



Novità in Reumatologia Pediatria

A. Alessio

Settore di Reumatologia
Dipartimento di Pediatria



Branca "giovane":
1947 Taplow (England)
Rheumatism Research Unit
Canadian Red Cross Memorial
Hospital

Barbara M. Ansell
Eric Bywaters

CLASSIFICAZIONI FINO AL 1997

Artrite cronica giovanile (European League
Against Rheumatism - EULAR), 1977

Artrite reumatoide giovanile (American Colleg
of Rheumatology - ACR), 1977

sono un gruppo clinicamente eterogeneo di artriti
croniche che si presentano in età pediatrica (<16
anni).

CLASSIFICAZIONI FINO AL 1997



	EULAR	ACR
Terminologia	ACG	ARG
durata di malattia per diagnosi	3 mesi	6 set
artrite poli FR +	escl	comp
artrite psoriasica	compr	escl
artrite in corso di MICI	compr	escl
cond anchilosante giov	compr	escl

ACG: artrite cronica giovanile, ARG: artrite reumatoide giovanile

Artrite Idiopatica Giovanile (AIG)

(Durban 1997)

1. sistemica
2. poliarticolare fattore reumatoide-negativa
3. poliarticolare fattore reumatoide-positiva
4. oligoartrite: persistente - estesa
5. artrite psoriasica
6. artrite ed entesite
7. altre artriti:
 - forme che non rientrano in alcuna categoria
 - forme che rientrano in più categorie

La piramide terapeutica

**Farmaci
sperimentali**

*Methotrexate, azatioprina, D-
penicillamina*

Antimalarici, sali d'oro, sulfasalazina

Corticosteroidi

Terapia, riposo, salicilati o altri FANS



Studi controllati sui farmaci di fondo

penicillamine and hydroxychloroquine

ewer et al. N engl J Med 1990;314:1269

uronofin (Sali d'oro)

annini et al. Arthritis Rheum 1990;33:466

Nessun vantaggio rispetto al placebo

MTX e AIG

*Il MTX è efficace nell'AIG alla dose
di 10 mg/m²/sett.*

Giannini EH et al. N engl J Med 1992;326:104

Nuova era

Network di pediatri reumatologi:

PERINTO 1996

DA "pediatric rule": 1999

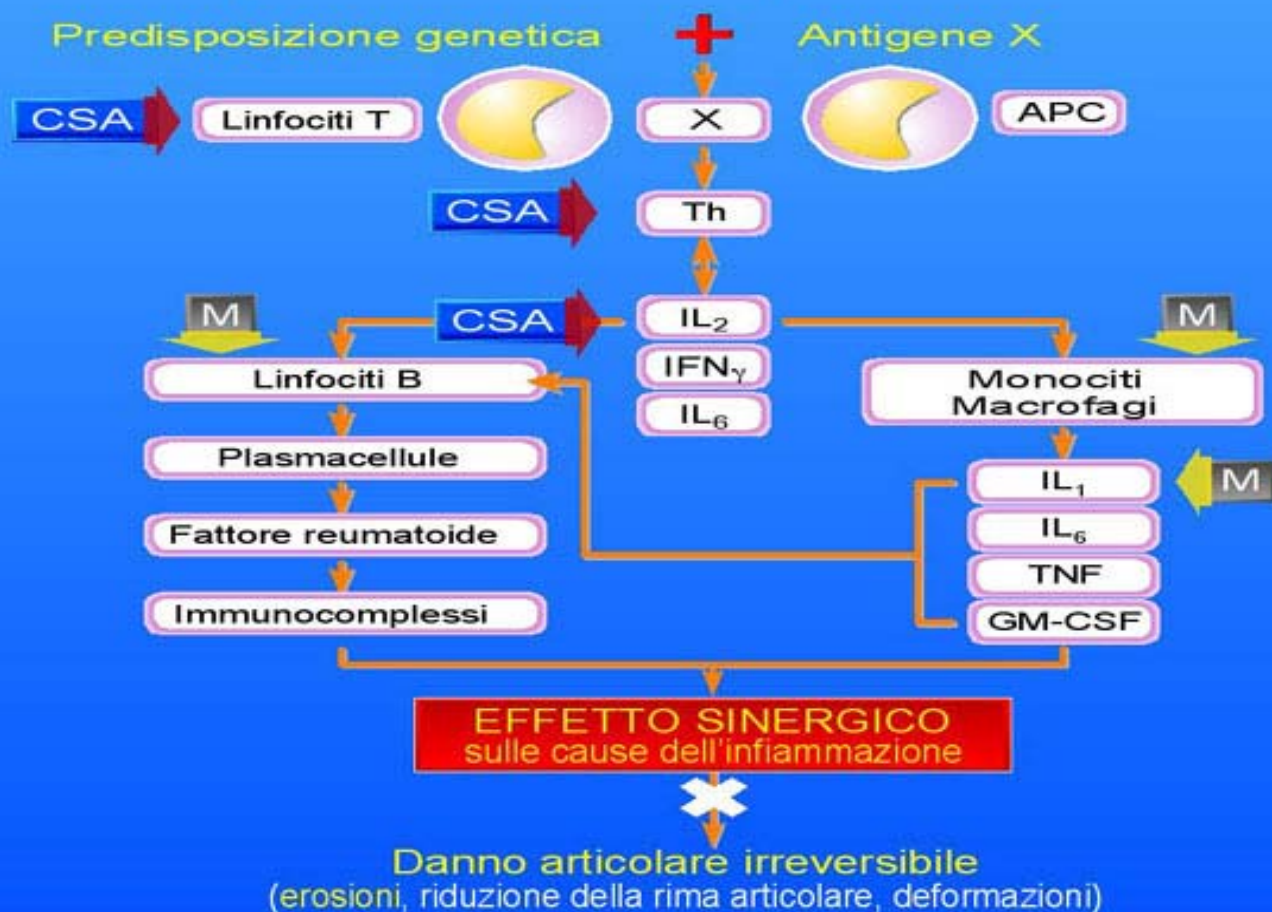
MTX e AIG

Il plateau di efficacia del MTX nell'AIG alla dose di 15 mg/m²/sett., dosi superiori aumentano gli effetti collaterali e non ne migliorano l'efficacia.

