

Πρόοδοι στη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Μ. ΤΡΑΧΑΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα είναι το πιο κοινό ρευματικό νόσημα των παιδιών. Παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια και η πορεία - έκβαση εξαρτάται από τη μορφή της νόσου. Την τελευταία εικοσαετία σημειώνονται σημαντικές εξελίξεις σε διάφορους τομείς στο χώρο του ρευματικού αυτού νοσήματος. Όσον αφορά την παθογένεια, είναι πλέον βέβαιος ο κεντρικός ρόλος των Th17 κυττάρων. Η δημιουργία κοινών εργαλείων εκτίμησης διαφόρων παραμέτρων της νόσου, όπως της ενεργότητας, της έκβασης, της βλάβης και της ποιότητας ζωής οδήγησε στην εκπόνηση πολυκεντρικών κλινικών μελετών με σημαντικά οφέλη στη συνολική αντιμετώπισή της. Η εισαγωγή νέων βιολογικών θεραπειών τροποποίησε τους θεραπευτικούς στόχους. Η έγκαιρη επίτευξη κλινικής ύφεσης εκτός αγωγής και ο περιορισμός των επιπτώσεων από τη νόσο και τις μακροχρόνιες θεραπείες αποτελεί πλέον πρωταρχικό στόχο. Η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων έχει βελτιώσει την έκβαση της νόσου. Παραμένουν ωστόσο αναπάντητα ερωτήματα που αφορούν τη χρήση τους, ενώ απαιτείται επαγρύπνηση για τον κίνδυνο λοιμώξεων.

Ελληνική Ρευματολογία 2010, 21(2):89-101

Λέξεις ευρετηρίου: νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, παθογένεια, ταξινόμηση, εργαλεία εκτίμησης, βιολογικές θεραπείες, πολυκεντρικές μελέτες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (ΝΙΑ) είναι το πιο κοινό ρευματικό νόσημα της παιδικής ηλικίας. Η συχνότητά της είναι παρόμοια με αυτή του Νεανικού Σακχαρώδη Διαβήτη, τέσσερις φορές μεγαλύτερη από αυτή της Κυστικής Ίνωσης και της Δρεπανοκυτταρικής νόσου

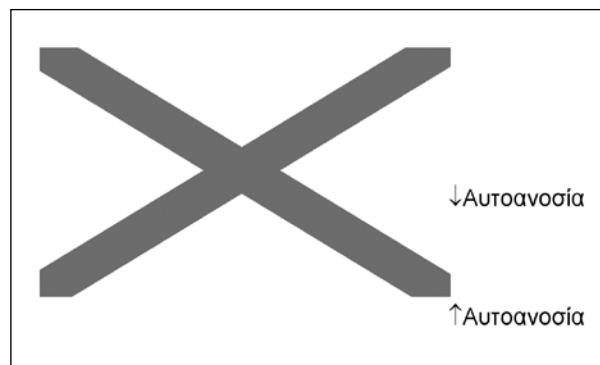
ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΤΟΜΕΙΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

- Παθογένεια
- Ταξινόμηση σε υποομάδες
- Καθιέρωση εργαλείων σφαιρικής εκτίμησης
 - α) ενεργότητας
 - β) έκβασης
 - γ) βλάβης
 - δ) ποιότητας ζωής του παιδιού και της οικογένειας
- Θεραπευτική προσέγγιση
- Συντονισμένες πολυκεντρικές μελέτες από διεθνείς επιστημονικούς φορείς
- Ενημέρωση του κοινού μέσω του διαδικτύου σε πολλές γλώσσες

και δέκα φορές μεγαλύτερη από αυτή της Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας, της Αιμορροφιλίας και της Μυϊκής Δυστροφίας. Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΝΙΑ διαφέρουν κατά εθνικότητα και γεωγραφική περιοχή. Η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 0,07 έως 4,01 ανά 1000 παιδιά ανά έτος και ο επιπολασμός από 0,008 έως 0,226 περιπτώσεις ανά 1000 παιδιά^{1,2,3}.

Η νόσος θεωρείται αγνώστου αιτιολογίας, αλλά ισχυρές ενδείξεις συνηγορούν για το αυτοάνοσο-αυτοφλεγμονώδες παθογενετικό της υπόστρωμα. Η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού άλλων νοσημάτων που προβάλλουν με αρθρίτιδα και βασίζεται στο ιστορικό, την κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα. Η ΝΙΑ δεν είναι μικρογραφία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων. Παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια και η πορεία-έκβαση της νόσου διαφέρει ανάλογα με τη μορφή. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ΝΙΑ δεν είναι τόσο καλοήθης νόσος, όπως εθεωρείτο παλαιότερα, καθότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών έχει επίμονη ενεργό νόσο, η οποία επιμένει μέχρι την ενήλικη ζωή, οδηγώντας σε λειτουργική μειονεκτικότητα^{2,3,4}.

Κατά την τελευταία εικοσαετία σημαντικές εξελίξεις σηματοδοτούν το χώρο της ΝΙΑ που αφορούν την παθογένεια, την ταξινόμηση σε



Εικόνα 1. Διαφοροποίηση των παρθένων T κυττάρων ανάλογα με το περιβάλλον των κυτταροκινών.

APC: αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, Treg: Τα ρυθμιστικά κύτταρα, Th17: Τα κύτταρα που παράγουν IL-17, IFN-γ: ιντερφερόνη-γ.

υποομάδες, την καθιέρωση εργαλείων εκτίμησης διαφόρων παραμέτρων της νόσου, τη θεραπευτική προσέγγιση, την εκπόνηση συντονισμένων πολυκεντρικών μελετών από διεθνείς οργανώσεις και τη μέσω του Διαδικτύου ενημέρωση του κοινού (πίνακας 1).

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η παθογένεια της ΝΙΑ είναι συυφασμένη με αυτοάνοσους και γενετικούς παράγοντες, ενώ πιθανολογούνται επιπρόσθετα και ορμονικοί, λοιμώδεις και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Ειδικότερα, έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα διαταραχές στην ανοσορύθμιση και τη φλεγμονώδη διαδικασία, που συνδέονται με αύξηση των ανοσοσυμπλεγμάτων, ενεργοποίηση του συμπληρώματος και διαταραχές στην ισορροπία των TH1 και TH2 κυττάρων, με επικράτηση των TH1 κυττάρων στον αρθρικό υμένα^{5,6}.

