

Le spondiloartropatie in età pediatrica

Inquadramento clinico e aspetti terapeutici

ALESSANDRO LENHARDT¹, FEDERICO MARCHETTI², GABRIELE CONT², ALESSIA SACCARI²,
ANNAMARTINA FRANZIL², LOREDANA LEPORE²

¹UO di Pediatria, ASS 2, Gorizia e Monfalcone

²Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

La spondiloartropatia è una forma particolare di artrite cronica, diversa per la storia naturale e probabilmente per la patogenesi rispetto alla artrite cronica giovanile, ma non molto più rara, e facilmente confondibile con quest'ultima. L'esordio giovanile è infatti molto simile se non identico a quello dell'artrite reumatoide oligoarticolare con interessamento delle grandi articolazioni, mentre l'evoluzione tendenziale alla spondilopatia, attraverso una serie di ricadute durante tutto l'arco della vita, la colloca in una categoria a parte, con un differente approccio terapeutico e una differente "filosofia".

Le spondiloartropatie (SpA) a esordio giovanile rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie di natura infiammatoria cronica, spesso associate all'HLA-B27, che colpiscono i bambini e gli adolescenti sotto i 16 anni di età e che progrediscono verso l'età adulta seguendo specifici quadri clinici.

Questo gruppo di patologie comprende forme ben definite come la spondilite anchilosante (SA), le artriti reattive (ReA), la sindrome di Reiter, l'artrite psoriasica¹, le artropatie associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) (morbo di Crohn, MC, e rettocolite ulcerosa, RCU), e forme indifferenziate come la sindrome entesopatia e artropatia sieronegativa (SEA)².

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SPONDYLOARTHROPATHIES IN CHILDREN

(Medico e Bambino 2006;25:429-437)

Key words

Spondyloarthropathy, Pathogenesis, Diagnosis, Clinical picture, Therapy

Summary

Spondyloarthropathies are a heterogeneous group of morbid conditions, characterized by familiarity, by their association with specific HLA and by extra-articular localisations. In the present article the different morbid conditions, their most recent pathogenetic hypotheses and their diagnostic criteria are described in detail. Indications for treatment with biological agents are also discussed.

I caratteri essenziali di tutte queste forme cliniche sono l'entesopatia (dolore e infiammazione a carico dei punti di inserzione dei tendini all'osso), l'artrite (e la tenosinovite) di tipo asimmetrico, che colpisce in prevalenza le articolazioni periferiche, specie degli arti inferiori³.

Un buon numero di pazienti sviluppa artriti a carico delle articolazioni sacro-iliache e delle articolazioni della colonna vertebrale e associa a queste una serie di manifestazioni extra-articolari che coinvolgono l'occhio, l'intestino, la cute e le mucose.

Di solito queste forme cliniche sono sieronegative e non presentano positività né per gli anticorpi anti-nucleo (ANA) né per il fattore reumatoide.

A esclusione dei sintomi all'esordio, che di solito nell'età pediatrica prediligono l'interessamento delle estremità

piuttosto che della colonna, le SpA a esordio giovanile assomigliano, per l'associazione all'HLA-B27, per espressione clinica e per segni radiologici, a quelle dell'adulto².

Probabilmente sia le forme giovanili che quelle dell'adulto sottendono meccanismi patogenetici simili, motivo per cui appare razionale l'utilizzo delle medesime strategie terapeutiche.

I benefici delle terapie con FANS e salazopirina sono di tipo sintomatico. L'introduzione e il successo di nuovi farmaci immunomodulatori, in particolare gli anti-TNF α , nelle forme di spondiloartropatia dell'adulto^{4,7}, ne suggeriscono la sperimentazione anche nelle forme a esordio giovanile, sull'ipotesi (per ora senza basi concrete e in fondo abbastanza lontana) di prevenirne o di rallentarne la progressione⁸.

ABBREVIAZIONI

AIG	Artrite idiopatica giovanile
MICI	Malattia infiammatoria cronica intestinale
MC	Malattia di Crohn
RCU	Rettocolite ulcerosa
ReA	Artriti reattive
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
SA	Spondilite anchilosante
SEA	Sindrome entesopatia e artropatia sieronegativa
SpA	Spondiloartropatie
TAC	Tomografia assiale computerizzata

EPIDEMIOLOGIA

In termini di prevalenza le SpA sono al secondo posto, dopo l'artrite reumatoide, tra le patologie reumatiche⁹. I dati epidemiologici derivanti da studi su singole popolazioni (Canada, Inghilterra, USA) indicano un aumento delle SpA a esordio giovanile, sia in termini di prevalenza che di incidenza¹⁰⁻¹². La stima dell'incidenza annuale di esordio giovanile di SpA (esclusa l'artrite psoriasica) secondo il "Canadian Pediatric Rheumatology Disease Registry" è pari a 1,44 su 100.000 bambini (IC 95%: 1,12-1,87), rispetto a quello dell'artrite idiopatica giovanile (AIG) che è pari a 4,08 su 100.000 (IC 95%: 3,62-4,60)¹⁰. L'incremento progressivo dell'incidenza di questo gruppo di patologie riflette probabilmente la maggior capacità di riconoscere queste forme come entità distinte dall'AIG.

PATOGENESI

Diversi fattori, in parte noti e in parte ancora del tutto sconosciuti, intervengono nella patogenesi delle SpA. In particolare rivestono un ruolo probabilmente cruciale l'HLA-B27 e gli altri marcatori genetici¹³, le infezioni batteriche e la risposta immune dell'ospite. Nel bambino la maggior suscettibilità alle infezioni¹⁴, la relativa immaturità del sistema immunitario rispetto all'adulto e anche fattori di tipo endocrino nell'età pre-puberale possono essere un elemento aggiuntivo nella patogenesi della malattia^{15,16} (per approfondire vedasi Box 1^{3,17-27}).

MANIFESTAZIONI E QUADRI CLINICI

Nella *Tabella I* è riportato lo spettro clinico delle SpA a esordio in età giovanile³. L'entesopatia e l'artrite sono i sintomi patognomonici di tutte le forme di SpA, ma non è escluso che ci possa essere una fase iniziale, caratterizzata soltanto da dolore e limitazione funzionale.

