

www.fisiokinesiterapia.biz

Artrite Idiopatica Giovanile

Artrite Idiopatica Giovanile: Classificazione di Durban

- SISTEMICA
- OLIGOARTRITE
 - PERSISTENTE
 - ESTESA
- POLIARTRITE
 - FR NEGATIVO
 - FR POSITIVO
- ARTRITE PSORIASICA
- ARTRITE CORRELATA AD ENTESITE
- ALTRE ARTRITI

Criteri diagnostici

- **ARTRITE** * DI UNA O PIU' ARTICOLAZIONI
- DURATA DI **ALMENO SEI** SETTIMANE
- **ETA' < 16** ANNI
- **ESCLUSIONE DI ALTRE CAUSE**

ILAR, 1997

* N.B. La diagnosi di artrite necessita della presenza di segni di flogosi a carico delle articolazioni interessate (rossore, calore, dolore, tumefazione, limitazione funzionale)

EPIDEMIOLOGIA

Incidenza

5-18/100000/anno

Prevalenza

30-150/100000

Artrite Reumatoide Giovanile

L'Artrite Reumatoide Giovanile (ARG) è una malattia infiammatoria cronica, di origine autoimmune, caratterizzata da sinovite cronica ed associata ad alcune manifestazioni extra-articolari.

Il termine "artrite reumatoide", coniato da Sir Alfred Bering Garrod nel 1876, è stato adottato dall'American Rheumatism Association nel 1941 e racchiude almeno 3 forme:

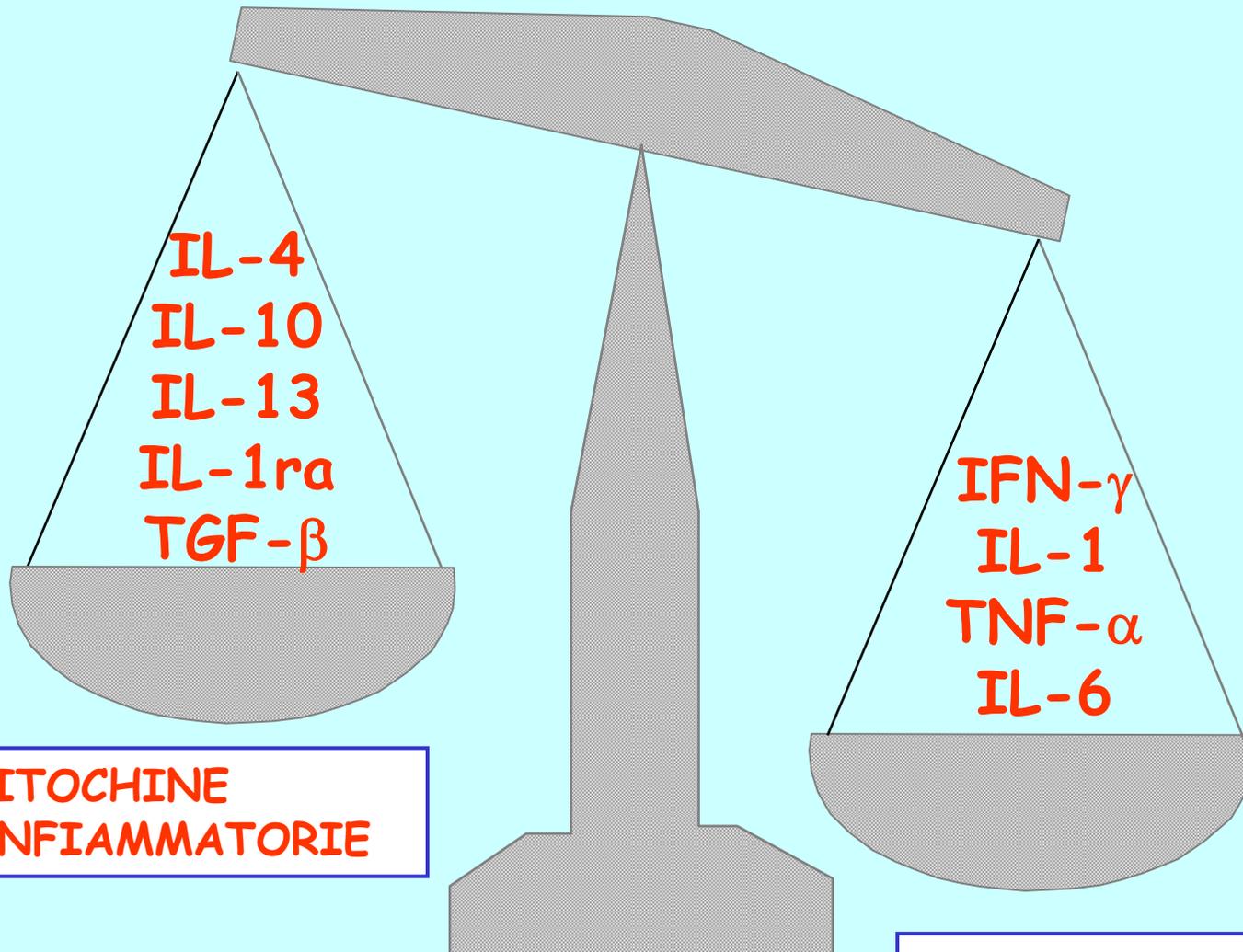
- AR SISTEMICA (Morbo di Still)
- AR POLIARTICOLARE
- AR PAUCIARTICOLARE

Eziopatogenesi

L'eziologia dell'artrite reumatoide e il **meccanismo di automantenimento dell'infiammazione sinoviale** non è ancora completamente chiarita.

