75
	BIBLIOGRAFIA.....	77

INDICE DELLE TABELLE

Tabella I. Criteri ACR per la classificazione dell'Artrite Reumatoide Giovanile (1972) ...	5
Tabella II. Criteri EULAR per la diagnosi di Artrite Cronica Giovanile (1977)	6
Tabella III. Criteri ILAR per la diagnosi di Artrite Idiopatica Giovanile (1997)	7
Tabella IV. Confronto tra i criteri ACR, EULAR e ILAR per la classificazione dell'artrite idiopatica giovanile.	8
Tabella V. Associazione tra sottotipi di AIG e alleli HLA (3).	10
Tabella VI. Manifestazioni cutanee nell'artrite idiopatica giovanile (40)	20
Tabella VII. Diagnosi differenziale di artrite nel bambino	30
Tabella VIII. Criteri classificativi ILAR per AIG Oligoarticolare.....	40
Tabella IX. Caratteristiche clinico-laboratoristiche dei due gruppi a confronto	54
Tabella X. Ricadute di artrite, ricadute di artrite/anno, ricadute e terapia pre-ricaduta nei due gruppi a confronto	57
Tabella XI. Ricadute di artrite e variabili cliniche nel gruppo Mono-Oligo accorpato (criterio ILAR).....	59
Tabella XII. Ricadute di artrite/anno e variabili cliniche nella AIG monoarticolare.	61
Tabella XIII. Ricadute di artrite/anno e variabili cliniche nella AIG Oligoarticolare.	61
Tabella XIV. Ricadute di artrite/anno pre e post-puberale nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).....	64
Tabella XV. Terapia effettuata nell'intero decorso di malattia nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).....	65
Tabella XVI. Outcome all'ultima visita nei due gruppi a confronto (mono vs oligo). ...	66

1. RIASSUNTO

Presupposti: L'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) identifica un gruppo eterogeneo di artriti croniche con esordio antecedente ai 16 anni ed eziologia sconosciuta. Alcune recenti evidenze cliniche dimostrano che le forme Monoarticolari, con artrite limitata a una articolazione, attualmente incluse secondo i criteri ILAR nel sottotipo Oligoarticolare, siano distinte dalle forme che coinvolgono invece da 2 a 4 articolazioni, ma poco è conosciuto riguardo al decorso clinico e ai fattori di rischio di ricaduta di artrite nelle due entità cliniche.

Scopo: Gli obiettivi del seguente studio sono: confrontare nei due gruppi (Mono e Oligo) alcune caratteristiche clinico-laboratoristiche, il decorso clinico in termini di ricadute di artrite in base alla terapia in atto, stadio puberale e altri fattori (sesso, uveite, ANA, SILB).

Materiali e metodi: Si è effettuata un'analisi retrospettiva di una raccolta dati prospettica di pazienti con diagnosi di AIG Oligoarticolare (criteri ILAR) seguiti presso l'Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Reumatologia Pediatrica dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. I pazienti sono stati studiati suddividendoli in due gruppi: soggetti con AIG Monoarticolare, con interessamento esclusivo di una articolazione per almeno 5 anni dall'esordio di malattia, e soggetti con AIG Oligoarticolare, con interessamento da 2 a 4 articolazioni. Ogni paziente è stato valutato all'esordio, quindi ogni 3-4 mesi a seconda dello stato clinico. Le variabili valutate sono state: sesso, età, presenza di iperlassità ligamentosa (SILB, $\geq 5/9$ criteri di Beighton), presenza di ANA (positività con titolo $> 1/80$ su Hep2 cells), presenza e sede di artrite attiva, presenza di uveite, terapia e outcome. La ricaduta di artrite è stata definita come la ricomparsa di artrite attiva dopo almeno 3 mesi di remissione, con la necessità di intensificare la terapia in atto. Lo stato di pubertà è stato definito dalla comparsa del menarca nelle femmine e dalla presenza di peli pubici e ascellari e un volume testicolare ≥ 12 ml nei maschi. L'età media di inizio della pubertà nella popolazione italiana è rispettivamente di 10 e 12 anni. I dati clinici sono stati ottenuti da un database informatizzato creato in precedenza.

Risultati: Sono stati studiati 343 pazienti, di cui 118 con AIG Monoarticolare e 225 con AIG Oligoarticolare. L'AIG Monoarticolare presenta una maggior percentuale

di soggetti di sesso maschile, minor frequenza di uveite e di ANA+ e maggior frequenza di SILB. Durante il follow-up il 98,7% dei pazienti con AIG Oligoarticolare presenta almeno una ricaduta di artrite, mentre più di un soggetto su due con AIG Mono non ricade mai. La frequenza media di ricadute di artrite/anno/paziente è risultata di 0,11 nelle Mono e di 0,47 nelle Oligo, che ricadono quindi mediamente 4,27 volte in più delle forme Monoarticolari. Nel gruppo accorpato (Mono e Oligo) il 32,8% delle ricadute sono avvenute in trattamento con DMARDs. Dall'analisi differenziata per i due gruppi è emerso che nelle Mono il 90,6% delle ricadute è avvenuta senza terapia o in trattamento con AIDs, rispetto al 64,9% nelle Oligo. Le ricadute in DMARDs ammontano complessivamente al 9,3% delle ricadute nell'AIG Mono, nell'Oligo invece più di una ricaduta su 3 (35,1%) è avvenuta in terapia con DMARDs. Nessuna delle variabili in analisi (genere, uveite, ANA+ e SILB) è associata a una differente frequenza di ricadute di artrite/anno nei due gruppi. La frequenza media annua di ricadute di artrite è risultata significativamente minore nel periodo post-puberale rispetto alla fase pre-puberale sia nelle Mono che nelle Oligo. La pubertà si rivela essere un elemento positivo nell'evoluzione clinica dal punto di vista delle manifestazioni articolari. Infine le Oligo necessitano più frequentemente trattamenti di seconda linea durante il follow-up e presentano un outcome a lungo termine meno benigno rispetto alle forme Monoarticolari.

Conclusioni: L'AIG Monoarticolare ha caratteristiche distinte rispetto all'AIG Oligoarticolare, ovvero: esordio più tardivo, maggior presenza di SILB, minor frequenza di uveite e ANA+, necessità di terapie meno aggressive e prevalentemente di tipo locale e prognosi più benigna. Quasi la totalità dei pazienti con Oligoartrite sperimentano almeno una ricaduta di artrite, mentre nelle Mono circa un paziente su due non presenta ricadute in tutto il follow-up. L'AIG Oligo risulta più aggressiva in termini di ricadute di artrite/anno, con una risposta subottimale ai trattamenti di seconda linea, maggior ricorso a trattamenti con DMARDs durante il follow-up e peggior outcome finale. La pubertà risulta un fattore prognostico positivo con una significativa riduzione della frequenza di ricadute in età post-puberale nelle due forme.

2. ABSTRACT

Background: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) identifies a heterogeneous group of chronic arthritis with onset before 16 years and unknown etiology. Some recent clinical evidence shows that Monoarticular forms, with arthritis limited to one joint, currently included according to ILAR criteria in the Oligoarticular subtype, are distinct from forms involving 2 to 4 joints instead, but little is known about the clinical course and risk factors for arthritis relapse in the two clinical entities.

Aim: The objectives of the following study are: to compare in the two groups (Mono and Oligo) some clinical-laboratory characteristics, clinical course in terms of arthritis relapse according to current therapy, pubertal stage and other factors (sex, uveitis, ANA, SILB).

Materials and methods: We performed a retrospective analysis of prospectively collected data from patients with a diagnosis of Oligoarticular JIA (ILAR criteria) followed at the Pediatric Rheumatology Unit of the University Hospital of Padua. Patients were studied by dividing them into two groups: subjects with Monoarticular JIA, with exclusive involvement of one joint for at least 5 years after disease onset, and subjects with Oligoarticular JIA, with involvement of 2 to 4 joints. Each patient was evaluated at onset, then every 3-4 months depending on clinical status. Variables assessed were gender, age, presence of Benign Hypermobility Joint Syndrome (BJHS, $\geq 5/9$ Beighton criteria), presence of ANA (positivity with titer $> 1/80$ on Hep2 cells), presence and site of active arthritis, presence of uveitis, therapy, and outcome. Arthritis relapse was defined as the recurrence of active arthritis after at least 3 months of remission, with the need to intensify current therapy. Puberty status was defined by the onset of menarche in females and the presence of pubic and axillary hair and a testicular volume ≥ 12 ml in males. The average age of onset of puberty in the Italian population is 10 and 12 years, respectively. Clinical data were obtained from a previously created computerized database.

Results: A total of 343 patients were studied, including 118 with Monoarticular JIA and 225 with Oligoarticular JIA. Monoarticular JIA had a higher proportion of male subjects, lower frequency of uveitis and ANA+, and higher frequency of BJHS. During follow-up, 98.7% of patients with Oligoarticular JIA have at least one

arthritis relapse, while more than one in two subjects with mono JIA never relapses. The average frequency of arthritis relapses/year/patient was 0.11 in Mono and 0.47 in Oligo, thus relapsing on average 4.27 times more than Monoarticular forms. In the merged group (mono and oligo), 32.8 percent of relapses occurred while being treated with DMARDs. Differential analysis for the two groups showed that in Mono, 90.6% of relapses occurred without therapy or on treatment with AIDs, compared with 64.9% in Oligo. In total, relapses in DMARDs amounted to 9.3% of relapses in Mono JIA, while in Oligo more than 1 in 3 (35.1%) relapses occurred while on DMARDs therapy. None of the variables under analysis (gender, uveitis, ANA+ and SILB) is associated with a different frequency of arthritis relapse/year in the two groups. The mean annual frequency of arthritis relapses was significantly lower in the post-pubertal period than in the pre-pubertal phase in both Mono and Oligo. Puberty turns out to be a positive element in clinical evolution from the point of view of joint manifestations. Finally, Oligo more frequently require second-line treatments during follow-up and have a less benign long-term outcome than Monoarticular forms.

Conclusions: Monoarticular JIA has distinct features compared to Oligoarticular JIA: later onset, greater presence of SILB, lower frequency of uveitis and ANA+, need for less aggressive and predominantly local therapies, and more benign prognosis. Nearly all patients with Oligoarthritis experience at least one arthritis relapse, whereas in Mono, about one in two patients experience no relapse throughout follow-up. Oligo JIA is more aggressive in terms of arthritis relapses/year, with suboptimal response to second-line treatments, greater use of DMARDs during follow-up, and worse final outcome. Puberty appears to be a positive prognostic factor with a significant reduction in the frequency of relapses in post-pubertal phase in the two forms.

3. INTRODUZIONE

3.1. ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG)

3.1.1. Definizione

L'artrite idiopatica giovanile (abbreviata in AIG o JIA – Juvenile Idiopathic Arthritis) è la malattia reumatica cronica più frequente dell'infanzia; tuttavia, più che configurarsi come un'unica entità patologica, l'AIG è un termine ampio che descrive un gruppo clinicamente eterogeneo (1) di artriti croniche (con durata superiore alle 6 settimane) di causa sconosciuta che esordiscono prima dei 16 anni di età (2).

3.1.2. Classificazione

Il fatto che l'artrite idiopatica giovanile comprenda diverse entità, ciascuna delle quali presentante distinte modalità di presentazione, di manifestazioni cliniche e caratteristiche laboratoristiche, ne rende senza dubbio complessa una suddivisione in sottotipi omogenei.

A partire dagli anni '70 si sono succeduti diversi schemi classificativi, in particolare in tale periodo vennero proposte la classificazione dell'ACR (American College of Rheumatology) nel Nord America (Tabella I) e quella dell'EULAR (European League Against Rheumatism) in Europa (Tabella II).

Tabella I. Criteri ACR per la classificazione dell'Artrite Reumatoide Giovanile (1972)

Età d'esordio < 16 anni
Presenza di artrite attiva in una o più articolazioni
Durata di malattia ≥ 6 settimane
Sottotipo definito in base alle caratteristiche nei primi 6 mesi di malattia: <ul style="list-style-type: none"> - Oligoarticolare (o pauciarticolare): ≤ 5 articolazioni coinvolte - Poliarticolare: > 5 articolazioni coinvolte - Sistemica: artrite con febbre caratteristica
Esclusione di altre cause di artrite (comprese artrite psoriasica, spondilite anchilosante e artrite associata a IBD)

Tabella II. Criteri EULAR per la diagnosi di Artrite Cronica Giovanile (1977)

Età d'esordio < 16 anni
Presenza di artrite attiva in una o più articolazioni
Durata di malattia ≥ 3 mesi
Sottotipo, definito in base alle caratteristiche della malattia all'esordio: - Pauciarticolare: ≤ 4 articolazioni coinvolte - Poliarticolare: > 5 articolazioni coinvolte e FR – - Artrite reumatoide giovanile: > 5 articolazioni coinvolte e FR + - Sistemica: artrite con febbre caratteristica - Spondilite anchilosante - Artrite psoriasica
Esclusione di altre cause di artrite

Solo in tempi più recenti l'ILAR (International League of Associations for Rheumatology) (

Tabella III) ha fornito una classificazione avente lo scopo di risolvere la precedente eterogeneità nella nomenclatura e nei criteri diagnostici presente tra Europa e Nord America. Tale classificazione si ripromette anche di delineare delle categorie relativamente omogenee e mutuamente esclusive di bambini affetti da artrite cronica soprattutto ai fini della ricerca sull'eziopatogenesi, l'epidemiologia, l'outcome e i trial terapeutici (2). Tuttavia, pur rappresentando uno strumento utile per la ricerca internazionale, presenta dei limiti intrinseci a ogni classificazione basata su criteri clinico-laboratoristici anziché eziopatogenetici (1).

Tabella III. Criteri ILAR per la diagnosi di Artrite Idiopatica Giovanile (1997)

Età d'esordio < 16 anni
Presenza di artrite attiva in una o più articolazioni
Durata di malattia ≥ 6 settimane
<ul style="list-style-type: none"> - Sottotipo, definito in base alle caratteristiche della malattia all'esordio: - Sistemica; - Oligoarticolare: <ul style="list-style-type: none"> • Persistente: ≤ 4 articolazioni durante l'intero decorso della malattia; • Estesa: > 4 articolazioni coinvolte dopo i primi 6 mesi; - Poliarticolare FR-; - Poliarticolare FR+; - Artrite psoriasica; - Artrite-entesite correlata; - Artrite indifferenziata: <ul style="list-style-type: none"> • Non ascrivibile ad altre categorie; • Ascrivibile a più di una categoria.

L'ILAR stratifica i sottotipi dell'AIG sulla base del numero di articolazioni interessate, della presenza di sintomi sistemici e della presenza del fattore reumatoide (FR) (3).

La classificazione attualmente in uso è quella ILAR che prevede 7 forme di AIG:

- 1) Sistemica;
- 2) Oligoarticolare: interessamento da 1 a 4 articolazioni nei primi 6 mesi dall'esordio di malattia. A sua volta poi si distingue in:
 - a. Oligoarticolare persistente: quando l'artrite interessa sempre un numero di articolazioni uguale o inferiore a 4;

- b. Oligoarticolare estesa: quando nel tempo si ha estensione a più di 4 articolazioni;
- 3) Poliarticolare con FR positivo;
- 4) Poliarticolare con FR negativo (classificando nel sottotipo poliarticolare le forme con interessamento di 5 o più articolazioni);
- 5) Artrite psoriasica;
- 6) Artrite correlata ad entesite;
- 7) Artrite indifferenziata.

Nella

Tabella IV si può osservare un confronto tra le tre classificazioni dell'AIG.

Tabella IV. Confronto tra i criteri ACR, EULAR e ILAR per la classificazione dell'artrite idiopatica giovanile.

	Criteri ACR (1977)	Criteri EULAR (1978)	Criteri ILAR (1997)
Eponimo	Artrite Reumatoide Giovanile (ARG)	Artrite Cronica Giovanile (ACG)	Artrite Idiopatica Giovanile (AIG)
Sottotipi	1. Sistemica; 2. Poliarticolare; 3. Pauciarticolare.	1. Sistemica; 2. Poliarticolare; 3. Artrite Reumatoide Giovanile; 4. Pauciarticolare; 5. Artrite psoriasica giovanile; 6. Spondilite anchilosante giovanile	1. Sistemica; 2. Poliarticolare FR-; 3. Poliarticolare FR+; 4. Oligoarticolare: • Persistente; • Estesa; 5. Artrite psoriasica; 6. Artrite-entesite correlata; 7. Artrite indifferenziata
Età d'esordio	<16 anni	<16 anni	<16 anni
Durata minima dell'artrite	≥6 settimane	≥3 mesi	≥6 settimane
Inclusione di Artrite psoriasica e di Spondilite anchilosante	No	Sì	Sì
Inclusione di artrite associata a IBD	No	Sì	No

	Criteri ACR (1977)	Criteri EULAR (1978)	Criteri ILAR (1997)
Esclusione di altre cause note di artrite	Sì	Sì	Sì

3.1.3. Epidemiologia

L'incidenza globale media stimata di AIG è compresa tra 0,8 e 22,6 nuovi casi su 100000 bambini per anno, con una prevalenza globale stimata compresa tra 7 e 401 bambini ogni 100000. Questi ampi range numerici riflettono le differenze di popolazione, in parte legata alla differente esposizione ambientale e alla suscettibilità immunogenetica, in parte dovuti alle variazioni nei criteri diagnostici, alla difficoltà diagnostica e alla mancanza di dati epidemiologici (4).

Uno studio del 2007 condotto in Canada (da Saurenmann et al.) mostra una prevalenza maggiore di AIG nei bambini di origine europea e una prevalenza molto minore in quelli con origine africana, asiatica ed indiana. Tra i vari gruppi etnici non cambia solo la prevalenza, ma anche la ripartizione dei diversi sottogruppi di AIG: i bambini di origini europee presentano maggiormente tutte le forme di AIG tranne che la forma poliarticolare FR+; i bambini di origini asiatiche presentano con più frequenza artrite associata ad entesite; bambini di origine africana ed indiana presentano più spesso AIG poliarticolare FR+ (5).

Tra i differenti sottotipi di AIG il più comune è quello oligoarticolare (40-50%), seguito dal poliarticolare (25-30%) e dal sistemico (5-15%) (4).

Per quanto riguarda la distribuzione di malattia in relazione al sesso, non si evidenzia un genere prevalente nella AIG sistemica, mentre il sesso femminile risulta più colpito sia nella forma oligoarticolare (rapporto F:M di 3:1) che in quella poliarticolare (5:1). Nell'artrite correlata ad entesite risultano invece più colpiti i soggetti di sesso maschile, tale patologia infatti interessa preferenzialmente maschi di età superiore ai 6 anni (6).

Considerando l'età di esordio il picco di incidenza è tra i 2 e i 4 anni nel sottotipo oligoarticolare, mentre in quello poliarticolare la distribuzione risulta bimodale con due picchi di incidenza: il primo tra i 2 e i 4 anni e il secondo tra i 10 e i 14 anni di età. La forma sistemica risulta essere diagnosticata in maniera abbastanza

omogenea in tutta l'età pediatrica, anche se invece alcuni studi indicano un picco di incidenza a 1- 5 anni (4).

L'artrite associata ad entesite colpisce prevalentemente i bambini con età superiore ai 6 anni (6).

3.1.4. Eziopatogenesi

Eziologia

L'artrite idiopatica giovanile si definisce idiopatica in quanto la sua eziologia è per lo più ignota. Si ritiene che si tratti di una patologia multifattoriale, alla cui genesi contribuirebbero quindi diversi fattori, in particolare la predisposizione immunogenetica e un fattore scatenante esterno (ambientale) (4).

Vi sono evidenze sostanziali relative al contributo della suscettibilità genetica nell'Artrite Idiopatica Giovanile, a partire dagli studi sui gemelli e sulle coppie di fratelli affetti da AIG. Da alcuni di questi studi, sono emersi dei tassi di concordanza nei gemelli monozigoti tra il 25 e il 40%, con un rischio che è 1 su 1000, significativamente superiore rispetto alla prevalenza nella popolazione generale (7–9). Sia nelle coppie di gemelli che in quelle di fratelli si sono osservati degli alti tassi di concordanza rispetto all'esordio, sottotipo di AIG e presenza/assenza degli anticorpi anti-nucleo (quest'ultimo solo nei gemelli) (10–12).

Il background genetico dell'AIG è complesso: infatti multipli studi hanno dimostrato come siano numerosi i geni che contribuiscono in termini di predisposizione alla patologia, sia HLA associati che non-HLA associati. La più forte associazione è stata rilevata con gli alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC o HLA) di classe I e II, in particolare sono state individuate delle associazioni tra specifici alleli HLA ed alcuni sottotipi di AIG (5,6).

Tabella V. Associazione tra sottotipi di AIG e alleli HLA (3).

