

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
Facoltà di Medicina e Chirurgia



Istituto Giannina Gaslini
Tesi di Laurea

Sviluppo e validazione di un nuovo score composito per la valutazione dell'attività di malattia nell'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica.

Relatore: Professor Angelo Ravelli

Correlatore: Professor Alessandro Consolaro

Candidato: Laura Puzone

Anno accademico 2019-2020

*Da piccolo volevo guarire i ciliegi
quando rossi di frutti li credevo feriti*

Fabrizio De André

INDICE

Abstract	5
1. Capitolo: Introduzione.....	6
1.1.Artrite Idiopatica Giovanile.....	6
1.2.Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica.....	11
1.2.1. Definizione e classificazione.....	11
1.2.2. Epidemiologia ed esordio.....	12
1.2.3. Patogenesi e biomarkes.....	12
1.2.4. Manifestazioni cliniche.....	13
1.2.5. Complicanze.....	17
1.2.6. Diagnosi.....	20
1.2.7. Decorso e prognosi.....	23
1.2.8. Cenni di terapia.....	24
1.3.L'importanza della valutazione dell'attività di malattia e il ruolo degli score compositi.....	28
1.3.1. La definizione di parametri di valutazione di malattia e il <i>continue monitoring</i>	28
1.3.2. Le misure soggettive quantitative di outcome (PCROs).....	29
1.3.3. Definizione di miglioramento e <i>flare</i>	31
1.3.4. Definizione di remissione clinica e malattia inattiva.....	33
1.3.5. Score compositi e la filosofia del JADAS.....	35
1.3.6. Ruolo del JADAS nella definizione dell'attività di malattia e risposta al trattamento.....	40

2. Capitolo: Lo scopo dello studio.....	43
2.1. La mancanza di strumenti validativi per misurare l'attività di malattia nell'artrite idiopatica giovanile sistemica.....	43
3. Capitolo: Lo studio.....	45
3.1. Materiali e metodi	45
3.1.1. Sviluppo del sJADAS.....	45
3.1.2. Raccolta dei dati.....	48
3.1.3. Procedura di validazione: i metodi statistici.....	50
3.2. Risultati.....	54
3.2.1. Analisi descrittive.....	54
3.2.2. Validazione statistica dello score.....	61
3.3. Discussione e conclusioni.....	69
4. Bibliografia	73
5. Ringraziamenti.....	88

ABSTRACT

Scopo dello studio: La valutazione quantitativa dell'attività di malattia nei bambini con artrite idiopatica giovanile (AIG) è fondamentale per monitorare l'evoluzione della malattia nel tempo e verificare l'efficacia degli interventi terapeutici. Il presente studio ha l'obiettivo di mettere a punto e validare il primo score composito di attività di malattia per l'AIG sistemica.

Materiali e metodi: Il nuovo score, denominato systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score (sJADAS), è composto dai 4 parametri principali di attività di malattia utilizzati in tutte le forme cliniche di AIG, con l'aggiunta di un quinto elemento, il Systemic Manifestation Score (SMS), che è mirato a quantificare l'attività delle manifestazioni extra-articolari dell'AIG sistemica (febbre, rash, linfadenomegalie, epatosplenomegalia, sierosite, anemia, trombocitosi e iperferritinemia).

Risultati: Sono stati inclusi nello studio 163 pazienti arruolati in 30 centri di reumatologia pediatrica situati in 10 Paesi. Nel processo di validazione, l'sJADAS si è dimostrato uno strumento semplice e di facile utilizzo e ha evidenziato buona correlazione con le altre misure di attività clinica impiegate nell'AIG (Spearman's r_s :0.41-0.60), soddisfacente consistenza interna (Cronbach's alpha:0.64-0.65), solida capacità di discriminare tra pazienti con diversa severità di malattia (discriminant ability $P < 0.0001$) e ottima capacità di cogliere la variazione nel tempo dell'attività clinica (standardized response mean: 2.04-2.58). Nel suo complesso, le proprietà metriche dell'sJADAS sono risultate superiori a quelle degli strumenti impiegati nell'artrite reumatoide (CDAI, DAS28) e nella malattia di Still dell'adulto (score di Pouchot).

Conclusioni: L'sJADAS ha rivelato ottime performance statistiche in tutte le analisi di validazione e si è, pertanto, dimostrato uno strumento valido e affidabile per la misurazione dell'attività di malattia nei bambini affetti da AIG sistemica.