Πρόσφατα ταυτοποιήθηκε ένας νέος υποπληθυσμός των CD4+ T κυττάρων, τα Th17, τα οποία εκκρίνουν την ιντερλευκίνη 17 (IL-17). Τα Th17 είναι ισχυροί επαγωγείς της φλεγμονής, καθότι επάγουν τη διήθηση ιστών και οργάνων-στόχων από φλεγμονώδη κύτταρα. Φαίνεται ότι η παρουσία αυτού του υποπληθυσμού παίζει κεντρικό ρόλο

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ (ΜΟΡΦΕΣ) ΤΗΣ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΚΑΤΑ ILAR, 2^Η ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ, ΚΡΙΤΗΡΙΑ EDMONTON 2001

Κατηγορία αρθρίτιδας - Συχνότητα έναρξης	Ηλικία	Φύλο
Συστηματική (4-17%)	Παιδική ηλικία	A=Θ
Ολιγοαρθρική (27-56%)	Πρώιμη παιδική ηλικία (2-4χρ.)	Θ>>>A
α. Ολιγο - επίμονη (<5 αρθρ.)		
β. Ολιγο επεκταθείσα (>5 αρθρ.)		
Πολυαρθρίτιδα (RF αρν.) (11-28%)	2-4 χρ. και 6-12 χρ.	Θ>>A
Πολυαρθρίτιδα (RF θετ.) (2-7%)	Όψιμη παιδική ή εφηβική ηλικία	Θ>>A
Ψωριασική (2-11%)	2-4 χρ. και 9-11 χρ.	Θ>A
Αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα (3-11%)	Όψιμη παιδική ή εφηβική ηλικία	A>>Θ
Αταξινόμητη (αδιαφοροποίητη) αρθρίτιδα (11-21%)	Όψιμη παιδική ή εφηβική ηλικία	

στην ανοσοπαθγένεια τόσο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας όσο και της ΝΙΑ και όχι τα Th1 όπως πιστευόταν έως τώρα^{5,6,7}.

Τα Th17 υποστηρίζεται ότι προκύπτουν από τα παρθένα T κύτταρα (εικόνα 1). Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) εκκρίνουν τον αυξητικό παράγοντα TGF-β (Tissue growth factor-β), ο οποίος διαφοροποιεί τα παρθένα T κύτταρα σε διάφορους υποπληθυσμούς. Η παρουσία μόνο του TGF-β στο μικροπεριβάλλον των T κυττάρων επάγει τη διαφοροποίησή τους σε T ρυθμιστικά κύτταρα (Treg), τα οποία περιορίζουν την αυτοάνοση αντίδραση ασκώντας κατασταλτική δράση. Η ταυτόχρονη συν-παρουσία της IL-6 επάγει τη διαφοροποίησή τους σε Th17 κύτταρα. Τέλος, η παραγωγή της IL-23 είναι καθοριστική για τη διατήρηση των Th17, γιατί προάγει τον πολλαπλασιασμό τους.

Υπάρχει επομένως ένας λειτουργικός ανταγωνισμός μεταξύ Th17 και Treg κυττάρων που έχει ως αποτέλεσμα, ανάλογα με την επικράτηση του ενός ή του άλλου υποπληθυσμού, την καταστολή της αυτοάνοσης διεργασίας (Treg) ή την ευνοϊκή επίδραση στη συντήρηση της φλεγμονής (Th17). Είναι προφανές ότι η ευαίσθητη ισορροπία μεταξύ των κυτταροκινών που εκκρίνονται από τα APC διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση ή όχι αυτοάνοσης απάντησης^{8,9}.

Οι πρώτες μελέτες στη ΝΙΑ κατέδειξαν ήδη ότι

τα επίπεδα των δύο ως άνω ανταγωνιστών T κυττάρων - Treg και Th17 - σχετίζονται με τον κλινικό φαινότυπο, δηλαδή με τη μορφή της νόσου. Έτσι έχουν βρεθεί υψηλότερα επίπεδα των IL-17+ T κυττάρων (Th17) στην επεκταθείσα ολιγοαρθρική μορφή, που είναι μεγαλύτερης βαρύτητας σε σχέση με την επίμονη ολιγοαρθρική, όπου επικρατούν τα FOX-P3+ Treg (fork head box P3, ειδικός πυρηνικός μεταγραφικός παράγων) κύτταρα έναντι των IL-17+ T κυττάρων. Κατά συνέπεια, η ισορροπία μεταξύ των δύο υποπληθυσμών Th17 και Treg είναι καθοριστική για την έκβαση της νόσου¹⁰.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Σύμφωνα με την τελευταία αναθεώρηση των κριτηρίων της επιτροπής ILAR (International League of Associations for Rheumatology) το 2001 στο Edmonton, η ΝΙΑ κατατάσσεται σε 8 υποομάδες-μορφές, ανάλογα με τον τύπο έναρξης όσον αφορά τον αριθμό των αρθρώσεων, την πορεία της νόσου και την παρουσία ή μη ορισμένων ορολογικών δεικτών. Οι ομάδες αυτές, η συχνότητά τους, η ηλικία έναρξης και η κατανομή του φύλου κατά ομάδα φαίνονται στον πίνακα 2^{3,11}.

ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η ανάπτυξη λεπτομερέστερων κριτηρίων ταξι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΡΓΑΛΕΙΟΥ JADAS (JUVENILE ARTHRITIS DISEASE ACTIVITY SCORE)

1. Σφαιρική εκτίμηση ενεργότητας της νόσου από το γιατρό, που μετρείται σε οπτική αναλογική κλίμακα από 0-10.
2. Σφαιρική εκτίμηση του γονέα/ασθενούς της ευεξίας σε οπτική αναλογική κλίμακα από 0-10.
3. Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό νόσο.
4. Ταχύτητα καθίζησης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ (ACRPEDI)

- Σφαιρική αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου από το γιατρό
- Σφαιρική αξιολόγηση της ευεξίας από τον ασθενή
- Λειτουργική ικανότητα
- Αριθμός αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα
- Αριθμός αρθρώσεων με περιορισμένη κινητικότητα
- Ταχύτητα καθίζησης

νόμησης της ΝΙΑ, η συνεχώς αυξανόμενη διαθεσιμότητα νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της και η διενέργεια πολυκεντρικών κλινικών μελετών, οδήγησε στην επιτακτική ανάγκη δημιουργίας κοινών εργαλείων εκτίμησης διάφορων παραμέτρων της νόσου.

Σημαντικότερες παράμετροι προς εκτίμηση θεωρήθηκαν

- 1) η ενεργότητα της νόσου,
- 2) η ανταπόκριση στη θεραπεία-έκβαση,
- 3) οι εγκατεστημένες βλάβες από τη νόσο και
- 4) η ποιότητα ζωής του ασθενούς και της οικογένειάς του που σχετίζεται με τη νόσο¹².