Sottotipo di AIG	Alleli HLA associati
Oligoarticolare	A2, DRB1*11, DRB1*08, DPB1*0201, DRB1*15*01, DQA1*04, DRB1*13 per la forma persistente, DRB1*01 per la variante estesa
Poliarticolare FR-	A2, DRB1*08, DPB1*03, DQA1*04, DRB1*15*01, DPB1*02*01
Poliarticolare FR+	DRB1*04, DRB1*01, DRB1*08, DQA1*03

Artrite psoriasica	DRB1*01, DRB1*11, DRB1*12, HLA-C*06 (biomarker per interessamento cutaneo), B27 (per sacroileite – soprattutto nei casi ad esordio tardivo)
Artrite correlata ad entesite	B27, DRB1*01, DQA1*01, DQB1*05
Sistemica	DRB1*04, DQA1*01, DQB1*04, DRB1*01

La predisposizione genetica relativa a geni non HLA-associati gioca un ruolo cruciale nell'insorgenza della risposta infiammatoria che conduce al danno tissutale. I geni che codificano per le citochine TNF α , IL2, IL10, IL6, il fattore di inibizione della migrazione macrofagica (MIF), la protein-tirosin-fosfatasi non recettoriale 22 (PTPN22), il trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione 4 (STAT4), il membro 1 della famiglia 11 dei carrier dei soluti (trasportatori degli ioni metallici bivalenti associati a proteine) (SLC11A1) anche conosciuta come proteina macrofagica 1 associata alla resistenza naturale (NRAMP1) e la proteina 1 associata al pathway segnalatorio WNT1-inducibile (WISP3) sono associati all'AIG (13).

Fattori ormonali

Il ruolo degli ormoni sessuali nella patogenesi dell'AIG è suggerito da alcune evidenze, come la differenza della prevalenza nel rapporto maschi-femmine e i picchi di incidenza in età pre e post adolescenziale (14).

Fattori ambientali

Numerosi fattori ambientali sono stati studiati come possibili concause di malattia, tra cui: infezioni, allattamento al seno, microbioma intestinale, esposizione precoce agli animali, traumi fisici, fattori nutrizionali. Si sospetta che ulteriori fattori come gli eventi di vita stressanti e l'ambiente psicosociale (15,16), l'influenza meteorologica e il fumo materno in gravidanza contribuiscano alla patogenesi multifattoriale dell'AIG e potrebbero essere responsabili dell'esordio della malattia in ospiti suscettibili o modularne il decorso. Tuttavia l'interpretazione degli studi sul ruolo dei fattori ambientali nell'AIG risulta particolarmente complessa, non solo per via dell'eterogeneità della malattia, ma anche per le differenze nei criteri classificativi usati nei diversi studi, soprattutto in passato, e nei campioni di popolazione utilizzati (17).

Si può affermare che i fattori ambientali giochino un ruolo importante nell'eziopatogenesi dell'Artrite Idiopatica Giovanile, tuttavia le associazioni causali non risultano del tutto chiarite per via della loro complessità e il ruolo preciso dei fattori ambientali non è ancora stato dimostrato (17).

Patogenesi

Anche le conoscenze relative alla patogenesi dell'AIG non sono del tutto note e chiarite. Attualmente i sottotipi non sistemici di AIG sono considerati delle condizioni a base autoimmune, che si configurano come disordini della risposta immunitaria acquisita.

La forma sistemica, invece, viene inclusa tra i disturbi autoinfiammatori, legati a disregolazioni dell'immunità innata (18).

L'artrite idiopatica giovanile è una patologia autoimmune associata ad alterazioni dell'immunità sia umorale che cellulo-mediata. I linfociti T risultano avere un ruolo chiave, rilasciando citochine pro-infiammatorie, che orientano/indirizzano il sistema immunitario verso una risposta di tipo Th1. Alcuni studi riguardanti l'espressione dei recettori dei linfociti T confermando il reclutamento di linfociti T specifici per antigeni sinoviali non-self della sinovia. Anche l'attivazione dei linfociti B, la formazione di immunocomplessi e l'innescò della cascata del complemento contribuiscono a promuovere uno stato infiammatorio. Pertanto, ereditare degli specifici alleli codificanti per le citochine, può predisporre a un'upregolazione di network infiammatori, risultanti in una patologia sistemica o in una patologia articolare maggiormente severa (4).

3.1.5. Manifestazioni cliniche

Segni e sintomi costituzionali

La sintomatologia sistemica comprende astenia, irritabilità, anoressia, perdita di peso, ritardo nella crescita o nello sviluppo puberale. Tali manifestazioni risultano più frequenti nelle forme sistemica e poliarticolare, meno comuni invece nella forma oligoarticolare.

Tra i criteri diagnostici della forma sistemica di AIG vi è la presenza di febbre giornaliera di durata superiore alle due settimane (2). La febbre presenta un tipico pattern intermittente, con uno o due picchi giornalieri che possono raggiungere o

superare i 39°C, seguita da un rapido ritorno alla baseline. Il rash maculare eritematoso color salmone appare tipicamente in concomitanza con i picchi febbrili (14).

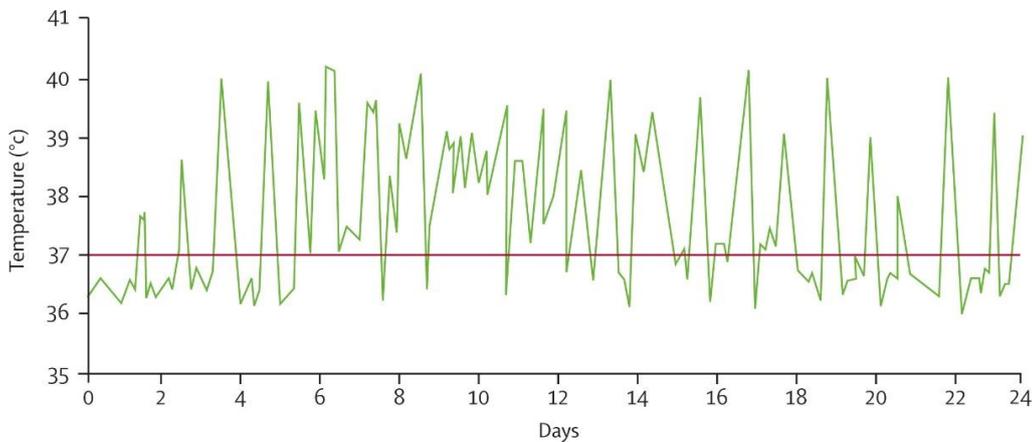


Figura 1. Febbre intermittente con picchi elevati in un paziente di 3 anni con artrite idiopatica giovanile sistemica (1).

Segni e sintomi muscolo-scheletrici

Artrite

La manifestazione comune a tutti i sottotipi di AIG è l'artrite. L'infiammazione articolare è identificabile sulla base della presenza di uno o più segni di flogosi: gonfiore, dolore o dolorabilità alla mobilizzazione attiva o passiva, aumento locale della temperatura e limitazione funzionale. Generalmente, invece, risulta assente l'eritema cutaneo sovrastante l'articolazione, suggerendo altri possibili eziologie, da escludere prima di porre diagnosi di AIG.

Alcune articolazioni, come le articolazioni coxo-femorali, l'articolazione temporo-mandibolare (ATM) e le piccole articolazioni della colonna vertebrale, quando coinvolte dal processo infiammatorio, tendenzialmente non presentano tumefazione articolare obiettivabile e si manifestano clinicamente con dolore e limitazione funzionale (19).

La tumefazione articolare può essere dovuta alla presenza di versamento intra-articolare, all'edema dei tessuti molli circostanti, all'ipertrofia della membrana sinoviale o alla formazione di cisti sinoviali secondarie al versamento intra-articolare, soprattutto a livello del cavo popliteo (cisti di Baker), del gomito e della spalla.



Figura 2 – Figura 3. Cisti di Baker.

Le cisti di Baker sono borse ingrandite, derivanti da un'anomala espansione della borsa sierosa del muscolo gastrocnemio-semimembranoso dovute all'accumulo di liquido sinoviale. A causa della vicinanza anatomica, in presenza di concomitante infiammazione, si può formare una soluzione di continuo tra la cisti e lo spazio articolare del ginocchio oppure essa si può formare a partire dalla membrana sinoviale di tale articolazione. Queste cisti si localizzano in fossa poplitea e tendono ad essere di dimensioni limitate e asintomatiche. In qualche caso, possono però andare incontro a rottura, con spandimento verso l'esterno del loro contenuto, che percola lungo i muscoli posteriori della gamba e questo può determinare la comparsa di dolore e tumefazione a livello del polpaccio (va in diagnosi differenziale con una trombosi venosa profonda).

Nel caso di artrite attiva spesso sono presenti aumento della temperatura locale e limitazione funzionale (riduzione del range di movimento articolare fisiologico). Tale manifestazione può essere dovuta al dolore, al gonfiore articolare stesso o a contratture conseguenti al mancato utilizzo.



Figura 4. Paziente affetto da AIG oligoarticolare che coinvolge il ginocchio destro: tale articolazione si presenta tumefatta e con atteggiamento in flessione (4).

Il tipo di movimento limitato dipende dall'articolazione affetta da artrite:

- La flessione-estensione in gomito, polso e mano;
- L'estensione nel ginocchio (con conseguente tipico atteggiamento in flessione del ginocchio);
- La flessione e l'intrarotazione nell'anca;
- L'estensione nel rachide cervicale.

Il dolore è presente nella maggioranza dei casi di artrite attiva. Si può trattare di dolore alla mobilizzazione attiva o passiva, presente in quasi tutti i pazienti, di dolore alla palpazione o a riposo (più raramente). Tale sintomo può contribuire alla limitazione funzionale della/e articolazione/i interessata/e e condizionare in maniera significativa le attività quotidiane dei piccoli pazienti e la loro qualità di vita. Pertanto, il controllo della sintomatologia algica è uno degli obiettivi terapeutici dell'AIG.

La rigidità articolare è tipica soprattutto dell'esordio di malattia, tendenzialmente più spiccata il mattino o dopo periodi di inattività prolungata e caratterizzata da una durata variabile, in genere superiore ai 15 minuti. Alla rigidità, che si manifesta come lentezza o impaccio nei movimenti, può associarsi la zoppia.

Il quadro clinico può includere inoltre aumentata faticabilità e riduzione della qualità del sonno e del riposo.

Distribuzione dell'artrite

Ogni articolazione può essere sede di artrite, tuttavia l'AIG presenta una distribuzione preferenziale. Le articolazioni più frequentemente interessate dalla patologia sono:

- Le grandi articolazioni (ginocchia, caviglie, gomiti, polsi, spalle, anche);
- Le piccole articolazioni di mani e piedi (colpite soprattutto nel sottotipo poliarticolare).

Le articolazioni coinvolte più raramente sono:

- Il rachide cervicale;
- L'articolazione temporo-mandibolare.

L'interessamento del rachide cervicale si manifesta soprattutto con limitazione funzionale del movimento estensorio, rigidità e dolore (20); infatti, come detto in precedenza raramente si riscontra tumefazione nel caso di coinvolgimento delle articolazioni della colonna vertebrale (19). Più sporadicamente può verificarsi una sublussazione atlo-assiale (20).

Il coinvolgimento dell'articolazione temporo-mandibolare si manifesta generalmente con:

- Deviazione laterale e/o protrusione della mandibola all'apertura della bocca;
- Ridotta distanza inter-incisivi alla massima apertura buccale;
- Scrosci e/o crepitii articolari.

L'ATM risulta affetta dal processo infiammatorio senza mostrare significative differenze di prevalenza nei diversi sottotipi (21), in casi eccezionali risulta essere l'unica localizzazione di malattia (22). Nei pazienti affetti da AIG coinvolgenti l'ATM si raccomanda una presa in carico presso l'odontoiatra, con visite a cadenza regolare (23).

Si può osservare che ogni sottotipo di AIG tende a presentare caratteristici pattern di interessamento articolare, per esempio:

- Nella forma oligoarticolare si ha il prevalente coinvolgimento delle grandi articolazioni, soprattutto quelle degli arti inferiori (ginocchia e caviglie), e con minor frequenza quelle degli arti superiori;
- Nell'artrite psoriasica tipicamente si ha l'interessamento asimmetrico di piccole e grandi articolazioni, tipicamente si può avere dattilite (Figura 5) e artrite localizzata a livello del polso (24);
- Nell'AIG poliarticolare FR+ si ha il coinvolgimento simmetrico di piccole e grandi articolazioni;

- Nell'artrite correlata ad entesite generalmente l'artrite risulta a carico degli arti inferiori, spesso asimmetrica, in particolare a livello di anca e ginocchio.



Figura 5. Dattilite in bambina affetta da artrite psoriasica (1).

Altre possibili manifestazioni cliniche a carico dell'apparato muscolo-scheletrico sono: tenosinoviti, entesiti, borsiti, danno muscolare o osseo.

Tenosinovite

Si tratta dell'infiammazione della guaina tendinea e colpisce in particolare i tendini estensori delle dita (sia a livello delle mani che dei piedi) ed il tendine dei muscoli tibiale posteriore, peroneo lungo e peroneo breve.

Borsite

Si intende l'infiammazione di una borsa sierosa, cavità sacciformi costituite da una sottile membrana di tessuto connettivo lasso internamente rivestito di sinoviociti; questi ultimi producono appunto il liquido sinoviale, che costituisce il contenuto della borsa. Lo scopo della borsa sierosa è quello di creare un "cuscinetto", atto a ridurre l'attrito tra strutture anatomiche adiacenti, tra cui tendine ed osso oppure osso e cute, soprattutto durante l'esecuzione di movimenti. I siti che più frequentemente colpiti da borsite sono a livello trocanterico, oleocranico, pre ed infra-patellare e retro-calcaneare.

Danno muscolare

Un'infiammazione a livello articolare può spesso ripercuotersi a livello della muscolatura limitrofa, con conseguente atrofia e debolezza muscolare. Esempi, a

tal riguardo, sono l'interessamento del muscolo vasto mediale (gonartrite), del muscolo gastrocnemio (coxartrite) e dei muscoli dell'avambraccio (in corso di artrite al polso). Talvolta, questo danno muscolare può risultare in un accorciamento del muscolo e/o del tendine coinvolto, con atteggiamenti obbligati dell'articolazione.

Danno osseo

All'interno di questa categoria, assume particolare rilievo l'osteopenia, ossia la progressiva riduzione della massa ossea. I soggetti affetti da AIG presentano livelli di massa ossea ridotti, inferiori ai limiti di normalità (25–27).

L'eziologia sottostante questa manifestazione vede implicati vari fattori, tra cui:

- l'inattività fisica;
- i livelli elevati di citochine pro-infiammatorie;
- la carenza di vitamina D e/o altri deficit nutrizionali;
- l'assunzione prolungata di farmaci corticosteroidi.

Dal momento che l'osteopenia è un fattore di rischio per fratture patologiche e sviluppo di osteoporosi nella vita adulta, in tutti i pazienti affetti da AIG risulta indicata una supplementazione nutrizionale preventiva di vitamina D e calcio.

Manifestazioni extra-articolari

Malattia oculare

Le possibili manifestazioni oculari dell'AIG sono l'uveite (la più frequente), la congiuntivite, la cheratocongiuntivite secca e la sclerite.

Uveite

La manifestazione extra-articolare più frequente dell'AIG è l'uveite. La forma più frequente di uveite nell'AIG è l'uveite anteriore che comprende l'irite e l'iridociclite, a seconda che la sede colpita dall'infiammazione sia l'iride o l'iride in associazione alla parte anteriore del corpo ciliare.

La tipologia di uveite più comune nell'AIG è l'uveite cronica anteriore che molto spesso decorre in maniera asintomatica (4). L'uveite anteriore cronica, se non precocemente diagnosticata e trattata, può condurre a complicanze oculari potenzialmente gravi tra cui la formazione di sinechie, lo sviluppo di cataratta, glaucoma, cheratopatia a banda, edema maculare cistoide persistente con distacco di retina e perdita della vista sino alla cecità completa (28).



Figura 5. Uveite cronica anteriore in paziente affetta da AIG: estese sinechie posteriori hanno determinato una pupilla con margini irregolari. Ai margini laterali della cornea si possono osservare una cataratta ben sviluppata e una cheratopatia a banda precoce (4).

Anche l'uveite anteriore acuta può essere associata all'AIG, in particolare all'artrite associata ad entesite e alla positività HLA-B27. Tale entità si manifesta generalmente con dolore e rossore oculari, fotofobia, alterazioni visive e cefalea (29).

L'intervallo di tempo medio tra l'insorgenza di AIG e la diagnosi di uveite è di circa 21 mesi e il 90% delle diagnosi avviene entro i primi 4 anni dall'esordio (30). Il principale fattore predittivo di severità dell'uveite è l'intervallo di tempo intercorso tra la diagnosi di artrite e quella di uveite: più precoce è lo sviluppo di uveite dopo l'esordio dell'artrite, più rischia di essere severa (31,32).

L'uveite nella maggior parte dei casi segue l'insorgenza di artrite, ma in una certa percentuale di pazienti possono manifestarsi in contemporanea o vi può addirittura essere esordio con l'uveite prima dell'infiammazione articolare. In uno studio del 2009 le percentuali rilevate sono state rispettivamente del 62,3%, 24,7% e 13,0% (33). Il caso più rischioso è rappresentato dall'esordio di uveite antecedente l'artrite: risultando la malattia asintomatica sarà frequente un ritardo

diagnostico e un rischio maggiore di sviluppo di complicanze o di prognosi sfavorevole.

I pazienti con AIG devono essere sottoposti a follow-up oftalmologico periodico, nonostante l'artrite risulti in fase di remissione dal momento che l'infiammazione oculare e articolare possono seguire decorsi tra loro indipendenti e che il rischio di sviluppare uveite persiste per anni dopo l'insorgenza dell'artrite, anche in età adulta (33).

La prevalenza di uveite nell'AIG è circa del 12% (quindi circa 1 bambino su 10 affetti da AIG sviluppa anche uveite anteriore) (34). Vari studi mostrano una correlazione più marcata tra specifici sottogruppi di AIG e la presenza di uveite: la frequenza di uveite è massima tra i pazienti con forma oligoarticolare (arrivando al 25% nelle forme oligo estese e al 16% in quelle oligo persistenti); al contrario, l'uveite è più rara nelle forme poliarticolari (4%) e in quelle sistemiche (1%).

Altri fattori predittivi di aumentato rischio di uveite (oltre alla forma oligoarticolare) sono:

- sesso femminile (il 75-80% di soggetti colpiti da uveite sono femmine);
- età alla diagnosi di AIG inferiore ai 6 anni;
- ANA positività (il 70-90% di soggetti con uveite sono ANA+) (35–37).

Da studi più recenti emerge che in realtà il rischio di uveite risulta associato ad ANA-positività ed esordio precoce di malattia solo nei pazienti di sesso femminile; nel sesso maschile, invece, l'uveite è risultata essere indipendente da età ed ANA (38).

Le attuali linee guida per lo screening oftalmologico (39) nei pazienti affetti da AIG si basano sui seguenti tre criteri per stabilire il timing dei controlli: sottotipo di AIG, età e ANA positività.

Cute e annessi, sottocute e tessuti molli

Alcune possibili manifestazioni a carico di tali strutture anatomiche sono (40):

- rash cutaneo evanescente color salmone, non pruriginoso, generalmente a carico di tronco, viso ed estremità, che caratterizza la forma sistemica;
- psoriasi, più frequentemente con placche psoriasiche;
- alterazioni ungueali come pitting e onicolisi;

- formazione di noduli sottocutanei (quasi esclusivi delle forme poliarticolari FR+).

Tabella VI. Manifestazioni cutanee nell'artrite idiopatica giovanile (40) .

Sottotipo di AIG	Manifestazione cutanee
Oligoarticolare	Rare
Poliarticolare FR+	<ul style="list-style-type: none"> • Noduli reumatoidi; • Vasculite dermatoide
Poliarticolare FR-	Rare
Sistemico	Rash maculare color rosa salmone evanescente, ben circoscritto, migrante e non pruriginoso
Artrite correlata ad entesite	-
Artrite psoriasica	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasi; • Pitting ungueale e onicolisi
Artrite indifferenziata	-

Disturbi localizzati della crescita

Durante la fase attiva della malattia vi è produzione locale di fattori di crescita unita ad iperemia, conseguente all'infiammazione. Essi possono provocare un'accelerata ossificazione, che si concretizza in eccesso di crescita ossea e precoce arresto della crescita (per saldatura delle fisi dei nuclei di ossificazione).

Le manifestazioni cliniche relate a tale fenomeno sono principalmente date dalla dismetria degli arti inferiori e dalla micrognazia e retrognazia (relative all'articolazione temporo-mandibolare).

Nello specifico, la dismetria degli arti inferiori si verifica qualora l'artrite coinvolga le articolazioni in modo asimmetrico e/o asincrono. L'artrite, specialmente a livello delle ginocchia, provoca un'iniziale accelerazione della crescita lineare e questo fa sì che l'arto affetto risulti più lungo rispetto al controlaterale (sano); in seguito, l'infiammazione protratta comporta la saldatura anticipata delle cartilagini di accrescimento. Nel complesso si avrà quindi una minore crescita in lunghezza delle ossa dell'arto affetto.