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 Artrite Idiopatica Giovanile

L'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) è un termine che non definisce un singolo quadro di malattia, bensì racchiude in sé per definizione tutte le forme di artrite di causa non nota che insorgono prima del 16esimo compleanno e persistono per più di 6 settimane¹. Il termine rappresenta, quindi, una diagnosi d'esclusione per tutte le artriti croniche in età pediatrica ad eziologia sconosciuta.

L'AIG è la malattia reumatologica in età infantile più comune in assoluto, inoltre spesso si può protrarre anche in età adulta, rappresentando una rilevante causa di disabilità a breve e lungo termine con importante impatto nella società moderna. Studi nei paesi sviluppati riportano un'incidenza che varia dai 2 ai 20 casi ogni 100.000 bambini e una prevalenza tra i 16 e i 150 casi ogni 100.000, sebbene si ritenga che questo dato sia ancora sottostimato².

L'epoca d'esordio è molto variabile, ma si possono evidenziare due picchi di incidenza, tra il primo anno di vita e 5 anni e dopo i 12 anni³.

Il termine Artrite Idiopatica Giovanile fu coniato e adottato negli anni '90 dalla International League of Associations for Rheumatology (ILAR) a sostituire le precedenti diciture di "artrite cronica giovanile" e "artrite reumatoide giovanile" usate fino a quel momento rispettivamente in Europa e Nord America⁴.

Negli ultimi anni molteplici sistemi di classificazione sono stati proposti per questo gruppo di malattie. Quella fornita dalla task force pediatrica dall'ILAR già nel 1995 a unificare il concetto di AIG (successivamente revisionata nel 1997⁴ e in ultimo nel 2001⁵) è la classificazione attualmente in uso che distingue sette diverse categorie di artrite sulla base delle caratteristiche cliniche e laboratoristiche riscontrate negli ultimi 6 mesi di malattia (Tabella 1⁶).

Le categorie proposte dall'ILAR sono:

- 1) artrite sistemica,**
- 2) oligoartrite,**
- 3) poliartrite con fattore reumatoide negativo,**
- 4) poliartrite con fattore reumatoide positivo,**
- 5) artrite psoriasica,**
- 6) artrite correlata all'entesite,**
- 7) artrite indifferenziata**

Sempre nella suddetta classificazione sono riportati e stabiliti i criteri di esclusione per ogni sottotipo di AIG con l'aggiunta di parametri descrittivi al fine di fornire informazioni più dettagliate sui vari quadri clinici e facilitarne la diagnosi, come ad esempio il picco di età d'esordio, il coinvolgimento di piccole o grosse articolazioni e la positività degli Anticorpi Anti Nucleo (ANA)⁵.

