

Malattie Reumatiche in età pediatrica



A.P.M.A.R.
Associazione Persone con Malattie Reumatiche
Onlus - Ente di Volontariato

www.apmar.it

Malattie Reumatiche in età pediatrica

I PARTE

**ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG)
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)**

MALATTIE REUMATICHE IN ETA' PEDIATRICA

Le malattie reumatiche sono patologie spesso rare, caratterizzate da processi infiammatori che possono interessare vari parti dell'organismo: articolazioni, organi ed apparati interni. Spesso la malattia ha un decorso prolungato nel tempo e le cure devono protrarsi per molti anni associandosi in alcune di esse ad importante alterazione della qualità di vita e riducendo in diversi casi il grado di autosufficienza.

Per tanto è facile comprendere come tali patologie possano essere ancora più invalidanti quando colpiscono un bambino, in cui l'aspettativa di vita è più lunga di un adulto e in cui la presenza di una patologia cronica determina un totale coinvolgimento familiare. Quindi si tratta di patologie con grande impatto sociale, soprattutto in età pediatrica.

Le malattie reumatiche sono patologie autoimmuni, in cui gli anticorpi normalmente prodotti dal nostro organismo contro le infezioni attaccano le proprie cellule e tessuti, producendo un processo di infiammazione cronica.

Molte di queste malattie sono curabili con la corretta terapia, ma a tutt'oggi non è possibile ottenere la guarigione completa in molte di esse, che nei casi più aggressivi portano anche a grave invalidità futura o addirittura a morte.

Ecco il ruolo della ricerca in questo campo che va sempre coltivata e intensificata per cercare di migliorare l'efficacia del trattamento, cercando di prevenire il più possibile le complicanze che tali malattie comportano e l'invalidità futura.

La terapia delle patologie reumatiche ha avuto un enorme sviluppo negli ultimi 10 anni con l'avvento dei farmaci biologici ed è probabile che nel prossimo futuro saranno disponibili nuovi e più efficaci farmaci.

Grande attenzione deve anche essere data all'impatto psicologico della malattia sul bambino e sulla sua famiglia. Una malattia cronica reumatica può essere una sfida difficile per tutta la famiglia e ovviamente più è grave la malattia più difficile sarà affrontarla. Senza l'appoggio dei genitori sarà molto più difficile per il bambino affrontare adeguatamente la sua malattia. I genitori possono sviluppare un forte attaccamento verso il bambino malato e diventano iperprotettivi nel tentativo di prevenire possibili problemi. Un atteggiamento positivo da parte dei genitori che sostengono ed incoraggiano il bambino ad essere il più possibile indipendente nonostante la malattia, sarà estremamente prezioso.

Questo atteggiamento aiuterà il bambino a superare le difficoltà legate alla malattia, ad affrontare con successo le relazioni con i coetanei ed a sviluppare una personalità indipendente ed equilibrata. Se necessario, l'equipe di medici pediatri reumatologi deve offrire alla famiglia un supporto psicologico.

ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

L'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) è una forma di artrite cronica, la cui causa è sconosciuta e patogenesi autoimmune, che colpisce bambini e adolescenti di età inferiore a 16 anni con una durata superiore alle 6 settimane (Criteri ILAR, 1997).

E' idiopatica perché la causa precisa è sconosciuta. L'artrite cronica è ritenuta la conseguenza di una risposta anomala del nostro sistema immunitario contro un agente esterno (infezione, trauma, stress, ecc..) che in soggetti predisposti, innesca una reazione dell'organismo con produzione di sostanze (anticorpi, citochine, ecc..) che normalmente devono aggredire l'agente esterno, ma che in questi casi colpisce le stesse articolazioni (ecco perché autoimmune), determinando un'infiammazione cronica a carico della membrana sinoviale delle articolazioni, con conseguente gonfiore, dolore, rigidità degli arti. Tale processo infiammatorio, può persistere per mesi o anni, determinando danni ai tessuti, alla cartilagine, all'osso stesso. Si tratta di una malattia meno rara di quanto comunemente si pensi: si calcola che l'incidenza annua di circa 80-90 bambini su 100.000. L'AIG non è una malattia ereditaria poiché non può essere trasmessa al bambino direttamente dai genitori. La comunità scientifica è d'accordo nel definire questa malattia come multi-fattoriale, ovvero come il risultato della combinazione di diversi fattori, quali la predisposizione genetica e l'esposizione a fattori ambientali (probabilmente infezioni).

