

PARTE XVI Malattie reumatiche dell'infanzia

Capitolo 147

Valutazione di una sospetta malattia reumatica

C. Eglia Rabinovich

Le malattie reumatiche sono diagnosticate in base all'insieme dei reperti rilevati all'esame obiettivo, i marcatori di autoimmunità e le altre indagini sierologiche, l'istopatologia e la diagnostica per immagini. Per la maggior parte delle molte malattie reumatiche esistono precisi criteri diagnostici. Il riconoscimento dei quadri clinici rimane fondamentale per la diagnosi in quanto non esistono test diagnostici specifici e i risultati possono essere positivi in assenza di malattia. A complicare ulteriormente la diagnosi vi è il fatto che i bambini talvolta si presentano solo con parte dei criteri diagnostici che evolvono nel tempo o con aspetti riconducibili a più di una malattia reumatica (**overlap syndrome** [sindromi sovrapposte]). Le principali patologie che possono essere confuse con le malattie reumatiche sono infezioni e neoplasie maligne, ma possono essere incluse anche patologie metaboliche, ortopediche e caratterizzate da dolore cronico. L'esclusione di eventuali malattie simili è indispensabile prima di iniziare il trattamento per una diagnosi presuntiva, specie se con corticosteroidi. Dopo che un'attenta valutazione ha escluso cause non reumatiche, andrebbe preso in considerazione il consulto con un reumatologo pediatra per la conferma della diagnosi e per il trattamento.

Per il testo completo del capitolo, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Capitolo 148

Trattamento delle malattie reumatiche

Esi Morgan DeWitt, Laura E. Schanberg e C. Eglia Rabinovich

Le malattie reumatiche dell'infanzia sono patologie croniche complesse che presentano problemi di gestione sia per il medico di medicina generale sia per lo specialista. Il trattamento ottimale di queste patologie richiede un programma di cura centrato sulla famiglia, condotto da un gruppo multidisciplinare di professionisti che comprenda medici, psicologi, sociologi e insegnanti di supporto. Le malattie reumatiche, come l'artrite idiopatica giovanile (AIG) e il lupus eritematoso sistemico (LES), si manifestano spesso con un decorso clinico caratterizzato da fasi di acuzie e periodi di remissione, ma alcuni bambini si presentano con la patologia in forma non remittente. Il trattamento è volto a ottenere e a mantenere la remissione clinica riducendo al minimo gli effetti collaterali della terapia. La gestione della malattia comprende la sorveglianza per le possibili complicanze, quali l'iridociclite nella AIG e la nefrite precoce nel LES.

Per il testo completo del capitolo, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Capitolo 149

Artrite idiopatica giovanile

Eveline Y. Wu, Heather A. Van Mater e C. Eglia Rabinovich

L'artrite idiopatica giovanile (AIG; in passato denominata artrite reumatoide giovanile) è la malattia reumatica più frequente nel bambino e una delle più comuni malattie croniche dell'infanzia. Essa comprende un gruppo eterogeneo di disturbi aventi tutti in comune l'artrite come manifestazione clinica. L'etiologia e la patogenesi dell'AIG sono in gran parte sconosciute e la componente genetica è complessa, rendendo difficoltosa una chiara distinzione tra i vari sottotipi. Di conseguenza esistono molti schemi classificativi, ciascuno con i propri limiti. Nei criteri classificativi dell'American College of Rheumatology (ACR), si utilizza l'eponimo *artrite reumatoide giovanile* (ARG) e la malattia è classificata secondo tre modalità di esordio (Tab. 149.1). Nel tentativo di uniformare la nomenclatura, l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) ha proposto il ricorso a una classificazione alternativa utilizzando l'eponimo **artrite idiopatica giovanile** (AIG; Tab. 149.2), che comprende tutti i sottotipi di artrite cronica giovanile. In questa sede si fa riferimento ai criteri classificativi dell'ILAR; artrite associata a entesite e AIG psoriasica sono trattate nel Capitolo 150 (Tabelle 149.3 e 149.4).

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza globale della AIG varia tra 0,8 e 22,6/100.000 bambini l'anno, con una prevalenza che va da 7 a 401/100.000. Queste ampie variazioni numeriche sono attribuibili a differenze nella popolazione, specie in relazione a fattori ambientali e predisposizione immunogenetica, insieme a difficoltà nella definizione esatta dei casi e a mancanza di dati epidemiologici. Si stima che negli USA 300.000 bambini siano affetti da artrite, e di essi 100.000 da un sottotipo di AIG. L'AIG pauciarticolare (oligoartrite) è il sottotipo più frequente (50-60%), seguito dal sottotipo poliarticolare (30-35%) e da quello a esordio sistemico (10-20%). Non vi è una predominanza di genere nella AIG a esordio sistemico, ma risultano colpite più ragazze che ragazzi sia nel sottotipo di AIG pauciarticolare (3:1) sia nella AIG poliarticolare (5:1). Per il sottotipo pauciarticolare il picco di età è compreso tra 2 e 4 anni. Nella poliartrite l'età di esordio ha una distribuzione bimodale, con picchi a 2-4 anni e 10-14 anni. L'AIG a esordio sistemico si può osservare in tutta l'età pediatrica senza un particolare picco di incidenza.

Tabella 149.1 CRITERI PER LA CLASSIFICAZIONE DELL'ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE

Età all'esordio: <16 anni
Artrite (tumefazione o versamento, o presenza di due o più dei seguenti segni): limitazione della estensione dei movimenti, ipersensibilità o dolore in seguito ai movimenti, aumento del calore locale) in ≥ 1 articolazione
Durata della malattia: ≥ 6 settimane
Tipo di esordio definito in base al tipo di interessamento articolare nei primi sei mesi dopo l'esordio:
Poliartrite: ≥ 5 articolazioni interessate
Oligoartrite: ≤ 4 articolazioni interessate
Malattia sistemica: artrite con esantema e caratteristica puntata febbrile quotidiana
Esclusione di altre forme di artrite giovanile

Modificata da Cassidy JT, Levison JE, Bass JC, et al: A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 29:174-181, 1986.

Tabella 149.2 CARATTERISTICHE DELLE CLASSIFICAZIONI DELL'ARTITE CRONICA INFANTILE DELL'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) E DELL'INTERNATIONAL LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY (ILAR)

PARAMETRO	ACR (1977)	ILAR (1997)
Eponimo	Artrite reumatoide giovanile (ARG)	Artrite idiopatica giovanile (AIG)
Durata minima	≥6 settimane	≥6 settimane
Età all'esordio	<16 anni	<16 anni
≤4 articolazioni nei primi sei mesi dopo l'esordio	• Pauciarticolare	• Oligoartrite: A. Persistente: <4 articolazioni durante il decorso della malattia B. Estesa: >4 articolazioni dopo sei mesi
>4 articolazioni nei primi sei mesi dopo l'esordio	• Poliarticolare	• Poliarticolare, fattore reumatoide – negativo • Poliarticolare, fattore reumatoide – positivo
Febbre, esantema, artrite	• Sistemici	• Sistemici
Altre categorie incluse	Esclusione di altre forme	• Artrite psoriasica • Artrite entesite-correlata • Indifferenziata: A. Non ascrivibile ad altre categorie B. Ascrivibile a più di una categoria
Inclusione di artrite psoriasica, malattia infiammatoria intestinale, spondilite anchilosante	No (Cap. 150)	Sì

Tabella 149.3 CLASSIFICAZIONE DELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) SECONDO L'INTERNATIONAL LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY

CATEGORIA	DEFINIZIONE	ESCLUSIONI
AIG a esordio sistemico	Artrite in ≥1 articolazione con, o preceduta da, febbre della durata di almeno due settimane che sia documentata essere giornaliera ("quotidiana") per almeno tre giorni e accompagnata da ≥1 dei seguenti aspetti: 1. Esantema eritematoso evanescente (non fisso). 2. Linfadenomegalia generalizzata. 3. Epatomegalia o splenomegalia o entrambe. 4. Sierosite. [†]	a. Psoriasi o anamnesi di psoriasi nel paziente o in un parente di primo grado. b. Artrite in un ragazzo positivo per l'HLA-B27 esordita dopo i 6 anni. c. Spondilite anchilosante, artrite entesite-correlata, sacroileite in malattia infiammatoria intestinale, sindrome di Reiter o uveite acuta anteriore, o un'anamnesi di uno di questi disturbi in un parente di primo grado. d. Presenza di FR IgM in almeno due occasioni ad almeno tre mesi di distanza.
AIG oligoarticolare	Artrite che interessa 1-4 articolazioni durante i primi sei mesi di malattia. Si riconoscono due sottocategorie: 1. Oligoartrite persistente: che interessa ≤4 articolazioni durante il decorso della malattia. 2. Oligoartrite estesa: che interessa >4 articolazioni nei primi sei mesi di malattia.	a, b, c, d (come sopra) <i>più</i> e. Presenza di AIG sistemica nel paziente.
Poliartrite (FR-negativa)	Artrite che interessa ≥5 articolazioni nei primi sei mesi di malattia; una ricerca del FR è negativa.	a, b, c, d, e
Poliartrite (FR-positiva)	Artrite che interessa ≥5 articolazioni nei primi sei mesi di malattia; ≥2 ricerche del FR ad almeno tre mesi di distanza durante i primi sei mesi di malattia sono positive.	a, b, c, e
Artrite psoriasica	Artrite e psoriasi, o artrite e almeno due dei seguenti aspetti: 1. Dattilite. [‡] 2. Punteggiatura delle unghie [§] e onicolisi. 3. Psoriasi in un parente di primo grado.	a, c, d, e
Artrite entesite-correlata	Artrite e entesite, o artrite o entesite con almeno due dei seguenti aspetti: 1. Presenza anamnesi positiva per dolorabilità dell'articolazione sacroiliaca o di dolore infiammatorio lombosacrale o di entrambi. [¶] 2. Presenza dell'antigene HLA-B27. 3. Esordio di artrite in un maschio di >6 anni. 4. Uveite anteriore acuta (sintomatica). 5. Storia di spondilite anchilosante, artrite entesite-correlata, sacroileite con malattia infiammatoria intestinale, sindrome di Reiter o uveite anteriore acuta in un parente di primo grado.	a, d, e
Artrite indifferenziata	Artrite che non soddisfa i criteri in nessuna categoria o che li soddisfa in ≥2 delle suddette categorie.	

*Per puntata febbrile quotidiana si intende una febbre che raggiunge i 39 °C una volta al giorno e ritorna a 37 °C tra i due picchi febbrili.

[†]Per sierosite si intende pericardite, pleurite o peritonite o qualunque loro combinazione.

[‡]La dattilite è la tumefazione di ≥1 dito, in genere con una distribuzione asimmetrica, che si estende oltre il margine articolare.

[§]Un minimo di due punteggiature in una o più unghie in qualsiasi momento.

[¶]L'entesite è definita come l'ipersensibilità in corrispondenza dell'inserzione sull'osso di un tendine, un legamento, una capsula articolare o una fascia.

^{||}Il dolore infiammatorio lombosacrale è il dolore lombosacrale a riposo con rigidità mattutina che migliora con il movimento.

FR, fattore reumatoide.

Da Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders/Elsevier.

Tabella 149.4 VISIONE D'INSIEME DELLE CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI SOTTOTIPI DI ARTRITE GIOVANILE IDIOPATICA

SOTTOTIPO SECONDO L'INTERNATIONAL LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY	PICCO DI ETÀ ALL'ESORDIO (ANNI)	RAPPORTO FEMMINE:MASCHI	PERCENTUALE DI TUTTI I CASI DI AIG	DISTRIBUZIONE DELL'ARTRITE	CARATTERI EXTRA-ARTICOLARI	INDAGINI DI LABORATORIO	NOTE SULLA TERAPIA
Artrite sistemica	2-4	1:1	<10	Poliarticolare, spesso a livello di ginocchia, polsi e caviglie, nonché dita, collo e anche	Febbre giornaliera; esantema evanescente; pericardite; pleurite	Anemia; WBC ↑↑; VES ↑↑; PCR ↑↑; ferritina ↑; piastrine ↑↑ (normali o ↓ nella MAS)	Meno rispondente al trattamento convenzionale con MTX e agenti anti-TNF; considerare un antagonista del recettore dell'interleuchina-1 nei casi resistenti
Oligoartrite	<6	4:1	50-60 (ma con variazioni in base all'etnia)	Ginocchia ++; caviglie, dita +	Uveite nel ≈30% dei casi	ANA positivi nel ≈60%; risultati di altri esami generalmente normali; possono avere lievemente ↑ VES/PCR	FANS e steroidi intra-articolari; occasionalmente richiesto il MTX
Poliartrite: FR-negativa	6-7	3:1	30	Simmetrica o asimmetrica; grandi e piccole articolazioni; rachide cervicale; articolazione temporomandibolare	Uveite nel ≈10%	ANA positivi nel 40%; FR negativo; VES ↑ o ↑↑; PCR ↑/normale; lieve anemia	Terapia standard con MTX e FANS; quindi, in assenza di risposta, agenti anti-TNF o altri agenti biologici
FR-positiva	9-12	9:1	<10	Poliartrite simmetrica aggressiva	Noduli reumatoidi nel 10%; lieve febbre	FR positivo; VES ↑↑; PCR ↑/normale; lieve anemia	Remissione a lungo termine improbabile; è giustificato un approccio terapeutico precoce aggressivo
Artrite psoriasica	7-10	2:1	<10	Artrite asimmetrica a livello delle piccole e medie articolazioni	Uveite nel 10%; psoriasi nel 50%	ANA positivi nel 50%; VES ↑; PCR ↑/normale; lieve anemia	FANS e steroidi intra-articolari; agenti di seconda linea utilizzati meno frequentemente
Artrite entesite-correlata	9-12	1:7	10	Interessate soprattutto le articolazioni degli arti inferiori; talora lo scheletro assiale (ma meno che nell'adulto, spondilite anchilosante)	Uveite acuta anteriore; associazione con artrite reattiva e malattia infiammatoria intestinale	80% dei pazienti positivi per HLA-B27	FANS e steroidi intra-articolari; considerare la sulfasalazina in alternativa al MTX

AIG, artrite idiopatica giovanile; ANA, anticorpi antinucleo; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; FR, fattore reumatoide; MAS, sindrome da attivazione macrofagica; MTX, metotressato; PCR, proteina C reattiva; TNF, fattore di necrosi tumorale; VES, velocità di eritrosedimentazione; WBC, leucociti.

Da Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders/Elsevier.

EZIOLOGIA

L'etiologia e la patogenesi dell'AIG non sono completamente note. Sono considerate indispensabili almeno due componenti: predisposizione immunogenetica e un fattore scatenante esterno. L'AIG ha una base genetica complessa in cui più geni possono contribuire alla predisposizione alla malattia. Varie regioni del complesso maggiore di istocompatibilità (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) di classe I e vari alleli di classe II sono stati associati con diversi sottotipi di AIG. Anche molti altri loci candidati non-HLA si associano all'AIG, tra cui polimorfismi nei geni che codificano per il fattore di necrosi tumorale α (*Tumor Necrosis Factor*, TNF- α), il fattore di inibizione dei macrofagi (*Macrophage Inhibitory Factor*, MIF), l'interleuchina-6 (IL-6) e l'IL-1 α . Possibili fattori scatenanti non genetici comprendono infezioni batteriche e virali (parvovirus B19, rosolia, virus di Epstein-Barr), un eccesso di risposta immune alle *heat shock protein* di batteri e micobatteri, livelli anomali di ormoni sessuali e traumi articolari.

PATOGENESI

L'AIG è una malattia autoimmune associata ad alterazioni dell'immunità sia umorale sia cellulo-mediata.

I linfociti T hanno un ruolo centrale, producendo citochine proinfiammatorie (ad es. TNF- α , IL-6 e IL-1 α). Questo profilo

citochinico favorisce la risposta dei linfociti T helper di tipo 1. Studi sull'espressione del T cell receptor (TCR) confermano il reclutamento di linfociti T specifici per antigeni sinoviali non self. Anche il consumo del complemento, la formazione di immunocomplessi e l'attivazione dei linfociti B inducono l'infiammazione. L'ereditarietà di specifici alleli citochinici può predisporre a un'eccessiva risposta infiammatoria, determinando la malattia a esordio sistemico o una patologia articolare più grave.

L'AIG a esordio sistemico può essere classificata in modo più accurato come un disturbo autoinfiammatorio, più simile alla febbre mediterranea familiare (*Familial Mediterranean Fever*, FMF) che agli altri sottotipi di AIG. Questa teoria è supportata da lavori che mostrano simili modalità di espressione di una proteina delle cellule fagocitiche (S100A12) nell'AIG a esordio sistemico e nella FMF, nonché la stessa intensa risposta agli antagonisti del recettore per l'IL-1.

Tutte queste alterazioni immunologiche causano la sinovite infiammatoria, caratterizzata dal punto di vista anatomo-patologico da ipertrofia e da iperplasia dei villi con iperemia ed edema del tessuto sinoviale. L'iperplasia dell'endotelio vascolare è intensa ed è caratterizzata da infiltrazione di cellule mononucleate e plasmacellule con predominanza di linfociti T (Fig. 149.1). La malattia avanzata e non controllata porta alla formazione di panno e all'erosione progressiva della cartilagine articolare e dell'osso contiguo (Figg. 149.2 e 149.3).

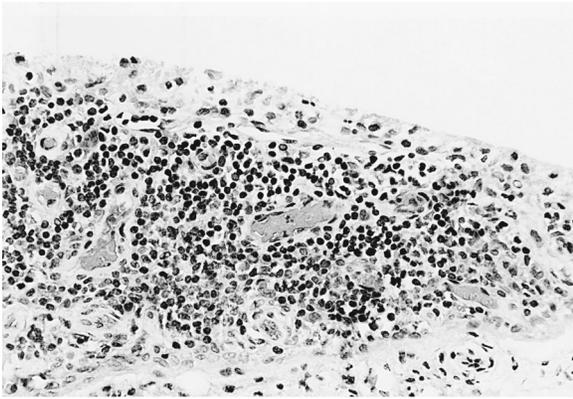


Figura 149.1 Campione biotico sinoviale ottenuto da un bambino di 10 anni con artrite idiopatica giovanile oligoarticolare. Nella sinovia si osserva un intenso infiltrato di linfociti e plasmacelle.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Per poter porre la diagnosi di qualunque sottotipo di AIG deve essere presente l'artrite. L'artrite è definita dalla tumefazione intra-articolare o dalla presenza di due o più dei seguenti segni: limitazione dei movimenti, ipersensibilità o dolore in seguito ai movimenti e aumento della temperatura locale o eritema. I sintomi iniziali possono essere sfumati o acuti e spesso comprendono rigidità mattutina con andatura claudicante o blocco dell'articolazione dopo inattività. Si possono associare una facile affaticabilità e scarsa qualità del sonno. Le articolazioni interessate sono spesso tumefatte, calde al tatto e dolenti in seguito ai movimenti e alla palpazione con una ridotta escursione motoria, ma in genere non sono eritematose. L'artrite delle grandi articolazioni, specie le ginocchia, inizialmente accelera la crescita lineare, facendo sì che l'arto affetto sia più lungo con conseguente discrepanza nella lunghezza dei due arti. Il protrarsi dell'infiammazione stimola la saldatura precoce della cartilagine di accrescimento, con il risultato finale di una minore crescita in lunghezza delle ossa.

L'oligoartrite è definita dall'interessamento di ≤ 4 articolazioni nei primi sei mesi dall'esordio della malattia, in particolare le grandi articolazioni degli arti inferiori, come ginocchia e caviglie (Fig. 149.4). Spesso è coinvolta solo un'articolazione. L'interessamento isolato di grandi articolazioni degli arti superiori è meno frequente. I pazienti in cui la malattia non riguarda mai più di quattro articolazioni sono



Figura 149.2 Artroscopia della spalla di un bambino con artrite idiopatica giovanile che evidenzia la formazione di un pannicolo infiammatorio e di erosioni cartilaginee. (Per gentile concessione del Dr. Alison Toth.)



Figura 149.3 RMN con gadolinio di un bambino di 10 anni affetto da artrite idiopatica giovanile (stesso paziente della Figura 149.1). Il denso segnale bianco in prossimità del femore distale, della tibia prossimale e della rotula esprime la flogosi. La RMN del ginocchio è utile per escludere danno ai legamenti, condromalacia della rotula e tumore.



Figura 149.4 Artrite idiopatica giovanile oligoarticolare con edema e contrattura in flessione del ginocchio destro.

Tabella 149.5 FREQUENZA DELL'ESAME OFTALMOLOGICO NEI PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

TIPO	RISULTATO DELLA RICERCA DEGLI ANTICORPI ANTINUCLEO	ETÀ ALL'ESORDIO (ANNI)	DURATA DELLA MALATTIA (ANNI)	CATEGORIA DI RISCHIO	FREQUENZA DELL'ESAME OCULARE (MESI)
Oligoartrite o poliartrite	+	≤6	≤4	Alto	3
	+	≤6	>4	Moderato	6
	+	≤6	>7	Basso	12
	+	>6	≤4	Moderato	6
	+	>6	>4	Basso	12
	-	≤6	≤4	Moderato	6
	-	≤6	>4	Basso	12
	-	>6	N.D.	Basso	12
Malattia sistemica	N.D.	N.D.	N.D.	Basso	12

Da Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, et al; Section on Rheumatology; Section on Ophthalmology: Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis, *Pediatrics* 117:1843-1845, 2006.

classificati come affetti da **AIG oligoarticolare persistente**, mentre l'estensione della malattia, nel tempo, a più di quattro articolazioni cambia la classificazione in **AIG oligoarticolare estesa**. Quest'ultima evenienza comporta una prognosi peggiore. L'interessamento dell'anca non è quasi mai un segno di esordio e suggerisce una spondiloartropatia (Cap. 150) o una causa non reumatologica. La presenza di un risultato positivo alla ricerca di anticorpi antinucleo (*AntiNuclear Antibody*, ANA) comporta un rischio aumentato di veuite anteriore asintomatica, che richiede periodiche valutazioni con lampada a fessura (Tab. 149.5).

La **poliartrite (malattia poliarticolare)** è caratterizzata dall'interessamento di ≥ 5 articolazioni sia negli arti superiori sia in quelli inferiori (Figg. 149.5 e 149.6). Quando è presente il fattore reumatoide (FR), la malattia poliarticolare ricalca la presentazione simmetrica tipica dell'artrite reumatoide dell'adulto. I **noduli reumatoidi** sulle superfici estensorie dei gomiti e sul tendine di Achille, sebbene inusuali, si associano a un decorso più grave e si presentano quasi esclusivamente nei soggetti positivi per il FR. Il **micrognatismo** è espressione dell'interessamento cronico dell'articolazione temporomandibolare (ATM) (Fig. 149.7).



Figura 149.5 Mani e polsi di una bambina con artrite idiopatica giovanile poliarticolare negativa per il fattore reumatoide. Si noti l'interessamento simmetrico di polsi, articolazioni metacarpofalangee e interfalangee prossimali e distali. In questa fotografia si può osservare una crema con bendaggio occlusivo sulla mano destra del paziente per la preparazione all'accesso venoso ai fini della somministrazione di un agente biologico.



Figura 149.6 Progressione della distruzione articolare in una bambina con artrite idiopatica giovanile positiva per il fattore reumatoide, malgrado dosi di corticosteroidi sufficienti a sopprimere la sintomatologia nell'intervallo tra le radiografie riportate in (A) e (B). A. Radiografia della mano all'esordio. B. Radiografia eseguita quattro anni dopo che mostra una perdita della cartilagine articolare e alterazioni distruttive alle articolazioni metacarpofalangee e interfalangee prossimali e distali, oltre a distruzione e fusione delle ossa del polso.

L'interessamento del rachide cervicale (Fig. 149.8), che si manifesta con una ridotta estensione del collo, comporta il rischio di sublussazione atlantoassiale e di sequele neurologiche. L'interessamento dell'anca può essere sfumato, con il riscontro all'esame obiettivo di un'escursione motoria ridotta o dolorosa (Fig. 149.9).

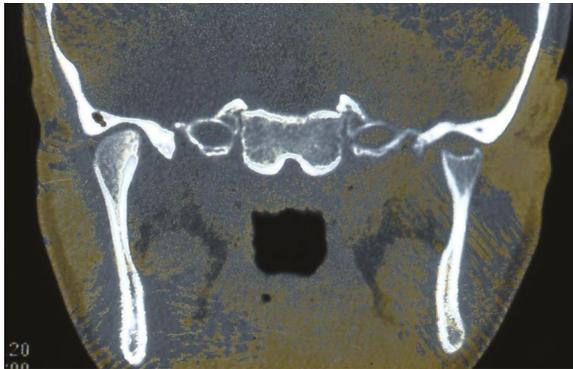


Figura 149.7 Esame TAC dell'articolazione temporomandibolare di un paziente con artrite idiopatica giovanile che evidenzia distruzione al lato destro.



Figura 149.8 Radiografia del rachide cervicale di un paziente con artrite idiopatica giovanile che mostra fusione dell'arco neurale tra le articolazioni C2 e C3, restringimento ed erosione delle rimanenti articolazioni dell'arco neurale, obliterazione dello spazio apofisario e perdita della normale lordosi.