Tabella 1 Classificazione ILAR dell'Artrite Idiopatica Giovanile 2001

ILAR CLASSIFICATION FOR JIA*

JIA category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Systemic arthritis	Arthritis* in one or more joints with or preceded by fever of at least 2 weeks' duration documented to be daily for at least 3 days, and accompanied by one or more of: evanescent erythematous rash, lymphadenopathy, hepatomegaly or splenomegaly, or both, serositis	Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or a first-degree relative Arthritis in an HLA-B27 positive male beginning after the sixth birthday AS, ERA, sacroiliitis with IBD, reactive arthritis or acute anterior uveitis, or a history of one of these disorders in a first-degree relative Presence of IgM RF on at least two occasions at least 3 months apart
Oligoarthritis (persistent or extended)	Arthritis in 1-4 joints in the first 6 months Persistent disease affects no more than 4 joints throughout the course of the disease, whereas extended disease affects a total of more than 4 joints after the first 6 months	Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or a first-degree relative Arthritis in an HLA-B27 positive male beginning after the sixth birthday AS, ERA, sacroiliitis with IBD, reactive arthritis or acute anterior uveitis, or a history of one of these disorders in a first-degree relative Presence of IgM RF on at least two occasions at least 3 months apart Systemic JIA in the patient
Polyarthritis (RF ⁻)	Arthritis affecting 5 or more joints in the first 6 months of disease A test for RF is negative	Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or a first-degree relative Arthritis in an HLA-B27-positive male beginning after the sixth birthday AS, ERA, sacroiliitis with IBD, reactive arthritis or acute anterior uveitis, or a history of one of these disorders in a first-degree relative Presence of IgM RF on at least two occasions at least 3 months apart Systemic JIA in the patient
Polyarthritis (RF ⁺)	Arthritis affecting 5 or more joints in the first 6 months of disease	Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or a first-degree relative Arthritis in an HLA-B27 positive male beginning after the sixth birthday AS, ERA, sacroiliitis with IBD, reactive arthritis or acute anterior uveitis, or a history of one of these disorders in a first-degree relative Systemic JIA in the patient
Psoriatic arthritis	Arthritis plus psoriasis OR Arthritis plus at least two of the following: dactylitis, nail pitting or onycholysis, psoriasis in a first-degree relative	Arthritis in an HLA-B27-positive male beginning after the sixth birthday AS, ERA, sacroiliitis with IBD, reactive arthritis or acute anterior uveitis, or a history of one of these disorders in a first-degree relative Presence of IgM RF on at least two occasions at least 3 months apart Systemic JIA in the patient
Enthesitis-related arthritis	Arthritis plus enthesitis OR Arthritis or enthesitis, plus at least two of the following: presence of or a history of sacroiliac joint tenderness and/or inflammatory lumbosacral pain [†] , presence of HLA-B27 antigen, onset of arthritis in a male over 6 years of age, acute (symptomatic) anterior uveitis, history of AS, ERA, sacroiliitis with IBD, reactive arthritis, or acute anterior uveitis in a first-degree relative	Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or a first-degree relative Presence of IgM RF on at least two occasions at least 3 months apart Systemic JIA in the patient
Undifferentiated arthritis	Arthritis that fulfills criteria in none of the above categories, or fulfills criteria in two or more of the above categories	NA

* JIA is arthritis of unknown etiology that begins before the patient's sixteenth birthday and persists for at least 6 weeks.

†

La distribuzione dei vari sottotipi è piuttosto variabile. Sebbene nei paesi dell'est Europa e Nord America la forma oligoarticolare sia la categoria di AIG più comune, lo stesso sottotipo

risulta essere raro, invece, in paesi quali il Costa Rica, Sud Africa, Nuova Zelanda e India. In questi ultimi è la forma poliarticolare a prevalere. In Asia, invece, la forma sistemica è predominante, in quanto arriva a rappresentare il 25-50% di tutte le forme di AIG. In India, Messico e Canada, viene registrata un'importante incidenza del sottotipo associato all'entesite, mentre la forma poliarticolare sieropositiva per il Fattore Reumatoide (FR) è il sottotipo meno comune^{2 7}.

L'eziopatogenesi dell'artrite idiopatica giovanile è ancora in buona parte sconosciuta. Si ritiene che in soggetti con suscettibilità genetica individuale l'esposizione a trigger ambientali ancora ignoti possa scatenare una risposta immunitaria anomala verso uno o più antigeni, conducendo ad uno stato infiammatorio cronico prevalentemente espresso a livello articolare. Inoltre, l'enorme eterogeneità di questo gruppo di malattie implica ovviamente l'interferenza di molteplici fattori, in particolare sono state studiate le associazioni tra l'esordio dei diversi sottotipi di AIG e le molecole del sistema HLA e non-HLA⁸⁻¹⁰. In questo frangente si sono tratte le seguenti osservazioni: esiste una correlazione tra la forma oligoarticolare e il fenotipo HLA-A2 e DR5; il sottotipo di artrite correlato all'entesite (ERA) sembra avere una forte associazione con il fenotipo HLA-B27 (fino al 76%); la poliartrite con FR positivo, come nell'adulto, correla al fenotipo HLA-DR4; mentre per quanto concerne la forma sistemica la genetica risulta a parte in quanto principalmente coinvolti meccanismi di risposta immunitaria di tipo innato¹¹.

La diagnosi di AIG è come da definizione una diagnosi di esclusione che richiede una completa valutazione clinica includendo la storia personale e familiare del giovane paziente e i recenti eventi patologici. Un dettagliato esame obiettivo dovrebbe essere sempre condotto per esaminare tutte le articolazioni del bambino sia alla prima visita che in follow-up¹². Alla fine di ogni visita è molto importante per un corretto monitoraggio del bambino riportare sempre il livello di attività di malattia sulla base di scale visive analogiche VAS. La diagnosi si basa sulla presenza e persistenza dello stato di artrite e sull'attenta esclusione di altre malattie responsabili quali le forme infettive, neoplastiche, la malattia reumatica, la malattia di Kawasaki, le connettiviti, le malattie infiammatorie croniche intestinali e la sarcoidosi. L'esame è di natura principalmente clinica con particolare attenzione alla valutazione del dolore

tramite scale VAS e all'eventuale presenza, oltre all'artrite, di manifestazioni extra-articolari e di possibili complicanze come il danno articolare e disturbi oculari specialmente comuni nelle forme oligoarticolari¹.