Interessamento articolare e tendineo

L'artrite è caratterizzata da limita-

Box 1 - LA PATOGENESI DELLE SPONDILOARTROPATIE

HLA-B27 e altri markers genetici. L'HLA-B27 è presente nei pazienti con esordio giovanile di SpA in una percentuale variabile dal 60% al 90% dei casi³. Sono stati identificati più di 20 sottotipi diversi di HLA-B27; quello che più frequentemente viene ritrovato nelle SpA è il tipo B27*05¹⁷. Vari sono i meccanismi proposti con cui questo antigene di istocompatibilità agisce nella patogenesi della malattia: la capacità di presentare antigeni batterici ai linfociti CD8+, l'acquisizione di proprietà antigeniche dopo modificazioni durante le infezioni batteriche, la modulazione della presentazione, la processazione e l'eliminazione di patogeni Gram-negativi e l'interferenza con la presentazione dell'antigene ai linfociti T. In aggiunta, peptidi derivati dall'HLA-B27 possono poi essere presentati ai linfociti CD4+ attraverso il sistema di istocompatibilità di classe II. Questo elemento suggerisce che vi sia una stretta relazione fra HLA-B27 e risposta T-mediata, specie sotto il trigger di infezioni batteriche, come ad esempio accade nelle artriti reattive¹⁸.

Infezioni batteriche e batteri artritogeni. Non è ancora ben definito quale sia il peso delle infezioni batteriche nella patogenesi delle SpA. Diverse evidenze dimostrano che nel liquido sinoviale di pazienti adulti con ReA si ritrovano anticorpi specifici o antigeni della *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Chlamydia*¹⁹⁻²², ed è possibile evidenziare che sotto lo stimolo dell'infezione batterica, localizzata sia a livello articolare che extra-articolare (intestinale, genitourinaria), è aumentata la risposta specifica T-mediata²³. Nella SA invece sembra giocare un ruolo altrettanto importante l'infezione da *Klebsiella*²⁴. Molti studi hanno valutato i rapporti tra genetica e tipi di batteri anche nelle SpA a esordio giovanile; è stato dimostrato il ruolo di particolari tipi di batteri "artritogeni" quali *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* e raramente anche *Shigella flexneri*, *Chlamydia pneumoniae* e *Chlamydia trachomatis*¹⁴. In particolare, sembra che l'inefficace clearance degli agenti infettivi possa giocare un ruolo fondamentale nell'innescare la risposta immune. Inoltre è dimostrato che fra le sequenze aminoacidiche di molti di questi batteri e l'HLA-B27 vi sia un mimetismo molecolare che spiegherebbe anche per altra via il ruolo possibile dei batteri nella patogenesi delle SpA²⁵.

Risposta immune. Il ruolo svolto da molti fattori (cellule del sangue periferico, liquido sinoviale, citochine, cellule e mediatori dell'infiammazione) nella patogenesi della risposta immune nelle SpA è in continua evoluzione. In particolare il tessuto sinoviale delle articolazioni periferiche e sacroiliache è infiltrato da linfociti T CD4+ che predominano su quelli CD8+ e da macrofagi CD14+²⁶. Inoltre nelle SpA, sia dell'adulto che del bambino, il liquido sinoviale appare ricco di TNF α , TNF β , interleuchina (IL)-4, IL-2, IL-6 e TGF β ²³. Un ruolo importante, anche se ancora non ben noto, sembra sia svolto dal TNF α , presente in tutte le sedi della flogosi (articolazioni, tendini, cartilagine), che correla con l'aumento di cellule infiammatorie all'interno della sinovia²⁷. Anche il TNF β è stato ritrovato nel liquido sinoviale dei giovani con SpA, seppur in minor misura rispetto al TNF α .

zione del movimento, dolore e tumefazione dell'articolazione; di solito è di tipo mono- o pauci-articolare, asimmetrico, e colpisce in prevalenza le ginocchia, le caviglie e le articolazioni del piede (medio-tarsale). Può avere un andamento capriccioso, con singoli episodi di mono-oligo-artrite, con episodi di artrite intermittente, alternata a periodi di parziale o completa remissione o forme severe persistenti. Rispetto all'AIG, le SpA tendono più facilmente all'anchilosi e meno all'erosione e alla deformazione articolare. Il coinvolgimento assiale dello scheletro coinvolge in genere le articolazioni sacroiliache e le articolazioni del rachide, producendo il dolore in sede lombo-sacrale, la rigidità mattutina, la ridotta motilità del rachide e la riduzione dell'espansione polmonare.

L'entesite invece si presenta con dolore e debolezza nei punti di inserzione dei tendini all'osso, con tumefazione dei tessuti peritendinei secondaria all'infiammazione dei tendini e delle borse tendinee, con il coinvolgimento delle fasce, dei legamenti e delle capsule articolari. Spesso coinvolge il piede determinando un'importante disabilità; ha un andamento variabile con episodi di attività alternati a parziale o completa remissione, oppure si presenta con forme persistenti che in genere hanno un coinvolgimento di più sedi tendinee. L'entesite persistente è spesso accompagnata a erosione della corticale ossea e anchilosi dell'articolazione coinvolta.

In genere sono coinvolte le sedi periferiche dell'arto inferiore e in particolare il tarso, il calcagno inferiore (fa-