Figura 149.9 Malattia grave dell'anca in un ragazzo di 13 anni con artrite idiopatica giovanile attiva a esordio sistemico. La radiografia mostra distruzione della testa del femore e dell'acetabolo, restringimento articolare e sublussazione dell'anca sinistra. Il paziente ha ricevuto corticosteroidi per via sistemica per nove anni.

L'AIG a esordio sistemico è caratterizzata da artrite, febbre e importante interessamento viscerale, comprese epatosplenomegalia, linfadenopatia e sierositi (pericardite). La febbre tipica è caratterizzata da picchi di temperatura ≥ 39 °C e si presenta una-due volte al giorno per almeno due settimane, con un rapido ritorno a temperature normali o subnormali (Fig. 149.10). La febbre è spesso presente la sera e frequentemente si accompagna a un esantema maculare, lievemente eritematoso. Lesioni evanescenti color salmone, tipiche della malattia a esordio sistemico, sono distribuite più frequentemente al tronco e alle parti prossimali degli arti (Fig. 149.11). L'esantema è tipicamente non pruriginoso e migrante con lesioni che durano <1 ora. Febbre, esantema, epatosplenomegalia e linfadenopatia sono presenti nel >70% dei bambini affetti. Spesso è presente il **fenomeno di Koebner** (ipersensibilità cutanea ai traumi superficiali). Anche il caldo, come in seguito a un bagno caldo, induce la comparsa dell'esantema. In assenza di artrite, la diagnosi differenziale include le sindromi da febbre periodica e una febbre di origine sconosciuta. Alcuni bambini presentano inizialmente solo sintomi sistemici, ma la diagnosi definitiva richiede la presenza di artrite. L'artrite può interessare qualunque numero di articolazioni, ma il decorso è classicamente poliarticolare, può essere gravemente distruttiva e coinvolgere anca, rachide cervicale e ATM.

La **sindrome da attivazione macrofagica** (*Macrophage Activation Syndrome*, MAS) è una complicanza rara ma potenzialmente mortale dell'AIG a esordio sistemico che si può verificare in qualsiasi momento durante il decorso della malattia. Essa è anche denominata sindrome emofagocitica secondaria o linfocitosi emofagocitica (*Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*, HLH) (Cap. 501). La MAS esordisce classicamente in modo acuto con anemia grave, leucopenia, trombocitopenia e con picchi febbrili elevati, linfadenopatia ed epatosplenomegalia. I pazienti possono presentare porpora e sanguinamento mucosale, associati ad aumento dei prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP) e

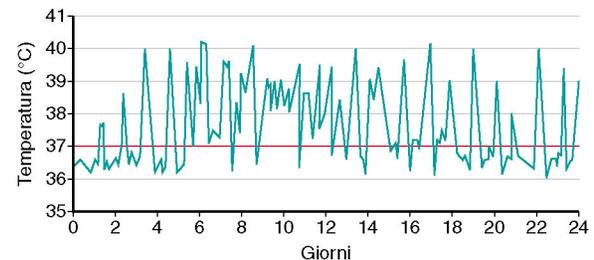


Figura 149.10 Febbre intermittente con picchi elevati in un paziente di 3 anni con artrite idiopatica giovanile sistemica. (Da Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis, *Lancet* 369:767-778, 2007.)

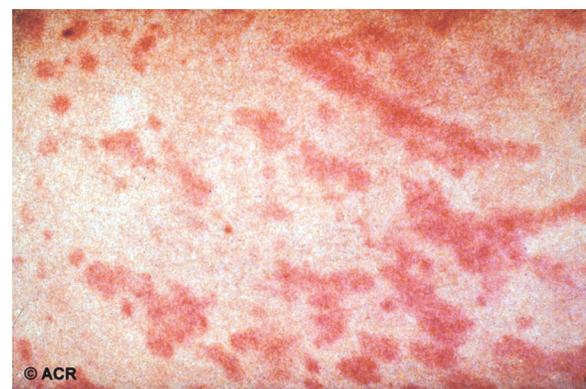


Figura 149.11 Esantema dell'artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico. È color salmone, maculare e non pruriginoso. Le singole lesioni sono fugaci e si presentano in gruppi sul tronco e alle estremità. (Da American College of Rheumatology: *Clinical slide collection on the rheumatic diseases*, Atlanta, copyright 1991, 1995, 1997, ACR. Per gentile concessione dell'American College of Rheumatology.)

ad allungamento del tempo di protrombina e di tromboplastina parziale attivata. La velocità di eritrosedimentazione (VES) si riduce a causa dell'ipofibrinogenemia e della disfunzione epatica, un aspetto utile per la distinzione della MAS da una riacutizzazione di una malattia sistemica. La diagnosi è suggerita dai criteri clinici ed è confermata dalla biopsia osteomidollare che dimostra l'emofagocitosi (Tab. 149.6). Il trattamento in emergenza con dosi elevate di metilprednisolone endovena, ciclosporina o anakinra possono essere efficaci. I casi gravi possono richiedere una terapia simile a quella per l'HLH primaria (Cap. 501).

Il metabolismo minerale dell'osso e la maturazione scheletrica sono compromessi nei bambini con AIG, indipendentemente dal sottotipo. I bambini con AIG presentano una ridotta massa ossea (osteopenia) che appare correlata con la aumentata persistenza della malattia. Livelli aumentati di citochine come TNF- α e IL-6, entrambi regolatori chiave nel metabolismo osseo, hanno effetti deleteri in corrispondenza delle articolazioni nonché a livello sistemico sulle ossa del rachide e degli arti. Sviluppo e funzione di osteoblasti e osteoclasti hanno un ruolo centrale in questi modificazioni negative dell'osso. Le anomalie della maturazione dello scheletro divengono più evidenti durante l'accelerazione della crescita alla pubertà.

DIAGNOSI

Quella della AIG è una diagnosi clinica per esclusione, con molte diagnosi differenziali e senza indagini di laboratorio diagnostiche. La meticolosa esclusione clinica di altre malattie risulta pertanto indispensabile. Per i criteri di classificazione si vedano le Tabelle 149.1-149.4. Le indagini di laboratorio, tra cui i test per gli ANA

e per il FR, sono solo di supporto e possono risultare nella norma per i pazienti con AIG.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale per le artriti è vasta ed è necessaria un'attenta e accurata valutazione per altre possibili eziologie. I dati ottenuti con anamnesi, esame obiettivo, indagini di laboratorio e radiologiche sono di aiuto nell'escludere altre possibili cause. L'artrite può essere una manifestazione di esordio di qualunque malattia reumatica multisistemica dell'infanzia, inclusi lupus eritematoso sistemico (Cap. 152), dermatomiosite giovanile (Cap. 153), sarcoidosi (Cap. 159) e le sindromi vasculitiche (Cap. 161; Tab. 149.7). Nella sclerodermia (Cap. 154), la riduzione della possibilità di movimento dovuta alla sclerosi della cute che riveste un'articolazione può essere confusa con gli esiti di un'artrite infiammatoria cronica. Il **reumatismo articolare acuto** (febbre reumatica) è caratterizzato da intenso dolore articolare e ipersensibilità, febbre remittente e una poliartrite migrante. Anche l'**epatite autoimmune** può essere associata a un'artrite acuta.

Molte infezioni si associano ad artrite e un'anamnesi recente di sintomi da infezione può essere utile per la diagnosi differenziale. Vari virus, tra cui parvovirus B19, virus della rosolia, virus di Epstein-Barr, virus dell'epatite B e HIV, possono causare un'artrite transitoria. L'artrite può seguire a infezioni intestinali (Cap. 151). La **malattia di Lyme** (Cap. 214) andrebbe presa in considerazione nei bambini con oligoartrite residenti in aree endemiche o che le abbiano visitate. Il dato anamnestico di esposizione a zecche che abbia preceduto una sintomatologia simil-influenzale e un successivo esantema, sebbene non sempre presente, deve essere ricercato. L'artrite monoarticolare non rispondente alla terapia antinfiammatoria può essere il risultato di infezioni croniche da micobatteri o altri microrganismi come *Kingella kingae*, e la diagnosi viene posta in base all'esame del liquido sinoviale o alla biopsia. L'esordio febbrile acuto associato a un'articolazione dolente, eritematosa e calda suggerisce un'artrite settica. Un dolore localizzato all'anca con limitazione dei movimenti evoca le possibili diagnosi di artrite suppurativa (Cap. 677), osteomielite, sinovite tossica, malattia di Legg-Calvé-Perthes, scivolamento della testa del femore e condrolisi dell'anca (Cap. 670).

L'ipersensibilità in corrispondenza dell'inserzione di legamenti e tendini e l'artrite degli arti inferiori, specie in un ragazzo, depongono per una possibile spondiloartropatia (Cap. 150). L'**artrite psoriasica** si può manifestare come un limitato interessamento articolare con un'inusuale localizzazione (ad es. piccole articolazioni della mano e caviglia) anni prima dell'esordio delle manifestazioni cutanee. La **malattia infiammatoria intestinale** si può manifestare come oligoartrite, interessando in genere gli arti inferiori, nonché con sintomi gastrointestinali, VES elevata e anemia microcitica.

Molte malattie esordiscono solo con artralgie (cioè dolori articolari). L'ipermobilità può causare dolore articolare, specie agli arti inferiori. Dolori da crescita dovrebbero essere sospettati in un bambino di età compresa tra 4 e 12 anni che lamenta dolore agli arti inferiori la sera, con esami negativi e assenza di sintomi al mattino. Il dolore notturno può anche indicare la possibilità di una neoplasia maligna. Un adolescente con frequenti assenze a scuola può suggerire la diagnosi di fibromialgia (Cap. 162).

Bambini con **leucemia** o **neuroblastoma** possono presentare dolori articolari o ossei dovuti all'infiltrazione neoplastica dell'osso, sinovia o, più spesso, midollo osseo, talora mesi prima che siano presenti i linfoblasti all'esame dello striscio di sangue periferico. L'esame obiettivo può evidenziare assenza di ipersensibilità o dolore profondo alla palpazione dell'osso o un dolore sproporzionato rispetto ai reperti obiettivi. Il dolore neoplastico spesso comporta risveglio durante il sonno del bambino e può determinare citopenie. Poiché le piastrine sono elementi coinvolti nella reazione della fase acuta, una VES elevata associata a leucopenia e a una conta piastrinica ai limiti inferiori della norma possono far sospettare una leucemia sottostante. Inoltre, il tipico rialzo febbrile quotidiano della AIG è assente nelle neoplasie. Per la diagnosi è necessario

Tabella 149.6 LINEE GUIDA PRELIMINARI PER LA DIAGNOSI DELLA SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA (MAS) COMPLICANTE L'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE SISTEMICA (AIG)

CRITERI DI LABORATORIO
<ol style="list-style-type: none"> 1. Riduzione della conta piastrinica ($\leq 262 \times 10^9/L$). 2. Aumenti dell'aspartato aminotransferasi ($> 59 U/L$). 3. Riduzione della conta leucocitaria ($\leq 4,0 \times 10^9/L$). 4. Ipfibrinogenemia ($\leq 2,5 g/L$).
CRITERI CLINICI
<ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunzione del sistema nervoso centrale (irritabilità, disorientamento, letargia, cefalea, convulsioni, coma). 2. Emorragie (porpora, facile comparsa di lividi, sanguinamento delle mucose). 3. Epatomegalia (margini del fegato ≥ 3 cm al di sotto dell'arco costale).
CRITERIO ISTOPATOLOGICO
<ul style="list-style-type: none"> • Evidenze di emofagocitosi macrofagica nell'aspirato midollare.
CRITERI DIAGNOSTICI
<ul style="list-style-type: none"> • La diagnosi di MAS richiede la presenza di 2 o più criteri di laboratorio o di 2 o 3 o più criteri clinici e/o di laboratorio. Un aspirato midollare per la dimostrazione dell'emofagocitosi può essere necessario solo nei casi dubbi.
RACCOMANDAZIONI
<ul style="list-style-type: none"> • I criteri menzionati sono validi solo per pazienti con AIG sistemica attiva. I valori soglia per gli esami di laboratorio sono riportati solo a titolo esemplificativo.
COMMENTI
<ol style="list-style-type: none"> 1. I criteri clinici sono probabilmente più utili come criteri classificativi che come criteri diagnostici in quanto spesso compaiono tardi durante il decorso della MAS e possono essere, quindi, di valore limitato per il sospetto diagnostico precoce della sindrome. 2. Altri caratteri clinici anomali nell'AIG sistemica associata alla MAS non menzionati in precedenza sono: febbre alta non remittente, splenomegalia, linfoadenopatia generalizzata e miglioramento paradossale dei segni e sintomi di artrite. 3. Altri reperti di laboratorio alterati nell'AIG sistemica associata alla MAS non menzionati in precedenza sono: anemia, riduzione della velocità di eritrosedimentazione, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento della bilirubina, presenza di prodotti della degradazione della fibrinogeno (FDP), lattico deidrogenasi aumentata, ipertrigliceridemia, iponatriemia, ipoalbuminemia e iperferritinemia.

Tabella 149.7 CONDIZIONI CHE CAUSANO ARTRITE O DOLORE ALLE ESTREMITÀ

MALATTIE REUMATICHE E INFIAMMATORIE	DISTURBI A OSSA E CARTILAGINI
Artrite idiopatica giovanile Lupus eritematoso sistemico Dermatomirosite giovanile Poliarterite Vasculite Sclerodermia Sindrome di Sjögren Malattia di Behçet Sindromi sovrapposte (overlap syndrome) Granulomatosi di Wegener Sarcoidosi Sindrome di Kawasaki Porpora di Henoch-Schönlein Osteomielite cronica ricorrente multifocale	Traumi Sindrome patellofemorale Sindrome da ipermobilità Osteocondrite dissecante Necrosi avascolare (compresa malattia di Legg-Calvé-Perthes) Osteoartropatia ipertrofica Scivolamento capitale dell'epifisi femorale Osteolisi Tumori benigni dell'osso (compreso osteoma osteoide) Istiocitosi Rachitismo
SPONDILOARTROPATIE SIERONEGATIVE	NEUROPATIE
Spondilite anchilosante giovanile Malattia infiammatoria intestinale Artrite psoriasica Artrite reattiva associata a uretrite, iridociclite e lesioni mucocutanee	Neuropatie periferiche Sindrome del tunnel carpale Articolazioni di Charcot
MALATTIE INFETTIVE	NEOPLASIE
Artrite batterica (artrite settica, <i>Staphylococcus aureus</i> , pneumococcus, gonococcus, <i>Haemophilus influenzae</i>) Malattia di Lyme Malattie virali (parvovirus, rosolia, morbillo, virus di Epstein-Barr, epatite B) Artrite fungina Infezione miocardica Infezione da spirochete Endocardite	Leucemia Neuroblastoma Linfoma Tumori ossei (osteosarcoma, sarcoma di Ewing) Sindromi istiocitiche Tumori sinoviali
ARTRITE REATTIVA	DISTURBI EMATOLOGICI
Febbre reumatica acuta Artrite reattiva (postinfezione da <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Chlamydia</i> o meningococcus) Malattia da siero Sinovite tossica dell'anca Postimmunizzazione	Emofilia Emoglobinopatie (inclusa anemia a cellule falciformi)
IMMUNODEFICIENZE	MISCELLANEA
Ipgammaglobulinemia Deficit di immunoglobulina A Virus dell'immunodeficienza umana	Sinovite villonodulare segmentata Sinovite (artrite) da corpo estraneo Miosite ossificante Fascite eosinofila Tenosinovite (trauma da uso eccessivo) Fenomeno di Raynaud
DISTURBI CONGENITI E METABOLICI	SINDROMI DOLOROSE
Gotta Pseudogotta Mucopolisaccaridosi Malattie della tiroide (ipotiroidismo, ipertiroidismo) Iperparatiroidismo Deficit di vitamina C (scorbuto) Connettivopatie ereditarie (sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos) Malattia di Fabry Malattia di Farber Amiloidosi (febbre familiare mediterranea)	Fibromialgia Dolori di crescita Depressione (con somatizzazione) Distrofia simpatica riflessa Sindromi dolorose miofasciali regionali

l'esame del midollo osseo. Alcune malattie come fibrosi cistica, diabete mellito e glicogenosi, si associano ad artropatie (Cap. 163). La tumefazione che si estende oltre l'articolazione può essere un segno di linfedema o di porpora di Henoch-Schönlein. Un'artrite periferica indistinguibile dalla AIG si presenta nelle immunodeficienze umorali, come l'immunodeficienza comune variabile e l'agammaglobulinemia legata al cromosoma X. Le displasie scheletriche associate ad artropatia degenerativa vengono diagnosticate in base alle loro caratteristiche anomalie radiografiche.

REPERTI DI LABORATORIO

Le alterazioni ematologiche riflettono il grado di infiammazione sistemica o articolare, con aumento del numero dei globuli bianchi e delle piastrine e anemia microcitica. L'infiammazione può anche causare aumento della VES e della proteina C reattiva (PCR), sebbene non sia raro che esse appaiano normali nei bambini affetti da AIG.

Aumenti del titolo degli ANA si osservano nel 40-85% dei bambini con AIG oligoarticolare o poliarticolare, ma sono rari nell'AIG a esordio sistemico. La sieropositività per gli ANA si associa a un rischio aumentato di **uveite cronica** nell'AIG. Circa il 5-10% dei pazienti con AIG poliarticolare è sieropositivo per il FR. L'anticorpo anti-peptide ciclico citrullinato (*Cyclic Citrullinated Peptide*, CCP), come il FR, è un indice di malattia più aggressiva. La sieropositività sia per gli ANA sia per il FR si può avere in seguito a eventi intercorrenti, come infezioni virali.

I bambini con AIG a esordio sistemico in genere presentano aumenti importanti degli indici di flogosi e delle conte leucocitaria e piastrinica. I livelli dell'emoglobina sono bassi, di solito tra 7 e 10 g/dL, con indici compatibili con le anemie delle malattie croniche. La VES è frequentemente elevata, eccetto che nella MAS. Sebbene i livelli delle immunoglobuline tendano a essere elevati, ANA e FR non sono frequenti. I **valori della ferritina** sono tipicamente aumentati e possono essere molto elevati nella MAS (>10.000 ng/mL).

In caso di MAS, tutte le linee cellulari possono abbassarsi in modo drammatico in seguito ai processi di consumo periferico. Una conta leucocitaria e/o una conta piastrinica bassa in bambini con AIG a esordio sistemico dovrebbero indurre il sospetto di MAS.

Alterazioni radiografiche precoci dell'artrite comprendono edema dei tessuti molli, osteoporosi periarticolare e neoapposizione di tessuto osseo periostale in corrispondenza delle articolazioni interessate (Fig. 149.12). Il protrarsi della malattia in forma atti-



Figura 149.12 Alterazioni radiografiche precoci (durata sei mesi) dell'artrite idiopatica giovanile: edema dei tessuti molli e neoapposizione di tessuto osseo periostale appaiono in corrispondenza delle seconda e quarta articolazioni interfalangee prossimali.

va può comportare erosioni subcondrali e perdita di cartilagine, con vario grado di distruzione ossea e, eventualmente, fusione. Caratteristiche alterazioni radiografiche del rachide cervicale, più frequentemente in corrispondenza delle articolazioni dell'arco neurale in C2-C3 (si veda Fig. 149.8) possono progredire fino alla sublussazione atlantoassiale. La RMN è più sensibile della radiografia alle alterazioni precoci (Fig. 149.13).

TRATTAMENTO

Gli obiettivi del trattamento sono raggiungere una remissione della malattia, prevenire o fermare il danno articolare e consentire una crescita e uno sviluppo normali. Tutti i bambini con AIG necessitano di un piano di trattamento individualizzato e la gestione è adattata al sottotipo e alla gravità della malattia, alla presenza di indici prognostici sfavorevoli e alla risposta ai farmaci. La gestione della malattia comporta anche il monitoraggio dei possibili effetti tossici dei farmaci. Per una trattazione dettagliata dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie reumatiche si veda il Capitolo 148.

I bambini con oligoartrite spesso mostrano una risposta almeno parziale ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), con miglioramento della flogosi e del dolore (Tab. 149.8). Quelli che non rispondono dopo 4-6 settimane di trattamento con FANS o che presentano limitazioni funzionali, come contratture articolari o disparità nella lunghezza degli arti inferiori, traggono beneficio dall'iniezione intra-articolare di corticosteroidi. Il triamcinolone acetone è un preparato a lunga durata d'azione che determina una risposta protratta. Una minoranza dei pazienti con oligoartrite non risponde ai FANS, per cui necessita del trattamento con farmaci antireumatici che modifichino la malattia (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD), come i pazienti con malattia poliarticolare.

I FANS da soli raramente inducono remissione nei bambini con malattia poliarticolare o AIG a esordio sistemico. Il metotressato è il più datato e il meno tossico dei DMARD attualmente disponibili per la terapia aggiuntiva. Possono essere necessarie 6-12 settimane per apprezzarne gli effetti. Il fallimento della monoterapia con metotressato può comportare la necessità di aggiungere un DMARD biologico. Farmaci biologici che inibiscono le citochine proinfiammatorie, come il TNF- α e l'IL-1, hanno dimostrato un'eccellente capacità di controllo della malattia. Gli antagonisti del TNF- α (ad es. etanercept, adalimumab, infliximab) sono



Figura 149.13 RMN del polso di un bambino con artrite in questa sede. L'immagine a sinistra evidenzia erosioni multiple delle ossa carpali. L'immagine a destra, ottenuta dopo somministrazione di gadolinio come mezzo di contrasto, rivela l'accumulo del mezzo compatibile con la sinovite attiva.

Tabella 149.8 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG)

FARMACI COMUNEMENTE UTILIZZATI	DOSI ABITUALI	SOTTOTIPO DI AIG	EFFETTI COLLATERALI
FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI			
Naprossene	15 mg/kg/die per os divisi due volte al giorno (dose massima 500 mg due volte al giorno)	Poliarticolare Esordio sistemico Oligoarticolare	Gastrite, tossicità renale, tossicità epatica, pseudoporfiria
Ibuprofene	40 mg/kg/die per os divisi tre volte al giorno (dose massima 800 tre volte al giorno)	Come sopra	Come sopra
Meloxicam	0,125 mg/kg per os una volta al giorno (dose massima 15 mg/die)	Come sopra	Come sopra
FARMACI ANTIREUMATICI MODIFICANTI LA MALATTIA			
Metotressato	0,5-1 mg/kg per os o sc settimanalmente (dose massima 25 mg/settimana)	Poliarticolare Esordio sistemico Oligoarticolare estesa o refrattaria	Nausea, vomito, ulcere orali, epatite, discrasie ematiche, immunosoppressione, teratogenicità
Sulfasalazina	Dose iniziale 12,5 mg/kg per os al giorno; aumentare di 10 mg/kg/die Mantenimento: 40-50 mg/kg divisi due volte al giorno (dose massima 2 g/die)	Poliarticolare	Disturbi GI, reazioni allergiche, pancitopenia, tossicità epatica e renale
Leflunomide*	10-20 mg/die per os	Poliarticolare	Disturbi GI, tossicità epatica, esantemi allergici, alopecia (reversibile), teratogenicità (necessità di washout con colestiramina)
AGENTI BIOLOGICI			
Anti-TNF-α			
Etanercept	0,8 mg/kg sc la settimana o 0,4 mg/kg sc 2 volte la settimana (dose massima 50 mg/settimana)	Poliarticolare Esordio sistemico Oligoarticolare estesa o refrattaria	Immunosoppressore, con particolare attenzione alle neoplasie maligne
Infliximab*	3-10 mg/kg ev ogni 4-8 settimane	Come sopra	Come sopra
Adalimumab	<30 kg: 20 mg sc a settimane alterne >30 kg: 40 mg sc a settimane alterne	Come sopra	Come sopra
Immunoglobulina anti-antigene 4 associato ai linfociti T citotossici			
Abatacept	<75 kg: 10 mg/kg/dose ev ogni 4 settimane 75-100 kg: 750 mg/dose ev ogni 4 settimane >100 kg: 1.000 mg/dose ev ogni 4 settimane	Poliarticolare	Immunosoppressore, con particolare attenzione alle neoplasie maligne
Anti-CD20			
Rituximab*	750 mg/m ² ev 2 settimane \times 2 (dose massima 1.000 mg)	Poliarticolare	Immunosoppressore
Antagonista per il recettore dell'interleuchina-1			
Anakinra*	1-2 mg/kg sc al dì	Esordio sistemico	Immunosoppressore

*Non indicato dalla U.S. Food and Drug Administration per l'impiego nell'AIG.

ev, endovenoso; GI, gastrointestinale; per os, orale; sc, sottocutaneo. Formulazioni e dosi indicate sono quelle autorizzate e in uso negli Stati Uniti.

impiegati nel trattamento di bambini con una risposta inadeguata al metotressato, con indici prognostici sfavorevoli o con patologia grave all'esordio. Tuttavia, attualmente sono in corso vari studi per valutare il ruolo del trattamento precoce e aggressivo nella gestione della AIG. L'associazione del blocco del TNF- α e del metotressato può essere utilizzata anche nei bambini con AIG a esordio sistemico e sintomi sistemici più lievi. Quando predominano i sintomi sistemici, l'inizio della terapia con antagonisti del recettore dell'IL-1 spesso induce una risposta rapida e molto intensa.

