

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

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

Direttore: Ch.mo Professor Eugenio Baraldi

UOSD di Reumatologia Pediatrica

Responsabile: Professor Francesco Zulian

TESI DI LAUREA

**Prognosi a lungo termine dell'Artrite Idiopatica Giovanile
Monoarticolare in confronto con la forma Oligoarticolare**

Relatore: Professor Francesco Zulian

Correlatore: Dott. Fabio Vittadello

Laureanda: Pierobon Beatrice

Anno accademico: 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUZIONE.....	5
1. ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE.....	5
1.1 Definizione.....	5
1.2 Classificazione.....	5
Criteri ACR.....	6
Criteri EULAR.....	7
Criteri ILAR.....	9
1.3 Epidemiologia.....	12
1.4 Eziopatogenesi.....	14
1.5 Manifestazioni cliniche.....	17
Segni e sintomi costituzionali.....	17
Segni e sintomi muscoloscheletrici.....	18
Manifestazioni extraarticolari.....	24
1.6 Anatomia patologica.....	29
1.7 Diagnosi.....	30
Esami di laboratorio.....	31
Imaging.....	36
Biopsia sinoviale.....	39
Diagnosi differenziale.....	39
1.8 Trattamento.....	44
Terapia farmacologica.....	45
Terapie fisiche.....	49
Terapia chirurgica.....	50
Terapia dell'uveite anteriore.....	51
1.9 Prognosi.....	51
2. ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE OLIGOARTICOLARE.....	55
2.1 Definizione.....	55
2.2 Manifestazioni cliniche.....	56
2.3 Esami di laboratorio.....	59

2.4 Diagnosi differenziale.....	59
2.5 Trattamento.....	62
2.6 Prognosi	63
3. ALTRI SOTTOTIPI DI AIG.....	64
3.1 AIG Poliarticolare.....	64
3.2 AIG Sistemica.....	64
3.3 Artrite Psoriasica Giovanile.....	65
3.4 Artrite correlata ad entesite.....	66
3.5 Artriti indifferenziate.....	67
SCOPO DELLO STUDIO.....	68
MATERIALI E METODI.....	69
Tipo di studio.....	69
Popolazione di studio.....	69
Raccolta dati.....	71
Analisi statistica.....	72
RISULTATI.....	74
1. Esordio monoarticolare, Switch di malattia e AIG MONO.....	74
2. AIG Mono vs AIG Oligo.....	81
DISCUSSIONE.....	90
Definizione di AIG Monoarticolare.....	91
Lo switch da AIG Mono ad Oligoarticolare.....	92
Caratteristiche peculiari dell'AIG Monoarticolare.....	92
CONCLUSIONI.....	96
BIBLIOGRAFIA.....	97

RIASSUNTO

PRESUPPOSTI: L'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) è la più comune malattia reumatica cronica dell'infanzia. La forma Oligoarticolare è il sottotipo più frequente di AIG ed è caratterizzata da predominanza nel sesso femminile, esordio precoce, prevalente interessamento degli arti inferiori, ANA-positività ed elevato rischio di uveite. Attualmente le forme monoarticolari sono incluse nella categoria oligoarticolare, sebbene dalla pratica clinica emergano svariate caratteristiche peculiari.

SCOPO: Lo studio ha i seguenti scopi:

1. Individuare un gruppo di pazienti con decorso monoarticolare persistente. Verranno identificati i pazienti con esordio monoarticolare per almeno quattro-sei settimane e con una prima analisi di tipo Kaplan-Mayer sarà valutato lo switch nel tempo verso forme oligoarticolari fino a giungere ad una stabilizzazione della curva e identificare così il gruppo a decorso monoarticolare persistente;
2. Caratterizzare clinicamente ed individuare la prognosi della forma di AIG Monoarticolare persistente, in confronto alle forme di AIG Oligoarticolari.

MATERIALI E METODI: Nello studio (longitudinale retrospettivo) sono stati inclusi pazienti con diagnosi di AIG Oligoarticolare (definita secondo i criteri ILAR), con almeno 2 anni di follow-up e seguiti presso l'Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Reumatologia Pediatrica dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. L'AIG Monoarticolare è stata definita come interessamento monoarticolare persistente per l'intera durata del periodo di osservazione. Ogni paziente è stato valutato all'esordio della malattia e successivamente ogni 3-4 mesi a seconda dello stato clinico. Le variabili valutate sono state: sesso, età, presenza di iperlassità legamentosa (identificata attraverso i criteri di Beighton e prendendo come cut-off un valore $\geq 5/9$), presenza degli ANA (considerata positiva con titolo $> 1/80$ su

Hep2 cells), presenza e sede di artrite attiva, presenza di uveite, terapia ed outcome.

La raccolta dati è stata effettuata in modo retrospettivo tramite consultazione delle cartelle cliniche informatizzate e cartacee, ed i pazienti che non erano stati valutati da almeno 12 mesi sono stati contattati mediante intervista telefonica strutturata.

RISULTATI: Dei 348 pazienti con AIG studiati, in 200 soggetti la malattia ha esordito come monoarticolare. In 86 pazienti su 200 si è verificato switch di malattia verso la forma oligoarticolare durante tutto il periodo di follow up (tra 2 e 22 anni). Gli switch sono avvenuti prevalentemente nei primi 3 anni dall'esordio, per poi ridursi fino ad un massimo di 12 anni dall'esordio. In particolare, tra i 73 pazienti in cui lo switch è avvenuto in età pediatrica in 70 casi si è verificato entro i 5 anni dall'esordio. Le variabili con frequenza significativamente diversa tra la malattia monoarticolare persistente e quella ad evoluzione verso la forma oligoarticolare sono risultate essere: il sesso femminile, uveite e ANA+ all'esordio (frequenza maggiore nelle forme ad evoluzione oligoarticolare) e SILB all'esordio (frequenza maggiore nelle forme monoarticolari persistenti). Dal confronto tra il gruppo di pazienti con AIG mono persistente (130 soggetti) e il gruppo con AIG oligoarticolare (218 soggetti) sono emerse differenze significative. In particolare, la forma monoarticolare si caratterizza per esordio più tardivo, maggior presenza di SILB, minor frequenza di uveite e di ANA, necessità di terapie meno aggressive e prognosi più benigna.

CONCLUSIONI: L'AIG Monoarticolare si differenzia nettamente dall'AIG Oligoarticolare. Sulla base di quanto emerso, la definizione di AIG Monoarticolare potrebbe essere: "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"

ABSTRACT

BACKGROUND: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common chronic childhood rheumatic disease. The Oligoarticular form is the most frequent subtype of JIA and is characterized by female predominance, early onset, prevalent involvement of the lower limbs, ANA-positivity and a high risk of uveitis. Monoarticular forms are currently included in the oligoarticular category, although several peculiar characteristics emerge from clinical practice.

AIM: The study has the following purposes:

1. To identify a group of patients with persistent monoarticular course. Patients with monoarticular onset JIA will be identified and, by Kaplan-Mayer survival analysis, the switch towards oligo-articular forms over time will be evaluated in order to identify the persistent monoarticular JIA group
2. To clinically characterize and identify the prognosis of persistent monoarticular JIA, in comparison to Oligoarticular JIA.

MATERIALS AND METHODS: The study (longitudinal retrospective type) included patients with a diagnosis of Oligoarticular JIA (defined according to the ILAR criteria), with at least 2 years follow-up and followed up at the Pediatric Rheumatology Unit of the University Hospital of Padua. Monoarticular JIA was defined as persistent monoarticular involvement for the entire duration of the observation period. Each patient was evaluated at the onset of the disease and every 3-4 months thereafter depending on the clinical status. The variables evaluated were sex, age, presence of benign hypermobile joint syndrome (BJHS) (identified according to the Beighton criteria with the cut-off a value $\geq 5/9$), presence of ANA (titer $> 1/80$ on Hep2 cells), presence and site of active arthritis, presence of uveitis, therapy and outcome.

Data collection was carried out retrospectively through consultation of computerized and paper medical records. Patients who had not been

evaluated for at least 12 months were contacted by a structured telephone interview.

RESULTS: Of the 348 patients with Oligoarticular JIA with at least two year follow up, the disease started as monoarticular in 200 subjects. Disease switch to the oligoarticular form occurred in 86 out of 200 patients throughout the follow-up period of 2-22 years. Switches mainly occurred during the first 3 years from onset, and then decreased to a maximum of 12 years from onset. In particular, among 73 patients in whom the switch occurred in pediatric age, 70 cases occurred within 5 years of onset. The variables with significantly different frequency between persistent monoarticular disease and that evolving towards the oligoarticular form were found to be: female sex, uveitis and ANA + at onset (higher frequency in oligoarticular evolving forms) and BJHS at onset (higher frequency in persistent monoarticular forms). The comparison between the group of patients with persistent monoarticular JIA (130 subjects) and the group with oligoarticular JIA (218 subjects) showed significant differences. In particular, the monoarticular form is characterized by a later onset, a higher frequency of concomitant BJHS, a lower frequency of uveitis and ANA+, the less need for aggressive therapy and a more benign prognosis.

CONCLUSIONS: Monoarticular JIA clearly differs from Oligoarticular JIA. Based on the results of our study, a possible definition of Monoarticular JIA could be: "Arthritis of unknown etiology, lasting more than 6 weeks, arising in subjects <16 years of age, involving only one joint for at least 5 years from the disease onset"

INTRODUZIONE

ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG)

1.1 Definizione

L'artrite idiopatica giovanile (nota come AIG o JIA, *Juvenile Idiopathic Arthritis*) è la più comune patologia reumatica cronica dell'infanzia e ha patogenesi autoimmune. Sotto il nome AIG si identifica un gruppo eterogeneo di disturbi, accumulati dalla presenza della manifestazione clinica dell'artrite, dovuta alla presenza di sinovite cronica [1]. Essendo una delle più frequenti patologie croniche del bambino rappresenta un'importante causa di dolore e disabilità sia nel breve che nel lungo termine.

1.2 Classificazione

Come già detto, l'AIG identifica un gruppo clinicamente eterogeneo di artriti croniche dell'età infantile. La distinzione tra i diversi sottotipi è complicata dal fatto che l'eziologia e la patologia dell'AIG sono in gran parte ignote. Negli anni si è cercato di definire un modello classificativo che fosse il più possibile aderente alla realtà e, nel tentativo di fare ciò, sono stati elaborati diversi schemi classificativi. Tutti questi schemi classificativi si basano su criteri clinici e non sull'eziopatogenesi (che, come detto, è ampiamente ignota), per cui tutti presentano diversi limiti. È interessante però notare questa la varietà di classificazioni, che riflette la complessità della malattia. I primi tentativi di elaborare schemi classificativi per l'AIG risalgono agli anni 70, con due diverse proposte: la classificazione dell'ACR (*American College of Rheumatology*) nel Nord America, in cui ci si riferisce alla malattia chiamandola Artrite Reumatoide Giovanile (ARG o JRA, *Juvenile Rheumatoid Arthritis*) e la classificazione dell'EULAR (*European League Against Rheumatism*) in Europa, in cui viene utilizzato il termine Artrite

Cronica Giovanile (ACG o JCA, *Juvenile Chronic Arthritis*). Le incongruenze tra le due classificazioni crearono problemi nel confronto tra i diversi centri ospedalieri, per cui venne elaborata una terza classificazione che potesse essere condivisa a livello internazionale: la classificazione dell'ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*), che si riferisce alla malattia chiamandola Artrite Idiopatica Cronica e che la classificazione è attualmente in uso [2].

Bisogna ricordare che i termini Artrite Reumatoide Giovanile, Artrite Cronica Giovanile e Artrite Idiopatica Giovanile non sono sinonimi, onde evitare di interpretare erroneamente la letteratura di vecchia data, in cui erano in uso i criteri ACR e EULAR. Oggigiorno, infatti, i criteri ILAR hanno ampiamente soppiantato le due precedenti classificazioni e rappresentano i criteri classificativi globalmente condivisi ed utilizzati per la diagnosi e l'inquadramento della patologia.

Criteri ACR per la diagnosi di Artrite Reumatoide Giovanile

Il primo sistema classificativo proposto venne elaborato nel 1972 dall'American College of Rheumatology. I suoi criteri diagnostici sono:

- età all'esordio inferiore a 16 anni;
- presenza di artrite attiva in una o più articolazioni per almeno 6 settimane;
- eziologia sconosciuta, ovvero l'esclusione di altre cause di note di artrite.

Nel 1977 i criteri originali vennero modificati, introducendo una sotto-classificazione della malattia in base al tipo di esordio, valutato considerando i primi 6 mesi del decorso della patologia. I diversi sottotipi identificati sono: forma oligoarticolare (fino a 5 articolazioni infiammate); forma poliarticolare (più di 5 articolazioni infiammate); forma sistemica (artrite con andamento febbrile caratteristico); (Tabella I). Va sottolineato quindi che, benchè fossero sufficienti 6 settimane per stabilire la diagnosi di

artrite reumatoide giovanile, era poi necessario un follow-up della durata di almeno 6 mesi prima di poter individuare con esattezza il sottotipo.

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

Età all'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)

* La presenza di artrite attiva si definisce come la presenza di tumefazione o versamento, o la presenza di due o più dei seguenti segni: limitazione dell'estensione di movimenti, ipersensibilità o dolore in seguito ai movimenti, aumento del calore a livello locale.

** Per il conteggio delle articolazioni coinvolte, ciascuna articolazione viene considerata singolarmente, ad eccezione di quelle del rachide cervicale, del carpo e del tarso, che vengono conteggiate come un'unica articolazione.

Criteri EULAR per la diagnosi di Artrite Cronica Giovanile

I criteri EULAR per la classificazione dell'ACG furono elaborati dall'European League Against Rheumatism nel 1977. Gli elementi da considerarsi per la diagnosi in questo caso sono:

- età di esordio inferiore ai 16 anni;
- presenza di artrite attiva in una o più articolazioni per almeno 3 mesi;
- eziologia sconosciuta.

Anche in questo caso si suddivide la malattia in sottotipi a seconda delle caratteristiche che presenta all'esordio. Tali sottotipi sono: forma pauciarticolare (fino a 4 articolazioni coinvolte); forma poliarticolare (5 o più

articolazioni coinvolte e Fattore Reumatoide negativo); artrite reumatoide giovanile (5 o più articolazioni coinvolte e Fattore Reumatoide positivo); forma sistemica; spondilite anchilosante; artrite psoriasica (Tabella II).

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

Età all'esordio < 16 anni
Presenza di artrite attiva in una o più articolazioni
Durata di malattia ≥ 3 mesi
Esclusione di altre cause di artrite
Sottotipo, definito in base alle caratteristiche della malattia all'esordio: <ul style="list-style-type: none"> - 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

Le principali differenze tra i criteri ACR e i criteri EULAR sono tre e riguardano:

1. la durata minima di malattia necessaria per porre diagnosi: 3 mesi per EULAR, 6 settimane per ACR;
2. i sottotipi di malattia: nei criteri EULAR sono comprese anche la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica e l'artrite associata a malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI o IBD, Inflammatory Bowel Disease), che invece non sono presenti nei criteri ACR;
3. il significato del termine Artrite reumatoide cronica: nella classificazione EULAR si riferisce ad un particolare sottotipo (che vede coinvolte 5 o più articolazioni e avente Fattore Reumatoide +), mentre nella classificazione ACR indica la malattia in modo generale.

Criteri ILAR per la diagnosi di Artrite Idiopatica Giovanile

Nell'applicazione clinica delle classificazioni ACR e EULAR, però, presto emersero i loro limiti e le loro incongruenze. Per superare queste criticità, ma anche per facilitare l'inquadramento diagnostico della patologia e per cercare di uniformarne la nomenclatura a livello internazionale, nel 1995 l'International League of Associations for Rheumatology propose nuovi criteri diagnostici, successivamente revisionati a Durban (1997) e ad Edmonton (2001). Venne utilizzato l'eponimo Artrite Idiopatica Giovanile. La classificazione ILAR è quella attualmente in uso e infatti è quella cui si farà riferimento nel corso di questa trattazione.

Nella definizione ILAR di AIG sono incluse tutte le artriti che si manifestano prima dei 16 anni per almeno 6 settimane consecutive e che non sono riconducibili ad altre cause (ovvero aventi eziologia sconosciuta). Questo sistema classificativo riconosce sette sottotipi di AIG (Tabella III). Per ciascun sottotipo sono indicati criteri diagnostici precisi e definiti; ciò ha permesso di evitare sovrapposizioni tra le varie forme della malattia e la conseguente confusione diagnostica, che invece emergeva nelle precedenti classificazioni. Tra le varianti cliniche solo una ha caratteristiche molto simili a quelle dell'artrite reumatoide dell'adulto e può quindi evolvere in essa: si tratta della AIG ad esordio poliarticolare FR+ [3].

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

Età all'esordio < 16 anni
Presenza di artrite attiva in una o più articolazioni
Durata di malattia \geq 6 settimane
Esclusione di altre cause di artrite
Sottotipo, definito in base alle caratteristiche della malattia all'esordio: <ul style="list-style-type: none"> - Sistemica - Oligoarticolare: <ul style="list-style-type: none"> - Persistente: \leq 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

Le principali differenze tra i tre sistemi classificativi sono riportate nella Tabella IV.

Tabella IV. Confronto tra criteri ACR, EULAR e ILAR per la classificazione dell'Artrite Idiopatica dell'Infanzia

CARATTERISTICHE	Criteri ACR	Criteri EULAR	Criteri ILAR
Eponimo	ARG	ACG	AIG
Età d'esordio	< 16 anni	< 16 anni	< 16 anni
Durata minima di malattia	≥ 6 settimane	≥ 3 mesi	≥ 6 settimane
Esclusione di altre cause note di artrite	Sì	Sì	Sì
N° di Sottotipi	3	6	7
Inclusione di Spondilite anchilosante	No	Sì	Sì
Inclusione di Artrite psoriasica	No	Sì	Sì
Inclusione di Artrite associata a IBD	No	Sì	No

Criteri ACR: dell'American College of Rheumatology. Criteri EULAR: dell'European League Against Rheumatism. Criteri ILAR: dell'International League of Associations for Rheumatology. ARG: Artrite Reumatoide Giovanile; ACG: Artrite Cronica Giovanile; AIG: Artrite Idiopatica Giovanile.

Anche la classificazione attualmente in uso per l'AIG (ILAR) presenta però dei limiti, che ne richiederebbero una nuova revisione [4] [5] [6]. È infatti in corso un tentativo di elaborare un nuovo schema diagnostico e classificativo per la patologia, che sia più completo e meglio rappresentativo della realtà [7]. È inoltre probabile che nel futuro le categorie diagnostiche cambieranno ulteriormente per essere coerenti con le nuove scoperte scientifiche. Verosimilmente si andrà sempre più verso una classificazione basata su parametri biologici, soprattutto genetici ed immunologici (biologically-based classification) [7] [8].

1.3 Epidemiologia

L'artrite cronica ha frequenza minore nella popolazione infantile in confronto con quella adulta, ma nonostante questo l'AIG non è affatto una malattia rara, anzi, è la più comune malattia reumatica dell'infanzia. La sua frequenza esatta però è ignota, poiché varia in maniera significativa a seconda del tipo di studio condotto, dell'area geografica analizzata e dei criteri classificativi impiegati per la diagnosi [9]. Riferendosi ai criteri ILAR si può stimare l'incidenza di AIG nella popolazione caucasica come compresa tra 1,6 e 23 nuovi casi su 100.000 abitanti/anno, mentre la prevalenza è compresa tra 3,8 e 400 su 100.000 abitanti [2].

Nonostante si tratti di una malattia descritta presente in tutte le razze e le aree geografiche la sua incidenza e la sua prevalenza variano molto al variare dell'area geografica che si analizza. Questo sia per la presenza di reali differenze tra le popolazioni studiate (in particolare variano i fattori ambientali e la predisposizione immunogenetica), sia per la mancanza di dati epidemiologici, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo [10] [11] [12].

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+ [10].

In riferimento alla distribuzione di malattia rispetto al sesso, l'AIG sistemica non ha un genere prevalente, mentre la forma oligoarticolare e quella poliarticolare sono più spesso associate al genere femminile (rapporto F:M rispettivamente 3:1 e 5:1) [1]. Nel sottogruppo di pazienti con uveite all'interno del sottotipo AIG oligoarticolare il rapporto F:M ha il valore massimo, uguale a 6:1 [2].

In generale l'AIG può insorgere ad una qualsiasi età compresa tra i 6 mesi e i 16 anni (per definizione) anche se nei diversi sottotipi di AIG può variare anche l'età all'esordio di malattia [2]. Nella forma oligoarticolare la diagnosi avviene principalmente tra i 2 e i 4 anni; dopo i 4 anni è più probabile che si verifichi una diagnosi alternativa, ad esempio l'artrite psoriasica (Figura 1). Nella forma poliarticolare ci sono due picchi di massima incidenza: uno a 2-4 anni e uno a 10-14 anni (andamento bimodale). 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. L'età media alla diagnosi non sembra avere differenze tra il sesso maschile e il sesso femminile.