3.1.6. Anatomia patologica

Le lesioni articolari riscontrabili nell'AIG sono simili dal punto di vista anatomo-patologico a quelle che si ritrovano nell'artrite reumatoide dell'adulto. In una prima fase la membrana sinoviale diventa grossolanamente edematosa, ispessita e iperplastica e la sua superficie, da fisiologicamente liscia si ricopre di villi ipertrofici. Tra le caratteristiche istologiche tipiche si riscontrano:

1. Infiltrazione dello stroma sinoviale da parte di cellule infiammatorie in particolare linfociti T CD4+, linfociti B, macrofagi, cellule dendritiche e plasmacellule;
2. Aumento della vascolarizzazione per vasodilatazione e neoangiogenesi, con depositi superficiali di emosiderina;
3. Aggregazione di fibrina organizzata che ricopre porzioni di sinoviale e galleggia nello spazio articolare con aspetto granulare;
4. Accumulo di neutrofili nel liquido sinoviale e sulla superficie sinoviale, ma generalmente non in profondità dello stroma;
5. Attività osteoclastica nell'osso sottostante, che consente alla sinoviale di penetrare nell'osso formando erosioni iuxta-articolari, cisti subcondrali e osteoporosi;
6. Formazione del "panno sinoviale", una massa costituita da sinoviale e stroma costituito da cellule infiammatorie, tessuto di granulazione e fibroblasti, che cresce sulla superficie articolare causandone l'erosione;
7. Erosione della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale: la distruzione articolare si verifica più tardivamente nell'AIG rispetto all'artrite reumatoide dell'adulto.

In numerosi casi, anche dopo anni di infiammazione cronica, nei bambini non si riscontrano segni di danno permanente: ciò è legato a un maggiore spessore della cartilagine articolare in età infantile rispetto a quella adulta quindi è necessario che si verifichi una distruzione cartilaginea molto importante prima che il processo erosivo interessi l'osso sottostante. In aggiunta, i bambini presentano capacità riparative più spiccate degli adulti per via di una maggior vascolarizzazione (41). Fino a tempi recenti si sosteneva non vi fossero correlazioni tra i sottogruppi dell'AIG e le caratteristiche osservate nelle biopsie sinoviali; negli ultimi anni

invece sono stati prodotti degli studi, due in particolare, che dimostrano la presenza di differenze istopatologiche significative tra le diverse forme di AIG (42,43).

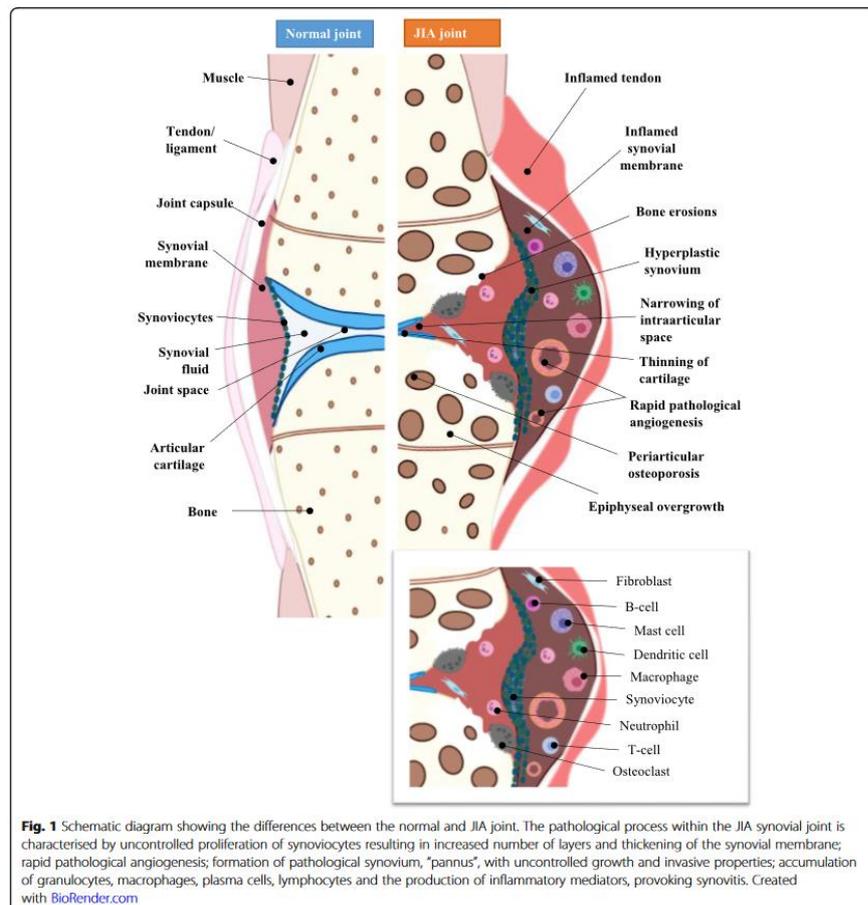


Figura 6. Illustrazione schematica delle differenze tra un'articolazione normale e un'articolazione affetta da Artrite Idiopatica Giovanile (3).

Riassumendo, il processo infiammatorio si traduce a livello tissutale in un quadro di sinovite con ipertrofia villosa e iperplasia, associata ad iperemia ed edema della sinovia, che con la progressione della malattia può portare allo sviluppo di danno erosivo a carico della cartilagine articolare e dell'osso. A seguito della distruzione della cartilagine articolare, il panno sinoviale forma un ponte tra le ossa contrapposte, comportando anchilosi fibrosa, che poi ossifica dando luogo ad anchilosi ossea.

Un'infiammazione di tendini, legamenti e occasionalmente del muscolo scheletrico adiacente accompagna spesso l'artrite (44).

3.1.7. Diagnosi

La diagnosi di artrite idiopatica giovanile è una diagnosi clinica per esclusione (4). Nessun esame laboratoristico o di imaging risulta dirimente dal punto di vista diagnostico nell'AIG, pertanto l'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente rivestono un ruolo cruciale nell'iter diagnostico. Gli esami di laboratorio possono essere valutati come supporto al sospetto clinico, tuttavia potrebbero anche risultare negativi in pazienti affetti dalla patologia. Gli esami strumentali (ecografia, RX, RMN) rivestono una maggior utilità durante il decorso della patologia, ai fini di valutarne l'evoluzione o lo sviluppo di complicanze, ma durante la fase diagnostica non ricoprono un ruolo chiave.

Al fine di diagnosticare l'artrite idiopatica giovanile si deve verificare l'esclusione di tutte le altre cause di artrite note: tale criterio risulta presente in tutti i tre i sistemi classificativi utilizzati per l'AIG (ACR, EULAR e ILAR).

L'anamnesi rappresenta una fase fondamentale nell'iter diagnostico e coinvolge sia il bambino che la famiglia. Tale passaggio risulta cruciale per porre il sospetto diagnostico e fare diagnosi differenziale con le altre possibili cause di artrite. In particolare risulta importante raccogliere le seguenti informazioni:

- Genere ed età del paziente;
- Età di esordio e tipologia di esordio dei sintomi;
- Caratterizzazione del dolore (sede, intensità, durata, caratteristiche del dolore, eventuali fattori aggravanti o allevianti la sintomatologia);
- Presenza di sintomi sistemici, in particolare l'eventuale presenza di febbre e il suo andamento nel tempo;
- Eventuali cambiamenti di umore, comportamento, appetito, ritmi sonno-veglia e attività del bambino;
- Patologie di cui il paziente risulta affetto;
- Eventuali traumi articolari recenti;
- Eventuali malattie infettive contratte recentemente;
- Vaccinazioni recenti;
- Viaggi recenti.

Per porre diagnosi di qualsiasi sottotipo di AIG deve essere presente l'artrite. Tale manifestazione clinica si definisce per mezzo della presenza di tumefazione articolare oppure della concomitanza di due o più dei seguenti segni:

- Limitazione funzionale (riduzione del range articolare);
- Ipersensibilità o dolore evocati dalla mobilizzazione attiva o passiva;
- Ipertermia locale;
- Eritema della cute sovrastante l'articolazione (che tuttavia risulta estremamente raro nell'AIG ed è al contrario più tipico di altre eziologie).

Durante l'esame obiettivo articolare si valuta la temperatura cutanea locale, che potrebbe risultare più elevata, l'eventuale presenza di tumefazione articolare, il dolore o la dolorabilità evocabili tramite la mobilizzazione (attiva e/o passiva del paziente) e la valutazione dei range di escursione articolare. Come già detto in precedenza, le articolazioni coxo-femorali, le piccole articolazioni del rachide e l'ATM quando sono interessate dall'artrite non presentano gonfiore rilevabile all'esame obiettivo, ma le manifestazioni tipiche sono il dolore e la limitazione funzionale (19).

I sintomi d'esordio di malattia possono essere subdoli e sfumati rendendone difficile l'individuazione all'esame obiettivo oppure l'unico sintomo può essere la rigidità tipicamente mattutina o conseguente ad inattività prolungata, di durata generalmente superiore ai 15 minuti associata o meno a zoppia, nel caso in cui il processo infiammatorio risultasse a carico degli arti inferiori (4).

È sempre bene andare a valutare non solo l'articolazione interessata in modo conclamato dal processo patologico, ma anche le articolazioni situate prossimalmente e distalmente, e comunque procedere sempre ad effettuare un esame obiettivo sistematico completo del paziente per non trascurare altre potenziali sedi di localizzazione di malattia (45). Infatti, il pattern di interessamento articolare può essere un indizio importante per identificare l'eziologia dell'artrite.

Risulta fondamentale anche la ricerca attiva di eventuali manifestazioni extra-articolari come il rash cutaneo, eventuali linfadenopatie, la presenza di dattilite o di alterazioni ungueali (3).

Una volta posta la diagnosi di AIG si potrà procedere con l'identificazione del sottotipo per mezzo dei criteri classificativi ILAR (2).

Esami di laboratorio

Nessun esame di laboratorio risulta specifico per l'AIG, nè tantomeno patognomonico per tale patologia. Tuttavia, gli esami laboratoristici possono rivelarsi utili per avvalorare il sospetto clinico, per valutare la risposta al trattamento ed eventuale tossicità e, a livello sperimentale, per condurre indagini atte a comprendere meglio i meccanismi patogenetici della malattia (46).

Le analisi laboratoristiche più utili comprendono:

- Emocromo completo;
- Indici di flogosi (VES e PCR);
- Dosaggio delle immunoglobuline sieriche;
- Dosaggio degli autoanticorpi (ANA, FR, anti-CCP);
- Valutazione del profilo genetico HLA, in particolare la ricerca dell'aplotipo HLA-B27 (47);
- Analisi del liquido sinoviale.

Emocromo completo

Il quadro infiammatorio può determinare delle alterazioni del profilo ematologico con leucocitosi, trombocitosi e anemia da flogosi cronica.

Indici di flogosi

È di frequente riscontro l'aumento della VES e/o della PCR, ma tali parametri possono anche rientrare nei range di normalità, soprattutto nelle forme oligoarticolari. Generalmente nel sottotipo sistemico si verificano importanti aumenti degli indici infiammatori, oltre ad un aumento dei globuli rossi e delle piastrine (4).

Autoanticorpi

Anticorpi Anti-Nucleo (ANA)

Tali anticorpi vengono dosati all'esordio di malattia ai fini classificativi e risultano aumentati con maggior frequenza nei soggetti di sesso femminile e nei sottotipi oligo e poliarticolari (40-85%), più raramente nelle forme sistemiche (4).

La positività degli ANA ha massima prevalenza nei pazienti con concomitante uveite anteriore (65-80%), per questo l'ANA-positività è uno dei criteri utilizzati per stabilire il timing più opportuno dei follow-up oftalmologici (48).

Tali anticorpi non sono specifici per AIG, infatti gli ANA possono risultare positivi anche in bambini affetti da altre patologie autoimmuni o da disturbi muscolari di natura non reumatica, ma anche in alcuni soggetti completamente sani, che hanno un'ottima prognosi e con elevata probabilità non manifesteranno patologie autoimmuni in futuro (49).

Fattore Reumatoide (FR)

Si tratta di un auto-anticorpo (IgM) diretto contro le gamma-globuline umane, di cui riconosce la porzione FC (frammento cristallizzabile). Quando presente, identifica una forma di malattia particolarmente aggressiva e sovente lo si riscontra in soggetti aventi malattia in forma poliarticolare (5-10%) o in cui la patologia ha avuto un esordio tardivo (>7 anni).

È però doveroso ricordare che anche questo parametro non è patognomonico né specifico di AIG, dal momento che si può trovare alterato anche in bambini affetti da connettiviti sistemiche (LES in primis) o addirittura in bambini assolutamente sani.

Anticorpi anti-Peptide Ciclico Citrullinato (anti-CCP o ACPA)

Sono degli autoanticorpi, che si riscontrano in una percentuale rilevante di soggetti con sottotipo poliarticolare FR+ (73% dei casi), mentre si riscontrano in percentuali decisamente minoritarie negli altri sottotipi, ossia nelle forme oligopersistenti (4%), oligoestese (19%), poliarticolari FR- (8%) e sistemiche (13%). Anch'essi risultano indice di malattia particolarmente aggressiva.

Sono accomunate al fattore reumatoide, in quanto entrambi questi autoanticorpi sono presenti nell'artrite reumatoide dell'adulto e possono risultare positivi anche in bambini sani (nel caso del ACPA si tratta del 2% dei bambini sani).

Non sono però stati inclusi nei criterio ILAR e nemmeno nelle successive revisioni, in quanto non erano ancora stati identificati e descritti al momento della stesura

delle stesse. Pertanto, i pazienti ACPA+ e FR- vengono classificati come AIG poliarticolare FR- oppure AIG oligoarticolare, facendo riferimento al numero di articolazioni coinvolte. Secondo una parte della comunità scientifica, sarebbe opportuno che prossime revisioni dei criteri ILAR tengano in considerazione maggiormente il profilo sierologico, e non solo del numero di articolazioni implicate, nella suddivisione dell'AIG nei rispettivi sierogruppi.

Analisi del liquido sinoviale

In caso di artrite acuta di natura incerta è fondamentale eseguire un'artrocentesi con analisi chimico-fisica e colturale del liquido sinoviale. Nell'AIG il liquido sinoviale presenta spesso le tipiche caratteristiche del liquido infiammatorio (50):

- Torbidità e riduzione della viscosità;
- Aumento del numero di globuli bianchi, con prevalenza di neutrofili (50);
- Glucosio e proteine del complemento possono risultare diminuiti.

In uno studio del 2019 (51) in cui si sono analizzati 102 campioni di liquidi sinoviali di 59 pazienti affetti da AIG, la maggioranza dei quali appartenenti al sottotipo oligoarticolare persistente, e si è osservato che la proporzione di polimorfonucleati nel liquido sinoviale tendeva ad aumentare in modo coerente agli aumenti della VES. Non si è osservata invece una correlazione dell'indice JADAS-10 con la conta nel liquido sinoviale. Il liquido sinoviale nelle artrocentesi simultanee di differenti articolazioni ha mostrato una correlazione significativa. Per quanto riguarda la presenza di globuli bianchi si è osservato che nel 14% dei pazienti vi era una conta inferiore alle 2000 cellule/mm³, con predominio di mononucleati (80%), mentre il 5% dei pazienti presentava una conta superiore a 50000 cellule/mm³, con predominio di PMN (90%). Non si sono osservate differenze nei conteggi cellulari nelle differenti forme di AIG.

Esami di imaging

Gli esami di imaging possono rivelarsi utili non tanto ai fini diagnostici, quanto per monitorare il decorso della patologia e l'eventuale insorgenza di complicanza a carico dell'apparato muscolo-scheletrico. Data l'assenza di protocolli standardizzati rispetto al monitoraggio radiologico dei bambini affetti da AIG (52), si decide se e quando farne ricorso sulla base dell'andamento clinico del paziente.

Radiografia

La radiografia può essere utilizzata come supporto diagnostico nell'esclusione di altre cause note di artrite e per il riconoscimento di alcune complicanze tardive dell'AIG (come la precoce fusione delle cartilagini di accrescimento, la presenza di erosioni ossee o la dismetria degli arti). Nelle fasi iniziali dell'AIG la radiografia può risultare normale o mostrare delle alterazioni precoci non specifiche conseguenti all'ipervascolarizzazione e alla risposta infiammatoria che accompagna la sinovite, come la tumefazione dei tessuti molli.

Nelle fasi più avanzate si possono identificare alcune complicanze come:

- Osteopatia periarticolare o osteopenia diffusa;
- Erosione cartilaginea e dell'osso subcondrale;
- Neoapposizione di tessuto osseo periostale in corrispondenza della rima articolare (esitando nel rimodellamento e nell'allargamento delle epifisi);
- Riduzione dello spazio articolare;
- Anchilosi;
- Sublussazioni articolari (53).

Ecografia

L'ecografia è una metodica di rapida esecuzione, non invasiva, non irradiante, che non necessita la sedazione ed è ben tollerata dai piccoli pazienti. Permette inoltre il confronto con il lato controlaterale e/o l'indagine di ulteriori articolazioni (54–56) oltre ad una valutazione dinamica delle articolazioni (53). La metodica ecografica consente la visualizzazione e la valutazione di versamento articolare, sinovite, tendinite, bursite, entesite ed erosioni ossee (53).

Mediante alcuni studi è stato dimostrato che l'utilizzo dell'ecografia può migliorare l'accuratezza diagnostica nell'identificazione esatta dei siti in cui si verifica il processo infiammatorio rispetto all'esame obiettivo che non sempre permette la distinzione tra la tumefazione causata da sinovite o da tenosinovite (57,58).

Risulta più sensibile dell'RX nell'individuazione di ipertrofia sinoviale e versamento articolare e si rivela particolarmente utile nello studio delle piccole articolazioni di

mani e piedi (59), oltre ad essere sfruttata come guida durante le artrocentesi e le biopsie percutanee.

Tuttavia tale metodica è fortemente operatore-dipendente e presenta una scarsa efficacia nell'indagare alcuni siti come lo scheletro assiale (54).

RM

La RM costituisce la tecnica di imaging gold standard nello studio delle AIG, dal momento che offre delle immagini con ottima risoluzione sia dei tessuti molli che del tessuto osseo (41). La RM con mezzo di contrasto è la metodica più sensibile per individuare la sinovite, perchè la sinovia infiammata ipercapta il gadolino. Si tratta inoltre dell'unica metodica in grado di rilevare la presenza di edema osseo, che si ritiene potrebbe essere una lesione pre-erosiva nell'AIG e quindi indicatore della necessità di iniziare un trattamento per prevenire danni ossei.

Biopsia sinoviale

Si tratta di una tecnica diagnostica invasiva che viene utilizzata solamente nei casi in cui le altre metodiche non si siano state sufficienti nel supportare una determinata diagnosi.

Diagnosi differenziale

Esistono più di 100 patologie che possono presentare come manifestazione artrite o artralgie rendendo estremamente ampia la diagnostica differenziale (60).

Per formulare una diagnosi di AIG è necessario prima aver escluso ogni altra causa nota di artrite attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo ed eventuali esami di laboratorio e di imaging. Dal punto di vista anamnestico è importante indagare:

1. La modalità d'esordio;
2. Il numero di articolazioni coinvolte;
3. La presenza di sintomi sistemici, come la febbre.

Le principali diagnosi da considerare nella diagnosi differenziale dell'AIG sono raccolte nella Tabella VII (4).

Tabella VII. Diagnosi differenziale di artrite nel bambino

Artriti correlate	infezione-	Artrite settica, malattia di Lyme, osteomielite, artriti post infettive (o reattive), febbre reumatica acuta.
--------------------------	-------------------	---

Patologie infiammatorie	AIG, malattie infiammatorie croniche intestinali, sarcoidosi
Patologie autoimmuni	LES, dermatomiosite, sindromi vasculitiche, sclerodermia, sindrome di Sjogren, malattia di Behcet, sindromi da overlap, granulomatosi di Wegener, sindrome di Kawasaki, porpora di Henoch-Schonlein
Tumori	Leucemia, linfoma, neuroblastoma, tumori ossei maligni (osteosarcoma, sarcoma di Ewing) e benigni (osteoma osteoide, osteoblastoma), tumori sinoviali
Traumi	Traumi, sinovite da corpo estraneo
Patologie metaboliche	Iperparatiroidismo, distiroidismi, mucopolisaccaridosi, deficit di vitamina C (scorbuto), connettivopatie ereditarie (sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos), malattia di Fabry, amiloidosi
Immunodeficienze	Soprattutto immunodeficienze umorali come ipogammaglobulinemia comune variabile, agammaglobulinemia legata al cromosoma X, deficit selettivo di IgA
Sindromi dolorose	Fibromialgia, dolori di crescita, sindromi dolorose miofasciali regionali, depressione (con somatizzazione)
Disturbi ematologici	Emoglobinopatie (ad esempio sferocitosi), coagulopatie (ad esempio emofilia)
Neuropatie	Sindrome del tunnel carpale, neuropatie periferiche
Miscellanea	Sinovite villonodulare segmentata, tenosinovite, fenomeno di Raynaud, sinovite da corpo estraneo

3.1.8. Trattamento

A causa delle importanti complicanze e del decorso della patologia che può protrarsi in fase acuta anche durante l'età adulta, è fondamentale che la gestione del paziente sia quanto più possibile completa e multidimensionale. Il paziente dovrà sottoporsi a periodici controlli reumatologici ed oftalmologici volti al monitoraggio clinico, della risposta terapeutica e della comparsa di eventuali effetti collaterali dei farmaci; spesso si rendono necessarie, durante il decorso della malattia, anche terapie fisico-riabilitative, terapia occupazionale, indicazioni nutrizionali e un adeguato supporto psicologico. È fondamentale intendere la cura come un processo globale volto al mantenimento dell'integrità fisica e psicologica del paziente. In tal senso assume una importanza cruciale una stretta

collaborazione tra la reumatologia pediatrica e quella dell'adulto affinché la transizione dalla pediatria alla reumatologia dell'adulto avvenga con successo, evitando il rischio di riacutizzazione di malattia, di insorgenza di complicanze ed ulteriori eventi sfavorevoli per la prognosi (61).