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE VARIE FORME DI SPONDILOARTROPATIA GIOVANILE	
Quadri clinici	Caratteristiche cliniche
Artrite isolata	Mono- o oligo-articolare che colpisce le articolazioni periferiche, più frequentemente le ginocchia, ad andamento e durata variabili
Entesite isolata	Coinvolge le estremità inferiori, spesso il piede (inserzione della fascia plantare, inserzione del tendine d'Achille) in forma singola o multipla. Può avere andamento e durata variabili ed essere slegata dall'andamento dell'artrite
Sindrome SEA	Entesopatia e artropatia Sieronegativa per FR e ANA Colpisce prevalentemente il piede Progredisce da una forma mono- o oligo-articolare in poliarticolare Nei bambini con positività per HLA-B27 spesso evolve in SA
Spondilite anchilosante	Usualmente preceduta da sintomi isolati o da sindrome SEA Oligoartrite delle articolazioni periferiche nei primi 6 mesi, poi progredisce a poliartrite dopo 12 mesi dall'esordio Alta frequenza di artrite delle articolazioni periferiche dopo i 10 anni Radiologicamente: osteopenia, restringimento o anchilosi dello spazio articolare del tarso, dell'anca e delle articolazioni assiali Aumento della limitazione e del dolore delle articolazioni assiali o delle sacro-iliache; limitazione della flessione anteriore della colonna o dell'espansione polmonare a 2.5 anni dall'esordio e massimo a 5-10 anni Esordio precoce dei sintomi assiali $\leq 15\%$ dei casi Sintomi generali* nel 5-10% dei pazienti con malattia attiva Uveite acuta non-granulomatosa $\leq 27\%$ dei pazienti Alta incidenza ($\leq 80\%$) di non specific-IBD
Artrite psoriasica del giovane	Varie forme cliniche (va differenziata dalle forme di artrite psoriasica non associata alla SpA, che sono più frequenti) Oligo-artrite iniziale (ginocchia, caviglie, mani, piedi) che progredisce in poliarticolare delle estremità di arti superiori e inferiori Radiologicamente: osteopenia, restringimento dello spazio articolare Frequentemente sacroileite e sintomi assiali Entesite degli arti inferiori HLA-B27 associata
Artrite reattiva	Esordio circa dopo 4 settimane da un'infezione batterica intestinale o genitourinaria Tipicamente oligoartrite delle estremità inferiori ed entesite Prevalentemente HLA-B27 positiva
SpA associata a IBD	Episodi di artrite delle estremità inferiori coincidente con i sintomi di riacutizzazione dell'IBD (MC, RCU, non specific-IBD) Raro il coinvolgimento assiale Può progredire in SA Circa l'80% delle SpA a esordio giovanile presenta lesioni intestinali IBD-like

*Sintomi generali: febbre di vario grado, perdita di peso, debolezza e atrofia muscolare, fatica, linfadenopatia, leucocitosi, anemia.

Tabella I

schia plantare), il calcagno posteriore (tendine di Achille), ma anche la tuberosità anteriore della tibia, il grande trocantere e la tuberosità ischiatica. Il decorso dell'entesite può non essere parallelo a quello dell'artrite e può persistere più a lungo di quest'ultima.

Nella **sacroileite** si ha un interessamento delle articolazioni sacro-iliache

che di solito è assente all'esordio della storia clinica e che tende a comparire negli anni (dai 5 ai 10 anni dopo l'esordio). Si manifesta con dolore in regione glutea alternante o persistente, mono o bilaterale. Il dolore tende a irradiarsi verso la faccia posteriore della coscia, senza arrivare mai sotto il ginocchio. Con l'evoluzione verso l'anchilosi il sin-

tomo dolore tende a scomparire, mentre rimangono evidenti l'anchilosi e le contratture dei gruppi muscolari.

La **spondilite** invece costituisce uno degli eventi che maggiormente si correlano a esiti invalidanti. Anch'essa è rara all'esordio dei sintomi e tende a comparire nelle fasi successive della malattia. È caratterizzata da dolore alla base della colonna, con rigidità mattutina e limitazione funzionale nei movimenti in flessione e in rotazione. Spesso si associa dolore al collo e alla regione dorsale per il coinvolgimento del rachide e del tratto dorsale. Il coinvolgimento dorsale e l'interessamento non infrequente delle articolazioni costo-vertebrali possono portare a una limitazione dell'escursione della gabbia toracica. In tal caso il dolore toracico si localizza sia a livello posteriore, e si accentua con l'inspirazione profonda e la tosse, sia in posizione anteriore se sono coinvolte anche le articolazioni sterno-costali e sterno-claveari.

Con il passare del tempo le forme indifferenziate tendono a evolvere in quadri clinici ben differenziati e riconoscibili da un punto di vista diagnostico.

Le condizioni infiammatorie di tipo indifferenziato sono caratterizzate da entesite e artrite degli arti inferiori, con particolare coinvolgimento del piede. Fra esse sono riconoscibili l'entesite isolata, l'artrite isolata, la tendinite, la dattilite e la SEA. Tale sindrome evolve con alta probabilità verso una SpA a esordio giovanile³. In uno studio si è evidenziato che il 69% dei soggetti che esordivano con una SEA andavano incontro a evoluzione in una forma di SpA entro 11 anni dall'esordio²⁸.

Interessamento extra-articolare

Nelle SpA a esordio giovanile può essere presente un interessamento extra-articolare che può coinvolgere l'occhio (uveite), la cute e le mucose (psoriasi), la mucosa intestinale (artrite correlata a IBD) e il sistema cardio-circolatorio.

Specie nelle forme croniche persistenti, e in particolare nelle forme di spondilite anchilosante, possono essere presenti dei segni sistemici quali febbre di vario grado, perdita di peso,

Aggiornamento monografico

debolezza e atrofia muscolare, fatica, linfadenopatia, leucocitosi, anemia da malattia cronica.

Interessamento oculare

In genere si tratta di una uveite acuta anteriore che si manifesta con miopia, blefarospasmo, fotofobia, iperemia intensa e dolore all'occhio. Ha un andamento monofasico oppure recidivante con periodi di remissione. Di solito migliora con la terapia topica (steroidi associato a un farmaco midriatico). Coinvolge poco meno del 30% dei soggetti con SA, mentre nelle altre forme di SpA tende a essere piuttosto infrequente. Può avere un andamento sleghato dai sintomi articolari.

Interessamento cutaneo

Circa un 10-25% dei soggetti con SpA presenta una forma di psoriasi che può manifestarsi sia prima dei sintomi articolari, anche di molti anni, sia dopo le manifestazioni articolari.

Interessamento cardio-circolatorio

In genere il coinvolgimento cardiaco avviene nelle forme HLA-B27 positivo dell'adulto. Vi sono però delle segnalazioni sulla prevalenza dell'interessamento cardiaco, in particolare nella SA a esordio giovanile²⁹. In un recente studio su casistica pediatrica di Huppertz e collaboratori³⁰ il 10% dei pazienti aveva un coinvolgimento cardiaco (rigurgito aortico secondario a flogosi valvolare e danno miocardico ed endocardico), evidenziato mediante ECG ed ecocolor-doppler a riposo e dopo sforzo.

Interessamento intestinale

Nei soggetti adulti e bambini vi sono stretti rapporti tra l'infiammazione dell'intestino (MC, RCU) e le SpA, in particolare la SA e l'artrite reattiva^{31,32}.

