

CASO CLINICO

C. R. femmina, 3 anni

Anamnesi familiare: positiva per artrosi (nonna materna), cirrosi epatica (nonna paterna), artrite acuta alle grandi articolazioni con elevazione indici infiammatori e noduli sottocutanei (madre).

Anamnesi fisiologica:

nata a termine di gravidanza normocondotta. Parto operativo (T.C.) per sofferenza fetale. Peso Kg 2.800. Allattamento materno esclusivo per 8 gg indi per ipogalattia passa ai latti adattati. Svezzamento al III mese con crema di riso. Introduzione glutine al V mese.

Anamnesi patologica remota:

sesta malattia a 12 mesi.

Anamnesi patologica prossima:

A Maggio '95 inizia a lamentare facile stancabilità alla deambulazione associata al reperto obiettivo di tumefazione bilaterale dell'articolazione del ginocchio in assenza di altri segni; per tale motivo pratica esami ematochimici (VES, TAS, PCR, emocromo, transaminasi, azotemia, Creatininemia, QPE, Ig) risultati nella norma; consulenza ortopedica ed ecografia: tumefazione delle ginocchia con presenza di versamento più abbondante a dx.

Dopo un mese ripe gli esami ematologici che risultano nella norma eccetto VES 1H= 21.5 PCR +

Al ricovero : età 3 aa 2/12 peso Kg 13.200 (25° Pc) altezza cm 92 (25° Pc)

All'esame obiettivo

tumefazione bilaterale all'articolazione del ginocchio, maggiore a dx, termotatto positivo, dolore alla mobilizzazione passiva, tumefazione dell'articolazione tibio-tarsica bilateralmente; funzionalità emopoietica, epatica e renale nella norma.

All' Rx degli arti inferiori e del bacino: assenza di alterazioni morfostrutturali.

TORCH: Ab anti Herpes, anti Citomegalovirus, anti toxoplasma: negativi; anti rosolia presenti con titolo 1:256 (IgG); markers epatite A,B,C assenti; FR 6, Waaler-Rose neg.; Vidal-Wright neg.; Tine Test neg.; ANA 1:640 (punteggiato)

Quesiti diagnostici

- Artrite post-infettiva
- Artrite cronica giovanile pauciarticolare
- Esordio di malattia sistemica

Ha iniziato terapia con FANS(ibuprofen)

Dopo circa 20 gg la madre ha riferito la comparsa di fugace rush cutaneo (2-3 maculo-papule al tronco) e di un episodio febbrile durato un giorno, non associato a sintomatologia d'organo.

A distanza di 2 mesi dall'inizio della terapia con FANS, il quadro clinico era invariato; esami ematochimici: VES 25; PCR 7.2; PLT 425.000; GOT 108; GPT 143; IgA 32; α_2 16.54%; γ 19.93%; PT 89.6; PTT 27.7.

Ecografia delle articolazioni di ginocchia - anche:

permane versamento articolare alle ginocchia; presenza di versamento articolare all'anca bilateralmente.

Mineralometria ossea computerizzata: -1.2 DS

Visita oculistica con lampada a fessura: annessi, segmento anteriore e fondo oculare sani in oo

Rx torace: Nella norma.

Per l'obiettività clinica invariata, inizia terapia con **PDN** alla dose di attacco di 2 mg/Kg/die per 15 gg, indi riduceva di 5 mg/die ogni 15 gg; Calcio Carbonato 1 g/die; Diidrogyl gtt 3 gtt/die, Zantac cpr 150 mg $\frac{1}{2}$ cpr die e monitoraggio ecografico.

Dopo 15 gg di terapia cortisonica all'esame clinico lieve riduzione della tumefazione alle articolazioni del ginocchio e tibio-tarsica, termotatto negativo, discreta la mobilità articolare.

Ecografia: ridotto il versamento alle ginocchia soprattutto a sinistra per cui riduce il cortisone.

Dopo 30 gg scomparsa quasi completa della stancabilità alla deambulazione, ulteriore riduzione delle tumefazioni articolari; all'esame ecografico scomparsa del versamento alle articolazioni coxo-femorali e netta riduzione del versamento alle articolazioni delle ginocchia.