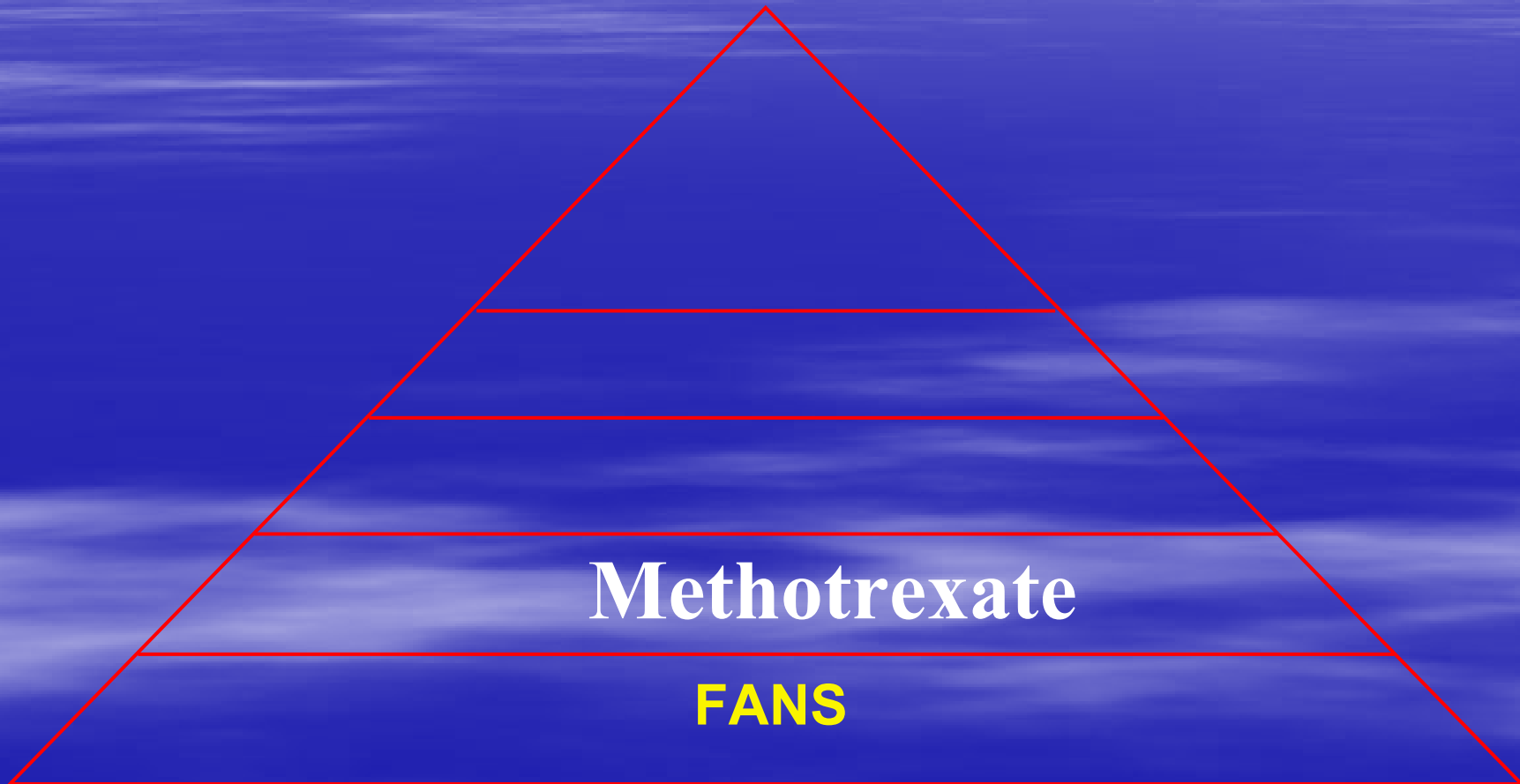
Ruperto N et al. Arthritis Rhe

ARTRITE REUMATOIDE in fase attiva

Razionale della terapia combinata ciclosporina + metotressato



La piramide terapeutica

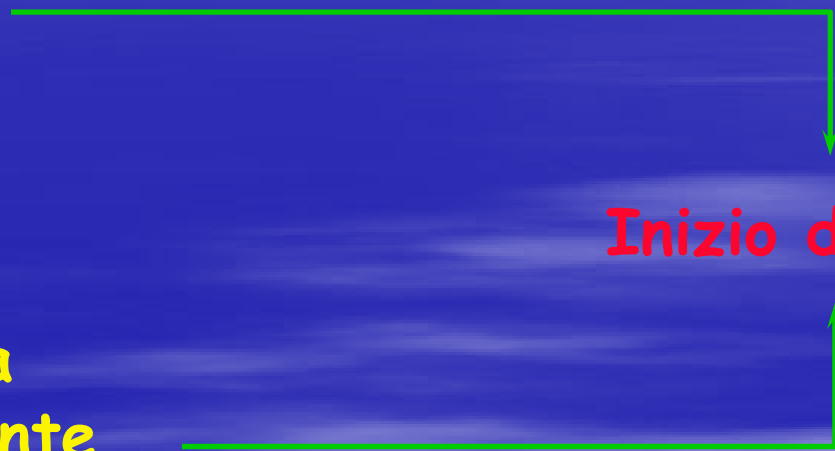