In aiuto all'esame obiettivo occorre l'imaging strumentale. Tradizionalmente l'indagine più utilizzata è la radiografia convenzionale che rimane il gold standard per la rilevazione di alterazioni ossee, danno strutturale alle articolazioni e disturbi della crescita e della maturazione dello scheletro che tipicamente si associano a questi pazienti^{13,14}. Tuttavia, la radiografia possiede una scarsa sensibilità per identificare l'infiammazione sinoviale in atto e per i danni erosivi nelle fasi iniziali, per cui entrano sono stati introdotti nella pratica clinica altri strumenti di imaging quali la Risonanza Magnetica (RM) e l'ultrasonografia. La prima ha il vantaggio di evidenziare la malattia sinoviale, l'infiammazione, il danno dei tessuti molli e l'edema osseo in maniera precoce rispetto alle altre indagini strumentali, inoltre è particolarmente indicata per la valutazione di determinate articolazioni quali la regione sacroiliaca, la colonna vertebrale, l'articolazione temporo-mandibolare e le anche¹⁵⁻¹⁷.

L'ecografia ha invece il vantaggio di essere un esame non invasivo, rapido e a basso costo, in grado di diagnosticare correttamente la sinovite, la presenza di liquido all'interno dello spazio articolare e il danno articolare soprattutto grazie alla possibilità di essere eseguito in maniera dinamica sul paziente^{18,19}. Ha, inoltre, un ruolo fondamentale nel guidare le iniezioni intraarticolari di corticosteroidi²⁰ pratica routinaria nel trattamento dell'AIG.

La prognosi è estremamente variabile e dipendente da diversi fattori quali l'età d'esordio, la variante clinica (migliore per la forma oligoarticolare e ben più grave per categorie come la sistemica), la precocità di un'accurata diagnosi, la qualità dell'assistenza e dell'intervento terapeutico adeguato^{1,2}. Dal punto di vista prognostico è fondamentale ricordare che lo stato di infiammazione cronica porta questi giovani pazienti a soffrire di disturbi di crescita sia generali che localizzati alle articolazioni coinvolte, con associate atrofia muscolare e mantenimento di posizioni antalgiche a cui conseguono disturbi dello sviluppo e della conformazione dei segmenti ossei con inevitabile forte impatto sulla qualità della vita^{21,22}.

1.2 Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica

Definizione e classificazione

L'artrite idiopatica giovanile sistemica (sAIG) rappresenta circa il 10-15% di tutti i casi di AIG, dalle cui altre forme si differenzia per la particolare associazione all'artrite di manifestazioni cliniche sistemiche.

La classificazione dell'ILAR del 2001⁵ (Tabella 2) definisce la forma sistemica come un'artrite di una o più articolazioni associata o preceduta da febbre della durata di almeno 2 settimane e documentata quotidianamente per almeno 3 giorni consecutivi, e accompagnata da una o più delle seguenti manifestazioni cliniche:

- Rash eritematoso evanescente
- Linfadenomegalia generalizzata
- Epatomegalia e/o splenomegalia
- Sietosite (pericardite, pleurite o raramente peritonite)

Suddetta classificazione fornisce anche i criteri di esclusione per una corretta diagnosi di sAIG. Questi sono distinti in criteri A,B, C e D; dove A= psoriasi o storia di psoriasi nel paziente o in un parente di primo grado, B= artrite in un soggetto maschio HLA-B27 positivo con esordio dopo il sesto anno di vita, C= spondiloidite anchilosante, artrite correlata all'entesite, sacroileite associata a malattia infiammatoria conica intestinale, sindrome di Reiter o storia di uno di questi disordini in un parente di primo grado, D= la presenza di IgM per il Fattore Reumatoide documentate in almeno due esami a distanza di tre mesi l'uno dall'altro. Come si evince però dalla sopracitata definizione, la classificazione proposta dall'ILAR presenta una criticità, infatti essa non contempla tutti quei casi in cui i pazienti, pur presentando i sintomi sistemici classici descritti per la sAIG, non manifestano un'artrite conclamata in quanto l'artrite rappresenta una condizione strettamente necessaria per porre la diagnosi. Per questi pazienti è stato proposto che vengano inclusi anch'essi nella sottocategoria sistemica dagli studi successivi²³.