Mielants e collaboratori³³ hanno ben definito i rapporti tra le SpA e la patologia cronica dell'intestino, studiando tramite endoscopia pazienti con spondiloartropatia con o senza sintomi gastro-intestinali: il 69% dei pazienti con SpA presenta lesioni microscopiche che possono essere sia acute che croniche. Le lesioni acute sono caratterizzate da infiltrazione dell'epitelio inte-

stinale di neutrofili ed eosinofili, presenza di ascessi nelle cripte e infiltrazione di polimorfonucleati nella lamina propria. Le lesioni croniche (che possono essere considerate lesioni iniziali della MC) sono caratterizzate da distorsioni delle cripte, fusione dei villi, aumentata cellularità della lamina propria, aggregati linfoidi basali e in alcuni casi lesioni aftoidi. Solo i pazienti che presentano lesioni di tipo cronico hanno un aumentato rischio (circa il 7%) di sviluppare una MC³⁴. Questi pazienti sono inoltre a rischio elevato di sviluppare un quadro di SA.

Gli stessi Autori hanno dimostrato che la persistenza dell'infiammazione intestinale è associata con l'attività della malattia articolare, anche se può precedere l'esordio dei sintomi a livello articolare. La remissione articolare è indipendente dall'infiammazione intestinale iniziale.

Un recente lavoro di Laukens e collaboratori³⁵ dimostra che vi è una stretta correlazione tra specifici polimorfismi del gene CARD15 (R702W, G908R, 1007fs) e il rischio di sviluppare una infiammazione cronica intestinale. Infatti tali polimorfismi sono presenti solo nel 20% dei soggetti con SpA senza interessamento intestinale, mentre sono presenti nel 38% dei soggetti con SpA e infiammazione cronica intestinale e nel 49% dei soggetti con MC.

DECORSO E PROGNOSI

In età giovanile il decorso di questo gruppo di patologie è particolarmente

variabile. Si può verificare una remissione completa della malattia dopo uno o due episodi lievi-moderati di infiammazione, oppure si possono avere episodi ricorrenti di entesite e artrite che progressivamente si estendono anche alle articolazioni sacroiliache e alla colonna, determinando i tipici quadri clinici. L'esempio più caratteristico è quello della SA in cui compaiono prima i segni di dolore lombare, poi si evidenzia anche radiologicamente una sacroileite e infine (il 10% a 2,5 anni dall'esordio) vengono soddisfatti tutti i criteri diagnostici della malattia (Figura 1).

In altri casi si può avere una forma persistentemente attiva e refrattaria ai trattamenti farmacologici, che determina un decorso particolarmente invalidante nel tempo. La probabilità di remissione della malattia dopo 5 anni di attività persistente è di circa il 17%³⁶; circa il 60% dei pazienti con SpA a esordio giovanile presenta a distanza di 10 anni dall'esordio limitazioni articolari da moderate a severe³⁷. Fattori prognostici negativi sembrano essere il coinvolgimento del medio-piede, la presenza di HLA-B27, l'assenza di DBP1*02, l'esordio della malattia dopo gli 8 anni e il coinvolgimento dell'anca nei primi 6 mesi di malattia.

DIAGNOSI

L'identificazione delle SpA a esordio giovanile è basata, come si è già sottolineato, sul riconoscimento dei segni e sintomi clinici caratteristici e sulla ricerca dell'HLA-B27. La presenza di for-

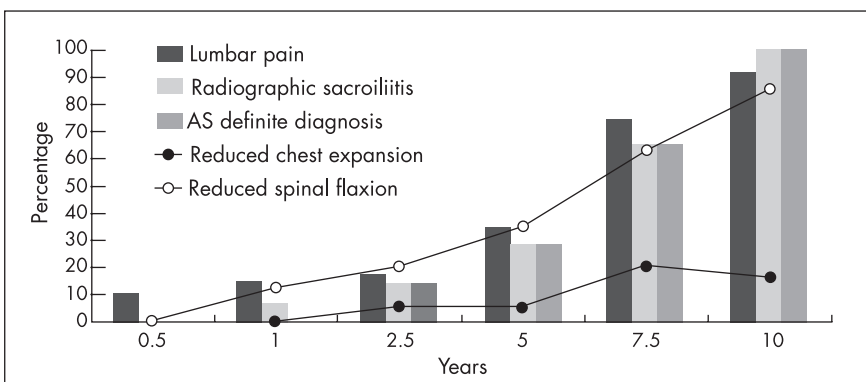


Figura 1. Progressione delle forme indifferenziate di SpA verso la forma di SA secondo i criteri diagnostici modificati di New York (da voce bibliografica 3).

me cliniche indifferenziate, che nel corso degli anni evolvono poi in quadri clinici ben definiti, rende difficile, ma tuttavia necessario, l'utilizzo di criteri di classificazione che definiscano accuratamente la diagnosi ed evitino errori di inquadramento di una forma di SpA in un altro gruppo di artriti del bambino. La classificazione più utilizzata per inquadrare le SpA a esordio giovanile è quella dell'ILAR (*International League of Association for Rheumatology*). La classificazione dell'ILAR (Tabella II), sviluppata appositamente per l'artrite idiopatica giovanile (AIG) con un sottogruppo per l'artrite correlata a entesite, tiene conto di due criteri clinici maggiori fondamentali come l'entesite e l'artrite, a cui si aggiungono due criteri minori³⁸. Nonostante questa classificazione sia stata proposta proprio per l'età pediatrica e tenga conto dei due sintomi cardine delle SpA, esclude una serie di patologie che rientrano nel gruppo delle SpA quali l'artrite reattiva e le artriti correlate alle MICI, mentre include le forme di artrite isolata del bambino, la sindrome SEA e la spondilite anchilosante. Inoltre questa classificazione esclude, oltre all'artrite sistemica, anche le numerose forme con familiarità psoriasica che vengono collocate in un gruppo a parte³⁹.

Utilizzo della RMN

Le tecniche di imaging quali la TAC e la RMN possono aumentare la sensibilità delle tecniche di radiologia convenzionale nella diagnosi dell'interessamento della colonna in corso di SpA.

La TAC identifica l'erosione ossea, mentre la RMN è particolarmente sensibile nell'individuare le modificazioni dovute alla flogosi sia dei tessuti molli che del midollo (Figura 2)⁴⁰.

La sensibilità della RMN è ulteriormente incrementata dall'uso del contrasto, in particolare del gadolinio. Una tecnica particolare, detta *Short-Tau Inversion Recovery*, è in grado di caratterizzare la flogosi precoce a carico della colonna vertebrale nelle forme di spondilite anchilosante⁴¹. L'utilizzo di questa metodica ha permesso di mettere a punto uno score radiologico di valutazione (ASspiMRI-MRI Scoring System for Spinal Inflammation in AS) della risposta al trattamento farmacologico, che tiene conto della diminuzione dell'edema e dell'estensione dell'erosione ossea, dell'infiammazione e della cronicizzazione del processo⁴².