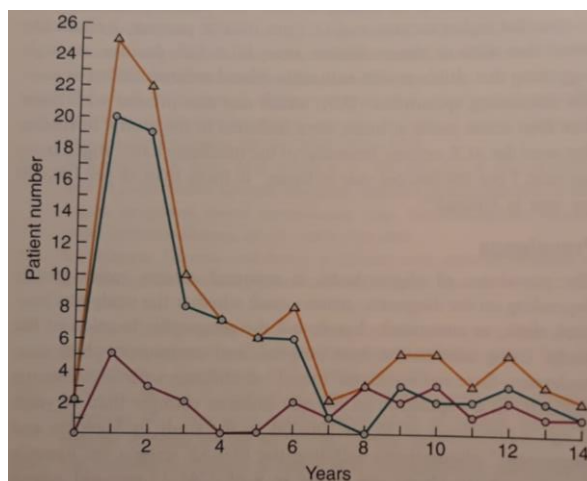


Figura 1. Età alla diagnosi di AIG oligoarticolare: gruppo totale (linea gialla), femmine (linea blu) e maschi (linea viola)

Tra le 7 diverse forme di AIG (oligoarticolare, poliarticolare FR-, poliarticolare FR+, sistemica, psoriasica, artrite-entesite e artrite indifferenziata) la prima per frequenza è la forma oligoarticolare (50-60%), la seconda è la poliarticolare (30-35%) e la terza è la sistemica (10-20%).

1.4 Eziopatogenesi

Eziologia

L'AIG è definita idiopatica perché è una malattia con eziologia sconosciuta, ovvero la sua causa precisa non è nota. La comunità scientifica è concorde nel definirla una malattia multifattoriale, ossia prodotta dalla combinazione di diversi fattori (immunogenetici, ormonali, ambientali); è molto probabile, inoltre, che i fattori causali siano diversi nei diversi sottotipi di AIG [13] [2]. Vi sono però almeno due componenti necessarie per il manifestarsi della malattia:

1. la predisposizione immunogenetica
2. un fattore scatenante esterno [1].

Background genetico

L'AIG ha una base genetica complessa, cui più geni contribuiscono in termini di predisposizione alla malattia. In molti studi è stata infatti constatata una forte componente genetica, individuando diversi geni di suscettibilità, divisi in geni HLA e geni non-HLA associati.

L'associazione più forte è stata rilevata con alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC o HLA) di classe I e II; sono state individuate particolari associazioni tra specifici alleli HLA e alcuni sottotipi dell'AIG, riportate nella tabella seguente (Tabella V) [14] [15] [16].

Tabella V. Associazione tra sottotipi de AIG e alleli HLA.

Fenotipo	Alleliche aumentano la suscettibilità alla malattia	Alleli protettivi
Oligoarticolare	A2, DRB1*01, DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13, DPB1*02, DQA1*04, DQB1*04	DRB1*04, DRB1*07, DQA1*03
Poliarticolare RF-	DRB1*04, DQA1*03, DQB1*03	DQA1*02
Poliarticolare RF+	A2, DRB1*08, DQA1*04, DQB1*03	
Artrite psoriasica	DRB1*01, DQA1*0101	DRB1*04, DQA1*03
ERA	B27, DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*05	
Sistemica	DRB1*04, DRB1*11, DQA1*05	

Sono numerosi anche i geni non-HLA associati ad AIG, tra cui: PTPN22, MIF, SLC11A1 (NRAMP1), TNFA, WISP3, STAT4, TNFAIP3, IL2RA, TRAF1/C5 e VTCN1 [16] [17] [18] [19].

Eppure i fattori genetici rappresentano solo una piccola parte dei componenti causali della malattia, e questo è dimostrato dal fatto che la ricorrenza di AIG all'interno della stessa famiglia è rara. Mentre si riscontra invece un'aumentata prevalenza di altre malattie autoimmuni (compresa l'artrite reumatoide dell'adulto) e reumatiche nei familiari di primo grado di bambini affetti da AIG [2].

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 [2].

Fattori ambientali

Sono molti i fattori ambientali studiati come possibili concause di malattia, ovvero:

- Infezioni
- Fumo in gravidanza
- Allattamento al seno
- Microbioma intestinale
- Esposizione precoce agli animali [20]
- Traumi fisici
- Fattori nutrizionali
- Fattori psicologici (elevati livelli di stress) [21].

Nonostante i numerosi recenti studi sull'importanza dei fattori ambientali nell'eziopatogenesi dell'AIG, le associazioni causali sono ancora non ben comprese per la loro complessità e il ruolo preciso dei fattori causali non è ancora stato dimostrato [22]. L'ipotesi più accreditata al momento è che, in soggetti geneticamente predisposti, un fattore ambientale (con più probabilità un'infezione virale o batterica) agisca come trigger attraverso un meccanismo di mimetismo molecolare, innescando in questo modo l'autoimmunità [2].

Patogenesi

Le conoscenze riguardanti la patogenesi sono maggiori, ma anch'esse ancora incomplete. Al momento è noto che l'AIG è una condizione autoimmune, ovvero che è la conseguenza di una risposta anomala del sistema immunitario, che normalmente è diretto contro agenti esterni, ma che nel caso della AIG aggredisce cellule e tessuti sani proprio dell'organismo, ed in particolare si rivolge contro le articolazioni [13].

In realtà, la forma sistemica, a differenza delle altre categorie di AIG, è considerata una condizione a base autoinfiammatoria [23]. Le patologie autoimmuni, infatti, sono il risultato di un disordine della risposta immunitaria

acquisita (o adattativa o specifica), sia umorale che cellulo-mediata, mentre le malattie autoinfiammatorie sono caratterizzate da una disregolazione dell'immunità innata, formata da monociti-macrofagi, neutrofili e cellule NK. Tutte queste alterazioni immunologiche esitano nella sinovite: i linfociti T e i macrofagi infiltranti la sinovia producono abbondanti citochine infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- α , INF- γ) che sono responsabili:

- del reclutamento di ulteriori cellule infiammatorie che mantengono attiva la flogosi;
- della proliferazione dei sinoviociti;
- dell'erosione cartilaginea ed ossea, nelle fasi tardive [2].

1.5 Manifestazioni cliniche dell'AIG

Segni e sintomi costituzionali

I primi responsabili delle ripercussioni sistemiche dell'AIG sono gli elevati livelli di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1, TNF- α) presenti nelle fasi attive della malattia.

La sintomatologia sistemica comprende: astenia ed irritabilità, anoressia, perdita di peso, ritardo nella crescita, ritardo dello sviluppo puberale e della comparsa dei caratteri sessuali secondari. Tali manifestazioni sono più frequenti all'esordio della malattia e durante le sue fasi di scarso controllo; sono più rare nella forma oligoarticolare, ma sono al contrario molto comuni nelle forme sistemica e poliarticolare. Fortunatamente la loro frequenza è nettamente diminuita rispetto al passato, soprattutto grazie all'introduzione dei farmaci DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*), che hanno permesso di ottenere un miglior controllo della malattia.

È però importante ricordare quali sono le gravi conseguenze del mancato trattamento o del sotto-trattamento dell'AIG cui può andare incontro un paziente, soprattutto per quanto riguarda le conseguenze sulla crescita e sull'intero organismo, oltre che sulle articolazioni affette.

È vero tuttavia che alcuni di questi sintomi possono anche essere un effetto tossico della stessa terapia farmacologica: ad esempio, il ritardo di crescita

può essere dovuto all'assunzione prolungata di corticosteroidi; l'anoressia può essere secondaria a gastropatia da FANS.

Infine, è caratteristica della forma sistemica una febbre tipica, ricorrente (con uno o due picchi giornalieri), che si può prolungare per settimane o mesi (Figura 2).

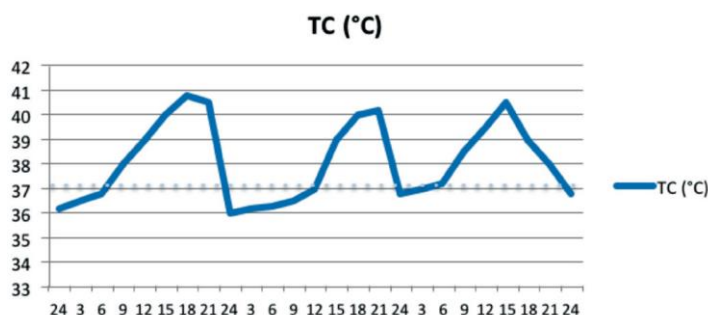


Figura 2. Esempio di curva termica in paziente con AIG ad esordio sistemico (pattern “spiking fever”).

Segni e sintomi muscoloscheletrici

Le articolazioni infiammate si presentano con uno o più segni di flogosi: spesso sono tumefatte, calde al tatto, dolenti alla mobilizzazione e alla palpazione, con ridotta escursione motoria, ma di norma non sono eritematose.

L'interessamento del rachide cervicale si manifesta generalmente con una ridotta mobilizzazione del collo, in particolare risulta ridotta la sua estensione. L'interessamento dell'anca anche è spesso sfumato: all'esame obiettivo viene riscontrata un'escursione motoria ridotta o dolorosa.

L'andamento tipico è relapsing-remitting, con fasi alternate di riacutizzazione e remissione.

La tumefazione articolare (Figure 3-4-5) può essere dovuta a:

- versamento intra-articolare;
- edema dei tessuti molli circostanti l'articolazione;

- ipertrofia della membrana sinoviale;
- formazione di cisti sinoviali secondarie al versamento intra-articolare, in particolare a livello del cavo popliteo (cisti di Baker), del gomito e della spalla.



Figura 3 – Figura 4. Ginocchio affetto in due diversi pazienti con AIG; in entrambe le immagini si può notare un importante versamento articolare nel ginocchio destro.



Figura 5. Mani e polsi di una bambina affetta da AIG poliarticolare. Si noti l'interessamento simmetrico di polsi, articolazioni metacarpofalangee ed interfalangee distali e soprattutto prossimali.

La cisti di Baker (Figure 6-7) deriva da un'anomala espansione della borsa sierosa del muscolo gastrocnemio-semimembranoso; data la vicinanza, in

caso di infiammazione si può formare una soluzione di continuo tra la cisti e lo spazio articolare del ginocchio, oppure la cisti potrebbe formarsi direttamente dalla membrana sinoviale del ginocchio.

Le cisti di Baker possono rompersi, con conseguente riversamento all'esterno del loro contenuto, il liquido può scendere lungo i muscoli posteriori della gamba, determinando così tumefazione e dolore anche a livello del polpaccio, condizione che va posta in diagnosi differenziale con una trombosi venosa profonda.



Figura 6 – Figura 7. Cisti di Baker.

Limitazione funzionale e calore sono spesso presenti se l'artrite è in fase attiva. La limitazione funzionale può essere provocata:

- dal dolore,
- dalla tumefazione,
- da contratture da mancato utilizzo.

Il tipo di movimento che viene limitato dipende dal tipo di articolazione coinvolta dalla malattia:

- sia la flessione che l'estensione per quanto riguarda gomito, polso e mano;
- tipicamente l'estensione (con conseguente atteggiamento in flessione) nel ginocchio (Figura 8);
- l'intra-rotazione e la flessione nell'anca;
- l'estensione a livello del rachide cervicale.



Figura 8. Paziente affetto da AIG poliarticolare che coinvolge il ginocchio destro; si noti la limitazione funzionale dell'articolazione coinvolta che esita in un atteggiamento in flessione.

In caso di artrite attiva il dolore nelle articolazioni coinvolte è presente nella quasi totalità dei casi. Può trattarsi di dolore a riposo (non presente in tutti i pazienti), dolore alla mobilizzazione attiva o passiva (presente in quasi tutti i pazienti) o semplicemente dolore alla digitopressione. Il dolore è uno degli elementi che più influiscono sulla disabilità funzionale causata dalla malattia, incidendo sulla qualità della vita dei pazienti, nello specifico limitando l'attività fisica, le relazioni sociali e la frequenza scolastica.

L'arrossamento cutaneo invece, come già detto, raramente è presente nell'AIG; si tratta di una manifestazione dell'infiammazione più comune in altre patologie articolari, come: artrite settica, artrite reattiva o febbre reumatica acuta, patologie che quindi in caso di articolazioni eritematose andranno indagate ed escluse prima di porre diagnosi di AIG.

Infine, anche la rigidità articolare è un tipico segno di artrite attiva, e si manifesta come espressione principale della malattia soprattutto nelle fasi iniziali. È apprezzabile soprattutto al mattino o dopo un tempo prolungato di inattività, manifestandosi come lentezza, impaccio nei movimenti e difficoltà a svolgere le normali attività della vita quotidiana; spesso viene notata e riportata dai genitori. Ha una durata variabile, ma generalmente superiore ai 15 minuti. La sua patogenesi non è ancora stata chiarita.

Distribuzione dell'artrite

Tutte le articolazioni possono essere interessate dalla malattia, ma c'è una distribuzione preferenziale della malattia, che viene ora approfondita.

Le articolazioni coinvolte con frequenza maggiore sono:

- le grandi articolazioni, ovvero ginocchia, caviglie, gomiti, polsi, spalle, anche;
- le piccole articolazioni delle mani e dei piedi (colpite soprattutto nella forma poliarticolare).

Le articolazioni coinvolte con frequenza minore sono invece:

- il rachide cervicale;
- l'articolazione temporo-mandibolare (ATM).

L'interessamento del rachide cervicale può provocare: limitazione funzionale (è impedita l'estensione); dolore e rigidità al collo; raramente sublussazione atlo-assiale [24].

L'ATM risulta coinvolta fino al 43% dei casi, senza differenze significative nei diversi sottotipi di AIG [25]; in casi eccezionali l'interessamento dell'ATM può essere l'unica localizzazione di malattia [26]. La clinica in questo caso è fortemente specifica, ma scarsamente sensibile: infatti non tutti i pazienti con AIG che coinvolge l'ATM mostrano segni e sintomi clinici tipici di questo interessamento articolare. Tali segni e sintomi sono:

1. deviazione laterale e/o protrusione della mandibola all'apertura della bocca;
2. ridotta distanza inter-incisivi alla massima apertura della bocca;
3. presenza di crepitii e/o scrosci articolari.

Nel caso di AIG localizzata all'ATM si raccomanda una presa in carico da parte dell'odontoiatra, con visite regolari [27].

Infine, va ricordato che i diversi sottotipi di AIG sono legati a caratteristici e specifici pattern di coinvolgimento articolare. In particolare:

- le grandi articolazioni sono coinvolte in misura preponderante nella forma oligoarticolare;

- piccole e grandi articolazioni sono interessate sia nella forma poliarticolare (in modo simmetrico) sia nell'artrite psoriasica (in modo asimmetrico);
- il coinvolgimento delle dita (dattilite) e del polso è caratteristico dell'artrite psoriasica [28];
- il coinvolgimento degli arti inferiori è generalmente manifestazione dell'artrite associata ad entesite.

Oltre all'artrite attiva l'AIG ha anche altre manifestazioni a carico dell'apparato muscoloscheletrico, quali:

- Tenosinoviti
- Entesiti
- Borsiti
- Danno muscolare
- Danno osseo

Tenosinovite

La tenosinovite è l'infiammazione di una guaina tendinea; colpisce principalmente: i tendini estensori delle dita (a livello del dorso della mano e/o del piede), il tibiale posteriore, il peroneo lungo e il peroneo breve.

Borsite

La borsite è l'infiammazione di una borsa sierosa. Le borse sierose sono dei cuscinetti formati da una sottile membrana di tessuto connettivo lasso, rivestita all'interno da sinoviociti che producono il liquido sinoviale, che poi viene contenuto all'interno della stessa borsa. La loro funzione consiste nel ridurre l'attrito tra due strutture anatomiche adiacenti (ad esempio: tendine – osso; cute – osso sottostante). I siti più interessati dalla borsite sono: la borsa trocanterica, la olecranica, la pre-patellare ed infra-patellare, la retro-calcaneare.

Danno muscolare

L'infiammazione articolare può avere degli effetti anche sulla muscolatura adiacente l'articolazione coinvolta. Spesso si ha atrofia e conseguente debolezza muscolare (ad esempio del muscolo vasto mediale in caso di gonartrite, del gastrocnemio in caso di coxartrite e dei muscoli dell'avambraccio in caso di artrite al polso). In alcuni casi l'interessamento muscolare esita nell'accorciamento di un muscolo e/o di un tendine, con conseguente atteggiamento obbligato in flessione dell'articolazione.

Danno osseo

Per quanto riguarda i danni ossei, si considera in particolare l'osteopenia. È stato infatti osservato che i pazienti affetti da AIG hanno livelli di massa ossea ridotti rispetto alla normalità [29] [30] [31]. La causa di questa manifestazione non è univoca, ma sono diversi i fattori causali implicati:

1. i livelli elevati di citochine pro-infiammatorie;
2. l'inattività fisica;
3. l'assunzione prolungata di corticosteroidi;
4. i deficit nutrizionali;
5. la carenza di vitamina D.

L'osteopenia è un importante fattore di rischio per fratture patologiche e per lo sviluppo di osteoporosi nella vita adulta, per cui in tutti i pazienti è indicata una supplementazione nutrizionale con calcio e vitamina D, come misura preventiva.

Manifestazioni Extra-articolari

Malattia oculare

Tutti i bambini affetti da AIG rischiano di sviluppare, in un momento qualsiasi del decorso della malattia, complicanze oculari, in particolare uveite. L'uveite, infatti, è la manifestazione extra-articolare più frequente dell'AIG,

in corrispondenza del fatto che l'AIG è la malattia sistemica più frequentemente associata ad uveite nell'infanzia.

Altre possibili manifestazioni oculari sono: congiuntivite, cheratocongiuntivite secca e sclerite.

Uveite

Il termine uveite indica in modo generico tutti i processi infiammatori che coinvolgono l'uvea, la seconda delle tre tuniche che formano la parete del bulbo oculare. A sua volta l'uvea è costituita dall'iride (anteriormente), dal corpo ciliare (nella parte intermedia) e dalla coroide (posteriormente), tre elementi che sono in continuità l'uno con l'altro (Figura 9).

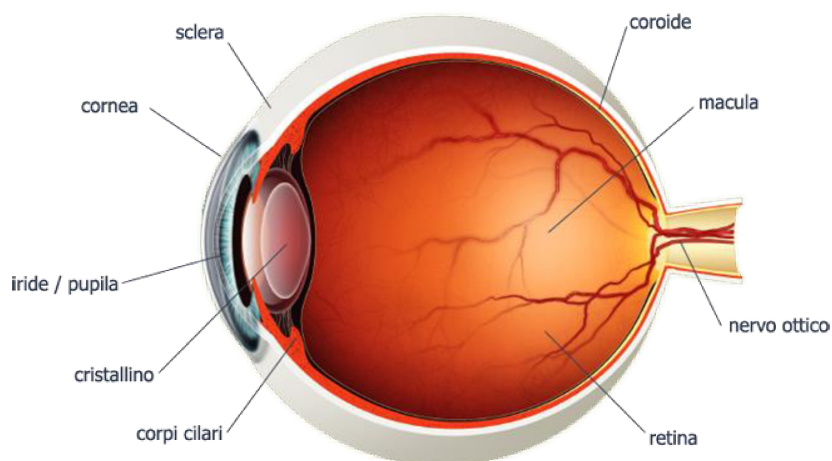


Figura 9. Struttura dell'uvea

L'uveite viene classificata in anteriore, intermedia, posteriore e pan-uveite in base alla sede colpita dall'infiammazione (come rappresentato nella Figura 10). L'uveite anteriore è la forma più frequente e rappresenta appunto l'infiammazione della parte anteriore dell'uvea; comprende l'irite (infiammazione dell'iride) e l'iridociclite (infiammazione dell'iride e della parte anteriore del corpo ciliare).

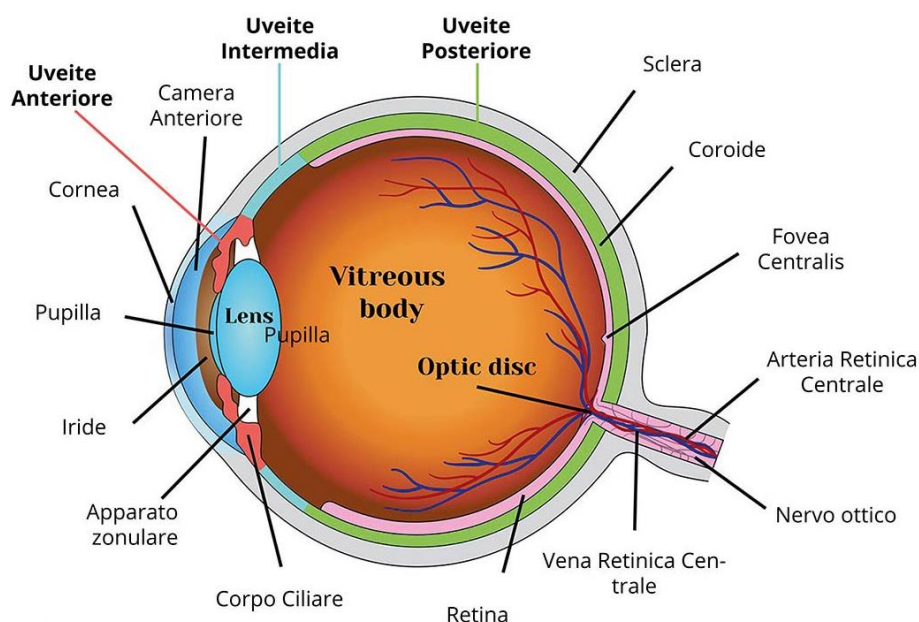


Figura 10. Classificazione anatomica delle uveiti

L'uveite spesso ha un decorso asintomatico e, se non trattata, può causare importanti complicanze: formazione di sinechie (Figura 11), cataratta, glaucoma, cheratopatia a banda, distacco di retina, perdita della vista fino alla cecità completa. Invece, se trattata adeguatamente sin dalle prime fasi della malattia risponde bene alla terapia. Di conseguenza la diagnosi precoce è il principale fattore prognostico; per questo è fondamentale che tutti i bambini affetti da AIG siano sottoposti con regolarità a screening oftalmologici, consistenti in un esame dell'occhio attraverso una lampada a fessura.



Figura 11. Uveite anteriore in paziente con AIG; da notare le sinechie posteriori che determinano una pupilla irregolare

Similmente all'artrite, anche l'infiammazione oculare è provocata da una risposta immunitaria anomala a livello dell'occhio (fenomeno dell'autoimmunità).

