

“NUOVE PROSPETTIVE NEL TRATTAMENTO DELL' ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE”

INTRODUZIONE

L'Artrite Reumatoide Giovanile è la più frequente malattia reumatica dell' infanzia e la principale causa di invalidità cronica in età evolutiva.

Il decorso della malattia è estremamente variabile: alcuni bambini raggiungono una remissione completa nell'arco di alcuni mesi, in altri invece i segni e i sintomi persistono anche in età adulta con un notevole grado di disabilità.

L'ARG è definita come un'artrite persistente di una o più articolazioni per almeno sei settimane dopo aver escluso con certezza qualsiasi possibile causa responsabile. Il sottotipo della malattia all'esordio è definito dall' osservazione dei sintomi clinici per almeno sei mesi; il corso dell'ARG è definito invece dall'evoluzione della malattia dopo i primi sei mesi.

Il primo tentativo di classificazione in base ai segni clinici è stato fatto nel 1891 da parte di Diamont- Berger e Frederic Still. A questo ne sono seguiti molti altri fino a quello del 1976 proposto dall' American College of Rheumatology (ACR) e

quello della European League against Rheumatism (EULAR) del 1977(1). Una nuova classificazione, alla quale si fa oggi riferimento, è stata proposta nel 1997 a Durban, sotto il nuovo nome di Artrite Idiopatica Giovanile con il fine di unificare le precedenti classificazioni, facilitare la ricerca e valutare dati omogenei(2).

Questa differenza l' ARG nei seguenti sottotipi:

- oligoartrite,
- poliartrite,
- artrite sistemica,
- artrite psoriasica,
- artrite associata ad entesite.

Le diverse forme di ARG differiscono sensibilmente per esordio, manifestazioni cliniche ed evoluzione prognostica.

EPIDEMIOLOGIA

Il primo tentativo di valutare la prevalenza di ARG è stato effettuato nel 1959 da parte di Bywaters nel Berkshire, UK; a questo sono poi seguiti nel tempo molti altri studi in diversi Paesi. Su 34 studi epidemiologici condotti dal 1966 al 2002 è emersa una notevole variabilità nei dati presenti in letteratura: la

prevalenza oscilla tra 0,07 e 4.00 per 1000 bambini, l'incidenza annuale tra 0,008 e 0,226 per 1000(3).

Il picco di insorgenza della malattia è tra 1 e 4 anni, le femmine sono più colpite dei maschi con un rapporto di 3:2; circa il 30 per cento presenta anticorpi antinucleo (ANA), il 9 per cento il fattore reumatoide (FR) e il 10 per cento presenta un coinvolgimento oculare.

Esistono tuttavia ampie variazioni in rapporto alle diverse aree geografiche e alla razza.

In uno studio apparso su *Pediatrics* è stata riportata in Australia una prevalenza molto più elevata pari a 400/100000(4) ed in uno studio retrospettivo su *Journal Rheumatology* (5) sono state evidenziate differenze significative nell'espressione di ARG tra bambini americani di origine africana e quelli di origine caucasica: i bambini di origine africana rispetto agli altri avevano all'esordio della malattia un'età significativamente maggiore, meno frequentemente presentavano anticorpi antinucleo positivi ed avevano un minor rischio di insorgenza di uveiti. Dal 1960 al 1993 nel Minnesota è stata rilevata una riduzione progressiva dell'incidenza di AGR nel corso delle tre decenni(6).

Questa riduzione, avvalorata l'ipotesi di un intervento di fattori ambientali nella eziopatogenesi e suggerisce come questi ultimi possano influenzare le variazioni nella frequenza della malattia.

EZIOLOGIA

L'eziologia dell' ARG è ancora in gran parte sconosciuta. È molto probabile che riconosca una genesi multifattoriale: su di un substrato genetico predisponente l'intervento di fattori esogeni ambientali sarebbe responsabile dello scatenamento di una risposta autoimmune che non si risolve nel tempo, ma che tende a persistere cronicizzando.

Sono stati ipotizzati diversi fattori scatenanti la risposta immune soprattutto di natura virale. In uno studio del 1975 è stato notato un incremento del titolo degli anticorpi contro il virus della Rosolia in bambini con ARG(7). Altri virus per i quali è stata trovata una possibile associazione sono il Parvovirus B19, il virus influenzale A H2N2, il virus di Epstein Barr, i Coxackie virus. In uno studio in doppio cieco placebo controllo seguito da uno studio in aperto, pazienti con ARG e con titoli elevati di anticorpi contro il virus dell' influenza A, ricevevano beneficio dal trattamento con Amantadina(8). Le

differenze epidemiologiche nell'incidenza di ARG nelle diverse aree geografiche, notate in vari studi e le variazioni cicliche nel corso dei decenni, sono a supporto di un ruolo dell'ambiente nella eziopatogenesi .

L'altra componente fondamentale e necessaria per cui possa innescarsi, sull'azione di agenti esogeni ambientali, la risposta autoimmune dell'organismo, è la suscettibilità individuale, che è geneticamente determinata, e che è caratterizzata da un'iperattività dell'organismo verso specifici antigeni.

I progressi fatti dalla genetica molecolare hanno permesso di dimostrare una chiara associazione genetica nei bambini con ARG , diversa per i singoli sottotipi. Molti di questi studi hanno rivelato una frequenza più alta del normale degli alleli HLA-DR4 (DRB 0401/0404/0405) nella forma poliarticolare; HLA-DR8 (DRB1 0801), HLA-DR5 (DRB1 1104), HLA-DR6 (DRB1 1301) e HLA-DPB 0201 nella forma oligoarticolare(9).

PATOGENESI

Poiché la normale funzione delle molecole HLA è quella di presentare i peptidi antigenici processati ai linfociti T effettori , come parte della risposta infiammatoria, è stato ipotizzato che

particolari alleli HLA presentino ai linfociti T CD4+ potenziali peptidi artritogenici.

Questi antigeni che non sono stati ancora identificati con certezza, sono stati messi in correlazione con diverse proteine esogene di natura virale e batterica o endogene. I linfociti CD4+ attivati, stimolano i monociti, i macrofagi, e i fibroblasti sinoviali a produrre alcune citochine pro-infiammatorie: l'interleuchina-1, l'interleuchina-6 e il TNF- α . I linfociti T CD4+ attivati stimolano anche i linfociti B che partecipano anch'essi alla risposta infiammatoria. I macrofagi, i linfociti, e i fibroblasti attivati, insieme ai loro prodotti stimolano l'angiogenesi e le cellule endoteliali attivate nel liquido sinoviale esprimono molecole d'adesione che promuovono il reclutamento di cellule infiammatorie nell'articolazione(10). È stato infatti evidenziato come i livelli di E-selectina e della molecola di adesione ICAM-1 riflettano il livello di infiammazione intra-sinoviale(11).

I linfociti, i macrofagi, i monociti, e i fibroblasti attivati rilasciano numerose citochine che possono essere evidenziate in concentrazioni elevate nel liquido sinoviale dei pazienti con artriti. Sia il TNF- α , sia l'interleuchina-1 hanno un ruolo primario nella patogenesi dell'ARG. Le concentrazioni nel

siero e nel liquido sinoviale di entrambe le citochine sono elevate nei pazienti con artriti attive. Entrambe sono potenti stimolatori delle cellule mesenchimali, come i fibroblasti sinoviali, gli osteoclasti, i condrociti. Queste cellule rilasciano metalloproteasi che distruggono la matrice tessutale e nello stesso tempo riducono la produzione di inibitori tessutali delle metalloproteasi. Questa duplice azione contribuisce al danno articolare(12).

Le principali citochine ad azione antinfiammatoria sono invece le interleuchine 10 e 4.

Ed è proprio su di un'alterazione dell'equilibrio omeostatico delle citochine , geneticamente determinato , che si basa la patogenesi autoimmune dell' ARG..