L'ipotesi più verosimile, comune a tutte le malattie autoimmunitarie, è che la malattia si sviluppi in seguito **all'esposizione a stimoli ambientali** in **individui geneticamente predisposti**, che determinerebbe **un'attivazione del sistema immunitario** con sviluppo di un processo infiammatorio acuto e successivamente al suo automantenimento e alla cronicizzazione.

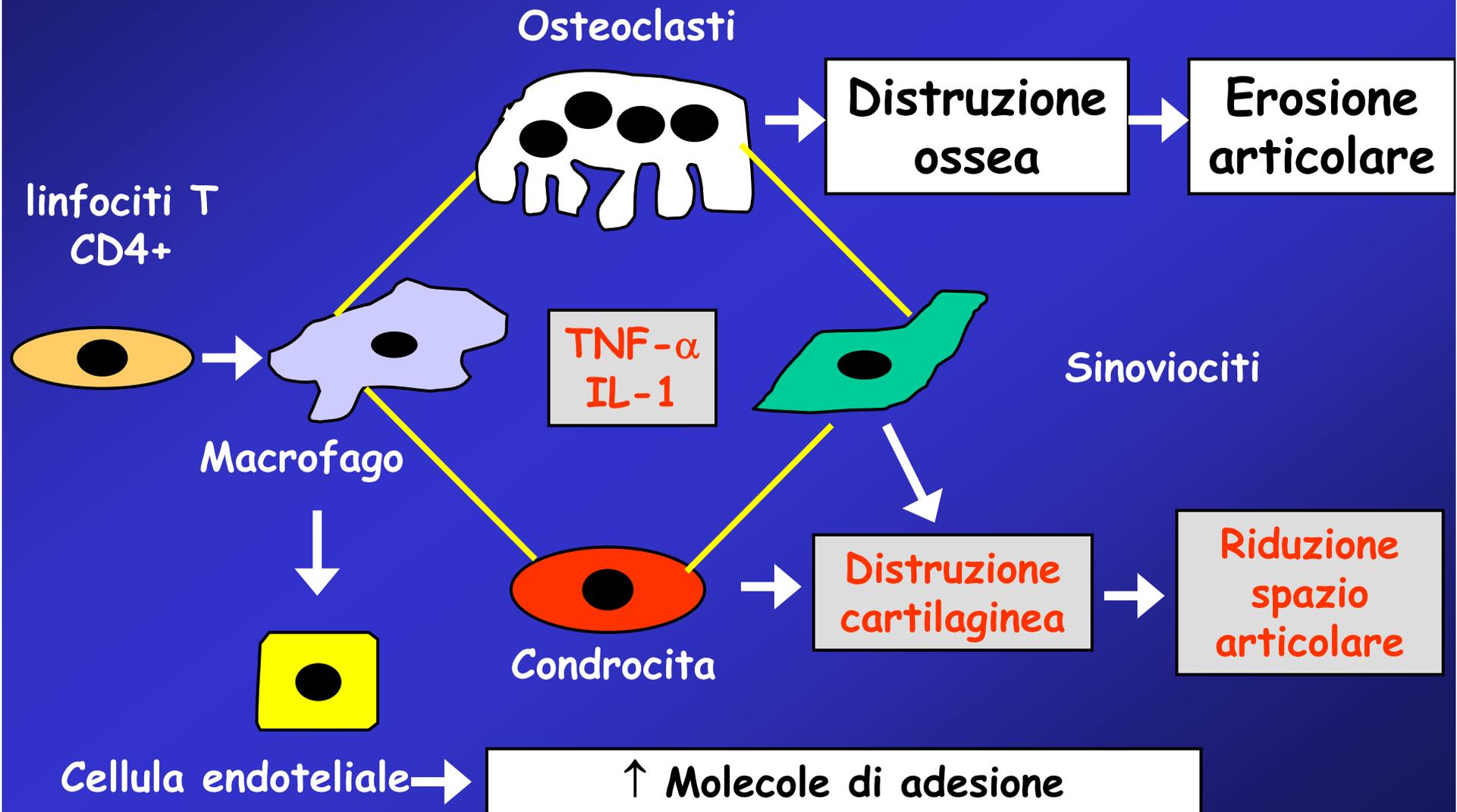
Citochine and Infiammazione



**CITOCHINE
ANTI-INFIAMMATORIE**

**CITOCHINE
PRO-INFIAMMATORIE**

Meccanismi del danno strutturale



CARATTERISTICHE IN BASE ALL'ESORDIO

	Poliarticolare	Oligoarticolare	Sistemica
Frequenza	30%	60%	10%
Articolazioni (n°)	≥ 5	≤ 4	variabile
Età all'esordio	tutte	precoce, picco a 1-2 aa	tutte
Rapporto F:M	3:1	5:1	1:1
Coinvolg. sist.	moderato	assente	predominante
Fattore reum.	10%	raro	raro
ANA	40- 50%	75- 85%	10%
Uveite cronica	5%	20%	rara

Forma Sistemica di ARG

Sintomatologia:

- Febbre elevata intermittente
- Rash maculo-papulare
- Epatosplenomegalia
- Linfadenopatia
- Polisierositi
- Mialgia, artralgie (NON artrite!)
- Interessamento del sistema nervoso centrale
(meningismo, emiplegia, encefalite, convulsioni)
- Sindrome da attivazione macrofagica

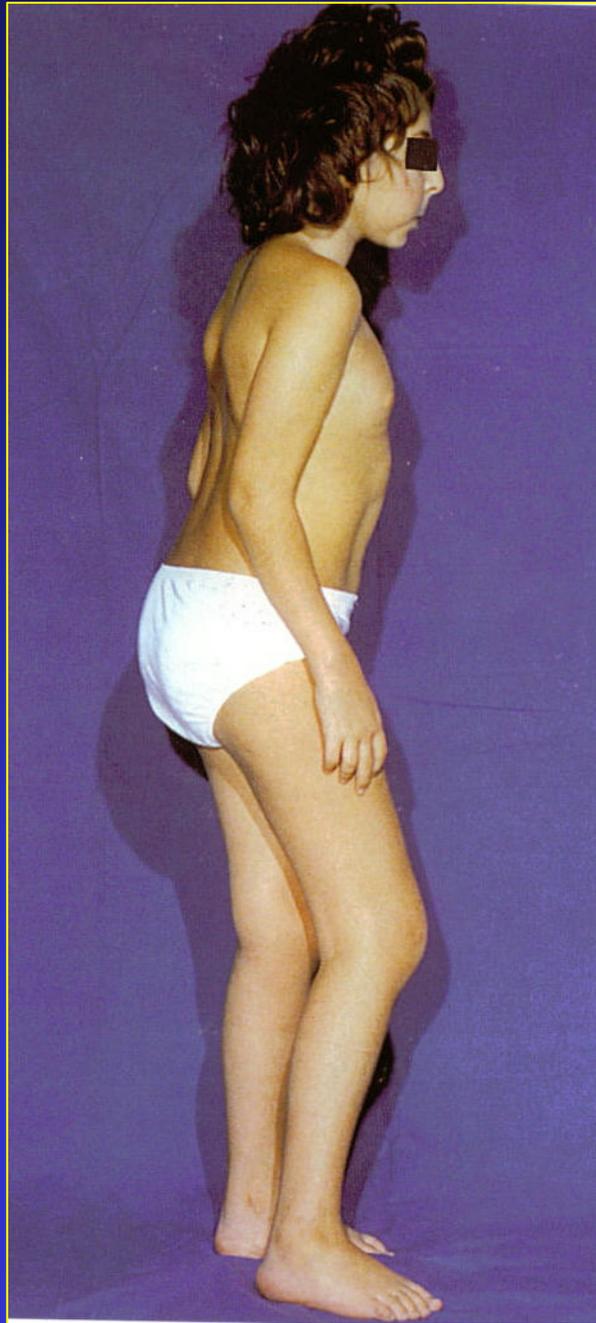
Forma Sistemica di ARG (2)

- Esami di laboratorio:
 - aumento degli indici di flogosi
 - leucocitosi
 - anemia
 - trombocitosi
 - fattore reumatoide generalmente negativo
- Evoluzione:
 - Forma pauci-articolare (circa nel 40%)
 - Forma poli-articolare (circa nel 60%)

AIG ad esordio sistemico



AIG ad esordio sistemico



Forma Poliarticolare di ARG

- Forma più frequente (circa 40% dei casi)
- Artrite **simmetrica** con coinvolgimento di **5 o più articolazioni**
- Interessamento NON migrante
- **Sintomi extra-articolari**: indici di flogosi, anemia, leucocitosi, piastrinosi, iperIgG
- Interessamento delle articolazioni prossimali e distali, piccole e grandi (mani-polsi, gomiti, spalle, ginocchio, caviglia, art. temporo-mandibolare), ma NON vi è interessamento la colonna lombo-sacrale
- Si distinguono due forme cliniche: **sieronegativa** e **sieropositiva**



www.fisiokinesiterapia.biz



Le due forme poliarticolari

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

Forma Pauciarticolare

- Si tratta di artriti **simmetriche** che interessano **4 o meno** articolazioni
- Raramente vi sono sintomi extra-articolari
- Si distinguono tre tipi:

PAUCIARTICOLARE DI TIPO 1

PAUCIARTICOLARE DI TIPO 2

PAUCIARTICOLARE DI TIPO 3



Forma Pauciarticolare di tipo 1

- È la più frequente
- Interessa il ginocchio nel 50% ed è monoarticolare nel 75%
- È più frequente nelle bambine (F>>>M)
- Età di insorgenza: 2 anni
- Fattore reumatoide negativo
- Anticorpi anti-nucleo positivi nel 50%
- HLA DR5-DRW8-A₂DPWR
- Uveite presente nel 40%
- Prognosi: abbastanza buona per l'artrite
non buona per l'uveite (cecità nel 17%)

Forma Pauciarticolare di tipo 2

- Interessa in genere poche articolazioni (anca- caviglie- metacarpofalangee)
- È più frequente nei bambini (M >> F)
- Età di insorgenza: 10 anni
- Fattore reumatoide negativo
- Anticorpi anti-nucleo talora positivi all'inizio
- HLA B27 (spondilite anchilosante nell'anamnesi familiare)
- Sacroileite, entesopatie
- Prognosi: abbastanza buona, fatta eccezione per l'eventuale evoluzione in spondilite anchilosante