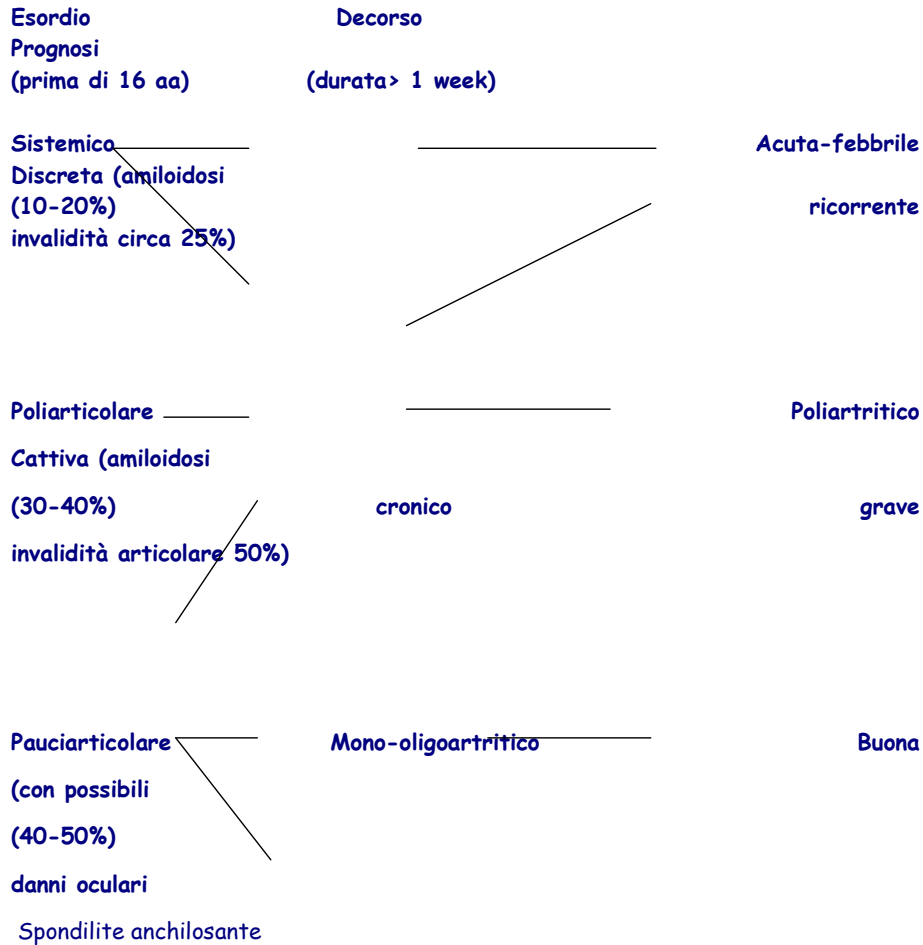
ARTRITE CRONICA GIOVANILE (ACG)

INCIDENZA: 5-10 casi/anno per 100.000 bambini al di sotto di 16 anni

ETA': rara prima dei 6 mesi; 2 picchi: a 1-3 anni e 10-14 anni

RAPPORTO M/F: 1/2

STORIA NATURALE DELL'ACG



PRINCIPALI MALATTIE DA ESCLUDERE PER LA DIAGNOSI DI ACG

- Infezioni: sepsi, pioartrite, osteomielite
- Leucemia acuta e malattie neoplastiche
 - Febbre reumatica, LES, Dermatomiosite, Sclerodermia, Malattia mista del connettivo
 - Porpora di Schonlein-Henoch, malattia di Kawasaki, Poliarterite

- Malattia infiammatoria cronica aspecifica dell'intestino
- Artrite virale, enteroartrite, Leishmaniosi
- Patologie articolari e ossee non reumatiche
- Febbre familiare mediterranea

Indagini

Ematologiche: Emocromo, VES, TAS, PCR, PT, PTT, Fibrinogeno, QPE, Ig, C3-C4, Immunocomplessi circolanti, HLA, FR, ANA, anti-DNA, Emocoltura, TORCH, Widal-Wright, assetto virologico, test alla tubercolina.