Αναλυτικά, δημιουργήθηκαν και διατίθενται διεθνώς προς χρήση τα ακόλουθα εργαλεία:

A. Εργαλείο εκτίμησης της ενεργότητας της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Πρόσφατα αναπτύχθηκε το εργαλείο JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), ένα σκορ που μετρά την ενεργότητα της ΝΙΑ και είναι βασισμένο σε 4 παραμέτρους (πίνακας 3).

Το εργαλείο αυτό αποδείχθηκε ικανό και εύχρηστο στην καθημερινή κλινική πράξη της εκτίμησης των ασθενών αλλά και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αντιρευματικών φαρμάκων σε κλινικές μελέτες.

Δημιουργήθηκαν 3 παραλλαγές του JADAS ανάλογα με τον αριθμό των συμπεριλαμβανόμενων αρθρώσεων: το JADAS-10, που βαθμολογείται (μέ-

τρηση των 4 παραμέτρων) από 0-40, το JADAS-27 από 0-57 και το JADAS-71 από 0-101. Επικρατέστερο μεταξύ αυτών αποδείχθηκε το JADAS-10 ως απλούστερο στη χρήση του, αλλά και επειδή η συμμετοχή των αρθρώσεων στα παιδιά είναι συνήθως περιορισμένη. Όμως περιορίζει την ικανότητα αξιολόγησης νέων αρθρώσεων, που είναι δυνατόν να προστεθούν στην πορεία της νόσου. Γι' αυτό συστήνεται η χρήση του σε αναδρομικές μελέτες, όταν είναι γνωστός ο συνολικός αριθμός των προσβεβλημένων αρθρώσεων, που δεν ξεπερνά τις 10.

Παρόλο που το JADAS σχεδιάστηκε για να καλύψει όλες τις μορφές της ΝΙΑ, είναι φανερό ότι η συστηματική μορφή δεν καλύπτεται συνολικά, αφού χρειάζεται εκτίμηση των εξω-αρθρικών εκδηλώσεων, ειδικά του πυρετού και του εξανθήματος.

Ένα άλλο μειονέκτημα του JADAS αποτελεί η απουσία εκτίμησης της συμμετοχής από τα μάτια, ενός σημαντικού στοιχείου της ενεργότητας της ΝΙΑ¹³.

B. Κριτήρια έκβασης της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας του Αμερικανικού Κολλεγίου της Ρευματολογίας (ACRpedi)

Η έναρξη πολυκεντρικών μελετών για τη ΝΙΑ έδωσε το έναυσμα σε παιδο-ρευματολόγους της Ευρώπης και της Αμερικής, το 1997, να σχεδιάσουν κοινά κριτήρια εκτίμησης της έκβασης της νόσου.

Το ACRpedi (πίνακας 4) επιτρέπει την εκτίμηση

της αλλαγής της κατάστασης της νόσου (βελτίωση-επιδείνωση). Την τελευταία δεκαετία, τα κριτήρια αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί για την αποτύπωση της αποτελεσματικότητας των βιολογικών παραγόντων που εφαρμόζονται στη θεραπεία της ΝΙΑ, καθώς και των 2ης γραμμής φαρμάκων.

Τα ACR pediatric 30 (ACRpedi 30), ACRpedi 50, ACRpedi 70 και ACRpedi 90 χρησιμοποιούνται επίσης σαν μετρήσεις έκβασης της νόσου σε μελέτες και ορίζονται ως βελτίωση κατά 30%, 50%, 70% και 90% αντίστοιχα σε τουλάχιστον 3 από τις 6 παραμέτρους με επιδείνωση σε όχι περισσότερες από μία παράμετρο κατά 30%¹⁴.

Είναι φανερό ότι το εργαλείο αυτό δεν είναι ικανό να μετρήσει την αληθινή ενεργότητα της νόσου σ' έναν ασθενή ή να συγκρίνει την απάντηση στη θεραπεία δύο ασθενών ή να βαθμολογήσει την απόλυτη απάντηση ενός ασθενούς με ΝΙΑ στη θεραπεία.

• Εκτίμηση της κατάστασης της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Βάσει των 6 αυτών παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στα κριτήρια βελτίωσης της νόσου ή τροποποιημένων, ορίστηκαν και διάφορες έννοιες που αντικατοπτρίζουν την κατάσταση της νόσου.

- I. Υποτροπή: Ως υποτροπή ορίζεται η επιδείνωση κατά 40% τουλάχιστον σε 2/6 των ως άνω παραμέτρων (πίνακας 4) με βελτίωση κατά $\geq 30\%$ σε όχι περισσότερο από μία παράμετρο¹⁵.
- II. Ανενεργός νόσος και κλινική ύφεση: Παράλληλα ορίστηκε και η έννοια της μη ενεργού νόσου και κλινικής ύφεσης υπό και χωρίς θεραπεία βάσει 6 ανάλογων παραμέτρων (πίνακας 5). Έτσι η κλινική ύφεση υπό θεραπεία απαιτεί να πληρούνται όλα τα κριτήρια της μη ενεργού νόσου, για τουλάχιστον 6 μήνες, ενώ η κλινική ύφεση χωρίς αγωγή απαιτεί μη ενεργό νόσο για τουλάχιστον 12 μήνες^{16,17,18}.
- III. Ελάχιστη ενεργός νόσος: Είναι γεγονός ότι η επίτευξη κλινικής ύφεσης είναι ένας ιδεώδης στόχος για οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση στη ΝΙΑ. Έτσι, ενώ είναι πιο εύκολα

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΕΝΕΡΓΟΥ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΥΦΕΣΗΣ

- Απουσία ενεργού αρθρίτιδας
- Απουσία πυρετού, εξανθήματος, ορογονίτιδας, σπληνομεγαλίας ή γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας που σχετίζεται με τη νόσο
- Φυσιολογική ΤΚΕ και/ή CRP
- Σφαιρική αξιολόγηση του γιατρού ενδεικτική για ανενεργό νόσο

κατορθωτός στην ολιγοαρθρική μορφή είναι πραγματικά δυσπρόσιτος στην πολυαρθρική. Γι' αυτό ελάχιστες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες αναφέρουν δεδομένα ύφεσης. Έτσι προέκυψε η ανάγκη ορισμού μιας ενδιάμεσης κατάστασης μεταξύ ύφεσης και μεγάλης ενεργότητας νόσου, η οποία αποτελεί έναν προσιτό θεραπευτικό στόχο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν εκτίμηση της έκβασης σε μελλοντικές κλινικές μελέτες.