La concentrazione nel liquido sinoviale di TNF-a differisce in maniera sostanziale nelle diverse forme di ARG. Nella forma oligoarticolare il rapporto TNFR/TNF-a è più alto rispetto alle forme poliarticolari con erosione articolare. Nell'artrite sistemica il rialzo termico durante il giorno è associato parallelamente all'aumento dell'interleuchina 6. Studi in vitro sulla produzione di citochine da parte dei fagociti del sangue periferico nei bambini con artrite sistemica, dimostrano una più bassa produzione di interleuchina-10 in risposta allo stimolo.

E' stato evidenziato anche il ruolo che le chemochine svolgono nell'omeostasi della cartilagine articolare e si è visto che nel processo infiammatorio articolare si verifica una down regulation del recettore delle chemochine sui condrociti.

L'infiammazione della membrana sinoviale dell'articolazione in corso di ARG è caratterizzata da un processo di iperplasia ed ipertrofia delle cellule sinoviali. Nelle forme avanzate ed incontrollate della malattia l'evoluzione è verso la formazione del panno articolare che esita nella progressiva erosione della cartilagine articolare e dell'osso contiguo.

Di qui il presupposto di una diagnosi precoce e di un intervento terapeutico tempestivo per la prevenzione di lesioni articolari irreversibili.

L' IL-1 e il TNF-a stimolano l'espressione di molecole di adesione sulla superficie delle cellule endoteliali ed aumentano il reclutamento di neutrofili nell'articolazione. I neutrofili rilasciano elastasi e proteasi che degradano i proteoglicani sulla superficie della cartilagine articolare. I condrociti e i fibroblasti sinoviali stimolati, rilasciano metalloproteasi , enzimi che degradano la matrice connettivale tessutale.

In uno studio condotto su animali è stato visto che i linfociti CD4+ attivati stimolano l'osteoclastogenesi e possono causare danno articolare indipendentemente dalle citochine.

I linfociti T sono dunque i principali effettori della risposta immune articolare; i linfociti B intervengono anch'essi, ma con un ruolo secondario e stimolati dai linfociti T. È stata dimostrata una riduzione del rapporto CD4/CD8 nelle artriti sia oligo che poliarticolari e da uno studio effettuato su bambini con oligoartriti sono stati valutati i cloni linfocitari T ed è stata evidenziata la presenza dei fenotipi Th1 o Th0 e dunque una inibizione della risposta Th2.

Sul presupposto che i linfociti e le citochine prodotte costituiscono il cuore della risposta immune articolare si basano tutte le nuove terapie con farmaci biologici presenti sul mercato ed in via di sperimentazione che si stanno rapidamente affermando.

Altro meccanismo che interviene nella patogenesi e potenziale futuro bersaglio terapeutico è rappresentato dall'apoptosi.

Nell'ARG esiste un'alterazione del meccanismo apoptotico che contribuisce ad alterare l'omeostasi articolare. È stato dimostrato il ruolo centrale svolto dal gene p53 nell'apoptosi Fas-mediata dei fibroblasti sinoviali*.

QUADRO CLINICO

L'ARG è una malattia che presenta una notevole variabilità nell'esordio e nelle manifestazioni cliniche.

La definizione di artrite sta ad indicare la presenza di tumefazione o versamento, o la presenza di 2 o più dei seguenti segni: limitazione funzionale, dolorabilità o dolore durante il movimento, aumento di temperatura della cute.

L'artrite oligoarticolare è caratterizzata da un interessamento da una a quattro articolazioni nei primi sei mesi dall'esordio.

Sulla base dell'evoluzione clinica della malattia, vengono distinte una forma oligoarticolare persistente ed una forma oligoarticolare estesa. E' un'artrite che colpisce prevalentemente le bambine piccole con un picco intorno ai tre anni e si associa tipicamente alla comparsa di uveiti soprattutto nelle forme con anticorpi antinucleo positivi.

Le articolazioni usualmente interessate sono quelle del polso, delle ginocchia, delle caviglie. I bambini colpiti, appaiono essere in buone condizioni generali, ma spesso i genitori li descrivono di cattivo umore, difficili da controllare e da gestire.

Purtroppo a causa della loro giovane età, non hanno modo di

sapere che il dolore è un'esperienza fuori dal comune, e quasi sempre, interrogati direttamente negano il loro stato di sofferenza. Ciò non significa che essi non abbiano la percezione del dolore, tutt'altro, infatti il trattamento del dolore porta in genere ad un netto miglioramento del tono dell'umore e della personalità.

L'indice di eritrosedimentazione è in genere normale. La prognosi di questo gruppo di artriti è buona, con una remissione in quattro o cinque anni, con un outcome funzionale che dipende essenzialmente dalla buona gestione terapeutica.

I bambini affetti dalla forma oligoarticolare estesa dopo i primi sei mesi di vita ed entro l'anno, presentano un numero di articolazioni interessate superiore a quattro; vi è un moderato aumento della VES all'esordio; molti bambini imparano a convivere con la propria malattia, sviluppando in pochi anni un'incapacità funzionale più o meno importante.

L'artrite poliarticolare colpisce cinque o più articolazioni all'esordio. Si verifica più frequentemente negli adolescenti e la prognosi è piuttosto negativa con distruzione diffusa delle articolazioni. Molti pazienti richiedono l'applicazione di protesi articolari intorno ai venti trent'anni. La presenza di noduli

reumatoidi sulla superficie estensoria dei gomiti si associa ad una prognosi peggiore.

L'artrite sistemica ha una frequenza intorno al dieci per cento complessivamente con un picco di esordio intorno ai due anni.

Sebbene possa verificarsi dopo l'adolescenza, conosciuta come malattia di Still, è rara. È caratterizzata da picchi di febbre fino a quaranta gradi per più di due settimane, da un rash eritemato-maculare e dall'artrite. Possono essere presenti anche sierositi, epatosplenomegalia, e linfadenopatia. Vanno escluse nella diagnosi le infezioni, le leucemie, il neuroblastoma, il morbo di Kawasaki, le vasculiti, il lupus eritematoso sistemico. Le indagini di laboratorio evidenziano un aumento della VES, della proteina C reattiva, neutrofilia, trombocitosi. L'evoluzione naturale della malattia dopo l'esordio sistemico, è un quadro di poliartrite con esacerbazioni sistemiche in corso di infezioni delle prime vie respiratorie. Una complicazione grave delle forme non trattate è la sindrome d'attivazione macrofagica gravata da un elevato tasso di mortalità.

L'artrite associata ad entesite è caratterizzata da un'artrite asimmetrica agli arti inferiori che colpisce prevalentemente gli adolescenti e i pre-adolescenti maschi. C'è un'associazione stretta con il fenotipo HLA B27. Questo gruppo rappresenta nei

bambini l'equivalente della spondilite anchilosante dell'adulto e delle artriti reattive. In un follow up di quindici anni il sessanta per cento di bambini affetti sviluppava una spondilite*.

Infine l'artrite psoriasica che si caratterizza per una poliartrite asimmetrica che coinvolge grandi e piccole articolazioni in un bambino con storia clinica di psoriasi. In genere l'artrite è fortemente erosiva.

PROGNOSI

L'ARG è considerata erroneamente una malattia benigna. Eppure oggi si sa come il suo decorso sia estremamente variabile, come possano persistere nell'adulto i sintomi e le limitazioni articolari, come spesso possa associarsi a deficit di crescita, a complicanze oculari, e quindi ad un aumento della morbilità e della mortalità in assoluto.

In uno studio condotto su 506 pazienti affetti da ARG e seguiti dal 1970 al 1999, è emerso che solo un terzo circa raggiungeva una remissione completa e che per alcuni sottotipi l'indice di remissione era inferiore al venti per cento. I dati dello studio di Cassidy a cinque anni dall'esordio ci dicono che i bambini con artrite sistemica raggiungono la remissione nel 74 per cento dei

casi con presenza di erosioni nel 24 per cento. Quelli con artrite oligoarticolare raggiungono la remissione nel 34 per cento dei casi e hanno erosioni nel 15. Nella forma poliarticolare le percentuali sono del 25 per la remissione e del 69 per le erosioni.