Con l'avvento dei DMARD più recenti, l'uso dei corticosteroidi per via sistemica può essere spesso evitato. Gli steroidi per via sistemica sono raccomandati solo nella gestione della patologia diffusa e grave, per la terapia di copertura mentre si aspetta la risposta terapeutica a un DMARD e per il controllo dell'uveite. Gli steroidi andrebbero evitati in quanto comportano il rischio di tossicità grave con sindrome di Cushing, ritardo di crescita e osteopenia, e inoltre non sono in grado di prevenire la distruzione articolare.

La gestione della AIG deve includere esami oftalmologici periodici con la lampada a fessura per monitorare le uveiti asintomatiche (si veda Tab. 149.5). Il trattamento ottimale dell'uveite richiede la collaborazione tra oculista e reumatologo. La gestione iniziale può comprendere midriatici e corticosteroidi per uso topico, sistemico o tramite iniezione perioculare. I DMARD consentono di ridurre l'esposizione agli steroidi; metotressato e anticorpi monoclonali anti-TNF- α (adalimumab e infliximab) sono efficaci nel trattamento dell'uveite grave.

La valutazione di una dieta appropriata con consigli volti ad assicurare un giusto apporto di calcio, vitamina D, proteine e un giusto apporto calorico è importante per i bambini con AIG. Le terapie fisica e occupazionale rappresentano un trattamento aggiuntivo molto utile in qualsiasi programma terapeutico. Un assistente sociale e un'infermiera possono essere di grande aiuto per le famiglie nel riconoscimento dello stress generato da una malattia cronica, nell'identificare i supporti sociali più appropriati e nel favorire l'adesione al protocollo terapeutico.

PROGNOSI

Sebbene il decorso della AIG in un singolo bambino non sia prevedibile, si possono fare alcune generalizzazioni circa la prognosi sulla base del tipo di malattia e del decorso stesso. Studi volti ad analizzare la gestione della AIG nell'era preTNF- α dimostrano che una percentuale di pazienti affetti che arriva al 50% presenta una malattia attiva persistente fino all'inizio dell'età adulta, spesso con limitazioni importanti della funzionalità fisica.

I bambini con malattia oligoarticolare persistente stanno meglio, e la maggioranza di essi raggiunge la remissione clinica. Quelli in cui si sviluppa una malattia più estesa presentano una prognosi più sfavorevole. I bambini con oligoartrite, specie le bambine positive per gli ANA e con esordio dell'artrite prima dei 6 anni di età, sono a rischio di sviluppare uveite cronica. Non vi è associazione tra

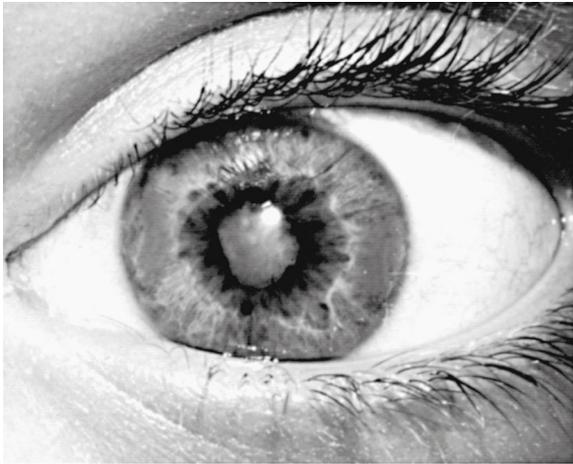


Figura 149.14 Uveite cronica anteriore, o iridociclite, dell'artrite idiopatica giovanile. Estese sinechie posteriori hanno determinato una pupilla piccola e irregolare. Ai margini laterali della cornea si possono osservare una cataratta ben sviluppata e una cheratopatia a banda precoce.

attività e severità dell'artrite e uveite cronica. Un'uveite anteriore persistente, non controllata (Fig. 149.14) può indurre sinechie posteriori, cataratta e cheratopatia a banda e può evolvere in cecità. Molti di questi bambini hanno una prognosi buona in seguito alla diagnosi precoce e alla terapia più aggressiva.

Il bambino affetto da AIG poliarticolare presenta un decorso più protratto dell'infiammazione articolare attiva e richiede una terapia aggressiva precoce. Indici predittivi di una malattia grave e persistente comprendono giovane età all'esordio, sieropositività per il FR o noduli reumatoidi, la presenza di anticorpi anti-CCP e un numero elevato di articolazioni interessate. La malattia con interessamento di anca, mano e polso è a sua volta associata a una prognosi più sfavorevole e può determinare una significativa compromissione funzionale.

L'AIG a esordio sistemico dell'età pediatrica è spesso la forma più difficile da controllare per quanto riguarda flogosi articolare e sintomi sistemici. La prognosi più sfavorevole risulta correlata a localizzazione poliarticolare dell'artrite, febbre che duri >3 mesi e aumento degli indici di flogosi, come conta piastrinica e VES, per >6 mesi. I farmaci più recenti, come gli antagonisti dei recettori per l'IL-1 e per l'IL-6, appaiono promettenti nel migliorare gli esiti in bambini con malattia grave a esordio sistemico e decorso protratto.

Le complicanze ortopediche comprendono disparità nella lunghezza degli arti e contratture in flessione, specie di ginocchia, anche e polsi. Le disparità nella lunghezza degli arti possono essere gestite con scarpe ortopediche con sopralzo per l'arto più corto per evitare la scoliosi secondaria. Le contratture articolari richiedono un controllo farmacologico aggressivo dell'artrite, spesso in associazione all'iniezione intra-articolare di corticosteroidi, all'apposizione di supporti ai tendini o al loro allungamento. Le cisti poplitee possono non richiedere alcun trattamento, se sono piccole, oppure possono comportare la necessità di iniezioni intra-articolari di corticosteroidi, se sono più problematiche.

L'adattamento psicosociale può essere reso difficoltoso dall'AIG. Vari studi dimostrano che, rispetto ai controlli, un numero significativo di bambini con AIG presenta problemi con l'adattamento alle varie fasi della vita e con l'impiego. Disabilità non direttamente dovute all'artrite possono persistere fino al 20% dei pazienti giovani adulti, assieme a sindromi dolorose croniche protratte con una frequenza analoga. Problematiche psicosociali, compresi problemi di frequenza a scuola e di socializzazione, possono rispondere al supporto da parte di psicologi.

Capitolo 150

Spondilite anchilosante e altre spondiloartriti

James Birmingham e Robert A. Colbert

Le malattie note collettivamente con il nome di **spondiloartriti** comprendono la spondilite anchilosante, l'artrite associata a malattia infiammatoria intestinale e psoriasi, e l'artrite reattiva secondaria a infezioni gastrointestinali o urogenitali (si veda Tab. 150.1 sul sito internet www.expertconsult.com). I reumatologi pediatrici hanno adottato lo schema di classificazione dell'artrite idiopatica giovanile (AIG) elaborato dall'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) e utilizzano il termine **artrite correlata a entesite** per indicare la maggior parte delle forme di spondiloartrite nei bambini, a eccezione di quelle associate a psoriasi.

Per il testo completo del capitolo, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

Capitolo 151

Artrite reattiva e postinfettiva

James Birmingham e Robert A. Colbert

Il ruolo degli agenti infettivi nella fisiopatologia dell'artrite è oggetto di studi approfonditi. Oltre a provocare artrite mediante infezione diretta (artrite settica; Cap. 677), l'infezione può portare alla formazione e deposizione di immunocomplessi insieme a una reazione immune crociata con antigeni self mediata da anticorpi o cellule T. Continuano ad aumentare le evidenze secondo le quali i microrganismi hanno un ruolo anche nello sviluppo delle malattie autoimmuni classiche, quali lupus eritematoso sistemico e artrite idiopatica giovanile. L'**artrite reattiva** e **quella postinfettiva** sono definite come un'inflammatione delle articolazioni dovuta a una reazione infiammatoria sterile che segue a una recente infezione. Per ragioni storiche, il termine *artrite reattiva* fa riferimento all'artrite che si verifica a seguito di infezioni enteriche o urogenitali, mentre il termine *artrite postinfettiva* descrive l'artrite che si verifica a seguito di infezioni, ad esempio infezioni da virus o streptococco di gruppo A, tradizionalmente non considerate come facenti parte del gruppo delle artriti reattive. In alcuni casi, nelle articolazioni colpite è stata dimostrata la presenza di componenti non vitali dell'organismo che ha indotto l'artrite. La presenza di batteri vitali ma non coltivabili all'interno delle articolazioni rimane oggetto di studio.

Il decorso dell'**artrite reattiva** è variabile, in quanto può risolversi o progredire verso una spondiloartrite cronica, compresa la spondilite anchilosante (Cap. 150). Nell'**artrite postinfettiva**, il dolore e la tumefazione articolare sono in genere temporanei, con una durata inferiore alle sei settimane, e non vi è il decorso tipico della spondiloartrite. La distinzione tra artrite postinfettiva e reattiva non è sempre chiara, né dal punto di vista clinico né fisiopatologico.

PATOGENESI

Tipicamente l'artrite reattiva segue un'infezione enterica da *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Cryptosporidium parvum* o *Giardia intestinalis*, o un'infezione del tratto urogenitale da *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma*. Per quanto simili per alcuni aspetti all'artrite reattiva, la febbre reumatica acuta causata dallo streptococco di gruppo A (Cap. 176.1), l'artrite associata a endocardite infettiva (Cap. 431) e la tenosinovite associata a *Neisseria gonorrhoeae* saranno trattate più avanti.

Il 75% circa dei pazienti con artrite reattiva è HLA-B27 positivo. Tale associazione ha portato alla convinzione che l'artrite reattiva costituisca una risposta autoimmune causata da un mimetismo molecolare, per cui i linfociti T autoreattivi cross reagiscono con gli antigeni (sinoviali, cartilaginei, glicosaminoglicani) nelle articolazioni presentati nel contesto dell'HLA-B27; tuttavia, questa ipotesi non è ancora stata provata. È stata anche proposta l'incompleta eliminazione di batteri e prodotti batterici, quali il DNA. Non vi è una relazione con le caratteristiche cliniche di specifiche malattie infettive. Nell'artrite postinfettiva, dalle articolazioni dei pazienti sono stati isolati numerosi virus (rosolia, varicella-zoster, herpes simplex, citomegalovirus). Sono stati identificati antigeni da altri virus (epatite B, adenovirus 7) negli immunocomplessi derivanti da tessuto articolare.

I pazienti affetti da artrite reattiva HLA-B27 positivi presentano una maggiore frequenza di uveite e altre caratteristiche extrarticolari. Inoltre, l'antigene HLA-B27 costituisce un fattore di rischio per una flogosi intestinale persistente a seguito di infezioni enteriche, persino dopo la risoluzione dell'infezione gastrointestinale, e aumenta in modo significativo il rischio che l'individuo possa alla fine sviluppare una spondiloartrite cronica. Nonostante ciò, l'artrite reattiva si verifica in pazienti HLA-B27 negativi, a indicare che altri geni giocano un ruolo nella suscettibilità alla malattia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

I sintomi dell'artrite reattiva si presentano all'incirca a 2-4 settimane dall'avvenuta infezione. La classica triade di artrite, uretrite e congiuntivite (in passato definita sindrome di Reiter) nei bambini è relativamente inusuale. L'artrite è tipicamente oligoarticolare, con una predilezione per gli arti inferiori. Può verificarsi dattilite e l'entesite (Fig. 151.1) è comune (Cap. 150). Possono verificarsi manifestazioni cutanee, che comprendono balanite circinata, vulvite ulcerata, lesioni orali e cheratoderma blenorragico, avente un aspetto simile alla psoriasi pustolosa (Fig. 151.2). I sintomi sistemici possono comprendere febbre, malessere e spossatezza. Nelle fasi iniziali del decorso della malattia i marcatori di infiammazione – velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C-reattiva (PCR) e piastrine – possono essere notevolmente aumentati.

Quando si considera una diagnosi di artrite reattiva è essenziale l'esperienza con altre cause di artrite postinfettiva. Numerosi virus sono associati all'artrite postinfettiva (Tab. 151.1) e questi possono determinare particolari quadri di coinvolgimento articolare. I virus della rosolia e dell'epatite B colpiscono tipicamente le piccole articolazioni, mentre la parotite e la varicella colpiscono spesso le grandi articolazioni, in particolare le ginocchia. La **sindrome artrite-dermatite da epatite B** è caratterizzata da orticaria e da una poliartrite migrante simmetrica simile a quella della malattia da siero. L'artropatia associata a rosolia può seguire un'infezione naturale da



Figura 151.1 Entesite – tumefazione del versante posteriore del tallone sinistro e di quello laterale della caviglia. (Per gentile concessione di Nora Singer, Case Western Reserve University and Rainbow Babies' Hospital.)



Figura 151.2 Cheratoderma blenorragico. (Per gentile concessione del Dr. M.F. Rein e dei The Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, 1976. Image #6950.)

Tabella 151.1 VIRUS ASSOCIATI ALL'ARTRITE

Togavirus:	
Rubivirus:	Rosolia
Alfavirus:	
	Ross River
	Chikungunya
	O'nyong-nyong
	Mayaro
	Sindbis
	Ockelbo
	Pogosta
Ortopoxvirus:	
	Virus del vaiolo (vaiolo)
	Vaccinia virus
Parvovirus	
Adenovirus:	
	Adenovirus 7
Herpes virus:	
	Epstein-Barr
	Cytomegalovirus
	Varicella-zoster
	Herpes simplex
Paramixovirus:	
	Parotite
Hepadnavirus:	
	Epatite B
Enterovirus:	
	Echovirus
	Virus coxsackie B

Adattata da Cassidy JT, Petty RE: Infectious arthritis and osteomyelitis. In *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 5, Philadelphia, 2005, WB Saunders.

rosolia e, raramente, la vaccinazione contro la rosolia. Si verifica tipicamente nelle giovani donne, con un aumento della frequenza con l'avanzare dell'età, mentre è rara in età preadolescenziale e negli uomini. L'artralgia alle ginocchia e alle mani inizia in genere entro 7 giorni dall'esordio dell'esantema, oppure 10-28 giorni dopo la vaccinazione. Il parvovirus B19, responsabile dell'eritema infettivo (quinta malattia), può provocare artralgia, tumefazione articolare simmetrica e rigidità mattutina, in particolare nelle donne adulte e meno di frequente nei bambini. Occasionalmente l'artrite compare durante un'infezione da citomagalovirus e può presentarsi durante le infezioni da varicella, mentre è rara dopo un'infezione da virus di Epstein-Barr. La varicella può anche essere complicata da artrite suppurativa, in genere secondaria a un'infezione da streptococco di gruppo A. L'HIV è associato a un'artrite più simile all'artrite psoriasica che all'artrite idiopatica giovanile (AIG).

L'**artrite poststreptococcica** è un'artrite postinfettiva che può seguire un'infezione da streptococco di gruppo A o G. Si tratta tipicamente di un'oligoartrite che colpisce le articolazioni degli

arti inferiori, e lievi sintomi possono persistere per mesi. L'artrite poststreptococcica differisce dalla febbre reumatica, che in genere decorre con poliartrite migrante dolorosa di breve durata. Poiché occasionalmente dopo la fase acuta l'ecocardiografia ha documentato la presenza di lesioni valvolari, alcuni medici considerano l'artrite poststreptococcica una forma incompleta di febbre reumatica acuta (Cap. 176.1). Alcuni antigeni HLA-DRB1 possono predisporre i bambini allo sviluppo di artrite poststreptococcica (HLA-DRB1*01) o di febbre reumatica acuta (HLA-DRB1*16).

La **sinovite transitoria (sinovite tossica)**, un'altra forma di artrite postinfettiva, colpisce tipicamente l'anca, spesso dopo un'infezione delle vie respiratorie superiori (Cap. 670.2). In genere sono colpiti i maschi tra i 3 e i 10 anni di età, con un esordio acuto di forte dolore all'anca e dolore riferito anche alla coscia o al ginocchio, della durata di circa una settimana. Di solito la VES e la conta leucocitaria sono nella norma. L'esame radiologico o ecografico può confermare l'aumento dello spazio articolare secondario a versamento. Spesso è necessaria l'aspirazione del liquido articolare per escludere un'artrite settica e questo determina un deciso miglioramento clinico. Si ritiene che la causa sia virale, anche se non sono stati identificati gli agenti responsabili.

L'artrite non suppurativa è stata descritta in età pediatrica, di solito in maschi adolescenti, in associazione ad **acne grave del tronco**. I pazienti hanno spesso febbre e un'infezione persistente delle lesioni pustolose. Gli episodi ricorrenti possono anche essere associati a una miopatia sterile e possono durare diversi mesi. L'endocardite infettiva può associarsi ad artralgia, artrite o a segni indicativi di vasculite, ad esempio noduli di Osler, lesioni di Janeway e macchie di Roth. L'artrite postinfettiva, forse a causa degli immunocomplessi, compare anche nei bambini con infezioni da *N. gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae* di tipo b e *Mycoplasma pneumoniae*.

DIAGNOSI

Una recente infezione genitourinaria o gastrointestinale può suggerire una diagnosi di artrite reattiva, ma non esiste alcun test diagnostico. Sebbene sia possibile effettuare colture delle feci o dal tratto urogenitale nel tentativo di isolare l'organismo scatenante, in genere l'agente causale non viene identificato mentre l'artrite è presente. I reperti di diagnostica per immagini sono aspecifici o normali. Analogamente, documentare precedenti infezioni da streptococco può contribuire a diagnosticare l'artrite postinfettiva.

Poiché l'infezione pregressa può essere lontana o lieve e spesso dimenticata dal paziente, è anche importante escludere altre cause di artrite. L'artrite acuta che colpisce una sola articolazione suggerisce un'artrite settica, che impone l'aspirazione articolare; l'osteomielite può causare dolore e un versamento in un'articolazione adiacente, anche se è più spesso associata a dolore osseo localizzato al di sopra della sede di infezione. La diagnosi di artrite postinfettiva viene posta spesso per esclusione, una volta risolta l'artrite. L'artrite associata a sintomi gastroenterici o ad alterazioni dei test di funzionalità epatica può essere scatenata dall'epatite infettiva o autoimmune. L'artrite e la spondiloartrite possono verificarsi nei bambini affetti da una malattia infiammatoria intestinale, come il morbo di Crohn o la rettocolite ulcerosa (Cap. 328). Quando si osserva la compromissione di due o più linee cellulari nel sangue periferico in un bambino affetto da artrite, devono essere prese seriamente in considerazione un'infezione da parvovirus, la sindrome (emofagocitica) da attivazione dei macrofagi e la leucemia. Un'artrite persistente (>6 settimane) suggerisce la possibilità di una connettivite cronica, compresa la AIG (Capp. 149 e 150) e il lupus eritematoso sistemico.

TRATTAMENTO

Per la maggior parte dei casi di artrite reattiva o postinfettiva non è necessario un trattamento specifico. Spesso sono necessari agenti antinfiammatori non steroidei per la gestione del dolore e delle limitazioni funzionali. A meno che si sospetti un'infezione attiva

da *Chlamydia*, i tentativi di trattare l'organismo causale non sono giustificati. In caso di tumefazione o artralgia recidivanti, possono rendersi necessarie ulteriori valutazioni per escludere un'infezione persistente o un'evoluzione di una connettivite. Le iniezioni intrarticolari di steroidi sono utilizzabili per le articolazioni refrattarie o gravemente colpite, una volta esclusa un'infezione acuta. Gli steroidi sistemici o i farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) sono indicati raramente, ma possono essere considerati in caso di malattia cronica. La pratica di attività fisica va incoraggiata, e la fisioterapia può essere necessaria per mantenere una funzione normale e prevenire l'atrofia muscolare. Per l'artrite postinfettiva dovuta a una malattia da streptococco, le raccomandazioni correnti comprendono la profilassi a base di penicillina per almeno un anno; la durata della profilassi è controversa.

COMPLICANZE E PROGNOSI

L'artrite postinfettiva successiva a infezioni virali in genere si risolve senza complicanze, a meno di un coinvolgimento di altri organi, ad esempio nel caso di encefalomielite. Occasionalmente, i bambini affetti da artrite reattiva da infezioni enteriche sviluppano una malattia infiammatoria intestinale mesi o anni dall'esordio. Sono stati riportati casi sia di uveite sia di cardite nei bambini che hanno avuto una diagnosi di artrite reattiva. L'artrite reattiva, in particolare dopo un'infezione enterica batterica o un'infezione del tratto genitourinario da *Chlamydia trachomatis*, può potenzialmente evolvere in artrite cronica, soprattutto spondiloartrite (Cap. 150). La presenza di HLA-B27 o di manifestazioni sistemiche significative aumenta il rischio di malattia cronica.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Capitolo 152

Lupus eritematoso sistemico

Stacy P. Ardoin e Laura E. Schanberg

Il **lupus eritematoso sistemico (LES)** è una malattia autoimmune cronica caratterizzata da una infiammazione multisistemica e dalla presenza di autoanticorpi circolanti diretti contro antigeni self. Il LES colpisce bambini e adulti, con una prevalenza molto alta nelle donne in età riproduttiva. Benché possa essere coinvolto qualunque organo, quelli più colpiti sono la cute, le articolazioni, i reni, le cellule emopoietiche, i vasi sanguigni e il sistema nervoso centrale. Rispetto agli adulti, i bambini e gli adolescenti colpiti hanno una malattia più grave e un interessamento degli organi più diffuso.

EZIOLOGIA

La patogenesi del LES rimane sconosciuta, ma sono probabilmente molteplici i fattori che influenzano il rischio di contrarre la malattia e la sua gravità, tra cui l'assetto genetico e ormonale e fattori ambientali.

Una predisposizione genetica al LES è suggerita dall'associazione con **specifiche anomalie genetiche**, compresi i deficit congeniti di C1q, C2 e C4 e l'osservazione che spesso gli individui affetti da LES hanno un'anamnesi familiare positiva per LES o altre malattie autoimmuni. Inoltre, alcuni alleli di HLA (tra cui HLA-B8, HLA-DR2 e HLA-DR3) si presentano con maggiore frequenza nel LES. Sebbene il LES abbia una chiara componente genetica, la sua comparsa è sporadica nelle famiglie e la concordanza è incompleta, persino tra gemelli identici, a suggerire che siano coinvolti numerosi geni e che nell'espressione della malattia anche i fattori non genetici svolgano un ruolo importante.

Poiché il LES colpisce preferibilmente le donne, in particolare in età riproduttiva, si suppone che i fattori ormonali abbiano un

ruolo importante nella patogenesi. Il 90% degli individui con LES è di sesso femminile, e questo rende il genere il maggiore fattore di rischio per il LES. È probabile che gli estrogeni abbiano un ruolo nel LES, e studi condotti in vitro e su modelli animali suggeriscono che l'esposizione agli estrogeni promuova l'autoreattività delle cellule B. I risultati degli studi sull'impatto degli estrogeni esogeni sulle donne con LES sono contraddittori. L'uso di contraccettivi orali contenenti estrogeni non sembra indurre riacutizzazioni di LES quiescente, mentre il rischio di riacutizzazioni può aumentare nelle donne in menopausa che assumono una terapia ormonale sostitutiva.

I **fattori ambientali** che possono indurre lo sviluppo di LES rimangono sconosciuti; tuttavia, alcune infezioni virali (compreso il virus di Epstein-Barr) possono avere un ruolo negli individui suscettibili, ed è noto che l'esposizione alla luce ultravioletta può aggravare l'attività del LES. Gli influssi ambientali possono anche indurre modificazioni epigenetiche nel DNA, che aumentano il rischio di LES e di lupus indotto da farmaci. Ad esempio, nei modelli murini farmaci quali procainamide e idralazina sono in grado di promuovere l'ipometilazione dei linfociti e una sindrome lupus-like (pseudo-lupica).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza di LES riscontrata nei bambini e negli adolescenti (1-6/100.000) è inferiore a quella negli adulti (20-70/100.000). La prevalenza di LES è massima tra gli afroamericani, gli asiatici, gli ispa-

nici, i nativi americani e gli abitanti originari delle isole del Pacifico. Il LES colpisce prevalentemente le donne, con un rapporto riferito di 5 : 1 prima della pubertà, di 9 : 1 in età riproduttiva e vicino ai valori prepubere in menopausa. Il LES infantile è raro prima dei 5 anni e in genere viene diagnosticato nell'adolescenza. Fino al 20% di tutti gli individui affetti da LES riceve una diagnosi prima dei 16 anni.

PATOLOGIA

Le caratteristiche istologiche più suggestive di LES comprendono reperti a livello renale e cutaneo, in particolare il rash discoide. Le manifestazioni renali del LES sono classificate dal punto di vista istologico a seconda dei criteri dell'International Society of Nephrology (Cap. 508). Il riscontro di una glomerulonefrite proliferativa diffusa (classe IV) aumenta notevolmente il rischio di morbidità renale. Le biopsie renali sono molto utili per stabilire una diagnosi di LES e per stadiare la malattia. Gli immunocomplessi si riscontrano spesso con la deposizione "full house" di immunoglobuline e complemento. Il caratteristico **rash discoide** rappresentato in Figura 152.1D è caratterizzato alla biopsia da ipercheratosi, occlusione follicolare e infiltrazione di cellule mononucleari nella giunzione dermoepidermica. L'istopatologia delle eruzioni da fotosensibilità può essere aspecifica, ma l'esame con immunofluorescenza della cute, colpita e non, può rivelare la deposizione di immunocomplessi nella giunzione dermoepidermica. Questo reperto è detto **lupus band test**, ed è specifico per il LES.