Πρόσφατα ορίστηκε η ελάχιστη ενεργός νόσος για την ολιγοαρθρική και πολυαρθρική μορφή και φαίνεται ότι είναι αξιόπιστη ως προς το σχεδιασμό και τη διακριτική ικανότητα (πίνακας 6).

Για να εκτιμηθεί η ελάχιστη ενεργός νόσος στη συστηματική μορφή δε θα πρέπει να υπάρχει πυρετός, εξάνθημα, ορογονίτιδα, σπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια¹⁹.

Γ. Εκτίμηση - καταμέτρηση της βλάβης από τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Είναι γνωστό ότι η ΝΙΑ χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη φλεγμονή των αρθρώσεων, που μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες αλλοιώσεις στη δομή των αρθρώσεων. Μόνιμες αλλοιώσεις μπορεί επίσης να αναπτυχθούν σε εξωαρθρικά όργανα/συστήματα ή ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητων αντιδράσεων από τα φάρμακα.

Για την εκτίμηση της συνολικής βλάβης από τη ΝΙΑ επινοήθηκε ένα εργαλείο-κλινικός δείκτης βλάβης, το JADI (Juvenile Arthritis Damage Index). Το εργαλείο αυτό περιλαμβάνει δύο ενότητες: η μία αναφέρεται στην εκτίμηση της αρθρικής

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΛΙΓΟΑΡΘΡΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΛΥΑΡΘΡΙΚΗ ΝΕΑΝΙΚΗ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΝΙΑ	Ολιγοαρθρική ΝΙΑ	Πολυαρθρική
Σφαιρική εκτίμηση ενεργότητας νόσου από το γιατρό (cm)*	≤2,5	≤3,4
Σφαιρική εκτίμηση της ευεξίας από τον ασθενή (cm)*		≤2,1
Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων	0	≤1

*Μέτρηση σε οπτική αναλογική κλίμακα από 0-10 όπου 0 = καλύτερο και 10 = χειρότερο

βλάβης (JADI-A) και η άλλη στην εκτίμηση της εξω-αρθρικής βλάβης (JADI-E).

Στο JADI-A εκτιμούνται 36 αρθρώσεις ή ομάδες αρθρώσεων για την παρουσία βλάβης, η οποία βαθμολογείται σε μια κλίμακα 3 διαβαθμίσεων (0=χωρίς βλάβη, 1=μερική βλάβη, 2=σοβαρή βλάβη, αγκύλωση ή αντικατάσταση της άρθρωσης). Το μεγαλύτερο συνολικό σκορ είναι 72. Το JADI-E περιλαμβάνει 13 τμήματα σε 5 διαφορετικά όργανα/συστήματα. Κάθε τμήμα βαθμολογείται με 0 ή 1 εάν η βλάβη είναι απύσασ ή παρούσα αντίστοιχα. Όσον αφορά τα μάτια, κάθε μάτι βαθμολογείται με 2 εάν έχει υποβληθεί σε χειρουργείο ή 3 εάν έχει αναπτύξει τύφλωση. Το μεγαλύτερο συνολικό σκορ είναι 17.

Το JADI έχει εφαρμοσθεί σε μεγάλο πληθυσμό ασθενών με ΝΙΑ και μεγάλης διάρκειας νόσο και αποδείχθηκε ότι έχει άριστη αξιοπιστία και υψηλή διακριτική ικανότητα²⁰.

Δ. Εκτίμηση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Η εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας ενός παιδιού με ΝΙΑ είναι θεμελιώδους σημασίας για τη συνολική κλινική του αξιολόγηση. Το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε ευρύτερα για την εκτίμηση της φυσικής κατάστασης είναι το "Childhood Health Assessment Questionnaire" (CHAQ), ερωτηματολόγιο αξιολόγησης υγείας του παιδιού, το οποίο έχει επικυρωθεί για τη ΝΙΑ και τη Νεανική Δερματομυοσίτιδα.

Το ειδικό αυτό εργαλείο ελέγχει το πώς επη-

ρέασε η ασθένεια την τελευταία εβδομάδα την ικανότητα του παιδιού να κάνει τις διάφορες καθημερινές του δραστηριότητες. Περιλαμβάνει οκτώ ενότητες (ντύσιμο και περιποίηση, έγερση στην όρθια θέση, γεύμα, βόδιση, φροντίδα υγιεινής του σώματος, προσέγγιση αντικειμένων, σφίξιμο, ενεργητικότητα) που καλύπτονται με 37 ερωτήσεις. Κάθε ενότητα βαθμολογείται από 0-3 (0=καμία ανικανότητα, 3=πολύ σοβαρή μειονεκτικότητα). Επιπλέον περιέχει εκτίμηση του πόνου σε μια οπτική αναλογική κλίμακα (ΟΑΚ) από 0-10 (0=καθόλου πόνος, 10=πολύ σοβαρός πόνος) και της ευεξίας (well-being) από το γονέα επίσης σε μια ΟΑΚ από 0-10 (0=πολύ καλά, 10=πολύ άσχημα).

Το CHQ (Child Health Questionnaire) είναι ένα άλλο εύχρηστο γενικό εργαλείο ποσοτικής εκτίμησης της σωματικής και ψυχοκοινωνικής ευεξίας του παιδιού ανεξάρτητα από την παρουσία υποκείμενης νόσου για το μήνα που πέρασε, το οποίο συμπληρώνει το CHAQ.

Περιλαμβάνει 9 ενότητες (σφαιρική υγεία του παιδιού, καθημερινές δραστηριότητες, σωματική υγεία, πόνος, ευεξία, συμπεριφορά, αυτοεκτίμηση, επίδραση της υγείας του παιδιού στην οικογένεια) που εκπροσωπούνται από 50 ερωτήσεις.

Τα 2 παραπάνω εργαλεία προσμετρούν την ποιότητα ζωής του παιδιού, η οποία είναι μια σημαντική παράμετρος που συμμετέχει στη συνολική αξιολόγηση του ασθενούς με ΝΙΑ. Επιπλέον, σηματοδοτούν τη διαφοροποίηση της προσέγγισης της νόσου από ιατροκεντρική σε ανθρωποκεντρική, με τη συμμετοχή του ασθενούς. Το CHAQ

συμπεριλαμβάνεται ως παράμετρος και σε άλλα εργαλεία (ACRpedi κριτήρια έκβασης της νόσου, JADAS και άλλα)²¹.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Είκοσι χρόνια πριν υπήρχε η αντίληψη ότι η αρθρίτιδα της παιδικής ηλικίας θα μπορούσε να συνεχιστεί στην ενήλικη ζωή. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι πράγματι, σταθερή ύφεση της νόσου εμφανίζεται μόνο σε μικρό ποσοστό των ασθενών, αφού το 50% από αυτούς εισέρχεται στην ενήλικη ζωή με επιμένουσα ενεργότητα της νόσου⁴.