Inizio dell'AIG

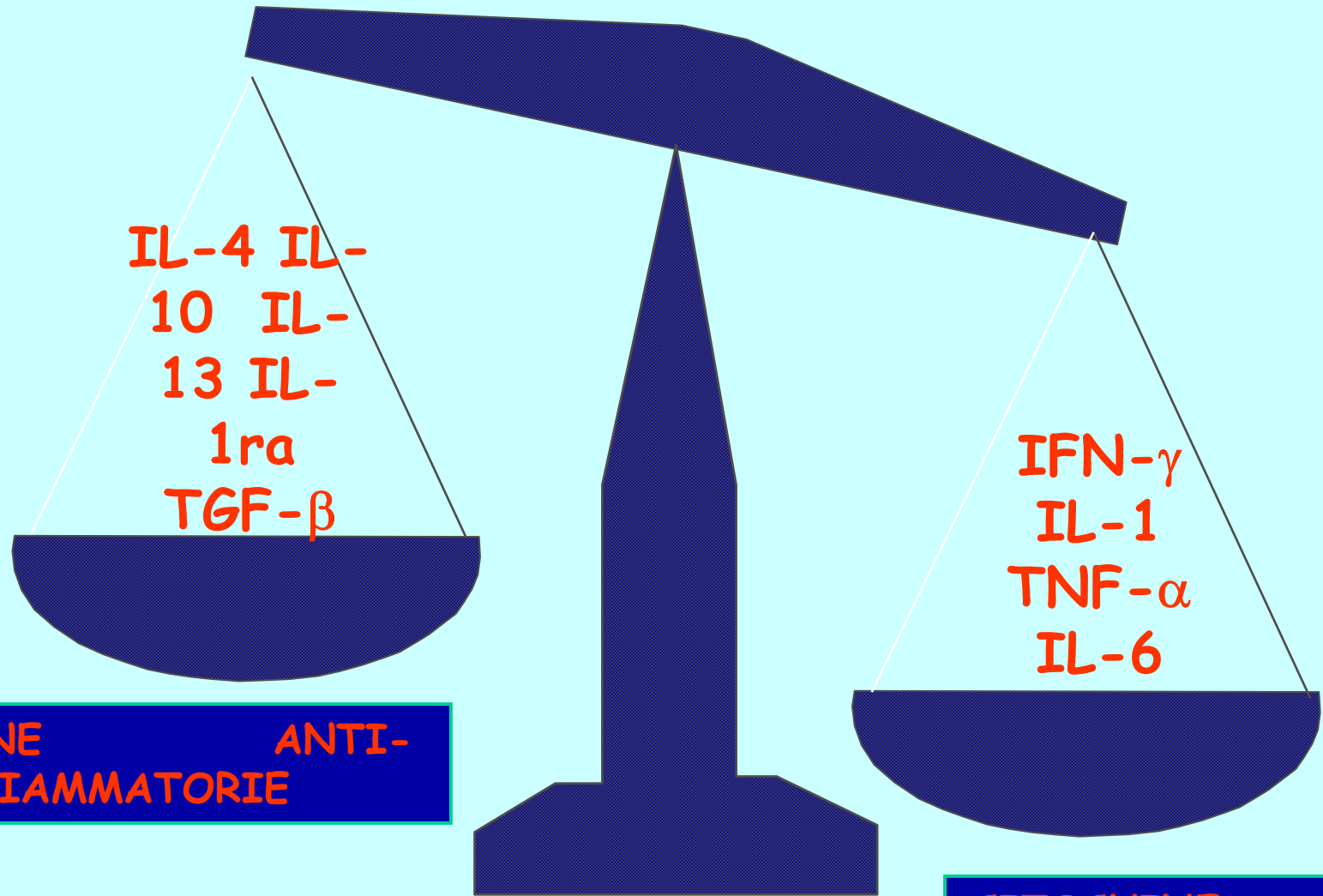
Paziente
geneticamente
suscettibile

Inizio dell'AIG

Agente scatenante la
malattia (ad es. un agente
infettivo esogeno
o una sostanza endogena)