Il 90% delle diagnosi di uveite avviene entro i primi 4 anni dall'esordio dell'AIG, con un intervallo di tempo medio di 21 mesi [32]. L'intervallo tra la diagnosi di artrite e quella di uveite è il principale fattore predittivo di severità dell'uveite: più precoce è lo sviluppo di uveite dopo l'esordio dell'artrite, più l'artrite rischia di essere severa [33] [34].

L'uveite di norma segue l'insorgenza dell'artrite, oppure le due forme di malattia possono comparire contemporaneamente; più raramente l'uveite si manifesta prima dell'artrite. Quest'ultimo caso è il più problematico: infatti, dato che la malattia è asintomatica, in questi pazienti è frequente un ritardo nella diagnosi, con tutte le conseguenze sfavorevoli in termini di prognosi che ciò comporta.

Il decorso dell'uveite si caratterizza per riaccensioni periodiche di malattia indipendenti da quelle dell'artrite. È importante ricordare che l'artrite e l'uveite possono avere decorsi tra loro indipendenti, perché questo ha come conseguenza il fatto che bisogna continuare i controlli oftalmologici periodici anche se l'artrite è in fase di remissione.

La prevalenza di uveite nell'AIG è circa del 12% (quindi, tra i bambini affetti da AIG, circa 1 su 10 sviluppa anche uveite anteriore) [35]. Tutti i pazienti ci sono studi che mostrano una correlazione più marcata tra specifici sottogruppi di AIG e la presenza di uveite. In particolare, 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 con uveite sono femmine);
- età alla diagnosi di AIG < 6 anni;
- ANA positività (il 70-90% di soggetti con uveite sono ANA+) [36] [37] [38].

In realtà, da studi più recenti è emerso che solo nel sesso femminile il rischio di uveite sia associato ad esordio precoce della malattia e ad ANA-positività; infatti nel sesso maschile l'uveite è risultata essere indipendente da età ed ANA [39].

In ogni caso le linee guida attuali per lo screening oftalmologico si basano su tre criteri per stabilire il timing delle visite di controllo:

1. sottotipo di AIG
2. età
3. ANA positività [40].

Cute, sottocute e tessuti molli

La cute e il sottocute possono essere coinvolti con: rash cutanei (nella forma sistemica); decolorazione della cute (in particolare se l'artrite interessa le mani); formazione di noduli reumatoidi sottocutanei (quasi unicamente nelle forme FR+), frequentemente a livello del tendine achilleo o dei tendini flessori delle dita; linfedema asimmetrico delle estremità; vasculite cutanea (molto rara).

Disturbi localizzati della crescita

Nella fase attiva della malattia la produzione locale di fattori di crescita e la presenza di iperemia conseguente allo stato infiammatorio possono provocare un'accelerazione del processo di ossificazione. Questo esita sia nell'eccesso di crescita dell'osso interessato che nella precoce chiusura dei nuclei di ossificazione (fisi) con arresto della crescita.

Manifestazioni cliniche che esemplificano questo fenomeno sono:

- la dismetria degli arti inferiori, ovvero la differente lunghezza di un arto rispetto al controlaterale, che si verifica nel caso in cui l'artrite coinvolga in maniera asimmetrica un'articolazione degli arti inferiori. L'artrite infatti, soprattutto a livello delle ginocchia, inizialmente accelera la crescita lineare, così che l'arto affetto diventi più lungo dell'arto sano; successivamente, il protrarsi dell'infiammazione induce la saldatura precoce delle cartilagini di accrescimento e ciò

ha come risultato ultimo la minore crescita in lunghezza delle ossa dell'arto affetto.

- micrognazia e retrognazia, che si verificano quando è coinvolta l'ATM.

1.6 Anatomia patologica

Da un punto di vista istopatologico, le lesioni articolari riscontrabili nell'AIG sono simili a quelle dell'artrite reumatoide dell'adulto. Queste sono:

1. Esuberante iperplasia della membrana sinoviale, con formazione del cosiddetto "panno sinoviale" (Figura 12).
2. Infiltrazione della membrana sinoviale da parte di cellule infiammatorie, soprattutto linfociti T, ma anche linfociti B e plasmacellule, macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche, cellule NK (Figura 12).
3. Neutrofili accumulati nel liquido sinoviale.
4. Neoangiogenesi ed iperplasia endoteliale (Figura 12).
5. Erosione della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale. Nell'AIG però la distruzione articolare avviene più tardivamente rispetto a quanto accade nell'artrite reumatoide dell'adulto, tanto che spesso anche dopo anni di infiammazione cronica nei bambini non si riscontrano segni di danno permanente. Questo perché nel bambino lo spessore della cartilagine articolare è maggiore che nell'adulto e quindi deve verificarsi una distruzione cartilaginea molto importante prima che il processo erosivo coinvolga l'osso sottostante; inoltre le capacità riparative nel bambino sono maggiori che nell'adulto, a causa della presenza di una maggior vascolarizzazione [41].

Si era sempre creduto non esserci nessuna correlazione tra i sottogruppi dell'AIG (forma oligoarticolare, poliarticolare, sistemica) e le caratteristiche rilevate nelle biopsie sinoviali; invece, negli ultimi anni sono stati prodotti degli studi, due in particolare, che dimostrano la presenza di differenze istopatologiche significative tra le diverse forme di AIG [42] [43].

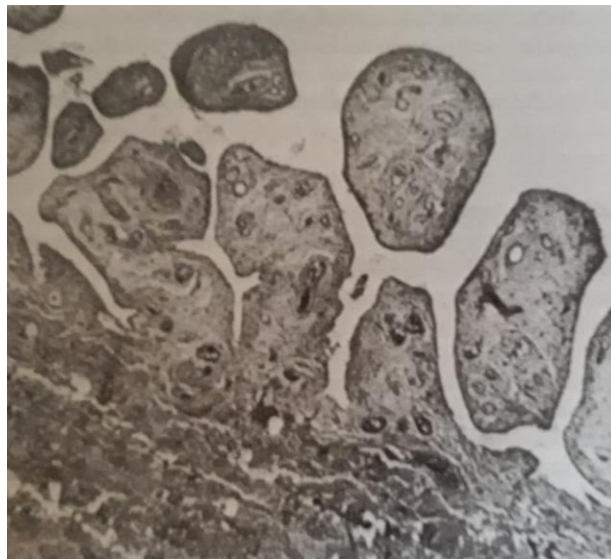


Figura 12. Tessuto sinoviale dell'articolazione del ginocchio in un ragazzo con AIG. Si può notare l'iperplasia della membrana sinoviale, l'infiltrazione da parte di cellule infiammatorie, l'edema e la neoangiogenesi.

1.7 Diagnosi

La diagnosi di AIG è una diagnosi clinica per esclusione [1]. In quest'ottica la storia clinica e l'esame obiettivo del paziente sono di fondamentale importanza, considerata l'assenza di esami che permetta di formulare una diagnosi certa. Infatti, non esistono esami di laboratorio diagnostici, che invece possono essere usati solo come supporto al sospetto clinico. Inoltre, le indagini di laboratorio possono risultare nella norma in pazienti con AIG. Gli esami radiologici (ecografia, RX, RMN) non sono molto importanti per il momento della diagnosi, quanto piuttosto nel decorso dell'AIG per valutare l'evoluzione della malattia e le sue possibili complicanze a carico dell'apparato muscoloscheletrico.

Al fine di ottenere una diagnosi certa è necessaria l'esclusione di altre forme di artrite, possibile tramite accurate indagini clinico-anamnestiche, laboratoristiche e di diagnostica per immagini. Si tratta di un passaggio essenziale e fondamentale; non a caso l'esclusione di altre cause di artrite

note è un criterio comune a tutte e tre le classificazioni per l'artrite giovanile. Un altro elemento comune a tutte le classificazioni è che per porre diagnosi di un qualsiasi sottotipo di AIG deve essere presente l'artrite. L'artrite è definita dalla presenza di tumefazione articolare oppure dalla presenza di due o più dei seguenti segni:

- limitazione dei movimenti,
- ipersensibilità o dolore in seguito al movimento,
- aumento della temperatura locale,
- eritema.

I sintomi iniziali di malattia possono essere sfumati, con segni di infiammazione di entità così lieve da non essere rilevabili all'esame obiettivo, oppure con le sole manifestazioni cliniche di rigidità mattutina e/o zoppia (nel caso in cui siano coinvolti gli arti inferiori) [1]. Alcune articolazioni (ovvero le coxo-femorali, le ATM e le piccole articolazioni della colonna vertebrale) quando sono coinvolte nel processo artritico non presentano tumefazione rilevabile ad un esame fisico e la clinica dell'artrite attiva nel loro caso si manifesta principalmente tramite dolore e limitazione funzionale.

L'esame obiettivo articolare del paziente deve comprendere:

1. la rilevazione di aumento di temperatura locale,
2. la presenza di tumefazione articolare,
3. la presenza di dolore o dolorabilità alla mobilizzazione attiva e/o passiva,
4. la valutazione del range di escursione articolare e dei movimenti effettuabili dal paziente.

È importante ricordare di non valutare solo l'articolazione interessata dal processo patologico, ma anche le articolazioni ad essa prossimali e distali, e in generale tutte le articolazioni, attraverso un esame obiettivo sistematico completo del paziente.

In seguito per identificare il sottotipo specifico di AIG ci si riferisce ai criteri diagnostici ILAR [17].

Esami di laboratorio

Non esiste alcun esame laboratoristico specifico per l'AIG [44], quindi nessuna indagine di laboratorio da sola permette di porre diagnosi di malattia. I test di laboratorio però possono essere comunque ugualmente utili per svariati motivi, ovvero: per convalidare il sospetto diagnostico derivante dalla clinica, per valutare la risposta al trattamento, per monitorare la potenziale tossicità dei farmaci e, a livello sperimentale, per studiare la malattia in modo da comprenderne meglio la patogenesi.

Gli esami di laboratorio più utili sono:

- 1) Emocromo completo
- 2) Indici di flogosi (VES e PCR)
- 3) Dosaggio delle immunoglobuline sieriche
- 4) Dosaggio degli autoanticorpi (ANA, FR, anti-CCP)
- 5) Analisi del liquido sinoviale
- 6) Valutazione del profilo genetico HLA, in particolare viene ricercato l'aplotipo HLAB27, legato strettamente a diverse patologie reumatiche: spondilite anchilosante giovanile, sacroileite, IBD e artrite reattiva [45].

Emocromo completo

Eventuali alterazioni ematologiche riflettono il grado di infiammazione. Le alterazioni osservabili sono:

- a. aumento del numero dei globuli bianchi,
- b. aumento delle piastrine,
- c. anemia microcitica (compatibile con anemia da flogosi cronica).

Indici di flogosi

L'aumento della VES e/o della PCR è un reperto frequente, anche se in molti pazienti questi valori risultano normali pur in corso di malattia. Anche

in questo caso le alterazioni rilevate riflettono l'entità dell'infiammazione. In particolare, nella forma sistemica si hanno generalmente aumenti importanti degli indici di flogosi, insieme a rilevanti aumenti anche della conta leucocitaria e piastrinica [1]. Nelle forme oligoarticolari invece gli indici di flogosi spesso sono normali.

Autoanticorpi

Anticorpi Anti-Nucleo (ANA)

Gli ANA sono autoanticorpi diretti contro antigeni nucleari non ancora identificati con precisione. Vengono valutati soprattutto all'esordio della malattia, momento in cui hanno un ruolo classificativo e non prognostico. Si hanno con più frequenza aumenti del titolo degli ANA nel sesso femminile e nelle forme oligo- e poli-articolari (40-85%), più raramente nelle forme sistemiche [1] [2]. La sieropositività ha massima prevalenza nei pazienti con anche uveite anteriore (65-80%), per cui si possono utilizzare gli ANA per individuare i pazienti con maggior rischio di sviluppare uveite, che saranno perciò sottoposti a controlli oculistici più frequenti [46] [47]. Secondo lo studio di Ravelli e altri, i pazienti ANA+, indipendentemente dal sottotipo di AIG cui appartengono, formano una sottopopolazione omogenea, con caratteristiche specifiche e diverse da quelle del gruppo di pazienti ANA-. In particolare, la positività degli ANA si associa a:

- esordio più precoce, quindi età alla diagnosi inferiore;
- maggior presenza del sesso femminile (maggior rapporto F:M);
- frequenza maggiore di iridociclite;
- frequenza maggiore di interessamento articolare asimmetrico;
- minor coinvolgimento delle articolazioni delle anche rispetto al gruppo ANA- [6].

Recentemente però questa tesi è stata rivalutata [48].

Infine, bisogna ricordare che gli ANA possono risultare positivi non solo nei pazienti con AIG, ma anche in bambini affetti da altre patologie autoimmuni o da disturbi muscolari non di natura reumatica; si tratta quindi di un esame

laboratoristico la cui positività non è specifica per l'AIG. Addirittura talvolta si riscontra positività agli ANA in bambini completamente sani: in questi casi, bambini con ANA+ in assenza di artrite o di altre condizioni infiammatorie e/o autoimmuni hanno un'eccellente prognosi, ovvero è molto probabile che non svilupperanno una malattia autoimmune nel futuro [49].

Fattore Reumatoide (FR)

Il Fattore Reumatoide è un autoanticorpo IgM che riconosce la porzione Fc delle IgG umane; è indicativo di malattia più aggressiva [1]. È presente con frequenza maggiore in pazienti con:

- forma poliarticolare della malattia (5-10%);
- esordio più tardivo (età all'esordio > 7 anni).

Anche questo esame laboratoristico non è specifico per AIG; può infatti risultare positivo anche in bambini completamente sani o affetti da altre patologie del tessuto connettivo, in particolare da Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

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

Gli anti-CCP sono autoanticorpi presenti soprattutto nel sottotipo poliarticolare FR+ (73% dei casi); sono molto meno presenti negli altri sottogruppi clinici (4% delle forme oligo persistenti, 19% delle oligo estese, 8% delle poliarticolari FR-, 13% delle forme sistemiche) [50].

Si tratta di autoanticorpi presenti anche nell'artrite reumatoide (AR) dell'adulto (come il FR) e come il FR sono indicativi di malattia più aggressiva.

Non sono stati presi in considerazione nei criteri ILAR né nelle loro successive revisioni perché all'epoca della loro stesura non erano ancora stati descritti. Quindi al momento i pazienti anti-CCP positivi ed FR negativi sono classificati come AIG poliarticolare FR- o AIG oligoarticolare, in base al numero di articolazioni coinvolte dalla malattia. Una parte della comunità scientifica vorrebbe che nelle prossime revisioni dei criteri ILAR si tenga maggiormente conto del profilo sierologico (FR e anti-CCP) e meno del

numero di articolazioni coinvolte per la suddivisione in sottogruppi dell'AIG. In questo modo, sia i pazienti FR+ che quelli anti-CCP+ sarebbero compresi nella stessa categoria (AIG FR+), indipendentemente dal grado di interessamento articolare (oligo o poli articolare) [5].

Anche questi autoanticorpi risultano positivi in un certo numero di bambini sani, in questo caso nel 2% dei soggetti sani.

Analisi del liquido sinoviale

Un esame da svolgere sempre in caso di artrite acuta di incerta natura è l'artrocentesi con analisi e coltura del liquido sinoviale. Il liquido estratto dalle articolazioni colpite da AIG presenta spesso le caratteristiche del liquido sinoviale di tipo infiammatorio (riassunte nella Tabella VI) [51], ovvero:

- liquido torbido e con viscosità ridotta (per la degradazione parziale dell'acido ialuronico);
- conta leucocitaria aumentata, con prevalenza di neutrofili [51] [52], ma non direttamente correlata alla gravità dell'artrite;
- possibilità di avere livelli di glucosio e di proteine del complemento ridotti.

Non ci sono differenze tra i diversi sottotipi di AIG all'analisi standard del liquido sinoviale.

Tabella VI. Confronto tra liquido sinoviale normale e liquido sinoviale in un'articolazione affetta da artrite cronica

	Artrite cronica	Liquido normale
Aspetto macroscopico	Giallo torbido Viscosità ↓	Giallo trasparente Viscoso
WBC/mm³	Sempre 2.000; generalmente 15.000-20.000; talvolta fino a 100000	< 200
% PMN neutrofili	75	< 25
Esame colturale	Negativo	Negativo
Complemento	Normale o ↓	Normale

Imaging

Le tecniche di imaging (principalmente ecografia, RX e RMN), come già accennato, non sono tanto importanti per la diagnosi, quanto durante il decorso dell'AIG per valutare il decorso della malattia e le conseguenti eventuali complicanze a carico dell'apparato muscoloscheletrico. Non esistono nemmeno protocolli standardizzati di monitoraggio radiologico per l'AIG (a differenza di quanto avviene per l'AR nell'adulto) [53]; quindi si decide se ricorrere o meno alle tecniche di imaging in base allo stato clinico del paziente.

L'utilità della radiografia è quella di escludere altre cause note di artrite e di identificare le complicanze tardive della malattia (ovvero, accelerata maturazione ossea e precoce fusione delle cartilagini di accrescimento, dismetria degli arti, erosioni ossee).

Nelle fasi iniziali della malattia l'RX può risultare normale oppure può presentare alterazioni precoci, che sono in ogni caso aspecifiche (ad esempio edema dei tessuti molli circostanti e osteoporosi periarticolare).

Nelle fasi più avanzate possono evidenziarsi:

- osteopenia diffusa,
- erosione cartilaginea e dell'osso subcondrale,

- neoapposizione di tessuto osseo periostale in corrispondenza della rima articolare (che esita nel rimodellamento e nell'allargamento delle epifisi),
- riduzione dello spazio articolare fino all'anchilosi,
- mal-allineamento articolare.

La RMN, con o senza mezzo di contrasto (in questo caso il gadolino) è un'ottima metodica di imaging nell'AIG, poiché offre un'immagine con ottima risoluzione sia del tessuto osseo che dei tessuti molli [41]. In questo modo consente di visualizzare dettagliatamente le diverse strutture articolari (membrana sinoviale, cartilagine articolare, cartilagine di accrescimento, corticale ossea, midollo osseo, tessuti molli circostanti). Inoltre la RMN è più sensibile alle alterazioni precoci dell'RX. È due volte più sensibile sia de RX che dell'ecografia nel rilevare erosioni ossee [54] e il coinvolgimento dell'articolazione sacroiliaca (sacroileite) [55]. La RMN con mezzo di contrasto è la tecnica di imaging più sensibile per individuare sinovite [56]: infatti la sinovia infiammata ipercapta il gadolino, a differenza di una sinovia normale o fibrotica (ispessita, ma non infiammata) (Figura 13).

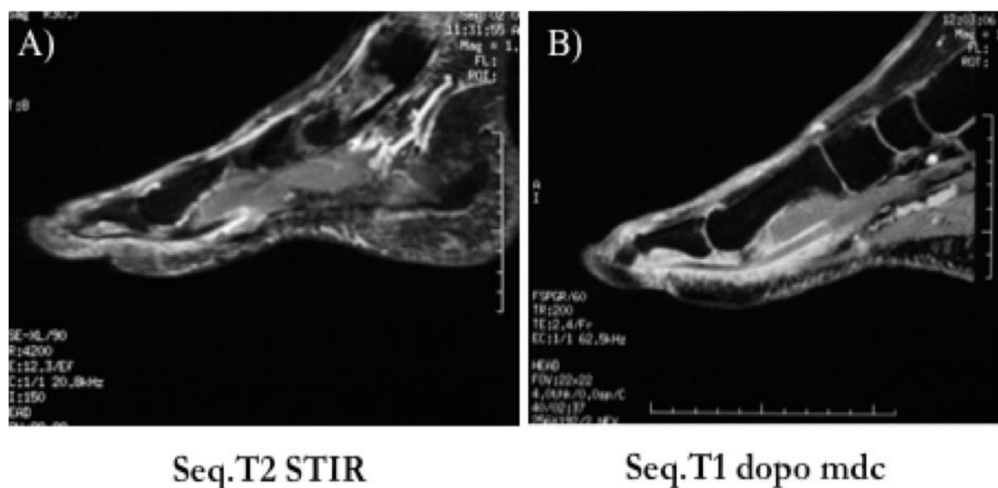


Figura 13. Sequenza sagittale STIR T2 (A): distensione della guaina tendinea del flessore del I dito del piede. Sequenza sagittale T1 dopo mdc (B): guaina tendinea fortemente impregnata. Le alterazioni hanno significato di infiammazione attiva (tenosinovite).

Infine, la RMN è l'unica metodica capace di rilevare l'edema osseo (Figura 14) [56] [57] e ciò è particolarmente importante perché nell'artrite reumatoide dell'adulto l'edema osseo è predittivo di erosione ossea futura; di conseguenza, anche nell'AIG si ritiene l'edema osseo un'alterazione pre-erosiva e pertanto anche un indicatore del bisogno di iniziare al più presto un trattamento per prevenire i danni ossei futuri.

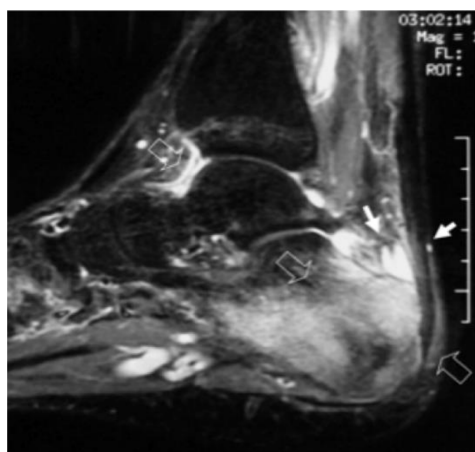


Figura 14. Sequenza sagittale STIR T2, in cui si nota: ispessimento del tendine di Achille (freccia piena), rimaneggiamento strutturale del calcagno sia all'inserzione dello stesso che in maniera diffusa sul corpo (freccia vuota), distensione della borsa retrocalcaneare profonda (freccia piena) e della capsula articolare tibio-astragalica (freccia vuota). Tali alterazioni rilevano edema osseo, versamento ed infiammazione.