Figura 152.1 Manifestazioni mucocutanee di LES. A. Rash malare; B. Rash vasculitico sugli alluci; C. Ulcere mucose orali; D. Rash discoide con distribuzione malare.

PATOGENESI

La creazione di un modello di patogenesi del LES è complesso, vista la necessità di rappresentare l'enorme eterogeneità delle manifestazioni della malattia e le fluttuazioni dell'attività della stessa nel tempo. È chiaro che gli autoanticorpi, le citochine e l'aberrazione funzionale dei linfociti rivestono un ruolo importante nella patogenesi del LES.

Una caratteristica peculiare del LES è la produzione di **autoanticorpi** diretti contro gli antigeni self, in particolare gli acidi nucleici. Questi antigeni intracellulari sono espressi in modo ubiquitario, ma in genere sono inaccessibili e racchiusi all'interno della cellula. Gli antigeni sono rilasciati durante la necrosi cellulare, o **apoptosi**. Le cellule cutanee del LES sono estremamente suscettibili ai danni da luce ultravioletta, e la morte cellulare che ne deriva determina il rilascio dei contenuti cellulari, compresi gli antigeni nucleici. Gli individui affetti da LES possono presentare livelli notevolmente aumentati di apoptosi o una compromissione grave della capacità di eliminare i detriti cellulari, provocando un'esposizione prolungata a questi antigeni nucleici nel circolo ematico e un'ampia opportunità di un loro riconoscimento da parte delle cellule del sistema immune con conseguente produzione di autoanticorpi da parte delle cellule B. Gli autoanticorpi circolanti possono formare immunocomplessi e depositarsi nei tessuti, provocando un'attivazione locale del complemento, l'innescò di una cascata proinfiammatoria e, da ultimo, un danno tissutale. Gli anticorpi anti-DNA a doppia elica possono formare immunocomplessi, depositarsi nei glomeruli e innescare l'infiammazione causando così glomerulonefrite. Molti individui con LES hanno gli anticorpi circolanti anti-DNA a doppia elica, ma non presentano nefrite, a indicare che gli autoanticorpi da soli non sarebbero sufficienti a causare la malattia.

Spesso gli individui affetti da LES presentano livelli abnormemente elevati di citochine. In particolare, le cellule mononucleari del sangue periferico dei pazienti con LES mostrano profili di espressione genica che suggeriscono una stimolazione da parte dell'interferone α (IFN- α). La produzione di IFN- α da parte delle cellule dendritiche può essere stimolata in vivo dagli immunocomplessi. Livelli eccessivi di interferone possono promuovere l'espressione di altre citochine e chemochine proinfiammatorie, la maturazione dei monociti in cellule dendritiche, l'attivazione di cellule B e T autoreattive e la perdita della tolleranza (*self-tolerance*). Molti pazienti affetti da LES, ma non tutti, mostrano questo **profilo dell'interferone**. Tra le altre citochine con una maggiore espressione nel LES vi sono l'interleuchina-2 (IL)-2, IL-6, IL-10, IL-12, l'attivatore dei linfociti B (BlyS) e il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α).

Nel LES la funzione delle cellule B e T è compromessa. Nel LES in fase attiva, le popolazioni di cellule B hanno una ridotta tolleranza e aumentata autoreattività, e questo aumenta la capacità delle cellule B di produrre autoanticorpi in seguito all'esposizione agli antigeni self. Inoltre, citochine quali BlyS possono favorire la comparsa di alterazioni numeriche e funzionali delle cellule B. Tra le alterazioni delle cellule T nel LES vi è l'aumento del numero di cellule T della memoria e la riduzione nel numero e nella funzione delle cellule T regolatorie. Le cellule T del LES mostrano una compromissione delle capacità di inviare segnali alle altre cellule e un aumento dell'autoreattività. Di conseguenza, sono resistenti alla rimozione da parte dei normali processi di apoptosi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Qualunque sistema od organo può essere coinvolto nel LES, e pertanto le possibili manifestazioni cliniche sono molteplici (Tab. 152.1). La presentazione del LES nell'infanzia o nell'adolescenza è diversa da quella in età adulta. La sintomatologia di esordio più comune nei bambini affetti da LES comprende febbre, astenia, alterazioni ematologiche, artralgie e artrite. Nel LES la nefropatia è spesso asintomatica, per cui un attento monitoraggio della pressione arteriosa e dell'analisi delle urine è essenziale. Il LES è spesso caratterizzato da periodi di acuzie e di remissione della malattia, ma può anche

seguire un decorso meno aggressivo e più persistente. Le complicanze neuropsichiatriche del LES possono verificarsi in presenza di LES più o meno evidente e sono particolarmente difficili da individuare negli adolescenti, che sono già ad alto rischio di disturbi dell'umore. Le complicanze a lungo termine del LES e della sua terapia, comprese osteoporosi e aterosclerosi precoci, diventano clinicamente evidenti nei giovani adulti e negli individui di mezza età. Il LES è una malattia che evolve nel tempo in ciascun individuo colpito, e persino molti anni dopo la diagnosi possono aversi nuove manifestazioni.

DIAGNOSI

La diagnosi di LES richiede una valutazione clinica e di laboratorio completa che consideri la sua caratteristica di malattia multisistemica ed escluda altre eziologie, comprese infezioni e neoplasie maligne. La presenza di 4 degli 11 Criteri di Classificazione del LES dell'American College of Rheumatology rivisti nel 1997 (Tab. 152.2) nello stesso momento o in periodi successivi consente una diagnosi di LES. Si sottolinea che, sebbene la positività al test per gli anticorpi antinucleo (ANA) non sia necessaria per la diagnosi di LES, il lupus ANA-negativo è estremamente raro. L'ipocomplementemia, benché comune nel LES, non è presente tra i criteri di classificazione.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Caratteristica saliente del LES è di essere una malattia sistemica e, data l'ampia gamma di potenziali manifestazioni cliniche, il LES può essere considerato nella diagnosi differenziale di numerosi scenari clinici, che comprendono febbri di origine sconosciuta, dolore articolare, artrite, eruzioni cutanee, citopenie, affezioni neurologiche o cardiopolmonari e nefrite.

Il **lupus indotto da farmaci** fa riferimento alla presenza di manifestazioni di LES scatenate dall'esposizione ad alcuni farmaci, ad esempio minociclina, molti anticonvulsivi, sulfamidici, antiaritmici e altri farmaci (Tab. 152.3). Negli individui con predisposizione al LES, questi agenti possono scatenare il LES vero. In altri, questi farmaci inducono una sindrome pseudo-lupica (*lupus like*) reversibile. A differenza del LES, il lupus indotto da farmaci colpisce in ugual modo il sesso maschile e quello femminile. Una predisposizione

Tabella 152.1 POTENZIALI MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

ORGANO BERSAGLIO	POTENZIALI MANIFESTAZIONI CLINICHE
Costituzionale	Astenia, anoressia, perdita di peso, febbre, linfadenopatia
Sistema muscoloscheletrico	Artrite, miosite, tendinite, artralgie, mialgie, necrosi avascolare, osteoporosi
Cute	Rash malare, rash discoide, rash fotosensibile, vasculite cutanea, livedo reticolare, anomalie capillari periunguali, malattia di Raynaud, alopecia, ulcere orali e nasali
Reni	Iperensione, proteinuria, ematuria, edema, sindrome nefrosica, insufficienza renale
Sistema cardiovascolare	Pericardite, miocardite, anomalie del sistema di conduzione, endocardite di Libman-Sacks
Sistema nervoso	Convulsioni, psicosi, encefalite, ictus, mielite trasversa, depressione, deficit cognitivo, cefalee, pseudotumor, neuropatia periferica, corea, neurite ottica, paralisi dei nervi cranici
Apparato polmonare	Pleurite, pneumopatie interstiziali, emorragia polmonare, ipertensione polmonare, embolia polmonare
Apparato emopoietico	Citopenie immunomediate (anemia emolitica, trombocitopenia o leucopenia), anemia da infiammazione cronica, ipercoagulabilità, microangiopatia trombotica trombocitopenica
Apparato gastroenterico	Epatosplenomegalia, pancreatite, vasculite che colpisce l'intestino, enteropatia proteino-disperdente
Apparato oculare	Vasculite retinica, sclerite, episclerite, papilledema

Tabella 152.2 CRITERI DI CLASSIFICAZIONE RIVISTI NEL 1997 DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DELL'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

Rash malare
Rash discoide
Fotosensibilità
Ulcere orali o nasali
Artrite:
Non erosiva, che colpisce 2 o più articolazioni
Sierosite:
Pleurite, pericardite, peritonite
Manifestazioni renali:
Proteinuria persistente o cilindri cellulari
Biopsia renale compatibile
Convulsioni o psicosi
Manifestazioni ematologiche:
Anemia emolitica
Leucopenia (<4.000 leucociti/mm ³)
Linfopenia (<1.500 leucociti/mm ³)
Trombocitopenia (<100.000 trombociti/mm ³)
Anomalie immunologiche:
Positività agli anticorpi anti-DNA a doppia elica o anti-Smith
Falsa positività al test reaginico rapido (RPR), positività al test dell'anticoagulante lupico, o anticorpi IgG o IgM anticardiolipina elevati
Positività agli anticorpi antinucleo

*La presenza di 4 criteri su 11 determina la diagnosi di LES. Questi criteri sono stati sviluppati per la classificazione nell'ambito di studi clinici e non per la diagnosi clinica.
Adattata da Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.

Tabella 152.3 FARMACI ASSOCIATI AL LUPUS INDOTTO DA FARMACI

ASSOCIAZIONE CERTA
Minociclina, procainamide, idralazina, isoniazide, penicillamina, diltiazem, interferone- α , metildopa, clorpromazina, etanercept, infliximab, adalimumab
ASSOCIAZIONE PROBABILE
Fenitoina, etosuccimide, carbamazepina, sulfasalazina, amiodarone, chinidina, rifampicina, nitrofurantoina, β -bloccanti, litio, captopril, interferone-gamma, idroclorotiazide, glibenclamide, docetaxel, penicillina, tetraciclina, statine, oro, valproato, griseofulvina, gemfibrozil, propiltiouracile

ereditaria verso l'acetilazione lenta può aumentare il rischio di lupus indotto da farmaci. Anticorpi circolanti anti-istoni sono spesso presenti nel LES indotto da farmaci, e questi anticorpi si trovano in una percentuale che arriva al 20% degli individui affetti da LES. L'epatite, rara nel LES, è più comune nel lupus indotto da farmaci. Gli individui con lupus indotto da farmaci hanno meno probabilità di avere gli anticorpi anti-DNA a doppia elica, ipocomplementemia e patologie renali o neurologiche significative. Rispetto al LES, le manifestazioni del lupus indotto da farmaci si risolvono con l'interruzione del trattamento farmacologico dannoso; la guarigione completa può richiedere diversi mesi o anni.

REPERTI DI LABORATORIO

La positività agli ANA è presente nel 95-99% degli individui affetti da LES. Questo test ha una scarsa specificità per il LES, in quanto anche il 20% degli individui sani è positivo agli ANA, per cui si tratta di un test di screening poco indicativo per il LES. I titoli degli ANA non riflettono l'attività della malattia, quindi la rivalutazione del titolo di ANA non è utile per la gestione della malattia. Gli anticorpi anti-DNA a doppia elica sono più specifici per il LES e, in alcuni individui, i livelli di anti-dsDNA sono correlati ad attività della malattia, in particolare nefrite. L'anticorpo anti-Smith, sebbene presente specificamente nei pazienti con LES, non è correlato ad attività della malattia. I livelli sierici della capacità emolitica totale del complemento (CH₅₀), C3 e C4 sono tipicamente ridotti nella malattia attiva e spesso migliorano con la terapia. La Tabella 152.4 contiene un elenco di numerosi autoanticorpi presenti nel LES e le loro associazioni con la clinica.

Tab. 152.4 AUTOANTICORPI COMUNEMENTE ASSOCIATI AL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

ANTICORPO	ASSOCIAZIONE CLINICA
Anticorpo anti-DNA a doppia elica	Correlato all'attività della malattia, in particolare nefrite, in alcuni soggetti affetti da LES
Anticorpo anti-Smith	Specifico per la diagnosi di LES
Anticorpo anti-ribonucleoproteina	Aumento del rischio di malattia di Raynaud e di ipertensione polmonare Un titolo alto può suggerire una diagnosi di connettivite mista
Anticorpo anti-Ro (anticorpo anti-SSA) Anticorpo anti-La (anticorpo anti-SSB)	Associato alla siccità syndrome Può suggerire una diagnosi di sindrome di Sjögren Aumento del rischio di lupus neonatale nei figli (blocco cardiaco congenito) Può essere associato a manifestazioni cutanee e polmonari del LES Può essere associato a lupus discoide isolato
Anticorpi antifosfolipidi (compresi gli anticorpi anticardiolipina)	Aumento del rischio di eventi trombotici venosi e arteriosi
Anticorpi anti-istoni	Presenti nella maggioranza dei pazienti con lupus indotto da farmaci Possono essere presenti nel LES

L'iperammaglobulinemia è un rilievo comune, ma aspecifico. Nella malattia attiva i marcatori di infiammazione, in particolare la velocità di eritrosedimentazione, sono spesso elevati. La proteina C reattiva (PCR) è meno correlata ad attività della malattia, e valori elevati di PCR possono riflettere un'infezione.

Gli anticorpi antifosfolipidi, che aumentano il rischio trombotico, possono essere riscontrati in una percentuale fino al 66% dei bambini e degli adolescenti con LES. Gli anticorpi antifosfolipidi sono rilevabili mediante diverse metodiche e le caratteristiche di laboratorio, indicanti la presenza di questi anticorpi, comprendono presenza di anticorpi anticardiolipina, prolungamento del test di coagulazione dipendente dai fosfolipidi (tempo di tromboplastina parziale, tempo di veleno di vipera Russel diluito) e **anticoagulante lupico circolante** (che conferma che un tempo di tromboplastina parziale prolungato non è corretto dall'aggiunta di plasma di individuo sano [test di miscela]). Quando si verifica una trombosi arteriosa o venosa in presenza di anticorpi antifosfolipidi, si diagnostica la **sindrome da anticorpi antifosfolipidi**. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi può presentarsi nel contesto del LES o indipendentemente da questa malattia (Cap. 473).

TRATTAMENTO

Il trattamento del LES deve essere modulato su misura per ciascun individuo, e si basa sulle manifestazioni della malattia e sulla tollerabilità individuale. Utilizzare creme solari ed evitare l'esposizione prolungata alla luce solare diretta e ad altri tipi di luce ultravioletta sono accorgimenti che possono contribuire a controllare la malattia in tutti i pazienti. Se tollerata, l'idrossiclorochina (5-7 mg/kg/die) è raccomandata per tutti gli individui affetti da LES. Oltre a trattare le manifestazioni lievi del LES quali eruzioni e artrite lieve, l'idrossiclorochina previene le riacutizzazioni, migliora i profili lipidici e può avere un impatto positivo sulla mortalità e gli esiti renali. Le potenziali tossicità comprendono la pigmentazione retinica, che compromette la visione dei colori; si raccomandano quindi esami oculistici ogni 6-12 mesi. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono risultare utili per la gestione di artralgie e artrite, ma è importante tenere presente la loro possibile tossicità a livello epatico, renale e cardiovascolare.

I corticosteroidi sono il cardine della terapia per il trattamento delle manifestazioni significative di LES; gli effetti collaterali spesso limitano la compliance dei pazienti, in particolare nell'adolescenza, e alcune potenziali tossicità sono preoccupanti. È importante limitare,

ove possibile, il dosaggio e la durata del trattamento con i corticosteroidi. Tra le potenziali conseguenze della terapia a base di corticosteroidi vi sono disturbi della crescita, aumento di peso, smagliature, acne, iperglicemia, ipertensione, cataratta, necrosi avascolare e osteoporosi. Il dosaggio ottimale di corticosteroidi nei bambini e adolescenti affetti da LES rimane sconosciuto; spesso le forme gravi si trattano con dosi elevate di metilprednisolone per via endovenosa (ad es. 30 mg/kg/die per 3 giorni) o con dosi elevate di prednisone per via orale (1-2 mg/kg/die). A mano a mano che le manifestazioni della malattia migliorano, il dosaggio dei corticosteroidi viene ridotto gradualmente, e contemporaneamente viene effettuato un monitoraggio per individuare una insufficienza surrenalica. Spesso diventa necessario introdurre farmaci immunosoppressori risparmiatori di steroidi per limitare l'esposizione protratta agli steroidi.

Tra gli **agenti immunosoppressori risparmiatori di steroidi** spesso utilizzati nel trattamento del LES pediatrico vi sono metotrexato, leflunomide, azatioprina, mofetil micofenolato e ciclofosfamide. Metotrexato, leflunomide e azatioprina sono spesso utilizzati nel trattamento della malattia in forma moderata persistente, compresi artrite, significativo coinvolgimento cutaneo o ematologico e patologia pleurica. In generale, la ciclofosfamide per via endovenosa od orale è riservata alle manifestazioni di LES più gravi e potenzialmente letali, ad esempio patologie renali, neurologiche e cardiopolmonari. Infatti, per quanto la ciclofosfamide sia estremamente efficace nel controllare la malattia, le potenziali tossicità sono notevoli, comprese citopenie, infezioni, cistite emorragica, insufficienza gonadica prematura e maggiore rischio di neoplasie maligne in futuro. Il mantenimento di un'adeguata idratazione può ridurre il rischio di cistite emorragica. Fortunatamente, le giovani donne hanno un rischio molto più contenuto di insufficienza gonadica delle donne adulte, e l'uso di agonisti dell'ormone rilasciante la gonadotropina, come il leuprolide acetato, può contribuire a prevenire tale insufficienza. Il trattamento di una glomerulonefrite grave in genere comprende l'utilizzo di azatioprina, mofetil micofenolato o ciclofosfamide. Sono necessari studi clinici con follow-up a lungo termine per determinare gli approcci ottimali al trattamento della nefrite da LES. Sebbene uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato non abbia suggerito che il rituximab sia un trattamento efficace per la glomerulonefrite grave, questo farmaco non è stato studiato nei bambini o nella malattia refrattaria. Sono in corso studi clinici che mirano a valutare la sicurezza ed efficacia di numerosi agenti biologici nel LES, compresi gli anticorpi monoclonali aventi come target CD22, BlyS, IL-10, TNF- α e IFN- α . Gli individui con sindrome da anticorpi antifosfolipidi sono trattati con una terapia anticoagulante a lungo termine per prevenire futuri eventi trombotici.

Trattandosi di una malattia presente per tutta la vita, l'assistenza dei bambini e adolescenti affetti da LES implica anche misure preventive. Visto il maggiore rischio di aterosclerosi nei soggetti affetti da LES, è giustificata l'attenzione ai livelli di colesterolo, al fumo, all'indice di massa corporea, alla pressione arteriosa e ad altri fattori di rischio cardiovascolare. Per prevenire un'osteoporosi futura è necessaria un'assunzione adeguata di calcio e vitamina D. Spesso il LES è complicato da infezioni, per cui si raccomandano le vaccinazioni di routine, compresa quella annuale per l'influenza e la somministrazione del vaccino pneumococcico 23-valente. La gravidanza può peggiorare il LES, e le complicanze ostetriche sono più comuni in questa patologia. Oltretutto, molti dei farmaci utilizzati per il trattamento del LES sono teratogeni. Di conseguenza, è importante informare le adolescenti su questi rischi e sulle opzioni contraccettive più adeguate.

COMPLICANZE

Le più comuni cause di morte negli individui affetti da LES durante i primi anni dalla diagnosi comprendono infezioni e complicanze della glomerulonefrite e malattie neuropsichiatriche (Tab. 152.5). A lungo termine, invece, tra le cause più comuni di mortalità vi sono le complicanze dell'aterosclerosi e neoplasie maligne. Il maggiore rischio di aterosclerosi prematura nel LES non si spiega con i fattori di rischio tradizionali ed è dovuto in parte alle infiamma-

Tabella 152.5 MORBILITÀ NEL LUPUS INFANTILE

Sistema renale	Iperensione, dialisi, trapianto
Sistema nervoso centrale	Sindrome cerebrale organica, convulsioni, psicosi, disfunzioni neurocognitive
Sistema cardiovascolare	Aterosclerosi, infarto miocardico, cardiomiopatia, valvulopatia
Sistema immunitario	Infezioni ricorrenti, asplenia funzionale, neoplasie maligne
Apparato muscoloscheletrico	Osteopenia, fratture da compressione, osteonecrosi
Apparato oculare	Cataratta, glaucoma
Sistema endocrino	Diabete, obesità, ritardo di crescita, infertilità, morte del feto

Da Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier/Saunders.

zioni e alle disregolazioni immunitarie croniche associate al LES. L'aumento dell'incidenza di neoplasie può essere dovuto a una compromissione della funzione immunitaria e all'esposizione a farmaci potenzialmente cancerogeni.

PROGNOSI

Grazie ai progressi diagnostici e terapeutici, nel corso degli ultimi 50 anni i tassi di sopravvivenza per il LES sono aumentati notevolmente. Attualmente, il tasso di sopravvivenza a 5 anni per il LES pediatrico è >90%. Tuttavia, a causa della lunga durata della malattia, i bambini e gli adolescenti affetti da LES devono affrontare un rischio elevato di morbidità e mortalità futura dovuto alla malattia e alle sue complicanze, in particolare aterosclerosi e neoplasie maligne (si veda Tab. 152.5). Data la natura complessa e cronica del LES, l'ideale sarebbe che bambini e adolescenti affetti da LES fossero tenuti in cura da reumatologi pediatrici in una struttura multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



152.1 Lupus neonatale

Stacy P. Ardoin e Laura E. Schanberg

Il **lupus neonatale**, un'entità distinta dal LES, è uno dei pochi disturbi reumatologici che si possono manifestare nel neonato. Le manifestazioni cliniche del lupus neonatale comprendono una caratteristica eruzione anulare o maculare che colpisce il volto (in particolare l'area periorbitale), il tronco e il cuoio capelluto (Fig. 152.2). I neonati possono anche soffrire di citopenie ed epatite, ma la complicanza più temuta è il blocco cardiaco congenito. Le anomalie del sistema di conduzione vanno dal prolungamento dell'intervallo PR al blocco cardiaco completo, che porta raramente a cardiomiopatia progressiva. Le manifestazioni non cardiache del lupus neonatale sono in genere reversibili, mentre il blocco cardiaco è permanente. L'eruzione compare tipicamente entro le prime 6 settimane di vita dopo l'esposizione alla luce ultravioletta, e dura 3-4 mesi; può tuttavia essere presente alla nascita. Le anomalie del sistema di conduzione sono identificabili in utero a partire dalla sedicesima settimana di gestazione.

Il lupus neonatale è causato dal trasferimento passivo degli autoanticorpi materni di classe IgG al feto. La grande maggioranza dei casi di lupus neonatale è associata ad anticorpi anti-Ro (anche noti come SSA) e anti-La (anche noti come SSB); tuttavia, sembra che anche altri autoanticorpi possano causare il lupus neonatale, compresa l'anti-ribonucleoproteina (anti-RNP). Nonostante la chiara associazione con gli autoanticorpi materni, la loro presenza da sola non è sufficiente a causare la malattia, dato che <3% dei figli nati da madri con anticorpi anti-Ro e anti-La soffre di blocco cardiaco congenito.

Gli studi in vitro suggeriscono che durante l'organogenesi cardiaca, gli antigeni Ro e La possano essere espressi sulla superficie delle cellule cardiache in prossimità del nodo atrioventricolare, rendendo



Figura 152.2 Sindrome del lupus neonatale. Eruzione tipica, spesso fotosensibile, a distribuzione malare, con l'aspetto di placche anulari con eritema e desquamazione. (Riprodotta, con l'autorizzazione scritta dei genitori, da Pain C, Beresford MW: Neonatal lupus syndrome, *Paediatr Child Health* 17:223–227, 2007.)

questi antigeni accessibili agli autoanticorpi materni. Il legame induce una risposta immunitaria locale, che porta a fibrosi del sistema di conduzione. Nella cute, l'esposizione alla luce ultravioletta determina danno cellulare e l'esposizione degli antigeni Ro e La, inducendo così una simile risposta infiammatoria locale che produce la caratteristica eruzione cutanea.

Benché gli scarsi dati provenienti dagli studi clinici non siano univoci, sia i corticosteroidi fluorinati sia le immunoglobuline per via endovenosa sono stati utilizzati su donne in gravidanza con anticorpi anti-Ro o anti-La per prevenire la comparsa o la progressione di anomalie della conduzione cardiaca fetale. Le alterazioni gravi del sistema di conduzione dopo la nascita sono trattate con la stimolazione cardiaca, e la cardiomiopatia grave può richiedere un trapianto cardiaco. Le manifestazioni transitorie non cardiache sono trattate in maniera conservativa, con l'uso occasionale di steroidi per via topica per trattare il rash.