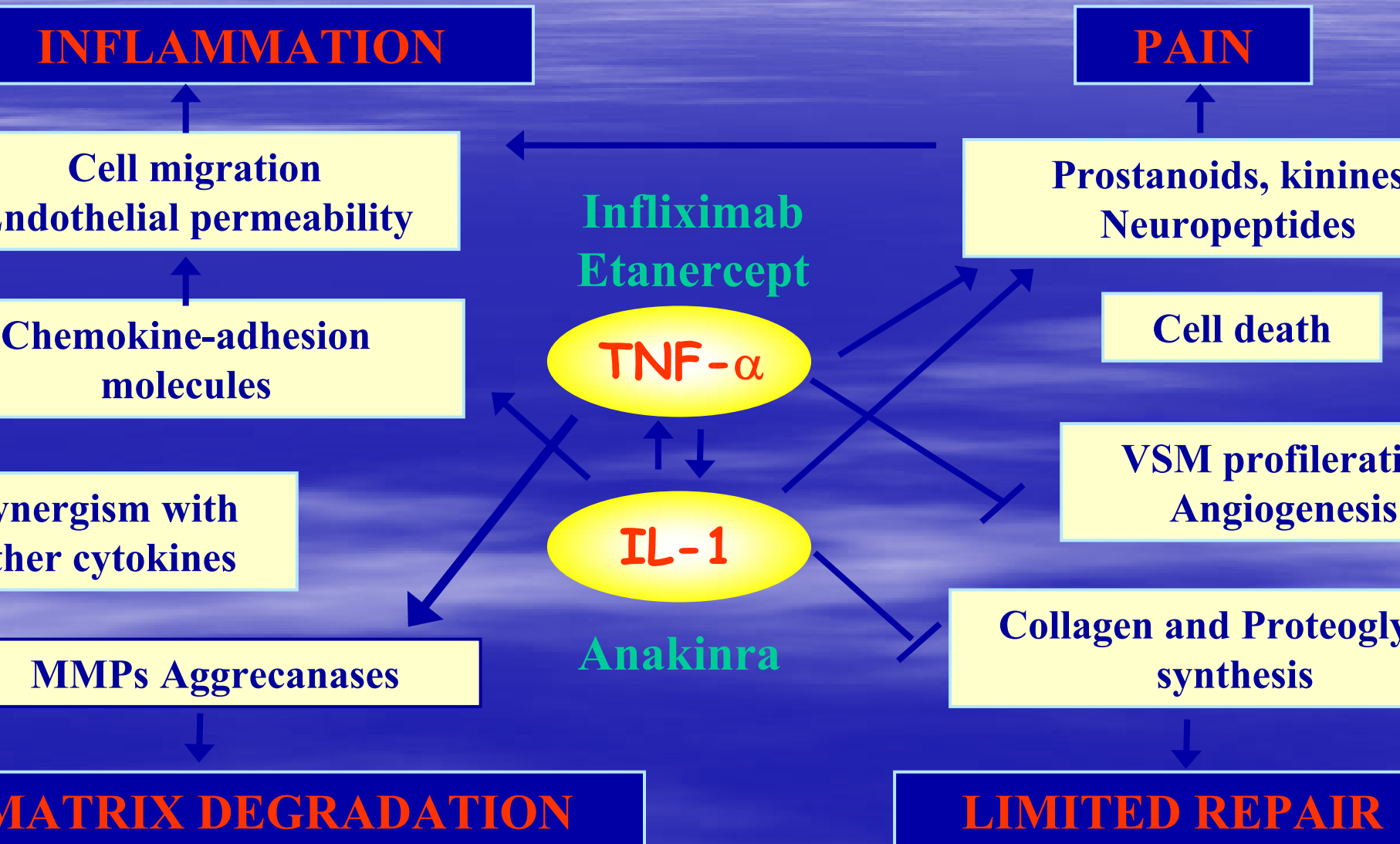
Citochine e Infiammazione

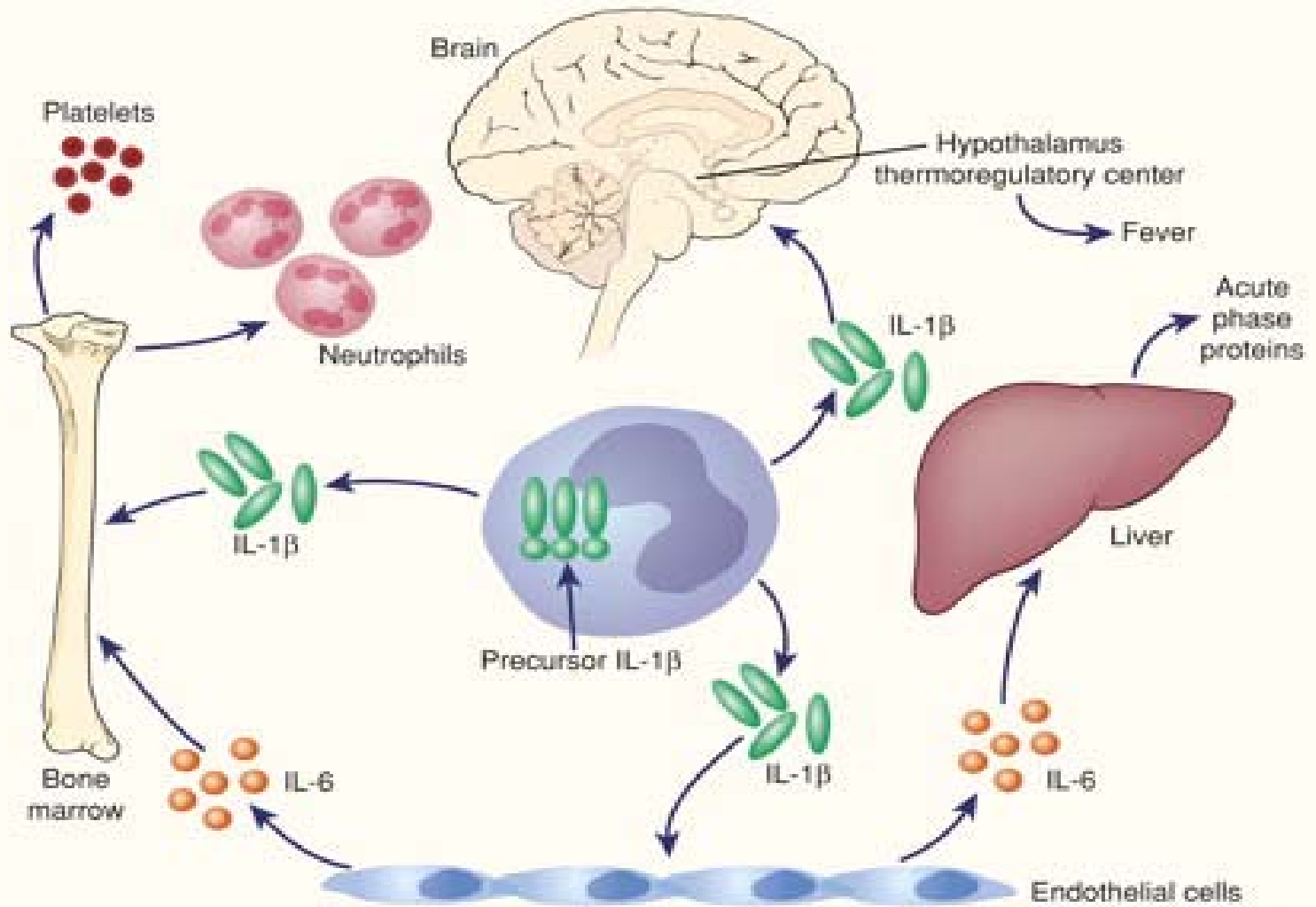


**CITOCINE ANTI-
INFIAMMATORIE**

**CITOCINE PRO-
INFIAMMATORIE**

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







generale arresto della crescita
quando la malattia inizia
precocemente nell'infanzia.

till GF. On a form of chronic joint
disease in children. Med Chir Trans
1897; 87: 47-59.

ATTIVITA' DI MALATTIA

Ritardo di crescita descritto già in epoca pre-steroidi (Kienbock, 1915; Kuhns, 1935)

Crescita lineare ritardata nelle fasi di attività della malattia, con ripresa nelle fasi di remissione (Saha 1999)

Ritardo di crescita documentato nel 10% dei pz non trattati con steroidi (forme sistemiche e poli, non oligo)(Polito, 1997)



Topi transgenici NSE/hIL-6

nessuna differenza nel peso corporeo alla nascita.

Neutralizzando IL-6 miglioramento della crescita.

diminuzione di IGF-I. GH ipofisario e circolante normale.

Amministrazione di IL-6 a topi non transgenici: diminuzione IGF-I.