L'ecografia permette di valutare bene:

- la presenza di versamento articolare,
- l'ipertrofia sinoviale,
- l'erosione ossea e cartilaginea,
- la patologia tendinea (tenosinovite).

L'ecografia è più sensibile dell'RX per individuare l'ipertrofia sinoviale e il versamento articolare, ed è utile soprattutto per la valutazione delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi [58] [59]. Infine, l'ecografia è utilizzata

come guida in corso di artrocentesi (per facilitare l'aspirazione di liquido sinoviale e l'iniezione di corticosteroidi) e durante le biopsie percutanee.

Biopsia sinoviale

La biopsia sinoviale è una tecnica invasiva, che pertanto va utilizzata solo nei casi in cui la diagnosi rimanga dubbia anche dopo gli esami di laboratorio, l'imaging e l'analisi del liquido sinoviale.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale delle artriti è molto ampia: infatti esistono più di 100 malattie aventi come possibili manifestazioni artrite o artralgie (solo dolore articolare, senza infiammazione) [60]. Pertanto, prima di formulare una diagnosi di AIG, bisogna escludere quante più altre possibili eziologie della patologia articolare, attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo ed eventualmente esami di laboratorio e di imaging.

Gli elementi anamnestici più importanti per indirizzare la diagnosi sono:

1. la modalità d'esordio (acuto, subacuto o cronico),
2. il numero di articolazioni coinvolte (interessamento monoarticolare o poliarticolare),
3. la presenza o l'assenza di sintomi sistemici, come la febbre [434].

Le principali diagnosi possibili che vanno considerate nella diagnosi differenziale dell'AIG sono riassunte nella Tabella VII [1].

Tabella VII. Diagnosi differenziale di artrite nel bambino

Artriti infezione-correlate	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

L'artrite può essere una manifestazione di molte patologie infiammatorie e/o autoimmuni dell'infanzia; tra le tante che entrano in diagnosi differenziale con l'AIG, ne saranno ora analizzate alcune, le più rilevanti ed interessanti.

Il *LES (Lupus Eritematoso Sistemico)* è una patologia infiammatoria autoimmune con interessamento multiorgano. L'artrite compare nel 75% dei pazienti affetti [44], è spesso poliarticolare ed è caratterizzata da dolore articolare sproporzionato rispetto all'obiettività.

Nell'infanzia anche le *Sindromi vasculitiche* possono presentarsi con la manifestazione clinica dell'artrite; tra le tante ricordiamo la Porpora di Henoch-Schonlein, che è la più frequente vasculite dell'età pediatrica (incidenza di 1 su 100.000 bambini all'anno) [61].

Una *Malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI)* può manifestarsi, oltre che con la sintomatologia gastrointestinale, con oligoartrite, di norma localizzata agli arti inferiori.

L'*Artrite psoriasica* può esordire come limitato interessamento articolare (spesso nelle piccole articolazioni delle mani e dei piedi) anni prima dell'insorgenza delle manifestazioni cutanee.

L'*Artrite settica* si caratterizza per un esordio febbrile acuto con indici di flogosi elevati e innalzamento della conta neutrofila, associato alla presenza di un'articolazione dolente, eritematosa e molto calda. Le articolazioni colpite con maggiore frequenza sono ginocchia, caviglie, anche e gomiti. È importante ricordare sempre di inserire l'artrite settica nel processo di diagnosi differenziale, in modo che possa essere diagnosticata od esclusa il prima possibile; infatti un ritardo diagnostico di questa patologia in assenza di trattamento è associato ad una prognosi molto severa. Per indirizzare la diagnosi l'esame di scelta è l'artrocentesi con esame microbiologico o con ricerca di antigeni specifici nel liquido aspirato. Nel caso dell'artrite settica l'analisi del liquido sinoviale mostrerà globuli bianchi $> 50.000/\text{mm}^3$ (soprattutto neutrofili) [62] e glucosio ridotto.

La *Febbre reumatica acuta (ARF)* si verifica dopo una faringite non trattata provocata da Streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEA) [63]. Per poter fare diagnosi bisogna che siano presenti almeno 2 criteri maggiori di Jones oppure 1 criterio maggiore e 2 criteri minori, in aggiunta alla conferma di una recente infezione streptococcica, che si verifica se c'è positività al

tampone faringeo o aumento del titolo antistreptolisinico (ASLO); i criteri per la diagnosi di ARF sono riportati nella Tabella VIII.

L'artrite è la sintomatologia più comune della febbre reumatica acuta, ma anche la meno specifica; di solito compare 2-3 settimane dopo l'infezione streptococcica e si manifesta come poliartrite migrante.

Tabella VIII. Criteri di Jones per la diagnosi di Febbre Reumatica Acuta

Criteri Maggiori	Criteri Minori
A. Cardite	a. Febbre
B. Poliartrite migrante	b. Artralgie
C. Eritema marginato	c. Aumento degli indici di flogosi (VES, PCR)
D. Noduli sottocutanei	d. Allungamento intervallo PR all'ECG
E. Corea (movimenti anomali involontari)	

La *Malattia di Lyme* è provocata dall'infezione da *Borrelia Burgdorferi*, che si trasmette attraverso il morso di una zecca infetta (tick-borne disease). Si manifesta con artrite o artralgie migranti in fino al 60% dei pazienti [64]. Dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale nel caso di bambini residenti in zone endemiche per le zecche o che vi siano stati in viaggio. Per confermare la diagnosi si utilizzano test sierologici (ELISA o Western Blot).

Le *Artriti post-infettive* o *Artriti reattive* sono artriti (in apparenza) sterili con patogenesi immunomediata; insorgono successivamente ad un'infezione non-articolare che di norma precede di 1-3 settimane la manifestazione articolare e che spesso si localizza al tratto respiratorio o gastroenterico. La classica manifestazione dell'artrite reattiva è la triade di Reiter: artrite, congiuntivite e uretrite, tre infiammazioni raramente presenti tutte contemporaneamente. L'artrite reattiva è una causa relativamente comune di artrite nel bambino. In questo caso per indirizzare la diagnosi è fondamentale il dato anamnestico, che deve riportare un'infezione recente. Un esempio di artrite reattiva è l'artrite post-streptococcica:

un'inflammation articolare successiva ad una faringite streptococcica che però non soddisfa ulteriori criteri maggiori o minori di Jones e che quindi non consente di fare diagnosi di ARF.

Un altro gruppo di patologie da ricordare perché possono mimare un'artrite cronica è quello delle *patologie tumorali*, tra cui *leucemie e linfomi, tumori ossei (sia benigni che maligni), neuroblastoma e sarcomi* [65]. La leucemia può rendersi sintomatica con dolore e versamento articolare ancora prima che sia possibile rilevare i blasti nel sangue, rendendo così la diagnosi particolarmente insidiosa [66]. Il dolore articolare o osseo deriva dall'infiltrazione neoplastica di osso, sinovia o midollo osseo, quest'ultimo con maggior frequenza. Elementi che possono indirizzare verso la diagnosi di una possibile neoplasia maligna sono: un dolore tale da provocare risvegli notturni e la presenza di citopenia [1]. Un tumore in particolare che può mimare un'artrite monoarticolare (o più raramente anche una malattia multifocale) è la *Sinovite villonodulare pigmentosa (PVNS)*, un tumore benigno della sinovia, che in alcuni casi può provocare versamento intrarticolare e lieve dolore [67] [68]. Per la diagnosi della PVNS è necessario effettuare una biopsia sinoviale; il trattamento poi è chirurgico, tramite exeresi.

I *dolori di crescita* sono un'affezione molto comune (coinvolgono fino al 20% dei bambini [69]) e vanno sospettati in pazienti nell'età scolastica, tra i 4 e i 12 anni, che lamentano dolori serali agli arti inferiori, con esami negativi e assenza di sintomatologia al mattino [1].

Emoglobinopatie, come la sferocitosi ereditaria, possono provocare tumefazione e dolore articolare in seguito ad ischemia localizzata; allo stesso modo *coagulopatie*, come l'emofilia, possono produrre la stessa sintomatologia in conseguenza alla formazione di ematomi.

Infine esistono anche *Artriti da corpo estraneo*, provocate appunto da corpi estranei come schegge di legno o spine, che possono migrare dalla cute all'interno di un'articolazione inducendovi lo sviluppo di artrite cronica; questo processo avviene in genere nell'arco di alcuni mesi.

1.8 Trattamento

L'approccio diagnostico-terapeutico corretto nel caso dell'AIG è multidisciplinare. Infatti, la presa in carico corretta di bambini e ragazzi affetti da artrite cronica è complessa e comprende diversi elementi: la diagnosi precoce, un tempestivo indirizzamento del paziente verso un'equipe di pediatri esperti in reumatologia pediatrica, l'inserimento del paziente in un programma di follow-up reumatologico ed oftalmologico, il monitoraggio degli eventuali effetti collaterali dei farmaci, indicazioni nutrizionali quando necessarie (ci si riferisce ad una dieta adeguata e soprattutto all'integrazione di calcio e vitamina D), terapie fisiche, in caso di bisogno un adeguato supporto psicologico sia per il paziente che per i care-givers [2]. Inoltre ha notevole importanza una stretta collaborazione tra la reumatologia pediatrica e la reumatologia dell'adulto al momento del passaggio della presa in carico del paziente che si verifica quando questo raggiunge la maggior età [7]. La transizione dalla pediatria alla reumatologia dell'adulto, infatti, è un momento critico per i pazienti, tanto che nel 50% dei casi non avviene con successo ed il paziente così rischia il riacutizzarsi della malattia, l'insorgenza di complicanze ed altri eventi sfavorevoli per la sua prognosi [70].

Gli obiettivi del trattamento dell'AIG sono vari:

1. controllare il dolore;
2. ridurre l'infiammazione;
3. prevenire o arrestare il danno articolare;
4. realizzare e mantenere la remissione della malattia;
5. permettere al paziente una crescita e uno sviluppo normali [1].

È fondamentale ricordare che iniziare precocemente una terapia sufficientemente aggressiva consente di evitare la progressione della malattia e di indurre la remissione [71]. Per questo motivo una diagnosi più precoce possibile è essenziale. Inoltre, più velocemente si raggiunge un buon controllo dell'infiammazione, meno sarà probabile che si sviluppino danni permanenti.

Dato il quadro complesso di bisogni dei pazienti, tutti i bambini affetti da AIG necessitano di un piano di trattamento individualizzato, che venga calibrato sulla base delle caratteristiche specifiche della malattia in quel soggetto specifico, ovvero: il sottotipo della malattia, la sua gravità, la presenza o meno di indici di prognosi sfavorevoli e la pregressa risposta ai farmaci.

Il trattamento farmacologico dovrebbe proseguire finché la malattia persiste e andrebbe interrotto solo dopo una completa e prolungata remissione della patologia.

Si analizzano ora i principali trattamenti in uso per l'AIG.

Terapia farmacologica

FANS (Naprossene, Ibuprofene, Indometacina, etc)

I FANS rappresentano il tradizionale primo approccio all'AIG, eppure solo 1/3 dei pazienti risponde adeguatamente al trattamento con i soli FANS [72]; i restanti 2/3 (che comprendono soprattutto le forme poliarticolari e sistemiche) richiedono una terapia addizionale. Prima di modificare la terapia in atto bisogna però attendere per un periodo di tempo adeguato al tempo medio di risposta ai FANS, che si ricorda essere variabile tra le 2 e le 12 settimane [73].

Iniezione intra-articolare di corticosteroidi

Nel caso in cui l'artrite interessasse solo una o poche articolazioni un'opzione terapeutica molto valida è la l'infiltrazione locale con cortisonici a lungo rilascio. I farmaci impiegati abitualmente in tal senso sono il Triamcinolone Hexacetonide (TH, nome commerciale Lederlon) e il Triamcinolone Acetonide (TA, nome commerciale Kenacort), due preparati a lunga durata d'azione che consentono un controllo dell'infiammazione prolungato fino ad alcuni mesi. Il TH è più efficace del TA (sia nel breve che nel lungo termine) anche quando utilizzato ad un dosaggio inferiore; per questo dovrebbe essere sempre lo steroide di prima scelta per il trattamento intra-articolare dell'AIG [74] [75].

Le infiltrazioni sono state dimostrate essere una terapia efficace e sicura [76] [77]; infatti il farmaco, iniettato localmente, agisce nella sede specifica dell'infiammazione e viene assorbito in circolo molto poco, per cui ha effetti sull'organismo praticamente nulli. Il principale effetto indesiderato di questo trattamento consiste nella formazione di un'area di atrofia sottocutanea in sede di iniezione.

Corticosteroidi per via orale

Per brevi periodi si possono utilizzare cortisonici per via sistemica, in alcuni casi specifici:

1. per ottenere un rapido controllo della malattia nel caso di artriti severe non responsive ai FANS;
2. se presenti complicanze (come la compromissione cardiaca nelle forme sistemiche);
3. come terapia di copertura in attesa della risposta terapeutica di un DMARD;
4. per il controllo dell'uveite.

L'uso di steroidi per lunghi periodi andrebbe limitato solo ai casi di artrite severa o diffusa o accompagnata a sintomi sistemici, e non responsiva ad altri trattamenti. Questo perché i corticosteroidi nel lungo periodo producono importanti effetti indesiderati, tra cui la sindrome di Cushing, ritardi della crescita ed osteopenia.

Inoltre bisogna ricordare che gli steroidi non prevengono la distruzione articolare [1], né sono in grado di modificare la storia naturale della malattia [3].

Oggigiorno l'uso di cortisonici per via sistemica può essere spesso evitato, grazie all'utilizzo sempre più diffuso dei DMARDs.

I cortisonici più spesso impiegati sono il Prednisone e il Metilprednisolone.

DMARDs

I DMARDs sono farmaci di fondo immunomodulanti (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), chiamati così perché agiscono modulando la

reazione autoimmune. Sono farmaci cui spesso bisogna ricorrere trattare efficacemente la patologia.

Il più utilizzato tra questi è il Methotrexate (MTX), che il farmaco più datato, ma anche il meno tossico e la cui efficacia è ormai ampiamente dimostrata [78] [79]. Il MTX viene somministrato per via orale o intramuscolare, di norma una volta alla settimana; la via muscolare si preferisce in pazienti che richiedono alti dosaggi del farmaco o in quelli che hanno sviluppato intolleranza (nausea e/o vomito) alla formulazione orale. Gli effetti collaterali comprendono: disturbi gastrointestinali ed epatotossicità con transitorio aumento delle transaminasi, che comunemente alla riduzione della dose si normalizzano velocemente. A causa della tossicità del MTX i bambini che lo assumono devono eseguire regolarmente (almeno ogni 2-3 mesi) un emocromo completo e un dosaggio delle transaminasi. Per contenere gli effetti indesiderati del farmaco si utilizza poi l'acido folico, da somministrarsi il giorno successivo a quello in cui si assume il MTX, poiché l'acido folico riduce notevolmente questi effetti indesiderati. Nei casi in cui la terapia con MTX fallisce, si deve aggiungere (o passare ad) un DMARD biologico.

Tra gli altri DMARDs ricordiamo:

1. Cloroquina e Idrossicloroquina (farmaci antimalarici)
2. Sulfasalazina
3. Azatioprina
4. Ciclosporina
5. Leflunomide.

Farmaci biologici

I farmaci biologici sono i farmaci più recenti ed innovativi, molecole con azione terapeutica prodotte in laboratorio utilizzando tecniche di ingegneria molecolare. Questi farmaci hanno dimostrato di avere una capacità eccellente di controllare la malattia e sono un'opzione terapeutica di primaria importanza per i pazienti che non ottengono benefici dalle terapie di prima linea. Infatti, i farmaci biologici vengono utilizzati assieme ai DMARDs (in particolare col MTX) se il solo trattamento con uno o più

DMARDs non si è rivelato efficace o se ha provocato effetti indesiderati non sostenibili; inoltre possono essere usati anche in monoterapia per pazienti che non possono assumere o sono intolleranti al MTX o ad altri DMARDs [80] [81]. Altri fattori che condizionano la scelta del momento in cui iniziare la somministrazione di un farmaco biologico sono: il numero di articolazioni con limitazione dei movimenti e il sottogruppo di AIG [82]. Sono molto efficaci perché agiscono combinandosi con sostanze infiammatorie prodotte dalla malattia ed inattivandole.

Vengono somministrati per via sottocutanea o per via 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 indesiderato principale di tali farmaci è l'immunosoppressione, con conseguente aumento del rischio di infezioni, di riattivazione del micobatterio tubercolare e 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 [83].

Inoltre, se un paziente sta eseguendo una terapia immunosoppressiva di qualsiasi tipo (assumendo corticosteroidi, MTX o farmaci biologici) deve rimandare le vaccinazioni che usano microrganismi vivi attenuati (ad esempio l'antimorbillo, l'antiparotite, l'antirosolia), per il potenziale rischio di diffusione dell'infezione. Le vaccinazioni che non contengono microrganismi vivi invece possono essere eseguite; in questo caso l'unico

rischio è la possibile inefficacia della vaccinazione, sempre a causa dall'immunosoppressione.

Terapie fisiche

Le terapie fisiche sono terapie che utilizzano mezzi fisici e nel trattamento dell'AIG hanno un ruolo rilevante almeno quanto la terapia farmacologica.

Termoterapia

La termoterapia consiste nel trattamento delle articolazioni interessate sfruttando il freddo ed il caldo. Il freddo viene utilizzato sotto forma di impacchi di ghiaccio ed impiegato nella fase acuta dell'infiammazione per il suo effetto antidolorifico ed antiinfiammatorio. Impacchi caldo-umidi o bagni in acqua calda (temperatura di 38°) sono invece sfruttati per il loro effetto decontratturante ed analgesico, quindi vengono utilizzati per ridurre eventuali contratture muscolari o per ridurre il dolore articolare. Bisogna però valutare con attenzione se e quanto calore impiegare nel trattamento di un'articolazione infiammata, perché il caldo potrebbe peggiorare la flogosi.

Idrokinesiterapia

L'idrokinesiterapia, o la riabilitazione in acqua, permette di effettuare movimenti in scarico articolare, evitando così sollecitazione meccaniche che potrebbero avere un effetto dannoso.

Ortesi

Le ortesi sono dispositivi esoscheletrici aventi funzione antalgica, di protezione e di limitazione del ROM (Range Of Movement). Sono apparecchiature ampiamente utilizzate nella terapia dell'AIG, soprattutto i tutori (o docce di posizione) per polsi e ginocchia. Si tratta di dispositivi personalizzati, ovvero costruiti su misura per adattarsi alle necessità del paziente; vanno indossati di notte (di giorno solo in alcuni casi selezionati) perché durante il sonno si verifica un rilassamento muscolare maggiore e

perché così facendo non si ostacola lo svolgimento delle attività quotidiane del bambino.

Terapia chirurgica

Il trattamento chirurgico non è una terapia di prima linea ed è limitato a pochi pazienti (in cui svolge però un ruolo molto importante); si tratta in ogni caso di un approccio complementare e non alternativo alle altre modalità di trattamento.

Le operazioni eseguite in pazienti con AIG sono di vario tipo, dagli interventi di prevenzione o correzione di deformità articolari (quali osteotomie, emiepifisiodesi e sostituzioni di protesi) ad interventi sulle parti molli (quali capsulotomie e tenotomie).

Tra i trattamenti chirurgici è compresa anche la sinoviectomia per via artroscopica, una procedura sicura ma poco efficace. Infatti, pur essendo utile per dare sollievo temporaneo ai pazienti con manifestazioni cliniche refrattarie alla terapia farmacologica (come dolore articolare persistente e limitazione dei movimenti provocata dall'ipertrofia sinoviale), correla con frequenti recidive. Uno studio del 2006 (di Toledo et al.) [84] 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) [85] documenta una percentuale di recidiva post-sinoviectomia che va dal 67% (forme oligoarticolari) al 100% (artrite psoriasica).

Fattori prognostici che correlano con una buona risposta alla sinoviectomia sono:

1. indici di flogosi normali,
2. interessamento monoarticolare,
3. breve durata di malattia [86].

Terapia dell'uveite anteriore

Il trattamento dell'uveite richiede un intervento multidisciplinare da parte di oculista e reumatologo [1].

Inizialmente vengono impiegati midriatici e corticosteroidi per uso topico, sistemico o tramite iniezione perioculare. Nel caso di inadeguato controllo della malattia bisogna introdurre precocemente i DMARDs (MTX e farmaci biologici), che sono particolarmente efficaci nel trattamento dell'uveite grave e che vengono quindi utilizzati indurre la malattia in remissione riducendo al contempo l'esposizione del paziente agli steroidi[87].

1.9 Prognosi

Il decorso dell'AIG non trattata non si è probabilmente modificato dal secolo scorso, mentre fortunatamente la prognosi della malattia trattata precocemente è notevolmente migliorata negli ultimi 20 anni, grazie all'avvento dei farmaci biologici che hanno cambiato il decorso dell'AIG. Studi sull'andamento della patologia in epoca pre-biologici hanno rilevato che fino al 50% dei soggetti affetti presentavano malattia attiva persistente fino all'età adulta, spesso correlata ad importanti limitazioni della funzionalità fisica [1]. Oggigiorno invece nella maggior parte dei casi l'AIG, dopo un numero di anni variabile, entra in remissione. Tuttavia uno studio del 2016 (di Selvaag ed altri) [88] rileva che a 30 anni dall'esordio il 41% dei pazienti è ancora in remissione clinica on-medication; dunque spesso nei pazienti si verifica sì la remissione della malattia, ma questa continua a dipendere dalla terapia somministrata.