Gli obiettivi del trattamento dell'AIG sono:

- Controllare il dolore;
- Ridurre l'infiammazione;
- Raggiungere e mantenere la remissione della malattia;
- Prevenire o arrestare il danno articolare;
- Premettere al paziente una crescita e uno sviluppo fisiologici (4).

Data l'eterogeneità del decorso di malattia e delle esigenze dei pazienti, ciascun individuo necessita di un piano terapeutico personalizzato che andrà calibrato sulle caratteristiche specifiche della patologia in quel soggetto specifico: il sottotipo di malattia, la sua severità, la presenza o meno di indici di prognosi sfavorevole, la pregressa risposta ai farmaci, eventuali patologie associate e la compliance e il supporto da parte dei familiari.

Terapia farmacologica

Il trattamento farmacologico dell'AIG si avvale di differenti classi di farmaci, il cui utilizzo verrà ora trattato.

FANS (Naprossene, Ibuprofene, Indometacina)

Tali farmaci vengono utilizzati soprattutto nella fase iniziale della malattia e si configurano come una terapia sintomatica con effetto antipiretico, antinfiammatorio e analgesico. Il tempo medio di risposta varia tra le 2 e le 12 settimane (62) tuttavia solamente 1/3 dei pazienti risponde adeguatamente al trattamento con i FANS in monoterapia, mentre i 2/3 richiedono l'intensificazione della terapia.

Iniezioni intra-articolari di corticosteroidi

Le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi sono una strategia terapeutica molto efficace e sicura (63,64); e vengono utilizzate soprattutto in caso di oligoartrite attiva e nei casi in cui è coinvolto un minor numero di articolazioni.

Questa terapia viene sfruttata anche in altre forme di AIG, in cui il coinvolgimento infiammatorio a carico di alcune articolazioni persiste nonostante le terapie sistemiche; inoltre, possono essere utilizzate come bridge-therapy nei quadri di poliartrite, in attesa che le terapie farmacologiche più avanzate diano gli effetti attesi (4,65).

Le iniezioni intra-articolari sono somministrate solitamente nella fase iniziale o durante il decorso della patologia e possono essere un valido sostituto dei farmaci antinfiammatori non steroidei nei casi di oligoartrite e monoartrite.

Il corticosteroide più spesso utilizzato è il Triamcinolone Esacetoneide, che in diversi studi ha dimostrata un'efficacia superiore rispetto al Triamcinolone Acetoneide (66,67).

La procedura di somministrazione prevede un'artrocentesi e la successiva iniezione di corticosteroidi nella cavità articolare: si otterrà quindi una più elevata concentrazione di principio attivo a livello della sede dell'infiammazione, l'azione del farmaco sarà locale, con rapido effetto sui sintomi e con la possibilità di bypassare i possibili effetti collaterali dovuti all'assunzione di corticosteroidi sistemici. La terapia infiltrativa presenta infatti scarsi effetti collaterali e, qualora presenti, sono generalmente dati dallo sviluppo di atrofia del tessuto sottocutaneo nelle zone periarticolari.

I corticosteroidi intra-articolari non sono farmaci curativi, tuttavia, hanno una importante azione a lungo termine, che permette un buon controllo della sintomatologia dolorosa derivante dal processo infiammatorio, evitando in determinati casi l'assunzione di terapie sistemiche (4,65).

Corticosteroidi orali (Prednisone e Metilprednisolone)

È importante utilizzarli in modo molto selettivo e per periodi di tempo limitati, per evitare l'insorgenza di effetti collaterali come la Sindrome di Cushing, l'osteopenia e i ritardi della crescita e/o dello sviluppo puberale. Si tratta di una terapia

esclusivamente sintomatica, che non modifica la storia naturale della malattia nè previene i possibili danni articolari.

Alcune indicazioni alla somministrazione di steroidi sistemici sono:

- febbre severa, sierositi e la comparsa di sindrome da attivazione macrofagica nell'AIG sistemica, in caso di mancata risposta ai FANS;
- in caso di poliartrite grave per controllare e ridurre il dolore e la rigidità, in particolar modo se la malattia non è responsiva agli altri trattamenti;
- come "terapia ponte" in attesa dell'effetto terapeutico di un farmaco di seconda linea (4);
- Per il controllo dell'uveite.

csDMARDs (Conventional Standard Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

I DMARDs sono farmaci antireumatici modificanti la malattia, dal momento che risultano in grado di agire sul processo infiammatorio alla base della patologia. I farmaci di questo gruppo impiegati nel trattamento dell'AIG sono metotrexato, sulfasalazina e leflunomide, ma il più utilizzato è il Methotrexate. La somministrazione avviene per via orale o intramuscolare; quest'ultima viene preferita nei pazienti che necessitano alti dosaggi o in quelli intolleranti alla preparazione orale.

Tra gli effetti collaterali più comuni vi sono la nausea e il vomito, mentre nel 10-20% dei casi si possono riscontrare alterazioni dei valori di transaminasi, sebbene i livelli rientrino nei valori normali dopo una o due settimane dall'interruzione del trattamento. Altri effetti indesiderati sono la comparsa di ulcere orali e rash, diarrea, leucopenia e ipogammaglobulinemia (con un maggior rischio di contrarre infezioni), fotosensibilità e infine l'alopecia, con risoluzione al termine della terapia (68). La somministrazione di un supplemento di acido folico il giorno successivo a quello in cui si assume il Methotrexate ne previene gli effetti tossici.

bDMARDs (Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

Qualora il trattamento con FANS, corticosteroidi e DMARDs non diano gli effetti desiderati, si rende necessaria la somministrazione di farmaci biologici.

La via di somministrazione è sottocutanea o endovenosa.

Questo gruppo di farmaci comprende:

1. Anti-TNF (Adalimumab, che è il farmaco biologico somministrato più frequentemente, Infliximab, Etanercept)
2. Anti-CTLA4 (Abatacept)
3. Anti-CD20 (Rituximab)
4. Anti-IL1 (Anakinra, Canakinumab)
5. Anti-IL6 (Tocilizumab)
6. Anti-JAK (Tofacitinib)

L'effetto collaterale principale e più grave di tali farmaci è l'immunosoppressione, a cui consegue un aumentato rischio di contrarre infezioni, di riattivazione di tubercolosi latente e di insorgenza di neoplasie maligne. Per questo motivo, prima di iniziare la terapia con un farmaco biologico il paziente viene sottoposto ad una serie di analisi per valutare quale sia il rischio di tali effetti indesiderati. Tra gli esami, sono fondamentali il Quantiferon test, il cui risultato positivo indica una tubercolosi latente o ancora attiva, e il pannello sierologico per le epatiti acute virali, per ricercare in particolare HBV (69).

Terapie fisiche

Si tratta di approcci terapeutici aventi alla base mezzi fisici e risultano estremamente utili e rilevanti nel trattamento dell'AIG, quasi al pari dell'approccio farmacologico.

Termoterapia: consiste nel trattamento delle articolazioni coinvolte nella malattia sfruttando il freddo, sotto forma di impacchi di ghiaccio, ed il caldo, impacchi caldo- umidi o bagni in acqua calda (a 38°C). Nello specifico, si tende a preferire l'apposizione di impacchi di ghiaccio nella fase acuta dell'infiammazione, per sfruttarne l'azione antidolorifica ed anti-infiammatoria. Il trattamento con il caldo invece, viene utilizzato soprattutto per ridurre dolore articolare (effetto analgesico) ed eventuali contratture muscolari concomitanti (effetto decontratturante), ma deve sempre essere valutato e ponderato con attenzione perchè il calore potrebbe anche aggravare la flogosi articolare.

Idrokinesiterapia: conosciuta anche come riabilitazione in acqua, consente di eseguire movimenti articolari in una condizione di scarico e questo permette di evitare sollecitazioni meccaniche, potenzialmente dannose.

Ortesi: si tratta di dispositivi esoscheletrici con funzione antalgica, protettiva e di limitazione del ROM (range of movement). Nella terapia dell'AIG vengono frequentemente impiegati tutori per polsi e ginocchia personalizzati, ossia costruiti ad hoc per il singolo individuo ed in grado di adattarsi alle sue specifiche caratteristiche e necessità. Vengono utilizzate prevalentemente durante la notte, perchè in questa fase si ha un rilassamento muscolare maggiore e anche perchè questo non ostacola il bambino nel normale svolgimento delle attività quotidiane. L'utilizzo diurno è limitato a casi particolare.

Terapia chirurgica

Non è un trattamento di prima linea, bensì un approccio complementare alle altre terapie sopra descritte. Risulta limitato a ristrette categorie di pazienti, nelle quali però riveste un'importanza notevole. Gli interventi sono molteplici e si va dalla prevenzione o correzione di deformità articolari, quali osteotomie, emiepifisiodesi e sostituzione di protesi, fino ad operazione sui tessuti molli, tra cui capsulotomie e tenotomie.

Tra le procedure chirurgiche applicabili in pazienti con AIG, rientra anche la sinoviectomia per via artroscopica. Si tratta di un intervento sicuro ed utile per dare sollievo temporaneo in pazienti con manifestazioni cliniche refrattarie alla terapia farmacologica, ma risulta gravato da frequenti recidive. Uno studio del 2006 (di Toledo et al.) (70) riporta recidiva di malattia nei 2/3 dei pazienti a distanza di 24 mesi dalla sinoviectomia; un altro studio (Dell'Era et al., del 2008) (71) documenta una percentuale di recidiva post-sinoviectomia che va dal 67% (forme oligoarticolari) al 100% (artrite psoriasica). Invece i fattori prognostici positivi per un'ottimale risposta alla sinoviectomia sono dati da malattia di breve durata, con interessamento di un'unica articolazione ed indici di flogosi all'interno dei range di riferimento.

Terapia dell'uveite anteriore

La gestione della AIG deve includere esami oftalmologici periodici con la lampada a fessura per monitorare le uveiti asintomatiche. Il trattamento ottimale dell'uveite richiede la collaborazione tra oculista e reumatologo (4). L'obiettivo del trattamento dell'uveite è il raggiungimento di 0 cellule a livello della camera anteriore di entrambi gli occhi (72).

La gestione iniziale può comprendere midriatici e corticosteroidi per uso topico, sistemico o tramite iniezione periculare. L'indicazione primaria per l'immunosoppressione sistemica con un DMARD è l'inadeguato controllo dell'infiammazione dopo 3 mesi di trattamento topico, specialmente se con più di 3 gocce al giorno, quantità associata ad un maggior rischio di sviluppo di cataratta (73,74), ma anche la presenza dei seguenti fattori prognostici negativi: visione iniziale ridotta, cataratta, glaucoma, ipotonia oculare, opacizzazione densa del corpo vitreo ed edema maculare (73). I DMARD sono efficaci nel trattamento dell'uveite grave, inoltre consentono di ridurre l'esposizione agli steroidi (4).

Pertanto, nella maggior parte dei casi il trattamento di prima linea dell'uveite anteriore, sia acuta che cronica, consiste nei corticosteroidi topici (29) (circa il 40% dei pazienti con uveite associata ad AIG non risponde a tale trattamento (75)), mentre la seconda linea prevede l'utilizzo del Methotrexate o di bDMARDs, come l'Adalimumab.

3.1.9. Prognosi

Nel corso dell'ultimo secolo il decorso dell'AIG non trattata non pare essere mutato, nell'ultimo ventennio è invece migliorata significativamente la prognosi della patologia trattata precocemente, grazie all'utilizzo dei farmaci biologici che hanno avuto un impatto positivo sul decorso dell'AIG. Prima che tali farmaci venissero introdotti, gli studi sull'andamento della malattia riportavano la persistenza della patologia sino all'età adulta per il 50% dei soggetti ed essa correlava spesso con importanti limitazioni della funzionalità fisica (4). Allo stato attuale la maggior parte dei soggetti affetti da AIG, dopo un numero di anni variabile presenta la malattia in fase di remissione.

Uno studio del 2016 (di Selvaag et al.) (76) riporta però come il 41% dei soggetti, a trent'anni dall'esordio della patologia, risulti in remissione clinica on-medication, pertanto spesso la remissione risulta condizionata alla terapia somministrata.

Purtroppo non esistono metodi per ottenere previsioni certe di durata e decorso della patologia. Per ipotizzare l'esito della malattia è possibile ricorrere a diverse modalità.

La prima vede l'utilizzo dei Criteri di Wallace (77) che definiscono:

- a. Clinical Remission (CR) la condizione patologica nella quale per 12 mesi continuativi la malattia risulta inattiva in assenza di trattamento (sia anti-artrite che anti-uveite);
- b. Clinical Remission on Medication (CRM) l'inattività della malattia per 6 mesi nel corso dei quali la terapia risulta ancora attiva;
- c. Active (A) la patologia attiva con presenza di segni di artrite.

Sebbene il decorso dell'AIG per i diversi pazienti appaia imprevedibile, sulla base della forma della malattia si possono dedurre alcune generalizzazioni (4).

La forma oligoarticolare-persistente risulta essere la più benigna, caratterizzata nella maggior parte dei casi dall'esito di remissione clinica.

I bambini con AIG oligoarticolare-estesa sono purtroppo soggetti ad un'espansione della patologia stessa, che tende a coinvolgere altre articolazioni dopo la diagnosi. In questi casi la prognosi è perciò più infausta, avvicinandosi a quella dei soggetti affetti da AIG poliarticolare o sistemica.

I sottotipi poliarticolare e sistemico sono caratterizzati da artrite attiva per un tempo più lungo e necessitano generalmente di una terapia aggressiva precoce.

Le forme poliarticolari sono senz'altro quelle con prognosi peggiore, si può pertanto evidenziare l'esordio poliarticolare come il primo fattore prognostico negativo dell'AIG (78). Nel 2002 Oen et al. (79) hanno condotto uno studio relativo alle probabilità di remissione completa a 10 anni dalla diagnosi, riportando le seguenti percentuali: 47% per la forma oligoarticolare; 37% per quella sistemica; 23% per la forma poliarticolare FR- e 6% per quella poliarticolare FR+.

Questi valori vengono confermati da Fantini et al. in uno studio di coorte del 2003, ove si riporta remissione completa nel 45% dei pazienti con AIG nella forma oligoarticolare; nel 42% dei soggetti con forma sistemica; nel 21% dei pazienti con

forma poliarticolare. Complessivamente, a 10 anni dalla diagnosi, solo 1/3 dei pazienti pediatrici è in remissione completa (80).

Un lavoro di Nordal et al. del 2011 riporta una percentuale superiore, del 42,4%, ma anche in questo studio la maggior parte dei pazienti manifesta patologia attiva (48,7%) o CRM (8,9%) (81).

Nonostante le differenze di outcome tra le diverse forme di AIG, anche all'interno di ciascun sottogruppo la prognosi appare estremamente variabile. Nel tempo sono stati perciò evidenziati e analizzati ulteriori fattori prognostici negativi, in grado di predire maggiore severità o durata della patologia. Tra questi vengono individuati:

1. l'esordio precoce;
2. l'elevazione degli indici di flogosi;
3. la sieropositività per FR o per anticorpi anti-CCP;
4. l'interessamento di anca, polso o mano;
5. il ritardo o l'inadeguatezza del trattamento.

Una recente review della letteratura dedicata (78) ha in realtà messo in luce come gli attuali parametri utilizzati come fattori prognostici siano insufficienti e non posseggano il valore predittivo sperato. In particolare, si è visto come i fattori demografici e laboristici (compresi gli ANA) abbiano una variabilità eccessivamente ampia, mentre i parametri come la sede di malattia d'esordio, il numero di articolazioni interessate alla diagnosi, il ritardo diagnostico ed il coinvolgimento articolare simmetrico siano stati presi in analisi in un numero insufficiente di studi per poterli annoverare come validi fattori predittivi.

Vi sono altri parametri con potenziale prognostico, come quelli immunologici (ad esempio i livelli di citochine), genetici (come l'aplotipo HLA) ed i risultati delle indagini di imaging; tali parametri risultano però tecnicamente complessi da studiare e pertanto non sono stati ancora analizzati per finalità prognostiche.

I bambini affetti da AIG in forma oligoarticolare (specialmente i pazienti di sesso femminile con ANA+ ed età d'esordio inferiore ai 6 anni) hanno un rischio più alto di sviluppo di uveite cronica. L'uveite anteriore persistente non controllata può causare molte complicanze oculari, fino a cecità. In questo caso la prognosi è più favorevole in caso di diagnosi precoce e con terapia più aggressiva sin dall'esordio.

Va ribadito tuttavia che, nonostante i miglioramenti significativi nella conoscenza della patogenesi della malattia e nell'efficacia delle terapie attualmente a disposizione, l'AIG si conferma una causa importante di dolore cronico, disabilità e disagio psico-sociale.

L'impatto psicologico che l'AIG può avere sul bambino e sulla sua famiglia, può essere consistente e non va perciò sottovalutato. Diversi studi hanno evidenziato che, rispetto al gruppo di controllo, i pazienti affetti da AIG hanno maggior difficoltà di socializzazione e di adattamento alle diverse fasi di vita, è maggiore l'incidenza di disturbi d'ansia e dell'umore (come la depressione) (82), sono più frequenti le assenze scolastiche e risulta maggiore il tasso di disoccupazione. Le conseguenze psicosociali della patologia rischiano pertanto di protrarsi nel tempo, interessando anche la vita adulta dei pazienti ed influenzando negativamente la loro qualità di vita. Tra gli aspetti di vita quotidiana maggiormente penalizzati dalla malattia vi è la possibilità di praticare attività sportiva, uno degli obiettivi della terapia dell'AIG è infatti quello di permettere l'esercizio sportivo, nell'ottica di consentire ai pazienti la conduzione di una vita quanto più normale possibile. Senza dubbio lo sforzo fisico causa uno stress meccanico che può peggiorare l'infiammazione articolare, ma si ritiene il lieve danno articolare inferiore rispetto alle conseguenze psicologiche del divieto di pratica sportiva, che aumenterebbe nel bambino il senso di disagio e di diversità rispetto ai coetanei. Va poi considerato come il movimento articolare e le attività di carico siano fondamentali per mantenere forza ossea e capacità di movimento (83), un'attività fisica moderata ha pertanto complessivamente effetti positivi e merita d'essere incoraggiata. Si auspica quindi la pratica dello sport desiderato, privilegiando tuttavia sport in cui lo stress meccanico risulti minimo, come il nuoto e il ciclismo.

3.2. AIG OLIGOARTICOLARE

3.2.1. Definizione

L'Artrite Idiopatica Giovanile Oligoarticolare è il sottotipo più frequente di AIG e si definisce come un'artrite ad eziologia sconosciuta che esordisce prima dei 16 anni di età, che persiste per almeno 6 settimane e che interessa ≤ 4 articolazioni nei primi 6 mesi dall'esordio della malattia.

Inoltre, secondo i criteri ILAR, per poter formulare la diagnosi di AIG oligoarticolare bisogna prima aver escluso le seguenti condizioni:

- a) anamnesi personale o di un parente di primo grado positiva per psoriasi;
- b) artrite in un paziente di sesso maschile HLAB27+ esordita dopo i 6 anni di età;
- c) FR+ in almeno due occasioni a distanza di 3 mesi l'una dall'altra;
- d) spondilite anchilosante, artrite associata ad entesite, artrite associata ad IBD.

L'AIG oligoarticolare a sua volta è sottoclassificata in due forme:

- persistente: quando il coinvolgimento articolare rimane limitato a ≤ 4 articolazioni per l'intero decorso della malattia;
- estesa: quando dopo i primi 6 mesi le articolazioni coinvolte diventano > 4 .