Επιπλέον δεδομένα από μια πρόσφατη, πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με ΝΙΑ έχουν μια μακροχρόνια πορεία της νόσου με εξάρσεις και υφέσεις. Ειδικότερα, κατά την παρακολούθηση των ασθενών για 7 κατά μέσο όρο έτη, διαπιστώθηκε ότι αν και οι μισοί περίπου (196/437) επιτυγχάνουν περίοδο ύφεσης ενός έτους εκτός θεραπείας, λιγότερο από 20% εξασφαλίζουν ύφεση διάρκειας 2 ετών και μόνο 4% είναι ελεύθεροι νόσου για 5 συνεχή έτη. Είναι φανερό ότι πολλοί ασθενείς με ΝΙΑ εκτίθενται παρατεταμένα σε δυνητικά τοξικές θεραπείες με όλες τις επακόλουθες συνέπειες¹⁸.

Ιστορικά η αντιμετώπιση της ΝΙΑ βασιζόταν στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) με σταδιακή προσθήκη των παραδοσιακών τροποποιητικών αντιρευματικών φαρμάκων (DMARDs) με αποφυγή, κατά το δυνατόν, της χρήσης στεροειδών. Αργότερα προστέθηκαν και οι ενδάρθρικές εγχύσεις στεροειδών. Αυτά τα φάρμακα αποδείχθηκαν αποτελεσματικά στον έλεγχο των συμπτωμάτων, αλλά μπορούν να οδηγήσουν σε ύφεση μόνο στο 15% των ασθενών με ΝΙΑ. Έτσι ασθενείς με πολυαρθρική ή συστηματική μορφή συχνά είναι ανθεκτικοί στη συμβατική αγωγή ή εμφανίζουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τη χρόνια χρήση στεροειδών για τον έλεγχο της νόσου. Την τελευταία δεκαετία, η εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων αύξησε δραματικά τόσο τον αριθμό όσο και τα είδη των διαθέσιμων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ΝΙΑ^{22,23,24}.

I. Στόχοι της θεραπευτικής αντιμετώπισης της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Με την εισαγωγή των νέων βιολογικών θεραπειών έχουν τροποποιηθεί οι στόχοι της αντιμετώπισης της ΝΙΑ.

Πρωταρχικός στόχος είναι η εξασφάλιση κλινικής ύφεσης χωρίς θεραπεία. Ο στόχος αυτός συνεπάγεται την επίτευξη φυσιολογικής λειτουργίας των αρθρώσεων και αποτροπή της μόνιμης αρθρικής βλάβης. Αν λάβουμε υπόψη ότι σύμφωνα με πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα η αρθρική βλάβη πυροδοτεί τη φλεγμονή και διαιωνίζεται έτσι ένας φαύλος κύκλος συντήρησης της φλεγμονής-βλάβης, έχει ιδιαίτερη αξία η επίτευξη ύφεσης για τον αναπτυσσόμενο παιδικό οργανισμό^{25,26}.

Ο στόχος αυτός μπορεί να επιτευχθεί με την έγκαιρη και επιθετική αγωγή, ιδιαίτερα στις μορφές εκείνες της ΝΙΑ που διακρίνονται για την ταχεία εξέλιξη της αρθρικής βλάβης που οδηγεί σε καταστροφική αρθροπάθεια (πολυαρθρική RF (+), συστηματική με μετάπτωση σε πολυαρθρική)²⁷.

Έτσι έχει καθιερωθεί η εφαρμογή βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς ανθεκτικούς στη συμβατική θεραπεία με DMARDs, την οποία λαμβάνουν για τουλάχιστον 3 μήνες. Αν και πολλά υποσχόμενη η χρήση των βιολογικών παραγόντων, θα πρέπει να ζυγίζεται η αποτελεσματικότητά τους στα παιδιά με ΝΙΑ με την ασφάλειά τους^{28,29}.

II. Βιολογικοί παράγοντες (ασφάλεια - ενδείξεις - αποτελεσματικότητα)

Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν σχεδιασθεί για να στοχεύσουν τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΝΙΑ, όπως ο TNF-α, η IL-1, η IL-6 καθώς και μόρια που συμπεριλαμβάνονται στη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης των Β και Τ λεμφοκυττάρων^{28,29,30}.

Αρκετά από τα ερωτήματα που έχουν ανακύψει, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας των βιολογικών παραγόντων και την απάντηση των ασθενών υπό αντι-TNFs στους εμβολιασμούς, έχουν απαντηθεί βάσει της εμπειρίας που προέκυψε από τη χρήση των παραγόντων αυτών σε μεγάλες σειρές ασθενών, που αφορούν κυρίως τους ενήλικες^{31,32,33}.

Έτσι έχει σημειωθεί αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων συγκριτικά με τα DMARDs, ειδικά στην αρχή της θεραπείας, η εντόπιση των οποίων αφορά κυρίως το αναπνευστικό, το δέρμα, τα μαλακά μόρια και το ουροποιητικό. Αυξημένος κίνδυνος για φυματίωση αφορά κυρίως τους ενήλικες. Επίσης, η πιθανότητα ανάπτυξης νευρολογικών συμβαμάτων ή κακοηθειών έχει σημειωθεί κυρίως στους ενήλικες. Δημιουργία νέων αυτοαντισωμάτων στα παιδιά (anti-DNA, R1, LKM και άλλα) που επιμένουν για τουλάχιστον ένα έτος έχει σημειωθεί στο 8-23% των ασθενών υπό αντι-TNF, δε συσχετίστηκε όμως με αντίστοιχη νοσολογική οντότητα³⁴⁻³⁸.

Όσον αφορά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού των παιδιών που λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες, από μελέτες σε ενήλικες με ρευματοειδή Αρθρίτιδα αλλά και σε μη δημοσιευμένες ακόμη σε παιδιά, φαίνεται ότι τα εμβόλια γενικά παρέχουν ικανοποιητική ανοσιακή απάντηση. Διατηρείται επιφύλαξη για τα περιέχοντα ζώντες ή εξασθενημένους μικροοργανισμούς (π.χ. ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας και ανεμευλογιάς)³⁹⁻⁴².

Η επίπτωση των αντι-TNF παραγόντων στην ανάπτυξη των παιδιών σχολιάζεται ευμενώς από τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα. Έτσι, οι αντι-TNFs συντηρούν την καλή ανάπτυξη των παιδιών, διότι ελέγχουν αποτελεσματικά τη χρόνια φλεγμονή της νόσου, που ευθύνεται για την καταστολή της ανάπτυξης⁴³.