TERAPIA

Il trattamento della SpA a esordio giovanile ha come scopo il controllo dei sintomi legati all'infiammazione (in particolare il dolore), il mantenimento della motilità e della funzionalità articolare. Tuttavia i risultati sulla prevenzione delle deformità e dell'anchilosi delle articolazioni e sulla progressione della malattia risultano essere insoddisfacenti.

La terapia farmacologica deve essere affiancata a una terapia di tipo fisico-riabilitativo e occupazionale costante, possibilmente giornaliera, per permettere il massimo recupero funziona-

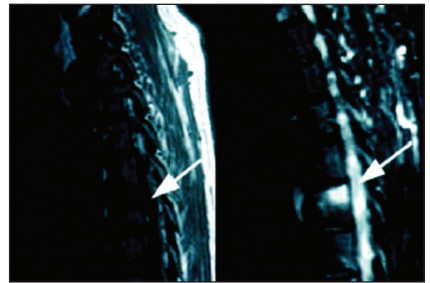


Figura 2. RMN di una colonna vertebrale normale e di una interessata da flogosi acuta in spondilite anchilosante (da voce bibliografica 40).

le ed evitare la perdita dell'autosufficienza nelle attività quotidiane⁴³.

I FANS quali l'ibuprofene, il naprossene, il diclofenac e l'indometacina⁴⁴ possono essere utilizzati in prima istanza all'esordio delle forme di SpA giovanile³.

Gli **steroidi** invece vengono utilizzati per brevi cicli, per la risoluzione di episodi acuti e severi di artrite. Nel caso di entesite acuta le dosi devono essere più alte⁴⁵. Si possono somministrare sia per os che per via endovenosa a boli⁴⁶. Di norma non vanno mai utilizzati cronicamente perché raramente hanno un effetto positivo sul controllo a lungo termine della malattia e provocano una demineralizzazione ossea ulteriormente dannosa in questo tipo di pazienti. Utile appare invece la somministrazione intra-articolare di corticosteroidi long-acting (triamcicolone esacetone 1 mg/kg per le grosse articolazioni), anche a livello delle articolazioni sacro-iliache, che risolve le artriti di tipo persistente e previene la progressione della malattia⁴⁵.

I farmaci DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) utilizzati nelle spondiloartropatie sono il methotrexate e la sulfasalazina.

Il **methotrexate (MTX)** si è dimostrato utile specie nelle forme di artrite delle articolazioni periferiche e per il trattamento dell'entesite e della sinovite^{46,47}. Una recente review della Cochrane dimostrerebbe che l'uso del MTX nella spondilite anchilosante, comparato in cieco con il placebo (1 studio) o comparato con il naprossene (1 studio), non avrebbe un effetto migliorativo significativo sui 10 outcome misurati⁴⁸.

CRITERI DI DIAGNOSI PROPOSTI PER LA SpA DALL'ILAR (sottogruppo artrite correlata all'entesite)

Artrite ed entesite o artrite o entesite più due dei seguenti criteri

- a. Dolorabilità alle sacroiliache e/o dolore infiammatorio alla colonna vertebrale
- b. Presenza di HLA-B27
- c. Storia familiare di patologia HLA-B27 associata in un parente di primo o secondo grado
- d. Uveite anteriore associata usualmente a dolore, fotofobia e iperemia oculare
- e. Esordio di artrite dopo i 6 anni di età in un bambino

Criteri di esclusione

1. Psoriasi correttamente diagnosticata in un parente di primo o di secondo grado
2. Presenza di artrite sistemica

Tabella II

CASO 1

La storia clinica di S. inizia all'età di 7 anni con la comparsa di rigidità articolare mattutina a carico del ginocchio dx, senza febbre, con indagini di laboratorio e strumentali negative. All'esame obiettivo si rileva evidente tumefazione del ginocchio con versamento e dolore alla flessione. La diagnosi è di **artrosinovite** di natura non determinata, trattata più volte dai colleghi ortopedici con gambaletto gessato.

Arriva alla nostra osservazione dopo 3 anni dall'inizio della sintomatologia (a 10 anni) per lieve zoppia e dolore all'articolazione tibio-tarsica dx, che obiettivamente risulta lievemente tumefatta in sede peri-malleolare, rigida in flessione-estensione; presenta inoltre ipotrofia del quadricipite omolaterale. Indagini di laboratorio nella norma (indici di flogosi, proteine e protidogramma, immunoglobuline sieriche, complementemia); la visita oculistica non rileva alterazioni. Alla radiografia della cavaglia si segnala notevole grado di osteoporosi, senza evidenti altre alterazioni osteostrutturali. Si pone diagnosi di **AIG pauciarticolare**, per la quale S. ha eseguito terapia antinfiammatoria quasi continuativa con aspirina, fino all'età di 15 anni e quindi sospesa per la risoluzione della sintomatologia.

Dopo un periodo di remissione, a 17 anni si ha una riacutizzazione della sintomatologia, con saltuari dolori all'anca, della durata variabile da qualche ora a tutto il giorno, dolore "a fascia" a livello lombare, che interessa progressivamente anche la regione glutea omolaterale. Obiettivamente si rileva una limitazione della flessione-abduzione dell'anca dx, di circa 30°, l'Rx è negativa; **la VES è 23 mm/h e la PCR è 9,6 mg/dl.**

A un mese di distanza compaiono dolori in sede sacro-iliaca bilateralmente e alla digitopressione posteriore sulle creste iliache e difficoltà alla flessione anteriore del rachide.

L'Rx delle sacro-iliache (Figura 3) e del tratto lombosacrale (Figura 4) mostra un **addensamento della limitante iliaca della sincondrosi sacro-iliaca di destra**. Indici di flogosi nuovamente negativi, ANA assenti ma **positiva tipizzazione dell'HLA per Ag HLA-B27**.

In conclusione, l'esordio in età infantile in forma di AIG pauciarticolare, la successiva evoluzione con artrite dell'anca, sacro-ileite e interessamento del tratto lombo-sacrale associati alla positività dell'HLA-B27 soddisfa i criteri di diagnosi di **spondilite anchilosante**. Viene pertanto messo in terapia dapprima con aspirina e successivamente con indometacina; è stato iniziato un programma di fisioterapia.