Tabella VIII. Criteri classificativi ILAR per AIG Oligoarticolare.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
1. Presenza di artrite attiva in una o più articolazioni 2. Età all'esordio < 16 anni 3. Durata di malattia ≥ 6 settimane 4. ≤ 4 articolazioni interessate nei primi 6 mesi dall'esordio → - Oligo-persistente: ≤ 4 articolazioni interessate per l'intero decorso della malattia - Oligo-estesa: > 4 articolazioni interessate dopo i primi 6 mesi	a) Psoriasi o familiarità per psoriasi in un parente di I° grado b) Maschio HLAB27+ con artrite esordita dopo i 6 anni di età c) FR+ in due o più occasioni a distanza di almeno 3 mesi d) Diagnosi di spondilite anchilosante, artrite associata ad entesite, artrite associata ad IBD

3.2.2. Manifestazioni cliniche

L'Oligo-AIG colpisce principalmente le grandi articolazioni degli arti inferiori, ossia ginocchia (89% dei casi all'esordio) e caviglie (36 % all'esordio); le articolazioni degli arti superiori, quali gomiti e polsi, sono interessate meno, ma possono essere coinvolte anche le piccole articolazioni di mani e piedi (6% dei casi) o le ATM (3%)(14).

Il coinvolgimento precoce dell'anca potrebbe suggerire spondiloartropatia, quello del polso potrebbe indicare una possibile evoluzione nelle forme oligoarticolare-estesa o poliarticolare. Il ginocchio è l'articolazione più colpita sia all'esordio che nel follow-up, seguito da: caviglia, dita, polso, gomito ed anca (84,85).

In circa la metà delle AIG oligoarticolari (e nel 20% delle AIG in generale) l'esordio è monoarticolare ed è tendenzialmente coinvolto il ginocchio.

È raro però che la malattia resti confinata ad una sola articolazione, bensì tende ad evolvere verso una forma oligo- o poli-articolare (85).

Nei casi in cui le manifestazioni rimangono monoarticolari si hanno ancora, come frequenza prevalente, un interessamento di ginocchio (70% dei casi), seguito dalla caviglia (86–88). Oltremodo rare, anche se comunque descritte, sono forme di AIG monoarticolari riguardanti né il ginocchio né la caviglia.

Ad esempio, lo studio di Lepore et al. del 2017 (89) riporta 4 casi di AIG monoarticolare severa coinvolgente rispettivamente il gomito, il polso e l'anca, con significativa distruzione e compromissione cartilaginea ed ossea.

Uno studio del 1965 di Bywaters e Ansell (87) esamina 33 pazienti con diagnosi di AIG monoarticolare e anche in questo caso l'articolazione più spesso coinvolta risulta essere il ginocchio (23/33), seguita dalla caviglia (5/33), mentre le altre sedi, quali polso e dita dei piedi sono coinvolte solo occasionalmente. Dopo 15 anni di follow-up, in 14/33 casi la malattia era rimasta monoarticolare ed esse presentavano anche una prognosi migliore (10 su 14 casi in CR). Nei restanti 19/33 soggetti vi era stata un'evoluzione in una forma oligo- o poli-articolare; in questi casi la prognosi risultava di 3 casi su 7 in CR (oligoarticolari) e di 0 casi su 12 in CR

(poliarticolari). Gli studiosi non hanno rilevato differenze significative in termini di frequenza di uveite, che risultava diagnosticata in:

- 2/14 casi nella monoarticolare;
- 1/7 casi nella poliarticolare;
- 3/12 casi in quella poliarticolare.

La maggioranza delle AIG in forma oligo-estesa presenta il coinvolgimento di un numero di articolazioni >4 entro i primi due anni dall'esordio (90). I fattori che correlano con la severità della malattia e/o con l'aumentato rischio di estensione sono:

- forma oligoarticolare e non monoarticolare all'esordio (coinvolte tra le 2 e le 4 articolazioni);
- coinvolgimento di almeno un'articolazione dell'arto superiore;
- VES aumentata;
- interessamento articolare simmetrico;
- coinvolgimento precoce di anca e/o polso (31).

Sembra esserci un'associazione significativa anche tra maggior rischio d'estensione dell'artrite a specifiche caratteristiche del liquido sinoviale, quali il numero di linfociti riscontrabili ed i livelli di CCL5 (91). Risulterebbe estremamente importante riuscire a sfruttare, anche nella pratica clinica, i fattori predittivi appena nominati, al fine di identificare precocemente i pazienti con alta probabilità di estensione della malattia e/o con malattia particolarmente severa, per poterli trattare adeguatamente, migliorandone la prognosi.

Le forme di AIG oligoarticolari, sembrano non essere frequentemente associate a manifestazioni sistemiche ed extra-articolari di malattia, ad esclusione di uveite e i disturbi localizzati della crescita, che comunque sembrano essere rari. Uno studio del 2011 di Padeh et al. si pone però in contraddizione con il dato appena riportato, in quanto evidenzia un ritardo della crescita nel 35,8% dei bambini coinvolti nello studio, presentanti tutti AIG nella sua forma oligoarticolare (92).

Tra le complicanze extra-articolari, si è già sottolineato come l'uveite cronica sia indubbiamente la più frequente, dal momento che si rileva in circa il 20-30% dei casi, soprattutto nei pazienti di sesso femminile ed ANA positivi.

Per quanto riguarda invece i disturbi localizzati della crescita, i più comuni sono quelli che coinvolgono esclusivamente una delle due articolazioni del ginocchio e questo può dare come esito una asimmetria nella lunghezza dei due arti inferiori. La dismetria degli arti inferiori e l'atrofia muscolare presentano ogni modo una frequenza maggiore nei soggetti con esordio di malattia precoce, ovvero prima dei 3 anni (93).

3.2.3. Esami di laboratorio

Dal punto di vista delle analisi laboratoristiche l'AIG oligoarticolare presenta generalmente:

1. Emocromo generalmente normale;
2. Indici di flogosi (VES e PCR) spesso normali o solo lievemente/moderatamente aumentati;
3. Anticorpi anti-nucleo frequentemente positivi (fino al 70-80% dei casi);
4. FR e anticorpi anti-CCP quasi sempre negativi;
5. Liquido sinoviale con caratteristiche infiammatorie.

3.2.4. Trattamento

Nell'oligo-AIG risulta oltremodo importante la diagnosi precoce, che consente di gestire ottimamente la patologia, di assicurare al paziente una buona prognosi e di prevenire eventuali complicanze. Questa forma di malattia, tende però ad insorgere con segni e sintomi poco rilevanti, con conseguente ritardato consulto medico e ritardo diagnostico correlato.

Una volta che è stata fatta diagnosi di AIG in forma oligoarticolare, la terapia prevede, secondo linee guida, un iniziale approccio farmacologico con somministrazione di FANS per 4-8 settimane, specialmente in caso di malattia con lieve o moderata attività (1 o 2 articolazioni coinvolte, indici di flogosi nella norma) ed assenza di fattori prognostici negativi (quali coinvolgimento di

anca/polso/rachide cervicale, aumento importante degli indici di flogosi ed evidenze radiografiche di danno articolare).

L'utilizzo di corticosteroidi attraverso iniezione intra-articolare è raccomandato in caso di persistenza dei sintomi anche dopo alcune settimane di terapia con FANS, nei casi con attività moderata/alta all'esordio di malattia e nelle forme monoarticolari. Nelle circostanze appena descritte, si è visto che l'utilizzo precoce di farmaci corticosteroidi intra-articolari correla con minore durata dell'artrite attiva e ridotta dismetria degli arti inferiori, soprattutto se confrontato al trattamento esclusivo con FANS (94,95). Le infiltrazioni intra-articolari possono essere ripetute 2 o 3 volte, a meno che non compaia evidenza di resistenza a tali trattamenti perchè in questo caso è necessario cambiare approccio terapeutico.

I trattamenti descritti, ossia uso esclusivo di FANS, terapia con solo iniezioni di corticosteroidi intra-articolari oppure la combinazione dei due approcci, risultano efficaci nel risolvere l'artrite attiva nella maggioranza dei casi.

Vi è però una porzione di pazienti non responsiva a questi trattamenti; in tal caso si passa a terapie di seconda linea, come il Methotrexate e i farmaci biologici. È doveroso sottolineare che i farmaci biologici rappresentano il trattamento iniziale e preferenziale nei casi in cui la patologia si manifesti fin da subito in modo particolarmente severo.

L'approccio chirurgico è raramente necessario nei casi di oligo-AIG.

3.2.5. Prognosi

In tempi recenti, si è verificato un miglioramento, in termini di decorso e prognosi, per tutti i sottotipi di AIG. Tale risultato è stato ottenuto grazie all'avvento e la diffusione dei farmaci biologici, ciò è vero soprattutto in relazione alla manifestazione articolare. Invece, per quanto riguarda l'uveite cronica e le complicanze ad essa correlate, vi è stata una riduzione, ma continuano a rimanere una problematica rilevante soprattutto nel lungo termine.

Entrando nello specifico dell'AIG oligoarticolare, la prognosi risulta davvero buona nei soggetti in cui rimane l'artrite rimane limitata a poche articolazioni, mentre nei casi in cui vi è estensione della malattia, la prognosi peggiora fino a divenire paragonabile alle forme poliarticolari di AIG. Uno studio di Wallace et al. (del 2005)

(96), che ha analizzato 437 pazienti, la remissione a lungo termine è stata raggiunta nel 68% delle forme oligo-persistenti di malattia e nel 31% di quelle oligo-estese; il 94% delle remissioni avviene prima dei 16 anni. Pertanto, la forma oligoarticolare di AIG è quella che presenta più alta probabilità di remissione, in confronto agli altri sottotipi di AIG. È però doveroso ricordare che sono necessari diversi anni prima che la malattia entri in remissione e che, nonostante la prognosi generalmente buona, una percentuale non trascurabile di pazienti sviluppa importanti complicanze articolari e/o oculari, in particolare tra i pazienti con diagnosi di AIG oligo- estesa (97).

3.3. ALTRI SOTTOTIPI DI AIG

3.3.1. AIG poliarticolare FR-

Si definisce come il sottotipo di AIG che presenta il coinvolgimento di 5 o più articolazioni durante i primi 6 mesi di malattia e un test per il fattore reumatoide negativo.

I criteri di esclusione sono:

- a. Presenza di psoriasi o di storia familiare di psoriasi in un parente di primo grado;
- b. Artrite in un soggetto di sesso maschile HLA-B27 positivo dopo i 6 anni di età;
- c. Spondilite anchilosante, artrite associata ad entesite, sacroileite in IBD, sindrome di Reiter o uveite anteriore acuta o storia familiare di una di tali patologie in un familiare di primo grado;
- d. Presenza di IgM fattore reumatoide (FR+) in almeno due occasioni ad almeno 3 mesi di distanza l'una dall'altra;
- e. Presenza di artrite sistemica (2).

3.3.2. AIG poliarticolare FR+

Si definisce come il sottotipo di AIG che presenta il coinvolgimento di 5 o più articolazioni durante i primi 6 mesi di malattia e la positività di almeno 2 test per il fattore reumatoide a distanza di almeno 3 mesi l'uno dall'altro.

I criteri di esclusione sono:

- a. Presenza di psoriasi o di storia familiare di psoriasi in un parente di primo grado;
- b. Artrite in un soggetto di sesso maschile HLA-B27 positivo dopo i 6 anni di età;
- c. Spondilite anchilosante, artrite associata ad entesite, sacroileite in IBD, sindrome di Reiter o uveite anteriore acuta o storia familiare di una di tali patologie in un familiare di primo grado;
- d. Presenza di artrite sistemica (2).

3.3.3. AIG sistemica

L'AIG è definita sistemica quando si ha artrite in una o più articolazioni associata o preceduta da febbre di almeno 2 settimane di durata che si documenti essere quotidiana per almeno 3 giorni, e accompagnate da almeno uno tra:

1. Rash eritematoso evanescente e migrante;
2. Linfadenopatia generalizzata;
3. Epatomegalia e/o splenomegalia;
4. Sierosite.

I criteri di esclusione sono:

- a. Presenza di psoriasi o di storia familiare di psoriasi in un parente di primo grado;
- b. Artrite in un soggetto di sesso maschile HLA-B27 positivo dopo i 6 anni di età;
- c. Spondilite anchilosante, artrite associata ad entesite, sacroileite in IBD, sindrome di Reiter o uveite anteriore acuta o storia familiare di una di tali patologie in un familiare di primo grado;
- d. Presenza di IgM fattore reumatoide (FR+) in almeno due occasioni ad almeno 3 mesi di distanza l'una dall'altra (2).

Il decorso dell'AIG sistemica può essere estremamente variabile:

- Circa il 40% dei pazienti sperimenta una forma monociclica, con un episodio maggiore più o meno grave che generalmente entro i 24 mesi dall'esordio entra in remissione;

- Il 10% dei pazienti mostra un decorso policiclico con multipli episodi di ripresa della sintomatologia sistemica e/o articolare intervallati da periodi di benessere;
- Più del 50% presenta un pattern persistente di malattia caratterizzato dall'assenza di remissione clinica e da sintomi/segni di infiammazione sistemica e/o di artrite mantenuti nel tempo.

3.3.4. Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è definita sulla base della compresenza di artrite e psoriasi o da artrite accompagnata da almeno due tra le seguenti:

1. Dattilite;
2. Alterazioni ungueali: pitting o onicolisi;
3. Psoriasi in un familiare di primo grado.

I criteri di esclusione per questo sottotipo di AIG sono:

- a. Artrite in un soggetto di sesso maschile HLA-B27 positivo dopo i 6 anni di età;
- b. Spondilite anchilosante, artrite associata ad entesite, sacroileite in IBD, sindrome di Reiter o uveite anteriore acuta o storia familiare di una di tali patologie in un familiare di primo grado;
- c. Presenza di IgM fattore reumatoide (FR+) in almeno due occasioni ad almeno 3 mesi di distanza l'una dall'altra;
- d. Presenza di AIG sistemica (2).

3.3.5. Artrite correlata ad entesite

L'artrite associata ad entesite è definita sulla base della concomitante presenza di artrite ed entesite o dalla presenza di una sola di esse e almeno due delle seguenti caratteristiche:

1. Presenza di storia di dolorabilità dell'articolazione sacroiliaca e/o dolore infiammatorio lombosacrale;
2. Positività per l'antigene HLA-B27;
3. Esordio di artrite in soggetto di sesso maschile dopo il compimento dei 6 anni di età;

4. Uveite anteriore acuta sintomatica;
5. Storia familiare di un parente di primo grado di:
 - a. Spondilite anchilosante;
 - b. Artrite associata ad entesite;
 - c. Sacroileite in malattia infiammatoria cronica intestinale;
 - d. Uveite anteriore acuta.

I criteri di esclusione sono:

- a. Presenza di psoriasi o di storia familiare di psoriasi in un parente di primo grado;
- b. Presenza di IgM fattore reumatoide (FR+) in almeno due occasioni ad almeno 3 mesi di distanza l'una dall'altra;
- c. Presenza di AIG sistemica (2).

L'entesite, definita come l'ipersensibilità o la dolorabilità in corrispondenza dell'inserzione ossea di un tendine, un legamento, una capsula articolare o una fascia, è più frequentemente riscontrata a livello degli arti inferiori, in particolare le localizzazioni più comuni sono: l'inserzione del tendine di Achille, della fascia plantare, l'entesite localizzata a livello del ginocchio (tuberosità tibiale o patellare), della spina iliaca antero-superiore o postero-superiore e della cresta iliaca (98).

3.3.6. Artrite indifferenziata

L'artrite idiopatica giovanile indifferenziata è definita come la categoria che raggruppa le artriti croniche che non soddisfano completamente i criteri diagnostici degli altri sottotipi di AIG o che presentano invece contemporaneamente le caratteristiche di due o più sottotipi (2).

4. SCOPO DELLO STUDIO

Alcune recenti evidenze cliniche dimostrano che l'Artrite Idiopatica Giovanile monoarticolare (monoJIA) è distinta dalla forma oligoarticolare (oligoJIA), ma poco è conosciuto riguardo al decorso clinico e ai fattori di rischio di ricaduta di artrite nelle due entità cliniche.

Questo studio rappresenta la prosecuzione di uno studio precedente che aveva portato alla definizione dell'AIG monoarticolare come entità clinica a sè stante rispetto al sottotipo oligoarticolare di AIG (secondo la classificazione ILAR). Con il presente studio ci siamo focalizzati sull'andamento clinico delle due entità, mono e oligoarticolare, in termini di ricadute di artrite, efficacia della terapia nel controllo e prevenzione delle ricadute articolari e sull'analisi di possibili fattori prognostici negativi come possibili predittori di un aumentato rischio di ricaduta di artrite.

Gli obiettivi che ci siamo prefissati per questo studio sono stati i seguenti:

- 1) Confrontare le caratteristiche clinico-laboratoristiche nei due gruppi, mono e oligoarticolare;
- 2) Valutare la frequenza media di ricadute e la frequenza media di ricadute per anno per paziente nei sottogruppi di pazienti affetti da AIG monoarticolare e oligoarticolare;
- 3) Valutare la frequenza media annua di ricadute di artrite in relazione alla terapia in atto pre-ricaduta;
- 4) Analizzare la relazione tra pubertà e ricadute articolari di malattia, confrontando la frequenza annuale di ricadute nel periodo pre-puberale e post-puberale nei due gruppi
- 5) Confrontare gli outcome a lungo termine nei sottogruppi mono e oligoarticolare.

5. MATERIALI E METODI

5.1. Tipo di studio

È stato condotto uno studio di tipo longitudinale retrospettivo.

5.2. Popolazione di studio

Nello studio sono stati inclusi i pazienti afferenti all'Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Reumatologia Pediatrica del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Università degli Studi di Padova. Nello specifico sono stati coinvolti nello studio soggetti con diagnosi di Artrite Idiopatica Giovanile, sottotipo Oligoarticolare, definita secondo i criteri ILAR, con follow-up minimo di 2 anni. I pazienti sono stati studiati suddividendoli in due gruppi:

- a. Soggetti con AIG Monoarticolare definita come un'artrite ad eziologia sconosciuta, di durata superiore alle 6 settimane, insorta in soggetti di età < 16 anni, con interessamento esclusivo di una singola articolazione per almeno 5 anni dall'esordio di malattia;
- b. Soggetti con AIG Oligoarticolare, definita come un'artrite ad eziologia sconosciuta, di durata superiore alle 6 settimane, insorta in soggetti di età < 16 anni, con interessamento da 2 a 4 articolazioni.

In entrambi i gruppi sono state specificate la/e sede/i di esordio: arti inferiori – AAll-, arti superiori –AASS-, ATM, rachide cervicale.

Il gruppo AIG monoarticolare è stato quindi confrontato con il gruppo AIG oligoarticolare.

5.3. Raccolta dati

Ogni paziente è stato valutato all'esordio della malattia e successivamente con controlli clinici regolari ogni 3-4 mesi, a seconda dello stato clinico. I pazienti in clinical remission (CR) o che non erano stati valutati per più di 12 mesi, sono stati contattati mediante intervista telefonica strutturata, attraverso cui è stato indagato:

- lo stato di attività articolare e/o oculare della malattia;
- l'utilizzo o meno di farmaci e la tipologia di questi (se assunti);

- la qualità di vita dei pazienti.

Per ogni soggetto sono stati valutati i seguenti parametri: sesso, età all'esordio, presenza di iperlassità legamentosa (SILB) e familiarità per iperlassità legamentosa.

All'esordio e in ogni visita di controllo successiva sono stati valutati:

- presenza e sede di artiritte attiva (valutato clinicamente);
- presenza di uveite anteriore (mediante visita oculistica con esame del segmento oculare anteriore tramite lampada a fessura e quantificazione dell'eventuale flogosi mediante esame con Laser Flare Meter (LFM));
- terapia in atto.

Gli anticorpi antinucleo (ANA) sono stati indagati all'esordio e successivamente controllati periodicamente. Gli ANA sono stati considerati positivi con titolo > 1:80 su Hep2 Cells.

La presenza di iperlassità legamentosa è stata definita in base ai Criteri di Brighton e all'età dei pazienti, considerando rilevante la presenza di iperlassità legamentosa a partire dai 7 anni di età (99,100).

Per investigare la presenza o l'assenza di uveite anteriore sono state eseguite periodiche visite oculistiche del segmento anteriore dell'occhio mediante lampada a fessura ed esame del visus.

La terapia è stata categorizzata nella seguente maniera:

- Iniezione intra-articolare di corticosteroidi (IACS);
- Farmaci antinfiammatori non steroidei e/o corticosteroidi orali (AIDs, AntiInflammatory Drugs);
- Conventional standard Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs);
- Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARDs).

L'outcome è stato definito in base ai criteri di Wallace (77) come:

- a. Remissione clinica totale (CR, Clinical Remission) ovvero malattia articolare inattiva in assenza di terapia per almeno 12 mesi continuativi;
- b. Clinical Remission on Medication (CRM) ovvero assenza di malattia per almeno 6 mesi continuativi con trattamento terapeutico ancora in atto;

- c. Malattia attiva (A, Active) nel caso in cui fossero stati rilevati segni e sintomi di malattia, differenziando l'attività di malattia tra la forma articolare e la forma oculare.