Poiché gli autoanticorpi materni sono trasferiti al feto attraverso la placenta alla sedicesima settimana di gestazione, tutte le donne gravide con anticorpo anti-Ro o anti-La circolante (o quelle con una storia di figli affetti da lupus neonatale o blocco cardiaco congenito) sono monitorate da un cardiologo pediatrico mediante ECG fetali ripetuti a partire dalla sedicesima settimana di gestazione e fino al parto. Se si riscontra inaspettatamente una bradicardia fetale durante il monitoraggio in utero, è giustificato lo screening per la ricerca di anticorpi anti-Ro e anti-La materni.

Rispetto al LES, il lupus neonatale non è caratterizzato dalla presenza di disfunzioni immunitarie, benché i neonati con lupus neonatale possano avere un qualche rischio maggiore di sviluppare patologie autoimmuni in futuro. Una madre che ha partorito un bambino con blocco cardiaco congenito dovuto a lupus neonatale ha un 15% di rischio di recidiva per le gravidanze successive. Con il pacemaker cardiaco, i bambini con patologie del sistema di conduzione hanno una prognosi eccellente. Se il difetto di conduzione non viene corretto, i bambini colpiti possono essere a rischio di scarsa tolleranza allo sforzo, aritmie e morte.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

Capitolo 153

Dermatomirosite giovanile

Angela Byun Robinson e Ann M. Reed

La dermatomirosite giovanile (*Juvenile Dermatomyositis*, JDM) è la più comune mirosite infiammatoria nei bambini e si caratterizza per debolezza della muscolatura prossimale e un rash caratteristico. Gli infiltrati di cellule infiammatorie determinano una vasculite, che costituisce la patologia alla base di questa malattia.

EZIOLOGIA

Le evidenze suggeriscono che l'eziologia della JDM sia multifattoriale, e che si basi su una predisposizione genetica e su un fattore scatenante ambientale sconosciuto. Alleli HLA quali B8, DRB1*0301, DQA1*0501 e DQA1*0301 sono stati associati a un aumento della suscettibilità alla JDM in popolazioni selezionate. Un microchimerismo materno potrebbe avere un ruolo nell'eziologia della JDM determinando una malattia da trapianto contro l'ospite o fenomeni autoimmuni. La presenza di cellule materne è stata riscontrata nei campioni di sangue circolante e di tessuti di bambini affetti da JDM. Un gran numero di queste cellule materne è positivo per HLA-DQA1*0501, che può favorire il trasferimento o la persistenza delle cellule chimeriche. Anche polimorfismi specifici delle citochine nel promotore del fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) e un numero variabile di ripetizioni tandem dell'antagonista del recettore dell'interleuchina 1 (IL-1Ra) possono aumentare la suscettibilità genetica. Questi polimorfismi sono comuni nella popolazione generale. Generalmente viene riferita in anamnesi un'infezione nei 3 mesi precedenti l'esordio della malattia; nessuno dei numerosi studi fatti è stato in grado di individuare un organismo responsabile. Predominano i segni generali e i sintomi a carico delle vie aeree superiori, ma un terzo dei pazienti riferisce precedenti sintomi gastrointestinali. Lo streptococco di gruppo A, le infezioni delle vie aeree superiori, quelle gastrointestinali, il virus coxsackie B, il toxoplasma, gli enterovirus, il parvovirus B19 e numerosi altri organismi sono stati ipotizzati come possibili agenti patogeni nell'eziologia della JDM. Nonostante queste preoccupazioni, la ricerca di anticorpi sierici e l'amplificazione mediante reazione a catena della polimerasi sul sangue e sul tessuto muscolare alla ricerca di numerosi agenti infettivi non sono stati coronati da successo. Anche i fattori ambientali potrebbero avere un ruolo importante, infatti è stato riferito un clustering geografico e stagionale; tuttavia, non è emersa alcuna teoria eziologica.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza di JDM è di circa 3 casi per milione di bambini all'anno, senza differenze razziali. Il picco di esordio si ha tra i 4 e i 10 anni. Vi è poi un secondo picco di insorgenza di dermatomirosite in età adulta (45-64 anni), ma la dermatomirosite con esordio in età adulta sembra costituire un'entità distinta sia dal punto di vista della prognosi sia dell'eziologia. Negli Stati Uniti il rapporto tra ragazze e ragazzi con JDM è di 2 : 1. Casi multipli di mirosite in una stessa famiglia sono rari, ma l'incidenza di malattie autoimmuni familiari può essere più alta nelle famiglie con bambini affetti da JDM rispetto a quelle con bambini sani. Sono stati riferiti casi non confermati di associazioni stagionali, anche se possono verificarsi cluster di casi.

PATOGENESI

Gli interferoni di tipo I potrebbero avere un ruolo importante nella patogenesi della dermatomirosite giovanile. L'interferone aumenta l'espressione dei geni aventi un ruolo critico nell'immunoregolazione e l'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità



(Major Histocompatibility Complex, MHC) di classe I, attiva le cellule natural killer (NK) e supporta la maturazione delle cellule dendritiche. Nei pazienti affetti da dermatomirosite, si verifica un incremento dei prodotti genici controllati dagli interferoni di tipo I, il che dimostra una potenziale correlazione con l'attività della malattia e li rende dei potenziali biomarcatori clinici.

Sembra che i bambini aventi suscettibilità genetica alla JDM (HLA-DQA1*0501, HLA-DRB*0301) possano aver avuto un'esposizione prolungata alle cellule chimeriche materne e/o a un fattore scatenante ambientale sconosciuto. Una volta innescata, la cascata infiammatoria con risposta da parte dell'interferone di tipo I porta all'incremento dell'espressione del MHC di classe I e alla maturazione delle cellule dendritiche. L'iperespressione del MHC di classe I incrementa le molecole di adesione, che guidano la migrazione dei linfociti, determinando l'infiltrazione infiammatoria del muscolo. In un circolo di feedback che si autoregola, l'infiammazione muscolare aumenta la risposta dell'interferone di tipo I, generando di nuovo il ciclo infiammatorio. Tra le cellule coinvolte nella cascata infiammatoria vi sono le cellule NK (CD56), sottopopolazioni di cellule T (CD4, CD8, Th17), monociti/macrofagi (CD14) e cellule dendritiche plasmacitoidi. La neopterina, la proteina 10 inducibile dall'interferone (IP-10), la proteina chemiotattica per i monociti (*Monocyte Chemoattractant Protein*, MCP), la proteina di resistenza al mixovirus (MxA) e il fattore di von Willebrand, insieme ad altri marcatori di infiammazione vascolare, possono essere elevati nei pazienti affetti da JDM in fase di attività.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I bambini affetti da JDM presentano rash, astenia a esordio insidioso o entrambi. Spesso al momento della diagnosi i pazienti riferiscono anche febbre, disfagia o disfonia, artrite, mialgie e affaticabilità.

L'eruzione cutanea si sviluppa come primo sintomo nel 50% dei casi, mentre compare contemporaneamente all'astenia solamente nel 25% dei casi. I bambini mostrano di frequente un'estrema fotosensibilità alla luce ultravioletta, con eritema generalizzato nelle aree esposte al sole. Se presente sul torace e sul collo, questo eritema è detto "segno dello scialle". L'eritema è spesso presente anche su ginocchia e gomiti. Il caratteristico rash eliotropo (Fig. 153.1) è una colorazione blu-violetta delle palpebre che può essere associata a edema periorbitale. È comune anche un eritema facciale che coinvolge le pieghe nasolabiali, in contrasto al rash malare privo di coinvolgimento nasolabiale tipico del lupus eritematoso sistemico. Le classiche papule di Gottron (Fig. 153.2) sono placche pallide o color rosa acceso, lucide, ispessite o atrofiche, localizzate sulle articolazioni interfalangee prossimali e distali e occasionalmente su ginocchia, gomiti, piccole articolazioni delle dita dei piedi e malleoli della caviglia. L'eruzione cutanea del JDM viene qualche volta erroneamente confuso con l'eczema o la psoriasi. Raramente nei bambini si sviluppa un rash eritematoso infiltrato e lichenificato sulle palme delle mani (noto come mani da meccanico) e le piante dei piedi lungo i tendini flessori: è associato agli anticorpi anti-Jo-1.

Segni di infiammazione dei piccoli vasi sono spesso visibili alle radici ungueali e sulle gengive, come singole anse capillari ispessite, tortuose o assenti (Fig. 153.3). Telangiectasie possono essere



Figura 153.1 L'eritema facciale della dermatomirosite. Sono visibili eritema su radice nasale e aree malari con colorazione violacea (eliotropa) delle palpebre superiori.



Figura 153.2 L'eritema della dermatomirosite giovanile. La cute sopra le articolazioni interfalangee metacarpali e prossimali può essere ipertrofica e rosso pallido (papule di Gottron).



Figura 153.3 Aspetto dei capillari ungueali nella malattia reumatica. A. Aspetto dei capillari ungueali normali in un bambino sano con distribuzione e aspetto uniformi delle anse capillari. B. L'aspetto dei capillari ungueali di un bambino con dermatomirosite giovanile mostra l'esclusione delle anse capillari terminali, che determina un'ampia banda di avascolarità. Sono visibili anche capillari dilatati e tortuosi. C. Telangiectasie periungueali gravi sono visibili senza microscopio.

visibili a occhio nudo, ma sono più facilmente individuabili con il capillaroscopio o con una lente di ingrandimento come un oftalmoscopio. L'infiammazione vascolare grave provoca ulcere cutanee su dita di mani e piedi, ascelle o pieghe epicantiche.

In fase di esordio, l'astenia associata alla JDM è spesso insidiosa e difficile da distinguere dall'affaticamento. È tipicamente simmetrica, colpisce i muscoli prossimali quali flessori del collo, cingolo scapolare e flessori dell'anca. I genitori a volte riferiscono difficoltà a salire le scale, pettinarsi e scendere dal letto. L'esame obiettivo rivela incapacità a passare dalla posizione sdraiata a quella seduta, capo ciondolante in un bambino che ha superato la prima infanzia e il **segno di Gower** (l'uso delle mani appoggiate sulle cosce per alzarsi da posizione seduta). I pazienti con JDM spesso rotolano di lato invece di alzarsi direttamente dalla posizione sdraiata, per compensare la debolezza del tronco. Circa la metà dei bambini mostra dolorabilità muscolare dovuta all'infiammazione muscolare.

Sono colpiti anche i muscoli esofagei e respiratori, e questo determina inalazione o insufficienza respiratoria. Se sono presenti sintomi, è essenziale valutare la presenza di eventuale disfonia o voce nasale, elevazione del palato con un divaricatore boccale, disfagia e reflusso gastroesofageo mediante anamnesi, esame obiettivo e studio della deglutizione. La debolezza della muscolatura respiratoria può essere un'emergenza medica e può portare a insufficienza respiratoria. I bambini con debolezza della muscolatura respiratoria non manifestano i tipici sintomi dell'insufficienza respiratoria incombente con aumento del lavoro respiratorio, ma mostrano al contrario ipercapnia più che ipossiemia.

Si ritiene che la **lipodistrofia** e la **calcinosi** (Fig. 153.4) siano associate a malattia prolungata o sottocurata. Una deposizione distrofica di cristalli di fosfato di calcio, idrossiapatite o fluorapatite si realizza in placche o noduli sottocutanei, e causa dolorose ulcerazioni della cute con fuoriuscita di cristalli o di liquido ricco di sali di calcio. La calcinosi viene riportata fino nel 40% di bambini con JDM, ma la prevalenza sembra inferiore nei bambini trattati precocemente e in maniera aggressiva. In casi rari, si forma un "esoscheletro" dovuto alla deposizione di calcio che limita gravemente la mobilità. La lipodistrofia determina perdita progressiva di grasso sottocutaneo e viscerale, tipicamente sul viso e la parte superiore del corpo, e può associarsi a una sindrome metabolica simile alla sindrome dell'ovaio policistico, con insulinoresistenza, irsutismo, ipertrigliceridemia e ridotta tolleranza glucidica. La lipodistrofia può essere generalizzata o localizzata.

Raramente, nei bambini con JDM grave, si sviluppa una vasculite del tratto gastrointestinale, con dolori addominali crampiformi, pancreatite, emorragia gastrointestinale e rischio di infarto o perforazione intestinale. È stato descritto il coinvolgimento del miocardio con pericardite, miocardite e difetti di conduzione. Si è osservata un'associazione con neoplasie maligne all'esordio

della malattia negli adulti affetti da dermatomiosite, ma molto raramente nei bambini.

DIAGNOSI

La diagnosi di dermatomiosite presuppone la presenza del caratteristico rash, oltre ad almeno tre segni di infiammazione muscolare e astenia (Tab. 153.1). I criteri diagnostici sviluppati nel 1975 sono precedenti all'uso della RM e non sono stati validati sui bambini. La diagnosi è spesso tardiva a causa dell'esordio insidioso della malattia.

L'elettromiografia mostra i segni di miopatia e denervazione (aumento dell'attività inserzionale, fibrillazioni e onde acute) e di necrosi delle fibre muscolari (ridotta ampiezza e durata dei potenziali d'azione). Gli studi sulla conduzione nervosa sono tipicamente normali, a meno che siano presenti atrofia e necrosi muscolare gravi. È importante effettuare l'elettromiografia (*Electromyography*, EMG) in un centro specializzato nella EMG pediatrica e nella sua interpretazione. La biopsia muscolare viene indicata normalmente quando la diagnosi è dubbia, oppure per definire il grado di gravità della patologia. La biopsia del muscolo coinvolto mostra necrosi focale e fagocitosi delle fibre muscolari, rigenerazione delle fibre, proliferazione endomisiale, infiltrati di cellule infiammatorie e vasculite e corpi di inclusione tuboreticolari all'interno delle cellule endoteliali. Eventuali reperti di strutture linfoidi e vasculopatia potrebbero indicare una forma più grave della malattia.

Alcuni bambini presentano il classico rash in assenza di debolezza muscolare o infiammazione evidente; questa variazione è detta **JDM amiopatica**. Non è chiaro se questi bambini soffrano di una

Tabella 153.1 CRITERI DIAGNOSTICI PER LA DERMATOMIOSITE GIOVANILE

Rash classico	Rash eliotropo delle palpebre Papule di Gottron
<i>Più tre dei seguenti criteri:</i>	
Debolezza	Simmetrica Prossimale
Aumento degli enzimi muscolari (≥ 1)	Creatina chinasi Aspartato aminotransferasi Lattico deidrogenasi Aldolasi
Alterazioni elettromiografiche	Miopatia Denervazione
Biopsia muscolare	Necrosi Infiammazione

Da Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts), *N Engl J Med* 292:403-407, 1975.



Figura 153.4 Rash e calcificazioni nella dermatomiosite. A. Effetti della calcificazione sulla cute. B. Evidenza radiografica di calcificazione.

patologia cutanea isolata o di un'infiammazione muscolare lieve e non riconosciuta, con il rischio, se non trattate, di una progressione verso un coinvolgimento muscolare più severo e sequele a lungo termine quali calcinosi e lipodistrofia.

La diagnosi differenziale dipende dai sintomi alla presentazione. Se il sintomo di esordio è unicamente l'astenia senza rash o malattia atipica, è bene considerare altre possibili cause di miopatia, comprese polimiosite, miosite da infezione (influenza A e B, virus coxsackie B e altre malattie virali), distrofie muscolari (Duchenne, Becker e altre), miastenia grave, sindrome di Guillain-Barré, endocrinopatie (ipertiroidismo, ipotiroidismo, sindrome di Cushing, malattia di Addison, disturbi paratiroidei), miopatie mitocondriali e disturbi metabolici (malattie da accumulo di glicogeno e lipidi). Tra le infezioni associate a sintomi muscolari marcati vi sono trichinosi, infezione da *Bartonella*, toxoplasmosi e piomiosite da stafilococco. I traumi contusivi e le lesioni da schiacciamento possono determinare una rhabdmiolisi transitoria con mioglobinuria. Nei bambini la miosite può anche essere associata a vaccinazioni, farmaci, ormone della crescita e malattia da trapianto contro l'ospite. L'eruzione cutanea della JDM può essere confusa con eczema, disidrosi, psoriasi, rash malare da lupus eritematoso sistemico, telangectasie da fenomeno di Raynaud e altre malattie reumatologiche. L'infiammazione muscolare è riscontrabile anche nei bambini affetti da lupus eritematoso sistemico, artrite idiopatica giovanile, connettivite mista, malattia infiammatoria intestinale e vasculiti positive all'anticorpo anticitoplasma dei neutrofilii (*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody*, ANCA).

REPERTI DI LABORATORIO

Livelli sierici elevati di **enzimi di derivazione muscolare** (creatina chinasi [*Creatine Kinase*, CK], aldolasi, aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi e lattico deidrogenasi) riflettono un'infiammazione muscolare. In caso di infiammazione, non in tutti gli individui si innalzano tutti i livelli enzimatici; generalmente l'alanina aminotransferasi è elevata in fase di esordio, quando il livello di CK può essere normale. La velocità di eritrosedimentazione è spesso normale e la ricerca del fattore reumatoide è tipicamente negativa. Può esservi anemia, compatibile con una patologia cronica. Gli anticorpi antinucleo (*AntiNuclear Antibody*, ANA) sono presenti in >80% dei bambini con JDM. I risultati dei test sugli anticorpi anti SSA, SSB, Sm, ribonucleoproteina (RNP) e DNA a doppia elica sono in genere negativi. Gli anticorpi anti Pm/Scl identificano un piccolo sottogruppo distinto di miopatie a decorso protratto, spesso complicate da fibrosi interstiziale polmonare e/o coinvolgimento cardiaco. A differenza di quanto avviene negli adulti con JDM, nei bambini la presenza di autoanticorpi miosite-specifici (*Myositis-Specific Autoantibodies*, MSA) è rara; la positività ad anti-Jo-1, anti-Mi-2e altri MSA può indicare una malattia più grave.

Gli studi radiografici sono di supporto sia alla diagnosi sia al trattamento medico. La RM mediante immagini T2 pesate e soppressione del grasso (Fig. 153.5) identifica i siti attivi della malattia, riducendo l'errore di campionamento e aumentando la sensibilità della biopsia muscolare e dell'elettromiografia, i cui risultati non sono diagnostici nel 20% dei casi se le procedure non sono guidate da RM. Rash esteso e reperti RM patologici sono possibili nonostante livelli sierici normali degli enzimi di derivazione muscolare. La biopsia muscolare mostra spesso segni di attività e cronicità della malattia non sospettabili dai soli livelli degli enzimi sierici.

Uno studio della deglutizione con mezzo di contrasto può documentare una disfunzione palatale e il rischio di aspirazione. I test sulla funzione polmonare individuano un difetto restrittivo compatibile con debolezza dei muscoli respiratori e ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO), dovute alla fibrosi alveolare associata ad altre malattie del tessuto connettivo. Misurazioni seriali della capacità vitale o della pressione inspiratoria negativa sono in grado di documentare variazioni della debolezza della muscolatura respiratoria, in particolare in un contesto di ricovero. Nelle radiografie la calcinosi è facilmente visibile, lungo i piani fasciali e all'interno dei muscoli.

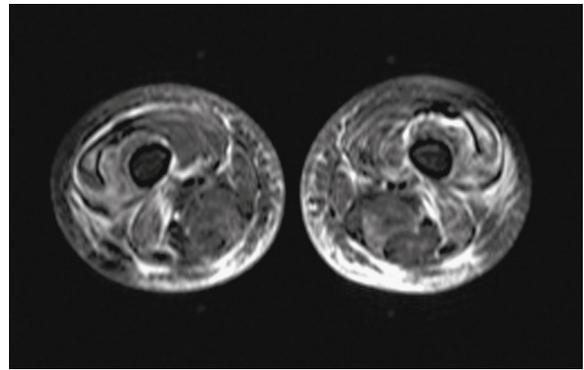


Figura 153.5 RM con immagini T2 pesate e soppressione del grasso della muscolatura prossimale degli arti inferiori di un bambino con dermatomiosite giovanile con livelli normali di enzimi muscolari. Vi è una miopatia infiammatoria focale. Le aree chiare riflettono la risposta infiammatoria del muscolo coinvolto. Le aree più scure sono più normali. L'identificazione delle aree interessate mediante RM guida con maggiore precisione la biopsia muscolare o l'elettromiografia.

TRATTAMENTO

La consulenza di un reumatologo pediatrico esperto è preziosa per delineare il percorso terapeutico più adeguato per un bambino affetto da JDM. Prima dell'avvento dei corticosteroidi, un terzo dei pazienti migliorava spontaneamente, un terzo aveva un decorso cronico persistente e un terzo moriva per la malattia. I corticosteroidi hanno modificato il decorso della patologia, riducendo morbilità e mortalità. Il metotrexato riduce la durata del trattamento a base di corticosteroidi, diminuendo così la morbilità dovuta alla tossicità degli steroidi. Spesso si usano le gammaglobuline per via endovenosa come trattamento aggiuntivo in caso di malattia grave. Non esistono attualmente linee guida basate sull'evidenza per il trattamento ottimale della JDM.

I corticosteroidi sono ancora il cardine della terapia. In un bambino clinicamente stabile che non ha un'astenia debilitante, si inizia in genere con una dose di 2 mg/kg/die di prednisone per via orale. I bambini con coinvolgimento GI hanno un assorbimento ridotto degli steroidi per via orale e necessitano quindi della somministrazione endovenosa. Nei casi più gravi, con compromissione della muscolatura respiratoria od orofaringea, si utilizzano alte dosi di metilprednisolone somministrato per via endovenosa (30 mg/kg/die per 3 giorni, dose massima 1 g/die), con una somministrazione di mantenimento endovenosa settimanale o mensile e corticosteroidi quotidiani per via orale in base alle necessità. La dose dei corticosteroidi viene ridotta gradualmente nel corso di 12-24 mesi, dopo la normalizzazione degli indici di infiammazione (enzimi muscolari) e il ripristino della forza fisica.

Nella JDM si usa comunemente il metotrexato per via orale, endovenosa o sottocutanea con cadenza settimanale (0,5-1 mg/kg o 15-20 mg/m², max 25 mg) come agente risparmiatore di steroidi. L'uso concomitante di metotrexato dimezza il dosaggio cumulativo di steroidi necessari al controllo della malattia. Tra i rischi dati dal metotrexato vi sono immunosoppressione, discrasie ematologiche, epatite chimica, tossicità polmonare, nausea/vomito e teratogenicità. In genere insieme al metotrexato si somministra anche acido folico al dosaggio di 1 mg/die per ridurre la tossicità e gli effetti collaterali dell'inibizione dei folati (ulcere orali, nausea e anemia). I bambini che assumono farmaci immunosoppressori quali il metotrexato devono evitare vaccinazioni con virus vivi, al contrario il vaccino inattivato dell'influenza è raccomandato ogni anno.

L'idrossiclorochina ha un rischio di tossicità basso ed è utilizzata come agente secondario modificante la malattia per ridurre il rash e mantenere la remissione. Viene tipicamente somministrata a dosi comprese tra 4 e 6 mg/kg/die per via orale in compressa o in forma liquida. Si raccomanda un follow-up oftalmologico 1-2 volte all'anno per monitorare un'eventuale e rara tossicità retinica. Tra gli altri

effetti collaterali vi sono emolisi nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato, intolleranza GI e discromie della cute/dei capelli.

Tra gli altri farmaci per trattare la malattia grave e non responsiva vi sono immunoglobuline per via endovenosa, micofenolato mofetile, ciclosporina e ciclofosfamida. I bambini con ipotonia faringea potrebbero avere bisogno di una nutrizione nasogastrica o tramite gastrostomia per evitare l'aspirazione, mentre quelli con vasculite GI necessitano che l'intestino sia totalmente escluso dalla alimentazione. Raramente, i bambini con grave compromissione della muscolatura respiratoria necessitano di terapia ventilatoria e persino tracheotomia fino al miglioramento della funzione respiratoria.

La fisioterapia e la terapia occupazionale costituiscono parte integrante del programma terapeutico, inizialmente per lo stretching passivo all'inizio del decorso della malattia e poi per il ricondizionamento diretto della muscolatura per riguadagnare la forza e l'ampiezza di movimento una volta risolta la fase infiammatoria acuta. Il riposo a letto non è indicato, poiché il carico del peso del corpo migliora la densità ossea e previene le contratture. I servizi sociali e i servizi psicologici possono facilitare l'adattamento alla frustrazione per la compromissione fisica in un bambino precedentemente attivo.

Tutti i bambini affetti da JDM devono evitare l'esposizione alla luce solare e applicare una crema/lozione con elevato fattore di protezione solare (*Sun Protection Factor*, SPF) tutti i giorni, anche in inverno e nelle giornate nuvolose. Gli integratori con vitamina D e calcio sono indicati per tutti i bambini sottoposti a terapia di lunga durata a base di corticosteroidi, allo scopo di ridurre l'osteopenia e l'osteoporosi derivanti dalla terapia.