Nuova era

DA *"pediatric rule"*: 1999

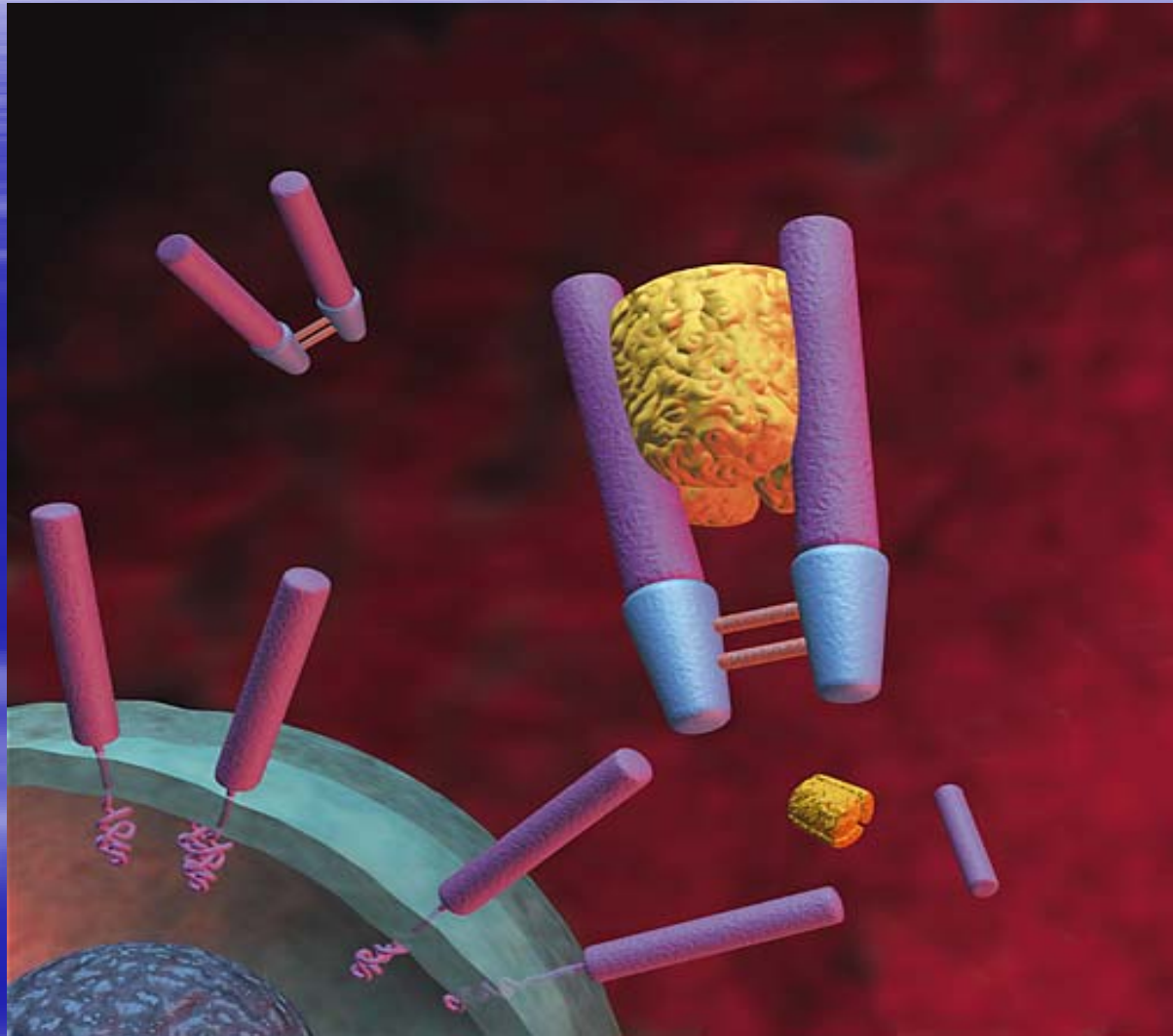
network di pediatri reumatologi

AIG resistente al MTX

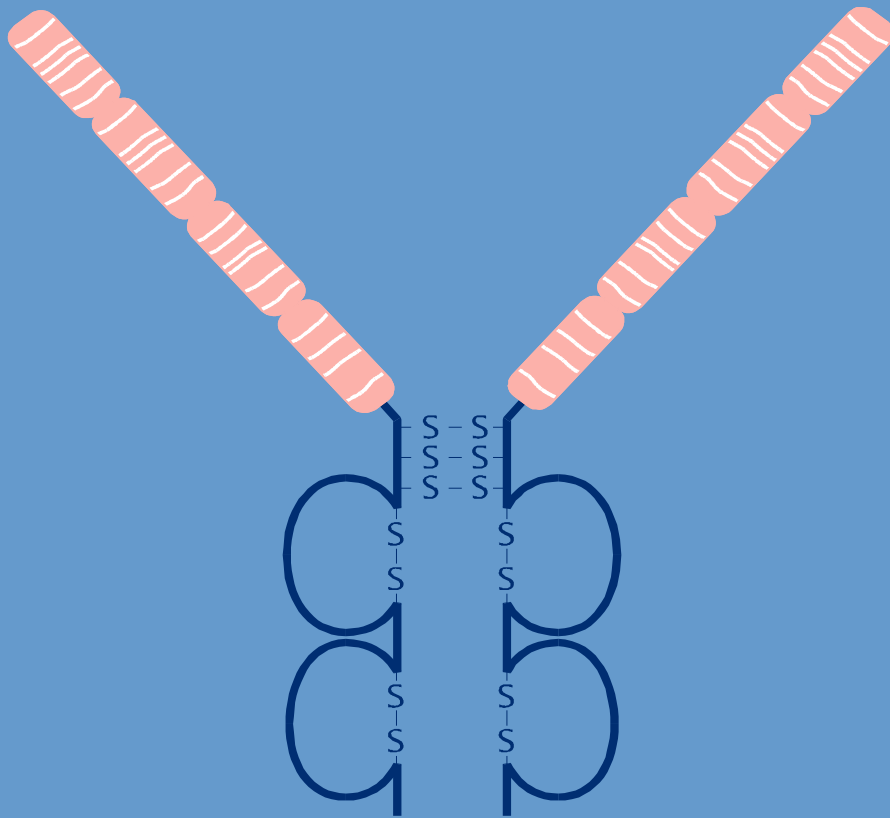
etanercept (Enbrel)