L'artrite idiopatica giovanile si può presentare in diverse forme(2):

CLASSIFICAZIONE ILAR 1997	
Artrite Oligoarticolare	27-56%
Artrite Poliarticolare, fattore reumatoide negativo	11-28 %
Artrite Poliarticolare, fattore reumatoide positivo	2-7 %
Artrite Sistemica o Morbo di Still	4-17%
Artrite Psoriasica	2-11 %
Artrite correlata all'entesite (SEA)	3-11 %
Altre artriti (indifferenziate)	2-11%

Artrite Oligoarticolare

E' la più frequente; interessa al massimo 4 articolazioni e quasi sempre "grandi articolazioni" come ginocchia, caviglia, gomiti e polsi. E' stato notato che questa forma di artrite nelle bambine sotto i 5 anni di età con ANA positivi, può associarsi nel 10-30% ad uveite con infiammazione recidivante e cronica della camera anteriore dell'occhio. Per questo motivo tutti i bambini con Artrite Idiopatica Giovanile eseguono periodicamente dei controlli oculistici con "lampada a fessura".



Artrite Attiva ad entrambe le ginocchia in bambina con AIG oligoarticolare, ANA positivi.



Artrite Attiva della caviglia sinistra in bambina con AIG oligoarticolare, ANA negativi.

Artrite Poliarticolare

Sono colpite più di 4 articolazioni fin dalla diagnosi e in genere anche le piccole articolazioni delle mani o dei piedi. Importante da punto di vista classificativo l'esecuzione del Fattore reumatoide (FR). Le poliarticolari FR negativo sono le artriti più frequenti dopo le oligoarticolari e hanno una prognosi migliore delle forme con FR positivo che sono più aggressive e simulano l'Artrite Reumatoide dell'adulto. Fortunatamente questo tipo costituisce solo il 2-7% di tutte le artriti.



Artrite delle Interfalangee prossimale in bambina con AIG poliarticolare, FR negativo.

Artrite Sistemica (Morbo di Still)

in questi bambini prevalgono le manifestazioni di un'inflammazione generalizzata (malessere, febbre elevata di tipo intermittente, rash a salmone, epato-splenomegalia e linfadenomegalia). In questa forma, l'artrite può mancare o comparire più tardi, anche dopo settimane o mesi di malattia. L'esordio è davvero molto insidioso e in rari casi può complicare con una Sindrome di attivazione Macrofagica (MAS), potenzialmente fatale con insufficienza epatica e multi-organo.



Rash orticarioid color salmone in corso di febbre, in bambino affetto da AIG Sistemica

Artrite correlata all'entesite

Presenza di Artrite ed Entesite (dolorabilità all'inserzione di un tendine, legamento, capsula articolare o fascia all'osso) oppure artrite o entesite e almeno 2 dei seguenti segni: dolore sacroiliache e/o dolore infiammatorio al rachide, presenza HLA B27, storia familiare in almeno un parente di 1° o 2°, grado di malattia associata al B27, uveite anteriore con dolore, rosso-ore, fotofobia, esordio in un maschio > 6 anni

Artrite Psoriasica

Presenza di artrite e psoriasi oppure di artrite e 2 dei seguenti segni: alterazioni ungueale, dattilite o parente di I grado con psoriasi. E' un artrite asimmetrica, che predilige le femmine, con interessamento delle guaine dei tendini flessori.



Tumefazione della caviglia ed entese dell'achilleo in bambino affetto da Artropatia Psoriasica.

DIAGNOSI

La Diagnosi è clinica, la presenza di tumefazione, calor e limitazione funzionale a carico di una o più articolazioni con presenza di rigidità mattutina. Non esiste alcun esame che indichi con sicurezza la diagnosi. Gli esami radiologici (ecografia, Rx, RMN) non sono così importanti alla diagnosi, ma piuttosto durante il corso della malattia per valutare l'evoluzione e le possibili complicanze a carico dell'osso.