Radiologiche: Rx articolazioni affette in AP e LL

Scintigrafia ossea total body

Mineralometria ossea computerizzata

TERAPIA

- Gli obiettivi da perseguire nel trattare un paziente affetto da AR sono quelli di
- abolire o attenuare l'infiammazione articolare e la sintomatologia dolorosa da essa prodotta
 - rallentare l'evoluzione e la progressione della malattia, preservare o recuperare la funzione articolare, prevenendo o correggendo le deformità che si sono instaurate.

A tale proposito, accanto alla terapia farmacologica, vanno sempre attuate misure di carattere generale inerenti l'educazione del paziente nella gestione della sua malattia, attraverso norme di comportamento adeguate alle diverse fasi di attività della stessa.

Il supporto psicologico, inoltre, è fondamentale durante tutte le fasi evolutive dell'AR, ed è presupposto essenziale affinché il paziente accetti la condizione di malattia e segua le prescrizioni terapeutiche.

La terapia sistemica si attua

con i farmaci c.d. sintomatici, che comprendono i FANS ed i cortisonici, e sono dotati di un effetto rapido ma limitato nel tempo, e con

i farmaci di fondo che comprendono una serie di molecole in grado, dopo un periodo di latenza più o meno lungo, di modificare il decorso della malattia (disease-modifying-anti-rheumatic drugs).

I FANS sono i farmaci che per primi vengono utilizzati nell'AR ma raramente da soli sono in grado di controllare l'infiammazione articolare e la rigidità mattutina; occorre, pertanto, spesso, associare ad essi i **corticosteroidi**, preferibilmente a breve durata d'azione (prednisone, metil-prednisone).

Nella pratica clinica è largamente diffuso l'uso dei farmaci di fondo ed il loro inserimento deve avvenire non appena la diagnosi risulta certa.

La scelta del farmaco deve tener conto della severità della malattia e di eventuali controindicazioni.

Tra i più utilizzati vi sono il Metotrexato, la Salazopirina, gli antimalarici di sintesi ed i sali d'oro.

Meno utilizzata ormai la D-Penicillamina, soprattutto per i suoi importanti effetti collaterali.

A questi farmaci vanno poi aggiunte le nuove strategie terapeutiche che comprendono l'uso di altri immunosoppressori

(*ciclosporina, ciclofosfamide, azatioprina*),

da utilizzare da soli o, nelle forme particolarmente aggressive, in associazione agli altri farmaci di fondo.

Nuove prospettive terapeutiche si aprono per i pazienti affetti da AR; in particolare si ricordano

gli inibitori biologici delle citochine (TNF, IL-1...), che rispetto agli altri farmaci di fondo hanno una elevata specificità d'azione, l'immunomodulazione sganciata dalla attività immunosoppressiva, l'immunogenicità.

Questi farmaci, in particolare gli anti-TNFa, si sono dimostrati assai efficaci nel controllare la flogosi e la sintomatologia dolorosa per tempi più o meno lunghi; hanno però un unico neo, per il momento, ossia il costo elevato.

Alla terapia sistemica può essere associata la terapia locale. L'iniezione intra- o periarticolare di cortisonici ritardo è indicata nelle forme mono-oligoarticolare o paraarticolari

E la prognosi dell'iridociclite?

Se non curata l'iridociclite può avere conseguenze molto gravi quali l'opacità della lente dell'occhio (cataratta) e nei casi più severi cecità. Comunque se trattata nelle prime fasi solitamente risponde bene alla terapia. La diagnosi precoce è quindi il fattore principale della prognosi.

Le vaccinazioni sono ammesse?

Se un paziente sta eseguendo una terapia immunosoppressiva (steroidi, methotrexate, anti-TNF ecc.) è necessario rimandare le vaccinazioni che utilizzano microrganismi vivi attenuati (quali antiosolia, antimorbillo, antiparotite, antipolio tipo Sabin e BCG) a causa dei rischi potenziali di diffusione dell'infezione dovuti alle ridotte difese immunitarie. Possono essere eseguite invece le vaccinazioni che non contengono microrganismi vivi ma costituite da proteine dell'agente infettivo (antitetanica, antidifterica, antipolio tipo Salk, antiepatite B, antipertosse, pneumococco, haemophilus, meningococco). L'unico rischio teorico è l'inefficacia della vaccinazione, dovuto alla condizione di immunosoppressione.