Οι αντι-TNF παράγοντες έχουν ένδειξη κυρίως στην πολυαρθρική μορφή της ΝΙΑ RF (-) ή (+), αλλά και σε άλλες μορφές όπως η ολιγοαρθρική επεκταθείσα, η ψωριασική και η αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα, που είναι ανθεκτικές στη συμβατική θεραπεία με DMARDs. Η αποτελεσματικότητά τους, όπως αξιολογείται με τα κριτήρια ACRpedi 50-70 μπορεί να αγγίξει το 65-80% για τις ως άνω μορφές, ενώ η συστηματική μορφή χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη απαντητικότητα στους αντι-TNFs που φθάνει το 50%⁴⁴⁻⁵⁰.

Για τη συστηματική μορφή προτείνονται ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, Anakinra που είναι αποτελεσματικός (ACRpedi 50-70) στο 40-50% των ασθενών και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα

της IL-6, Tocilizumab, που η αποτελεσματικότητά του ανέρχεται στο 80% των ασθενών⁵¹⁻⁵⁶.

Η χρήση των βιολογικών παραγόντων στη συστηματική μορφή έχει εξοστρακίσει τα στεροειδή, των οποίων η μακροχρόνια χρήση οδηγούσε σε θλιβερές συνέπειες για την ψυχοσωματική ανάπτυξη ενός παιδιού. Μερικές από αυτές είναι η καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης και ωρίμανσης του φύλου, οστεοπενία και οστεονέκρωση, αλλοίωση της προσωπικότητας και ιδιαίτερα της συναισθηματικής σφαίρας και τέλος κοινωνική απομόνωση⁵¹⁻⁵⁶.

Παρόλη τη θεαματική αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων, πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποίησαν στην αξιολόγηση των ασθενών υπό αντι-TNF τους νέους ορισμούς της ανενεργού νόσου και κλινικής ύφεσης, έδειξαν ότι λιγότερο από 25-40% αυτών πέτυχαν ανενεργό νόσο. Ωστόσο, μελέτες τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά υποστηρίζουν ότι η επίτευξη κλινικής ύφεσης κατά τα πρώτα δύο έτη από την έναρξη της νόσου, που εξασφαλίστηκε με την έγκαιρη και επιθετική αγωγή, παρέμεινε σταθερή κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση. Έτσι φαίνεται ότι υπάρχει για κάθε ασθενή κατά την έναρξη της νόσου μια ευκαιρία θεραπευτικής παρέμβασης που οδηγεί στη βελτίωση της τελικής έκβασης της νόσου^{23,57,58}.

Οι αντι-TNF-α παράγοντες φαίνεται ότι έχουν ευνοϊκή επίδραση και στην ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία χρόνια ιριδοκυκλίτιδα που συνδέεται με τη ΝΙΑ⁵⁹.

Ειδικότερα οι αντι-TNF-α ως μονοκλωνικά αντισώματα - Infliximab, Adalimumab - αποδείχθηκαν αποτελεσματικότεροι στη θεραπεία της χρόνιας ιριδοκυκλίτιδας, σε σχέση με τους διαλυτούς υποδοχείς - Etanercept - των οποίων η αποτελεσματικότητα θεωρείται αμφιλεγόμενη. Γενικά η χρήση των αντι-TNF-α παραγόντων στη θεραπεία της ανθεκτικής ιριδοκυκλίτιδας αναφέρεται ότι έχει ελαττώσει των απώλεια της όρασης από 22-66%, που ήταν πριν το 1990 σε 3-25%⁶⁰⁻⁶⁴.

Ωστόσο, υπάρχουν ερωτήματα όσον αφορά τη χρήση των βιολογικών παραγόντων, που δεν έχουν ακόμα απαντηθεί.

Δεν έχει καθοριστεί η διάρκεια της θεραπείας

μετά την επίτευξη κλινικής ύφεσης, ερώτημα με ποικίλες διαστάσεις, ακόμη και οικονομικές, αν λάβει κανείς υπόψη το υψηλό κόστος αυτής της θεραπείας. Επιπλέον, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς η διάρκεια των κλινικών και ακτινολογικών οφελών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Είναι γεγονός ότι από τις πρώτες υπάρχουσες μελέτες διαφαίνεται το ενδεχόμενο της υποτροπής 3-12 μήνες μετά την απομάκρυνση των αντι-TNF, η οποία όμως είναι χαμηλότερης ενεργότητας συγκριτικά με την έναρξη της νόσου^{65,66}.

Επίσης, έχει αποδειχθεί επιτυχής η μεταπήδηση από ένα βιολογικό παράγοντα σε άλλο σε περίπτωση αποτυχίας ή σταδιακά φθίνουσας αποτελεσματικότητας^{67,68}.

ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΝΕΑΝΙΚΗ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Οι πρόοδοι που σημειώθηκαν στο χώρο της ΝΙΑ όσον αφορά την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων, αλλά και της ποιότητας ζωής του ασθενούς, οφείλονται στην εκπόνηση πολυκεντρικών κλινικών μελετών από διεθνείς οργανώσεις. Το 1973 ιδρύθηκε ο PRCSG (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Παιδιατρική Ρευματολογική συνεργαζόμενη ομάδα μελέτης) στις Ηνωμένες Πολιτείες. Από τότε έχει εκπονήσει 36 μελέτες για τη ΝΙΑ που αφορούν φάρμακα όπως η υδροξυκλωροκίνη, μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, Etanercept και Adalimumab.

Το 1996 ιδρύθηκε αντίστοιχη οργάνωση στην Ευρώπη, η PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization, Οργάνωση για παιδιατρικές ρευματολογικές διεθνείς μελέτες), που έχει ενσωματώσει κέντρα από 43 χώρες απ' όλο τον κόσμο, μεταξύ των οποίων είναι και η Ελλάδα. Η PRINTO εδράζεται στη Γένοβα της Ιταλίας και εκπονεί μελέτες χρηματοδοτούμενες τόσο από την Ευρωπαϊκή Ένωση όσο και από Φαρμακευτικές Εταιρείες. Το 1997 οι δύο αυτοί οργανισμοί από κοινού ανέπτυξαν τα core set κριτήρια έκβασης της ΝΙΑ που προαναφέρθηκαν (πίνακας 4).