In un altro studio sull'outcome di 54 bambini con ARG a dieci anni dall'esordio l'indice di remissione non era sostanzialmente diverso nelle forme oligo e poliarticolari, ma la remissione era significativamente più alta nella forma oligoarticolare persistente rispetto alla forma oligoarticolare estesa*. Le radiografie delle articolazioni affette dimostravano il più alto indice di erosione nella forma sistemica.

Schneider ha studiato 38 pazienti con artrite sistemica dal 1980 al 1987, identificando nei sintomi sistemici persistenti e in una conta di piastrine superiore a 600000 due fattori associati ad una severa prognosi della malattia*.

Diversi studi hanno identificato una serie di fattori che sono indicatori di una prognosi negativa. La presenza di artrite attiva a sei mesi dall'esordio, il sottotipo poliarticolare, il sesso femminile, il fattore reumatoide, la persistente rigidità mattutina, i noduli sottocutanei, gli anticorpi anti-nucleo, il

precoce interessamento delle piccole articolazioni, la rapida comparsa delle erosioni sono tutti indici prognostici negativi*.

(L'ARG si associa ad un elevato rischio di mortalità. Non sono molti i dati su questo problema, comunque l'aumento dell'indice di mortalità in questi pazienti rispetto alla popolazione generale è stimato essere intorno all'un per cento. Si è visto che il rischio aumenta soprattutto per la forma sistemica, e che le cause sono in parte legate alla malattia, in parte ai trattamenti immunosoppressivi effettuati*.)

Anche il problema dell'invalidità è una questione importante nell'ARG ed è strettamente correlata al sottotipo.

E' stato riportato da uno studio del 1977 che, a trent'anni di distanza dall'inizio della malattia, più del 50 per cento dei pazienti con artrite poliarticolare presentavano una indipendenza molto limitata. Mentre invece, il 25 per cento dei pazienti con artrite sistemica e il 10 di quelli con forma oligoarticolare presentavano un outcome del genere. Non c'è dubbio che l'outcome sia drammaticamente migliorato nelle ultime tre decadi, ma la persistenza delle artriti attive è tutt'ora un problema che riguarda un po' tutte le varianti dell'ARG.

Artriti attive a dieci o più anni dall'esordio sono presenti nel 20-40 per cento dei pazienti con forma oligoarticolare, nel 45-

50 di quelli con artrite poliarticolare, e nel 27-48 nella forma sistemica.

I dati di un lungo follow up condotto su 65 adulti ci dicono che il 37 per cento a distanza di 27 anni dall'esordio dell'ARG presenta un'artrite attiva e che i sottotipi poliarticolari ed oligarticolari estesi sono più spesso associati a persistenza della malattia in età adulta e a limitazioni articolari*.

Un importante studio del 2002 su rheumatology ha esaminato l'outcome clinico e funzionale di 246 adulti con ARG di durata media di 28,3 anni. Di tutti i pazienti, il 43,3 per cento aveva un'artrite clinicamente attiva e il 54,4 su parametri di laboratorio*. L'infiammazione clinica era meno frequente nella forma sistemica. La percentuale di pazienti con severa invalidità era del 43 per cento. Questo mette in evidenza l'esistenza di una chiara necessità di una buona e graduale transizione dalle cure di interesse pediatrico all'assistenza reumatologica dell'adulto.

E' di fondamentale importanza l'impatto che una patologia cronica come l'ARG possa avere con la crescita e lo sviluppo sociale e psicologico del bambino. La mancanza di indipendenza, la perdita di giorni di scuola, l'impossibilità a svolgere alcune attività rispetto ai coetanei, tutto questo nei

bambini in fase di crescita può avere delle ripercussioni importanti sullo sviluppo psicologico e sul tono dell'umore della persona.

Su questo si basa il presupposto di una diagnosi precoce e di un trattamento efficace, non soltanto farmacologico, che possa oltre che lenire il dolore e prevenire le complicanze, attraverso una precoce remissione, permettere il raggiungimento di una precoce autonomia e indipendenza dai genitori.

Molti studi hanno dimostrato come i giovani con ARG soffrano spesso di isolamento, depressione, e abbiano maggiori difficoltà nel mondo lavorativo, nonostante il raggiungimento di buoni risultati medi in campo scolastico.

Problemi psicologici e in particolare la depressione sono sensibilmente più frequenti nei pazienti affetti da artriti infiammatorie paragonati alla popolazione generale. E' stata riportata una incidenza della depressione del 21 per cento su 43 adulti con ARG poliarticolare. L'ansietà cresceva parallelamente al peggioramento delle condizioni fisiche e dell'attività della malattia.

Il dolore è il maggiore sintomo dell'ARG e può influire negativamente sulla salute del paziente. L'artrite infiammatoria attiva è accompagnata da un aumento del dolore, da un

peggioramento della fatica e dalla rigidità mattutina. Non è più considerata vera l'idea secondo cui il dolore nei bambini con ARG sia un'esperienza sensoriale meno importante rispetto agli adulti con artrite reumatoide. Ogni bambino nel bene o nel male impara a convivere con il proprio dolore. E' stato visto come il 97 per cento dei bambini con ARG poliarticolare riferisca un certo grado di dolore a un controllo di routine dal pediatra reumatologo. In un follow up condotto per una media di 28,3 anni su 246 pazienti affetti da ARG sono state valutate le possibili influenze che la malattia può avere sulla personalità e sul tono dell'umore. Ebbene la percentuale di pazienti con un livello elevato d'ansia era il 31,6 per cento, ma solo il 5,2 era affetto da depressione, valori comunque alti rispetto alla popolazione generale. I pazienti invece che avevano sofferto di depressione in passato erano il 21,1 e generalmente il primo episodio si verificava fra i 15 i 25 anni.

(Anche la crescita e la massa ossea totale, risultano essere più o meno ridotte dall'infiammazione persistente, dall'immobilità e dall'uso dei corticosteroidi.

Si è visto come l'artrite poliarticolare con fattore reumatoide positivo e la forma sistemica siano gravate da un più significativo ritardo di crescita. L'uso dell'ormone della crescita

ha dato risultati incerti; sembra che il ritardo sia dovuto non tanto ad una deficienza dell'ormone della crescita, quanto ad una riduzione della concentrazione sierica del suo principale mediatore (IGF-1) e ad una insensibilità dei recettori periferici a quest'ultimo*.)

Il coinvolgimento oculare rappresenta una delle possibili complicanze dell'ARG. L'uveite, o iridociclite ha un coinvolgimento più spesso monolaterale e, a differenza delle forme dell'adulto, ha un esordio subdolo, e quasi privo di evidente sintomatologia, soprattutto nei bambini più piccoli. Un trattamento ritardato e inefficace, può essere causa di alterazioni irreversibili a carico del visus.

In uno studio effettuato su 315 pazienti con uveite anteriore associata ad ARG sono stati evidenziati i principali fattori di rischio per uveiti. Le femmine erano più suscettibili dei maschi con un rapporto di 3:1. Nel 94 per cento dei casi le uveiti venivano diagnosticate dopo la comparsa dell'artrite. Il rischio era minore dopo sette o più anni dalla comparsa dell'artrite. I pazienti con il sottotipo oligoarticolare avevano il rischio maggiore di sviluppare un'uveite, mentre quelli con forma sistemica il rischio minore. La presenza di anticorpi antinucleo circolanti era un altro importante marker di aumentato rischio.

In un altro studio effettuato su 210 casi di ARG seguiti per 14 anni, il 17 per cento sviluppava un'iridociclite. Di questi il 36 per cento non rispondeva più dopo sei mesi al cortisone. Cataratta e cheratiti si verificavano nel 19 e 11 per cento rispettivamente*.

E' oggi chiara l'importanza di una precoce diagnosi e di un efficace trattamento iniziato tempestivamente. Tutti i bambini con ARG devono essere sottoposti ad uno screening iniziale subito dopo la diagnosi, con esame del fondo oculare con lampada a fessura. Gli esami devono essere ripetuti regolarmente da un oftalmologo con esperienza nella cura di bambini piccoli, ogni 3-6 mesi, fino a che il bambino è grande abbastanza da riconoscere da solo le alterazioni della visione, o dopo sette anni di follow up senza patologia oculare.