Forma Pauciarticolare di tipo 3

- Interessa poche articolazioni (ginocchio-anca- caviglie)
- È più frequente nelle bambine (F>> M)
- Età di insorgenza: 6 anni
- Fattore reumatoide negativo
- Anticorpi anti-nucleo negativi
- nessuna correlazione con HLA
- Decorso: remissione senza esiti
- Prognosi: buona

Follow-up del bambino con ARG

- Attività della malattia:
 - valutazione clinica (schede)
 - indici di flogosi
- Auxometria (IL-6, IL-4 e TNF α interferiscono con la cascata dell'IGF-1 con possibile compromissione della crescita)
- Monitoraggio delle eventuali complicanze: articolari, sistemiche, oculari, psicologiche, legate alla terapia)
- Controllo radiologico annuale delle articolazioni interessate
- Compliance alla terapia

Criteria di remissione:

- Stiffness mattutina < 15 minuti
- Assenza di astenia
- Assenza di artralgie
- Assenza di dolorabilità articolare
- Assenza di tumefazione articolare e tendinea
- VES <20 mm/h nei bambini,
<30 mm/h nelle bambine

Remissione a 10 anni:

FORME	%
POLIARTICOLARE SIEROPOSITIVA	-
PAUCIARTICOLARE AD ESORDIO TARDIVO	55
SISTEMICA	57
POLIARTICOLARE SIERONEGATIVA	60
PAUCIARTICOLARE AD ESORDIO PRECOCE	70

Indici prognostici sfavorevoli:

- Piastrinosi ($> 600000/\text{mm}^3$)
- Persistenza sintomi sistemici
- Anemia grave ($\text{Hb} < 10\text{g/dl}$)
- Leucocitosi ($> 12000/\text{mm}^3$)
- Ipergammaglobulinemia
- Indici di flogosi molto elevati, in maniera rapida
- Presenza di HLA DR4
- Positività del FR
- Andamento continuo nelle forme pauciarticolari

FATTORI PROGNOSTICI NEGATIVI

- Artrite sistemica attiva a 6 mesi dall'esordio
- Esordio o evoluzione verso la forma poloiarticolare
- Sesso femminile
- Positività del Fattore Reumatoide
- Persistenza di stiffness mattutina
- Tenosinovite
- Noduli sottocutanei
- Anticorpi anti-nucleo positivi
- Precoce coinvolgimento delle piccole articolazioni di mani e piedi
- Rapida comparsa di erosioni
- Estensione della forma pauciarticolare

CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE

- **CLASSE I:** esegue tutte le attività
- **CLASSE II:** esegue le attività adeguatamente con alcune limitazioni
- **CLASSE III:** attività limitata, attende solo alla cura della propria persona
- **CLASSE IV:** relegato su sedia a rotelle o costretto al letto

FISIOTERAPIA E TERAPIA OCCUPAZIONALE

- Strumenti essenziali per il miglioramento della motilità e della forza muscolare delle articolazioni interessate e per ripristinare e mantenere le capacità funzionali del paziente
- i bambini possono di norma continuare le loro comuni attività, evitando solo quelle che possono causare sovraffaticamento e dolore alle articolazioni
- L'applicazione notturna di stecche per le ginocchia e i polsi può aiutare a prevenire e e correggere le deformità

COMPLICANZE dell'ARG

- **ANEMIA** (Hb<10 g/dl: saccarato ferrico per e.v. in soluzione fisiologica al dosaggio di 15 mg/kg/die)
- **OSTEOPOROSI**
- **SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA:**
 - Esordio brusco con febbre elevata, obnubilamento del visus, riacutizzazione artritica, manifestazioni emorragiche, rash, epatosplenomegalia
 - *Fattori scatenanti:* episodi infettivi, modifiche terapeutiche, associazione di FANS, Sali d'oro e Metotrexate

SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA

Laboratorio:

neutropenia, ipertransaminasemia, iperbilirubinemia, aumento delle gamma-GT, iperammoniemia, piastrinopenia, allungamento PT e PTT, ↓ fibrinogeno, ↑ FDP

Biopsia midollare:

presenza macrofagi con note di ematofagocitosi

Terapia:

- sospendere i farmaci tendenzialmente tossici
- cortisonici ad alte dosi
- ciclosporina: 5 mg/kg/die in 2 somministrazioni

Prognosi:

elevata mortalità

TERAPIA dell'ARG

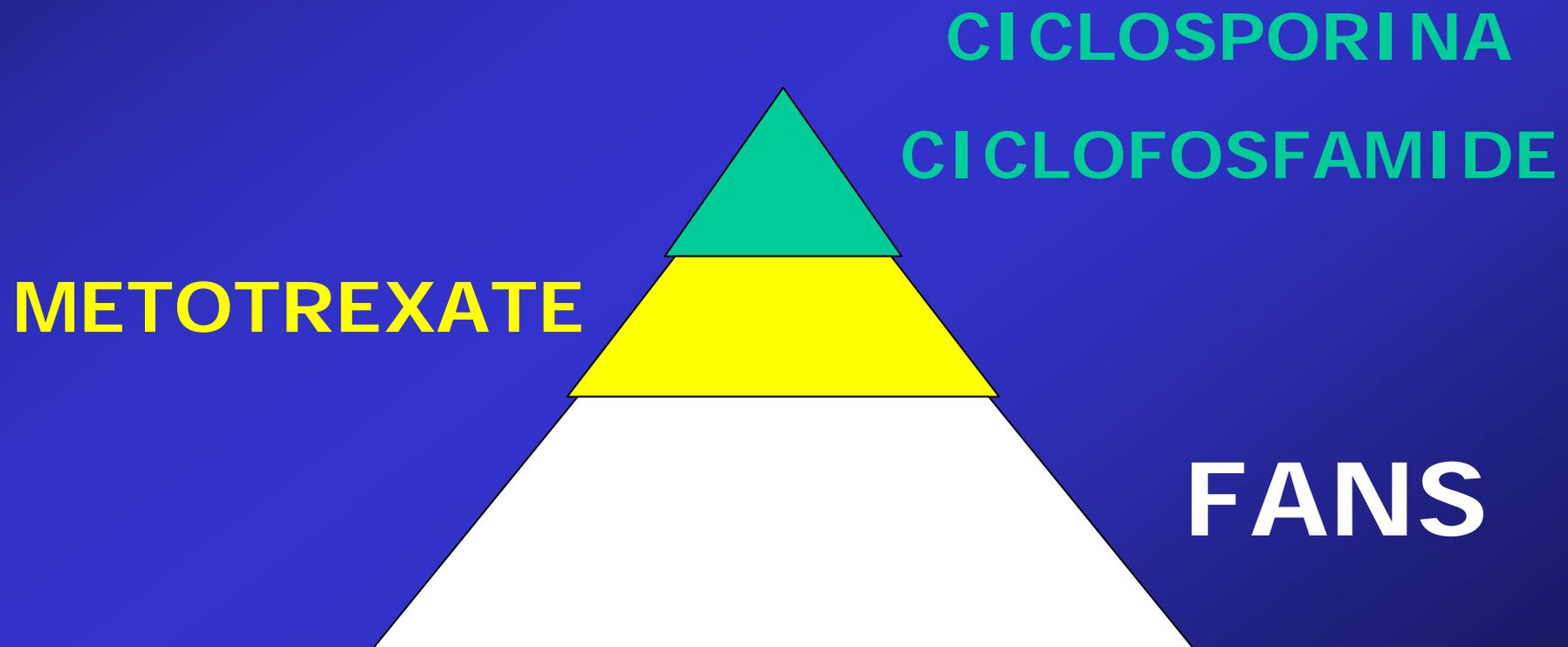
Scopi:

- alleviare il dolore
- conservare la funzione articolare
- controllare gli effetti sistemici della flogosi
- limitare gli effetti psicologici

Farmaci di prima scelta:

- forme sistemiche: *acido acetilsalicilico* (seconda scelta: ibuprofene)
- forme pauciarticolari: *naprossene* (ibuprofene, tolmetin)
- forme pauciarticolari B27: *indometacina*

La piramide del trattamento dell'ARG



FANS

Acido acetilsalicilico:

- Dose giornaliera:
 - 80-120 mg/kg/die in 4-6 somministrazioni
- Effetti collaterali
 - gastrite, ulcera peptica
 - aumento transaminasi
 - emorragie (funz. piastrinica)
 - asma
 - salicilismo
 - Sindrome di Reye

Controllare la salicitemia dopo 5-7 gg:

- Livelli terapeutici 15-25 mg/dl
- Livelli tossici >30 mg/dl

ALTRI FANS

Naprossene:

- Dose giornaliera: 10-15 mg/Kg/die in 2 somministrazioni.
- Indicato nelle forme pauciarticolari di tipo II e nelle oligoarticolari.
- Effetti collaterali: gastrointestinali, coagulopatie, tossicità epatica e renale, pseudoporfiria cutanea.

Ibuprofene:

- 20-40 mg/Kg/die (40-80mg/Kg/die come antipiretico) in 3-4 somministrazioni.

ALTRI FANS (2)

Tolmetin: 20-25 mg/Kg/die in 3-4 somministrazioni.
Vantaggio: minore gastrolesività.

Indometacina: sconsigliato dalla FDA per bambini < 12 anni.
Unico vantaggio= somministrazione rettale in soggetti con grave stiffness mattutina.
Rischi: epatite, infezione anale e perianale.

Diclofenac, Piroxicam

Flurbiprofen: 5 mg/Kg/die in 3 somministrazioni.
Vantaggio: è l'unico preparato come sciroppo.

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CON FANS

- emocromo
- transaminasi
- creatinina
- salicilemia

INDICAZIONI ALLA SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON ASPIRINA

- contatto del paziente con soggetti affetti da **VARICELLA** o **INFLUENZA** in assenza di vaccinazione
- **ipertransaminasemia** (\uparrow 4-5 volte)

Note:

❖ Quando occorre considerare un FANS inefficace?

L'efficacia di un FANS si registra **almeno dopo 4-5 settimane (meglio 8)**

❖ Quando associare un farmaco di fondo?

Nei **soggetti a rischio** per un'evoluzione sfavorevole molto precoce

In **forme poliarticolari di tipo 2**

FARMACI DI FONDO

- SALI D'ORO
- METHOTREXATE
- IMMUNOGLOBULINE ENDOVENOSE (raramente)

SALI D'ORO

- Non sono stati sottoposti a studi controllati nella terapia dell'ARG ma sono comunque utilizzati meno frequentemente nei bambini
- Significativa tossicità potenziale (esantema, ulcere mucose, leucopenia, trombocitopenia, anemia e proteinuria).