La malattia nei bambini è diversa dalla forma negli adulti?

Nella maggior parte dei casi, sì.

La forma poliarticolare FR positiva rappresenta circa il 70% dei casi di artrite reumatoide nell'adulto, e meno del 5% dei casi di AIG.

La forma oligoarticolare ad esordio precoce rappresenta oltre il 50% di AIG e non si osserva negli adulti.

La forma di artrite sistemica è caratteristica del bambino ed è raramente osservata nell'adulto.

Per quanto tempo dovrebbe durare la terapia?

Il trattamento farmacologico dovrebbe durare finché la malattia persiste. La durata della malattia è imprevedibile; nella maggior parte dei casi l'AIG, dopo un decorso che può andare da pochi a molti anni, può avere una remissione spontanea. Il decorso dell'AIG è spesso caratterizzato da periodiche remissioni e ricadute con conseguente

necessità di modifica del trattamento. La completa interruzione del trattamento avviene solo dopo una prolungata e completa remissione della malattia

La terapia si basa principalmente sull'uso di farmaci che inibiscono l'infiammazione sistemica e/o articolare e su procedure di riabilitazione che permettono di preservare la funzionalità articolare e che contribuiscono a prevenire l'insorgenza di deformità. La terapia è abbastanza complessa e richiede la collaborazione di diversi specialisti (pediatra reumatologo, chirurgo ortopedico, fisiatra, oculista).

1) Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Sono farmaci sintomatici antinfiammatori e antipiretici (cioè che abbassano la febbre); sintomatici significa che non sono in grado di indurre la remissione della malattia, ma servono a controllare i sintomi dovuti all'infiammazione. I più usati sono il naprossene e l'ibuprofene; l'aspirina, sebbene utile ed economica, oggi viene utilizzata sempre meno soprattutto per il rischio di tossicità (effetti sistemici in caso di elevati livelli nel sangue, tossicità epatica nell'AIG sistemica). Generalmente sono ben tollerati e l'intolleranza gastrica, l'effetto collaterale più frequente tra gli adulti, è rara nei bambini. Non è indicata l'associazione tra diversi FANS ma a volte un FANS può riuscire dove un altro ha fallito. L'effetto ottimale sull'infiammazione articolare si ottiene solo dopo alcune settimane di terapia.

2) Infiltrazioni delle articolazioni. Vengono usate nelle forme in cui sono coinvolte una o poche articolazioni e quando contratture articolari persistenti (dovute al dolore) possono causare deformità. Il farmaco iniettato è uno steroide a lunga durata di azione chiamato triamcinolone esacetone. L'assorbimento da parte del circolo sanguigno è minimo ed il suo effetto si esercita a livello locale (all'interno delle articolazioni) di solito per molti mesi.

3) Farmaci di secondo livello. Sono indicati per quei bambini affetti da una forma poliarticolare progressiva nonostante siano stati sottoposti ad un'adeguata cura con FANS e infiltrazioni articolari di steroidi. I farmaci di secondo livello vengono aggiunti alla terapia di base con FANS che di conseguenza deve essere continuata. Gli effetti di quasi tutti i farmaci di secondo livello diventano evidenti solo dopo diverse

settimane o mesi di trattamento.

Il farmaco di secondo livello di primo impiego è il metotressato (o methotrexate), somministrato a basse dosi settimanali. È efficace nella maggior parte dei pazienti. Ha una attività antinfiammatoria ma è anche in grado, in alcuni pazienti, e attraverso meccanismi sconosciuti, di portare alla remissione della malattia. Generalmente è ben tollerato; gli effetti collaterali più frequenti consistono in sintomi gastrici (nausea e vomito) e nell'aumento delle transaminasi (esami per valutare la funzionalità del fegato). Per monitorare la possibile tossicità del farmaco durante il periodo di trattamento sono necessari periodici esami (in genere mensili) di laboratorio. L'associazione con acido folico o folinico, una vitamina, riduce considerevolmente il rischio di effetti collaterali.