In ogni caso non esistono metodi per prevedere con certezza a priori né l'outcome né la durata della malattia.

Per stabilire l'outcome di malattia si possono usare diverse modalità; una di queste è rappresentata dai Criteri di Wallace [89], che definiscono:

- a. *Clinical Remission* (CR): inattività di malattia in assenza di trattamento (sia anti-artrite che anti-uveite) per 12 mesi continuativi;

b. *Clinical Remission on Medication* (CRM): inattività di malattia per 6 mesi continuativi, ma terapia ancora in atto;

c. *Active* (A): malattia attiva con la presenza di segni di artrite.

Inoltre, sebbene il decorso dell'AIG sia imprevedibile in ogni diverso paziente, sulla base della forma della malattia si possono dedurre alcune generalizzazioni [1].

I bambini con malattia oligoarticolare-persistente sono quelli con decorso più benigno e la maggior parte di essi arriva alla remissione clinica.

I soggetti con AIG oligoarticolare-estesa, invece, vedono la malattia espandersi e coinvolgere altre articolazioni in seguito alla diagnosi e presentano quindi una prognosi più sfavorevole, simile a quella dei pazienti con AIG poliarticolare o sistemica.

Le forme poliarticolari e sistemiche presentano artrite attiva per un tempo più lungo e richiedono una terapia aggressiva precoce.

Nello specifico, le forme poliarticolari sono quelle con prognosi peggiore, per cui si può affermare che l'esordio poliarticolare sia il primo fattore prognostico negativo nell'AIG [48].

In uno studio del 2002 di Oen et al. [90] le probabilità di remissione completa riscontrate a 10 anni dalla diagnosi sono le seguenti:

- 47% (forma oligoarticolare)
- 37% (forma sistemica)
- 23% (forma poliarticolare FR-)
- 6% (forma poliarticolare FR+).

Questi valori trovano corrispondenza in quelli individuati da Fantini et al. in uno studio di coorte del 2003, che riporta l'insorgenza di remissione completa nel:

- 45% dei pazienti con AIG nella forma oligoarticolare
- 42% dei pazienti con forma sistemica
- 21% dei pazienti con forma poliarticolare.

Complessivamente solo 1/3 dei bambini è in remissione completa a 10 anni dalla diagnosi [91]. Uno studio del 2011 (Nordal et al.) riporta una

percentuale superiore, pari al 42,4%, ma anche in questo caso la maggior parte dei pazienti presenta malattia attiva (48,7%) o CRM (8,9%) [92].

E nonostante le differenze in termini di outcome tra le diverse forme di AIG, anche all'interno di ciascun sottogruppo la prognosi risulta estremamente variabile. Per questo nel tempo sono stati individuati e analizzati ulteriori fattori prognostici negativi, predittivi di maggior severità e/o maggior durata di malattia. Tra questi ci sono:

1. esordio precoce,
2. elevazione degli indici di flogosi,
3. sieropositività per FR o per anticorpi anti-CCP,
4. interessamento di anca o polso o mano,
5. ritardo o non adeguatezza del trattamento.

Tuttavia un recente lavoro di review della letteratura su questo argomento [48] ha dimostrato come in realtà gli attuali parametri utilizzati come fattori prognostici siano insufficienti e non posseggano il valore predittivo che si attribuisce loro. In particolare, è risultato come i fattori demografici e laboratoristici (compresi gli ANA) abbiano una variabilità troppo ampia, mentre parametri come la sede di malattia all'esordio, il numero di articolazioni interessate all'esordio, il ritardo diagnostico e il coinvolgimento articolare simmetrico sono stati analizzati in un numero troppo ridotto di studi per poterli considerare fattori predittivi validi.

Ci sono altri parametri con potenziale prognostico, tra cui parametri immunologici (ad esempio i livelli di citochine), genetici (come l'aplotipo HLA) e i risultati delle indagini di imaging; tutti questi però hanno difficoltà tecniche ad essere studiati, per cui non sono ancora stati analizzati per finalità prognostiche.

I pazienti affetti da AIG in forma oligoarticolare (specialmente i soggetti di sesso femminile con ANA+ e con età all'esordio < 6 anni) presentano un rischio maggiore di sviluppare uveite cronica.

L'uveite anteriore persistente non controllata può causare molte complicanze oculari, fino ad evolvere in cecità. In questo caso la prognosi

migliora se si fa una diagnosi precoce e si utilizza una terapia più aggressiva sin dall'esordio.

È doveroso però ricordare che, nonostante i grandi miglioramenti nella conoscenza della patogenesi della malattia e nell'efficacia delle terapie a disposizione, l'AIG rimane tutt'ora una causa importante di dolore cronico, disabilità e disagio psico-sociale.

L'AIG infatti può avere un impatto psicologico importante sia sul bambino che sulla sua famiglia e ciò non deve essere sottovalutato. Diversi studi hanno dimostrato che i bambini affetti da AIG, rispetto ai controlli, hanno maggior difficoltà di socializzazione e di adattamento nelle varie fasi della vita, un'incidenza maggiore di disturbi d'ansia e dell'umore (come la depressione) [93], un maggior numero di assenze scolastiche e un maggior tasso di disoccupazione. Le conseguenze psicosociali della malattia, quindi, possono protrarsi ed interessare anche la vita adulta dei pazienti, avendo un impatto negativo sulla loro qualità di vita.

Tra gli aspetti della vita quotidiana che possono essere intaccati dalla malattia c'è il praticare un'attività sportiva; infatti, uno degli obiettivi della terapia per l'AIG è permettere ai bambini di condurre una vita quanto più normale possibile e ciò comprende anche far sì che essi possano praticare uno sport. Certo lo stress meccanico conseguente allo sforzo fisico non è benefico per un'articolazione infiammata, ma il lieve danno articolare che può verificarsi è minore del danno psicologico che sarebbe causato dal divieto di praticare sport, cosa che farebbe sentire il bambino diverso rispetto ai suoi coetanei. Inoltre è anche vero che il movimento articolare e le attività di carico sono fondamentali per il mantenimento della forza ossea e della capacità di movimento [83], per cui un'attività fisica moderata ha nel complesso effetti positivi e va incoraggiata. Si tende, quindi, a lasciare che i pazienti pratichino lo sport che desiderano, confidando che si fermino in caso di dolore articolare; è comunque preferibile incoraggiare la pratica di sport in cui lo stress meccanico sia minimo, come nuoto e ciclismo.

2. AIG OLIGOARTICOLARE

2.1 Definizione

L'Artrite Idiopatica Giovanile Oligoarticolare è il sottotipo più frequente di AIG ed è una condizione specificamente pediatrica. 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 (per l'appunto oligoarticolare significa poche articolazioni interessate) [17].

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, ed estesa, quando dopo i primi 6 mesi le articolazioni coinvolte diventano più di 4.

I criteri classificativi dell'oligo-AIG sono riassunti nella Tabella IX.

Tabella IX. 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

2.2 Manifestazioni Cliniche

L'Oligo-AIG colpisce soprattutto le grandi articolazioni degli arti inferiori (come ginocchia e caviglie), meno frequentemente sono interessate le articolazioni degli arti superiori, ma possono essere coinvolte anche le piccole articolazioni di mani e piedi (6% dei casi).

All'esordio sono interessate le ginocchia nel 89% dei casi, le caviglie nel 36%, le articolazioni di gomiti, polsi, anche o le ATM in una percentuale molto minore (3%) [2].

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 [94] [95].

In circa la metà delle AIG oligoarticolari (e nel 20% delle AIG in generale) l'esordio è monoarticolare [44], ovvero inizialmente è colpita una sola articolazione, che spesso è il ginocchio. Raramente però la malattia resta

confinata ad una sola articolazione, evolvendo nella maggior parte dei casi in una forma oligo- o poli-articolare [95]. Nelle forme che si mantengono monoarticolari l'articolazione più colpita è ancora il ginocchio (70% dei pazienti) [96] [97] [98], seguita nuovamente dalla caviglia. Sono rare, per quanto comunque possibili, forme di AIG monoarticolari in cui la sede coinvolta non è né il ginocchio né la caviglia; nello studio di Lepore ed al. del 2017 [99] sono riportati 4 casi di AIG monoarticolare severa coinvolgente il gomito, il polso e l'anca, con importante distruzione cartilaginea ed ossea.

Sono molto pochi gli studi in letteratura che si interessano alla forma monoarticolare dell'AIG. Uno di questi è uno studio del 1965 (di Bywaters e Ansell) [97] che esamina 33 pazienti con diagnosi di AIG monoarticolare. Tra questi l'articolazione più spesso coinvolta risulta nuovamente il ginocchio (23/33), seguita dalla caviglia (5/33) e solo occasionalmente da altre sedi, quali polso e dita dei piedi. Dopo 15 anni di follow-up, in 14 casi su 33 la malattia era rimasta monoarticolare, mentre nei restanti 19 soggetti c'era stata un'evoluzione in una forma oligo- o poli-articolare. Le forme rimaste monoarticolari erano quelle con prognosi migliore (10 casi su 14 in CR), seguite dalle oligoarticolari (CR in 3 casi su 7) e dalle poliarticolari, in cui su 12 pazienti nessuno risultava in remissione clinica (0/12). Invece non sono state rilevate differenze significative tra i tre gruppi per quanto riguarda la frequenza dell'uveite, che diagnosticata:

- nella forma monoarticolare in 2 pazienti su 14,
- nella oligoarticolare in 1 paziente su 7,
- nella poliarticolare in 3 pazienti su 12.

Nella gran parte delle forme AIG oligo-estese il coinvolgimento da parte della malattia di più di 4 articolazioni avviene entro i primi 2 anni dall'esordio [100]. I fattori che predicano la severità della malattia e/o l'aumentato rischio di estensione della stessa sono [101] [102] [103]:

- 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.

Anche alcune caratteristiche del liquido sinoviale (il numero dei linfociti presenti e i livelli di CCL5) sembrano essere significativamente associate ad un maggior rischio di estensione dell'artrite [103].

Sarebbe importante riuscire a sfruttare questi fattori predittivi per identificare precocemente i pazienti che probabilmente svilupperanno una malattia più estesa e più severa, così da poterli trattare precocemente con DMARDs in modo da migliorarne la prognosi.

Le forme di AIG oligoarticolari in genere non sono associate a manifestazioni sistemiche ed extra-articolari di malattia, eccezion fatta per l'uveite e i disturbi localizzati della crescita, che comunque sembrano essere rari. Uno studio del 2011 di Padeh et al. tuttavia si pone in contraddizione con questo dato, evidenziando un ritardo della crescita nel 35,8% dei bambini osservati, tutti affetti da AIG nella sua forma oligoarticolare [104].

L'uveite cronica è la complicanza extra-articolare più frequente, presente in circa il 20-30% dei pazienti, soprattutto in quelli di sesso femminile e ANA+. I disturbi localizzati della crescita più comuni sono quelli che vedono coinvolto un solo ginocchio, il che esita in una differenza di lunghezza tra i due arti: quello affetto dalla patologia risulta più lungo dell'arto sano. In ogni caso, la dismetria degli arti inferiori e l'atrofia muscolare hanno frequenza maggiore in pazienti con esordio di malattia precoce (prima dei 3 anni di vita) [105].

2.3 Esami di laboratorio

L'AIG oligoarticolare ha delle caratteristiche particolari che riguardano gli esami di laboratorio; queste caratteristiche sono:

1. Indici di flogosi (VES e PCR) spesso normali o aumentati in misura lieve o moderata;
2. Ematocrito generalmente normale;
3. ANA frequentemente positivi (fino al 70-80% dei casi) con titolo da moderato ad alto, ovvero compreso tra 1:160 e 1:640; ciò si verifica soprattutto in pazienti di sesso femminile e che hanno anche diagnosi di uveite [47] [106]. Una così alta frequenza di ANA nei pazienti affetti da AIG oligoarticolare denota un'alterazione evidente della tolleranza immunologica, tuttavia non ci sono ancora dati che dimostrino il ruolo patogenetico diretto di questi autoanticorpi [2];
4. FR e anticorpi anti-CCP quasi sempre negativi (i pazienti FR+ hanno un rischio maggiore di evoluzione di malattia in una forma poliarticolare FR+);
5. Liquido sinoviale moderatamente infiammato, come nelle altre forme di AIG.

2.4 Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale dell'AIG oligoarticolare è sovrapponibile a quella degli altri sottotipi, già ampiamente trattata in precedenza.

Le forme di AIG monoarticolare, invece, richiedono una diagnosi differenziale complessa e specifica, poiché i segni e i sintomi locali con cui si manifestano sono molto aspecifici e possono essere facilmente confusi con patologie ossee o extra-articolari [107]. In questo caso la valutazione clinica (l'anamnesi e l'esame obiettivo) è importante, ma spesso non risolutiva, per cui per formulare una diagnosi esatta diventano necessari gli esami di imaging e l'analisi del liquido sinoviale.

Le monoartriti si classificano in acute o croniche (in base alla modalità di presentazione) ed in settiche o non settiche (in base all'eziologia) [108].

Numerosi microrganismi possono causare monoartriti settiche, ma tra questi i più frequenti sono:

1. i batteri piogeni,
2. il *Mycobacterium Tuberculosis*,
3. i funghi.

Le monoartriti non settiche sono provocate da moltissime condizioni, tra cui: traumi, AIG, emartrosi (conseguente ad emofilia, malformazioni artero-venose intra-articolari o emangiomi), tumori benigni (l'osteoma osteide, il tumore a cellule giganti delle guaine tendinee) e tumori maligni (il sarcoma di Ewing, l'osteosarcoma), sarcoidosi, amiloidosi.

L'esordio iperacuto (della durata di secondi o minuti) indirizza verso un'eziologia traumatica.

L'esordio acuto (della durata compresa tra alcune ore e un paio di giorni) è tipico delle artriti infiammatorie.

Un'artrite cronica può essere causata da un trauma pregresso, patologie maligne, tubercolosi, emartrosi.

È importante ricordare che l'artrite settica e quella metabolica vanno ricercate ed escluse per prima, poiché hanno un elevato potere distruttivo.

L'AIG non è tra le più frequenti cause di artrite monoarticolare, ma non è neppure tra le forme più rare: in uno studio del 2021, condotto su 196 pazienti per analizzare le caratteristiche dei soggetti con diagnosi di monoartrite da diversa eziologia, è stato riportato che l'AIG monoarticolare era responsabile del 10,2% delle diagnosi [109]. Tra le cause più rare di artrite monoarticolare si trova invece la tenosinovite villonodulare pigmentosa [110], una lesione benigna che si origina dalla membrana sinoviale di un'articolazione o da una borsa o da un tendine. Insorge classicamente in adulti tra i 20 e i 40 anni, mentre è rara nei bambini, in cui comunque mantiene le stesse caratteristiche proprio della forma dell'adulto [111]. In genere è monoarticolare, con progressione lenta e scarsa aggressività, ma può provocare dolore e versamento articolare. Insorge

preferenzialmente a livello delle dita (85% dei casi), ma anche nel ginocchio o nella caviglia (12%), per cui va considerata nella diagnosi differenziale di monoartriti delle grandi articolazioni.

Un'altra patologia da ricordare nella diagnosi differenziale è l'osteoma osteoide (OO), un tumore benigno dell'osso piuttosto comune tra i pazienti pediatrici. La sua manifestazione tipica è il dolore notturno o a riposo, sensibile a basse dosi di FANS. Però circa il 12% degli OO si sviluppa a livello intra- o iuxta-articolare, provocando così sintomi aspecifici, fuorvianti e sovrapponibili a quelli dell'AIG (come: limitazione del movimento, versamento intra-articolare e rigidità articolare). Una manifestazione aspecifica di questo tipo può portare ad errori diagnostici, come evidenziato nel case report del 2016 (di Massei et al.) [112] riguardante una bambina di 11 anni con monoartrite cronica del ginocchio provocata da un OO ed inizialmente mal-diagnosticata come AIG.

La diagnosi di OO è principalmente strumentale, nello specifico radiologica (tramite RX, TC e/o RMN) o tramite biopsia ossea, nel caso in cui l'imaging non sia risolutivo. All'imaging la lesione ha un aspetto caratteristico, con un nidus centrale, formato da tessuto osseo atipico e stroma molto vascolarizzato, e circondato da un orletto sclerotico. Il trattamento di prima scelta è l'ablazione con radiofrequenze. Quindi bisogna sempre porre l'OO in diagnosi differenziale nel caso di monoartriti croniche.

Infine, anche la tubercolosi va sempre considerata come possibile causa di artrite. Questo perché è una patologia emergente, che tutt'ora rappresenta uno dei principali problemi sanitari a livello globale, ed in particolare nei paesi in via di sviluppo. Inoltre, la sua incidenza è in aumento anche nei paesi industrializzati, a causa de:

- i flussi migratori;
- l'aumento del numero di pazienti immunodepressi (per AIDS o per immunosoppressione farmacologica);
- persone che vivono in estrema povertà e con scarse condizioni igienico-sanitarie.

L'incidenza della TBC extra-polmonare è anch'essa in costante aumento e la sua diagnosi è difficile e spesso tardiva; nel caso di TBC articolare però un ritardo diagnostico può determinare complicanze importanti, come erosione e distruzione ossea. Va quindi sempre ricordata e posta in diagnosi differenziale.

2.5 Trattamento

Nell'AIG oligoarticolare è molto importante fare una diagnosi precoce, per poter così gestire al meglio la malattia e garantire una buona prognosi al paziente, prevenendo così le possibili complicanze. Tuttavia, la malattia insorge spesso con segni e sintomi poco rilevanti, il che ritarda la richiesta di consulenza medica da parte del paziente e di conseguenza provoca un ritardo diagnostico.

Posta la diagnosi di AIG oligoarticolare, il trattamento della malattia segue le linee guida, che prevedono:

- un approccio iniziale con FANS della durata di 4-8 settimane, soprattutto nel caso di malattia con lieve o moderata attività (coinvolte solo 1 o 2 articolazioni, indici di flogosi normali) e in assenza di fattori prognostici negativi (coinvolgimento di anca, polso o rachide cervicale; aumento importante degli indici di flogosi; evidenze radiografiche di danno articolare);
- l'iniezione intra-articolare di steroidi in caso di:
 - a. persistenza della sintomatologia dopo alcune settimane di trattamento con FANS,
 - b. esordio di malattia con attività moderata/alta,
 - c. forme monoarticolari.

Infatti, è stato dimostrato che in questi casi ricorrere precocemente agli steroidi intra-articolari correla con una durata minore dell'artrite attiva e con una minor dismetria degli arti inferiori, in confronto al trattamento con soli FANS [112] [113] [114]. Si possono ripetere le infiltrazioni per 2/3 volte, ma

se si evidenzia resistenza a questo tipo di trattamento bisogna attuare una diversa terapia.

Questi provvedimenti (solo FANS, solo iniezioni di steroidi o entrambe le terapie) nella maggior parte dei casi risolvono l'artrite attiva; tuttavia, una parte di pazienti non è responsiva a questi trattamenti.

- nei pazienti non responsivi si attuano terapie di seconda linea, come MTX e farmaci biologici; nei casi in cui la malattia è particolarmente severa fin dall'esordio i DMARDs possono essere usati da subito, come terapia di prima linea.

La terapia chirurgica invece raramente è necessaria nell'AIG oligoarticolare.

2.6 Prognosi

Negli ultimi anni tutti i sottogruppi di AIG hanno avuto un miglioramento in termini di decorso e prognosi grazie all'avvento e all'uso dei farmaci biologici, e questo soprattutto per quanto riguarda la malattia articolare. L'uveite cronica e le sue complicanze, invece, si sono ridotte, ma rappresentano ancora una problematica rilevante a lungo termine per questi pazienti.

In generale, nei bambini in cui l'AIG oligoarticolare resta limitata a poche articolazioni la prognosi è molto buona; diversamente nei soggetti in cui la malattia si estende la prognosi peggiora, diventando assimilabile a quella dei pazienti con AIG poliarticolare [13]. Secondo uno studio di Wallace et al. (del 2005) [115] che ha analizzato 437 pazienti, la remissione a lungo termine viene raggiunta nel 68% dei casi di forme oligo-persistenti di malattia e nel 31% dei casi con forme oligo-estese; il 94% delle remissioni avviene prima dei 16 anni di età. Quindi la forma oligoarticolare è quella che presenta più probabilità di remissione, a differenza degli altri sottotipi di AIG. Bisogna comunque ricordare che ci vogliono diversi anni prima che la malattia entri in remissione e che, nonostante la sua prognosi generalmente buona, una percentuale non irrilevante di pazienti sviluppa importanti

complicanze articolari e/o oculari, soprattutto quelli con diagnosi di AIG oligo-estesa [114].

In conclusione, non si può dire che l'AIG oligoarticolare sia una patologia benigna.

3. ALTRI SOTTOTIPI DI AIG

3.1 Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Nella forma di AIG poliarticolare sono interessate più di 4 articolazioni, in genere sia degli arti inferiori che degli arti superiori e spesso sono coinvolte anche le piccole articolazioni di mani o piedi. Per la sua classificazione è importante ricercare il FR: le forme poliarticolari FR- sono le artriti più frequenti dopo le oligoarticolari (circa il 30% dei pazienti) e hanno una prognosi migliore delle forme poliarticolari FR+, forme più aggressive in cui la patologia è molto simile all'artrite reumatoide dell'adulto, ma che fortunatamente sono solo il 2-7% di tutte le AIG.