METHOTREXATE

- dimostrata efficacia in bambini con ARG grave, che non rispondono ai FANS
- 10-15 mg/m²/settimana, per os o i.m.
- effetti collaterali: disordini gastrointestinali, potenziale soppressione midollare, epatotossicità
- occorre monitorizzare funzionalità renale, epatica ed esami ematologici
- la durata della terapia con metotrexate rimane un problema: alcuni dati indicano che il farmaco è soppressivo, non realmente remissivo e la malattia può riacutizzarsi dopo la sua sospensione

INDICAZIONI AL CORTISONE

FORMA SISTEMICA:

- PLEUROPERICARDITI
- VASCULITI
- S. DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA
- FEBBRE REFRAATTARIA AD ALTRE TERAPIE

FORME POLIARTICOLARI E SISTEMICHE:

- CONTROLLO DELLE ARTRITI
- PONTE TERAPEUTICO TRA 2 FANS

FORME PAUCIARTICOLARI:

- INIEZIONI INTRAARTICOLARI (CASI GRAVI)

UVEITI RESISTENTI A TERAPIA LOCALE

USO DEGLI STEROIDI

PREDNISONE:

1-2 mg/Kg/die in due somministrazioni per via orale

METILPREDNISOLONE:

4-8 mg/Kg/die in unica somministrazione per via intramuscolare

NUOVE ACQUISIZIONI

I "Disease-modifying antirheumatic drugs" (DMARD), il metotrexate, la sulfasalazina e più recentemente l'etanercept si sono dimostrati efficaci per il controllo dell'attività della malattia in studi in doppio cieco, controllati con placebo, in bambini con ARG.

Cron RQ, Sharma S, Sherry DD. J Rheumatol 1999; 26:2036-2038

Van Rossum MAJ, Fiselier TJM, Franssen MJAM. Arthritis Rheum 1998; 41:808-816

Lovell DJ, Giannini EH, Whitmore JB, Soffes L, Finck BK. Arthritis Rheum 1998;41:S130

DMARD in JIA

Drug	Dose	Monitoring
Methotrexate	10-30 mg/m ² (O or P)	monthly blood counts liver & renal function
Cyclosporine	2-5 mg/kg/dose in two doses (O)	monthly blood counts liver & renal function and CyA levels
Sulphasalazine	40 mg/kg per day	2-3 monthly blood count liver and renal
Cyclophosphamide	0.5-2 mg/kg/day (O) IV pulses 20-25 mg/kg	blood count and renal function
Azathioprine	1-3 mg/kg (O)	1-2 monthly as MTX