Epidemiologia ed esordio

L'artrite sistemica è una forma piuttosto distinta dagli altri sottotipi di AIG. Rappresenta il 5%-15% di tutti i bambini affetti da artrite cronica in Europa e Nord America, ma la sua prevalenza è molto più rilevante in regioni quali il sudest asiatico, con una particolare frequenza in India, Thailandia e Giappone dove raggiunge perfino il 25%-50% dei casi totali^{24,25}. La patologia ha un'incidenza uguale tra maschi e femmine e non sembra avere un'età di esordio preferenziale, sebbene alcuni studi dimostrino una maggior frequenza sotto i 5 anni²⁶. L'incidenza di sAIG si aggira mediamente tra 0,4-0,9 casi ogni 100.000 all'anno e contribuisce da sola ai due terzi del tasso di mortalità totale per l'artrite idiopatica giovanile²⁷.

Patogenesi e biomarkers

Dal punto di vista patogenetico l'sAIG ha un profilo infiammatorio che differisce molto rispetto a tutte le altre forme di artrite in quanto sembra essere conseguente più ad una disregolazione dell'immunità innata in assenza di particolari associazioni con autoanticorpi (ANA o FR) o fenotipi HLA. A sostegno di questa tesi c'è l'assenza dei linfociti autoreattivi nei pazienti sistemici, mentre l'attività di neutrofili e macrofagi sembra svolgere un ruolo fondamentale nello sviluppo della malattia e delle sue complicanze. In particolare, è documentata un'importante alterazione dei livelli circolanti di citochine proinfiammatorie quali TNF- α , IL-1, IL-6, IL-18, E-selectine e molecole di adesione intracellulari²⁸.

Livelli aumentati di IL-6 hanno un importante ruolo nella patogenesi delle manifestazioni sistemiche, incluso il difetto di crescita caratteristico di questi bambini, in quanto stimolano i fattori infiammatori di fase acuta quali la PCR, la siero amilide A, la ferritina e il fibrinogeno²⁹. L'aumento consistente delle concentrazioni di IL-6, che tipicamente oscilla in parallelo ai picchi febbrili, correla con un coinvolgimento articolare più esteso e aggressivo e, inoltre, promuove la produzione di epcidina e l'aumento della trascrizione della ferritina che causano a loro volta lo stato di anemia cronica di cui molti di questi pazienti soffrono³⁰⁻³³. Mentre il ruolo dell'IL-6 era noto già dagli anni 90, l'importanza di IL-1 β nella patogenesi della sAIG è stata evidenziata solo successivamente³⁴. In particolare, sembra correlare con la febbre, lo stato di

anoressia e il danno articolare. Sulla base di queste alterazioni che svolgono un ruolo determinante nella malattia si sta sviluppando sempre di più il concetto di target-therapy.

Un altro importante biomarkers è il fattore di inibizione macrofagica MIF, i cui valori sierologici sono stati dimostrati essere particolarmente aumentati nei pazienti con esordio direttamente sistemico della patologia³⁵⁻³⁸. La presenza di determinati polimorfismi di MIF è da considerare fattore predittivo di poor outcome in quanto correla con una delle più temibili e potenzialmente mortali complicanze a cui vanno in contro i pazienti affetti da sAIG: la Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS).

Sulla base di tutte queste anomalie immunitarie, le manifestazioni sistemiche al pari di altre sindromi più complesse e la tipica mancanza di una forte associazione con la classe di MHC II, vi è oggi la tendenza sempre più supportata di raggruppare la forma sistemica dell'AIG all'interno delle malattie autoinfiammatorie, piuttosto che vederla come una classica patologia autoimmune, e quindi come un'entità totalmente a parte rispetto alle altre categorie di artrite giovanile sistemica^{28,39,40}. A supporto di questa tesi c'è da sottolineare la forte analogia che sussiste tra la presentazione clinica della sAIG e la Malattia di Still ad esordio in età adulta soprattutto per quanto riguarda le manifestazioni sistemiche. Al pari della forma sistemica anche il morbo di Still può esordire con sintomatologia sistemica in assenza di artrite. Tutto questo ha fatto giustamente supporre anche una certa correlazione a livello patogenetico, successivamente confermata in diversi studi recenti. Per questi motivi oggi si riscontra largo consenso nel definire la sAIG e la adult-onset Still disease (AOSD) come la stessa entità di malattia semplicemente ad esordio in età differenti⁴¹⁻⁴⁴.