TERAPIA

L'obiettivo principale del trattamento dell'ARG deve essere quello di un rapido raggiungimento del controllo del processo infiammatorio articolare, per la prevenzione delle complicazioni fisiche e psichiche, e per un miglioramento a breve e lungo termine della qualità di vita del bambino.

Il primo scopo è quello di ridurre il dolore; riducendo il dolore infatti non solo si fa stare meglio il bambino, ma si migliorano anche i suoi movimenti, si può iniziare prima la fisioterapia. Il bambino affetto da ARG non deve essere lasciato a letto, al contrario deve iniziare a muoversi quanto prima. L'immobilizzazione favorisce l'assunzione di posizioni viziate che possono esitare in deformazioni; i muscoli tendono ad andare in contro ad atrofie e il recupero si prolunga.

I farmaci che vengono utilizzati in prima istanza nel trattamento dell'ARG sono i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). L'Acidoacetilsalicilico, il capostipite, molto usato nei decenni passati è stato sostituito negli ultimi anni da farmaci come il naprossene, l'ibuprofene con minori effetti collaterali e con un numero minore di somministrazioni giornaliere. Sono in genere ben tollerati nel bambino anche per periodi molto lunghi. Per quanto riguarda gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2, il celecoxib e il meloxicam, negli adulti con artrite reumatoide, si è visto provocano una minore frequenza di comparsa di ulcere e disturbi gastrointestinali. Nell'ARG sono poco utilizzati essenzialmente perché nei bambini il rischio di eventi avversi gastrointestinali è molto

basso. Il loro uso è quindi limitato a quei soggetti che hanno sofferto in passato di effetti collaterali gastroduodenali.

I fans hanno essenzialmente un'azione antiflogistica e antidolorifica, ma non agiscono sul meccanismo patogenetico e sulla regressione delle lesioni articolari. Inoltre spesso non sono in grado da soli di controllare il processo infiammatorio*.

Una'altra classe di farmaci molto efficaci nel controllo del quadro flogistico sono i corticosteroidi; sono forse i farmaci più potenti nell'azione antiinfiammatoria, ma in una malattia cronica come l'ARG, espongono il bambino a rischi di grave tossicità a lungo termine come la Sindrome di Cushing, il ritardo di crescita, l'osteopenia. La tendenza è quindi oggi nel minimizzare al massimo l'uso dei corticosteroidi preferendo a questi i fans ed i Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD). Questi ultimi costituiscono una categoria di farmaci in grado di ritardare la progressione delle lesioni radiologiche. A differenza degli adulti nell'artrite reumatoide, in cui è piuttosto vasta la possibilità di scelta tra diversi farmaci di seconda linea, sono invece soltanto tre i DMARDs la cui efficacia sia stata dimostrata da studi in doppio cieco placebo-controllo nei bambini con ARG. Questi sono: il Metotrexato, che rappresenta oggi il gold standard terapeutico in molti tipi di

artrite, la Sulfasalazina, e l'Etanercept. La Sulfasalazina in uno studio multicentrico in doppio cieco placebo controllo condotto su bambini con ARG, risultava essere significativamente più efficace del placebo nel ridurre l'attività della malattia*. Purtroppo però la tossicità del farmaco è un problema: l'incremento delle transaminasi, la leucopenia, l'ipogammaglobulinemia, e i problemi gastrointestinali costituiscono un limite all'utilizzo clinico della Sulfasalazina. Sembra comunque che abbia una maggiore efficacia nelle artriti oligoarticolari.

Diversi studi hanno fallito nel dimostrare l'efficacia dell'Idrossiclorochina, della Penicillamina*, dell'Auranofina*. Non esistono invece studi in doppio cieco, placebo controllo sulla ciclosporina e sulla leflunomide approvata dalla FDA nel 1998 per l'uso nell'artrite reumatoide nell'adulto.

Il Metotrexato (MTX) è un farmaco che ha drasticamente trasformato la prognosi dei bambini con artrite cronica giovanile. La maggior parte dell'evidenza di trials clinici non controllati ha stabilito che il MTX è un agente efficace nel trattamento dell'ARG; i dati di studi controllati dimostrano statisticamente una significativa efficacia del farmaco nel trattamento dell'artrite attiva. Il MTX rappresenta il farmaco di

scelta nel trattamento dei pazienti con ARG che non hanno risposto in prima istanza ai Fans

I primi dati sull'uso del MTX nell'ARG risalgono a circa 17 anni fa, seguiti dopo sette anni dallo studio di Giannini et al. in cui è stata dimostrata l'efficacia del farmaco in uno studio U.S.A.-U.S.S.R. placebo controllo in doppio cieco*. In questo studio multicentrico in doppio cieco placebo controllo del 1992 condotto su 127 bambini con ARG resistente ai comuni trattamenti, il 63 per cento del gruppo trattato con 10 mg/m² di MTX migliorava sensibilmente, in confronto al 32 per cento di quello trattato con 5 mg e al 36 per cento di quello con placebo*. In un più recente studio multicentrico è stata valutata l'efficacia e la sicurezza del MTX somministrato per via orale nelle artriti sistemiche e oligoarticolari estese*. Un miglioramento significativo è stato evidenziato in tre delle cinque variabili di riferimento nel gruppo dell'oligoartrite estesa. Il ruolo invece del MTX nell'artrite sistemica è ancora non chiaro. Il miglioramento riguardava solo due dei parametri di riferimento, ma non c'era una differenza sostanziale rispetto al placebo.

L'artrite poliarticolare e la forma oligoarticolare estesa sono quelle che rispondono più efficacemente al MTX*. Diversi

studi hanno tentato di valutare l'azione del MTX sulla progressione delle lesioni radiologiche articolari ed è stato evidenziato un miglioramento importante nei pazienti trattati con MTX rispetto al gruppo di controllo*. Il MTX è infatti un DMARD e la sua azione sulla progressione del danno sembra essere maggiore quanto più precoce è il suo utilizzo. In generale nei bambini con ARG, la terapia con MTX è iniziata alla dose di 10-15 mg/m² di superficie corporea a settimana. Comunque i bambini sembrano tollerare dosi più alte degli adulti e alcuni esami hanno descritto un uso di 20-25 mg/m² a settimana in pazienti con malattia refrattaria, con buona sicurezza a breve termine*. Alle dosi maggiori di 15 mg è preferibile la via parenterale di somministrazione, perché c'è una ridotta biodisponibilità a queste dosi per via orale. Alla dose standard il 60-75 per cento dei pazienti con ARG migliora significativamente con il MTX, e il massimo effetto usualmente diviene evidente dopo quattro sei mesi dall'inizio della terapia. In un recente studio multicentrico randomizzato, controllato coordinato dalla Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), il 72 per cento dei pazienti migliorava significativamente alla dose standard di 10 mg/m² di MTX. Un significativo miglioramento c'era nei

pazienti che non rispondevano alla dose convenzionale, quando questa era aumentata a 15 mg/m². Non sembra invece che ci fossero benefici nell'incrementare la dose fino a 30 mg/m².