CAMPANELLI D'ALLARME	
SINTOMI	Artrite persistente ad una o più articolazioni, per più di 6 settimane in bambini o ragazzi sotto i 16 anni, dopo avere escluso le possibili cause di Artrite.
ANALISI DI ROUTINE	Elevazione degli indici di infiammazione (VES e PCR) che però sono spesso normali nelle forme con poche articolazioni (pauciarticolare).
ANALISI IMMUNOLOGICHE	ANA elevati (non esprimono una prognosi, ma sono classificativi).

TERAPIA

I farmaci antinfiammatori (FANS) di cui oggi disponiamo consentono di alleviare il dolore. In alcuni selezionati casi, soprattutto nelle forme poliarticolari e sistemiche, viene utilizzata una terapia con cortisone per brevi periodi. Quando l'artrite colpisce una sola articolazione, una ottima opzione terapeutica è l'infiltrazione locale con cortisone a lungo rilascio. Il farmaco iniettato localmente agisce proprio nella sede di infiammazione, viene assorbito in circolo molto poco per cui i suoi effetti sull'organismo sono praticamente nulli e in tal modo viene ridotto notevolmente l'uso di altri farmaci per bocca.

In tante situazioni bisogna poi ricorrere ai farmaci di fondo immunomodulanti, cosiddetti perché modulano la reazione autoimmune a carico delle articolazioni. Il farmaco di fondo più utilizzato è oggi il Methotrexate (MTX). Si somministra per via orale o intramuscolare una volta alla settimana ed è praticamente privo di effetti collaterali importanti; può provocare in alcuni bambini saltuariamente nausea ed è possibile un transitorio aumento delle transaminasi (che comunque si normalizzano rapidamente riducendo la dose). La somministrazione di acido folico il giorno seguente al methotrexate riduce sensibilmente questi problemi. In caso di mancata risposta al MTX, vengono ormai ampiamente utilizzati i Farmaci Biologici: Si tratta di molecole prodotte in laboratorio con metodiche di ingegneria molecolare ("bio-tecnologici") in grado di combinarsi e quindi di inattivare l'azione delle sostanze infiammatorie che sono messe in circolo durante la malattia (TNF -tumor necrosis factor- oppure IL1). Si somministrano per via iniettiva (sottocutanea o endovenosa), sono ben tollerati e rappresentano una terapia molto importante per quei bambini che non riescono a trarre sufficienti benefici dalle terapie iniziali. Un ruolo molto importante riveste poi la fisioterapia, che serve a mantenere o ricostituire il tono muscolare e la funzionalità delle articolazioni. Nell'artrite idiopatica giovanile il dolore e la limitazione dei movimenti rendono difficile la qualità di vita di questi bambini durante la fase acuta e le ripetute infiammazioni articolari possono danneggiare irrimediabilmente le articolazioni determinando una invalidità futura con alti costi non solo personali ma anche sociali.

Durata ed evoluzione (prognosi) della malattia

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

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

La prognosi dell'artrite dipende dalla sua gravità, dalla forma clinica di AIG, dalla precocità ed adeguatezza del trattamento. La prognosi è notevolmente migliorata grazie ai progressi fatti in campo farmacologico in questi ultimi 12 anni.

L'AIG oligoarticolare ha spesso una buona prognosi articolare quando la malattia rimane limitata a poche articolazioni. I pazienti nei quali la malattia articolare si estende fino a raggiungere diverse articolazioni, hanno una prognosi che è più simile a quella dei pazienti con AIG poliarticolare FR negativa.

L'AIG poliarticolare FR negativa è complessa sia nelle manifestazioni cliniche che nella prognosi. La prognosi in generale comunque è migliore dell'AIG poliarticolare FR positiva; solo circa un quarto dei pazienti sviluppa danni articolari.

L'AIG poliarticolare FR positiva ha più spesso un decorso articolare progressivo che può portare ad una grave danno delle articolazioni.