Manifestazioni cliniche

Al momento dell'esordio la patologia non è sempre di facile inquadramento clinico e il più delle volte risulta sfumata. Il giovane paziente si porta all'attenzione del medico principalmente per uno stato prolungato di affaticamento fisico con febbre anche alta e dolori nel contesto muscoloscheletrico. Per questo è necessaria un'accurata diagnosi differenziale ed indagini non solo cliniche bensì anche sierologiche e di imaging a sostegno.

La **febbre** è il sintomo più comune all'esordio, presente difatti in quasi la totalità dei bambini (98%)²⁶. Il pattern è tipicamente quotidiano con punte febbrili anche oltre i 39°C una o due volte al giorno, in genere alla sera, sebbene possa comparire anche durante il resto della giornata (Figura 1¹). Questo andamento quotidiano si manifesta nel 37% dei pazienti alla

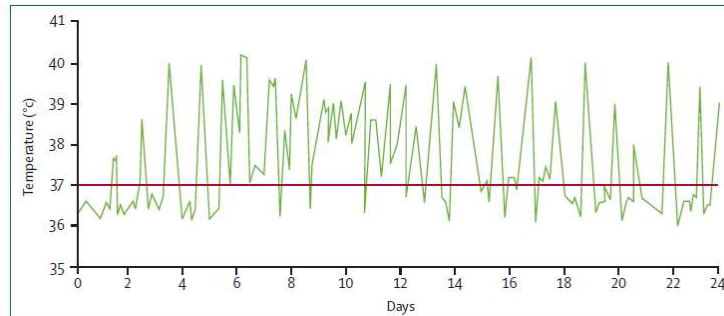


Figure 1: High-spiking intermittent fever in a 3-year-old patient with systemic juvenile idiopathic arthritis

Figura 1 Pattern febbrile tipico sAIG

diagnosi, ma non è l'unico riportato: il 27% presenta pattern intermittenti, un 12% dei soggetti ha febbre principalmente al mattino, il 5% febbrili continue e una minoranza non raggiunge i picchi tipicamente elevati mantenendosi a temperature più modeste⁴⁵. I bambini hanno il più delle volte una fase di defervescenza estremamente rapida. Mialgie e dolori articolari possono essere particolarmente intensi in correlazione alle puntate febbrili che risultano essere per il bambino fortemente debilitanti. Sempre in associazione agli episodi di febbre si manifesta in genere anche un altro comune sintomo, ossia il rash eritematoso^{1,46}.



Figura 2 Tumefazione articolare a livello del ginocchio

L'**artrite** è in genere simmetrica e si manifesta nell'88% dei bambini affetti da sAIG. Nei casi in cui, invece, l'artrite non sia presente sin dall'esordio essa appare tipicamente entro alcuni mesi da esso e molto raramente dopo alcuni anni²⁶. Negli studi di Behrens et al.⁴⁶ si evidenzia una distribuzione piuttosto egualitaria tra i pattern di compromissione poliarticolare e oligoarticolare, rispettivamente 41% e 40%, mentre forme monoarticolari si limitano sfortunatamente ad una fetta minore di pazienti (5%). Le articolazioni più colpite sono a livello carpale, caviglia, ginocchio e anche, sebbene molto spesso risulti asintomatica, anche l'articolazione temporo-mandibolare può essere colpita precocemente e dare solo successivamente segni clinici¹⁵ (Figura 2). Più raro è, invece, il coinvolgimento della colonna vertebrale e delle piccole articolazioni di mani e piedi. Circa un terzo dei pazienti va in contro a uno stato di artrite cronica progressiva con conseguenze destruenti a livello articolare. L'evoluzione e il protrarsi dello stato infiammatorio comporta difetti di accrescimento osseo e assunzione di posizioni antalgiche da parte del bambino che con il tempo alterano il processo di crescita⁴⁷. Altre possibili manifestazioni a livello dell'apparato muscoloscheletrico sono la presenza di mialgie dolorose che concorrono anche loro a peggiorare la qualità della vita di questi giovani pazienti e lo sviluppo **cisti sinoviali** che si presentano più frequentemente nelle estremità superiori come ad esempio a livello omerale^{48,49}.