O: oral; P: parenteral

Murray KJ & Lovell DJ, 2002

BIOLOGICS IN JIA

ANTI-TNF

ETANERCEPT

INFLIXIMAB

ADALIMUMAB

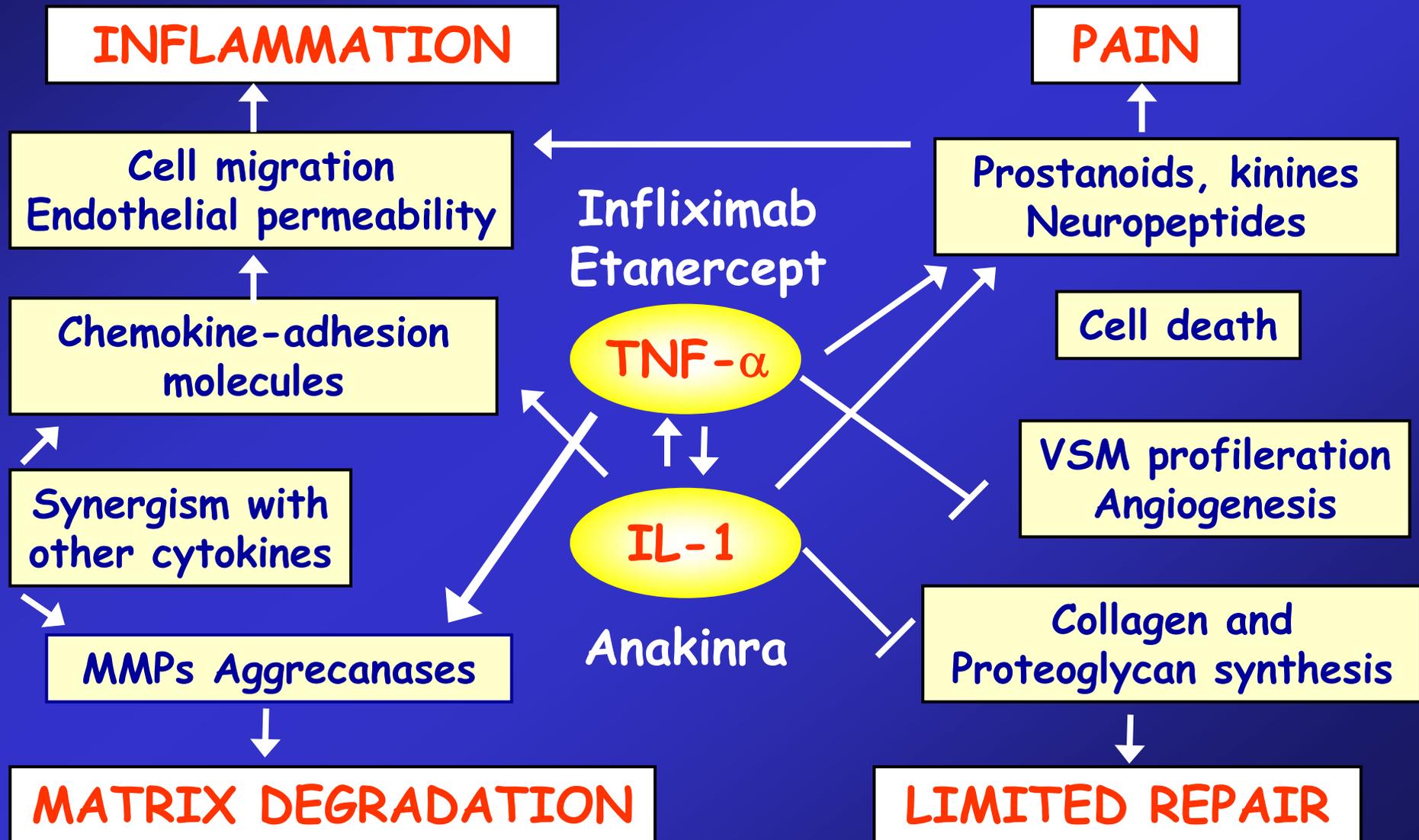
ANTI-IL1

IL1-ra

ANTI-IL6

IL6-ra

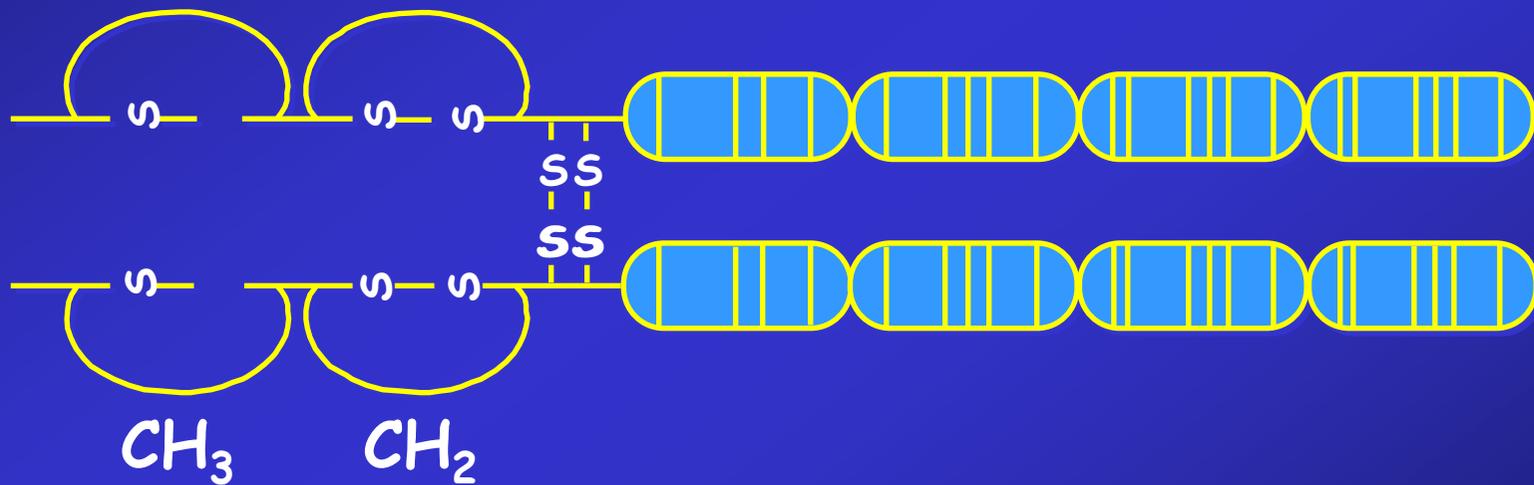
Central role of IL-1 and TNF- α in the pathogenesis of RA



ETANERCEPT

- Nuovo farmaco approvato dalla FDA per ridurre i segni e i sintomi dell'ARG a decorso poliarticolare da moderatamente attiva a molto attiva e dimostratasi refrattaria a uno o più DMARD
- Potente inibitore del $TNF\alpha$ e della linfotossina α (specificatamente identificata nei pazienti con ARG)
- Ben tollerato dai bambini
- Effetti collaterali: reazioni nel sito di iniezione, cefalee e infezioni delle vie respiratorie
- In adulti con AR precoce è stato dimostrato il ritardo della progressione radiografica