ovell et al N Engl J Med 2000;342:763

ETANERCEPT: meccanismo d'azione



Struttura di ETANERCEPT

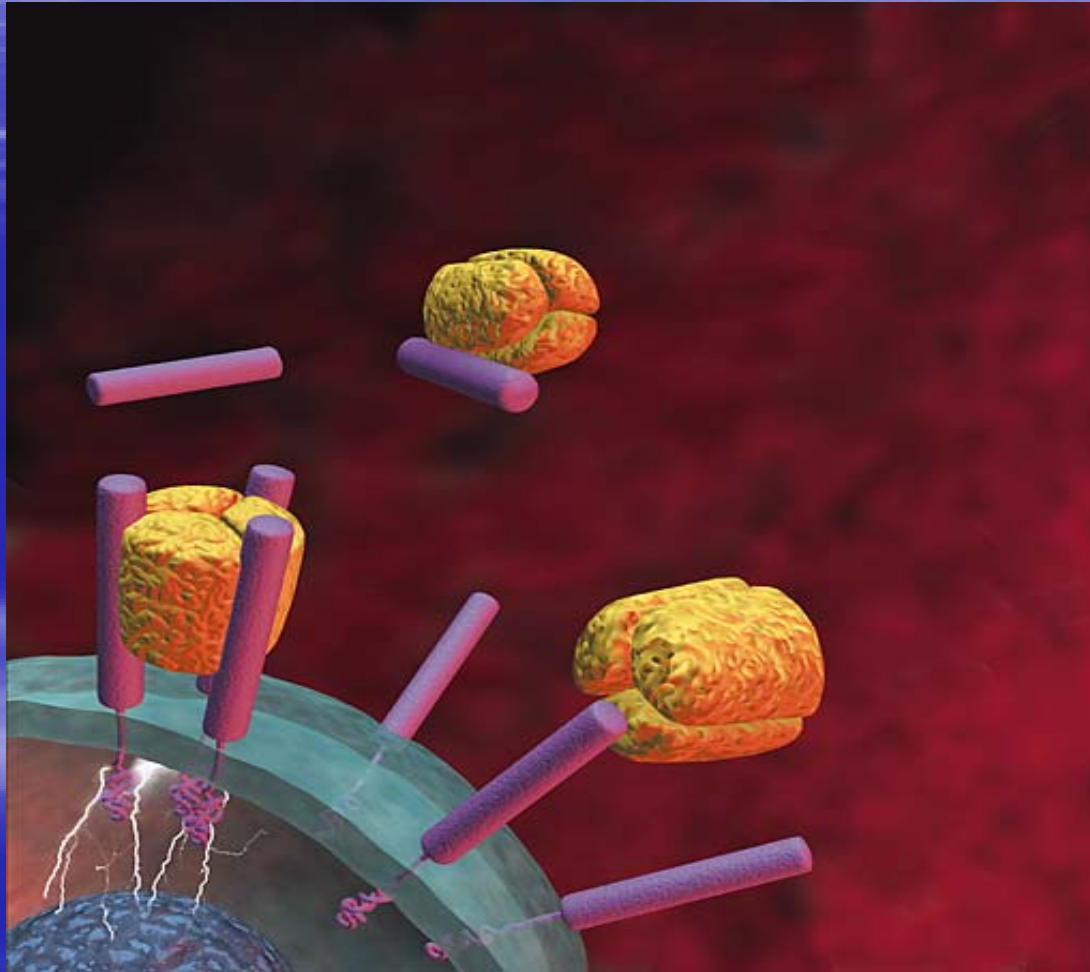


dominio
extracellulare
p75

regione Fc di IgG1



Il ruolo di TNF



ANTI-TNF: ETANERCEPT AND INFLIXIMAB

	ETANERCEPT	INFLIXIMAB
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
Route of administration	subcutaneous injections	intravenous infusion
Adverse effects	risk of sepsis	risk of sepsis, tachyphylaxis

PRINCIPALI FEBBRI PERIODICHE GENETICHE

**FEBBRE MEDITERRANEA
FAMILIARE**

Febbre- polisierositi (monoartrite, peritonite, pleurite e pericardite sterili). Durata: 2-3 giorni

**HIDS
(IPER IGD)**

Febbre- rash -dolori addominali- poliartralgia- linfadenopatia.
Durata: 3- 7 giorni

**TRAPS (TNF RECEPTOR
ASSOCIATED PERIODIC
SYNDROME)**

Febbre- rash- dolori addominali- poliartralgia- edema periorbitario
Durata: > 7 giorni

**FCAS
(FAMILIAL COLD
AUTOINFLAMMATORY SYNDROME)**

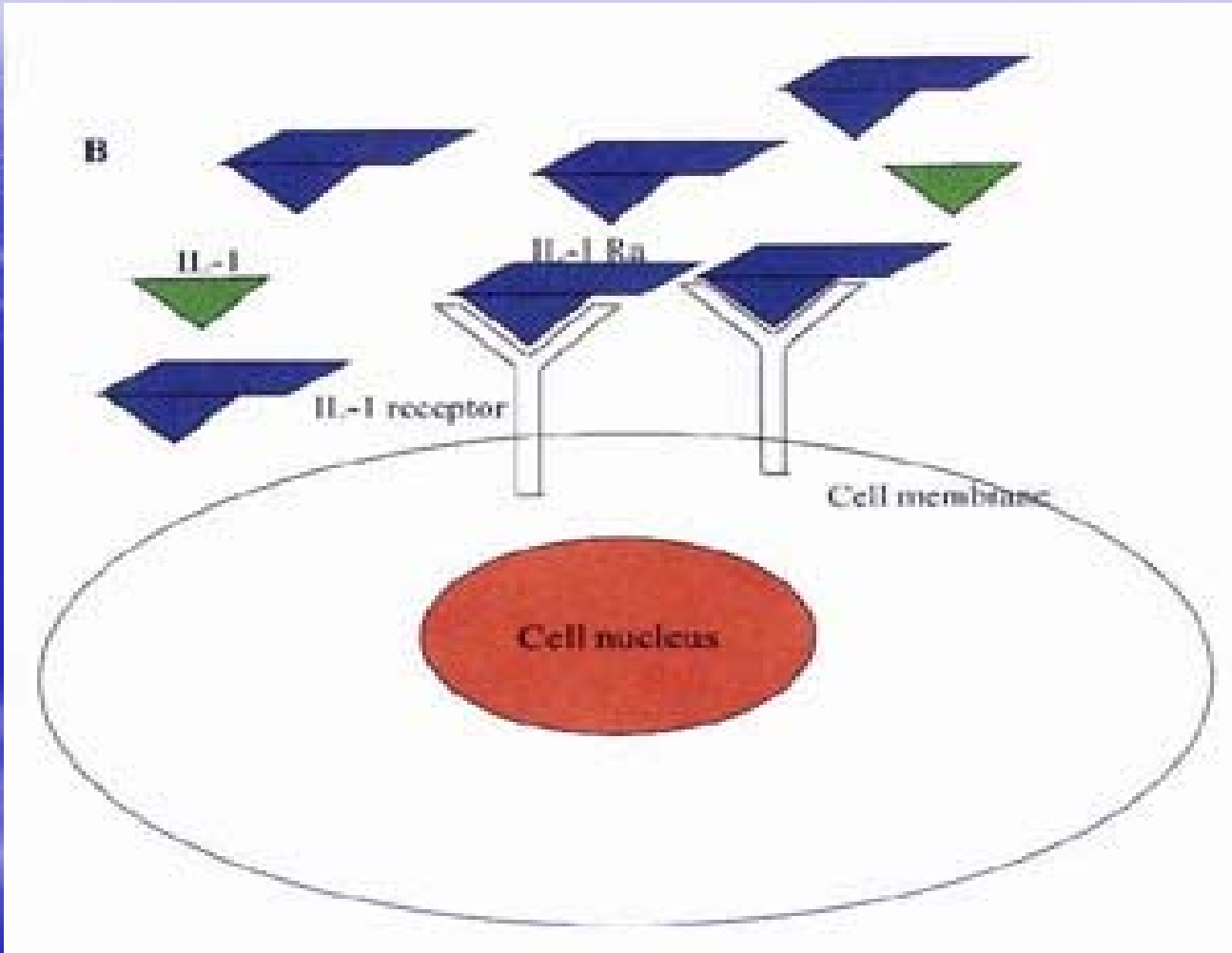
Febbre- rash orticarioide- artralgie- congiuntivite (dopo esposizione freddo). Durata: 1- 2 giorni