Il problema sul come e quando sospendere la terapia col MTX rimane ancora incerto; la remissione infatti è un concetto controverso nell' ARG. I criteri di remissione e ricaduta presenti in letteratura sono spesso soggettivi e difficilmente standardizzabili. In ogni caso i dati riportano nei bambini trattati con MTX una remissione tra il 6,9 e il 45 per cento; la durata media del trattamento con MTX fino alla remissione è di circa un anno. In passato per il potenziale rischio di epatotossicità c'era la tendenza a sospendere il farmaco subito dopo che il controllo della malattia era stato raggiunto. Però è stata osservata un'alta frequenza di ricadute in questi pazienti*. Al momento si tende a continuare più a lungo la terapia dopo il raggiungimento della remissione*. Non esistono tuttavia linee guida, e quindi la decisione è essenzialmente dettata dalla esperienza personale. In genere i bambini tollerano bene il MTX. Sebbene fenomeni di tossicità grave non siano comuni, è stata riportata una prevalenza di effetti collaterali intorno al 40 per cento. Si tratta di effetti gastrointestinali

(nausea, anoressia, stomatite), di un transitorio aumento delle transaminasi. Sono stati riportati occasionalmente alopecia, tossicità ematologica, cefalea, affaticamento. In alcuni pazienti queste complicazioni si verificano nel contesto nella “reazione post dose”, una reazione che si verifica a distanza di 24 ore dalla somministrazione del farmaco ed è caratterizzata da malessere, stanchezza, disturbi gastrointestinali. Studi hanno dimostrato nei pazienti adulti con artrite reumatoide che la supplementazione di acido folico è efficace nel ridurre la frequenza degli effetti collaterali del MTX senza influenzarne l'efficacia. Un' esperienza simile è stata riportata anche nei bambini con ARG*. Sebbene studi in vitro abbiano identificato un potenziale carcinogenico del MTX, studi in vivo su modelli animali hanno fallito in questo senso. Al momento ci sono solo pochi casi sporadici riportati di linfomi in bambini trattati con MTX. Studi prospettici a lungo termine sono necessari per definire il rischio di malignità potenziale del MTX. Tra i principali effetti collaterali a lungo termine negli adulti c'è lo sviluppo della fibrosi e della cirrosi epatica. L'alcool è il più potente cofattore di rischio e le dosi cumulative di MTX sembrano aumentare il rischio di fibrosi epatica. Il rischio di danno epatico in età pediatrica invece non è conosciuto. Biopsie

epatiche effettuate su bambini in trattamento prolungato con MTX hanno evidenziato solo minori anomalie istologiche; nessun quadro di fibrosi significativa è emerso. Anche se questi dati non permettono una conclusione definitiva perché basati su numeri non molto ampi, suggeriscono comunque che il rischio di potenziale tossicità epatica del MTX nell' ARG è minimo. Le linee guida dell'American College of Rheumatology suggeriscono di considerare la possibilità di una biopsia epatica nei pazienti con ARG, quando le anomalie dei tests sugli enzimi epatici sono superiori al 40 per cento nel corso dell'anno. E' inoltre consigliato nei soggetti adolescenti di evitare il consumo di alcool durante il trattamento. Altra raccomandazione è quella di evitare la somministrazione di vaccini vivi attenuati.

Negli adulti con artrite reumatoide il MTX è stato provato in combinazione con diversi altri farmaci immunosoppressori come la sulfasalazina, la ciclosporina, l'azatioprina, l'idrossiclorochina, la ciclofosfamida. Nei bambini con ARG ci sono pochi dati riportati, comunque è pratica abbastanza comune nelle forme resistenti l'associazione tra MTX e sulfasalazina o ciclosporina. Trials controllati su larga scala

sono però necessari per valutare l'efficacia e la potenziale tossicità a lungo termine di queste associazioni.

L'esperienza clinica, ed i dati provenienti dagli adulti, suggeriscono che un precoce aggressivo trattamento dell'ARG si associa ad una prolungata soppressione della malattia. Di qui il concetto della piramide terapeutica, con graduale addizione di trattamenti più attivi, è stato abbandonato. Si preferisce intervenire più aggressivamente fin dall'inizio, non rimandando eccessivamente l'introduzione di un DMARD. Il regime di trattamento è individuato sulla base del sottotipo di ARG, della risposta individuale, allo scopo di raggiungere il controllo della malattia il più precocemente possibile.

Eppure circa un terzo dei pazienti con ARG è refrattario al trattamento con MTX, o è intollerante ai suoi effetti collaterali, richiedendo interruzioni della terapia con MTX, o l'uso di dosi subottimali. Per questi bambini, lo sviluppo di una nuova classe di farmaci conosciuti come "biologici", rappresenta un'alternativa importante destinata ad imporsi prepotentemente nei prossimi anni per un controllo migliore della malattia, e per una speranza di una migliore qualità di vita. Sono infatti proprio questi pazienti su cui grava la peggiore prognosi dell'ARG subendo da un lato gli effetti negativi della malattia e

dall'altro gli effetti collaterali di una terapia aggressiva a lungo termine, peraltro non sempre efficace. L'artrite attiva tende ad esitare nel dolore cronico, nel danno articolare irreversibile, nel ritardo di crescita, nella limitazione funzionale. C'è anche un significativo impatto sullo sviluppo emozionale e psicologico, sullo stile di vita del bambino; ebbene la terapia biologica è un target proprio per questo gruppo di pazienti, almeno in questa prima fase. Infatti gli ottimi risultati preliminari ottenuti, farebbero pensare ad un suo possibile utilizzo anche in prima istanza come farmaci di seconda linea.

TERAPIE BIOLOGICHE

Lo sviluppo delle terapie biologiche si basa sulla dimostrazione fatta di una correlazione evidente fra concentrazione sierica e sinoviale delle citochine e l'attività della malattia. Fra le varie citochine, come descritto a proposito della patogenesi, il TNF- α ha un ruolo centrale e come tale, rappresenta il principale bersaglio delle terapie biologiche.

Di tutti gli agenti biologici, l'Etanercept e l'Infliximab sono quelli che hanno dato maggiori risultati nei bambini e dei due solamente il primo ha ottenuto per ora, la licenza per l'utilizzo

nell'ARG. Entrambi agiscono con modalità diverse, bloccando il TNF- α . Studi negli adulti con artrite reumatoide, sul recettore ricombinante dell'interleuchina-1 (Anakinra) che blocca sia IL-1 α che IL1 β , hanno dimostrato un moderato miglioramento clinico nei pazienti con forma poliarticolare e sistemica con riduzione delle erosioni articolari e dell'osteopenia. Tuttavia la breve emivita richiede un trattamento giornaliero per mantenere dei livelli efficaci di concentrazione del farmaco*. Stesso discorso per l'interleuchina-10 ricombinante che ha una breve emivita e non sembra possedere una grande efficacia clinica*. Risultati preliminari sugli anticorpi monoclonali contro il recettore per IL-6 appaiono essere incoraggianti; trial terapeutici in fase 2 per l'artrite giovanile, forma sistemica stanno dando risultati interessanti*. Altre strategie biologiche comprendono l'uso di anticorpi contro il marcatore CD4 dei linfociti T per ridurre la risposta Th-1*, ma studi sull'artrite reumatoide e sulla psoriasi hanno fallito nel dimostrare un miglioramento clinico. Uno studio in doppio cieco, controllato, randomizzato sul Rituximab un anticorpo contro il marcatore CD-20 dei linfociti B apparso in questo mese ha mostrato una buona efficacia nell'artrite reumatoide sia da solo che in associazione al MTX*. Possibili futuri target delle terapie

biologiche sono l'interferone-gamma, il GM-CSF, il TGF-beta, la modulazione dell'omeostasi controllata dall'apoptosi.