Η PRES (Pediatric Rheumatology European

Society, Παιδιατρική Ρευματολογική Ευρωπαϊκή Εταιρεία) ιδρύθηκε το 1993 και περιλαμβάνει επαγγελματίες υγείας που εργάζονται στο χώρο της Παιδιατρικής Ρευματολογίας. Έχει σκοπό να προάγει τη γνώση και την έρευνα σχετικά με τα παιδιατρικά ρευματικά νοσήματα και να τη διασπείρει μέσω των επιστημονικών συνεδρίων και των δημοσιεύσεων. Επιπλέον δε, στοχεύει στην πρόταση κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν τη διαχείριση των παιδιατρικών ρευματικών νοσημάτων, έτσι ώστε να επιτευχθεί η εφαρμογή της κατά το δυνατόν καλύτερης κλινικής πρακτικής.

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΤΟΥ ΚΟΙΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΝΕΑΝΙΚΗ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ

Το 2004 δημιουργήθηκε, με επιδότηση της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ένας δικτυακός τόπος από τους εθνικούς εκπροσώπους της PRINTO σε συνεργασία με τα μέλη της PRES. Οι πληροφορίες των ιστοσελίδων του αναφέρονται στα ρευματικά νοσήματα παιδιών και εφήβων και απευθύνονται σε κοινό που δεν έχει γνώσεις ιατρικής και ζητά αξιόπιστη και επίκαιρη ενημέρωση. Περιέχει 3 ενότητες:

- α) πληροφορίες για τα 15 πιο γνωστά ρευματικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας,
- β) κατάλογο των κέντρων Παιδιατρικής Ρευματολογίας, που είναι εγκεκριμένα μέλη της PRINTO και
- γ) κατάλογο των συλλόγων που υποστηρίζουν τις οικογένειες παιδιών με ρευματικά νοσήματα.

Σήμερα υπάρχουν οι ίδιες πληροφορίες σε 53 γλώσσες και διαλέκτους από 46 χώρες, μέσα στις οποίες ανήκει και η Ελλάδα. Η συμβολή του ελληνικού δικτυακού τόπου είναι σημαντική, διότι προσφέρει σε κάθε ενδιαφερόμενο άμεση και έγκυρη πληροφόρηση, βασισμένη σε σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα, που έχει τη δυνατότητα περιοδικής ανανέωσης. Μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο βοήθημα τόσο των νεαρών ασθενών και των γονέων τους όσο και του παιδίατρου ή και άλλων επαγγελματιών υγείας αλλά και των εκπαιδευτικών⁶⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, οι πρόοδοι στον τομέα της παθογένειας της ΝΙΑ οδήγησαν τους ερευνητές στην παραγωγή και εφαρμογή στοχευμένων βιολογικών θεραπειών, με αποτέλεσμα την έγκαιρη επίτευξη κλινικής ύφεσης εκτός θεραπευτικής αγωγής και την αποτροπή επιπτώσεων στα παιδιά με ΝΑΙ, τόσο από τη νόσο, όσο και από τις μακροχρόνιες θεραπείες. Επιπλέον, η δημιουργία κοινών εργαλείων εκτίμησης παραμέτρων της νόσου επέτρεψε την εκπόνηση συντονισμένων πολυκεντρικών κλινικών μελετών από διεθνείς οργανώσεις, που είχε σαν αποτέλεσμα την καλύτερη διαχείριση των ρευματικών νοσημάτων της παιδικής ηλικίας από τους επαγγελματίες υγείας σε διάφορους τομείς (αξιολόγηση κατάστασης της νόσου, επιλογή θεραπείας κ.ά.).

ABSTRACT

Progress in Juvenile Idiopathic Arthritis

Trachana M

1st Pediatric Department, Aristotle University of Thessaloniki, Pediatric Immunology and Rheumatology Referral Centre

Juvenile Idiopathic Arthritis is the most common rheumatic disease of childhood. The disease course is highly variable and it depends on its type. In the last two decades, important advances are noticed in the area of this rheumatic disease. It has been increasingly proposed that Th17 cells may be central to the disease pathogenesis. The development of common tools for measuring different parameters of the disease, such as the disease activity, outcome, damage and quality of life led to the preparation of multicenter clinical trials, which produced important benefits regarding the total disease management. The introduction of new biological therapies modified the therapeutic goals. The main target is now the early achievement of clinical remission without medication and the limitation of the complications, due to the disease itself, or to prolonged exposure to drug therapy. The promising results,

which have been demonstrated with these therapies, have improved the outcome of the disease. Meanwhile, there are still unanswered questions regarding their use and vigilance is required for the risk of infections.

Hellenic Rheumatology 2010, 21 (2):89-101

Keywords: *Juvenile Idiopathic Arthritis, pathogenesis, classification, assessment instruments, biologic therapy, multicenter clinical trials*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goldmuntz E, White P. Juvenile Idiopathic Arthritis. A review for the Pediatrician. *Pediatr in Review* 2006; 27(4):24-32.
2. McCann L, Wedderburn L, Hasson N. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2006; 91:ep29-ep36.
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369:767-78.
4. Davidson J, Cruikshank M. Outcome for juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Child Health* 2010; 20(2): 73-78.
5. Smolen JS, Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(1):204. Epub 2009 Jan 30.
6. Andersson A, Li C, Brennan F. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthr Res & Ther* 2008; 10:204.
7. Gutcher I, Becher B. APC-derived cytokines and T-cell polarization in autoimmune inflammation. *J Clin Invest* 2007; 117:1119-1127
8. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009 Aug 27; 361(9):888-98.
9. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, Varsani H, Hunter P, Wedderburn LR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar; 58(3):875-87.
10. Hunter PJ, Nistala K, Jina N, Eddaoudi A, Thomson W, Hubank M, Wedderburn LR. Biologic predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis as determined from synovial fluid cellular composition and gene expression. *Arthritis Rheum.* 2010 Mar; 62(3):896-907.

11. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31:390-2.
12. Brunner HI, Ravelli A. Developing outcome measures for paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Oct; 23(5):609-24.
13. Consolaro A, Ruperto N, Bazsco A, Pistorio A, Magni-manzoni S, Filocamo G et al. Development and validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheum (Arthritis Care & Research)* 2009; 61: 658-666
14. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1202-9.
15. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 May; 29(5):1058-64.
16. Ringold S, Wallace CA. Measuring clinical response and remission in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:471-6.
17. Lurati A, Salmaso A, Gerloni V, Gattinara M, Fantini F. Accuracy of Wallace criteria for clinical remission in juvenile idiopathic arthritis: a cohort study of 761 consecutive cases. *J Rheumatol*. 2009 Jul; 36(7):1532-5. Epub 2009 Jun 1.
18. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov; 52(11):3554-62.
19. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E et al. Development and Validation of a Preliminary Definition of Minimal Disease Activity in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheum (Arthritis Care & Research)* 2008; 59:1120-7.
20. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2092-2102.
21. Pratsidou-Gertsi P, Vougiouka O, Tsitsami E, Ruperto N, Siamopoulou-Mavridou A, Dracou C, Daskas I, Trachana M, Alaleou V, Kanakoudi-Tsakalidou F; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Greek version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Jul-Aug; 19(4 Suppl 23):S76-80.
22. Beresford MW, Baildam EM. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis--1: non-biological therapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2009 Oct; 94(5):144-50.
23. Murray KJ, Lovell DJ. Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(3):361-78
24. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11:216 (doi:10.1186/ar2619).
25. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):159-62. Does damage cause inflammation? Revisiting the link between joint damage and inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb; 68(2):159-62.
26. Lovell DJ. Update on treatment of arthritis in children. New treatments, new goals. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2006; 64(1&2):72-76.
27. Woo P. Theoretical and practical basis for early aggressive therapy in paediatric autoimmune disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Sep; 21(5):552.
28. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 2008; 27:67-76.
29. Moots R, Taggart A, Walker D. Biologic therapy in clinical practice: enthusiasm must be tempered by caution. *Rheumatology* 2003; 42(5):614-616.
30. Ilowite N. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin in Rheumatol* 2008; 20:613-618.
31. Winthrop KL. Serious infections with antirheumatic therapy: are biological worse? *Ann Rheum Dis* 2006; 65(Suppl III):iii54-iii57.
32. Furst D. The risk of infections with biologic therapies for Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2008; 39(s):327-346.
33. Favalli EG, Desiati F, Atzaenif, Sarzi -Puttini P, Caporali R, Rallavicini FB et al. Serious infections during anti-TNF alpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* 2009; 8 (3):266-73.
34. Armbrust W, Kamphuis SS, Wolfs TW, Fiselier TJ, Nikkels PG, Kuis W et al. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic

- juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(4):527-9.
35. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2006; 10(10):1127-1132.
 36. Errikson C, Engstrand S, Sundqvist K-G, Rantapaa-Dahlqvist S. Antibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF a. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:403-7.
 37. Kanakoudi-Tsakalidou F, Tzimouli V, Pratsidou-Gertsis P, Chronopoulou E, Trachana M. The significance of persistent newly developed autoantibodies t in JIA patients under long-term anti-TNF treatment. *Cytokine* 2008; 42:293-297.
 38. Tauber T, Turetz J, Barash J, Avni I, Morad Y. Optic neuritis associated with Etanercept therapy for juvenile arthritis. *J AAROS* 2006; 10:26-29.
 39. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G and Geborec P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*2006; 45(1):106-11.
 40. Ravikumar R, Anolik J and Looner RJ. Vaccine Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports* 2007; 9:407-415.
 41. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb Bf, Burhard F, Haindl P, Graninger WB. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor [alpha] therapy and methotrexate. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20[3]:295-299.
 42. Φαρμάκη Ε., Καραμπαξόγλου Δ., Σπούλου Β., Τραχανά, Τριτσώνη Μ., Κανσουζίδου Α., Θεοδωρίδου Μ., Κανακούδη-Τσακαλίδου Φ. Εμβολιασμός κατά του πνευμονιόκοκκου παιδιών με χρόνια ρευματικά νοσήματα που υποβάλλονται σε ανοσοκατασταλτική αγωγή. *Παιδιατρική Β. Ελλάδος* 2009; 21:216-224.
 43. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF therapy on growth in severe juvenile idopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; (Epub ahead of print).
 44. Quartier P. When should we use TNF antagonist in children with rheumatic disease? *Joint Bone Spine* 2007; 74:1-3.
 45. Lovel DJ, Reiff A, Ilowite N, Wallace C, Chon Y, Lin S et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(5):1496-1504.
 46. Prince FHM, Twilt M, Cate RT, Van Rossum MAJ, Armbrust W, Hoppenreijns E. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA:the Dutch national register. *An Rheum Dis* 2008.
 47. Ruperto N, Lovell D, Cuttica R et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3096-3106.
 48. Lovel DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359:810-20.
 49. Τραχανά Μ., Πρατσίδου-Γκέρτσον Π., Κανακούδη-Τσακαλίδου Φ., Διάφα Κ., Παρδαλός Γ., Μπαντουράκη Μ. Χορήγηση δύο αντι-TNF παραγόντων σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα: πέντε χρόνια μετά. *ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ* 2009; 72:29-40.
 50. Kimura Y, Pinho P, Walco G, Higgins G, Humell D, Szer I et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(5):935-42.
 51. Quartier P, Taupin P, Bourdeau F, Lemelle I, Pillet P, Bost M et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):1093-101.
 52. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, Tassi S, Brisca G, Carta S et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(5):1505-1515.
 53. Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:2071-5.
 54. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *Exp Med* 2005; 201:1479-86.
 55. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T, Leone V, Livermore P et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic

- arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(6):R1281-8.
56. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371:998-1006.
 57. Beresford MW, Baildam EM. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis-2: The era of biologicals. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009; 94:151-156.
 58. Prakken BJ, Albani S. Using biology of disease to understand and guide therapy of JIA. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Oct; 23(5):599-608.
 59. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb; 56(2):647-57.
 60. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(8):1008-11.
 61. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(4):548-50.
 62. Sarah H, Lightman S. Anti-TNF therapies in the management of acute and chronic uveitis. *Cytokine* 2006; 33(4):231-237.
 63. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(3):319-24.
 64. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis- associated chronic anterior uveitis. *Rheumatol* 2008; 47:339-344.
 65. Prince FHM, Twilt M, Simon SC, van Rossum MAJ, Armbrust W, Hoppenreijns EPAH et al. When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1228-9
 66. Miyamura T, Sonomoto K, Nakamura M, Horai Y, Takahama S, Ando H, Minami R, Yamamoto M, Suematsu E. Discontinuation of etanercept in patients with rheumatoid arthritis who were in clinical remission. *Clin Rheumatol.* 2010; 29:87-90.
 67. Tynjala P, Vahasalo P, Hon Kanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:552-57.
 68. Katsikas MM, Russo RAG. Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab. *Clin Rheumatol* 2009; 28(8):985-988.
 69. Πρατσίδου-Γκέρτσον Π., Κανακούδη-Τσακαλίδου Φ. Internet, γνώση και υποστήριξη σε θέματα υγείας στην Ελληνική γλώσσα: Παρουσίαση του δικτυακού τόπου για τα παιδιατρικά ρευματικά νοσήματα. *Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος* 2008; 20(4):369-373.