COMPLICANZE

La maggior parte delle complicanze della JDM è correlata all'astenia grave e prolungata, compresa l'atrofia muscolare, alle calcificazioni cutanee e alla cicatrici o atrofia e alla lipodistrofia. Sono comuni anche le complicanze derivanti dalle terapie mediche. I bambini con malattia acuta e grave sono a rischio di polmonite da aspirazione e di insufficienza respiratoria, e occasionalmente necessitano di nutrizione nasogastrica e ventilazione meccanica fino al miglioramento della compromissione muscolare. Il dolore addominale crampiforme e la perdita di sangue gastrointestinale occulto possono essere indicatori di vasculite della parete intestinale e portare a ischemia, emorragia gastrointestinale e perforazione, se non trattati con sospensione completa dell'alimentazione per os e trattamenti aggressivi per lo stato infiammatorio sottostante. La chirurgia va evitata, se possibile, perché la vasculite GI è diffusa e non facilmente correggibile mediante intervento chirurgico. La TC con contrasto può mostrare dilatazione o ispessimento della parete intestinale, aria intraluminale o segni di necrosi intestinale. Il coinvolgimento cardiaco nella JDM è raro, ma comprende anche aritmie.

Le calcificazioni patologiche possono essere correlate alla gravità della malattia e a un prolungato ritardo terapeutico, e potenzialmente a polimorfismi genetici di TNF- α -308. Nel tessuto sottocutaneo e lungo il muscolo tendono a formarsi depositi di calcio. Alcuni si ulcerano attraverso la cute e drenano un liquido cremoso contenente sali di calcio, mentre altri si manifestano come noduli duri lungo le superfici estensorie o nel contesto del tessuto muscolare. Le lesioni drenanti servono come nido per la cellulite o l'osteomielite. I noduli causano un'infiammazione cutanea che può simulare cellulite. Può verificarsi la regressione spontanea dei depositi di calcio, ma non esistono raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento della calcinosi.

La lipodistrofia si manifesta nel 10-40% dei pazienti con JDM e può essere difficile da riconoscere. L'atrofia del tessuto adiposo può essere generalizzata, parziale o locale. La lipodistrofia è stata associata a insulinoresistenza, acantosi nigricans, dislipidemia, ipertensione e irregolarità del ciclo mestruale, caratteristiche simili a quelle presenti nella sindrome dell'ovaio policistico o nella sindrome metabolica X.

I bambini trattati a lungo con corticosteroidi sono a rischio di complicanze quali blocco della crescita staturale, aumento di peso, irsutismo, soppressione surrenalica, immunosoppressione,

smagliature, adiposità cushingoide, alterazioni dell'umore, osteoporosi, cataratta, necrosi avascolare e miopatia da steroidi. Le famiglie dovrebbero essere informate sugli effetti dei corticosteroidi e invitate a far indossare una piastrina che indichi il trattamento cui sono sottoposti i bambini e a consultare un nutrizionista circa l'opportunità di una dieta a basso contenuto di sale e grassi con un'adeguata integrazione di vitamina D e calcio.

PROGNOSI

Il tasso di mortalità della JDM è sceso dall'avvento dei corticosteroidi, dal 33% a circa l'1% attuale. Si sa poco delle conseguenze a lungo termine dell'infiammazione vascolare persistente. Il periodo sintomatico e di attività della malattia è sceso da circa 3,5 anni a <1,5 anni con una terapia immunosoppressiva più aggressiva; in genere, i sintomi vascolari, cutanei e muscolari dei bambini con JDM rispondono bene alla terapia. Dopo un follow-up di 7 anni, il 75% dei pazienti mostra poche o nessuna disabilità residua, mentre il 25% continua a lamentare astenia cronica e il 40% manifesta rash cronico. Fino a un terzo dei pazienti può avere necessità di farmaci a lungo termine per controllare la malattia. I bambini con JDM sembrano essere in grado di riparare il danno infiammatorio vascolare e muscolare.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Capitolo 154

Sclerodermia e fenomeno di Raynaud

Heather A. Van Mater e C. Eglia Rabinovich

La sclerodermia giovanile comprende un'ampia gamma di condizioni unificate dalla presenza di fibrosi cutanea. La sclerodermia giovanile si suddivide in due categorie principali, la **sclerodermia localizzata** (*Localized Scleroderma*, LS; anche nota come **morfea**), limitata prevalentemente alla cute, e la **sclerosi sistemica** (*Systemic Sclerosis*, SSc), che prevede un coinvolgimento d'organo. Sebbene la malattia localizzata sia il tipo prevalente nella popolazione pediatrica, la sclerosi sistemica è associata a morbilità e mortalità gravi.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

L'eziologia della sclerodermia è sconosciuta, ma il meccanismo della malattia sembra essere una combinazione di vasculopatia, autoimmunità, attivazione del sistema immunitario e fibrosi. I fattori scatenanti, compresi traumi, infezioni e forse una reazione subclinica del trapianto contro l'ospite da cellule materne persistenti (microchimerismo), danneggiano le cellule endoteliali vascolari, determinando un aumento dell'espressione delle molecole di adesione. Tali molecole intrappolano le piastrine e le cellule infiammatorie, determinando alterazioni vascolari con manifestazioni quali fenomeno di Raynaud e ipertensione polmonare. Le cellule infiammatorie si infiltrano nell'area interessata dal danno vascolare iniziale, aggravandolo e causando un ispessimento delle pareti arteriose e la riduzione del numero di capillari. I macrofagi e altre cellule infiammatorie poi migrano all'interno dei tessuti colpiti e secernono citochine che inducono i fibroblasti a proliferare e a sintetizzare collagene in eccesso, provocando fibrosi e conseguente lipoatrofia, fibrosi dermica e perdita delle ghiandole sudoripare e dei follicoli piliferi. Negli stadi più avanzati, tutto il derma può finire per essere sostituito da fibre di collagene compatte.

Si ritiene che l'autoimmunità sia un processo cruciale nella patogenesi della sclerodermia sia localizzata sia sistemica, data l'alta percentuale di positività per autoanticorpi nei bambini colpiti. I bambini con malattia localizzata spesso sono positivi per gli ANA (42%) e il 47% di questo sottogruppo presenta anticorpi anti-

istoni. Altri autoanticorpi possibili sono il fattore reumatoide (FR) (16%) e gli anticorpi antifosfolipidi (12%). La relazione esistente tra specifici autoanticorpi e le varie forme di sclerodermia non è molto chiara, e in un bambino possono essere negativi i test su tutti gli anticorpi, soprattutto in uno affetto da LS.

CLASSIFICAZIONE

La sclerodermia localizzata è una patologia distinta da quella sistemica e raramente progredisce in sclerodermia sistemica. La categoria della LS comprende numerosi sottotipi, che si distinguono sia per la distribuzione delle lesioni sia per la profondità delle stesse (Tab. 154.1). Fino al 15% dei bambini soffre di una combinazione di due o più sottotipi.

Tabella 154.1 CLASSIFICAZIONE DELLA SCLERODERMIA PEDIATRICA (MORFEA)
SCLERODERMIA LOCALIZZATA
Morfea a placche
Confinata al derma, occasionalmente al pannicolo superficiale Area circolare di indurimento ben circoscritta, spesso un'area centrale cerea color avorio circondata da un alone violaceo; monolaterale
Morfea generalizzata
Coinvolge principalmente il derma, occasionalmente il pannicolo Definita come confluenza di placche o lesioni da morfea individuali in 3 o più sedi anatomiche; più spesso bilaterale
Morfea bollosa
Lesioni bollose che possono presentarsi con qualunque sottotipo di morfea
Sclerodermia lineare
Le lesioni lineari possono estendersi attraverso il derma, il tessuto sottocutaneo e il muscolo all'osso sottostante; più spesso monolaterale
Arti/tronco:
Una o più strie lineari agli arti o al tronco La contrattura in flessione si verifica quando la lesione si estende a un'articolazione; differenze di lunghezza tra gli arti
Colpo di sciabola:
Coinvolge il cuoio capelluto e/o il viso; le lesioni possono estendersi al sistema nervoso centrale, dando origine a sequele neurologiche, in genere convulsioni e cefalee
Sindrome di Parry Romberg:
Atrofia emifacciale senza una lesione a colpo di sciabola chiaramente definibile; può esservi coinvolgimento neurologico
Morfea profonda
Coinvolge gli strati più profondi, compresi pannicolo, fascia e muscolo; di solito bilaterale
Morfea sottocutanea:
Coinvolge principalmente il pannicolo o il tessuto sottocutaneo Le placche sono iperpigmentate e simmetriche
Fascite eosinofila:
Fascite con marcata eosinofilia ematica La fascia è la prima sede interessata; coinvolge tipicamente gli arti La descrizione classica è quella di pelle a buccia d'arancia, ma le fasi precoci della malattia si manifestano come edema (si veda Fig. 154.2)
Morfea profonda:
Lesione profonda che si estende alla fascia e a volte al muscolo, ma può essere limitata a una singola placca, spesso sul tronco
Morfea pansclerotica invalidante del bambino:
Coinvolgimento cutaneo generalizzato a tutto spessore a tronco, viso e arti, che risparmia i polpastrelli e le dita dei piedi
SCLEROSI SISTEMICA
Diffusa
Il tipo più comune in età pediatrica Ispessimento e indurimento simmetrico della cute (sclerosi) con alterazioni fibrose e degenerative dei visceri
Limitata
Rara in età pediatrica In passato nota come sindrome CREST (calcinosi della cute, fenomeno di Raynaud, disfunzione esofagea, sclerodattilia e telangiectasia)

EPIDEMIOLOGIA

La sclerodermia giovanile è rara, con una prevalenza stimata di 1/100.000. Nei bambini la sclerodermia localizzata è molto più comune della SSc, con un rapporto di 10 : 1, e la **morfea a placche** e la **sclerodermia lineare** sono i sottotipi più comuni. La sclerodermia lineare è principalmente una condizione pediatrica, con il 65% dei pazienti che ha ricevuto una diagnosi prima dei 18 anni. Dopo gli 8 anni, il rapporto femmina/maschio sia per la LS sia per la SSc è di circa 3 : 1, mentre prima non vi sono distinzioni di sesso.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sclerodermia localizzata

In genere l'esordio della sclerodermia è insidioso, e le sue manifestazioni variano a seconda del sottotipo della malattia. Di solito le prime manifestazioni cutanee della malattia localizzata comprendono eritema o una colorazione bluastra intorno a un'area di indurimento cereo; un lieve eritema può costituire l'unico segno di presentazione (Fig. 154.1). L'edema ed eritema precoci sono seguiti da lesioni atrofiche dure, ipopigmentate o iperpigmentate (Fig. 154.2). La **sclerodermia lineare** ha dimensioni variabili tra i pochi centimetri e l'intera lunghezza dell'arto, con profondità variabile. I pazienti lamentano spesso artralgie, sinovite o contratture in flessione (Fig. 154.3). I bambini presentano anche discrepanze nella lunghezza degli arti quale conseguenza del deficit di crescita dovuto al coinvolgimento muscolare e osseo. I bambini con la forma **a colpo di sciabola** (Fig. 154.4) possono presentare sintomi legati al coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC), quali convulsioni, emiatrofia facciale, uveite ipsilaterale e alterazioni comportamentali e dell'apprendimento.

Fino al 25% dei bambini affetti da LS presenta manifestazioni extracutanee, principalmente artrite (47%) e sintomi neurologici (17%) associati al colpo di sciabola.



Figura 154.1 Ragazzo affetto da morfea generalizzata. Si noti la lesione circolare attiva (punte di freccia) con il bordo eritematoso circostante. La lesione più grande presenta aree di iperpigmentazione postinfiammatoria e depressione con un'area eritematosa sulla destra. La piccola lesione (freccia) dimostra depressione dovuta a lipatrofia.



Figura 154.2 Sclerodermia lineare inattiva che mostra una lesione iperpigmentata con aree di cute normale (lesioni a salto).



Figura 154.3 Bambino con sclerodermia lineare non trattata che ha determinato contrattura del ginocchio, anchilosi della caviglia, interruzione di continuo cronica della cute della cicatrice sul lato del ginocchio e aree di ipopigmentazione e iperpigmentazione. La gamba colpita è più corta di 1 cm.



Figura 154.4 Bambino con una lesione a colpo di sciabola sul cuoio capelluto in estensione alla fronte. Prima della terapia la cute del cuoio capelluto era ripiegata con interruzione di continuo cronica della cute. Si noti l'area di ipopigmentazione che si estende verso la fronte (freccia).

Sclerodermia sistemica

Anche la sclerodermia sistemica ha un esordio insidioso, con un decorso prolungato caratterizzato da periodi di remissione e ricattizzazione, per terminare con la remissione o, più spesso, con disabilità cronica o morte.

Le manifestazioni cutanee della SSc comprendono una fase iniziale di edema che si diffonde in maniera prossimale dal dorso delle mani e dita e comprende il volto. Un'eventuale riduzione dell'edema è seguita da indurimento e fibrosi cutanea, e alla fine vi è perdita del grasso sottocutaneo, delle ghiandole sudoripare e dei follicoli piliferi. Successivamente, la cute atrofica assume un aspetto lucido e cereo. Man mano che le lesioni si diffondono prossimamente, si sviluppano contratture in flessione a gomiti, anche e ginocchia secondarie a debolezza e atrofia della muscolatura. Sul volto, questo processo causa un restringimento dello stoma orale con ridotta apertura della bocca. L'ulcerazione cutanea sui punti di pressione, ad esempio i gomiti, può associarsi a calcificazioni sottocutanee. Il fenomeno di Raynaud in forma grave causa ulcerazione dei polpastrelli, con conseguente perdita tissutale e dita assottigliate (*sclerodattilia*) (Fig. 154.5). Può verificarsi il riassorbimento delle reti capillari distali delle falangi distali (*acroosteolisi*). Alterazioni postinfiammatorie iperpigmentate circondate da aree atrofiche depigmentate conferiscono un aspetto sale e pepe. Nel giro di alcuni anni, a volte il rimodellamento delle lesioni porta a un miglioramento focale dell'ispessimento cutaneo.

Il coinvolgimento polmonare è la più comune manifestazione viscerale della SSc, e colpisce sia le arterie sia l'interstizio (alveolite). I sintomi vanno dalla malattia asintomatica alla ridotta tolleranza



Figura 154.5 Sclerodattilia e ulcerazioni alle dita in un paziente affetto da sclerosi sistemica con scarsa compliance al trattamento.

allo sforzo, alla dispnea a riposo, all'insufficienza cardiaca destra. L'**ipertensione arteriosa polmonare** (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) è un segno prognostico infausto, che si sviluppa o in conseguenza della malattia polmonare o indipendentemente nell'ambito della vasculopatia. Nei bambini le manifestazioni cliniche della PAH appaiono tardivamente, sono subdole e comprendono tosse e dispnea da sforzo. La valutazione pneumologica dovrebbe comprendere il test di funzionalità polmonare (*Pulmonary Function Testing*, PFT), il lavaggio broncoalveolare e una TC toracica ad alta risoluzione. Il PFT rivela una ridotta capacità vitale e una ridotta diffusione del monossido di carbonio (DLCO), mentre la presenza di neutrofilia e/o eosinofilia nel lavaggio broncoalveolare indica alveolite attiva. La TC toracica è molto più sensibile delle radiografie del torace, che sono spesso normali, e mostra tipiche anomalie basali a vetro smerigliato, opacità lineari reticolari, noduli, strutture a nido d'ape e adenopatia mediastinica.

Altri apparati sono coinvolti nella SSc. L'interessamento gastrointestinale è presente nel 25% dei bambini affetti dalla malattia. Tra le manifestazioni più comuni vi sono alterazioni della motilità esofagea e intestinale, che portano a disfagia, reflusso, dispepsia, gastroparesi, eccessiva crescita batterica, dilatazione delle anse intestinali e pseudo-ostruzione, carie dentali, come anche malassorbimento e scarso accrescimento. Il danno dell'arteria renale può causare ipertensione cronica o crisi ipertensive gravi; a differenza della malattia negli adulti, le crisi renali sono rare. La fibrosi cardiaca è associata ad aritmie, ipertrofia ventricolare e ridotta funzionalità cardiaca. La mortalità da sclerosi sistemica giovanile è in genere conseguenza della malattia cardiopolmonare.

Fenomeno di Raynaud

Il fenomeno di Raynaud (FR) è il sintomo iniziale più frequente della sclerosi sistemica pediatrica, presente nel 70% dei bambini colpiti mesi o anni prima della comparsa di altre manifestazioni. Il *fenomeno di Raynaud* fa riferimento alla classica sequenza trifasica di pallore da ischemia, cianosi ed eritema delle dita in seguito a esposizione al freddo e/o a stress emotivo. In genere è indipendente da una malattia reumatica sottostante (**malattia di Raynaud**), ma può essere la conseguenza di altre malattie e della sclerodermia, ad esempio del lupus eritematoso sistemico e della connettivite mista (Tab. 154.2). Le alterazioni di colore sono causate da (1) vasocostrizione arteriosa iniziale, che porta a ipoperfusione e pallore (pallore), (2) stasi venosa (cianosi) e (3) vasodilatazione riflessa determinata dai fattori rilasciati dalla fase ischemica (eritema). Il cambiamento di colore si induce in genere immergendo le mani in acqua ghiacciata, e si neutralizza con il riscaldamento. Durante la fase di pallore, vi è una perfusione tissutale inadeguata nell'area colpita, associata a dolore e parestesie e conseguente danno ischemico solo quando sia associato a malattia reumatica. Il pallore colpisce di solito le falangi distali delle dita, ma può coinvolgere anche pollici, alluci, orecchie e punta del naso. L'area colpita è solitamente ben demarcata e uniformemente bianca.

Tabella 154.2 CLASSIFICAZIONE DEL FENOMENO DI RAYNAUD

Fenomeno di Raynaud isolato
Fenomeno di Raynaud occupazionale:
Traumi da freddo
Strumenti vibranti
Esposizione a cloruro di polivinile
Fenomeno di Raynaud secondario:
Sclerosi sistemica
Connettivite mista o
Sindrome di Sjögren
Lupus eritematoso sistemico
Polimiosite/dermatomiosite
Artrite reumatoide
Arterite
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Cirrosi biliare primitiva
Sindrome del tunnel carpale
Crioglobulinemia
Disturbi vasospastici (emicrania, angina di Prinzmetal)
Infezioni:
Epatite C
Cytomegalovirus (?)
Vasculopatia ostruttiva:
Aterosclerosi
Tromboangiite obliterante
Sindrome dell'egresso toracico (costa cervicale)
Sindrome metabolica:
Ipotiroidismo
Sindrome carcinoide
Farmaco-indotta:
Antiemicranici
β-bloccanti
Bleomicina
Interferoni
Derivati dell'ergotamina

Da Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 8, vol II, Philadelphia, 2009, Saunders/Elsevier.

Spesso il fenomeno di Raynaud esordisce nell'adolescenza ed è caratterizzato da presentazione simmetrica, assenza di gangrena e necrosi tissutale e mancanza di manifestazioni di una malattia reumatica sottostante. I bambini presentano capillari dei letti ungueali normali (assenza di telangectasie periungueali). Il fenomeno di Raynaud va distinto dall'acrocianosi e dai geloni. L'acrocianosi è un disturbo vasospastico che determina una colorazione bluastra delle mani e qualche volta dei piedi che risultano freddi e non dolenti, nonostante una normale perfusione tissutale. Può essere aggravata da farmaci stimolanti utilizzati per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione. I geloni sono una condizione di occasionale cambiamento di colore e comparsa di noduli in relazione all'esposizione a situazioni di grande freddo e spasmo vasale secondario e danno tissutale; questa condizione è stata associata al lupus eritematoso sistemico.

DIAGNOSI

La diagnosi di scleroderma localizzata si basa sulla distribuzione e profondità delle lesioni caratteristiche. La biopsia è utile per confermare la diagnosi. Recentemente sono stati messi a punto i criteri di classificazione per la sclerosi sistemica giovanile, che riflettono le differenze di presentazione e decorso rispetto alla malattia a esordio in età adulta. La nuova classificazione richiede la presenza di indurimento/sclerosi prossimale delle cute e di 2 criteri minori su 20 (Tab. 154.3).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La condizione più importante da differenziare dalla LS è la SSc. Le contratture e la sinovite da artrite giovanile possono essere distinte da quelle dovute a scleroderma lineare per l'assenza o presenza di

Tabella 154.3 CRITERI PROVVISORI DI CLASSIFICAZIONE DELLA SCLEROSI SISTEMICA GIOVANILE (SSC)

CRITERIO PRINCIPALE (NECESSARIO)
Sclerosi cutanea prossimale/indurimento cutaneo
CRITERI MINORI (ALMENO 2 NECESSARI)
Cutanei: sclerodattilia
Sistema vascolare periferico: fenomeno di Raynaud, anomalie dei capillari dei letti ungueali (telangectasie), ulcere sui polpastrelli
Gastrointestinali: disfagia, reflusso gastroesofageo
Cardiaci: aritmie, scompenso cardiaco
Renali: crisi renale, ipertensione arteriosa di nuova insorgenza
Respiratori: fibrosi polmonare (tomografia computerizzata ad alta risoluzione/radiografia), ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO), ipertensione arteriosa polmonare
Neurologici: neuropatia, sindrome del tunnel carpale
Muscoloscheletrici: sfregamenti tendinei, artrite, miosite
Sierologici: anticorpi antinucleo - autoanticorpi SSC-selettivi (anticentromero, anti-topoisomerasi I [Scl-70], antifibrillarina, anti-PM/Scl, antifibrillina o anti-RNA polimerasi I o III)

Da Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al: The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 57:203-212, 2007.

alterazioni cutanee. Altre condizioni da considerare comprendono una malattia chemio-indotta simile alla scleroderma, la **cheiroarotropia diabetica**, la **pseudoscleroderma** e lo **scleredema**. La pseudoscleroderma è costituita da un gruppo di patologie non correlate caratterizzate da fibrosi cutanea a placche o diffusa senza le altre manifestazioni della scleroderma. Tra queste vi sono la fenilchetonuria, sindromi da invecchiamento precoce e fibrosi idiopatica localizzata. Lo **scleredema** è una malattia transitoria e autolimitante che colpisce sia bambini sia adulti, ha un esordio improvviso dopo una malattia febbrile (in particolare le infezioni da streptococco) ed è caratterizzata da lesioni sclerodermatose a placche sul collo e le spalle, con estensione al volto, tronco e braccia.

REPERTI DI LABORATORIO

Non esistono esami di laboratorio in grado di diagnosticare la scleroderma localizzata o sistemica. Sebbene i risultati dell'esame emocromocitometrico, di quelli ematochimici e dell'analisi delle urine siano normali, i bambini possono presentare elevata velocità di eritrosedimentazione, eosinofilia o ipergammaglobulinemia, tutti valori che si normalizzano con la terapia. In caso di coinvolgimento muscolare, può esservi un aumento degli enzimi muscolari, in particolare l'aldolasi. I pazienti con SSc potrebbero avere anemia, leucocitosi ed eosinofilia e hanno più probabilità di essere ANA positivi con un titolo elevato e di essere positivi all'anticorpo anti-Scl 70 (anti-topoisomerasi I). Gli studi di imaging delineano l'area colpita e sono utilizzabili per seguire la progressione della malattia. La RM è utile nel colpo di sciabola, "coup de sabre", e nella sindrome di Parry Romberg per determinare il coinvolgimento orbitale o del SNC. La termografia a infrarossi utilizza le variazioni di temperatura tra aree di malattia cutanea attiva e inattiva per contribuire a differenziare tra malattia attiva e esiti. Il ruolo dell'ecografia per osservare le lesioni attive è in continua evoluzione. La TC ad alta risoluzione, i test sulla funzionalità polmonare, l'ecocardiografia e la manometria sono strumenti utili per diagnosticare e monitorare il coinvolgimento viscerale nella SSc.

TRATTAMENTO

Il trattamento della scleroderma varia in base al sottotipo e alla gravità. La morfea superficiale può trarre beneficio dall'uso di corticosteroidi per via topica o dalla terapia con luce ultravioletta (UV). Per le lesioni che coinvolgono strutture più profonde, si raccomanda la terapia sistemica. Una combinazione di metotrexato

e corticosteroidi è efficace nel trattamento della LS nel prevenire l'estensione delle lesioni e nel determinare una riduzione significativa della sclerosi cutanea e un miglioramento del grado di mobilità delle articolazioni colpite. I regimi terapeutici comprendono tre mesi di corticosteroidi ad alto dosaggio per via endovenosa a cadenza mensile (30 mg/kg, dose massima 1.000 mg) per 3 giorni consecutivi al mese, o alte dosi di corticosteroidi quotidiani per via orale (0,5-2 mg/kg/die). In associazione, si somministra 1 mg/kg di metotrexato a cadenza settimanale (dose massima 25 mg) in genere per via sottocutanea per ottimizzare la biodisponibilità in dosi superiori a 0,5 mg/kg o a 20 mg settimanali. La fisioterapia e quella occupazionale costituiscono importanti elementi aggiuntivi alla terapia farmacologica. La fascite eosinofila spesso risponde bene ai corticosteroidi, ma può beneficiare anche del metotrexato.