Structure of Etanercept



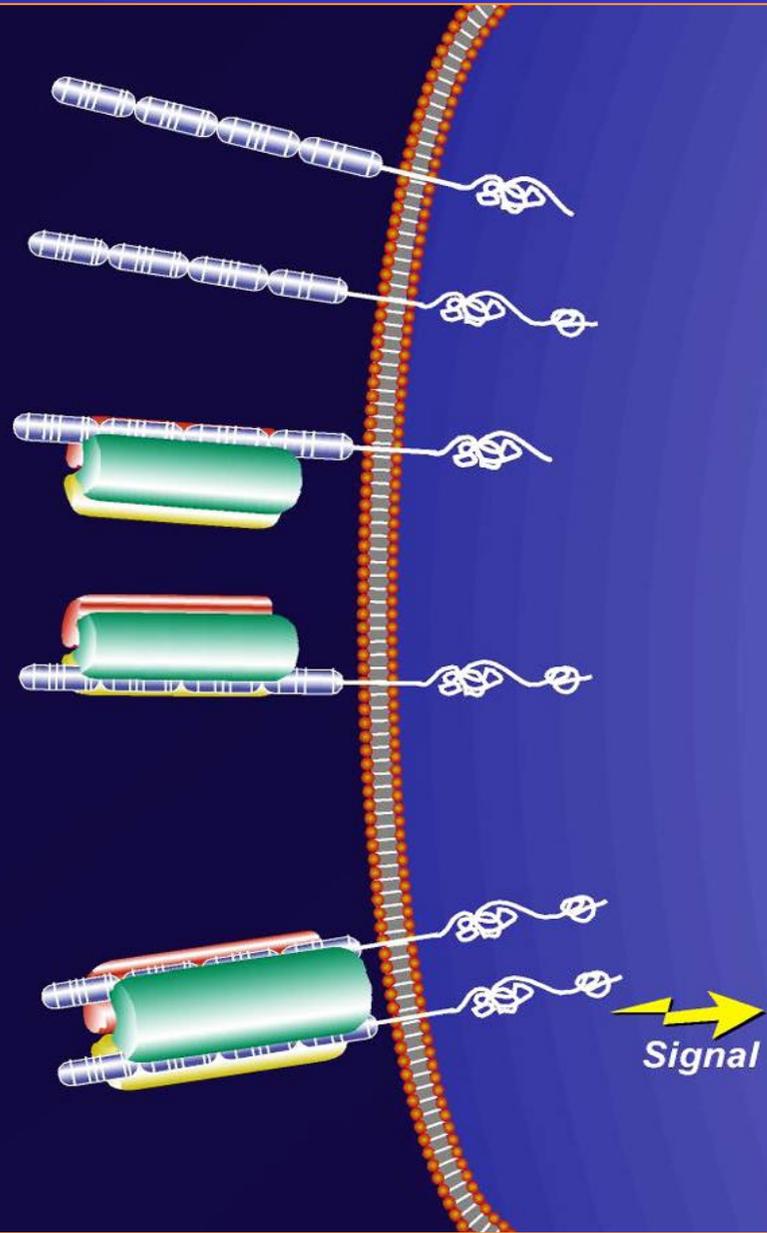
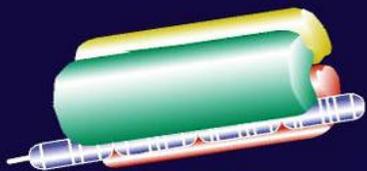
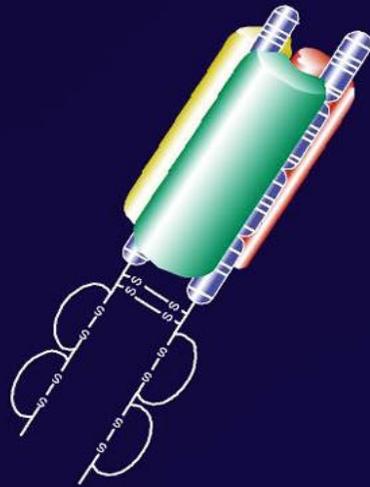
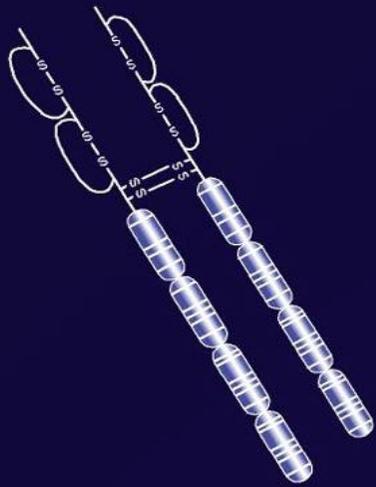
Fc region of
human IgG1

Extracellular domain of
human p75 TNF receptor

TNF inhibition with ETANERCEPT

ENBREL

TNF



ANTI-TNF: ETANERCEPT AND INFLIXIMAB

ETANERCEPT

INFLIXIMAB

Licensed indications	Polyarticular JIA failing to respond to or intolerant of MTX	not licensed (trial in course)
Half-life	70 hours	200 hours
Dose	0.4 mg/kg (max 25 mg) twice weekly	3 mg/kg at weeks 0,2,6,14 and eight weekly thereafter
Roat of administration	subcutaneous injections	intravenous infusion
side effects	risk of sepsis	risk of sepsis, tachyphylaxis

RISKS FROM TNF BLOCKADE

- ❖ INJECTION SITE REACTIONS
- ❖ HEADACHE
- ❖ ABDOMINAL PAIN, VOMITING
- ❖ BONE MARROW SUPPRESSION
- ❖ DEMYELINATING DISEASE OF CNS
- ❖ INFECTIONS (SEPSIS, VARICELLA, TUBERCULOSIS)
- ❖ ANA, dsDNA, LUPUS- LIKE SYNDROME
- ❖ URTICARIAL REACTIONS
- ❖ AUTOIMMUNE DISORDERS

www.fisiokinesiterapia.biz