Nel caso l'outcome fosse CR o CRM è stata calcolata la durata della remissione, differenziando anche in questo caso l'attività di malattia articolare e oculare.

La ricaduta di artrite è stata definita come la ricomparsa di artrite attiva (definita sulla base della presenza di tumefazione, calore e limitazione funzionale in almeno un'articolazione). La ricaduta di artrite è stata considerata tale una quando erano intercorsi almeno 3 mesi di remissione da un precedente episodio e, sulla base del giudizio del clinico, si era ritenuta necessaria l'intensificazione della terapia in atto (introduzione di un farmaco in terapia in pazienti non trattati, aggiunta di un ulteriore farmaco al trattamento in uso, aumento del dosaggio di un farmaco già in terapia).

Lo stato di pubertà nelle femmine è stato definito dalla comparsa del menarca mentre nei maschi dalla presenza di peli pubici e ascellari e un volume testicolare ≥ 12 ml (101). In generale, l'inizio della pubertà è stabilito nella nostra popolazione italiana a 10 anni nei soggetti di sesso femminile e a 12 anni nei soggetti di sesso maschile (102).

Per studiare la relazione tra la pubertà e le ricadute di artrite sono stati considerati solo i pazienti con esordio prepuberale di malattia e che al compimento dei 10 o 12 anni di età, rispettivamente in femmine e maschi, risultavano in follow-up. Sono stati invece esclusi dall'analisi i soggetti con esordio post-puberale o che alla data dell'ultimo controllo risultassero di età minore di 10 o 12 anni rispettivamente nei soggetti di sesso femminile e maschile.

I dati clinici sono stato ottenuti da un database informatizzato creato in precedenza.

5.4. Analisi statistica

Con riferimento a ciascuna variabile considerata nello studio, sono state calcolate le distribuzioni assolute e percentuali dei soggetti. Per le variabili di tipo quantitativo sono stati calcolati i principali indicatori di centralità e di variabilità.

L'associazione tra il gruppo diagnostico di appartenenza (Mono, Oligo) ed altre caratteristiche e variabili cliniche (genere, SILB, ANA, uveite, terapia farmacologica, outcome) è stata indagata mediante l'applicazione di test non parametrici (test X² di Pearson e test esatto di Fisher).

Nel caso di variabili numeriche (età, lunghezza del f/u, frequenza di ricadute per artrite, anni pre/post pubertà rispetto all'episodio di ricaduta), la valutazione delle differenze tra due o più gruppi di soggetti è stata indagata attraverso test parametrici (T-test e ANOVA) e non parametrici (U di Mann-Whitney e Kruskal-Wallis), previa verifica della normalità delle distribuzioni delle variabili considerate nell'analisi. È stato considerato statisticamente significativo un valore di p inferiore a 0,05 (test a due code). Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il software statistico IBM SPSS (Vers. 20.0).

6. RISULTATI

Inizialmente sono stati selezionati per lo studio 518 pazienti, di cui 175 sono stati esclusi per follow-up inferiore a 1 anno. Sono stati studiati quindi i restanti 343 pazienti, di cui 118 con AIG monoarticolare (34% dei soggetti) e 225 con AIG oligoarticolare (66% dei soggetti), seguiti in follow-up presso l'Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Reumatologia Pediatrica del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Università degli Studi di Padova per una media di 11,8 anni (10,44 anni per le mono e 12,55 anni per le oligoarticolari).

6.1. Caratteristiche clinico-laboratoristiche nelle Mono e Oligo a confronto

Come primo obiettivo dello studio ci si è prefissati di confrontare alcune caratteristiche clinico-laboratoristiche nei due gruppi mono e oligoarticolare.

Le variabili studiate e confrontate nei due gruppi attraverso un'analisi bivariata sono state le seguenti:

- Genere;
- Presenza di uveite (considerata durante l'intero follow-up);
- Presenza di ANA durante il decorso di malattia;
- Presenza di SILB;

- Presenza di almeno una ricaduta di artrite durante il follow-up.

Ogni variabile è stata studiata analizzando la frequenza (assoluta e in percentuale) nei due gruppi, quindi le frequenze sono state confrontate per rilevare se vi fossero o meno differenze statisticamente significative.

I dati raccolti sono stati riassunti nella tabella sottostante (Tabella IX) e verranno illustrati analizzando nel dettaglio ogni variabile considerata.

Tabella IX. Caratteristiche clinico-laboratoristiche dei due gruppi a confronto

Variabili considerate		Mono (No.=118)		Oligo (No.=225)		Significatività <i>P</i>
		No.	%*	No.	%*	
Sesso	M	35	29,7	38	16,9	0,008**
	F	83	70,3	187	83,1	
Uveite	Assente	101	85,6	148	65,8	0,000**
	Presente	17	14,4	77	34,2	
ANA	Negativi	37	31,4	21	9,3	0,000**
	Positivi	81	68,6	204	90,7	
SILB	Assente	45	38,1	122	54,2	0,005**
	Presente	73	61,9	103	45,8	
Ricaduta di artrite	No	62	52,5	3	1,3	0,000**
	Sì	56	47,5	222	98,7	

* Il valore della percentuale è inteso sul totale dei pazienti facenti parte del gruppo monoarticolare o del gruppo oligoarticolare, a seconda di quale sia il gruppo considerato al momento.

** $p < 0,05$ (statisticamente significativo)

6.1.1. Genere

Come prima variabile si è considerato il genere: i soggetti di sesso maschile ammontano al 29,7% delle forme monoarticolari (35 su 118 pazienti) rispetto al 16,9% delle forme oligoarticolari (38 soggetti su 225); le femmine invece rappresentano il 70,3% tra le forme monoarticolari e l'83,1% tra le oligoarticolari (Tabella I). Il rapporto femmine-maschi è risultato pari a 2,4:1 nelle monoarticolari e a 4,9:1 nelle oligoarticolari.

Tale differenza è risultata statisticamente significativa ($p=0,008$) dimostrando che la frequenza di pazienti di sesso maschile risulta maggiore tra le forme monoarticolari rispetto alle oligoarticolari. Tuttavia in entrambi i gruppi la malattia colpisce prevalentemente i soggetti di sesso femminile.

6.1.2. Uveite

Considerando la variabile diagnosi di uveite durante il decorso della patologia, è emerso che questa risulta essere presente nel 14,4% delle forme monoarticolari e nel 34,2% delle forme oligoarticolari (Tabella I).

Tale differenza risulta essere ampiamente statisticamente significativa ($p=0,000$). L'uveite pertanto risulta colpire maggiormente i soggetti con AIG Oligo (circa un soggetto su 3), rispetto a quelli con AIG Mono in cui in circa un paziente su 7 riceverà la diagnosi di uveite durante il follow-up.

6.1.3. ANA positività

Analizzando la positività agli ANA, si evidenzia che essi sono presenti a titolo significativo ($>1:80$) nella maggior parte dei pazienti di entrambi i gruppi, ma con una frequenza minore nei pazienti con AIG monoarticolare (68,6%) rispetto ai soggetti con AIG oligoarticolare (90,7%) (Tabella I).

Anche questa differenza risulta essere statisticamente significativa ($p=0,000$).

6.1.4. SILB

Per quanto riguarda la Sindrome da Iperlassità Ligamentosa Benigna (SILB), questa risulta presente in 73 su 118 soggetti con malattia monoarticolare (61,9%) e in 103 su 225 soggetti con malattia oligoarticolare (45,8%). La prevalenza di SILB è risultata nettamente più elevata nelle AIG monoarticolari rispetto alle AIG oligoarticolari. Tale differenza risulta essere statisticamente significativa ($p=0,005$).

6.1.5. Ricaduta di artrite

Prendendo in considerazione la presenza di almeno una ricaduta di artrite durante il decorso della patologia si è evidenziato che nella forma monoarticolare 56 su 118 pazienti (47,5%) presentano almeno una ricaduta articolare nell'arco del

follow-up, mentre nella forma oligoarticolare 222 su 225 soggetti (98,7%). La differenza è risultata statisticamente significativa ($p=0,000$).

Questi dati dimostrano che nella forma oligoarticolare la quasi totalità dei pazienti presenta almeno un episodio di artrite durante il decorso clinico, infatti solo 3 soggetti su 225 non hanno presentato ricadute articolari. Al contrario nelle forme monoarticolari nel 52,5% dei pazienti (in circa 1 soggetto su 2) non si sono osservate ricadute di artrite durante il periodo di osservazione clinico.

6.2. Ricadute di artrite: monoarticolari e oligoarticolari a confronto

Dopo aver analizzato le caratteristiche cliniche e laboratoristiche nelle due popolazioni in esame ci si è dedicati al confronto dell'andamento clinico in termini di ricadute di artrite e allo studio di eventuali fattori prognostici negativi che potessero predire un rischio maggiore di riacutizzazione di artrite nei pazienti.

Come commentato in precedenza, si è visto che circa un paziente su due nel gruppo Monoarticolare sperimenta una o più ricadute di artrite durante il follow-up. In caso di interessamento Oligoarticolare ciò si verifica nel 98,7% dei pazienti (Tabella II). Già da questo risultato si può intuire la maggior benignità delle forme monoarticolari e l'ampia differenza in termini clinici con le forme oligoarticolari.

Successivamente è stata calcolata la frequenza media di ricadute di artrite nell'intero follow-up per paziente nei due gruppi: nelle forme monoarticolari è risultata di 1,08 ricadute di artrite per paziente rispetto alle 5,64 ricadute per paziente delle forme oligoarticolari.

La differenza è risultata statisticamente significativa ($p=0,000$).

Tuttavia considerando la differenza statisticamente significativa della durata di follow-up nei due sottogruppi (12,55 anni in media nelle oligo e 10,44 anni nelle monoarticolari), risultava più idoneo confrontare le ricadute di artrite/anno.

Anche dal confronto della frequenza media di ricadute di artrite per anno per paziente è emersa una differenza statisticamente significativa ($p=0,000$): tale frequenza è 0,11 nelle AIG monoarticolari e 0,47 delle monoarticolari (Tabella X).

Si può quindi concludere che il comportamento clinico in termini di ricadute di artrite risulta essere meno benigno nelle forme oligoarticolari che ricadono mediamente 4,27 volte in più delle forme monoarticolari.

Tabella X. Ricadute di artrite, ricadute di artrite/anno, ricadute e terapia pre-ricaduta nei due gruppi a confronto

Variabili considerate		Mono (No.=118)	Oligo (No.=225)	P
Ricaduta di artrite, No. (%)		56 (47,5)	222 (98,7)	0,000**
Ricadute di artrite/anno, media (DS)		0,11 (0,18)	0,47 (0,30)	0,000**
Terapia pre- ricaduta No. (%)	non- DMARDs	116 (90,6)	823 (64,9)	0,000**
	csDMARDs	8 (6,2)	289 (22,8)	
	bDMARDs	4 (3,1)	156 (12,3)	

** $p < 0,05$ (statisticamente significativo)

6.2.1. Ricadute e trattamento pre-ricaduta

Si sono analizzate poi le eventuali variabili che potessero andare a condizionare la frequenza di ricaduta di artrite nei pazienti in esame. Tra queste si è studiata la frequenza assoluta e in percentuale di ricadute a seconda della terapia pre-ricaduta.

Considerando globalmente le ricadute di artrite (n=1396) comprendendo sia le AIG mono che oligoarticolari, si è visto che il 67,3% di ricadute avviene in assenza di trattamento o in terapia con FANS o corticosteroidi sistemici, il 21,3% in trattamento con csDMARDs (nella maggior parte dei casi Methotrexate), il 2,9% con bDMARDs (farmaci biologici) e l'8,6% in trattamento combinato con csDMARDs e bDMARDs. Complessivamente quindi il 32,8% delle ricadute (1 su 3) avviene nonostante sia in atto una terapia di seconda linea con DMARDs.

Risultava però più interessante confrontare i risultati sulla base del gruppo di appartenenza per indagare un eventuale differente distribuzione delle ricadute di artrite sulla base della terapia in atto.

6.2.2. Ricadute di artrite e terapia: AIG monoarticolare e oligoarticolare a confronto

Ci si è soffermati quindi sul confronto tra le ricadute di artrite sulla base della terapia in atto al momento della ricaduta prendendo in considerazione separatamente le ricadute relative al sottogruppo monoarticolare e a quello oligoarticolare. Tali risultati sono riportati nella tabella soprastante (Tabella II). Si

è evidenziato come nel gruppo monoarticolare il 90,6% delle ricadute sia avvenuta in assenza di terapia o alternativamente in trattamento con FANS/corticosteroidi orali, mentre questa percentuale è risultata del 64,9% nel sottogruppo oligoarticolare.

Per quanto riguarda la terapia con DMARDs nelle forme monoarticolari le ricadute di artrite si sono verificate mentre era in atto un trattamento con csDMARDs nel 6,2% dei casi e con bDMARDs nel 3,1% dei casi. Le ricadute in DMARDs ammontano quindi complessivamente al 9,3% delle ricadute nell'AIG monoarticolare.

Le percentuali sono risultate molto più elevate (quasi quadruplicate) nelle forme oligoarticolari: il 22,8% delle ricadute sono avvenute in terapia con csDMARDs e il 12,3% con bDMARDs, per un totale di ricadute verificatesi in trattamento con DMARDs del 35,1%.

Tali differenze sono risultate statisticamente significative ($p=0,000$).

Da questi risultati emerge un dato molto significativo: nelle forme oligoarticolari più di un terzo delle ricadute avviene in concomitanza con un trattamento di secondo livello con DMARDs. Ciò mostra come nell'AIG oligoarticolare non si raggiunga una prevenzione di ricadute ottimale nemmeno con la terapia con Methotrexate o con farmaci biologici.

6.2.3. Ricadute di artrite/anno e caratteristiche clinico-laboratoristiche: tra queste vi sono fattori di rischio di ricaduta?

Si è quindi studiata la correlazione tra presenza di alcune variabili e numero di ricadute di artrite per anno per paziente.

6.2.4. Ricadute di artrite/anno e variabili clinico-laboratoristiche nel gruppo Mono-Oligo accorpato

Inizialmente tale analisi è stata effettuata considerando globalmente i 343 soggetti affetti da AIG oligoarticolare classificata secondo gli attuali criteri ILAR (accorpendo i pazienti con forma monoarticolare e oligoarticolare).

La frequenza annua di ricadute è stata rapportata alle seguenti variabili clinico-laboratoristiche: genere dei soggetti, presenza di uveite durante il decorso della patologia, presenza di positività agli ANA e presenza di SILB.

Tali dati sono riassunti nella Tabella XI e verranno illustrati analizzando nel dettaglio ogni variabile presa in esame.

Tabella XI. Ricadute di artrite e variabili cliniche nel gruppo Mono-Oligo accorpato (criterio ILAR).

AIG Oligoarticolare (ILAR)					
Variabili considerate		No.	Ricadute di artrite/anno		Significatività <i>P</i>
			Media	DS	
Genere	M	73	0,29	0,30	0,041**
	F	270	0,36	0,31	
Uveite	Assente	249	0,34	0,32	0,166
	Presente	94	0,37	0,29	
ANA	Negativi	58	0,23	0,25	0,000**
	Positivi	285	0,37	0,32	
SILB	Assente	167	0,36	0,32	0,273
	Presente	176	0,33	0,31	

6.2.5. Ricadute di artrite/anno e genere

La frequenza media di ricadute di artrite per anno è risultata di 0,29 nei soggetti di sesso maschile e di 0,36 nei soggetti di sesso femminile, evidenziando una differenza statisticamente significativa ($p=0,041$).

6.2.6. Ricadute di artrite/anno e uveite

Prendendo in considerazione la variabile uveite nei 343 soggetti dello studio si è evidenziata una differenza non statisticamente significativa ($p=0,166$) tra il numero medio di ricadute di artrite per anno nei soggetti che hanno presentato manifestazione oculare di malattia durante il decorso (0,37 ricadute/anno) e nei soggetti privi di uveite durante l'intero follow-up (0,34 ricadute/anno), pur risultando questo maggiore nei pazienti con uveite. La presenza di uveite non si è vista quindi essere correlata a una frequenza differente di ricadute di artrite.

6.2.7. Ricadute di artrite/anno e positività degli ANA

Analizzando la possibile relazione con la variabile “positività degli anticorpi anti-nucleo” si è osservata una differenza statisticamente significativa in termini di ricadute di artrite medie per anno ($p=0,000$). Globalmente la media di ricadute di artrite per anno è risultata 0,23 nei soggetti ANA negativi e 0,37 nei soggetti ANA positivi.

La presenza di anticorpi anti-nucleo è risultata quindi correlata ad un più elevato tasso medio di ricadute articolari annue nei soggetti affetti da AIG oligoarticolare, classificati secondo la attuale classificazione ILAR.

In tale gruppo di pazienti la presenza di ANA si configura come un potenziale fattore prognostico negativo in termini di ricadute annue o come un fattore che potrebbe condizionare un decorso di malattia meno benigno dal punto di vista della attività articolare di malattia.

6.2.8. Ricadute di artrite/anno e SILB

La potenziale correlazione tra la presenza di SILB e una maggiore frequenza di ricadute articolari per anno non è stata confermata dalle analisi statistiche ($p=0,273$): la media di ricadute di artrite/anno è risultata di 0,36 nei soggetti privi di SILB contro le 0,33 ricadute/anno nei pazienti caratterizzati da iperlassità ligamentosa benigna.

6.3. Analisi frequenza ricadute/anno secondo le caratteristiche dei soggetti differenziata per sottotipo

Si è studiata la frequenza annua di ricadute di artrite rapportandola alle medesime variabili considerate nell’analisi dell’intero gruppo (mono e oligo accorpate), questa volta differenziandola per sottotipo di AIG.

I risultati sono stati racchiusi in due tabelle, una per ciascun gruppo. In particolare i dati relativi al gruppo monoarticolare sono raccolti nella

Tabella XII, mentre quelli del gruppo oligoarticolare nella **Tabella XIII**.

Tabella XII. Ricadute di artrite/anno e variabili cliniche nella AIG monoarticolare.

Mono (No.=118)					
Variabili considerate			Ricadute di artrite/anno		Significatività <i>P</i>
		No.	Media	DS	
Genere	M	35	0,14	0,22	0,760
	F	83	0,10	0,16	
Uveite	Assente	101	0,11	0,18	0,226
	Presente	17	0,12	0,16	
ANA	Negativi	37	0,10	0,17	0,232
	Positivi	81	0,12	0,18	
SILB	Assente	45	0,09	0,13	0,630
	Presente	73	0,13	0,20	

Tabella XIII. Ricadute di artrite/anno e variabili cliniche nella AIG Oligoarticolare.

Oligo (No.=225)					
Variabili considerate			Ricadute di artrite/anno		Significatività <i>P</i>
		No.	Media	DS	
Genere	M	38	0,42	0,31	0,235
	F	187	0,48	0,30	
Uveite	Assente	148	0,49	0,30	0,085
	Presente	77	0,42	0,29	
ANA	Negativi	21	0,45	0,23	0,980
	Positivi	204	0,47	0,31	
SILB	Assente	122	0,46	0,30	0,750
	Presente	103	0,48	0,29	

6.3.1. Ricadute di artrite/anno e genere

Dallo studio atto ad indagare se vi fosse una ipotetica correlazione tra il genere e la frequenza di ricadute non si è osservata una differenza statisticamente significativa sia nel sottotipo monoarticolare ($p=0,760$) che nel sottotipo oligoarticolare ($p=0,235$). Nell'AIG oligoarticolare la frequenza media di ricadute annue per paziente è stata di 0,42 nei soggetti di sesso maschile e di 0,48 nei

soggetti di sesso femminile. Nella forma monoarticolare invece è risultata di 0,14 nei soggetti di sesso maschile, rispetto allo 0,10 dei soggetti di sesso femminile. La frequenza di ricadute annue non sembra essere quindi influenzata dalla variabile sesso del soggetto.

6.3.2. Ricadute di artrite/anno e uveite

Per quanto riguarda la variabile presenza di uveite non si sono evidenziate differenze statisticamente significative in nessuno dei sottotipi in analisi. Nella forma oligoarticolare la frequenza media annua di ricadute di artrite è risultata di 0,49 nei soggetti con assenza di uveite e di 0,42 nei soggetti presentanti uveite durante il decorso della patologia ($p=0,085$). Possiamo affermare quindi che nel sottotipo oligoarticolare il tasso medio di ricadute articolari annue è risultato maggiore nei soggetti senza manifestazione oculare di malattia, tuttavia la differenza non è risultata significativa dal punto di vista statistico, pur mostrando una tendenza alla significatività.

Nella forma monoarticolare la frequenza di ricadute annue è risultata di 0,11 nei soggetti con assenza di uveite e di 0,12 nei soggetti con presenza di uveite, non raggiungendo la significatività statistica per quanto riguarda la differenza delle frequenze ($p=0,226$). Pertanto nei pazienti appartenenti a questo sottotipo di AIG la presenza di uveite non determina una differenza nel tasso di ricadute di artrite per anno.