SINDROME DI MUCKLE-WELLS

Febbre- artralgie- mialgie -rash orticarioide- sordità neurosensoriale
Durata: 1- 2 giorni

**CINCA/NOMID
(NEONATAL ONSET MULTISYSTEMIC
INFLAMMATORY DISEASE)**

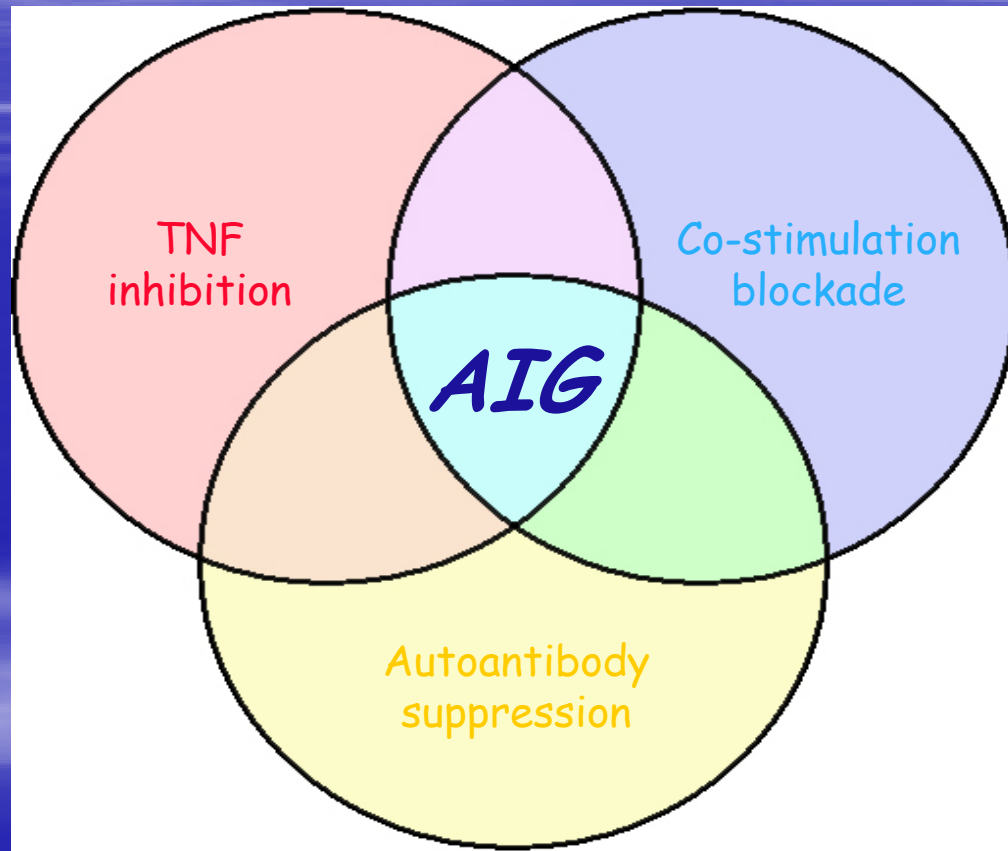
Artropatia cronica- rash orticarioide- organomegalia- meningite asettica- papilledema- sordità neurosensoriale



La piramide terapeutica



p38 inhibitors
Enbrel
Remicade
Humira



CTLA4-Ig/
Abatacept/
Orencia

Immunosuppressants

La piramide terapeutica



**Farmaci
sperimentali**

Farmaci biologici

salazopirina, ciclosporina, thalidomide

Methotrexate

FANS

■ Ruperto N, Ravelli A, Oliveira S, Alessio M, Mihaylova D, Pasic S, Cortis E, Apaz M, Burgos-Vargas R, Kanakoudi-Tsakalidou F, Norambuena X, Corona F, Gerloni V, Hagelberg S, Aggarwal A, Dolezalova P, Saad CM, Bae SC, Vesely R, Avcin T, Foster H, Duarte C, Herlin T, Horneff G, Lepore L, Rossum MV, Trail L, Pistorio A, Andersson-Gare B, Giannini EH, Martini A.

The Pediatric Rheumatology International Trials Organization/American College of Rheumatology provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: Prospective validation of the definition of improvement. *Arthritis Rheum.* 2006;55:355-363.

Micotenolato Motetil: Meccanismo d'azione (Cell Cept)

Highly specific inhibitor of T- and B-cell proliferation

- Inhibits *de novo* purine biosynthesis through potent, selective, noncompetitive, reversible inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)
- Lymphocytes require *de novo* purine synthesis; other cells can utilize salvage pathways

MPA increases apoptosis and terminal differentiation of lymphocytes and monocytes¹

- May promote antiproliferative, immunosuppressive and anti-inflammatory effects

grazie