I trattamenti per la sclerosi sistemica giovanile mirano a colpire specifiche manifestazioni della malattia. Il fenomeno di Raynaud si tratta evitando l'esposizione al freddo. Gli interventi farmacologici sono in genere riservati a forme di malattia più gravi. I calcioantagonisti (nifedipina 30-60 mg/die a lento rilascio, amlodipina 2,5-10 mg/die) costituiscono l'intervento farmacologico più comune. Altre potenziali terapie per il fenomeno di Raynaud comprendono losartan, prazosina, bosentan e sildenafil. Gli ACE-inibitori (captopril, enalapril) sono raccomandati per l'ipertensione associata a nefropatia. Il metotrexato o il micofenolato mofetile possono avere effetti positivi sulle manifestazioni cutanee. La ciclofosfamide è utilizzata per trattare l'alveolite polmonare e prevenire la fibrosi. I corticosteroidi devono essere utilizzati con cautela nella sclerosi sistemica a causa di un'associazione con crisi renali.

PROGNOSI

La scleroderma localizzata è in genere autolimitante, con lo stadio infiammatorio iniziale seguito da un periodo di stabilizzazione e poi di attenuazione, per una durata media della malattia di 3-5 anni; sono stati riferiti casi di malattia attiva con una durata fino a 20 anni. Un'attività prolungata della malattia è associata principalmente ai sottotipi lineare e profondo. La scleroderma localizzata può determinare morbilità significativa, alterazione dei tratti somatici e disabilità, in particolare nei sottotipi lineare e profondo.

La sclerosi sistemica giovanile ha una prognosi più variabile. Benché alcuni bambini abbiano un decorso lento e insidioso, altri mostrano una forma rapidamente progressiva con insufficienza d'organo precoce e morte. Da quanto risulta, le manifestazioni cutanee si ammorbidiscono anni dopo l'esordio della malattia. Complessivamente, la prognosi della sclerosi sistemica giovanile è migliore della forma adulta, con tassi di sopravvivenza nei bambini di 5, 10 e 15 anni, rispettivamente, nel 89%, 80-87% e 74-87% dei casi. La causa più comune di morte è lo scompenso cardiaco dovuto a fibrosi miocardica e polmonare.



BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

Capitolo 155

Malattia di Behçet

Abraham Gedalia

La malattia di Behçet è un disordine multisistemico autoinfiammatorio descritto in origine come ulcerazione orale e genitale ricorrente associata a irite o uveite recidivante, spesso caratterizzato da manifestazioni gastrointestinali, vascolari, neurologiche, artriche e cutanee.

EPIDEMIOLOGIA

La malattia viene comunemente segnalata nel bacino del Mediterraneo e in Asia lungo le vie commerciali, la cosiddetta Via della Seta, mentre risulta relativamente rara in Europa e negli Stati Uniti. Tra le popolazioni di queste zone, la prevalenza stimata negli adulti è compresa tra 20 e 421/100.000, mentre in Europa il range di prevalenza è pari a 0,6-6,4/100.000. La patologia non è comune tra i bambini, che rappresentano il 5% dei casi. La maggioranza dei casi pediatrici viene diagnosticata nella tarda infanzia, sebbene i sintomi della malattia possano manifestarsi molto prima. Sulla base dei singoli casi e delle poche casistiche successive in bambini, l'età media di esordio è di 7,5 anni, e l'età media nella quale i pazienti soddisfano i criteri diagnostici è di 12 anni. Il rapporto maschio/femmina va da 1 : 1,2 a 1 : 1,4. Nella malattia di Behçet a esordio in età adulta non c'è predominanza di sesso.

EZILOGIA E PATOGENESI

L'eziologia della malattia di Behçet è sconosciuta, tuttavia fattori sia genetici sia ambientali potrebbero avere un ruolo significativo nello scatenare il processo infiammatorio. Nei pazienti affetti da malattia di Behçet si ha sia un'iperattività dei linfociti T helper di tipo 1 (Th1) sia un aumento dell'espressione delle proteine heat shock (in particolare HSP60).

Nelle aree del mondo dove vi è un'elevata prevalenza della malattia (lungo l'antica Via della Seta), l'allele HLA-B51 localizzato sul cromosoma 6p è risultato il fattore di rischio più fortemente associato. L'HLA-B51 può fungere da marcatore immunogenetico per un sottogruppo di pazienti con aumentata funzione neutrofila e coinvolgimento oculare. Sono stati segnalati alcuni casi neonatali di malattia di Behçet transitoria in bambini nati da madri affette da questa patologia, suggerendo con ciò che una reazione anticorpo-mediata potrebbe svolgere un ruolo patogenetico. La lesione anatomopatologica di base è la vasculite di arterie medie e piccole, con infiltrati cellulari che causano necrosi fibrinoide, stenosi e obliterazione del lume dei vasi sanguigni. Si può verificare anche un'infiammazione necrotizzante e granulomatosa dei grandi vasi quali aorta e arteria polmonare. Si ipotizza che la malattia di Behçet sia una patologia autoinfiammatoria simile alla sarcoidosi e alla malattia infiammatoria intestinale e che sia causata da una disregolazione del sistema della immunità innata.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il decorso clinico è molto variabile, con ricorrenti esacerbazioni e intervalli liberi da malattia di durata non definita. Il sintomo più costante è rappresentato da dolorose ulcere orali superficiali, solitamente del diametro di 2-10 mm con eritema circostante, che si sviluppano sulla mucosa buccale, sulle gengive, le labbra e la lingua e che perdurano da giorni a settimane, per poi guarire senza lasciare cicatrici nel giro di 1-3 settimane. Queste ulcere necrotiche orali possono presentarsi singolarmente o in gruppo, con una media di 13 manifestazioni all'anno. Ulcere genitali (grandi labbra, scroto, pene) si manifestano nella maggior parte dei pazienti e seguono un decorso parallelo, ma la loro guarigione può essere in cicatrici. Nella maggior parte dei pazienti si hanno manifestazioni cutanee, che comprendono eritema nodoso, lesioni papulo-pustolose, pseudofollicolite e noduli acneiformi. Spesso è presente **patergia cutanea**, che si presenta come una pustola eritematosa sterile che si manifesta dopo 24-48 ore da una puntura di ago. Le **manifestazioni oculari**, comprendenti uveite anteriore o posteriore e vasculite retinica, si riscontrano meno frequentemente nei bambini rispetto agli adulti, ma nella popolazione pediatrica sono più gravi e possono portare alla cecità. L'**artrite** è comune e di solito è acuta, recidivante, asimmetrica, poliarticolare, e a carico delle grosse articolazioni. Il coinvolgimento gastrointestinale è variabile nelle diverse popolazioni ed è più spesso presente in Giappone. Le caratteristiche cliniche comprendono dolori addominali,

dispepsia e ulcerazioni della mucosa intestinale, soprattutto nel tratto ileocecale. Alterazioni del sistema nervoso centrale quali meningoencefalite, paralisi dei nervi cranici e psicosi generalmente si manifestano nel prosieguo della malattia e si associano a prognosi infausta. Febbre, orchite, miosite, pericardite, nefrite, splenomegalia e amiloidosi costituiscono manifestazioni rare. Si associa a un aumento del rischio di tromboflebite e di trombosi dei grandi vasi, comprese la vena cava superiore o inferiore e le vene epatiche (sindrome di Budd-Chiari).

DIAGNOSI

La diagnosi di malattia di Behçet non viene di solito confermata fino a che il paziente non ha raggiunto i 20-30 anni. I criteri dell'International Study Group per la diagnosi della malattia di Behçet comprendono la presenza di afte orali che ricorrono almeno tre volte nel giro di 12 mesi, accompagnata da due dei seguenti sintomi: ulcerazioni genitali ricorrenti, lesioni oculari (uveite anteriore o posteriore o vasculite retinica), lesioni cutanee (eritema nodoso, pseudofollicolite o noduli acneiformi) e positività al test della patergia. Questi criteri hanno il 91% di sensibilità e il 96% di specificità negli adulti. I test di laboratorio non sono diagnostici, sebbene la positività per HLA-B51 supporti la diagnosi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale della malattia di Behçet comprende infezione da virus herpes simplex, malattia infiammatoria intestinale, stomatite aftosa recidivante e aftosi complessa (ulcere aftose orali e genitali recidivanti o ≥ 3 afte orali persistenti). Inoltre, devono essere considerate la sindrome di Stevens-Johnson e la febbre mediterranea familiare (in alcune aree).

TRATTAMENTO

Il trattamento si basa su rapporti aneddotici. Sono stati utilizzati molti farmaci, tra i quali corticosteroidi, colchicina, cloramibucile, azatioprina, ciclosporina e tacrolimus. La colchicina è efficace nella malattia di Behçet e mostra maggiore efficacia nei bambini rispetto agli adulti, specialmente per quanto riguarda ulcere orali, eruzioni cutanee, sintomi articolari e, occasionalmente, anche malattie oculari. La talidomide si è dimostrata un'opzione terapeutica estremamente efficace e utile per il trattamento di gravi ulcere orali, genitali e intestinali che non hanno risposto ad altre terapie. L'efficacia della terapia anti-fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) per casi gravi o intrattabili di malattia di Behçet suggerisce che questi agenti possano svolgere un ruolo nella gestione di questa patologia. L'agente anti-TNF- α più comunemente utilizzato è l'infliximab, soprattutto nei casi pediatrici associati a uveite refrattaria. Nello studio controllato solo con placebo, l'etanercept ha ridotto notevolmente il numero medio di ulcere orali e di lesioni nodulari e papulo-pustolose. L'interferone α -2a è stato utilizzato efficacemente per trattare pazienti adulti affetti da malattia di Behçet. Questa sostanza è efficace e sicura nei bambini con uveite corticosteroidi-dipendente, e consente di ridurre il dosaggio dei corticosteroidi. Il trattamento sintomatico delle ulcere orali può prevedere risciacqui con soluzioni contenenti tetraciclina, anestetici topici e clorexidina gluconato.

COMPLICANZE E PROGNOSI

La malattia di Behçet ha un decorso clinico variabile, fatto di esacerbazioni e remissioni, e le complicanze gravi si manifestano molti anni dopo la diagnosi. L'uveite posteriore può causare cecità. Lesioni gastrointestinali di aspetto simile alle afte orogenitali si riscontrano più comunemente nel tratto ileocecale e raramente causano perforazioni. Le complicanze a carico del sistema nervoso centrale comprendono trombosi del seno venoso e coinvolgimento parenchimale. La mortalità è bassa e di solito è attribuibile a

perforazione intestinale, trombosi o coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Capitolo 156

Sindrome di Sjögren

Abraham Gedalia

La sindrome di Sjögren è una patologia autoimmune infiammatoria cronica caratterizzata da una progressiva infiltrazione di linfociti e plasmacellule delle ghiandole salivari e lacrimali. È rara nei bambini e colpisce prevalentemente le donne di mezza età.

Per il testo completo del capitolo, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Capitolo 157

Sindromi delle febbri periodiche ereditarie

Abraham Gedalia

Le sindromi delle febbri periodiche ereditarie sono un gruppo di **malattie autoinfiammatorie** causate da un difetto congenito del **sistema dell'immunità innata**. Sono caratterizzate da episodi febbrili brevi e ricorrenti, autolimitanti, che si verificano in assenza di infezione o di reazione autoimmune, ad esempio un alto titolo di autoanticorpi o di linfociti T autoreattivi. Il sistema dell'immunità innata fornisce la prima linea di difesa immunologica contro numerosi microbi, e utilizza **recettori di riconoscimento di sequenze molecolari** (*Pattern Recognition Receptors*, PRR) come i **recettori Toll-like** (TLR) per riconoscere un numero limitato di strutture molecolari virali e batteriche ampiamente espresse, note come **pattern molecolari associati ai patogeni** (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP). Questi recettori di riconoscimento del pattern molecolare stimolano l'infiammazione attivando le proteine intracellulari (anche note come sensori intracellulari), che mediano la regolazione del fattore nucleare- κ B (NF- κ B), l'apoptosi cellulare e l'interleuchina-1 β (IL-1 β) attraverso vie di segnalazione comuni a regolazione incrociata. Le mutazioni che avvengono in queste proteine intracellulari determinano un aumento della produzione e secrezione di IL-1 β , dando luogo a segni e sintomi clinici.

Le più comuni sindromi da febbre periodica ereditaria sono la febbre mediterranea familiare (FMF), la sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (*Tumor Necrosis Factor*, TNF) (*Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome*, TRAPS) e la sindrome da iperimmunoglobulinemia D (*HyperImmunoglobulinemia D Syndrome*, HIDS) (Tab. 157.1). Le sindromi periodiche associate a criopirina (*Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) comprendono la sindrome di Muckle-Wells (*Muckle-Wells Syndrome*, MWS), la sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*, FCAS) (anche nota come orticaria familiare da freddo [*Familial Cold Urticaria*, FCU]) e la sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (*Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular*, CINCA) (anche nota come malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale [*Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*, NOMID]). Recentemente sono state aggiunte a questo gruppo una sindrome detta artrite da piogeni, pioderma gangrenoso e acne

Tabella 157.1 SINTESI DEI REPERTI CLINICI ASSOCIATI ALLE FEBBRI PERIODICHE EREDITARIE

MANIFESTAZIONI CLINICHE	FMF	FCAS	MWS	CINCA/NOMID	TRAPS	HIDS
Durata degli attacchi	12-72 ore	Minuti-24 ore	1-3 giorni	Continui	Spesso >7 giorni	3-7 giorni
Manifestazioni cutanee	Eritema erisipeloide	Rash simile a quello dell'orticaria da freddo	Rash simile a quello dell'orticaria	Rash simile a quello dell'orticaria	Rash maculare migrante, sottostante mialgia	Rash maculopapulare non migrante su tronco, arti, orticaria
Manifestazioni addominali	Peritonite, costipazione > diarrea	Nausea	Dolore addominale saltuario	Non comuni	Peritonite, diarrea o costipazione	Forti dolori, vomito, diarrea > costipazione, raramente peritonite
Manifestazioni pleuriche, pericardiche	Frequente pleurite	No	Rare	Rare	Pleurite, pericardite	Rare
Artrite	Monoartrite, occasionalmente protratta al ginocchio o all'anca	Poliartralgia	Poliartralgia, oligoartrite, grosse articolazioni	Eccessiva crescita epifisaria, contratture, artrite intermittente o cronica	Artralgia monoartrite o oligoartrite alle grosse articolazioni	Poliartrite sistemica, artralgia
Manifestazioni oculari	Rare	Congiuntivite	Congiuntivite, episclerite	Congiuntivite uveite, perdita della vista	Congiuntivite, edema periorbitale	Rare
Manifestazioni neurologiche	Cefalea, meningite asettica	Cefalea	Sordità neurosensoriale	Cefalea, sordità, meningite asettica, ritardo mentale	Rare	Cefalea
Sistema linfatico/Milza	Splenomegalia > linfadenopatia	No	Rare	Adenopatia, epatosplenomegalia	Splenomegalia > linfadenopatia	Adenopatia cervicale
Vasculite	Porpora di Henoch-Schönlein, poliarterite nodosa	No	No	Occasionale	Porpora di Henoch-Schönlein, vasculite linfocitaria	Vasculite cutanea, raramente HSP
Amiloidosi	Rischio variabile a seconda dei genotipi <i>MEFV</i> , <i>SAA</i> , dell'anamnesi familiare, del sesso e della compliance alla terapia	Rara	Si presenta in ~25%	Può presentarsi in una quota di pazienti in età adulta	Si presenta in ≈10%	Rara
Proteina	Pirina	Criopirina	Criopirina	Criopirina	Recettore del fattore di necrosi tumorale 1a	Mevalonato chinasi
Ereditarietà	Autosomica recessiva	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica recessiva

CINCA/NOMID, sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare, anche nota come malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale; FCAS, sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo; FMF, febbre mediterranea familiare; HIDS, iperimmunoglobulinemia D con sindrome da febbre periodica; HSP, porpora di Henoch-Schönlein; MWS, sindrome di Muckle-Wells; TRAPS, sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale.

Modificata da Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier/Saunders.

(*Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, and Acne*, PAPA) e la sindrome di Blau (nota anche come granulomatosi giovanile sistemica familiare). L'amiloidosi secondaria (amiloidosi AA) costituisce una complicanza in tutti questi disturbi da febbre periodica, anche se è riferita meno di frequente nella HIDS. La FMF e la HIDS sono malattie autosomiche recessive, mentre la TRAPS, la PAPA e la sindrome di Blau sono patologie autosomiche dominanti. La diagnosi di ciascuna di queste entità dipende dalle caratteristiche cliniche, e prevede una conferma genetica (Tab. 157.1). Un'altra sindrome da febbre periodica è la febbre periodica con stomatite aftosa, faringite e adenite cervicale (*Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis*, PFAPA), anche se tuttora non è chiaro se la PFAPA sia una sindrome autoinfiammatoria (Tab. 157.1). Tra le condizioni non comprese nella categoria delle febbri periodiche e classificate come malattie autoinfiammatorie vi sono il morbo di Crohn, la malattia di Behçet, la sarcoidosi infantile a esordio precoce, l'artrite idiopatica giovanile (AIG) sistemica e l'osteomielite multifocale ricorrente cronica (anche nota come sindrome di Majeeed) (Tab. 157.2).

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

La FMF è un disturbo autosomico recessivo caratterizzato da brevi episodi di febbre acuta e autolimitante e polisierosite che ricorrono a intervalli irregolari e sono associati allo sviluppo di amiloidosi AA (Cap. 158).

Eziologia

Il gene responsabile della FMF è mappato su un breve segmento del braccio corto del cromosoma 16p13.3, è chiamato *MEFV* (*Mediterranean Fever*, febbre mediterranea) ed è un membro della famiglia di geni *RoRet*. È costituito da 10 esoni che esprimono un trascritto di 15 kb che codifica una proteina a 781 aminoacidi nota come **pirina** (da *pyrus*, la parola greca per "febbre"), o **marenostina** (parola latina per "nostro mare"), che è espressa nelle cellule mieloidi. L'esone 10 e l'esone 2 comprendono la maggior parte delle mutazioni associate alla FMF. A oggi, sono state scoperte oltre 70 mutazioni, principalmente mutazioni "missense". Non è chiaro se tutte le mutazioni siano davvero correlate alla malattia. Le cinque mutazioni più comuni (M694V, V726A, M694I, M680I, E148Q) sono presenti in oltre due terzi dei pazienti mediterranei affetti da FMF. Gli aplotipi e le analisi mutazionali mostrano l'esistenza di relazioni ancestrali tra cromosomi portatori che sono rimasti separati per secoli.

Circa il 70% dei pazienti con manifestazioni cliniche della FMF è eterozigote e presenta una delle due mutazioni identificabili dall'analisi genetica. La mutazione missense più comune è la M694V (sostituzione della metionina con la valina al codone 694), che si verifica nel 20-67% dei casi ed è associata a penetranza completa. L'omozigosi per M694V è associata a un aumento della gravità della malattia e a una maggiore incidenza di amiloidosi. Inoltre è associata a un aumento del rischio di esordio in età precoce. La mutazione V726A avviene nel 7-35% dei casi ed è associata a una malattia più

Tabella 157.2 SINDROMI FEBBRILI RICORRENTI O PERIODICHE NEI BAMBINI	
MALATTIE INFETTIVE	
Brucellosi Febbre da morso di ratto Febbre ricorrente	
MALATTIE REUMATICHE	
Artrite idiopatica giovanile (a esordio sistemico) Malattia di Behçet Lupus eritematoso sistemico Policondrite ricorrente Morbo di Crohn	
SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE	
Febbre mediterranea familiare (FMF) Criopirinopatie: Sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS) Sindrome di Muckle-Wells (MWS) Sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA), anche nota come malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale (NOMID) Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS) Iperimmunoglobulinemia D con sindrome da febbre periodica (HIDS)	
EMATOPOIESI CICLICA	
Forma ereditaria Forma acquisita	
CONDIZIONI IDIOPATICHE	
Febbre periodica con stomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA)	

Da Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier/Saunders.

lieve e a un'incidenza inferiore di amiloidosi. La mutazione E148Q è associata a bassa penetranza e a un fenotipo molto lieve. Questi reperti suggeriscono che le differenze di fenotipo possano riflettere mutazioni differenti. Come per altre malattie recessive, è probabile che alcuni pazienti eterozigoti possano mostrare sintomi clinici attenuati, con o senza un aumento dei livelli di reagenti di fase acuta.

Epidemiologia

La FMF si verifica principalmente tra i gruppi etnici di origine mediterranea, in particolare gli ebrei sefarditi, i turchi, gli armeni e gli individui di origine araba. In queste popolazioni, la frequenza dei portatori è stimata fino a 1 ogni 5 soggetti, suggerendo con ciò un vantaggio per i portatori eterozigoti. Greci, ispanici e italiani sono meno colpiti. Oltretutto, esistono casi di FMF tra individui non mediterranei. È presente raramente tra gli ebrei Ashkenazi, i tedeschi e gli anglosassoni.

Patogenesi

L'esatta patogenesi degli episodi acuti di FMF è sconosciuta. Tra un episodio e l'altro, i pazienti affetti da FMF presentano un aumento dei livelli sierici di interferone-γ e della produzione di altre citochine proinfiammatorie, quali TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8, nei leucociti circolanti. La pirina/marenostrina fa parte della superfamiglia del dominio di morte ed è costituita da 4 diversi domini funzionali che interagiscono con altre proteine. Particolarmente interessante è il dominio noto come **dominio pirinico (PYD)**, un dominio N-terminale di 92 aminoacidi condiviso da numerose proteine coinvolte nella regolazione della risposta infiammatoria e dell'apoptosi. La pirina agisce da fattore antinfiammatorio inibendo l'elaborazione della citochina pro-IL-1β alla forma attiva. Normalmente questa inibizione avviene mediante interazioni con un dominio di reclutamento delle caspasi (ASC) e con NF-κB. È stato ipotizzato che normalmente la pirina inibisca il legame di ASC con la caspasi-1 in maniera competitiva. Il dominio C-terminale con la molecola pirinica interagisce con la caspasi-1, causando l'inibizione della produzione di IL-1β. Si ipotizza che la pirina difettosa (o mutata) riscontrata nei pazienti con FMF sia funzionalmente inattiva, consentendo così il legame tra ASC e la caspasi-1. Di conseguenza, avviene la stimolazione dell'elaborazione e secrezione di IL-1β, determinando l'aumento dei livelli di IL-1β responsabili dell'infiammazione incontrollata (Fig. 157.1). Un'altra possibilità, in passato più popolare, si basa sulla scoperta della carenza dell'inibitore di C5a (enzima inattivante) nel liquido peritoneale e sinoviale dei pazienti affetti da FMF. C5a è un frammento di complemento, un'anafilotossina e un potente agente chemiotattico

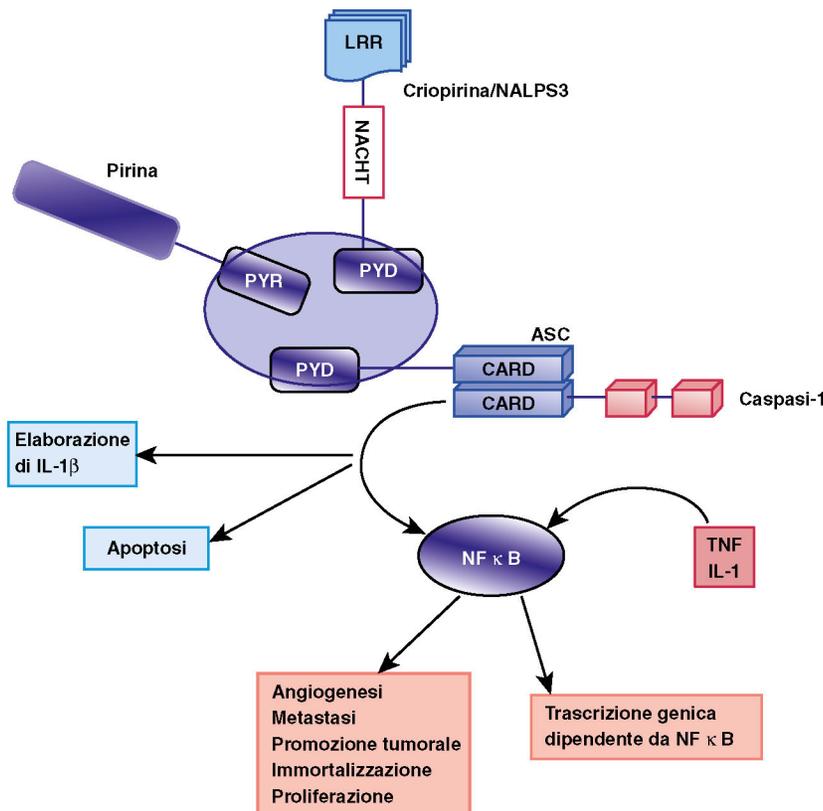


Figura 157.1 Le proteine contenenti il dominio della pirina (PYD) regolano l'infiammazione mediante l'interazione con la apoptotic speck protein (ASC). L'associazione di criopirina e ASC induce la produzione dell'interleuchina-1 (IL-1) attraverso la caspasi-1, mentre la pirina può agire da inibitore. La perdita di funzione a causa di mutazioni nella pirina può portare potenzialmente ad autoinfiammazione, riducendo la capacità inibitoria della pirina. In alternativa, questa via potrebbe essere attivata da mutazioni *gain-of-function* nella criopirina, come riscontrato nei pazienti con sindrome di Muckle-Wells/ orticaria familiare da freddo/ malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale. L'ASC prende parte all'apoptosi e all'attivazione del fattore nucleare-κB (NF-κB), un fattore di trascrizione coinvolto sia nell'innesco sia nella risoluzione della risposta infiammatoria. LRR, ripetizione/i ricca/ricche di leucina; TNF, fattore di necrosi tumorale. (Da Padeh S: Periodic fever syndromes, *Pediatr Clin North Am* 52:577-609, 2005.)