6.3.3. Ricadute di artrite/anno e positività degli ANA

Analizzando la possibile relazione con la variabile “positività degli anticorpi anti-nucleo” in nessuno dei due sottogruppi si è osservata una differenza statisticamente significativa in termini di numero medio di ricadute di artrite per anno. Nel sottotipo oligoarticolare le ricadute di artrite medie per anno sono risultate 0,45 nei soggetti ANA negativi e 0,47 nei soggetti ANA positivi ($p=0,980$). Nei soggetti con AIG monoarticolare la media di ricadute di artrite per anno è stata 0,10 nei soggetti ANA negativi e 0,12 nei pazienti con positività degli ANA ($p=0,232$). La presenza o assenza di anticorpi anti-nucleo non è risultata quindi correlata a un differente tasso medio di ricadute articolari annue. Quindi nel confronto tra pazienti ANA positivi e ANA negativi nei due sottotipi (mono e oligo)

non viene confermata la significatività della differenza osservata per l'intero gruppo.

6.3.4. Ricadute di artrite/anno e SILB

La presenza della variabile clinica "sindrome da iperlassità ligamentosa benigna (SILB)" non si è vista correlata a differenze statisticamente significative in termini di ricadute medie annue di artrite in entrambi i sottogruppi di soggetti: la media di ricadute di artrite/anno risulta 0,09 nei soggetti senza SILB e di 0,13 nei soggetti con SILB nelle forme monoarticolari ($p=0,630$), 0,46 nei soggetti senza SILB e 0,48 nei soggetti con SILB nelle forme oligoarticolari ($p=0,750$). La presenza o meno di SILB non sembra quindi essere correlata a un rischio più elevato di ricaduta di artrite nei pazienti in esame.

6.4. Pubertà e ricadute di artrite/anno

Si è indagata la relazione tra la pubertà e le ricadute articolari di malattia andando a studiare la frequenza annuale di ricadute nel periodo pre-puberale e post-puberale. I risultati osservati, visualizzabili nella Tabella XIV, sono stati i seguenti: la media di ricadute di artrite per anno è risultata 0,58 nel periodo pre-puberale e 0,10 nel periodo post-puberale nei soggetti con AIG monoarticolare ($p=0,000$).

Nei soggetti con artrite oligoarticolare si è evidenziata una frequenza media di 0,72 ricadute/anno in epoca pre-puberale e di 0,30 ricadute/anno in fase post-puberale ($p=0,000$).

In entrambi i gruppi emerge che la media di ricadute di artrite per anno per paziente si riduce drasticamente nel periodo post-puberale, risultando più che dimezzata rispetto alla frequenza media pre-puberale nei soggetti con oligoartrite e riducendosi a meno di un quinto nei pazienti con monoartrite.

L'avvento della pubertà pertanto si configurerebbe come un fattore prognostico positivo rispetto all'evoluzione della malattia, che decorre in maniera più benigna in termini di ricadute di artrite nel periodo post-puberale.

Tabella XIV. Ricadute di artrite/anno pre e post-puberale nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).

		Mono		Oligo		P
		Media	DS	Media	DS	
Ricadute artrite/anno	PRE-pubertà	0,58	0,80	0,72	0,56	0,001**
	POST-pubertà	0,10	0,17	0,30	0,34	0,000**
P		0,000**		0,000**		

Confrontando la media di ricadute annue di artrite per paziente nella fase pre-puberale nei due gruppi (mono e oligo) si riconferma l'esistenza di una differenza statisticamente significativa ($p=0,001$): la media risulta 0,58 nelle Monoarticolari rispetto a 0,72 delle forme Oligo. Lo stesso si verifica per quanto riguarda le ricadute per anno in età post-puberale che sono in media 0,10 nell'AIG monoarticolare e 0,30 nell'AIG oligoarticolare ($p=0,000$). In entrambe le epoche (pre e post-puberale) la media di ricadute di artrite/anno risulta significativamente maggiore nei soggetti con AIG Oligoarticolare, confermando la maggior benignità delle forme Monoarticolari in ogni momento del follow-up dell'AIG e avvalorando l'ipotesi che si tratti di un'entità clinica a sè stante.

Inoltre in entrambi i gruppi di soggetti si evidenzia un medesimo trend nel decorso clinico della patologia che tende a migliorare dal punto di vista delle ricadute di artrite.

Terapia overall e outcome nei due gruppi a confronto

Si è poi analizzata la terapia complessiva eseguita dai pazienti durante l'intero periodo di follow-up (Tabella XV).

È così emerso un maggior ricorso ai trattamenti per via sistemica (AID, csDMARDs e bDMARDs) nella malattia oligoarticolare rispetto alla forma monoarticolare (tutte e tre le classi di trattamento hanno significatività statistica in tal senso, con $p=0,000$); invece la percentuale di soggetti sottoposti ad infiltrazione di corticosteroidi intra-articolare è comparabile tra i due gruppi e la differenza di frequenza in questo caso non raggiunge la significatività statistica ($p=0,205$).

Osservando nel dettaglio le singole classi di trattamento si nota che la quasi totalità dei pazienti sia con monoartrite (90,7%) che con oligoartrite (94,2%) ha effettuato infiltrazioni nell'arco della propria storia clinica di malattia. Questo dato rispecchia esattamente la pratica clinica, in cui si osserva che sia la forma di AIG monoarticolare che quella oligoarticolare necessitano e beneficiano del trattamento con iniezioni intra-articolare di corticosteroidi.

Solo il 51,7% di pazienti con AIG monoarticolare è stato trattato per periodi prolungati con AID, contro l'86,2% dell'AIG oligoarticolare.

Per quanto riguarda i trattamenti di secondo livello, solo 22 pazienti sui 118 con monoartrite (18,6%) hanno avuto bisogno di ricorrere a csDMARDs contro i 177 che ne hanno fatto ricorso sui 225 con oligoartrite (78,7%). Infine, l'uso di bDMARDs si è reso necessario solo nel 5,9% dei soggetti con AIG mono e, invece, in ben il 36,9% dei soggetti con la forma oligoarticolare.

È però interessante notare che nel gruppo con malattia monoarticolare ben il 44,1% dei pazienti che hanno fatto ricorso alla terapia con csDMARDs l'ha fatto per trattare l'uveite e non l'artrite. Sempre nel gruppo monoarticolare nel 50% dei casi l'uso di bDMARDs è stato motivato dall'uveite; la restante metà dei soggetti ha richiesto una terapia con farmaci biologici quando la malattia è evoluta nella forma oligoarticolare.

Tabella XV. Terapia effettuata nell'intero decorso di malattia nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).

		Mono		Oligo		P
		No.	%	No.	%	
Terapia overall	IACS	107	90,7	212	94,2	<i>0,205</i>
	AID	61	51,7	194	86,2	<i>0,000</i>
	csDMARDs	22	18,6	177	78,7	<i>0,000</i>
	bDMARDs	7	5,9	83	36,9	<i>0,000</i>

6.5. Outcome

Infine è stata valutato l'outcome di malattia all'ultima visita, considerato come: CR, CRM o A.

È emerso che tra le forme monoarticolari solo il 5,1% dei pazienti all'ultima visita presenta la malattia ancora attiva, mentre il 12,7% risulta in CRM e ben l'82,2% in CR. Tra le oligoartriti, invece, ben il 13,8% all'ultima visita ha ancora malattia attiva, il 42,2% è in CRM e solo il 44,0% in CR (Tabella XVI).

Tale differenza risulta essere ampiamente statisticamente significativa ($P=0,000$).

Tabella XVI. Outcome all'ultima visita nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).

		Mono		Oligo		P
		No.	%	No.	%	
Outcome all'ultima visita	CR	97	82,2	99	44,0	<i>0,000</i>
	CRM	15	12,7	95	42,2	
	A	6	5,1	31	13,8	

6.6. Considerazioni sulle differenze nell'outcome tra mono e oligo in relazione alla durata del follow up

Si potrebbe pensare che la differenza tra i due gruppi in termini di outcome sia dovuta ad una diversa durata di follow up tra forme mono e forme oligo; in particolare si potrebbe ipotizzare che la durata del follow up nel caso delle AIG oligoarticolari sia più breve e per questo l'outcome all'ultima visita risulti peggiore. Al contrario, invece, la durata del follow-up, come già detto in precedenza, risulta mediamente di 12,55 anni nelle forme oligoarticolari rispetto ai 10,44 anni medi delle monoarticolari. Tale differenza risulta statisticamente significativa ($p=0,000$). Il fatto che la durata di follow-up sia significativamente maggiore nei soggetti affetti da AIG oligoarticolare avrebbe potuto al contrario favorire un'outcome migliore o un numero medio di ricadute/anno minore in quanto si è potuto osservare che con il passare del tempo la gravità di malattia in termini di ricadute articolari tende a diminuire, con una presenza significativamente minore di ricadute in età post-puberale rispetto a quella pre-puberale.

7. DISCUSSIONE

Attualmente, nonostante sia nota l'esistenza di forme di AIG coinvolgenti una sola articolazione non vi sono lavori, eccetto il presente e un precedente studio che ne costituisce la base, che siano andate a studiarle separatamente e caratterizzarle. L'esperienza clinica, tuttavia, suggerisce la presenza di peculiarità cliniche della forma monoarticolare, che tende a presentare un'evoluzione più benigna, con minor coinvolgimento oculare e minor ricorso a terapie sistemiche con DMARDs. Il presente studio si configura come la prosecuzione di un precedente lavoro teso all'analisi della forma di AIG Monoarticolare persistente per ipotizzarne una possibile definizione e per effettuare un primo confronto con le forme di AIG Oligoarticolari.

In questo studio ci si è posti invece l'obiettivo di approfondire le caratteristiche cliniche, il decorso clinico in termini di ricadute di artrite e di outcome a lungo termine, dei potenziali fattori correlati ad un maggior rischio di ricaduta e l'efficacia del trattamento nelle forme di artrite idiopatica giovanile che coinvolgono persistentemente una sola articolazione (monoarticolari) e in quelle che invece interessano da due a quattro articolazioni (oligoarticolari). Ci si è dedicati infine all'analisi del ruolo della pubertà nel decorso della malattia.

In questo senso un possibile sviluppo dello studio potrebbe essere il contributo alla riclassificazione dell'artrite idiopatica giovanile, che risulta essere una tematica particolarmente discussa nell'ambito della reumatologia pediatrica a livello internazionale. In una nuova classificazione della patologia si potrebbe quindi potenzialmente andare a differenziare il sottotipo monoarticolare, attualmente incluso nel sottotipo oligoarticolare (secondo la classificazione ILAR). Oltre alla sua originalità nel panorama della Reumatologia Pediatrica, ulteriori punti di forza del presente studio risultano essere l'ampia numerosità del campione in esame e il lungo follow-up, pari a una media di 12,55 anni nelle forme oligoarticolari e 10,44 anni nelle forme monoarticolari.

7.1. Caratteristiche clinico-laboratoristiche nelle Mono e Oligo a confronto

Dal confronto tra la forma monoarticolare e oligoarticolare si sono evidenziate delle differenze statisticamente significative rispetto a tutte le caratteristiche clinico-laboratoristiche indagate: genere, diagnosi di uveite (considerata durante l'intero follow-up), positività degli ANA durante il decorso di malattia, presenza di SILB e presenza di almeno una ricaduta di artrite durante il follow-up.

È stato osservato che i soggetti di sesso maschile risultano più rappresentati all'interno del sottogruppo monoarticolare, con rapporto F:M di 2,4:1 nelle forme monoarticolari e 4,9:1 nelle oligoarticolari.

Sia la presenza di uveite che la positività degli ANA è ampiamente diversa nei due gruppi in esame; infatti, uveite e ANA+ sono molto più frequenti nelle forme di AIG oligoarticolari rispetto alle forme monoarticolari. Questo dà validità statistica all'ipotesi secondo cui l'AIG monoarticolare sia una forma di artrite prettamente localizzata a livello articolare più che una malattia di tipo sistemico.

La presenza di SILB nelle forme di AIG monoarticolare è significativamente più frequente che nelle forme oligoarticolari; una elevata prevalenza di iperlassità ligamentosa contraddistingue quindi le forme monoarticolari, a sostegno dell'ipotesi del potenziale ruolo dello stress meccanico articolare nella patogenesi di tale entità clinica. L'iperlassità ligamentosa ha infatti un impatto importante sul sistema muscoloscheletrico e lo stress meccanico provocato da un'eccessiva mobilità articolare potrebbe rappresentare il trigger per lo sviluppo di un'artrite cronica (103,104).

7.2. Ricadute di artrite: monoarticolari e oligoarticolari a confronto

Dopo un'analisi delle caratteristiche cliniche e laboratoristiche nelle due popolazioni in esame ci si è dedicati al confronto dell'andamento clinico in termini di ricadute di artrite e allo studio di eventuali fattori prognostici negativi che potessero predire un rischio maggiore di riacutizzazione di artrite nei pazienti.

Si è osservato che nella quasi totalità dei pazienti affetti da AIG oligoarticolare i soggetti presentano almeno una ricaduta di artrite durante il decorso di malattia. Al contrario nelle forme monoarticolari in più di un soggetto su due non si sono

verificate ricadute durante il follow-up. L'AIG monoarticolare mostra quindi un'andamento clinico più benigno e una prognosi migliore: il 52,5% dei pazienti dopo la risoluzione dell'artrite all'esordio presentano un decorso libero da ricadute. La medesima situazione non si verifica invece nei soggetti con AIG oligoarticolare dei quali solo l'1,3% non presenta riacutizzazioni articolari nel corso del follow-up.

Dal confronto tra le medie di ricadute di artrite annue per paziente è emerso come il comportamento clinico in termini di ricadute di artrite risulti essere meno benigno nelle forme oligoarticolari che ricadono mediamente 4,27 volte in più delle forme monoarticolari.

7.3. Ricadute e trattamento pre-ricaduta

Si sono analizzate quindi le eventuali variabili che potessero andare a condizionare la differenza in termini di frequenza di ricaduta.

Tra queste si è studiata la distribuzione delle ricadute sulla base della terapia pre-ricaduta. Considerando globalmente le ricadute di artrite, sia tra i pazienti con AIG monoarticolare che oligoarticolare, nel 67,3% dei casi la ricaduta avveniva in assenza di trattamento o in terapia con FANS o corticosteroidi sistemici, nel 21,3% in trattamento con cs-DMARDs, nel 11,5% con b-DMARDs, in monoterapia o in combinazione con MTX. Da questi risultati emerge un dato molto importante: 1 ricaduta di artrite su 3 avviene nonostante la terapia con DMARDs.

Considerando separatamente i due gruppi, mono e oligoarticolare: si è evidenziato come nel gruppo monoarticolare il 90,6% delle ricadute sia avvenuto in assenza di terapia o in trattamento con FANS/corticosteroidi orali, mentre questa percentuale risulta del 64,9% nel sottogruppo oligoarticolare. Possiamo affermare che nelle forme monoarticolari la grande maggioranza delle ricadute avviene in assenza di trattamento con DMARDs, forse anche per una minor necessità di ricorso a questi trattamenti dovuta alla generale minor aggressività della patologia.

Si sono osservate delle differenze statisticamente significative anche per quanto riguarda la terapia con DMARDs: nelle forme monoarticolari il 6,2% delle ricadute sono avvenute mentre era in atto un trattamento con cs-DMARDs, rispetto al

22,8% delle forme oligoarticolari. Per quanto riguarda le ricadute avvenute in trattamento con b-DMARDs (in monoterapia o in combinazione con cs-DMARDs) queste sono risultate il 3,1% delle ricadute tra le forme monoarticolari e il 12,3% delle ricadute tra le forme oligoarticolari.

Da questi risultati emerge che nelle forme Oligoarticolari ben il 35,1% delle ricadute (più di un terzo di queste) avviene in trattamento con DMARDs (csDMARDs e/o bDMARDs), utilizzati generalmente come terapia di seconda o terza linea in questo sottotipo di AIG. Tali farmaci non risultano sempre sufficienti nel controllare le ricadute di artrite pertanto può essere necessario ricorrere all'utilizzo di IACS o di periodi di trattamento combinato con AIDs.

Tale situazione si verifica invece solo nel 9,3% delle ricadute nei pazienti affetti dalla forma Monoarticolare.

7.4. Ricadute di artrite/anno e caratteristiche clinico-laboratoristiche: tra queste vi sono fattori di rischio di ricaduta?

Dallo studio sull'eventuale correlazione tra la presenza di alcune variabili in esame e la frequenza di ricadute/anno, considerando globalmente i soggetti sono emerse differenze statisticamente significative rispetto al genere e alla positività degli ANA.

Per quanto riguarda la possibile relazione tra il genere dei soggetti e la frequenza media annua di ricadute articolari per paziente questa è risultata di 0,29 nei soggetti di sesso maschile e di 0,36 nei soggetti di sesso femminile, evidenziando una differenza statisticamente significativa ($p=0,041$).

Tuttavia non va dimenticato che vi è una differenza statisticamente significativa in termini di percentuale di soggetti di sesso maschile e femminile nei due sottogruppi di soggetti in esame: la differenza evidenziata da questa analisi potrebbe essere correlata quindi a una maggior presenza percentuale di soggetti di sesso femminile nel gruppo oligoarticolare (oltre alla numerosità assoluta maggiore dei soggetti con AIG oligoarticolare) e a una maggior frequenza di ricadute di artrite nei soggetti con interessamento oligoarticolare rispetto a quella evidenziata nei soggetti con malattia monoarticolare. La successiva analisi differenziata per sottogruppi ha confutato l'esistenza di una possibile correlazione

della frequenza di ricadute col genere dei pazienti sia nella forma oligoarticolare che nella forma monoarticolare. Il sesso del paziente quindi non pare condizionare il rischio di ricadute di artrite.

Analizzando la possibile relazione con la variabile “positività degli anticorpi anti-nucleo” si è osservata una differenza statisticamente significativa in termini di ricadute di artrite medie per anno. Globalmente le ricadute di artrite medie per anno sono risultate 0,23 nei soggetti ANA negativi e 0,37 nei soggetti ANA positivi ($p=0,000$). La presenza o assenza di ANA è risultata quindi correlata a un differente tasso medio di ricadute articolari annue nei soggetti affetti da AIG oligoarticolare, intesa accorpendo Mono e Oligo, secondo la attuale classificazione ILAR. In tale gruppo di pazienti la presenza di ANA si configura come un potenziale fattore prognostico negativo in termini di ricadute annue o come un fattore che potrebbe condizionare un decorso di malattia meno benigno dal punto di vista dell’attività articolare di malattia.

Ricordiamoci tuttavia, come già detto per le variabili considerate in precedenza, della differente percentuale di soggetti ANA positivi nei sottogruppi mono e oligoarticolare che risultano rispettivamente 68,6% e 90,7%, potenzialmente condizionante l’esito del risultato appena illustrato.

Nel confronto tra pazienti ANA positivi e ANA negativi nei due sottotipi distinti (mono e oligo) non viene confermata la significatività della differenza osservata per l’intero gruppo. Quindi la presenza o assenza di anticorpi anti-nucleo nelle Mono o nelle Oligo non è risultata correlata a un differente tasso medio di ricadute articolari annue.

Lo stesso non si può dire per quanto riguarda la presenza di uveite e la presenza di SILB: nei soggetti con presenza o assenza di tali caratteristiche non si sono osservate differenze significative in termini di frequenza media annua di ricadute di artrite per paziente. Ciò è stato confermato anche dall’analisi effettuata considerando distintamente i pazienti in base al sottotipo di AIG (mono o oligoarticolare). La presenza o meno di uveite o di SILB non sembrano essere correlate ad un rischio più elevato di ricaduta di artrite in entrambi i sottogruppi.

7.5. Pubertà e ricadute di artrite/anno

Lo stato di pubertà nelle femmine è stato definito dalla comparsa del menarca mentre nei maschi dalla presenza di peli pubici e ascellari e un volume testicolare ≥ 12 ml (101). In generale, l'inizio della pubertà è stabilito nella nostra popolazione italiana a 10 anni nei soggetti di sesso femminile e a 12 anni nei soggetti di sesso maschile (102).

Pur essendo pochi gli studi in letteratura atti a valutare i disordini puberali nei pazienti affetti da AIG: alcuni affermano che vi sia un ritardo puberale nell'AIG, tuttavia si riferiscono per lo più a pazienti sottoposti ad un maggiore utilizzo di trattamenti con corticosteroidi sistemici. Altri autori al contrario non hanno osservato differenze significative in termini di età del menarca in pazienti affette da AIG rispetto ai controlli sani. Dati i risultati controversi e l'assenza di studi che forniscano un'età media di inizio puberale nei soggetti con AIG si sono considerate le età medie fornite dalla società italiana di pediatria (102).

Per studiare la relazione tra la pubertà e le ricadute di artrite sono stati considerati solo i pazienti con esordio prepuberale di malattia e che al compimento dei 10 o 12 anni di età, rispettivamente in femmine e maschi, risultavano in follow-up. Sono stati invece esclusi dall'analisi i soggetti con esordio post-puberale o che alla data dell'ultimo controllo risultassero di età minore di 10 o 12 anni rispettivamente nei soggetti di sesso femminile e maschile.