Negli anni seguenti S. ha eseguito vari cicli con salazopirina, con benefici solo parziali che non hanno impedito un'evoluzione in completa **anchilosi dell'anca destra** all'età di 27 anni. È attualmente in attesa dell'intervento di sostituzione protesica.



Figura 3. Anca destra: *anchilosi completa dell'articolazione coxo-femorale dx con scomparsa della rima articolare. Normale l'articolazione coxo-femorale di sx.*



Figura 4. Radiografia del rachide lombo-sacrale: *lievemente rettilineizzata la lordosi. Schisi dell'arco posteriore di S1.*

La **sulfasalazina (SSZ)** viene utilizzata con discreto successo nelle SpA giovanili, e molti studi clinici in aperto hanno dimostrato un'efficacia del farmaco nella maggior parte dei pazienti trattati⁴⁹. Uno studio clinico controllato randomizzato (RCT) in doppio cieco

contro placebo, condotto su 33 pazienti con SpA giovanile in fase attiva (20 SEA e 13 SA) con un follow-up di 26 settimane, ha dimostrato che la SSZ appare efficace nel controllo della malattia e in particolare sul giudizio di risposta al trattamento del medico e del

paziente e sulla riduzione delle terapie concomitanti attuate⁵⁰. La review della Cochrane aggiornata al 2005 dimostrerebbe che la SSZ è efficace rispetto al placebo (11 studi) nel ridurre gli indici di flogosi (VES) e la rigidità mattutina, ma non agirebbe in modo significativo sul dolore, sulla motilità della colonna e sull'entesite⁵¹.

Sia il MTX che gli altri farmaci di fondo non sembrano in grado di modificare la progressione della malattia nel tempo⁵¹.

Negli ultimi anni si è andato affermando l'uso di farmaci in grado di agire su specifici siti dell'infiammazione e in particolare su una delle citochine proinfiammatorie centrali nel processo di flogosi quale il TNF α . È ormai dimostrato che nella sinovia e nelle entesi in fase attiva si ritrova una concentrazione di TNF α molto elevata. Il TNF α viene prodotto in sede di flogosi in particolare dai monociti e dai macrofagi che modulano molti processi della cascata immunomodulatoria e infiammatoria.

Molti studi hanno già validato i farmaci anti-TNF α nel trattamento delle forme resistenti di AIG poli- e pauci-articolare e nelle IBD del bambino. Anche nelle spondiloartropatie dell'adulto hanno trovato un largo spazio di utilizzo, validato da studi randomizzati su ampia casistica, sia che si tratti dell'etanercept (che agisce contro il recettore solubile del TNF α) sia dell'infliximab (che agisce contro il TNF α costitutivo delle cellule).

L'**etanercept** (anti-TNF α solubile) è stato validato in più studi di tipo randomizzato controllato nelle spondiloartropatie dell'adulto refrattarie e in fase attiva.

In un largo studio multicentrico condotto su 277 pazienti adulti con SA in fase attiva è stata dimostrata un'efficacia del farmaco rispetto al placebo a 12 e 24 settimane di trattamento⁵².

Nel bambino non vi sono ancora esperienze di tipo randomizzato e controllato, ma appare giustificato l'utilizzo dell'etanercept, specie in quelle forme resistenti ai trattamenti convenzionali.

Vi sono segnalazioni su piccole casistiche dell'utilizzo con successo di questo farmaco anche nelle forme a esordio giovanile. In particolare, lo stu-

CASO 2

L., 6 anni, giunge alla nostra osservazione per zoppia. Riferisce un dolore intenso al gluteo dx, irradiato alla coscia e al ginocchio; è il terzo episodio di zoppia; i primi due si sono risolti spontaneamente in qualche giorno con il solo riposo. Questa volta, invece, il disturbo persiste ed è fortemente disturbante. Il bambino si rifiuta di camminare, presenta lieve febbre (37,5 °C).

Viene portato dai genitori in Pronto Soccorso: gli indici di flogosi sono alterati, negative le indagini strumentali eseguite (ecografia delle anche per il sospetto di coxalgia benigna e radiografia degli arti inferiori per il sospetto di un Perthes o altre alterazioni a carico dell'osso). Viene trasferito in Clinica Pediatrica per ulteriori accertamenti.

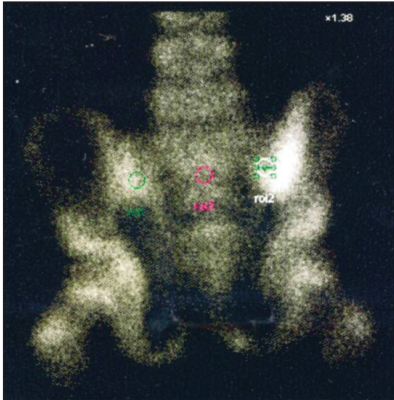


Figura 5. Iperaccumulo di tecnecio a livello della sacro-iliaca dx come da sacro-ileite.



Figura 6. Addensamento della limitante dell'articolazione sacro-iliaca dx.

ileite è variabile, a volte sfumata e a volte invalidante (dolore suscitato dalle manovre che sollecitano le sacro-iliache); generalmente è localizzata ai glutei, irradiata lungo la faccia posteriore della coscia fino alla rima del ginocchio.

Di fronte a una zoppia, in assenza di localizzazione ad altre articolazioni, è opportuno escludere un coinvolgimento delle articolazioni sacro-iliache, innanzitutto con un' esplorazione semeiologica in tale sede e quindi con apposite indagini radiologiche.

Obiettivamente si evidenziano un atteggiamento in iperlordosi e un dolore alla flessione anteriore del dorso; tutte le altre articolazioni (in particolare l'anca e il ginocchio dx) sono indenni.

Nel sospetto di localizzazione ossea a tipo spondilo-discite si avvia terapia antibiotica e antinfiammatoria. La scintigrafia ossea esclude una localizzazione a livello del rachide, ma evidenzia un iperaccumulo di tracciante a livello della sacro-iliaca dx (Figura 5), che conferma il reperto di addensamento della limitante dell'articolazione sacro-iliaca dx con radiografia standard (Figura 6).