L'AIG sistemica ha una prognosi variabile. Circa la metà dei pazienti ha pochi segni di artrite e la malattia è caratterizzata principalmente da periodiche riaccensioni dei segni sistemici, la prognosi finale è spesso buona, visto che generalmente si ha una remissione spontanea. Nell'altra metà dei pazienti la malattia è caratterizzata da una artrite persistente mentre i segni sistemici tendono a scomparire con gli anni; un grave danno articolare si può sviluppare in questo gruppo di pazienti. Infine per una piccola minoranza di questo secondo gruppo di pazienti i sintomi sistemici persistono insieme al coinvolgimento articolare; questi pazienti hanno la peggior prognosi e possono sviluppare la amiloidosi (accumulo di una sostanza chiamata amiloide in vari organi quali ad esempio il rene) una grave complicanza che richiede una massiccia terapia immunosoppressiva.

L'AIG psoriasica ha un decorso simile alla AIG oligoarticolare ma che tende maggiormente a divenire poliarticolare nel tempo. Anche **l'AIG associata ad entesopatia** ha una prognosi variabile. In alcuni pazienti la malattia recede mentre in altri progredisce e può coinvolgere le articolazioni sacroiliache. Ad oggi non sono ancora disponibili, durante le prime fasi della malattia, esami clinici o di laboratorio affidabili che possano prevedere quali pazienti avranno la peggior prognosi.

Aspetti della vita quotidiana

Sport: La pratica di uno sport è un aspetto essenziale nella vita quotidiana di un bambino normale. Uno degli scopi principali della terapia dell'AIG è di permettere al bambino di condurre una vita il più normale possibile, senza considerarsi diverso dai suoi coetanei. La tendenza generale è di



lasciare che i pazienti pratichino lo sport che desiderano confidando che si fermino in caso di dolore articolare. Sebbene lo stress meccanico non sia benefico per una articolazione infiammata, il piccolo danno che può insorgere è minore del danno psicologico dovuto alla proibizione di praticare lo sport con gli amici a causa della malattia. Questa scelta fa parte di un'attitudine più generale che incoraggia psicologicamente il bambino all'autonomia e alla capacità di confrontarsi personalmente con i limiti imposti dalla malattia.

A prescindere da queste considerazioni è meglio favorire sport nei quali lo stress meccanico alle articolazioni sia assente o minimo quali il nuoto o il ciclismo.

Scuola: È estremamente importante che il bambino frequenti regolarmente la scuola. Vi sono alcuni fattori legati alla malattia che possono ostacolare la frequenza a scuola quali la difficoltà a camminare, la minor resistenza alla fatica, il dolore e la rigidità. Bisogna quindi spiegare agli insegnanti le necessità del bambino: banchi adeguati, movimenti regolari e periodici durante le ore di lezione per evitare la rigidità articolare, possibile difficoltà nella scrittura. I pazienti, quando possibile, dovrebbero partecipare alle lezioni di ginnastica.

La scuola per un bambino è ciò che il lavoro è per un adulto, un posto dove impara a diventare una persona autonoma, produttiva ed indipendente. I genitori e gli insegnanti devono impegnarsi il più possibile perché i bambini malati partecipino alle attività scolastiche in modo normale, per raggiungere buoni risultati ma anche una buona capacità di comunicazione con coetanei ed adulti, e per riuscire ad essere apprezzati ed accettati dagli amici.

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

Uveite (o iridociclite) cronica

Come per l'artrite, l'infiammazione oculare è causata da una risposta anomala del sistema immunitario a livello dell'occhio (autoimmune). I meccanismi precisi sono comunque sconosciuti. Questa complicità interessa, come già detto principalmente i pazienti più giovani colpiti da

forme oligoarticolari positive agli anticorpi-antinucleo (ANA).