Analizzando una possibile relazione tra la frequenza di ricadute e l'avvento della pubertà nei pazienti si è osservata una differenza statisticamente significativa tra la frequenza media annua di ricadute di artrite nel periodo pre-puberale e post-puberale, sia nella forma monoarticolare che nella forma oligoarticolare: i soggetti presentano un minor numero di ricadute nel periodo post-puberale rispetto a quello pre-puberale. La pubertà sembrerebbe configurarsi quindi come un fattore protettivo nell'ottica del rischio di ricadute articolari di malattia sia nell'AIG monoarticolare che nell'AIG oligoarticolare.

La pubertà si configura come un elemento favorevole nel decorso della malattia dal momento che la gravità di malattia intesa come frequenza di ricadute di artrite/anno si riduce a meno di un quinto nelle Mono e a meno della metà nelle Oligo nella fase post-puberale rispetto alla fase pre-puberale.

Inoltre in entrambe le età (pre e post-puberale) la media di ricadute di artrite/anno risulta significativamente maggiore nei soggetti con AIG Oligoarticolare rispetto ai pazienti con la forma Monoarticolare, confermando la maggior benignità delle forme Monoarticolari in ogni fase di follow-up.

7.6. Terapia e outcome nei due gruppi a confronto

Per quanto riguarda la terapia complessiva eseguita dai pazienti durante l'intero periodo di follow-up, è emerso che la percentuale di soggetti sottoposti ad infiltrazione è comparabile tra i due gruppi. Infatti la quasi totalità dei pazienti sia con monoartrite (90,7%) che con oligoartrite (94,2%) ha effettuato infiltrazioni nell'arco della storia naturale di malattia. Questo dato rispecchia esattamente la pratica clinica, in cui si osserva che sia la forma di AIG monoarticolare che quella oligoarticolare necessitano e beneficiano del trattamento con iniezioni intra-articolare di corticosteroidi. Il ricorso a trattamenti per via sistemica (AID, csDMARDs e bDMARDs) è invece significativamente maggiore nell'AIG oligoarticolare rispetto che alla forma monoarticolare.

Infatti, solo il 51,7% di pazienti con AIG monoarticolare è stato trattato per periodi prolungati con AID, contro l'86,2% dell'AIG oligoarticolare. Per quanto riguarda i trattamenti di secondo livello, solo il 18,6% dei soggetti con AIG monoarticolare ha fatto ricorso a csDMARDs, contro il 78,7% dei soggetti con AIG oligoarticolare e i bDMARDs sono stati usati solo nel 5,9% dei pazienti con AIG mono contro il 36,9% dei pazienti con la forma oligoarticolare. È però importante osservare che nel gruppo con malattia monoarticolare la maggior parte dei pazienti che hanno fatto ricorso alla terapia con csDMARDs e bDMARDs l'hanno fatto per trattare l'uveite e non l'artrite.

Si può quindi concludere che la terapia infiltrativa locale e il rinforzo muscolare (FKT etc.) rappresentano i capisaldi di trattamento per le forme di AIG monoarticolare e che una terapia di tipo sistemico è motivata quasi esclusivamente dalla malattia oculare e solo molto raramente dall'artrite.

Infine, per quanto riguarda l'outcome di malattia all'ultima visita, la maggior parte dei pazienti con AIG Mono è risultata essere in Remissione completa di malattia (CR 82,2%), solo il 12,7% assumeva ancora farmaci (CRM) e una percentuale

ancora più ridotta aveva malattia ancora attiva (5,1%). Diversa la situazione delle AIG Oligoarticolari, in cui 13,8% all'ultima visita aveva ancora malattia attiva, 42,2% era in CRM e solo il 44,0% in CR.

Questi dati si avvicinano ai risultati di altri studi sull'AIG monoarticolare; in uno studio di Guillaume et al. del 2000 (90) a 6 anni dall'esordio era stata riscontrata CR in solo il 23% di pazienti con malattia oligoarticolare, mentre in altri due studi in cui i pazienti sono stati osservati a 10 anni dall'esordio la malattia oligoarticolare risulta in CR rispettivamente solo nel 47% e nel 45% dei casi.

La prognosi della forma monoarticolare, quindi, risulta più benigna della forma oligoarticolare.

Si potrebbe pensare che la differenza tra i due gruppi in termini di outcome sia correlata ad una diversa durata di follow up tra forme mono e forme oligo.

In realtà, dal momento che la malattia tende al miglioramento con il passaggio alla fase post-puberale, con una riduzione dell'incidenza di ricadute emersa in entrambi i gruppi, il fatto che in questo studio il follow up nelle forme Oligoarticolari risulti mediamente più lungo rispetto alle forme Monoarticolari avrebbe potuto favorire un miglior outcome nell'AIG oligoarticolare. Ciò non si è verificato e avvalorava invece la tesi che le forme oligoarticolari siano caratterizzate da una maggior aggressività in termini di ricadute di artrite medie per anno per paziente, di necessità di ricorso a trattamenti di seconda linea e di outcome a lungo termine.

8. CONCLUSIONI

I risultati del presente studio permettono di concludere che:

- L'AIG Monoarticolare ha caratteristiche distinte rispetto all'AIG Oligoarticolare, ovvero: esordio più tardivo, maggior presenza di SILB, minor frequenza di uveite e di ANA+, necessità di terapie meno aggressive e prevalentemente di tipo locale e prognosi più benigna.
- Quasi la totalità dei pazienti affetti da AIG oligoarticolare sperimentano almeno una ricaduta di artrite durante il decorso di malattia, mentre nei soggetti con AIG monoarticolare solo circa un paziente su due non presenta ricadute nell'arco dell'intero follow-up;
- I pazienti interessati dalla forma oligoarticolare presentano una frequenza media di ricadute/anno per paziente 4,27 volte maggiore rispetto ai soggetti con AIG monoarticolare: la forma oligoarticolare risulta quindi più aggressiva dal punto di vista dell'attività articolare di malattia;
- Nelle forme Oligoarticolari più di un terzo delle ricadute avviene in trattamento con terapie di seconda linea (DMARDs). Nelle forme Monoarticolari ciò si verifica con frequenza quasi 4 volte minore. Ciò suggerisce che il trattamento della forma oligoarticolare non risulti ancora ottimale;
- Non si sono osservate correlazioni tra la frequenza media annua di ricadute di artrite per paziente e le seguenti variabili: genere, presenza di uveite, positività degli ANA e presenza di SILB, sia nella forma monoarticolare che in quella oligoarticolare. Tali caratteristiche non si configurano pertanto come fattori di rischio di ricaduta;
- Sia nella forma monoarticolare che in quella oligoarticolare i pazienti presentano mediamente un maggior numero di ricadute annue di artrite nel periodo pre-puberale rispetto a quello post-puberale. La pubertà si configura come un fattore prognostico positivo nel decorso della malattia dal momento che la gravità di malattia intesa come frequenza di ricadute di artrite/anno si riduce a meno di un quinto nelle Mono e a meno della metà nelle Oligo nella fase post-puberale. Inoltre in entrambe le epoche (pre e post-puberale) la media di ricadute di artrite/anno risulta

significativamente maggiore nei soggetti con AIG Oligoarticolare, confermando la maggior benignità delle forme Monoarticolari;

- Nei pazienti con AIG oligoarticolare è significativamente maggiore il ricorso a trattamenti di secondo livello con DMARDs rispetto alle forme monorticolari;
- L'outcome a lungo termine risulta più benigno nelle forme Monoarticolari che presentano un tasso di CR quasi doppio rispetto alle forme Oligoarticolari.

Con il presente studio si forniscono ulteriori elementi a favore della distinzione delle forme monoarticolari dalle forme oligoarticolari, in quanto queste non solo presentano distinte peculiarità in termini clinici e laboratoristici, ma si differenziano anche nel decorso clinico in termini di ricadute di artrite e risposta al trattamento, entrambi meno benigni nelle Oligoarticolari. Si evidenzia inoltre il ruolo dell'avvento della pubertà nel condizionare un miglioramento inteso come riduzione della frequenza di ricadute nella fase post-puberale in entrambi i gruppi di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Lond Engl.* 3 marzo 2007;369(9563):767–78.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* febbraio 2004;31(2):390–2.
3. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 23 agosto 2021;19(1):135.
4. Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics.*
5. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* giugno 2007;56(6):1974–84.
6. Naveen R, Guleria S, Aggarwal A. Recent updates in enthesitis-related arthritis. *Rheumatol Int.* marzo 2023;43(3):409–20.
7. Ansell BM, Bywaters EG, Lawrence JS. Familial aggregation and twin studies in Still's disease. *Juvenile chronic polyarthritis. Rheumatology.* 1969;2:37–61.
8. Baum J, Fink C. Juvenile rheumatoid arthritis in monozygotic twins: a case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.* febbraio 1968;11(1):33–6.
9. Savolainen A, Saila H, Kotaniemi K, Kaipianen-Seppanen O, Leirisalo-Repo M, Aho K. Magnitude of the genetic component in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* dicembre 2000;59(12):1001.
10. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* novembre 2000;43(11):2611–2.
11. Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* novembre 1997;40(11):1962–6.
12. Moroldo MB, Chaudhari M, Shear E, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis affected sibpairs: extent of clinical phenotype concordance. *Arthritis Rheum.* giugno 2004;50(6):1928–34.
13. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* novembre 2015;64:113–24.
14. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2010. 817 p.
15. Henocho MJ, Batson JW, Baum J. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1978;21(2):229–33.

16. Aasland A, Flatø B, Vandvik IH. Psychosocial outcome in juvenile chronic arthritis: a nine-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 1 settembre 1997;15(5):561–8.
17. Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 1 marzo 2010;9(5):A319–24.
18. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 7 giugno 2011;7(7):416–26.
19. Juvenile Idiopathic Arthritis Clinical Presentation: History, Physical Examination, Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis [Internet]. [citato 21 giugno 2023]. Disponibile su: https://emedicine.medscape.com/article/1007276-clinical?reg=1&icd=login_success_email_match_norm
20. Fried JA, Athreya B, Gregg JR, Das M, Doughty R: The cervical spine in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1983; 179: 102-106.
21. Stoll ML, Sharpe T, Beukelman T, Good J, Young D, Cron RQ: Riskfactors for temporomandibular joint arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39(9): 1880-1887.
22. Martini G, Bacciliero U, Tregnaghi A, Montesco MC, Zulian F: Isolated temporomandibular synovitis as unique presentation of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(7): 1689-1692.
23. Twilt M, Mobergs SM, Arends LR, ten Cate R, van Suijlekom-Smit L: Temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(7): 1418-1422.
24. Huemer C, Malleson PN, Cabral DA, Huemer M, Falger J, Zidek T, Petty RE: Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(7): 1531-1535.
25. Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DJ: Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3): 531- 540.
26. Thornton J, Pye SR, O'Neill TW, Rawlings D, Francis RM, Symmons DP, Ashcroft DM, Foster HE: Bone health in adult men and women with a history of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38(8): 1689- 1693.
27. Burnham JM: Inflammatory disease and bone health in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(5): 548-553.
28. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. febbraio 2020;211:108322.
29. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol Orlando Fla*. febbraio 2020;211:108322.

30. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* ottobre 1997;24(10):2031-4.
31. Ravelli A, Martini A: Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S89-93.
32. Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, Martini G, Alessio M, Orsoni JG, Breda L, Rigante D, Cimaz R, Zulian F: Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(1): 91-95.
33. Marvillet I, Terrada C, Quartier P, Quoc EB, Bodaghi B, Prieur AM. Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine.* luglio 2009;76(4):383-8.
34. Tappeiner C, Klotsche J, Schenck S, Niewerth M, Minden K, Heiligenhaus A: Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(6): 936-944.
35. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K: Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nationwide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(6): 1015-1019.
36. Cocchiara E, Stella I, Barone C, Di Salvo L, Nicolosi LK, La Rosa M: L'uveite AIG-correlata e nuovi protocolli terapeutici. *Rivista Italiana di Genetica e Immunologia Pediatrica* 2016; 3.
37. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U: Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(6): 92-100.
38. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED: Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1824-1828.
39. Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1993; 92(2): 295.
40. Chua-Aguilera CJ, Möller B, Yawalkar N. Skin Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Spondyloarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 dicembre 2017;53(3):371-93.
41. Sheybani EF, Khanna G, White AJ, Demertzies JL: Imaging of juvenile idiopathic arthritis: a multimodality approach. *Radiographics* 2013; 33(5): 1253-1273.
42. Finnegan S, Clarke S, Gibson D, McAlliste C, Rooney M: Synovial membrane immunohistology in early untreated juvenile idiopathic arthritis: differences between clinical subgroups. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10): 1842-1850.
43. Finnegan S, Clarke S, Scaife C: Synovial membrane protein expression differs between juvenile idiopathic arthritis subtypes in early disease. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(1): R8.

44. Robbins, S.L e Cotran, R.S. Le basi patologiche delle malattie. 7. s.l. : Elsevier Masson, 2006.
45. Balan S. Approach to Joint Pain in Children. *Indian J Pediatr.* febbraio 2016;83(2):135–9.
46. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr.* novembre 2010;53(11):931–5.
47. Petty RE: HLA-B27 and rheumatic diseases of childhood. *J Rheumatol Suppl* 1990; 26: 7-10.
48. Saurenmann R, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED: Risk factor for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1824-1828.
49. Deane PM, Liard G, Siegel DM, Baum J: The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. *Pediatrics* 1995; 95(6): 892-895.
50. Baldassare A, Chang F, Zuckner J: Markedly raised synovial fluid leukocyte counts not associated with infectious arthritis in children. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 404.
51. Martínez del Val E, Rodríguez Martínez A, Sánchez Becerra V, Cruz Rojo J, Enríquez Merayo E, Barral Mena E, et al. Características del líquido sinovial en pacientes con artritis idiopática juvenil. *An Pediatría.* 1 ottobre 2019;91(4):244–50.
52. Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, et al.: Magnetic resonance imaging, ultrasonography, and conventional radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(12): 1764-1772.
53. Thatayatikom A, Modica R, De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citato 22 giugno 2023]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554605/>
54. Magni-Manzoni S. Ultrasound in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016; 14(1):33.
55. Malattia C., Tzaribachev N., van den Berg JM, Magni-Manzoni S. Juvenile idiopathic arthritis - the role of imaging from a rheumatologist's perspective. *Pediatr Radiol*, 2018; 48(6) p. 785-791.
56. Magni-Manzoni S., Malattia C., Lanni S., Ravelli A. Advances and challenges in imaging in juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2012; 8, p. 329-336.
57. Rooney ME, McAllister C., Burns JF. Ankle disease in juvenile idiopathic arthritis: ultrasound findings in clinically swollen ankles. *J Rheumatol.* 2009; 36, p. 1725-9.
58. Pascoli L., Wright S., McAllister C., Rooney M. Prospective evaluation of clinical and ultrasound findings in ankle disease in juvenile idiopathic arthritis: importance of ankle ultrasound. *J Rheumatol.* 2010; 37, p. 2049-14.
59. Lamer S, Sebag GH: MRI and ultrasound in children with juvenile chronic arthritis. *Enr J Radiol* 2000; 33(2): 85-93.

60. Klippel J, Weyand C, Wortmann R: Primer on the rheumatic diseases, 11th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation, 1997: 1.
61. Conti F, Pontikaki I, D'Andrea M, Ravelli A, De Benedetti F. Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6):1086–94.
62. Lovell DJ, Giannini EH, Brewer EJ. Time course of response to nonsteroidal antiinflammatory drugs in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. dicembre 1984;27(12):1433–7.
63. Huppertz HI, Tschammler A, Horwitz AE, Schwab KO. Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth. *J Pediatr*. agosto 1995;127(2):317–21.
64. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum*. luglio 1998;41(7):1210–4.
65. Hahn T, Daymont C, Beukelman T, Groh B, Hays K, Bingham CA, et al. Correction: Intraarticular steroids as DMARD-sparing agents for juvenile idiopathic arthritis flares: Analysis of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr Rheumatol Online J*. 14 dicembre 2022;20(1):116.
66. Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. ottobre 2003;42(10):1254–9.
67. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatol Oxf Engl*. ottobre 2004;43(10):1288–91.
68. Braun J, Rau R. An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. maggio 2009;21(3):216–23.
69. Yue X, Huang B, Hincapie AL, Wigle PR, Qiu T, Li Y, Morgan EM, Guo JJ: Prescribing patterns and impact of factors associated with time to initial biologic therapy among children with non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Drugs* 2021; 23: 171–182.
70. Toledo MM, Martini G, Gigante C, Da Dalt L, Tregnaghi A, Zulian F: Is there a role for arthroscopic synovectomy in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2006; 33(9): 1868-1872.
71. Dell'Era L, Facchini R, Corona F: Knee synovectomy in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Orthop B* 2008; 17(3): 128-130.
72. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1 marzo 2006;244(3):281–90.
73. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of

- uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 1 maggio 2012;32(5):1121–33.
74. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids. *Ophthalmology.* luglio 2010;117(7):1436–41.
 75. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis - ScienceDirect [Internet]. [citato 22 giugno 2023]. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017218304621>
 76. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B: Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 190-195.
 77. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance.; Pediatric Rheumatology International Trials Organization.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group: Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(11): 2290-2294.
 78. Van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM: Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(11): 1996-2005.
 79. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol.* settembre 2002;29(9):1989–99.
 80. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol.* marzo 2003;30(3):579–84.
 81. Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, Lahdenne P, Nielsen S, Straume B, Rygg M; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology: Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(9): 2809-2818.
 82. Packham JC, Hall MA, Pimm TJ: Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors for mood and pain. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(12): 1444-1449.
 83. Onel K, Rumsey DG, Shenoi S: Juvenile idiopathic arthritis treatment updates. *Rheum Dis Clin North Am* 2021 Nov; 47(4): 545-563.
 84. Hemke R, Nusman CM, van der Heijde DM, Doria AS, Kuijpers TW, Maas M, van Rossum MA: Frequency of joint involvement in juvenile idiopathic arthritis during a 5-year follow-up of newly diagnosed patients: implications for MR imaging as outcome measure. *Rheumatol Int* 2015; 35(2): 351-357.
 85. Sharma S, Sherry DD: Joint distribution at presentation in children with pauciarticular arthritis. *J Pediatr* 1999; 134(5): 642-643.

86. Zulian F, Turra S, Bellettato M, Calore A, Gigante C: Monoarticular juvenile chronic arthritis of the shoulder. Report of a case and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(5): 252-254.
87. Bywaters EG, Ansell BM: Monoarticular arthritis in children. *Ann Rheum Dis* 1965; 24: 116-122.
88. Griffin PP, Tachdjian MO, Green WT: Pauciarticular arthritis in children *JAMA*. 1963; 184: 23-25.
89. Lepore N, Cashin M, Bartley D, Ardelean DS: Atypical monoarthritis presentation in children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a casa series. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15(1): 2.
90. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. agosto 2000;43(8):1858–65.
91. Hunter PJ, Nistala K, Jina N, Eddaoudi A, Thomson W, Hubank M, Wedderburn LR: Biologic predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis as determined from synovial fluid cellular composition and gene expression. *Arthritis Rheum* 2010; 62(3): 896- 907.
92. Padeh S, Pinhas-Hamiel O, Zimmermann-Sloutskis D, Berkun Y: Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis are at considerable risk for growth retardation. *J Pediatr* 2011; 159(5): 832- 837.
93. Vostrejs M, Hollister JR: Muscle atrophy and leg length discrepancies in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Dis Child* 1988; 142(3): 343-345.
94. Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW: Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile reumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11): 2330-2334.
95. Beukelman T. Guevara JP, Albert DA: Optimal treatment of knee monoarthritis in juvenile idiopathic arthritis: a decision analysis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(11): 1580-1588.
96. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH: Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3554-3562.
97. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N: 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(4): 465-48.
98. Characteristics and Course of Enthesitis in a Juvenile Idiopathic Arthritis Inception Cohort. [citato 21 giugno 2023]; Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23256>

99. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res.* aprile 2011;63(4):465–82.
100. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balk Med J.* marzo 2017;34(2):90–101.
101. Sperotto F, Brachi S, Vittadello F, Zulian F. Musculoskeletal pain in schoolchildren across puberty: a 3-year follow-up study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 15 maggio 2015;13:16.
102. uix. Pubertà, pubertà precoce e pubertà anticipata [Internet]. Società Italiana di Pediatria. 2019 [citato 22 giugno 2023]. Disponibile su: <https://sip.it/2019/01/10/puberta-precoce-e-anticipata/>
103. Wolf JM, Cameron KL, Owens BD. Impact of Joint Laxity and Hypermobility on the Musculoskeletal System. *JAAOS - J Am Acad Orthop Surg.* agosto 2011;19(8):463.
104. Bonnel F, Toullec E, Mabit C, Tourné Y. Chronic ankle instability: Biomechanics and pathomechanics of ligaments injury and associated lesions. *Orthop Traumatol Surg Res.* giugno 2010;96(4):424–32.