Il sospetto di sacroileite viene successivamente confermato dalla TAC: "presenza di sfumate lesioni erosive a carico della superficie articolare iliaca con sfumatura della limitante sclerotica corticale" (Figura 7). La negatività di Mantoux, Widal-Wright e coprocultura (nell'ipotesi di sacroileite infettiva da BK o *Salmonella*) e la ricorrenza degli episodi (questo è il terzo nell'arco di 4 mesi) ci orientano verso una forma flogistica piuttosto che una localizzazione settica.

Il quadro è a questo punto quello di una sacroileite di definizione ancora non chiara, verosimilmente infiammatoria/immunologica (la determinazione dell'HLA-B27 ha dato esito negativo), ma il dolore osseo e un lieve rialzo di LDH impongono di escludere una patologia oncologica.

Si sospende la terapia antinfiammatoria e si esegue il midollo che risulta negativo. Di fatto alla sospensione del FANS (l'antibiotico è stato mantenuto prudenzialmente per 10 giorni) segue un drammatico peggioramento delle condizioni cliniche: L. rifiuta di camminare ed è praticamente immobilizzato a letto. Si decide di iniziare terapia con cortisone con immediata risposta clinica positiva e ripresa della deambulazione, dato che valorizza l'ipotesi di **sacroileite infiammatoria**.

Per una conferma diagnostica e una migliore definizione della lesione esegue una RMN del bacino che evidenzia a livello della sacro-iliaca dx una irregolarità del profilo della corticale ossea delle superfici scheletriche che si affrontano.

L'articolazione sacro-iliaca è una delle sedi più tipiche coinvolte nelle SpA; in pediatria è rara come localizzazione isolata, riguarda comunque il bambino grande e quasi sempre B27+. Secondo alcuni la localizzazione sacro-iliaca isolata è sufficiente per una diagnosi di SpA.

La sintomatologia dolorosa in corso di sacroileite è variabile, a volte sfumata e a volte invalidante (dolore suscitato dalle manovre che sollecitano le sacro-iliache); generalmente è localizzata ai glutei, irradiata lungo la faccia posteriore della coscia fino alla rima del ginocchio.

dio di Reiff e collaboratori dimostra che l'etanercept (0,2-0,8 mg/kg sottocute 2 volte a settimana) è in grado di ridurre gli indici di flogosi (VES), il numero di articolazioni attive e la rigidità mattutina con discreta persistenza della remissione (follow-up medio a 15,4 mesi) in un gruppo di SA refrattarie (età media 15,9 anni). Buona è risultata la tollerabilità e scarsi sono stati gli effetti collaterali⁵³.

L'**infliximab** (anti-TNF α costitutivo e solubile) è stato validato nelle SpA dell'adulto, sia nelle forme attive che in quelle refrattarie. In particolare un RCT in doppio cieco ha dimostrato l'efficacia dell'infliximab (5 mg/kg) verso placebo in 35 SA dell'adulto in fase attiva, con risultati soddisfacenti (risposta ASAS 20% del 60% dei trattati e ASAS 50% del 40% a 12 settimane) e con una remissione parziale nel 20% dei trattati⁷.



Figura 7. Lieve aumento in ampiezza della rima articolare sacro-iliaca dx con lesioni erosive della superficie articolare iliaca e sfumatura della limitante sclerotica corticale.

Due studi, sempre su pazienti adulti, dimostrano la buona risposta al trattamento in casistiche che raccolgono varie forme cliniche di SpA, sia in fase attiva che refrattarie ad altri trattamenti^{5,54}.

L'esperienza nel bambino è molto limitata. In sei pazienti con SpA giovanile attiva, il trattamento con infliximab (5 mg/kg al tempo 0, 2, 6 settimane e poi ogni 8 settimane) ha dimostrato già dopo 2 infusioni un netto miglioramen-

Aggiornamento monografico

MESSAGGI CHIAVE

□ Le spondiloartropatie a esordio giovanile rappresentano un gruppo variegato di patologie di natura infiammatoria cronica che colpiscono i bambini e gli adolescenti sotto i 16 anni di età e che progrediscono tendenzialmente verso la spondilite anchilosante.

□ Al di là di alcune rigidità tassonomiche solo parzialmente condivisibili lo spettro delle spondiloartropatie a esordio giovanile comprende le artriti reattive, la sindrome di Reiter, l'artrite psoriasica, le artropatie associate con le malattie infiammatorie croniche intestinali e forme indifferenziate come la sindrome entesopatia e artropatia sieronegativa.

□ A parte i sintomi all'esordio, che di solito nell'età pediatrica prediligono l'interessamento delle estremità piuttosto che della colonna vertebrale, le SpA a esordio giovanile assomigliano, per associazione all'HLA-B27, per espressione clinica e per segni radiologici, a quelle dell'adulto.

□ Le forme cliniche più comuni sono l'entesopatia, l'artrite (e la tenosinovite) di tipo asimmetrico che colpisce in prevalenza le articolazioni periferiche, specie degli arti inferiori, le articolazioni sacro-iliache e infine le articolazioni della colonna vertebrale.

□ Le manifestazioni extra-articolari coinvolgono l'occhio (uveite), l'intestino (lesioni microscopiche frequentemente, molto più raramente MICI), la cute (psoriasi).

□ La terapia è sintomatica (FANS, salazopirina). Il cortisone può essere usato solo per brevi periodi; molto efficace l'infiltrazione di triamcinolone esacetone. Non efficace sulla storia naturale della malattia sembra essere la terapia di fondo (methotrexate). Efficace, nell'adulto, la terapia immunosoppressiva "biologica", di cui è però difficile valutare, nel lungo termine, il rapporto costo/beneficio.

to degli indici di flogosi, del dolore, dei segni di artrite ed entesite e dei segni di interessamento della colonna, valutabile con lo score BASDAI.

Certamente i farmaci biologici anti-TNF α rappresentano una valida alter-

nativa e una opportunità terapeutica per le forme refrattarie ai trattamenti convenzionali. Sono tuttavia ancora necessari follow-up a lungo termine per verificare se il trattamento con farmaci biologici è in grado di modificare la storia naturale di queste malattie, in particolare delle forme più invalidanti quali la SA.

Mancano infine RCT che abbiano come target specifico il trattamento dell'entesite dei distretti periferici che nel bambino, a differenza dell'adulto, è più spesso invalidante e può avere un decorso più prolungato e del tutto indipendente da quello dell'artrite.