ETANERCET

L'Etanercept è l'unico farmaco biologico ammesso, per il momento, dalla FDA per il trattamento di alcune forme dell'ARG. E' una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale, responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di cellule ovariche di criceto Cinese. L'efficacia clinica e la sicurezza del farmaco sono state valutate in uno studio multicentrico, in doppio cieco, placebo controllo, del 2000*. Sono stati arruolati 69 pazienti di età compresa fra i 4 e i 17 anni affetti da ARG poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari o intolleranti al MTX; i pazienti rimanevano su una dose stabile di un singolo farmaco antiinfiammatorio non steroideo e/o prednisone (massimo 10 mg). Durante la prima parte dello studio tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di Etanercept per via sottocutanea, due volte a settimana. Nella seconda parte, i pazienti che mostravano una risposta clinica al novantesimo

giorno, venivano randomizzati per continuare l'Etanercept o per ricevere il placebo per 4 mesi e valutati per riesacerbazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando il "JRA 30 per cent Definition of Improvement (DOI)", definito come miglioramento del 30 per cento in almeno tre di sei e un peggioramento del 30 per cento in non più di uno dei sei criteri fondamentali che sono: il numero di articolazioni attive, la limitazione del movimento, la valutazione globale del medico, quella del paziente/genitore, la valutazione funzionale, la VES. La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento del 30 per cento in tre dei sei criteri e un miglioramento del 30 per cento in non più di uno dei sei criteri. Nella prima parte dello studio, il 74 per cento mostrava un miglioramento di almeno il 30 per cento secondo i parametri dell'ACR ed entrava nella seconda parte. Alla fine della fase 2, l'81 per cento dei pazienti con placebo presentava una riacutizzazione in un tempo medio di 28 giorni, contro il 28 per cento di quelli trattati con l'Etanercept in un tempo medio di 116 giorni. Alla fine dei 7 mesi complessivi di studio, l'80 per cento dei pazienti trattati con Etanercept raggiungeva un miglioramento di almeno il 30 per cento, contro il 35 per cento del gruppo trattato con placebo. Lo studio è poi continuato con

un open-label extension trial, in cui i 58 bambini ricevevano l'Etanercept per due anni dopo il completamento delle prime due fasi. Otto pazienti hanno abbandonato lo studio, 5 dei quali per ricaduta, 2 per effetti collaterali. Alla fine dei due anni di studio, il 69 per cento ha raggiunto un miglioramento del 50 per cento; il 30 per cento di questi bambini non ha più articolazioni attive.

L'Etanercept viene oggi somministrato alla dose di 0,4 mg/kg due volte a settimana per iniezione sottocutanea nei bambini dai 4 ai 17 anni con ARG poliarticolare che non rispondono o sono intolleranti al MTX. La terapia non può essere iniziata nei pazienti con infezioni attive, e i vaccini di virus vivi devono essere somministrati entro 3 mesi dall'inizio della terapia.

Il più comune effetto collaterale associato all'uso di Etanercept è una lieve reazione nel sito di iniezione del farmaco che compare uno due giorni dopo la somministrazione. Generalmente queste reazioni che si verificano nei primi mesi di trattamento tendono a ridursi di frequenza e a scomparire nel tempo. Infezioni delle vie respiratorie superiori sono spesso lievi e transitorie e generalmente si risolvono con l'interruzione della terapia. Altri effetti collaterali sono la cefalea, disturbi gastrointestinali, rash. La sorveglianza postmarketing dei

pazienti con Etanercept, ha evidenziato infezioni gravi, sepsi, casi di morte negli adulti, comunque, molti di questi pazienti avevano condizioni predisponenti alle infezioni. Nei pazienti con serie infezioni intercorrenti bisogna sospendere subito la terapia. Nessun caso di morte si è verificato nei bambini con ARG. L'ipotetico aumentato rischio di sviluppo di tumori nei pazienti trattati con Etanercept è dubbio. L'impatto che il farmaco può avere nel lungo termine nello sviluppo di patologie autoimmuni è anch'esso incerto. Ulteriori studi sono necessari per stabilire l'incidenza di malattie autoimmuni e di patologie maligne associate all'uso di Etanercept a lungo termine, per stabilire anche se queste sono effettivamente provocate dall'inibizione del TNF- α o se invece rappresentano una complicazione della patologia di base del paziente.

Circa l'efficacia dell'Etanercept nei bambini con ARG sistemica è stato presentato uno studio che evidenziava una risposta parziale in questi pazienti, ma comunque inferiore rispetto a quelli con artrite poliarticolare.

E' stato valutata positivamente l'efficacia dell'Etanercept anche su di un piccolo numero di bambini con spondiloartropatia giovanile.

Sembra inoltre che il farmaco sia in grado di controllare la sindrome di attivazione macrofagica, una condizione caratterizzata da un incremento dei livelli sierici di TNF- α e fagociti. Non esistono dati invece sull'uso dell'Etanercept nelle forme di ARG psoriasica ed associata ad entesiti.

La sicurezza e l'efficacia dell'Etanercept in combinazione con il MTX nei bambini con ARG poliarticolare è in corso di valutazione in alcuni studi, ma i risultati sembrano essere incoraggianti*. Un grande registro di studio postmarketing è stato istituito per stabilire l'efficacia e la sicurezza a lungo termine dell'Etanercept nei bambini con ARG.

Un'alternativa all'Etanercept è rappresentata dall'Infliximab, un anticorpo monoclonale capace di legare il TNF- α *. Ha ottenuto la licenza per l'uso nell'artrite reumatoide, non ancora per l'ARG, sebbene l'outcome di uno trial europeo multicentrico in fase 3 per l'uso nell'ARG poliarticolare e vari risultati riportati in letteratura, siano incoraggianti in questo senso.

L'Infliximab è somministrato per infusione endovenosa in combinazione con il MTX; ha inoltre un'emivita più lunga rispetto all'Etanercept. E' in procinto di essere commercializzato anche per il morbo di Crohn nei bambini.

STUDIO OSSERVAZIONALE ANTARES

Sulla base degli ottimi risultati ottenuti nella sperimentazione dell'Etanercept sia negli adulti con artrite reumatoide, che nei bambini con ARG, e sulla base di una conoscenza ancora parziale degli effetti del farmaco nel medio e lungo termine, è partito in Italia da un paio d'anni uno studio osservazionale denominato ANTARES promosso dal Ministero della Salute, dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR), e dal Gruppo di Studio di Reumatologia della Società Italiana di Pediatria.

Obbiettivi dello studio. Sono la valutazione, diretta e accurata, dell'impiego dei nuovi farmaci biologici (nell'artrite reumatoide e nell'ARG) sulla popolazione (“outcome post-trial”) in termini di efficacia e tollerabilità nel tempo.

Per l'ARG naturalmente lo studio riguarda esclusivamente l'Etanercept che è fino ad oggi l'unico farmaco anti-TNF-a ammesso dalla FDA nei bambini.

Criteri di ammissione. Sono stati inclusi nel programma di trattamento con Etanercept in partenza 102 pazienti con ARG tra i 14 e i 17 anni che rispondevano a queste tre condizioni:

- diagnosi accertata di artrite reumatoide giovanile poliarticolare secondo i criteri dell'American College of Rheumatology;
- artrite in fase conclamata di attività: 5 o più articolazioni attive;
- mancata risposta al trattamento con MTX al dosaggio di 15-20 mg/mq per almeno tre mesi o se vi è intolleranza a tale farmaco.

Altri pazienti sono stati inclusi nel protocollo nel corso di questi 2 anni. Dei 102 pazienti inclusi in partenza 9 sono stati seguiti presso il nostro Dipartimento di Pediatria.

Secondo le stime del Ministero della Salute sarebbero circa 500 i pazienti, potenziali fruitori della terapia, che rientrerebbero nei criteri soprastanti.

Criteri di esclusione e di sospensione. L'ipersensibilità nota al farmaco, la sepsi o gravi fattori di rischio per sepsi, le infezioni in atto, la tubercolosi in atto o pregressa, le neoplasie, l'insufficienza cardiaca da moderata a grave rappresentano tutte

controindicazioni all'inclusione nel protocollo. Il trattamento deve essere sospeso nei casi in cui si verificano le condizioni previste dai criteri di esclusione, nel caso di scarsa compliance o di tossicità. Il trattamento deve essere comunque sospeso in tutti i casi in cui, secondo il giudizio del medico curante, il beneficio clinico sia insufficiente a giustificare una continuazione della terapia.

Il trattamento con Etanercept deve essere iniziato e seguito da un medico specialista che abbia esperienza nella diagnosi e nella terapia dell'ARG. Il farmaco è autorizzato per i bambini e adolescenti con età maggiore o uguale a 4 anni e inferiore a 18 anni; non essendovi studi definitivi, non è al momento autorizzato l'impiego di Infliximab o Anakinra in questa fascia d'età.

Pazienti e metodi. I 9 pazienti seguiti presso il nostro centro sono stati accuratamente valutati prima dell'inizio del trattamento e monitorati durante e dopo il trattamento. Una volta accertati i criteri di inclusione il paziente entra a far parte del protocollo che ha una durata di due anni.