E' importante comunque ricordare che l'artrite e l'uveite (o iridociclite) possono avere un decorso indipendente per cui i periodici esami con la lampada a fessura devono continuare anche se l'artrite è in fase di remissione (assenza di artrite). Il decorso dell'iridociclite è caratterizzato da riaccensioni periodiche indipendenti da quelle dell'artrite. L'uveite solitamente segue l'insorgere dell'artrite o può comparire contemporaneamente, più raramente precede l'artrite. Sicuramente quest'ultimo è il caso più difficile; infatti dal momento che la malattia è asintomatica in questi pazienti l'iridociclite non è diagnosticata precocemente.

L'esame dell'occhio (esame con la lampada a fessura):

Nei pazienti con AIG all'esordio (soprattutto se co poche articolazioni e ANA positivi) l'esame con lampada a fessura deve essere eseguito almeno ogni tre mesi. Coloro che hanno sviluppato l'uveite dovrebbero effettuare molti più controlli, la frequenza dei quali dipende dalla gravità del coinvolgimento oculare. Il rischio di sviluppare l'iridociclite diminuisce nel tempo; in ogni caso l'iridociclite può svilupparsi anche molti anni dopo l'insorgere dell'artrite. È quindi prudente controllare gli occhi per molti anni anche se l'artrite è in remissione. L'uveite acuta, che può insorgere in pazienti con artrite ed entesite, è sintomatica (occhi arrossati, dolore e fotofobia), quindi per effettuare una diagnosi precoce non sono necessari esami periodici con lampada a fessura.

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

Bibliografia:

- 1) Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley. *Textbook of Pediatric Rheumatology* (6° Edition). Chapter 13-20.
- 2) Ravelli A. and Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet* 2007 Mar 3;369(9563):767-78.
- 3) Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet* 2011 Jun 18;377(9783):2138-49.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune che può colpire diversi organi del corpo, in particolare la cute, le articolazioni, il sangue ed i reni.

Il nome lupus eritematoso sistemico risale all'inizio del XX secolo e si riferisce al caratteristico rash (lesione/eritema della cute) a forma di farfalla riscontrata sul viso di molti pazienti con LES, che ricordava i segni bianchi presenti sul muso dei lupi.

Il LES è una malattia rara che colpisce 5 per milione di bambini l'anno. L'esordio della malattia è raro prima del quinto anno d'età ed insolito prima dell'adolescenza. Si riscontra più frequentemente nella popolazione femminile che ha raggiunto lo sviluppo (da 15 a 45 anni) e in questo gruppo d'età la proporzione delle donne colpite è nove volte quella degli uomini. Nei bambini che non hanno raggiunto la pubertà, i casi sono più frequenti nei maschi.

Il LES è diffuso in tutto il mondo, anche se sembra più comune nelle popolazioni d'origine afro-americana, ispanica, asiatica e indigena del nord America. Le cause sono sconosciute, ma la combinazione di predisposizione genetica e di certi agenti ambientali possono essere sufficienti a far scattare la malattia, anche se i rispettivi ruoli di questi fattori sono ancora da definire. Il LES non può essere considerata come una malattia ereditaria, perché non è trasmissibile direttamente dai genitori ai figli. Tuttavia vi sono fattori genetici ereditari, per il momento non ancora individuati, che predispongono alla malattia; non tutti i bambini che ereditano questi geni sviluppano il LES, ma la loro presenza li rende più suscettibili.

Non è inconsueto che in una famiglia di un bambino con il LES vi sia un parente con una malattia autoimmune, ma è raro che vi siano due bambini nella stessa famiglia con il LES.

SINTOMI

Generalmente la malattia inizia lentamente con sintomi che si manifestano nell'arco di settimane, mesi e perfino anni. All'esordio, i sintomi più comuni sono disturbi non specifici, come stanchezza e malessere generale. In molti casi c'è una febbre intermittente o continua, calo di peso e perdita dell'appetito. In seguito, appaiono segni specifici causati dall'interessamento di uno o più organi del corpo. La cute e le mucose sono spesso coinvolte mostrando diversi tipi d'eritema (cute arrossata ed infiammata), fotosensibilità (l'esposizione al sole che causa o peggiora la reazione cutanea e/o la malattia) e ulcerazioni nel naso e nella bocca.