Anche la salazopirina si è rivelata efficace nel trattamento dell'AIG ma è generalmente meno tollerata rispetto al methotrexate. L'esperienza con questo farmaco è minore rispetto all'uso del methotrexate.

Per altri farmaci di secondo livello potenzialmente utili quali la ciclosporina o la leflunomide non sono stati ancora condotti studi appropriati che possano stabilirne l'efficacia nell'AIG. La ciclosporina è un farmaco prezioso nel trattamento della sindrome di attivazione macrofagica resistente al trattamento steroideo. Questa è una severa e potenziale complicanza della forma sistemica di AIG secondaria ad una massiva attivazione del processo infiammatorio. Non è disponibile nessuna informazione sull'utilizzo della leflunomide nel bambino. Nuove prospettive sono state introdotte in questi ultimi anni con l'utilizzo dei così detti farmaci anti-TNF, agenti che selettivamente bloccano il tumor necrosis factor (TNF), un mediatore essenziale del processo infiammatorio. Sono usati da soli o in associazione con methotrexate e sono efficaci nella maggior parte dei pazienti. Il loro effetto è abbastanza rapido e il loro livello di sicurezza ad oggi ha dimostrato di essere soddisfacente. Questi ultimi farmaci sono utilizzati solo da pochi anni: è quindi

necessario attendere altri anni per poter stabilire gli effetti collaterali a lungo termine. Così come tutti i farmaci di secondo livello devono essere presi sotto stretto controllo medico. I farmaci anti-TNF sono molto costosi e possono essere prescritti solo da specialisti abilitati.

4) Corticosteroidi. Sono i farmaci antinfiammatori disponibili più efficaci ma il loro utilizzo è limitato perché una terapia steroidea prolungata nel tempo può causare diversi e gravi effetti collaterali tra i quali l'osteoporosi (diminuzione del contenuto di calcio nelle ossa) e il blocco dell'accrescimento. Sono comunque preziosi nel trattamento dei sintomi sistemici resistenti ad altre terapie, nelle forme gravi e pericolose che minacciano la vita del paziente e come farmaco "ponte" nel controllo della fase acuta malattia in attesa che i farmaci di secondo livello facciano effetto. Steroidi ad uso locale/topici (colliri) sono utilizzati per la cura dell'iridociclite. Nei casi più gravi possono essere necessarie delle iniezioni di steroide nell'occhio (peribulbari).

5) Chirurgia ortopedica. E' indicata soprattutto per sostituire tramite protesi delle articolazioni distrutte (anca e ginocchio) e per il "rilascio" (incisione chirurgica) dei tessuti periarticolari (intorno alle articolazioni) nel caso ci siano delle contratture permanenti.

6) Riabilitazione. Il trattamento riabilitativo è un aspetto fondamentale della terapia. Include esercizi appropriati così come, in casi particolari, l'utilizzo di tutori di posizione per prevenire posture scorrette. Deve essere iniziata presto ed effettuata con regolarità per mantenere i movimenti, il trofismo e la forza muscolare, e per prevenire, limitare e correggere le deformità.

TERAPIA MEDICA dell'ACG

I Fase: FANS

- Diclofenac 1-3 mg/Kg/die in 3 somministrazioni
- Naproxene 10-15 mg/Kg/die in 2 somministrazioni
- Ibuprofene 30-40 mg/Kg/die in 3 somministrazioni

II Fase: STEROIDI

- PDN 1-2 mg/Kg/die dose unica
- Prednisolone 30 mg/Kg/dose bolo

III Fase: Farmaci per la terapia di fondo

- Immunosoppressori
 - o Azatriopina 1-3 mg/Kg/die in 2 somministrazioni
 - o Ciclofosfamide 2-3 mg/Kg/die in 2 somministrazioni
 - o Clorambucil 0,1-0,2 mg/Kg/die in 2 somministrazioni
 - o Ciclosporina 5 mg/Kg/die in 2 somministrazioni
 - o Metotrexate 10 mg/m²/settimana

Antimalarici Cloroquina