Ad ogni controllo vengono consegnate al paziente le dosi di farmaco necessarie fino al successivo controllo. L'Etanercept

viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 0,4 mg/kg di peso corporeo 2 volte a settimana fino ad un massimo di 25 mg. Dopo la prima visita i bambini vengono monitorizzati a cadenze regolari e cioè dopo 14, 22, e 54 settimane. Per i pazienti che hanno superato l'anno di follow up, i successivi monitoraggi vengono effettuati alle settimane 78 e 102.

Questi controlli ripetuti nel corso dei due anni consentono una valutazione periodica della risposta e della tollerabilità della terapia.

Tutti i dati raccolti nel corso dei monitoraggi sono analizzati dal Ministero della Sanità in collaborazione con la SIR e con il Gruppo di studio di Reumatologia della Società Italiana di Pediatria. Si prevedeva in partenza per lo studio una durata di 24 mesi; il protocollo è stato prolungato per un altro anno. I pazienti ammessi al trattamento nell'ultimo anno vanno comunque seguiti per un minimo di 12 mesi.

Di ogni paziente alla prima visita è stata valutata l'età all'esordio dell'artrite e l'età all'inizio del trattamento con l'Etanercept.

E' stata valutata la posologia e la durata della pregressa terapia con MTX e/o un'eventuale intolleranza al farmaco o ad altro DMARD. E' stata verificata la presenza di infezioni,

interventi chirurgici recenti, di uveite cronica, coinvolgimento di organi e apparati extra-articolari.

Di ogni paziente è stata stabilita la dose di Etanercept necessaria, continuando con il preesistente trattamento farmacologico contemporaneo, rappresentato da Fans e/o Dmards e l'eventuale terapia fisica di riabilitazione.

Ad ogni controllo sono stati valutati i principali dati di laboratorio (ematologici ed urinari), ed è stata valutata l'attività di malattia, per evidenziarne eventuali variazioni nel corso della terapia.

Definizione di miglioramento. Di ogni paziente sono state considerate le sei variabili del core-set (JRA 30 per cent definition of improvement) in base alle quali è possibile valutare l'andamento della malattia e la sua evoluzione nel tempo. La valutazione della risposta deve essere effettuata dopo 14 settimane di trattamento e si consiglia la sospensione in caso di mancato ottenimento della "JRA 30 per cent definition of improvement" e cioè di un miglioramento del 30 per cento di almeno tre delle sei variabili usate per stabilire l'attività di malattia, con non più di una delle rimanenti variabili peggiorata più del 30 per cento.

Sono i criteri di miglioramento dell'ARG definiti dall'International Consensus Conference del 1997.

Le variabili sono rappresentate da:

- valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico;
- valutazione globale dello stato di salute da parte del paziente-genitore;
- l'abilità funzionale espressa dal Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ);
- numero di articolazioni con artrite attiva;
- numero di articolazioni con limitazione funzionale;
- VES mm/prima ora;

La valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico è espressa in valori da 0 a 100, dove 0 sta per assenza di attività e 100 per la più forte attività.

La valutazione globale dello stato di salute viene descritta dal paziente o dai genitori se il bambino non ne ha la facoltà, ed è espressa con un punteggio da 0 a 100, dove 0 sta per molto bene e 100 per molto male.

Il CHAQ è un questionario molto valido per valutare l'abilità funzionale del bambino; comprende una serie di domande rivolte al paziente o ai genitori circa le normali attività svolte

dal bambino nel corso della giornata. Allo svolgimento di ogni attività viene assegnato un punteggio da 0 a 3, dove 0 sta per senza difficoltà, 1 con qualche difficoltà, 2 con molta difficoltà, 3 incapace di farlo. Il punteggio conclusivo, nasce dalla media dei punteggi espressi per le singole attività ed è compreso quindi fra 0 e 3.

Il numero di articolazioni con artrite attiva è definito in accordo con i criteri dell'ACR: presenza di tumefazione (non dovuta a sinovite inattiva o a deformità dell'osso) o, in caso di assenza di tumefazione, limitazione del movimento accompagnata da calore, dolore o dolorabilità. Il range è compreso fra 0 e 71.

Il numero di articolazioni con limitazione funzionale è compreso fra 0 e 67.

A queste sei variabili ne abbiamo aggiunta un'altra ed è la valutazione del dolore da parte del bambino o dei genitori espressa da valori da 0 a 100, dove 0 sta per nessun dolore e 100 per dolore molto intenso.

Oltre alla VES come indice infiammatorio è stato considerato anche la proteina C reattiva.

Questi stessi parametri clinici e di laboratorio, considerati alla prima visita, sono stati rilevati e confrontati nei successivi monitoraggi nel corso dei due anni. In questi monitoraggi

periodici abbiamo anche indicato eventuali variazioni nella posologia dell'Etanercept, ed eventuali variazioni o sospensioni della terapia contemporanea con Fans o MTX. Abbiamo inoltre indicato il manifestarsi di eventuali eventi avversi, gli esiti dell'evento, i provvedimenti presi, le modifiche alla terapia.

Dei 102 pazienti inclusi inizialmente nello studio, 9 sono stati seguiti presso il nostro Dipartimento di Pediatria tutti hanno concluso i 2 anni di follow up. L'età media all'esordio dell'ARG è stata di 3 anni e 7 mesi; l'età media all'ingresso nel protocollo di 9 anni e 8 mesi, con una durata media della malattia di circa 6 anni.

Dei 9 pazienti 6 erano femmine.

A differenza del principale unico studio presente in letteratura sulla valutazione a lungo termine dell'Etanercept nell'ARG, in cui era esclusa la possibilità di utilizzo contemporaneo di MTX*, in questo studio ne è stato ammesso l'utilizzo contemporaneo. Il protocollo non prevedeva infatti variazioni sul tipo e sulle dosi di farmaco precedentemente assunte dal paziente. Al momento dell'ingresso nel follow up tutti e 9 i nostri bambini hanno aggiunto l'Etanercept al loro regime terapeutico iniziale prima dell'ingresso nel protocollo.

Terapia concomitante.

-Tutti e 9 i nostri pazienti hanno continuato ad assumere il MTX durante il follow up ad una dose media di 12,5 mg/mq a settimana.

-Tutti hanno continuato ad assumere una dose media di naprossene di 12 mg/kg/die

-Nessun paziente ha assunto corticosteroidi durante il trattamento con Etanercept.

-2 pazienti hanno sospeso il naprossene dopo l'anno di follow up.

-2 pazienti hanno iniziato il follow up assumendo indometacina alla dose media di 50 mg/die che hanno sospeso dopo una media di 70 giorni.

-3 pazienti sono stati sottoposti a terapia fisica riabilitativa con fisioterapia e docce gessate.

Risultati. Tutti i 9 pazienti hanno concluso i 2 anni di follow up. Tutti hanno raggiunto un miglioramento di almeno il 30 per cento secondo i criteri dell' American College of Rheumatology, rispetto ai valori basali prima dell'inizio del protocollo.

Sono stati valutati gli indici del core set, progressivamente nel corso dei singoli monitoraggi.

-Per quanto riguarda “la valutazione globale dell’attività di malattia da parte del medico”, la media nei 9 pazienti alla prima osservazione e cioè al momento dell’inclusione nel protocollo, prima dell’inizio del trattamento, è stata di 60,5 in un possibile range da 0 a 100. Il valore medio dello stesso parametro, misurato nel corso di tutti i singoli monitoraggi, dopo l’inizio del trattamento, durante i due anni di follow up è sceso a 27,8. Si è passati dunque da un punteggio di 60,5 nel corso della prima visita, ad un punteggio di 27,8 come valore medio durante il periodo di trattamento con l’Etanercept. Il dato è ancora più evidente se si tiene conto che il valore medio di questo indice si è abbassato a 13,5 se calcolato solo nel secondo anno di follow up rispetto ad un valore di 37,4 nel corso del primo anno di follow up. L’indice percentuale di miglioramento calcolato confrontando il valore medio baseline iniziale (prima di iniziare il trattamento) con quello dell’ultimo controllo alla fine del secondo anno è stato dell’ 81 per cento. L’indice percentuale complessivo di miglioramento ottenuto confrontando il valore medio baseline con il valore medio di tutti i monitoraggi è stato del 54 per cento.