Il tipico eritema a "farfalla", che si estende fra gli zigomi coprendo i lati



del naso, è presente in un terzo dei bambini affetti. Talvolta c'è una marcata perdita di capelli (alopecia) o le dita delle mani diventano rosse, bianche e blu se esposte a temperature basse (fenomeno di Raynaud). I sintomi possono manifestarsi anche con articolazioni dolorose e gonfie, dolori muscolari, anemia, ecchimosi (tendenza alla formazione di lividi), mal di testa, convulsioni e dolori al petto.

L'interessamento renale è presente nella maggior parte dei bambini con il LES e il grado d'attività è decisivo per la prognosi della malattia. I più comuni sintomi dell'interessamento renale sono pressione alta, sangue nelle urine (ematuria) e gonfiore (edema), particolarmente alle palpebre, gambe e piedi.

In generale le caratteristiche nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelle dell'adulto. Tuttavia il LES è più attivo nel bambino e quindi più grave, dato che coinvolge un organismo in crescita.

Diagnosi

La diagnosi si basa sulla presenza di una combinazione di sintomi soggettivi (come il dolore), segni obiettivi (come la febbre) e risultati di analisi di laboratorio, dopo che altre possibili malattie sono state escluse. Per aiutare nella diagnosi della malattia, gli specialisti dell'ACR (American College Rheumatology), hanno stabilito una lista di 11 criteri. Per avere una diagnosi clinica di LES, il malato deve avere avuto 4 delle 11 caratteristiche in qualsiasi momento sin dall'inizio della malattia. Uno specialista può comunque formulare una diagnosi di LES anche se vi sono meno di quattro criteri:

- 1) Eritema a "farfalla":** si presenta come una macchia (rash) rossa che copre gli zigomi, rivestendo i lati del naso.
- 2) Fotosensibilità:** una marcata reazione della cute alla luce solare. Generalmente, solo le parti esposte ai raggi solari reagiscono, mentre le parti coperte dall'abbigliamento rimangono protette.
- 3) Rash discoide:** sono chiazze rilevate a forma di moneta con cute che desquama, presenti sulla faccia, il cuoio capelluto (la cute della testa), le orecchie, il torace e le braccia. Quando le lesioni guariscono, possono rimanere delle cicatrici. Sono più frequenti nei bambini di colore (d'etnia Afro-Caraibica).
- 4) Ulcere alle mucose:** sono piccole lesioni nella bocca e nel naso. Solitamente non sono dolorose, ma quelle nasali possono causare perdita di sangue.
- 5) Artrite:** colpisce la maggior parte dei bambini con il LES. Provoca dolore e gonfiore delle mani, polsi, gomiti, ginocchia o in altre articolazioni. Il dolore può spostarsi (dolore migrante) da un'articolazione all'altra, o colpire sempre la stessa singolarmente o in entrambi i lati del corpo.
- 6) Sierositi:** la sierosite è l'infiammazione delle sierose, ossia della

membrana che ricopre i polmoni (pleura), il cuore (pericardio) ecc. La pleurite è l'infiammazione delle pareti del tessuto che avvolgono i polmoni (pleura). La pericardite interessa i tessuti che rivestono il cuore. L'infiammazione di questi delicati tessuti può causare un accumulo del fluido attorno a questi organi. Uno dei sintomi della pleurite è il dolore al petto che si accentua con il respiro.

7) Interessamento renale: è presente in quasi tutti i bambini con il LES, può variare da moderato a molto grave. Solitamente all'esordio è asintomatico (senza sintomi) ed è evidenziabile solo con l'analisi delle urine e con esami del sangue specifici per la funzionalità dei reni. I bambini che hanno già un danno renale importante, presentano sangue nelle urine e gonfiore (edemi) ai piedi e alle gambe.

8) Sistema nervoso centrale: forti mal di testa, convulsioni, manifestazioni neurologiche come difficoltà nel concentrarsi o nella memoria, suscettibilità ad improvvisi cambiamenti d'umore, depressione e psicosi (una seria malattia mentale che comporta disturbo del processo cognitivo e del comportamento).