(Cap. 127). Normalmente, l'inibitore di C5a neutralizza le scarse quantità di C5a rilasciate nelle cavità sierose prima di scatenare l'infiammazione conclamata. L'ipotesi è che la carenza dell'inibitore di C5a, conseguente alla disfunzione della pirina/marenostrina nei pazienti affetti da FMF, permetta un ulteriore accumulo di C5a, determinando l'attacco acuto. Una maggiore comprensione delle funzioni della pirina/marenostrina spiegherà in futuro alcuni aspetti della patogenesi della FMF non ancora completamente chiari.

Manifestazioni cliniche

L'esordio delle manifestazioni cliniche avviene prima dei 5 anni di età nel 65% dei casi e prima dei 20 nel 90% dei casi. L'esordio può avvenire addirittura a 6 mesi di età. L'esercizio fisico, lo stress emotivo, le infezioni, il ciclo mestruale e gli interventi chirurgici possono scatenare gli episodi acuti. Il tipico episodio acuto dura 1-4 giorni e comprende febbre e uno o più sintomi di peritonite sterile, che si manifesta con dolori addominali (90%), artrite o artralgia (85%), o pleurite che si manifesta con dolore toracico (20%). Raramente, sono coinvolte anche altre sierose, come il pericardio e la tunica vaginale testicolare (scroto acuto). Alcuni pazienti hanno episodi prolungati e protratti di febbre e mialgia agli arti superiori e inferiori che possono durare fino a 6 settimane. Altre manifestazioni cliniche meno comuni sono un'eruzione simile a erisipela, mialgia, splenomegalia, coinvolgimento scrotale nei ragazzi, coinvolgimento neurologico, porpora di Henoch-Schönlein e ipotiroidismo.

Diagnosi

Il test genetico per il gene della FMF ne conferma la diagnosi, particolarmente importante nelle aree nelle quali la malattia è rara e meno conosciuta ai medici. In alcuni laboratori di genetica clinica è disponibile lo screening genetico mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) e analisi di restrizione. Tuttavia, in genere i laboratori di genetica eseguono lo screening sulle 10-15 mutazioni più comuni, per cui le mutazioni rare non vengono identificate. La diagnosi di FMF si basa quindi ancora sulle manifestazioni cliniche, e i test genetici sono utilizzati per conferma.

Trattamento

Gli attacchi di FMF sono prevenibili con una profilassi a base di colchicina (0,02-0,03 mg/kg/die; al massimo 2 mg/die) suddivisa in 1-2 dosi. In linea generale, la dose iniziale dovrebbe essere di 0,5 mg/die per i bambini di età <5 anni, 1 mg/die per i bambini di 5-10 anni e 1,5 mg/die per quelli di età >10 anni. Il 65% circa dei pazienti ottiene una remissione degli attacchi, il 20-30% un miglioramento con riduzione significativa del numero e della gravità degli episodi e il 5-10% non mostra alcuna risposta. La terapia a base di colchicina riduce la frequenza degli attacchi acuti e riduce anche notevolmente la probabilità che si sviluppino amiloidosi; inoltre, può produrre una parziale regressione dell'amiloidosi esistente. A causa degli effetti collaterali gastrointestinali la scarsa compliance è comune, e può contribuire al fallimento della terapia. Effetti tossici (miopatia acuta e depressione midollare) possono comparire con dosi >0,1 mg/kg, fino a letalità con dosi ≥0,8 mg/kg. Non risulta che la terapia a base di colchicina per la FMF durante la gravidanza possa portare danni alla madre o al feto. L'uso prolungato della colchicina non sembra avere effetti sulla fertilità maschile e femminile, sulla gravidanza, lo sviluppo fetale o quello dopo la nascita. Si è inoltre visto che le terapie biologiche, in particolare l'inibitore di IL-1 anakinra, producono una risposta positiva nei casi di FMF non rispondenti alla colchicina.

Complicanze e prognosi

Nel 30-50% dei bambini non trattati e nel 75% degli adulti affetti da FMF, si sviluppa una forma di amiloidosi renale nella quale l'amiloido deriva da una proteina sierica normale e da una proteina della fase acuta, l'amiloido sierica A (*Serum Amyloid A*, SAA), sfociando in amiloidosi AA. La nefropatia si manifesta come proteinuria che progredisce in sindrome nefrosica e insufficienza renale in un periodo che va da alcuni mesi a diversi anni. Per l'insufficienza renale può

essere necessario il trapianto. L'amiloidosi è comune tra gli ebrei sefarditi e i turchi, mentre è meno comune tra gli armeni. L'omozigosi per M694V è associata a una maggiore gravità della malattia e a una maggiore incidenza di amiloidosi. Risulta che gli armeni che vivono in Armenia abbiano un'incidenza notevolmente più alta di amiloidosi rispetto alle loro controparti in Nord America, suggerendo con ciò che anche i fattori ambientali possano avere un ruolo. Nello sviluppo dell'amiloidosi ha avuto un ruolo chiave il Paese di residenza piuttosto che il genotipo *MEFV*. In genere, la mortalità da FMF deriva dalle complicanze dell'insufficienza renale e dell'amiloidosi, quali infezioni, tromboembolie e uremia. Altre rare complicanze sono contratture articolari, aderenze addominali e difficoltà di socializzazione, sebbene i pazienti siano capaci di praticare attività fisica, seppur con alcune limitazioni dovute alla malattia.

SINDROME DA IPERIMMUNOGLOBULINEMIA D (HIDS)

La HIDS, nota anche come febbre olandese, è una sindrome da febbre periodica ereditaria con modalità di trasmissione autosomica recessiva. Questa condizione è riferita principalmente tra famiglie di origine europea, in particolare olandese e francese, ed è causata da mutazioni nel gene mevalonato chinasi (*MVK*) localizzato sul cromosoma 12 in posizione 12q24. La mevalonato chinasi è un enzima che migliora il metabolismo dell'acido mevalonico, un prodotto intermedio delle vie di sintesi del colesterolo e degli isoprenoidi (Cap. 80). Le cellule provenienti da pazienti con la HIDS contengono ancora un'attività enzimatica residua di *MVK* (1-8%). Un deficit totale di questo enzima causa un disturbo preciso noto come aciduria mevalonica, associata a grave ritardo mentale, atassia, miopatia, cataratta e mancato accrescimento. In questi pazienti l'attività dell'enzima *MVK* è indosabile. Si ipotizza che la scarsità di prodotti finali degli isoprenoidi contribuisca a un aumento della secrezione di IL-1 β , che di conseguenza causa infiammazione conclamata e febbre.

Finora sono state riferite oltre 100 diverse mutazioni nel gene *MVK*. Alcune varianti sono fortemente associate al fenotipo di aciduria mevalonica grave. La mutazione più comune è V377I, probabilmente di origine olandese, associata esclusivamente a un fenotipo lieve. Queste mutazioni sono associate a ridotta attività della mevalonato chinasi nei linfociti, con un aumento dei livelli plasmatici di acido mevalonico, che viene secreto in grandi quantità nelle urine. La maggior parte dei pazienti ha l'esordio entro il primo anno di vita. Tra le manifestazioni ricordiamo brevi episodi ricorrenti di febbre della durata di 3-7 giorni, con dolori addominali spesso accompagnati da diarrea, nausea e vomito. Le altre manifestazioni cliniche comprendono linfadenopatia cervicale, eruzioni cutanee, ulcere aftose, artralgia/poliartrite simmetrica o oligoartralgia/artrite e occasionalmente splenomegalia. In alcuni pazienti gli attacchi possono durare diverse settimane. Durante gli attacchi, sono spesso presenti leucocitosi e aumento dei livelli sierici delle proteine della fase acuta e citochine proinfiammatorie.

La diagnosi di HIDS è complessa, e può essere ritardata fino a 10 anni dall'insorgenza dei sintomi. Il reperto di valori sierici aumentati di immunoglobulina (Ig) D (>100 mU/mL) è presente in circa l'80% dei pazienti e supporta fortemente la diagnosi di HIDS, ma non è diagnostico. In particolare, i livelli di IgD possono essere elevati in altre malattie autoinfiammatorie. I sintomi della HIDS possono persistere per anni, ma col tempo tendono a diventare meno evidenti. A differenza dei pazienti affetti da FMF o TRAPS, l'incidenza di amiloidosi AA nei pazienti con HIDS è molto bassa (secondo uno studio internazionale, 3 su 103). La bassa suscettibilità all'amiloidosi nella HIDS non è ancora chiara. Altre rare complicanze comprendono contratture articolari e aderenze addominali. Non esiste una terapia nota per questa condizione, sebbene il trattamento a base di glucocorticoidi possa associarsi a un miglioramento notevole o parziale. Gli antagonisti del recettore di IL-1 (anakinra) e di TNF- α (etanercept) sono risultati efficaci nella casistica dei pazienti affetti da HIDS. Uno studio sulla simvastatina ha dimostrato effetti clinici benefici in 5 su 6 pazienti con HIDS. Il trapianto di midollo osseo è risultato efficace in un paziente, a quanto pubblicato.

SINDROME PERIODICA ASSOCIATA AL RECIETTORE DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE

La TRAPS è una sindrome da febbre periodica autosomica dominante causata da una mutazione del gene della superfamiglia 1A dei recettori solubili del TNF, *TNFRSF1A*. In passato questa sindrome era nota con altri nomi, tra i quali **febbre iberniana familiare, febbre periodica familiare e febbre ricorrente autosomica dominante**. La TRAPS è una malattia rara riferita inizialmente in alcune famiglie di origine irlandese e scozzese, sebbene possano essere colpiti anche altri gruppi etnici, tra i quali afroamericani, giapponesi, portoricani e finlandesi. Il gene *TNFRSF1A* si trova sul cromosoma 12 in posizione 12p13 e codifica la proteina del recettore per il TNF tipo 1A (TNFR1). Nella TRAPS, una mutazione nel

gene *TNFRSF1A* determina un difetto nella molecola TNFR1 sulla superficie cellulare che non è in grado di neutralizzare TNF- α . Sono state riferite oltre 50 diverse mutazioni in *TNFRSF1A* associate alla malattia. Le correlazioni fenotipo-genotipo hanno dimostrato che le mutazioni dei residui di cisteina hanno una penetranza più elevata e sono associate a un decorso della malattia grave e a un aumento del rischio di amiloidosi AA secondaria.

I pazienti affetti da TRAPS, in genere, soffrono di brevi episodi febbrili intermittenti, della durata tipica di 4-6 giorni, associati a forti dolori addominali, nausea e vomito. Nei pazienti con TRAPS, oligoartrite, mialgia, eruzioni cutanee, congiuntivite ed edema periorbitale unilaterale sono universalmente presenti (Fig. 157.2). Le artralgie sono meno comuni. Gli attacchi acuti di TRAPS sono leggermente più lunghi degli episodi di FMF e possono durare fino



Figura 157.2 Manifestazioni cutanee della sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale; A. Fianco destro di un paziente con la mutazione T50M; B. Eruzione serpiginosa che ha colpito volto, collo, tronco e arti superiori di un bambino con la mutazione C30S; C. Chiazze eritemato-maculari con formazione di croste sulla superficie flessoria del braccio destro di un paziente con la mutazione T50M.

a tre settimane. L'amiloidosi AA si sviluppa in una percentuale di pazienti affetti da TRAPS che raggiunge il 25%, a seconda della specifica mutazione genica e della durata degli attacchi. L'amiloidosi può coinvolgere vari organi, ma colpisce in genere reni e fegato, portando a insufficienza renale e/o epatica. Può esservi un aumento delle propteine della fase acuta, e il reperto più specifico è costituito da livelli sierici bassi del recettore solubile del TNF di tipo 1A e dall'aumento dei livelli sierici di TNF.

La colchicina non ha effetti sugli attacchi acuti o sullo sviluppo di amiloidosi nei pazienti con TRAPS. Il prednisone (1 mg/kg; dose massima 20 mg) può essere utile e attenuare la lunghezza e gravità degli attacchi. Benché l'uso di etanercept sembri promettente e possa risolvere l'amiloidosi AA, non tutti i pazienti rispondono a questo agente. Inoltre, l'antagonista del recettore di IL-1 (anakinra) ha dimostrato la sua efficacia in un caso di TRAPS.

SINDROME DI MUCKLE-WELLS, SINDROME AUTOINFIAMMATORIA FAMILIARE DA FREDDO E SINDROME CRONICA INFANTILE NEUROLOGICA CUTANEA ARTICOLARE

Le tre entità cliniche separate NWS, FCAS e sindrome CINCA, anche note come sindromi periodiche associate a criopirina, sono disturbi autosomici dominanti. Esse rappresentano uno spettro clinico che va da sintomi lievi nella FCAS a sintomi gravi nella sindrome CINCA. Queste tre entità sono associate a mutazioni nel gene della sindrome antinfiammatoria indotta da freddo, *CIAS1*, che si trova sul cromosoma 1 in posizione 1q44. Il gene *CIAS1* codifica la proteina **criopirina**, che possiede omologie in diverse regioni (Fig. 157.1). Il termine *criopirina* è stato scelto per la sua associazione con l'orticaria da freddo. Sono state descritte circa 50 mutazioni nel gene *CIAS1*, aventi effetti diversi sull'espressione della criopirina. Come la pirina, la criopirina è espressa nei leucociti polimorfonucleati e nei monociti e attiva una proteina adattatrice nota come ASC. Come per la FMF, le mutazioni nella criopirina portano a un aumento della produzione di IL-1 β (un comune meccanismo sottostante), che provoca poi queste varie patologie. Tutte le tre entità sono caratterizzate da attacchi febbrili periodici con eruzione orticarioide. L'eruzione cutanea si differenzia dall'orticaria classica sulla base dei reperti istopatologici, che comprendono infiltrati perivascolari di leucociti polimorfonucleati piuttosto che mastociti. Tra le altre caratteristiche vi sono artralgie e artrite, coinvolgimento oculare e lo sviluppo di amiloidosi AA. Nella FCAS, gli attacchi autoinfiammatori cominciano entro 8 ore dall'esposizione generalizzata al freddo. Tipicamente, l'esposizione localizzata al freddo non scatena gli episodi. I sintomi articolari sono costituiti da poliartralgie (a carico di mani, ginocchia e caviglie) in oltre il 90% dei pazienti. Sia la MWS sia la CINCA sono tipicamente associate a una progressiva sordità neurosensoriale, coinvolgimento del nervo ottico e meningite asettica cronica. La sindrome CINCA è un'entità più grave, che ha in genere esordio neonatale ed è associata a caratteristiche dismorfiche, rash, malattia neurologica con ritardo mentale e artropatia degenerativa, in particolare a carico delle ginocchia, che può portare a gravi malformazioni e disabilità (Fig. 157.3). Per queste condizioni non esiste una terapia codificata, ma il trattamento a base di colchicina, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e glucocorticoidi può dare un po' di sollievo. Sono state riferite risposte notevoli all'anakinra (antagonista del recettore di IL-1) in 3 membri di una stessa famiglia affetti da MWS e in 18 pazienti con sindrome CINCA. L'anakinra sembra migliorare i deficit visivi e uditivi e, in alcuni casi, induce un miglioramento dell'amiloidosi entro 6 mesi dall'inizio del trattamento. La terapia a base di rilonacept, un legante per l'IL-1 somministrata mediante iniezioni sottocutanee settimanali, può ridurre notevolmente i sintomi e i marcatori dell'infiammazione. Inoltre, canakinumab, un anticorpo monoclonale anti-interleuchina-1 β , si è dimostrato efficace nelle sindromi febbrili periodiche associate a criopirina.

La carenza dell'antagonista del recettore dell'interleuchina-1 produce una sindrome autoinfiammatoria caratterizzata da infiammazione e da rash pustoloso, osteomielite multifocale sterile, slargamento



Figura 157.3 Bambina di 3 anni con malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale (NOMID)/sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA). Si notino le mani molto deformate, il rash, le bozze frontali e la megalocefalia. (Da Padeh S: Periodic fever syndromes, *Pediatr Clin North Am* 52:577-560, 2005.)

delle coste, sollevamento del periostio, osteopenia ed esordio prima dell'anno di età. Il trattamento di scelta è a base di anakinra.

ARTRITE PIOGENICA, PIODERMA GANGRENOSO E ACNE E SINDROME DI BLAU

La maggiore comprensione delle funzioni della pirina, in particolare le interazioni esistenti con altre proteine, ha portato alla scoperta di altre due entità, la sindrome PAPA e quella di Blau. La sindrome PAPA è un disturbo autosomico dominante con mutazioni nel gene che codifica la proteina di interazione con la proteina adattatrice prolina serina treonina fosfatasi (PSTPIP1), che si trova sul cromosoma 15 in posizione 15q24. Il pioderma gangrenoso e l'acne cistica grave associati alle ulcere cutanee sono in genere presenti agli arti e sono scatenati da traumi. In genere, l'artrite è sterile e il liquido sinoviale è ricco di neutrofilii. La **sindrome di Blau** è un raro disturbo autosomico dominante che si manifesta con un esordio precoce di artrite granulomatosa, uveite, rash e contratture in flessione alle dita, associati a mutazioni nel gene che codifica CARD15 (proteina del dominio 15 di reclutamento delle caspasi), anche nota come NOD2 (proteina del dominio di oligomerizzazione 2 legante i nucleotidi), che si trova sul cromosoma 16 in posizione 16q12. Sebbene nelle sindromi PAPA e di Blau la febbre non costituisca un sintomo importante, queste rare condizioni fanno anch'esse parte della famiglia delle sindromi da febbre periodica.

FEBBRE PERIODICA CON STOMATITE AFTOSA, FARINGITE E ADENITE

Un'altra sindrome da febbre periodica distinta, la PFAPA, anche nota come **sindrome di Marshall**, si manifesta con episodi di febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite. La PFAPA si verifica sporadicamente e non ha preferenze per una etnia. I sintomi cominciano

intorno ai 2-5 anni di età e comprendono febbre ricorrente, malessere, tonsillite essudativa con tampone faringeo negativo, linfadenopatia cervicale, afte orali e, meno di frequente, cefalea, dolori addominali e artralgia. Gli episodi durano 4-6 giorni, indipendentemente dal trattamento a base di antipiretici o antibiotici, e si verificano con una frequenza di 8-12 episodi all'anno. I reperti obiettivi durante gli episodi possono comprendere lieve epatosplenomegalia, lieve leucocitosi e aumento delle proteine della fase acuta. Con il tempo diminuiscono sia la frequenza sia l'intensità degli episodi.

L'eziologia e la patogenesi della FPAPA rimangono sconosciute. Non è chiaro se la sindrome costituisca un'entità di disregolazione delle difese anti-infettive o dell'immunità su base genetica. L'esperienza clinica suggerisce che i FANS e gli antipiretici come l'acetaminofene non siano efficaci nel controllare le manifestazioni cliniche della PFAPA. La maggior parte dei pazienti mostra una risposta pronta a una singola dose di prednisone (1-2 mg/kg) o betametazone (0,3 mg/kg), con una rapida risoluzione dei sintomi entro 24 ore. Inoltre, la cimetidina suddivisa in 3-4 dosi da 20-40 mg/kg/die è risultata efficace nell'indurre una remissione prolungata dopo 6 mesi di terapia. È stata anche riferita la completa risoluzione dopo tonsillectomia in alcuni, anche se non tutti i pazienti con questa sindrome. I bambini colpiti crescono normalmente e hanno una guarigione spontanea entro 4-8 anni senza sequele a lungo termine. Un paziente colpito da FPAPA ha manifestato la TRAPS all'età di 22 anni.



BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

Capitolo 158 Amiloidosi

Abraham Gedalia

L'amiloidosi comprende un gruppo di malattie caratterizzate dalla deposizione extracellulare di proteine amiloidi fibrillari insolubili in vari tessuti corporei.



Per il testo completo del capitolo, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

Capitolo 159 Sarcoidosi

Eveline Y. Wu e Esi Morgan DeWitt

La sarcoidosi è una rara malattia granulomatosa multisistemica di eziologia sconosciuta. Il nome deriva da un termine greco che significa "come carne", con riferimento alle lesioni cutanee caratteristiche. Sembra che tra i bambini affetti da sarcoidosi vi siano due quadri clinici distinti della malattia. Nei bambini più grandi le caratteristiche cliniche sono simili a quelle degli adulti, con coinvolgimento polmonare frequente e linfadenopatia. Al contrario, la sarcoidosi a esordio precoce che si manifesta nei bambini <4 anni di età è caratterizzata dalla triade di eruzione cutanea, uveite e artrite.

EZIOLOGIA

L'eziologia della sarcoidosi rimane oscura, anche se probabilmente è il risultato dell'esposizione di un individuo geneticamente suscettibile a uno o più antigeni non identificati. Questa esposizione

avvia una risposta immunitaria esagerata che finisce per portare alla formazione di granulomi. Il complesso maggiore di istocompatibilità umano, localizzato sul cromosoma 6, e specifici alleli HLA di classe I e II sono associati con il fenotipo della malattia. Anche i polimorfismi genetici che coinvolgono varie citochine e chemochine possono avere un ruolo nello sviluppo della sarcoidosi. Il clustering familiare supporta il contributo di fattori genetici alla suscettibilità alla sarcoidosi. Anche le esposizioni ambientali e occupazionali sono associate al rischio di contrarre la malattia. Esistono associazioni positive tra sarcoidosi e impiego in agricoltura, esposizione occupazionale a insetticidi e ambienti in cui sono presenti muffe tipicamente associati a bioaerosol microbici.

Una forma familiare autosomica dominante della malattia caratterizzata da un coinvolgimento cutaneo, oculare e articolare a esordio precoce è descritta come **sindrome di Blau**. In membri della famiglia colpiti sono state trovate mutazioni nel gene *CARD15/NOD2* sul cromosoma 16, che sembrano associate allo sviluppo della sarcoidosi. Mutazioni genetiche simili sono state riscontrate anche in individui affetti da sarcoidosi a esordio precoce (rash, uveite, artrite) ma senza un'anamnesi familiare per la malattia, suggerendo che questa malattia non familiare e la sindrome di Blau siano geneticamente e fenotipicamente identiche (Cap. 157).

EPIDEMIOLOGIA

La sarcoidosi è rara nell'infanzia, per cui l'incidenza e la prevalenza sono difficili da determinare. In Danimarca, un registro nazionale dei pazienti affetti da sarcoidosi infantile ha stimato che l'incidenza annuale sia pari a 0,22-0,27/100.000 bambini. L'incidenza aumenta con l'età, e il picco dell'esordio si ha nel periodo 20-39 anni. L'età più comune dei casi infantili documentati è 13-15 anni. L'incidenza annuale è di circa 11/100.000 americani bianchi adulti, ed è di circa tre volte superiore negli afroamericani. Non emerge alcuna evidente predominanza di genere. Negli USA, la maggior parte dei casi di sarcoidosi infantile è diagnosticata negli Stati sud-orientali e centro-meridionali.

PATOLOGIA E PATOGENESI

Le **lesioni granulomatose, epitelioidi non caseose** costituiscono la caratteristica principale della sarcoidosi. I macrofagi attivati, le cellule epitelioidi e le cellule giganti multinucleate, nonché i linfociti T CD4⁺, si accumulano e si raggruppano fittamente nel centro del granuloma. L'agente causale che scatena il processo infiammatorio è sconosciuto. La periferia del granuloma contiene un infiltrato disordinato di monociti, linfociti T CD4⁺ e CD8⁺ e fibroblasti. L'interazione tra i macrofagi e i linfociti T CD4⁺ è importante per la formazione e il mantenimento del granuloma. I macrofagi attivati secernono elevate quantità di fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) e di altri mediatori proinfiammatori. I linfociti T CD4⁺ si differenziano in linfociti T helper di tipo 1 e rilasciano interleuchina-2 (IL-2) e interferone- γ (IFN- γ), promuovendo così la proliferazione dei linfociti. I granulomi possono guarire o risolversi con la preservazione completa del parenchima. Nel 20% circa delle lesioni, i fibroblasti alla periferia proliferano e producono tessuto fibrotico cicatriziale, determinando una disfunzione d'organo significativa e irreversibile.

Il macrofago del granuloma della sarcoidosi è in grado di produrre e secernere 1,25-(OH)₂-vitamina D o calcitriolo, una forma attiva di vitamina D prodotta tipicamente nei reni. Le funzioni naturali di questo ormone sono di aumentare l'assorbimento intestinale di calcio e il riassorbimento osseo e di diminuire l'escrezione renale di calcio e fosfato. Nei pazienti affetti da sarcoidosi un eccesso di vitamina D può determinare ipercalcemia e ipercalcemia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La sarcoidosi è una malattia multisistemica, e le lesioni granulomatose possono formarsi in qualunque organo. Le manifestazioni cliniche dipendono dall'entità e dal grado di infiammazione