3.2 Artrite idiopatica giovanile sistemica

Nella forma sistemica dell'AIG l'artrite può non esserci o può comparire tardivamente; prevalgono invece le manifestazioni di infiammazione sistemica, ovvero:

- malessere generalizzato;
- febbre elevata di tipo intermittente della durata di almeno due settimane, caratterizzata da picchi di temperatura $> 39^{\circ}$ C che si presentano 1/2 volte al giorno;
- rash cutaneo color salmone, non pruriginoso, evanescente (le lesioni hanno una durata < 1 ora) e migrante, che compare più spesso al tronco e all'estremità prossimale degli arti;
- linfadenomegalie;
- splenomegalie.

Nella classificazione EULAR dell'ACR era stata battezzata come "ACR ad esordio sistemico", ma in seguito è stata denominata solo "AIG sistemica" perché la sintomatologia sistemica non caratterizza solo l'esordio della malattia, ma tutto il suo decorso.

La prognosi è molto variabile:

- a. nei casi in cui si hanno pochi segni di artrite e solo periodiche riaccensioni sistemiche di malattia, la prognosi generalmente è buona;
- b. nei casi in cui spariscono i sintomi sistemici, ma si ha persistenza dell'artrite, il rischio di sviluppare un grave danno articolare è elevato;
- c. la prognosi peggiore si ha nella minoranza dei casi in cui si ha persistenza sia delle manifestazioni sistemiche che di quelle articolari.

Molto raramente l'AIG sistemica può complicarsi con la *Sindrome da attivazione macrofagica* (MAS, chiamata anche *Linfoistocitosi Emofagocitica*). Si tratta di una patologia potenzialmente letale, caratterizzata da attivazione macrofagica ed emofagocitosi, disfunzione epatica, coagulazione intravascolare disseminata (CID) ed alla fine insufficienza multiorgano.

3.3 Artrite psoriasica giovanile

La diagnosi di artrite psoriasica giovanile richiede la presenza contemporanea di artrite e psoriasi; oppure è sufficiente la presenza di artrite e di almeno due tra le seguenti caratteristiche:

1. alterazione ungueale,
2. dattilite,
3. un parente di 1° grado affetto da psoriasi.

Di conseguenza per porre diagnosi di AIG psoriasica non è necessario che il paziente presenti psoriasi, tanto che il 50% dei soggetti con AIG psoriasica non la manifesta.

In questo caso l'artrite può essere monoarticolare o poliarticolare; può coinvolgere le piccole e le grandi articolazioni, generalmente in maniera asimmetrica.

Si tratta di una patologia dalla diagnosi complessa per diversi motivi:

1. gli esordi di artrite e psoriasi non sempre sono coincidenti;
2. la psoriasi è una condizione abbastanza frequente nella popolazione generale;
3. è difficile verificare con certezza la presenza di psoriasi in un parente di 1° grado.

3.4 Artrite correlata ad entesite (ERA, Enthesitis-Related Arthritis)

La diagnosi di ERA richiede la presenza di artrite ed entesite, oppure è richiesta la presenza di artrite o entesite e di almeno due delle seguenti caratteristiche:

- storia di dolorabilità alle articolazioni sacroiliache e/o di dolore infiammatorio al rachide lombosacrale;
- HLAB27+
- esordio in soggetti di sesso maschile con età > 6 anni;
- uveite anteriore acuta sintomatica (i sintomi possibili sono dolore, rossore, fotofobia);
- un parente di 1° grado avente l'anamnesi positiva per ERA/Spondilite anchilosante/Sacroileite associata a IBD/Sindrome di Reiter/Uveite anteriore acuta.

L'entesite si definisce come la presenza di ipersensibilità o di dolorabilità in corrispondenza dell'intersezione sull'osso di un tendine, un legamento, una capsula articolare o una fascia; sono più coinvolte le articolazioni degli arti inferiori.

In questo sottogruppo l'entesite si localizza frequentemente agli arti inferiori, raramente sullo scheletro assiale e ha una distribuzione asimmetrica [116].

La diagnosi è complessa perché non è facile identificare clinicamente e con certezza l'entesite, che peraltro non è solo una caratteristica dell'ERA, ma può essere presente anche in altre forme di AIG (come l'artrite psoriasica). La prognosi è variabile ed imprevedibile.

3.5 Artriti indifferenziate

Categoria che comprende tutte le patologie che non rientrano nei criteri diagnostici di nessuna delle forme di artrite citate precedentemente o che invece presentano caratteristiche proprie di due o più sottotipi.

SCOPO DELLO STUDIO

Il primo obiettivo è quello di individuare, nell'ambito del gruppo di pazienti con esordio monoarticolare, quelli con decorso monoarticolare persistente, che cioè non siano evoluti verso una forma oligoarticolare. Nella prima parte dello studio saranno identificati i pazienti con esordio monoarticolare e mediante analisi di Kaplan-Mayer sarà valutato lo switch nel tempo verso forme oligo-articolari fino a giungere ad una stabilizzazione della curva. Questo porterà alla definizione di AIG monoarticolare persistente.

Il secondo obiettivo è quello di caratterizzare in termini clinici, laboratoristici, terapeutici e di outcome i pazienti con AIG Monoarticolare in rapporto alle forme Oligoarticolari.

MATERIALI E METODI

Tipo di studio

Lo studio che è stato condotto è di tipo longitudinale retrospettivo.

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 dall'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 dividendoli inizialmente in due grandi raggruppamenti:

- A. soggetti con malattia ad esordio monoarticolare (in cui è stata specificata la sede d'esordio: arti inferiori -AAIL-, arti superiori -AASS, ATM, rachide cervicale),
- B. soggetti con malattia oligoarticolare sin dall'esordio (in cui sono state specificate le sedi d'esordio: AAIL, AASS, ATM, rachide cervicale).

Dei pazienti con malattia ad esordio monoarticolare è stato poi osservato il decorso per valutare se la malattia fosse rimasta di tipo monoarticolare o se avesse interessato altre articolazioni diventando così AIG oligoarticolare.

Attraverso l'analisi della sopravvivenza, intesa come persistenza di interessamento monoarticolare, utilizzando la curva di Kaplan-Mayer, è stata valutata la numerosità dei pazienti evoluti in forme oligo articolari nel tempo. questo ha consentito di stabilire il tempo massimo in cui un paziente con AIG può sviluppare l'interessamento di una seconda o di più articolazioni aggiuntive, cioè uno switch verso forme Oligoarticolari.

Nella seconda parte dello studio, il gruppo AIG Mono è stato confrontato con il gruppo AIG Oligo, costituito da forme Oligo a esordio monoarticolare, individuate nella prima parte dello studio, e Oligoarticolare sin dall'esordio. Questi due gruppi sono stati confrontati sulla base delle variabili cliniche, laboratoristiche, di terapia necessaria al controllo di artrite o uveite e di outcome a lungo termine.

Nello schema sottostante è riportato il disegno dello studio (Figura 1).

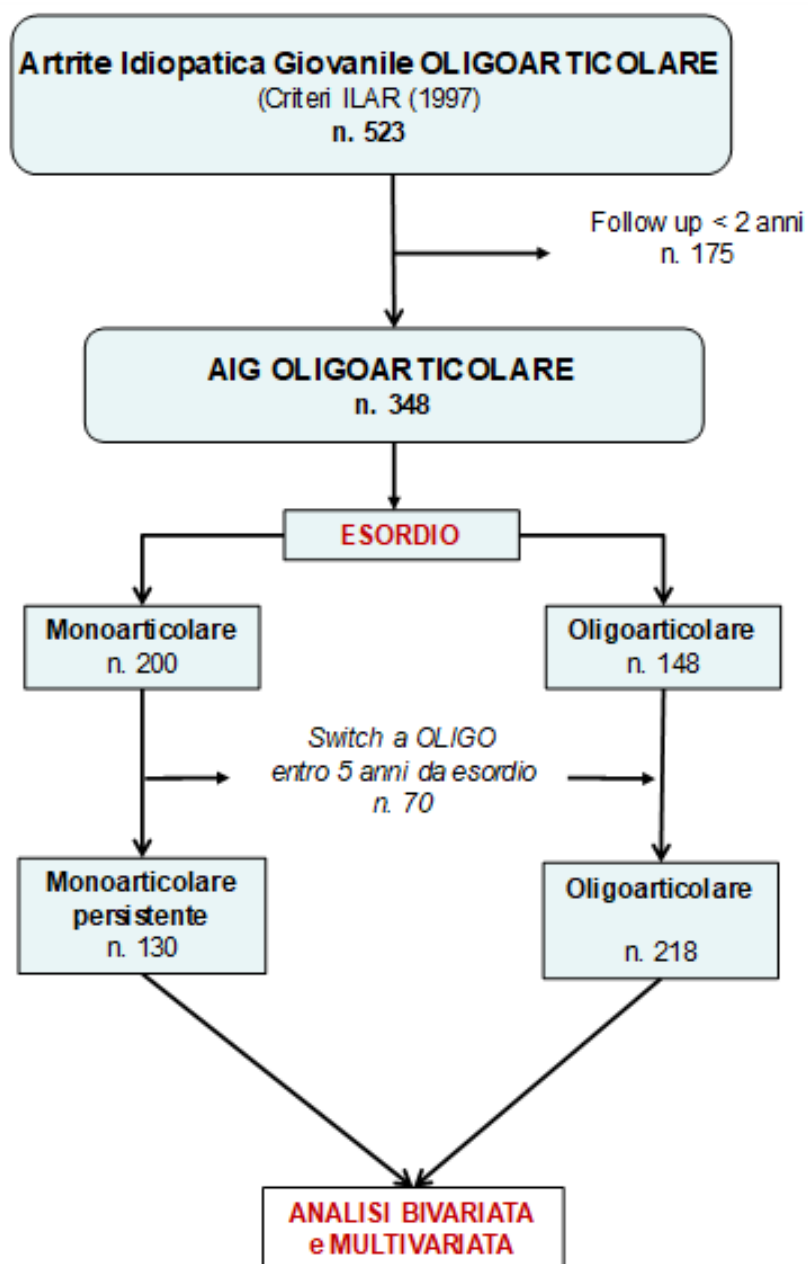


Figura 1. Flow chart riassuntiva dello studio.

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 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 della malattia,
- l'utilizzo o meno di farmaci e le caratteristiche 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), familiarità per iperlassità legamentosa. All'esordio e in ogni visita di controllo successiva sono stati valutati: la presenza e la sede di artrite attiva, la presenza di uveite anteriore mediante visita oculistica con esame del segmento anteriore dell'occhio con lampada a fessura e quantificazione dell'eventuale flogosi mediante esame con Laser Flare Meter (LFM), e la terapia in uso. Gli anticorpi antinucleo (ANA) sono stati indagati all'esordio e successivamente controllati periodicamente.

La presenza di artrite attiva è definita sulla base della presenza di tumefazione, calore e limitazione funzionale in almeno un'articolazione.

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 [115] [117].

Gli ANA sono stati considerati positivi con titolo > 1:80 su Hep2 Cells.

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 in quattro livelli nel seguente modo:

- Iniezione intra-articolare di corticosteroidi (IACS, IntraArticular CorticoSteroid)

- Farmaci antinfiammatori non steroidei e/o Corticosteroidi orali (AIDs, AntiInflammatory Drugs)
- DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
- Farmaci biologici (Biological agents)

L'outcome è stato definito in base ai criteri di Wallace [89] 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.

I dati clinici sono stato ottenuti tramite il registro informatizzato dell'Azienda Ospedaliera di Padova e tramite cartelle cliniche cartacee. Come già detto, alcuni pazienti sono stati ricontattati per via telefonica per ottenere ulteriori e più recenti informazioni.

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 variabili cliniche rilevate all'esordio (SILB, ANA e Uveite) è stata indagata utilizzando test non parametrici (test X^2 di Pearson e test esatto di Fisher).

Nel caso di variabili numeriche (età, durata del f/u), la valutazione delle differenze tra due o più gruppi di soggetti è stata indagata attraverso test non parametrici (U di Mann-Whitney e Kruskal-Wallis), previa verifica della normalità delle distribuzioni delle variabili considerate nell'analisi.

Al fine di individuare quali variabili possano contribuire al cambiamento della diagnosi (switch da mono a oligo), i dati sono stati analizzati secondo un modello di regressione logistica binaria (metodo backward con statistica di Wald). Tale modello consente di analizzare la relazione asimmetrica (dipendenza) intercorrente tra una variabile risposta e una o più variabili esplicative (predittori), opportunamente selezionate (Classe di età del paziente, Silb all'esordio, ANA all'esordio e Uveite all'esordio).

La "persistenza" diagnostica, misurata con le curve di KaplanMeier, è stata valutata nei soggetti con diagnosi iniziale Mono, prendendo in esame il tempo dalla diagnosi iniziale al cambiamento diagnostico/fine del f/u; i soggetti per i quali è stato effettuato un cambiamento diagnostico (da mono a oligo) sono stati considerati "non persistenti".

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).

RISULTATI

1. Esordio monoarticolare, Switch di malattia e AIG MONO

Inizialmente sono stati selezionati per lo studio 523 pazienti, di cui 175 sono stati esclusi per follow-up inferiore a 1 anno. Sono stati studiati quindi i restanti 348 pazienti, di cui 200 aventi esordio monoarticolare e 148 esordienti come forma oligoarticolare, come schematizzato nella Figura 1 precedentemente riportata.

I pazienti del gruppo ad esordio monoarticolare sono stati valutati facendo una prima analisi di sopravvivenza Kaplan-Mayer, in cui come outcome è stato considerato l'evento "estensione della malattia ad una seconda o più articolazioni" e la sopravvivenza, quindi, è stata considerata come il persistente interessamento di un'unica articolazione. In questo modo sono stati individuati 86 switch (43%) verso la forma oligoarticolare durante tutto il periodo di osservazione variabile da 2 a 22 anni. Questi switch si sono realizzati per lo più nei primi 3 anni dall'esordio della malattia divenendo sempre più rari fino ad un massimo di 12 anni dall'esordio. Tuttavia, dal momento che 7 pazienti erano già in età adulta al momento dello switch, abbiamo riscontrato che ben 73/79 pazienti (92%) hanno presentato il coinvolgimento di una seconda articolazione in età pediatrica e 70 di questi (96%) entro i 5 anni dall'esordio. Da questa analisi è emerso quindi che, a 3 anni dall'esordio di malattia, la curva degli switch inizia a rallentare e a 5 anni ad appiattirsi fino alla stabilizzazione (Figura 2).

In questo modo siamo riusciti a definire che le AIG Monoarticolari possono definirsi tali solo a distanza di 5 anni dall'esordio di malattia.

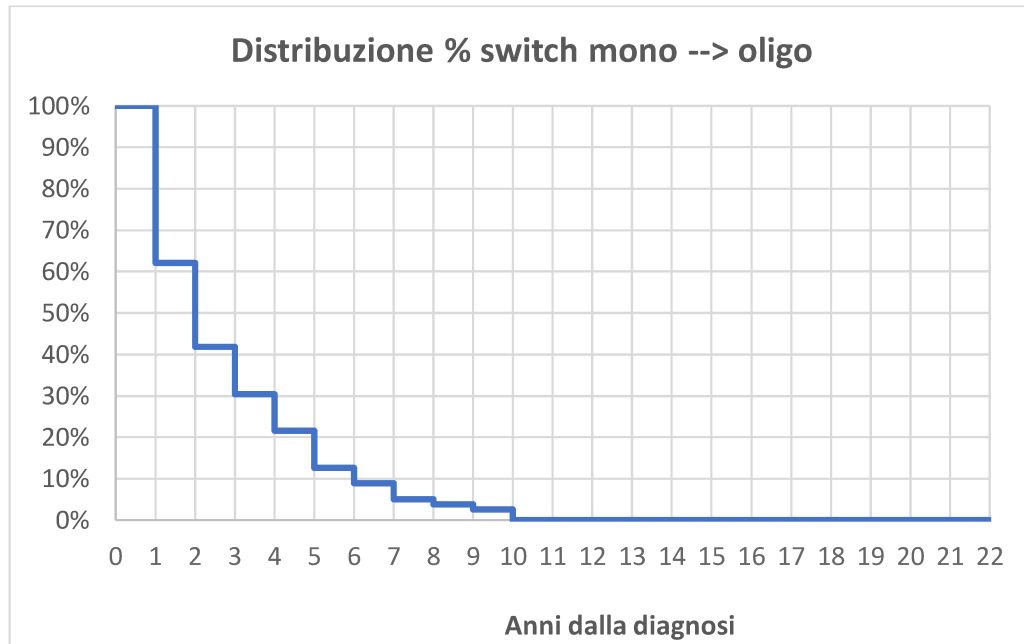


Figura 2. Distribuzione percentuale nel tempo degli switch delle forme con esordio monoarticolare

Si è poi cercato di capire se esistano degli aspetti per differenziare le forme che restano monoarticolari dalle forme che invece evolvono ad oligoarticolari. Sono state quindi valutate diverse variabili, attraverso il confronto di curve di sopravvivenza suddivise secondo le stesse, ed è stato osservato se l'andamento delle curve venisse modificato in modo statisticamente significativo nel caso in cui la variabile fosse o meno presente. Le variabili considerate in questa analisi sono state:

1. Sesso
2. Età
3. Presenza di Uveite
4. Presenza di SILB

Sesso

Dal confronto tra le curve di sopravvivenza dei pazienti, è emerso che l'evento "estensione della malattia" si è verificato nel 15% dei soggetti di sesso maschile contro il 50% dei soggetti di sesso femminile (Figura 3). La variabile sesso ha dunque significatività statistica $p=0,001$ (variabile significativa). Quindi nei pazienti di sesso femminile la malattia evolve dalla forma monoarticolare a quella oligoarticolare più frequentemente che nei pazienti di sesso maschile.

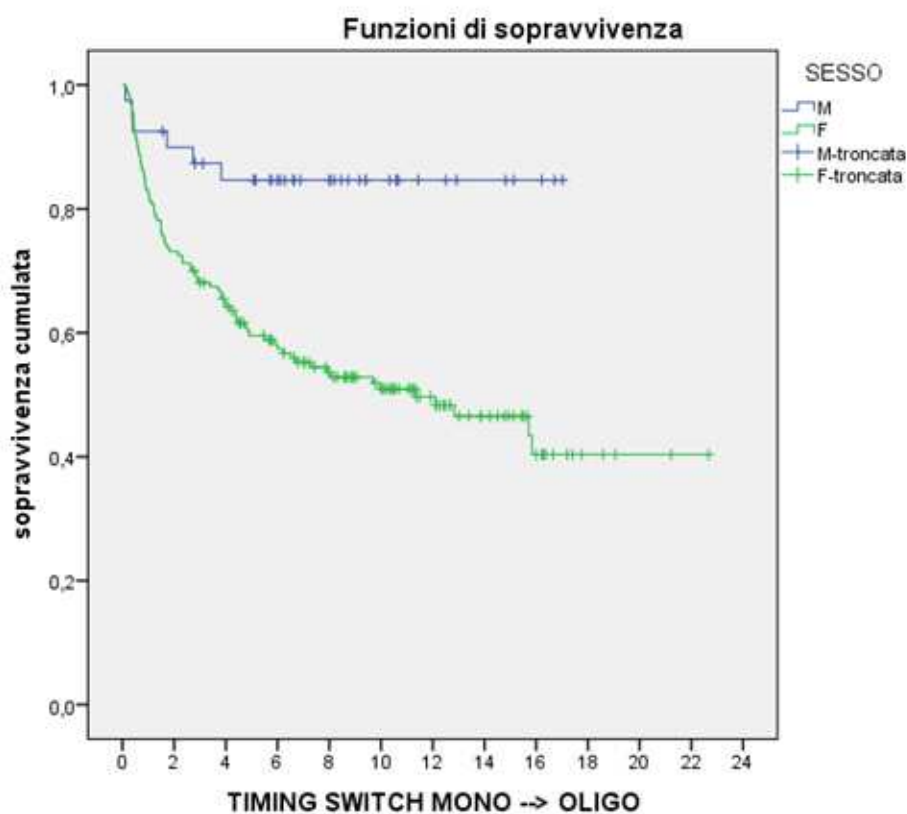


Figura 3. Confronto delle curve di sopravvivenza secondo il genere.

Età

La variabile età è stata suddivisa in due classi di età: pazienti con età all'esordio ≤ 6 anni e pazienti con età all'esordio > 6 anni.

Dal confronto tra le due curve di sopravvivenza (età ≤ 6 anni e età > 6 anni all'esordio) è emerso che l'evento estensione della malattia si è verificato nel 46,5% dei soggetti con età all'esordio ≤ 6 anni contro il 34,5% dei soggetti con età all'esordio > 6 anni (Figura 4). La variabile età all'esordio, tuttavia, non ha raggiunto una significatività statistica ($p=0,159$).

Risulta quindi che la frequenza dell'evento "evoluzione nella forma oligoarticolare" non cambia se la malattia esordisce prima o dopo i 6 anni di età.