9) Interessamento ematologico: gli auto-anticorpi in questo caso attaccano le cellule del sangue. Il processo di distruzione dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno dai polmoni alle altre parti del corpo) è chiamato emolisi e la conseguenza è un'anemia emolitica. L'anemia può instaurarsi lentamente e gradatamente o in modo così rapido da causare un'emergenza. Il calo dei globuli bianchi è detto leucopenia, che solitamente non è pericolosa nel LES. L'abbassamento delle piastrine è detto piastrinopenia; le conseguenze di questo stato sono la tendenza alla formazione di lividi sulla pelle (ecchimosi), di emorragie interne nel tubo digerente, nel tratto urinario, nell'utero e nel cervello.

10) Disfunzioni immunologiche: si rilevano solo con specifiche analisi del sangue indicative per il LES.

a) Anticorpi anti DNA nativo: questi sono auto-anticorpi che colpiscono il materiale genetico contenuto nelle cellule. Si riscontrano principalmente in pazienti con il LES. Questo tipo di esame va ripetuto più volte nel corso della malattia, perché i livelli di anti-DNA aumentano proporzionalmente con l'attività della malattia, aiutando lo specialista a monitorarne l'andamento.

b) Anticorpi Anti-Sm; questo nome si riferisce al cognome della paziente nel cui sangue, per la prima volta, furono trovati questi anticorpi (si chiamava Smith). Questi autoanticorpi si trovano quasi esclusivamente in pazienti con il LES e spesso aiutano a confermare la diagnosi.

c) Anticorpi antifosfolipidi

11) Anticorpi Antinucleo (ANA): sono autoanticorpi diretti contro il nucleo cellulare. Si trovano in quasi tutti i pazienti con il LES: ciò nonostante, un risultato positivo all'ANA da solo non è sufficiente per una

diagnosi di LES, dato che si riscontrano in altre malattie ed è perfino leggermente positivo nel 5% dei bambini sani. diagnosi

CAMPANELLI D'ALLARME	
SINTOMI	<i>Rash a farfalla del volto, ulcere delle mucose, sierositi, artrite, fotosensibilità, rash discoidale, sintomi neurologici, sintomi aspecifici (perdita di peso, stanchezza, febbre ricorrente o febbricola o febbre ricorrente).</i>
ANALISI DI ROUTINE	<i>VES elevata (velocità di eritrosedimentazione), anemia, leucopenia, piastrinopenia, proteinuria (presenza di proteine nelle urine), ematuria (presenza di sangue nelle urine)</i>
ANALISI IMMUNOLOGICHE	<i>Valori bassi di complemento (C3 e C4), elevazione degli anticorpi anti-DNA, anti-Sm e/o anti-fosfolipidi. Gli ANA non sono specifici e possono essere positivi anche in altre patologie reumatiche.</i>

Terapia

Al momento non esiste una cura definitiva, ma nella maggior parte dei bambini con il LES, il trattamento è molto utile per il controllo della malattia. La terapia ha scopo sia di prevenire le complicanze, sia di trattare i sintomi e i segni della malattia. Generalmente il LES quando viene diagnosticato per la prima volta è molto attivo. In questa circostanza, la terapia richiederà alte dosi di farmaci per controllare la malattia e impedire danno agli organi. In molti casi la terapia frena l'episodio acuto ed è possibile mantenere una remissione (assenza di malattia più o meno prolungata) con minima assunzione di farmaci. I farmaci più comuni sono:

Antimalarici come l'idrossiclorochina sono efficaci per le lesioni cutanee sensibili all'esposizione solare e altre manifestazioni cutanee del LES: Non esiste nessuna correlazione fra il LES e la malaria. Glucocorticosteroidi (corticosteroidi) come il prednisone e il prednisolone riducono l'infiammazione e sopprimono l'attività del sistema immunitario (immunosoppressori). Sono la principale terapia del LES: all'esordio sono necessari per il controllo della malattia e vanno presi giornalmente per settimane o mesi, e molti bambini devono prenderli per anni. Dopo che i primi sintomi della malattia sono sotto controllo, il dosaggio viene ridotto al minimo livello possibile per mantenere il bambino in buona salute.