CONCLUSIONI

Le SpA rappresentano un gruppo di patologie ben caratterizzate e sicuramente distinte dall'AIG dell'età pediatrica. Per alcuni aspetti clinici, di immagine, istopatologici e prognostici, hanno caratteristiche in parte diverse dalle forme dell'adulto, anche se vi sono molti punti in comune fra le due forme. I recenti tentativi di classificazione delle forme di SpA sono di sicuro ausilio per il pediatra per un corretto inquadramento diagnostico e prognostico, a volte diverso da forma a forma e spesso non sicuramente prevedibile. La terapia è spesso sintomatica e al momento non è definito con sicurezza (in particolare in età pediatrica) se e quanto le nuove strategie terapeutiche (inibitori biologici) siano in grado di modificare nel tempo la storia naturale di queste patologie, tenendo anche conto del bilancio tra i benefici, i rischi e i costi del trattamento.

Indirizzo per corrispondenza:

Alessandro Lenhardt
e-mail: alelenni@gmail.com

Bibliografia

- Burgos-Vargas R. Spondyloarthropathies and psoriatic arthritis in children. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:634-43.
- Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum* 1982;25:1041-7.
- Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:569-98.

- Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondyloarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001;44:186-95.

- Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy. An open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:428-33.

- Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.

- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicenter trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.

- Braun J, Xiang J, Brandt J, et al. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor alpha: first clinical and laboratory experiences. *Ann Rheum Dis* 2000;59(suppl I):i85-9.

- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.

- Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Disease Registry. *J Rheumatol* 1996;23:1981-7.

- Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Paediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 1996;23:1975-80.

- Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *Pediatric Rheumatology Database Research Group. J Rheumatol* 1996;23:1968-74.

- Hamilton ML, Gladman DD, Shore A, Laxer RM, Silverman ED. Juvenile psoriatic arthritis and HLA antigens. *Ann Rheum Dis* 1990;49:694-7.

- Pacheco-Tena C, Alvarado de la Barrera C, Lopez-Vidal Y, et al. Bacterial DNA in synovial fluid cells of patients with juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2001;40:920-7.

- Masi AT. Do sex hormones play a role in ankylosing spondylitis? *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:153-76.

- Chikanza IC, Kuis W, Heijnen CJ. The influence of the hormonal system on pediatric rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:911-25.

- Khan MA. Update: the twenty subtypes of HLA-B27. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:235-8.

- Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondyloarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum* 1995;38:1547-54.

- Maki-Ikola O, Yli-Kerttula U, Saario R, Tiivonen P, Granfors K. *Salmonella* specific antibodies in serum and synovial fluid in patients with reactive arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:25-9.

- Granfors K, Jalkanen S, Toivanen P, Koski J, Lindberg AA. Bacterial lipopolysaccharide in synovial fluid cells in *Shigella* triggered

reactive arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:500.

21. Maki-Ikola O, Lahesmaa R, Heesemann J, et al. *Yersinia*-specific antibodies in serum and synovial fluid in patients with *Yersinia* triggered arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:535-9.

22. Braun J, Latiko S, Trehanne J, et al. *Chlamydia pneumoniae*: a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:100-5.

23. Sieper J, Braun J, Wu P, Kingsley G. T cells are responsible for the enhanced synovial cellular immune response to triggering antigen in reactive arthritis. *Clin Exp Immunol* 1993;91:96-102.

24. Maki-Ikola O, Nissila M, Lehtinen K, Granfors K. IgA class serum antibodies against three different *Klebsiella* serotypes in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1299-302.

25. Scofield RH, Kurien B, Gross T, Warren WL, Harley JB. HLA-B27 binding of peptide from its own sequence and similar peptides from bacteria: implications for spondyloarthropathies. *Lancet* 1995;345:1542-4.

26. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927-31.

27. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499-505.

28. Cabral DA, Oen KG, Petty RE. SEA syndrome revisited: a long term follow-up of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. *J Rheumatol* 1992;19:1282-5.

29. Stamato T, Laxer RM, de Freitas C, et al. Prevalence of cardiac manifestations of juvenile ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol* 1995;75:744-6.

30. Huppertz H, Voigt I, Muller-Scholden J, et al. Cardiac manifestations in patients with HLA B27-associated juvenile arthritis. *Pediatr Cardiol* 2000;21:141-7.

31. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol* 1995;22:2279-84.

32. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol* 1995;22:2273-8.

33. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy: a prospective study. *J Rheumatol* 1993;20:1567-72.

34. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, et al. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996;110:1696-703.

35. Laukens D, Peeters H, Marichal D, et al. CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2005;64:930-5.

36. Minden K, Kiessling U, Listing J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2000;27:2256-63.

37. Calin A, Elswood S. The natural history of juvenile onset ankylosing spondylitis: 24 year retrospective case control study. *Br J Rheumatol* 1988;27:91-3.

38. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.

39. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. *International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol* 2002;29:869-74.

40. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:697-735.

41. Braun J, Van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:573-604.

42. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Ankylosing spondylitis (AS) development and

evaluation of a spinal scoring system (ASSpMIR) using magnetic resonance imaging (MRI) in patients with active disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:S426.

43. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med* 2000;160:2969-75.

44. Calin A, Elswood J. A prospective nation wide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17:801-3.

45. Burgos-Vargas R. Juvenile onset spondyloarthropathies: therapeutic aspects. *Ann Rheum Dis* 2002;61(suppl 3):iii33-iii39.

46. Tse SML, Laxer RM. Juvenile spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:374-9.

47. Sampaio-Barros PD, Costallat LTL, Bertolo MB, Neto JFM, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:160-2.

48. Chen J, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005.

49. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:845-53.

50. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002;61:941-2.

51. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005.

52. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.

53. Reiff A, Henrickson M. Prolonged efficacy of etanercept in refractory juvenile ankylosing spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2001;44(suppl):292S.

54. Collantes-Estevéz E, Muñoz-Villanueva MC, Canete-Crespillo JD, et al. Infliximab in refractory spondyloarthropathies: a multicentre 38 week open study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1239-40.

Particolarmente indicato nei bambini allattati esclusivamente al seno.

Proton®

Infant dk

Unica somministrazione giornaliera per la profilassi del rachitismo e della M.E.N. tardiva

6 gocce di **Proton® Infant dk** contengono:
Colecalciferolo (Vit. D₃) 400 U.I. Fillochinone (Vit. K₁) 25 mcg



www.biotrading.info biotrading@biotrading.info
PRODOTTO, MARCHIO E DISTRIBUZIONE: BIOTRADING - MARSALA (TP)

SOLO IN FARMACIA