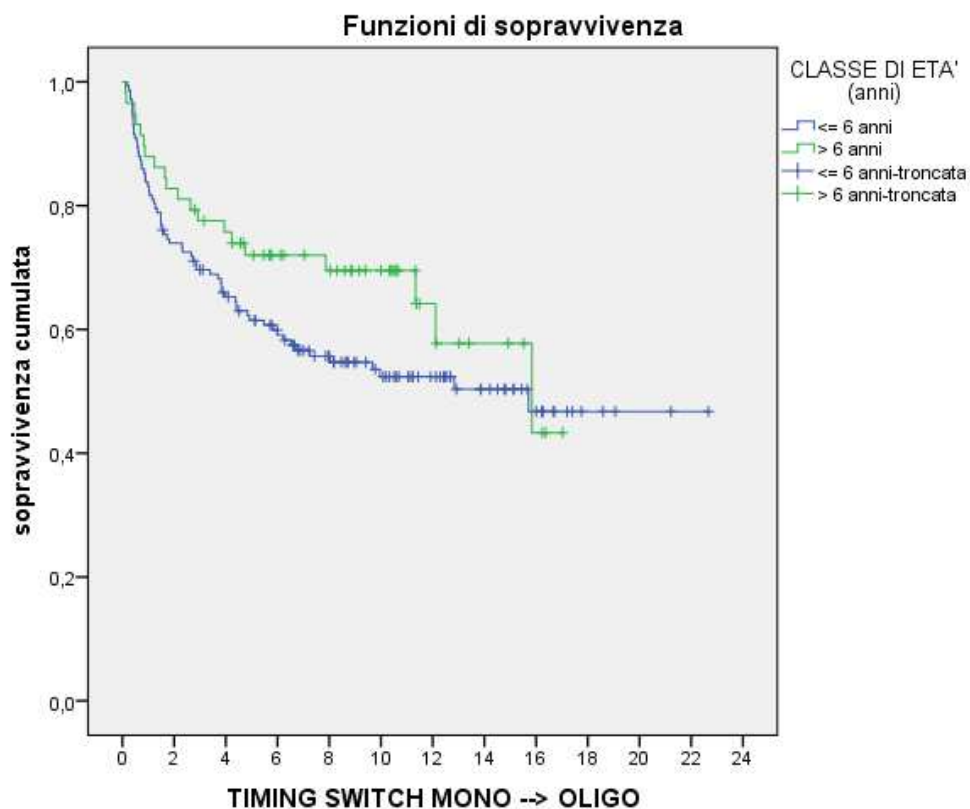


Figura 4. Confronto delle curve di sopravvivenza secondo classi di età.

Uveite

Dal confronto tra la curva di sopravvivenza dei pazienti senza diagnosi di uveite con quella dei pazienti con diagnosi di uveite è emerso che l'evento estensione della malattia si è verificato nel 39,2% dei soggetti senza uveite contro il 57,1% dei soggetti con uveite (Figura 5). La variabile uveite ha dunque una significatività statistica $p=0,037$ (variabile significativa).

Nei soggetti con uveite quindi lo switch (forma monoarticolare → forma oligoarticolare) si verifica con frequenza maggiore rispetto ai pazienti senza uveite.

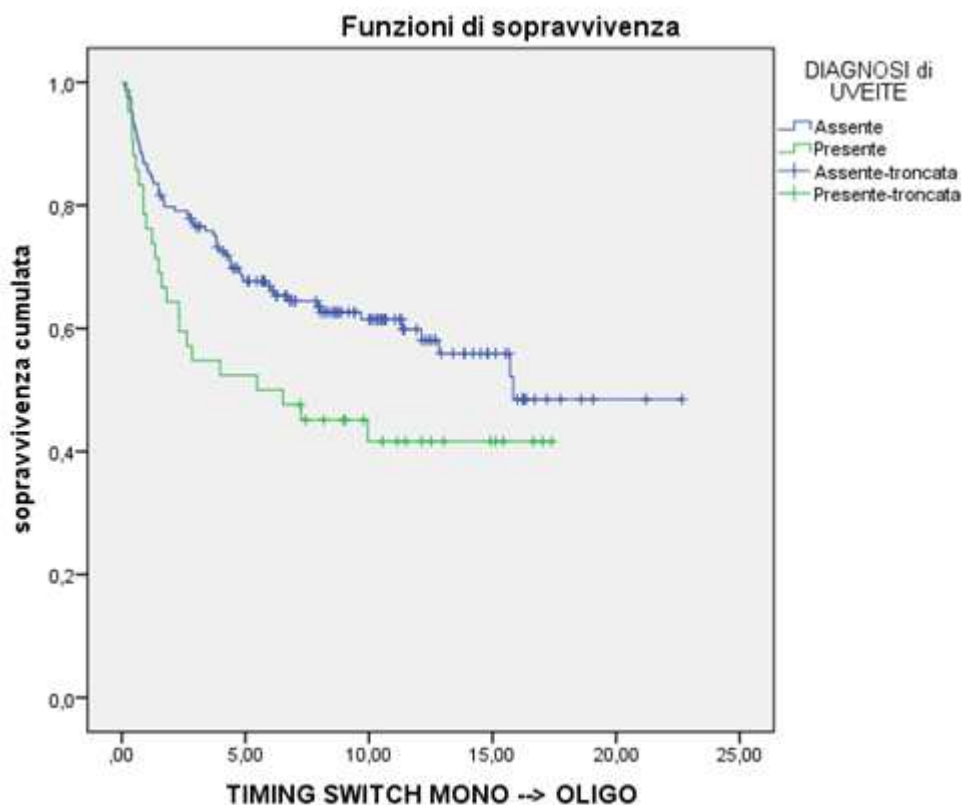


Figura 5. Confronto delle curve di sopravvivenza secondo la diagnosi di uveite.

SILB

Dal confronto tra la curva di sopravvivenza dei pazienti senza SILB con quella dei pazienti con SILB è emerso che l'evento estensione della malattia si è verificato nel 60,7% dei soggetti senza SILB contro il 35,3% dei soggetti con SILB (Figura 5). La variabile SILB ha dunque una significatività statistica molto elevata ($p=0,000$).

Nei soggetti con SILB quindi l'evoluzione nella forma oligoarticolare si verifica con minor frequenza rispetto ai pazienti senza SILB, rappresentando quindi una caratteristica peculiare delle AIG Mono.

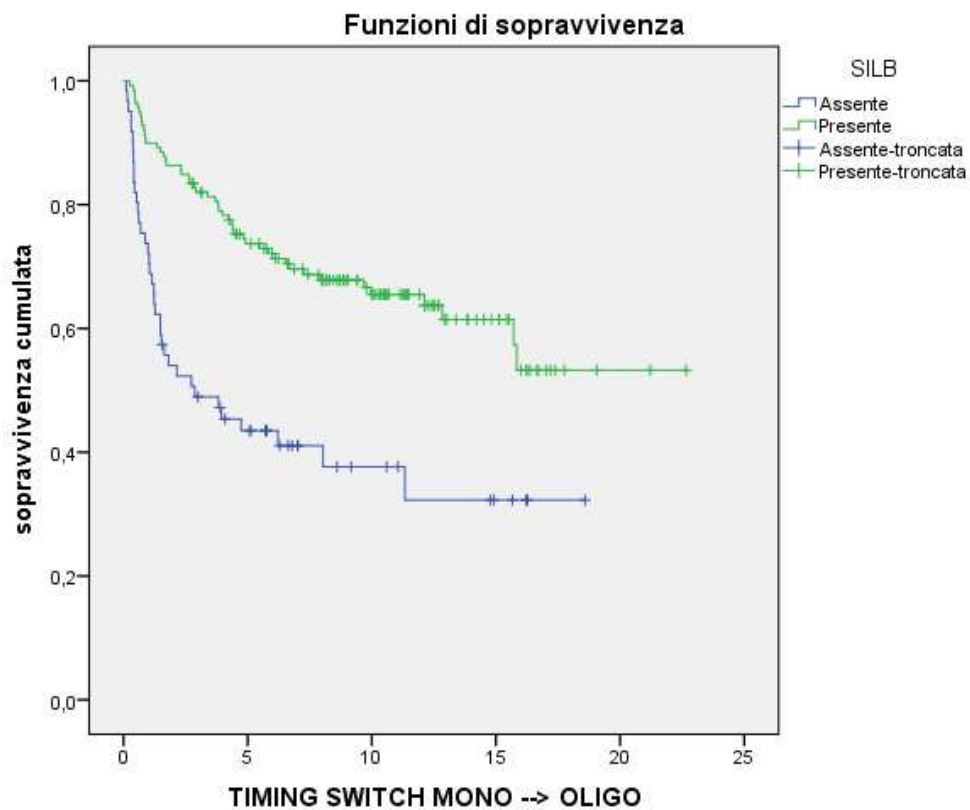


Figura 6. Confronto delle curve di sopravvivenza secondo la presenza o meno di SILB.

Analisi di regressione logistica multivariata

Partendo dal quesito “si verifica o non si verifica lo switch di malattia”, è stata poi eseguita un’analisi di regressione logistica multivariata per studiare come variabili associate tra loro influenzino l’esito, ovvero il verificarsi o meno dello switch. Sono state individuate alcune variabili aventi significatività nel determinare o meno lo switch dalla forma di malattia monoarticolare a quella oligoarticolare.

Le variabili che sono entrate nell’analisi multivariata sono state: età (per classi), diagnosi di uveite, presenza di SILB e positività degli ANA all’esordio; tra queste le variabili più performanti nell’influenzare l’esito si sono rivelate essere:

1. la presenza di SILB
2. la positività agli ANA all’esordio.

La presenza di SILB è risultata essere più frequente nei pazienti con AIG monoarticolare persistente, con significatività $p=0,001$. Quindi se al momento della diagnosi nel paziente si rileva SILB la probabilità di avere un’evoluzione di malattia si riduce di circa 1/3 della probabilità iniziale (0,338 volte).

La positività degli ANA all’esordio è risultata essere più frequente nelle forme di AIG monoarticolare che poi evolvono in forme oligoarticolari, con significatività $p=0,025$. Infatti se al momento della diagnosi si rilevano ANA+, la probabilità di avere uno switch di malattia in quel paziente aumenta di più del doppio (2,251 volte).

Tabella 1. Tabella conclusiva dell’analisi di regressione logistica multivariata con le variabili risultate significative

Variabili	B	Significatività p	Exp(B)	95%CI per Exp(B)Inf	95%CI per Exp(B)Sup
SILB all’esordio	-1,086	0,001	0,338	0,179	0,636
ANA+ all’esordio	0,811	0,025	2,251	1,108	4,574

2. AIG Mono vs AIG Oligo

La seconda parte dello studio è stata dedicata ad analizzare le caratteristiche cliniche, laboratoristiche, terapeutiche e la prognosi a lungo termine del gruppo AIG monoarticolare persistente (130 soggetti) in confronto con il gruppo delle forme Oligoarticolari (218 soggetti), comprendente: forme oligoarticolari dopo switch (70 soggetti) e forme oligoarticolari dall'esordio (148 soggetti), come si può osservare nella Figura 1 qui ulteriormente riportata.

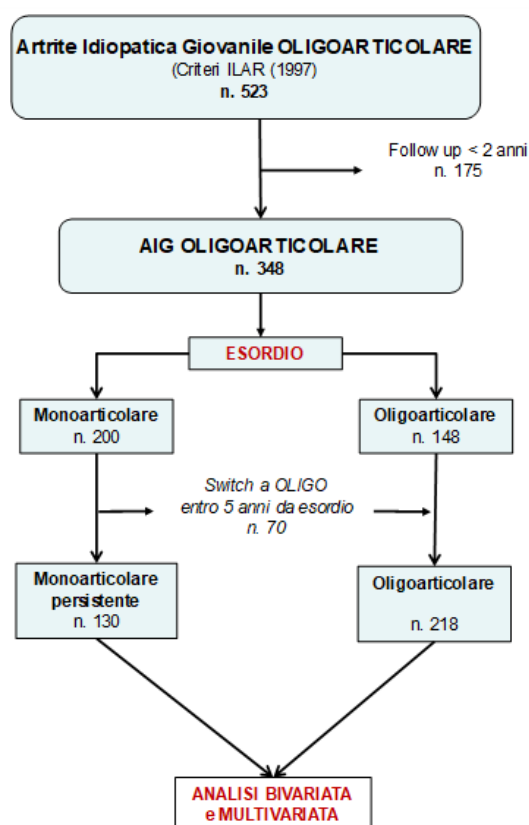


Figura 1. Flow chart riassuntiva dello studio.

Le variabili studiate e confrontate nei due gruppi mediante analisi bivariata sono state:

1. Sesso
2. Età all'esordio
3. Presenza di SILB

4. Presenza di Uveite
5. Presenza di ANA
6. Terapia durante tutto il decorso della malattia, divisa in IACS (IntraArticular CorticoSteroid), AID (AntiInflammatory Drugs), DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) e BA (Biological Agents)
7. Outcome, considerato come CR (*Clinical Remission*, malattia in remissione clinica), CRM (*Clinical Remission on Medication*, malattia in remissione clinica in soggetti con trattamento terapeutico ancora in atto) o A (*Active*, malattia attiva).

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

I dati raccolti sono riassunti nella tabella sottostante (Tabella II) e verranno poi analizzati nel dettaglio per ciascuna variabile.

Tabella II. Tabella riassuntiva delle variabili analizzate nel gruppo mono vs gruppo oligo, con frequenze (assolute ed in percentuale) per ciascun parametro considerato e significatività statistica *p* della differenza di frequenza tra i due gruppi.

Variabili considerate		Mono (No.=130)		Oligo (No.=218)		Significatività <i>P</i>
		No.	%	No.	%	
Sesso	M	34	26,2	39	17,9	0,067
	F	96	73,8	179	82,1	
Età all'esordio	≤ 6 anni	88	67,7	172	78,9	0,020
	> 6 anni	42	32,3	46	21,1	
SILB	Assente	50	38,5	119	54,6	0,004
	Presente	80	61,5	99	45,4	
Uveite	Assente	109	83,8	144	66,1	0,000
	Presente	21	16,2	74	33,9	
ANA+	Negativi	36	27,7	24	11,0	0,000
	Positivi	94	72,3	194	89,0	
Terapia	IACS	119	91,5	207	95,0	0,205
	AID	71	54,6	188	86,2	0,000
	DMARDs	34	26,2	170	78,0	0,000
	BA	14	10,8	78	35,8	0,000
Outcome ultima visita	CR	99	76,2	99	45,4	0,000
	CRM	23	17,7	90	41,3	
	A	8	6,2	29	13,3	

Sesso

La prima variabile considerata è il sesso. È stato osservato che i maschi sono il 26,2% tra le forme monoarticolari e il 17,9% tra le oligoarticolari, mentre le femmine rappresentano il 73,8% tra le mono e l'82,1% tra le oligo. Il rapporto femmine-maschi è risultato pari a 2,8:1 (nelle mono) e a 4,6:1 (nelle oligo) (Tabella III).

Tale differenza pur non risultando statisticamente significativa ($p=0,067$), evidenzia un trend verso la significatività statistica.

Tabella III. Distribuzione per sesso nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).

		Mono (No.=130)		Oligo (No.=218)		<i>P</i>
		No.	% (sulla colonna)	No.	% (sulla colonna)	
Sesso	M	34	26,2	39	17,9	0,067
	F	96	73,8	179	82,1	

Età all'esordio

La popolazione monoarticolare comprende soggetti che all'esordio della malattia avevano un'età compresa tra 1,4 e 15,7 anni, con una media di 6,0 anni. Nella popolazione oligoarticolare l'età all'esordio varia da 1,2 a 15,9 anni, con media di 4,8 anni (Tabella IV).

In questo caso la differenza è risultata statisticamente significativa ($p=0,012$). È quindi emerso che le forme monoarticolari mostrano un esordio di malattia significativamente più tardivo rispetto alle oligo.

Tabella IV. Età di esordio della malattia nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).

	No.	Età all'esordio (anni)			<i>P</i>
		Media	DS	Min-Max	
Mono	130	6,0	3,9	1,4-15,7	0,012
Oligo	218	4,8	3,3	1,2-15,9	

Se si analizza il parametro età all'esordio della malattia dividendolo in due classi (età all'esordio ≤ 6 anni e età all'esordio > 6 anni) si può giungere a considerazioni analoghe.

Infatti, è stato osservato che i pazienti che hanno ≤ 6 anni all'esordio sono il 67,7% tra le forme monoarticolari e il 78,9% tra le oligoarticolari, mentre i pazienti con > 6 anni all'esordio sono il 32,3% tra le mono e il 21,1% tra le oligo (Tabella V).

Anche in questa analisi tale differenza è risultata statisticamente significativa ($p=0,020$), confermando il dato che in questo campione di pazienti analizzato la malattia monoarticolare presenta esordio più tardivo rispetto alla forma oligoarticolare.

Tabella V. Età di esordio della malattia (per classi di età) nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).

		Mono (No.=130)		Oligo (No.=218)		<i>P</i>
		No.	%	No.	%	
Età all'esordio	≤ 6 anni	88	67,7	172	78,9	<i>0,020</i>
	> 6 anni	42	32,3	46	21,1	

SILB

Per quanto riguarda la Sindrome da Iperlassità Ligamentosa Benigna (SILB), questa risulta presente in 80 su 130 soggetti con malattia monoarticolare (61,5%) e in 99 su 218 soggetti con malattia oligoarticolare (45,4%) (Tabella VI).

Tale differenza risulta essere statisticamente significativa ($p=0,004$) e sottolinea il potenziale ruolo dello stress meccanico articolare nella patogenesi di questa forma.

Tabella VI. Presenza di SILB nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).

		Mono (No.=130)		Oligo (No.=218)		<i>P</i>
		No.	%	No.	%	
SILB	Assente	50	38,5	119	54,6	<i>0,004</i>
	Presente	80	61,5	99	45,4	

Uveite

Se si analizza la variabile diagnosi di uveite, si evidenzia che questa risulta essere presente nel 16,2% delle forme monoarticolari e nel 33,9% delle forme oligoarticolari (Tabella VII).

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

Tabella VII. Diagnosi di uveite nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).

		Mono (No.=130)		Oligo (No.=218)		<i>P</i>
		No.	%	No.	%	
Uveite	Assente	109	83,8	144	66,1	<i>0,000</i>
	Presente	21	16,2	74	33,9	

ANA positività

Per quanto riguarda la positività agli ANA, è emerso 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 (72,3%) rispetto ai soggetti con AIG oligoarticolare (89,0%) (Tabella VIII).

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

Tabella VIII. ANA positività nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).

		Mono (No.=130)		Oligo (No.=218)		<i>P</i>
		No.	%	No.	%	
ANA+	Negativi	36	27,7	24	11,0	<i>0,000</i>
	Positivi	94	72,3	194	89,0	

Terapia overall

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

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

		Mono (No.=130)		Oligo (No.=218)		<i>P</i>
		No.	%	No.	%	
Terapia	IACS	119	91,5	207	95,0	<i>0,205</i>
	AID	71	54,6	188	86,2	<i>0,000</i>
	DMARDs	34	26,2	170	78,0	<i>0,000</i>
	BA	14	10,8	78	35,8	<i>0,000</i>

È così emerso un maggior ricorso ai trattamenti per via sistemica (AID, DMARDs e BA) 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 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 (91,5%) che con oligoartrite (95%) ha effettuato infiltrazioni nell'arco della propria storia clinica di malattia.

Questo dato rispecchia quanto succede in effetti nella 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 per il controllo dell'artrite.

Solo il 54,6% di pazienti con AIG monoarticolare è stato trattato per periodi più o meno prolungati con AID, contro l'86,2% dell'AIG oligoarticolare.

Per quanto riguarda i trattamenti di secondo livello, solo 34 pazienti sui 130 con monoartrite (26,2%) hanno avuto bisogno di ricorrere a DMARDs contro i 170 che ne hanno fatto ricorso sui 218 con oligoartrite (78%). Infine, l'uso di farmaci biologici si è reso necessario solo nel 10,8% dei soggetti con AIG mono e, invece, in ben il 35,8% dei soggetti con la forma oligoarticolare.

È però interessante notare che nel gruppo con malattia monoarticolare persistente ben 18 dei 34 pazienti (52,9%) che hanno fatto ricorso alla terapia con DMARDs o BA l'hanno fatto per trattare l'uveite (Tabella X).

Tabella X. Terapia con DMARDs e/o BA in pazienti con AIG Mono confrontata nei pazienti con uveite vs pazienti senza uveite.

		No.	UVEITE			
			Assente		Presente	
			No.	%	No.	%
Uso di DMARDs e/o BA	No	96	93	96,9	3	3,1
	Si	34	16	47,1	18	52,9

Outcome

È stato poi valutato l'outcome di malattia all'ultima visita, considerato come: CR, CRM o A. È emerso che tra le AIG Mono solo il 6,2% dei pazienti all'ultima visita presenta malattia ancora attiva, mentre il 17,7% risulta in CRM e ben il 76,2% in CR. Tra le AIG Oligoarticolari, invece, ben il 13,3% all'ultima visita ha ancora malattia attiva, il 41,3% è in CRM e solo il 45,4% in CR (Tabella XI).

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

Tabella XI. Outcome all'ultima visita nei due gruppi a confronto

		Mono (No.=130)		Oligo (No.=218)		<i>P</i>
		No.	%	No.	%	
Outcome ultima visita	CR	99	76,2	99	45,4	0,000
	CRM	23	17,7	90	41,3	
	A	8	6,2	29	13,3	

Infine, è stata studiata la durata del follow up nei due gruppi.

La popolazione monoarticolare comprende soggetti il cui follow up è durato tra 2,0 e 25,2 anni, con media pari a 11,0 anni. Nella popolazione oligoarticolare la durata del follow up va da 2,8 a 25,4 anni, con media di 12,8 anni (Tabella XII). Tale parametro raggiunge la significatività statistica ($p=0,014$).

Tabella XII. Durata del follow up nei due gruppi a confronto (mono vs oligo).

	No.	Durata del follow up (anni)			<i>P</i>
		Media	DS	Min-Max	
Mono	130	11,0	4,9	2,0-25,2	0,014
Oligo	218	12,3	4,7	2,8-25,4	

DISCUSSIONE

Il presente studio trae le sue fondamenta dall'osservazione clinica che i pazienti con AIG a localizzazione monoarticolare sembrano avere caratteristiche diverse rispetto a quelli con AIG oligoarticolare. In particolare, essi sembrano avere un'evoluzione più benigna e quindi la minor necessità di ricorrere ad una terapia di tipo sistemico e immunosoppressivo. L'AIG monoarticolare sembra quindi configurarsi più come malattia prettamente articolare che come malattia sistemica.