La riduzione della terapia con i corticosteroidi deve essere graduale con frequenti esami clinici e di laboratorio allo scopo di mantenere sotto controllo la malattia. Succede a volte che gli adolescenti siano tentati di smettere, ridurre o incrementare la dose di corticosteroidi; forse perché



stanchi degli effetti collaterali (o si sentono meglio o peggio). È molto importante che i pazienti e i loro genitori capiscano come i corticosteroidi funzionano e che smettere o cambiare la dose senza consiglio medico è pericoloso. Gli immunosoppressori sono farmaci, come l'azatioprina e la ciclofosfamide, che agiscono in modo diverso dai corticosteroidi. Riducono l'infiammazione e la capacità immunitaria dell'organismo. Questi farmaci sono usati quando i corticosteroidi da soli non riescono a tenere sotto controllo il LES o se gli effetti collaterali dei corticosteroidi sono troppo seri, o se si reputa che una combinazione dei due tipi farmaci sia più efficace che i corticosteroidi da soli. L'azione degli immunosoppressori non sostituisce quella dei corticosteroidi. Gli agenti biologici agiscono bloccando la produzione degli autoanticorpi o l'effetto di una particolare molecola. Il loro uso nel LES è ancora in fase sperimentale e limitato agli studi di ricerca (sperimentali).

Durata ed evoluzione (prognosi) della malattia

Il decorso del LES può essere prolungato per parecchi anni, caratterizzato da ricadute e remissioni, ed è molto difficile predire quale sarà il decorso della malattia per il singolo paziente. Il LES è una malattia cronica, con la possibilità in ogni momento di una ricaduta, spontanea o causata da un'infezione o da altri motivi specifici (esposizione al sole). Inoltre la remissione può avvenire in maniera autonoma. Non c'è modo di sapere quanto durerà la remissione e quando e se avverrà una ricaduta. L'esito del LES migliora nettamente con la somministrazione di corticosteroidi e immunosoppressori fatta in tempo e in modo opportuno. Molti pazienti con esordio precoce hanno una buona aspettativa. In ogni caso la malattia è molto seria (talvolta pericolosa per la vita) e può rimanere attiva per tutta la pubertà e la vita adulta. La prognosi del LES è legata alla gravità dell'interessamento dei vari organi. Bambini con severe complicanze ai reni e al sistema nervoso centrale richiedono terapie aggressive. Al contrario, un lieve rash cutaneo o l'artrite possono essere facilmente controllate. La prognosi (esito) per casi individuali è difficile da prevedere. Il trattamento deve durare fino a quando c'è la malattia. È difficile cessare i corticosteroidi nei primi anni dopo la diagnosi. Una dose bassa a lungo termine può diminuire la propensione a un nuovo attacco e tenere la malattia sotto controllo. Per molti è meglio mantenere una dose minima piuttosto che rischiare di attivare la malattia.

Aspetti della vita quotidiana

Vaccinazioni: Il rischio di infezioni è particolarmente alto nei bambini con il LES, perciò le vaccinazioni sono importanti e devono essere fatte nei tempi prescritti. Ci sono comunque delle eccezioni: I bambini con malattia grave in fase acuta non devono essere vaccinati;

I bambini che fanno una terapia con corticosteroidi o immunosoppressiva, devono rimandare le vaccinazioni che utilizzano antigeni vivi (morbillo, parotite e rosolia, polio virus orale e varicella).

Bibliografia:

- 1) Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, (6° edition). Chapter 21.
- 2) Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(3):561-77.
- 3) 2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
- 4) 3. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):556-62.



Dott. Francesco La Torre

*“Cultore della Materia” in Reumatologia - Università degli studi di Bari
Consulente APMAR: Progetto Reumatologia Pediatrica
Consulente ASL Brindisi - Reumatologia Pediatrica*



C. F. 93059010756
P. IVA 0443347075

SEDE NAZIONALE
LECCE

Via Miglietta, 5 c/o ASL LECCE (Ex Opis)
Tel./Fax + 39 0832 520165

www.apmar.it
info@apmar.it