-Abbiamo riscontrato la stessa tendenza anche per un altro parametro fondamentale e cioè per “la valutazione globale dello stato di salute da parte dei genitori-paziente”. Anche qui si è partiti da un valore medio basale prima dell’inizio del trattamento di 57 in un range complessivo da 0 a 100. Questo valore è sceso a 25 come valore medio nel corso di tutto il follow up. Il punteggio è sceso ulteriormente a 12 se calcolato esclusivamente nel corso del secondo anno di follow up. L’indice percentuale di miglioramento complessivo è stato dell’ 56,5 per cento.

-“Il numero di articolazioni attive” presenti prima del trattamento era mediamente di 23,5. Tale numero si è gradualmente ridotto a 20,4 nel corso del primo anno di follow up e a 13,4 nel secondo anno di follow up; il valore medio nel corso dei due anni di follow up è stato di 17,5 rispetto a 23,5 di partenza. L’indice di miglioramento complessivo è stato del 25 per cento; quello invece ottenuto confrontando i valori baseline con i valori dell’ultimo monitoraggio è stato del 57.5 per cento

-“Il numero di articolazioni con limitazione funzionale” si è ridotto più del 50 per cento nel corso del trattamento. Si è passati infatti da un valore iniziale di 19,5 a 14,5 nel primo anno e a 8,5 nel secondo anno di follow up; il valore medio nei

due anni di trattamento è stato di 12. L'indice di miglioramento è stato del 70 per cento alla fine del secondo anno, con un miglioramento medio nei due anni del 37,5 per cento.

-Il valore medio baseline del CHAQ score prima dell'inizio del trattamento era di 1,4 ; il valore rilevato all'ultimo controllo del secondo anno di follow up è stato di 0,4 con un miglioramento percentuale del 71.5 per cento.

-Ultima variabile delle 6 utilizzate per valutare l'indice di miglioramento della malattia è stata la VES. Si è partiti da un valore medio iniziale piuttosto elevato di 44,5; tale valore è sceso a 28 nel primo anno di follow up, fino a 14,5 nel secondo anno di follow up. Il valore medio della VES nei due anni di trattamento è stato di 23. L'indice di miglioramento è stato del 63 per cento al termine dei due anni, con un valore medio del 50 per cento.

-Ancora più sorprendente è stato il comportamento del parametro relativo alla valutazione del dolore. In un possibile range da 0 a 100 dove il valore iniziale prima del trattamento era di 41,5, c'è stato un abbassamento a 18 nel primo e a circa 7 nel secondo anno di follow up con un valore medio nei due anni di 13,5 rispetto a 41,5 inizialmente. L'indice medio di miglioramento è stato del 67.5 per cento

-Accanto alla VES abbiamo valutato anche le variazioni della proteina C reattiva. La media delle misurazioni nel corso di tutti i monitoraggi è stata di 6 rispetto ad un valore medio iniziale prima del trattamento di 16,8. Il valore medio nel primo anno di follow up è stato di 8,3 che si è abbassato a 0,25 nel secondo anno di controllo. L'indice medio di miglioramento è stato del 69,5 per cento.

Complessivamente alla fine dei due anni di follow up si è verificato un miglioramento medio del 52 per cento nei parametri del core set confrontati con i valori baseline all'inizio del follow up in tutti i pazienti. Il miglioramento è stato invece del 76 per cento se calcolato confrontando i valori baseline con i quelli dell'ultimo monitoraggio alla fine del secondo anno di follow up.

Effetti collaterali. Nessun effetto correlato al trattamento è stato notato riguardo al profilo ematico o sierico o riguardo all'esame urinario. In nessun paziente è stata evidenziata presenza di ematuria o proteinuria; nessuna alterazione della funzionalità renale è stata riscontrata, così come per la funzionalità epatica.

Nessun paziente ha mostrato segni o sintomi di altre malattie autoimmuni durante i 2 anni di follow up. La ricerca degli anticorpi antinucleo (ANA) e anti-dsDNA è stata effettuata alla prima visita e a 6 e 12 mesi di terapia con Etanercept. Nessun bambino che era negativo per ANA prima del protocollo è diventato positivo in maniera consistente durante lo studio, e nessun bambino ha sviluppato anticorpi anti-dsDNA.

Nessun aumento significativo di eventi avversi o infezioni è stato evidenziato nel trattamento prolungato con Etanercept. In due pazienti si sono verificate delle lievi reazioni al sito di iniezione manifestatesi con dolore, gonfiore, eritema. Queste reazioni si sono verificate in genere 1-2 giorni dopo la somministrazione del farmaco e si sono risolte nell'arco di 24 ore. In entrambi i pazienti sono scomparse dopo circa 2 mesi di trattamento.

Sporadicamente si sono verificati nausea e mal di testa in un paziente in relazione alla somministrazione del farmaco.

Non ci è parso essersi verificato un aumento sensibile delle comuni infezioni dell'età giovanile; i pochi dati presenti in letteratura in tal senso comunque sembrano confermare ciò, e

cioè l'assenza di un reale incremento di infezioni nei bambini trattati con Etanercept.

Conclusioni

-L'efficacia dell' Etanercept era già stata dimostrata* in uno studio in doppio cieco placebo-controllo nei bambini con ARG poliarticolare.

-I dati preliminari relativi ai 9 bambini seguiti presso il nostro Dipartimento di Pediatria inclusi nello studio osservazionale ANTARES, confermano che anche il trattamento a lungo termine con Etanercept determina benefici clinici significativi nei bambini con severa ARG poliarticolare che non rispondono o sono intolleranti al MTX. Questi benefici tendono a persistere nel tempo, durante tutto il periodo di trattamento.

- L' Etanercept è in genere ben tollerato anche nell'uso prolungato e non è sembrato essere associato ad un aumento di eventi avversi o infezioni nel trattamento a lungo termine.

-L'associazione prolungata di Etanercept e MTX non è parsa essere connessa ad un incremento di effetti collaterali. La conoscenza dei dati relativi a tutti i bambini entrati nello

studio confermerà che come in altri paesi l'Etanercept rappresenta un'altra possibilità terapeutica.

Prospettive future

-valutare la possibilità di un uso dell'Etanercept più precocemente nel processo di malattia e nelle forme di ARG meno severe. Il farmaco è oggi infatti limitato solamente a quei bambini che non traggono giovamento dai trattamenti tradizionali e in genere quindi con forme di ARG molto severe e refrattarie. Questo costituisce sicuramente un limite per le grandi potenzialità del farmaco.

-Non vi è ancora "evidenza" di studi che confrontino l'efficacia dell'Etanercept con altri trattamenti ed in particolare con il MTX.

-Ulteriori studi sono richiesti sia evidenziare una serie di aspetti relativi al farmaco ancora sconosciuti, sia per perfezionare la terapia risolvendo alcuni dubbi relativi soprattutto alla dose e al momento della sospensione del trattamento.

Quali i costi di gestione della terapia?

- Il costo annuale di un anno di trattamento con Etanercept per un bambino con ARG è di 8996 Euro. Considerando che sono almeno 500 in Italia i bambini con ARG che potrebbero richiedere, secondo i criteri in uso, il trattamento con Etanercept, la spesa complessiva annuale per l'utilizzo del farmaco sarebbe di 3,589,400 Euro. Una spesa che potrebbe aumentare non di poco nel momento in cui si uscisse dai quei limiti molto restrittivi che per ora regolano l'utilizzo del farmaco; limiti sicuramente troppo rigidi per una terapia che alcuni hanno descritto come "rivoluzionaria" forse in termini eccessivamente trionfalistici per la precocità dei tempi, ma sicuramente di ampie prospettive.