In tal senso questo studio si inserisce nell'ambito di un più ampio dibattito a livello internazionale che sta tentando di elaborare un nuovo sistema classificativo dell'AIG, che possa essere più aderente alla realtà clinica osservata. In una nuova classificazione, infatti, si potrebbe differenziare un sottotipo monoarticolare di malattia, con una sua propria definizione e peculiari caratteristiche laboratoristiche, cliniche, terapeutiche e prognostiche, diverse da quelle del sottotipo oligoarticolare.

La particolare rilevanza del presente studio sta nel fatto che, pur essendo nota l'esistenza di forme di AIG ad interessamento monoarticolare, nessuno le ha definite nei dettagli e restano quindi incluse nel vasto gruppo delle Oligoarticolari.

Questo è lo studio con più lungo follow-up mai realizzato finora per valutare le caratteristiche cliniche e il decorso della AIG monoarticolare. Infatti i 348 pazienti coinvolti nello studio (con malattia monoarticolare o oligoarticolare) sono stati osservati per un tempo che va da 2 a 25,4 anni, con media di 11 anni per i casi di AIG monoarticolare e 12,3 per quelli di AIG oligoarticolare. Inoltre, sono pochi in letteratura gli studi che abbiano analizzato le principali caratteristiche della malattia confrontandole con quelle delle forme oligoarticolari su una casistica così ampia di soggetti.

Definizione di AIG Monoarticolare

Il primo obiettivo di questo studio è stato quindi quello di definire cosa si intenda per AIG Monoarticolare. Per questo, siamo partiti dall'analisi di un

gruppo di pazienti con AIG ad esordio monoarticolare studiandone l'andamento nel tempo, in modo da individuare, tra questi, un gruppo più ristretto che avesse esclusivo interessamento di un'unica articolazione per tutta la durata dell'osservazione. Abbiamo quindi analizzato il *timing* degli switch verso forme oligoarticolari con il fine individuare il tempo massimo in cui questo processo si sarebbe esaurito e le caratteristiche differenziali dei due gruppi, switch o mono persistenti. Questo con l'obiettivo di formulare una definizione di AIG monoarticolare partendo dalla storia clinica dei pazienti osservati.

La metodologia della ricerca applicata nella prima parte dello studio ha consentito di individuare le caratteristiche peculiari delle AIG monoarticolari. Osservando l'andamento della malattia nei 200 pazienti con AIG ad esordio monoarticolare, è emerso che nel 43% dei casi si è verificato switch di malattia verso la forma oligoarticolare durante un periodo variabile tra 2 e 15 anni. Questi switch sono avvenuti prevalentemente nei primi 3 anni dall'esordio di malattia, per poi ridursi di frequenza fino ad un massimo di 12 anni dall'esordio. In particolare in 73 pazienti il coinvolgimento di una seconda o di più articolazioni è avvenuto in età pediatrica (nei restanti casi i pazienti erano già maggiorenni al momento dello switch) e tra questi in 70 lo switch si è verificato entro i 5 anni dall'esordio.

In questo modo siamo arrivati alla conclusione che le AIG monoarticolari possono dirsi tali solo se si ha persistenza di interessamento di una singola articolazione per almeno 5 anni dall'esordio di malattia, dato che tra le forme di malattia oligoarticolare non è infrequente un esordio di tipo monoarticolare, come confermato anche dalla letteratura scientifica [44].

Un'eventuale definizione di AIG Monoarticolare dovrebbe quindi includere i seguenti criteri:

1. artrite ad eziologia sconosciuta,
2. di durata superiore alle 6 settimane,
3. insorta prima dei 16 anni di età,
4. con interessamento esclusivo di una singola articolazione
5. per almeno 5 anni dall'esordio di malattia.

Lo switch da AIG Mono ad Oligoarticolare

Successivamente si è tentato di individuare la traiettoria clinica delle due forme valutando gli aspetti che differenzino le forme che restano monoarticolari dalle forme che invece evolvono ad oligoarticolari, sulla base delle caratteristiche del paziente all'esordio.

Abbiamo trovato che nei pazienti di sesso femminile la malattia evolve nella forma oligoarticolare con frequenza maggiore che nei pazienti di sesso maschile. Anche la presenza di uveite all'esordio si associa con maggior frequenza di evoluzione della malattia nella forma oligoarticolare.

La presenza di SILB invece è risultata essere una caratteristica peculiare dell'AIG monoarticolare: la sua presenza all'esordio, infatti, si associa con minor frequenza di evoluzione della malattia nella forma oligoarticolare, tanto che se al momento della diagnosi nel paziente si rileva SILB la probabilità che si verifichi l'evoluzione della malattia si riduce di circa 1/3 della probabilità iniziale (0,338 volte).

Infine, la positività degli ANA all'esordio è risultata più frequente nei casi di switch verso la forma oligoarticolare con un fattore di rischio di 2,25.

Caratteristiche peculiari dell'AIG Monoarticolare

Il secondo obiettivo che questo studio si è proposto è stato quello di caratterizzare in termini clinici, laboratoristici, terapeutici e di outcome i pazienti con AIG Monoarticolare, in confronto con le forme Oligoarticolari.

Per questa analisi sono stati messi a confronto il gruppo di pazienti con AIG monoarticolare persistente (130 soggetti) e il gruppo di pazienti con AIG oligoarticolare, formato dall'unione tra i 148 soggetti con esordio di malattia oligoarticolare e i 70 con esordio monoarticolare e successiva evoluzione nella forma oligoarticolare, per un totale di 218 pazienti.

In questo caso le variabili analizzate e che hanno ottenuto significatività statistica sono state:

1. Età all'esordio
2. Presenza di SILB
3. Presenza di Uveite

4. Presenza di ANA
5. Terapia durante tutto il decorso della malattia, divisa in IACS (IntraArticular CorticoSteroid), AID (AntiInflammatory Drugs), DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) e BA (Biological Agents)
6. Outcome, considerato come CR (*Clinical Remission*), CRM (*Clinical Remission on Medication*) o A (*Active*).

Il sesso, invece, è stata una variabile studiata, ma che non ha mostrato differenza significativa tra i due gruppi, pur evidenziandosi un trend di significatività (maggiore frequenza di pazienti con sesso maschile nella forma monoarticolare rispetto che nella forma oligoarticolare).

Si analizzano quindi nel dettaglio le variabili che sono risultate statisticamente significative nel differenziare le due forme di malattia.

L'età d'esordio della malattia è risultata essere più tardiva nei pazienti con AIG Monoarticolare rispetto che in quelli con AIG oligoarticolare.

La presenza di SILB nelle forme di AIG monoarticolare è significativamente più frequente che nelle forme oligoarticolari; la prevalenza della SILB contraddistingue quindi le forme Monoarticolari ed esprime il potenziale ruolo dello stress meccanico articolare nella patogenesi dell'AIG monoarticolare. 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 [119] [120].

Sia la presenza di uveite che la presenza di 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 che nelle 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.

In ogni caso è certo che anche le AIG monoarticolari vanno sorvegliate con attenzione per la possibile insorgenza di uveite, che, per quanto meno frequente, si può manifestare anche in questi casi.

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 (91,5%) che con oligoartrite (95%) 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, DMARDs e BA) è invece significativamente maggiore nell'AIG oligoarticolare rispetto che alla forma monoarticolare.

Infatti, solo il 54,6% 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 26,2% dei soggetti con AIG monoarticolare ha fatto ricorso ai DMARDs, contro il 78% dei soggetti con AIG oligoarticolare e i farmaci biologici sono stati usati solo nel 10,8% dei pazienti con AIG mono contro il 35,8% 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 DMARDs o con BA 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 76,2%), solo il 17,7% assumeva ancora farmaci (CRM) e una percentuale ancora più ridotta aveva malattia ancora attiva (6,2%).

Diversa la situazione delle AIG Oligoarticolari, in cui 13,3% all'ultima visita aveva ancora malattia attiva, 41,3% era in CRM e solo il 45,4% in CR. Questi dati si avvicinano ai risultati di altri studi sull'AIG monoarticolare; in uno studio di Guillaume et al. del 2000 [100] a 6 anni dall'esordio era stata riscontrata CR in solo il 23% di pazienti con malattia oligoarticolare, mentre in altri due studi [90] [91] 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 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. In realtà, come riportato anche in precedenza, il follow up nelle forme oligoarticolari è stato mediamente più lungo che nelle forme monoarticolari (durata del follow up media di 11 anni per i casi di AIG monoarticolare e di 12,3 per i casi di AIG oligoarticolare).

CONCLUSIONI

I risultati del presente studio permettono di concludere che:

- L'AIG Monoarticolare potrebbe essere definita come una "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".
- Nei casi di AIG ad esordio monoarticolare sesso femminile, uveite all'esordio e ANA+ all'esordio sono fattori che se presenti aumentano la probabilità di avere switch di malattia verso la forma oligoarticolare; al contrario la presenza di SILB all'esordio riduce la probabilità di evoluzione nella malattia oligoarticolare.
- 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.
- La presenza di SILB sembra avere un peso come possibile co-fattore causale di malattia nelle forme monoarticolari.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Wu EY, Van Mater HA, Rabinovich CE: Artrite Idiopatica Giovanile. In: *Pediatria di Nelson*, Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE, Elsevier, 2012, pp 871-881.

- 2- Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR: Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Elsevier, 2016, pp 188-203.

- 3- Corona F, Petaccia A, Dell'Era L, Agostono C: Artrite Idiopatica Giovanile. In: *Manuale di Pediatria – La Pratica Clinica*, Zuccotti GV, Esculapio, 2016, pp 868-876.

- 4- Martini A: It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2012 Sep; 71(9): 1437-1439.

- 5- Ferrell EG , Ponder LA, Minor LS, Angeles-Han ST, Kennedy CW, Rouster-Stevens KA, Rohani-Pichavant M, Vogler LB, Prahalad S: Limitations in the classification of childhood-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014; 41(3): 547-553.

- 6- Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, Castell E, Arguedas O, Magnani A, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Galasso R, Lattanzi B, Dalprà S, Battagliese A, Verazza S, Allegra M, Martini A: Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(1): 267-275.
- 7- Rosenberg AM: Do we need a new classification of juvenile idiopathic arthritis? *Clin Immunol* 2020; 211: 108298.
- 8- Eisenstein EM, Berkun Y: Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 31-33.
- 9- Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F: Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 112-117.
- 10-Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED: Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 1974-1984.
- 11-Manners PJ, Bower C: Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002; 29(7): 1520-1530.

- 12-Oen K: Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(5): 410-414.
- 13-Malattie Reumatiche in Età Pediatrica, APMAR, 2013.
- 14-Prahalad S: Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(5): 588-594.
- 15-Morling N, Friis J, Fugger L, Georgsen J, Heilmann C, Pedersen FK, Odum N, Svejgaard A: DNA polymorphism of HLA class II genes in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1991; 38(1): 16-23.
- 16-Prahalad S, Glass DN: A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008; 6: 11.
- 17-Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: secondo revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31(2): 390-392.
- 18-Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahalad S, Sudman M, Bowes J, Martin P, Comeau ME, Sajuthi S, Andrews R, Brown M, Chen WM,

- Concannon P, Deloukas P, Edkins S, Eyre S, Gaffney PM, Guthery SL, Guthridge JM, Hunt SE, James JA, Keddache M, Moser KL, Nigrovic PA, Onengut-Gumuscu S, Onslow ML, Rosé CD, Rich SS, Steel KJ, Wakeland EK, Wallace CA, Wedderburn LR, Woo P: Dense Genotyping of immune loci in juvenile idiopathic arthritis identifies 14 new susceptibility loci. *Nat Genet* 2013; 45(6): 664-669.
- 19-Angeles-Han S, Prahalad S: The genetics of juvenile idiopathic arthritis: what is new in 2010? *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(2): 87-93.
- 20-Radon K, Windstetter D, Poluda D, Häfner R, Thomas S, Michels H, von Mutius E: Exposure to animals and risk of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicenter case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 73.
- 21-Neufeld KM, Karunanayake CP, Maenz LY, Rosenberg AM: Stressful life events antedating chronic childhood arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40(10): 1756-1765.
- 22-Berkun Y, Padeh S: Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimm Rev* 2010; 9(5): 319-324.
- 23-Brambilla A, Simonini G: Artrite idiopatica giovanile sistemica. *Il medico pediatra* 2016; 1: 1-6.
- 24-Fried JA, Athreya B, Gregg JR, Das M, Doughty R: The cervical spine in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1983; 179: 102-106.

- 25-Stoll ML, Sharpe T, Beukelman T, Good J, Young D, Cron RQ: Risk factors for temporomandibular joint arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39(9): 1880-1887.
- 26-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.
- 27-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.
- 28-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.
- 29-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.
- 30-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.

31-Burnham JM: Inflammatory disease and bone health in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(5): 548-553.

32-Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, Keenan GF: Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24(10): 2031-2034.

33-Zulian F, Martini G, Falcini F, Gerloni V, Zannin ME, Pinello L, Fantini F, Facchin P: Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(11): 2446-2453.

34-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.

35-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.

36-Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K: Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(6): 1015-1019.

37-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.

38-Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U: Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(6): 92-100.

39-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.

40-Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1993; 92(2): 295.

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-Weiss PF: Juvenile Idiopathic Arthritis. In Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics, Weinstein SL, Flynn JM, Wolters Kluwer, 2013, pp 348-368.
- 45-Petty RE: HLA-B27 and rheumatic diseases of childhood. *J Rheumatol Suppl* 1990; 26: 7-10.
- 46-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.
- 47-Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, Rouster-Stevens K, Kennedy C, Ponder L, McCracken C, Lopez-Benitez J, Drews-Botsch C, Prahalad S: Risk markers of juvenile idiopathic arthritis associated

uveitis in the Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2013; 40(12): 2088-2098.

48-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.

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-Tebo AE, Jaskowski T, Davis KW, Whiting A, Clifford B, Zeff A, McNally B, Hill HR, Bohnsack J, Prahalad S: Profiling anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10(1): 29.

51-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.

52-Zuckner J, Baldassare A, Chang F: High synovial fluid leukocyte counts of noninfectious etiology. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 270.

53-Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, Schnier R, O'Connor P, Klarlund M, Emery P, Genant H, Lassere M, Edmonds J: OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance

Imaging Studies: core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003; 30(6): 1385-1386.

54-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.

55-Bollow M, Braun J, Biedermann T, Mutze S, Paris S, Schauer-Petrowskaja C, Minden K, Schmitz SA, Schöntube M, Hamm B: Use of contrast-enhanced MR imaging to detect sacroiliitis in children. *Skeletal Radiol* 1998; 27(11): 606-616.

56-Damasio MB, Malattia C, Martini A, Tomà P: Synovial and inflammatory diseases in childhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol* 2010; 40(6): 985-998.

57-Johnson K: Imaging of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol* 2006; 36(8): 743-758.

58-Lamer S, Sebag GH: MRI and ultrasound in children with juvenile chronic arthritis. *Enr J Radiol* 2000; 33(2): 85-93.

59-EI-Miedany YM, Housny IH, Mansour HM, Mourad HG, Mehanna AM, Megeed MA: Ultrasound versus MRI in the evaluation of juvenile idiopathic arthritis of the knee. *Joint Bone Spine* 2001; 68(3): 222-230.

- 60-Klippel J, Weyand C, Wortmann R: Primer on the rheumatic diseases, 11th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation, 1997: 1.
- 61-Steward M, Savage J, Bell B: Long term renal prognosis of Henoch-Schonlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 113.
- 62-Speiser JC, Moore TL, Osborn TG, Weiss TD, Zuckner J: Changing trends in pediatric septic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15(2): 132-138.
- 63-Pineda Marfa M: Neurological involvement in rheumatic disorders and vasculitis in childhood. *Rev Neurol* 2002; 35(3): 290-296.
- 64-Steere AC, Schoen RT, Taylor E: The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107(5): 725-731.
- 65-Cabral DA, Tucker LB: Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999; 134(1): 53-57.
- 66-Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE: A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006; 117(5): e840-e844.

- 67-Flandry F, Hughston J: Pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 942.
- 68-Walls J, Nogi J: Multifocal pigmented villonodular synovitis in a child. *J Pediatr Orthop* 1985; 5: 229.
- 69-Peterson H: Growing pains. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 1356.
- 70-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): 1086-1094.
- 71-Crayne CB, Beukelman T: Juvenile idiopathic arthritis: oligoarthritis and polyarthritis. *Pediatr Clin North Am* 2018 Aug; 65(4): 657-674.
- 72-Giannini E, Cawkwell G: Drug treatment children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present, and future. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1099.
- 73-Lovell D, Giannini E, Brewer E: Time course of response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1433.

- 74-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. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(10): 1254-1259.
- 75-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. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(10): 1288-1291.
- 76-Huppertz H, Tschammler A, Horwitz A: Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth. *J Pediatr* 1995; 127: 317.
- 77-Padeh S, Passwell J: Intraarticular corticosteroids injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1210.
- 78-Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, Fink CW, Newman AJ, Cassidy JT, Zemel LS: Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326(16): 1043-1049.

79-Woo P Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, Ryder C, Hasson N, Hall A, Lemelle I: Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8): 1849-1857.

80-McCurdy D, Parsa MF: Updates in juvenile idiopathic arthritis. *Adv Pediatr* 2021; 68: 143-170.

81-Vanoni F, Minoia F, Malattia C: Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1147–1153.

82-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.

83-Accepted: 7 February 2021 / Published online: 2 March 2021

84-Onel K, Rumsey DG, Shenoi S: Juvenile idiopathic arthritis treatment updates. *Rheum Dis Clin North Am* 2021 Nov; 47(4): 545-563.

- 85-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.
- 86-Dell'Era L, Facchini R, Corona F: Knee synovectomy in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Orthop B* 2008; 17(3): 128-130.
- 87-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.
- 88-Gueudry J, Touhami S, Quartier P, Bodaghi B: Therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30(3): 179-186.
- 89-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.
- 90-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* 2002; 29(9): 1989-1999.

- 91-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* 2003; 30(3); 579-584.
- 92-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.
- 93-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.
- 94-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.
- 95-Sharma S, Sherry DD: Joint distribution at presentation in children with pauciarticular arthritis. *J Pediatr* 1999; 134(5): 642-643.

- 96-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.
- 97-Bywaters EG, Ansell BM: Monoarticular arthritis in children. *Ann Rheum Dis* 1965; 24: 116-122.
- 98-Griffin PP, Tachdjian MO, Green WT: Pauciarticular arthritis in children *JAMA*. 1963; 184: 23-25.
- 99-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.
- 100- Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C: Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8): 1858-1865.
- 101- Ravelli A, Martini A: Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S89-93.
- 102- Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Schroeder ML, Cabral DA: The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(10): 2708-2715.

- 103- 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.
- 104- 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.
- 105- Vostrejs M, Hollister JR: Muscle atrophy and leg length discrepancies in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Dis Child* 1988; 142(3): 343-345.
- 106- Oen K, Duffy CM, Tse SM, Ramsey S, Ellsworth J, Chédeville G, Chetaille AL, Saint-Cyr C, Cabral DA, Spiegel LR, Schneider R, Lang B, Huber AM, Dancey P, Silverman E, Rosenber AM, Cameron B, Johnson N, Dorval J, Scuccimarri R, Campillo S, Petty RE, Duffy KN, Boire G, Haddad E, Houghton K, Laxer R, Turvey SE, Miettunen P, Gross K, Guzman J, Benseler S, Feldman BM, Espinosa V, Yeung RS,

Tucker L: Early outcomes and improvement in patients with juvenile idiopathic arthritis enrolled in a Canadian multicenter inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(4): 527-536.

107- Mohana-Borges AV, Chung CB, Resnick D: Monoarticular arthritis. *Radiol Clin North AM* 2004; 42(1): 135-149.

108- Windisch X, Keusch K, Rey B, Gerber NJ: [Mono-arthritis of uncertain etiology-a follow-up study], *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122(19): 727-731.

109- Thomas M, Bonacorsi S, Simon AL, Mallet C, Lorrot M, Faye A, Dingulu G, Caseris M, Boneca IG, Aupiais C, Meinzer U: Acute monoarthritis in young children: comparing the characteristics of patients with juvenile idiopathic arthritis versus septic and undifferentiated arthritis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 3422.

110- Calin A, Fries J: The single hot joint. *Compr Ther* 1976; 2(10): 4-10.

111- Gholve PA, Hosalkar HS, Kreiger PA, Dormans JP: Giant cell tumor of tendon sheath: largest single series in children. *J Pediatr Orthop* 2007; 27(1): 67-74.

112- Massei F, Laccetta G, Barrani M, Fabbri L, Zampa V, Paolicchi A, Cioni R, Ciancia EM, Scaglione M, Consolini R: Osteoid osteoma

mimicking monoarticular juvenile idiopathic arthritis in a girl. *Pediatr Int* 2016; 58(8): 791-794.

113- 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.

114- 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.

115- 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): 465-482.

116- 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.

117- Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O: Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Med J* 2017; 34(2): 90-101.

- 118- Romeo DM, Lucibello S, Musto E, Brogna C, Ferrantini G, Velli C, Cota F, Ricci D, Mercuri E: Assessing Joint Hypermobility in Preschool-Aged Children. *J Pediatr* 2016; 176: 162-166.
- 119- Moriatis Wolf J, Cameron KL, Brett D Owens BD: Impact of joint laxity and hypermobility on the musculoskeletal system. *J Am Acad Orthop Surg* 2011; 19(8): 463-471.
- 120- Bonnel F, Toullec E, Mabit C, Tourné Y, Sofcot: Chronic ankle instability: biomechanics and pathomechanics of ligaments injury and associated lesions. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010; 96(4): 424-432.