Il **rash** è tipicamente di natura evanescente e color salmone brillante. È un rash eritematoso morbilliforme con macule di 3-5mm che tende ad essere migratorio e di conseguenza ad espandersi sul corpo del paziente⁵⁰. Emerge generalmente correlato agli episodi acuti febbrili e alle esacerbazioni di malattia distribuendosi principalmente a livello dei fianchi e del tronco,

Figura 3 Rash eritematoso evanescente



più raramente affligge il volto, il collo, i palmi o le piante dei piedi (Figura 3¹). Con il termine evanescente si descrive la condizione per cui il rash scompare nel giro di da pochi minuti a poche ore senza lasciare residui⁵¹. Affligge l'81% dei pazienti sistemici, per cui è un segno clinico rilevante che aiuta il medico nel porre una corretta diagnosi. Di norma non è pruriginoso sebbene in un 5% dei casi lo risulti⁴⁶.

Per **linfadenomegalia** si intende un ingrossamento generalizzato dei linfonodi che nei bambini affetti da sAIG si manifesta in circa il 31% dei casi già alla diagnosi e che quindi rappresenta un ritrovamento clinico rilevante⁴⁶. I linfonodi ingrossati sono tipicamente non doloranti, di consistenza gommosa, mobili sui piani sia profondi che superficiali e si localizzano nella maggior parte dei casi a livello epitrocleare e ascellare²⁶, più raramente invece a livello inguinale e cervicale.

Per quanto riguarda l'**epatosplenomegalia**, la splenomegalia si manifesta in circa il 50% dei pazienti durante il loro decorso di malattia, mentre è ben più rara al momento della diagnosi. L'epatomegalia, invece, non è al pari così frequente e, qualora si presenti, lo fa tipicamente nei momenti di maggior attività di malattia con tipici infiltrati infiammatori periportalit²⁶. L'epatosplenomegalia è importante che venga attentamente monitorata in quanto la sua progressione prelude all'insorgere di complicanze irreversibili che caratterizzano i pazienti sistemici quali l'amiloidosi.

La **sierosite** è un'inflammazione delle sierose corporee. La forma più frequente nei quadri di artrite giovanile sistemica è la pericardite che coinvolge circa il 10% dei soggetti⁵². È nella maggior parte dei casi ricorrente all'inizio e si sviluppa precocemente nel decorso della sAIG, a volte si può manifestare persino prima dell'artrite stessa. Essa correla usualmente con gli episodi febbrili, la leucocitosi e una VES tipicamente elevata. Questi bambini possono decorrere del tutto asintomatici oppure sviluppare sintomi specifici quali tachicardia e dispnea associati a rumori da sfregamento ed alterazioni all'ECG. La diagnosi si pone nei casi oligosintomatici tramite riscontro all'ecografia cardiaca di versamento pericardico. Lietman et al. evidenziò precocemente che i bambini affetti da pericardite fossero più prone a sviluppare a loro volta anche rash, linfadenomegalie, splenomegalia e coinvolgimento polmonare e che,

in particolare, fossero maggiormente a rischio di amiloidosi. Effusioni pleuriche e pleuriti asintomatiche si possono presentare in associazione alla pericardite o indipendentemente da quest'ultima, sebbene in casi più rari. La peritonite, invece, è un'evenienza clinica molto rara⁴⁷.

Altre manifestazioni cliniche rilevanti sono il coinvolgimento oculare. Nelle visite routinarie dei bambini affetti andrebbe sempre condotto un esame oculistico, in quanto particolarmente suscettibili a complicanze come **uveiti** anteriori e posteriori che se non precocemente individuate, soprattutto nei bambini più piccoli, possono condurre ad alterazioni importanti del visus^{53,54}. La compromissione dell'interstizio **polmonare** e la fibrosi polmonare sono al giorno d'oggi un'evenienza estremamente rara grazie anche alle terapie attualmente in uso.

Complicanze

L'**Amiloidosi** è una delle complicanze più severe nei pazienti affetti da sAIG, mentre più raramente affligge le altre forme di artrite idiopatica giovanile. Essa è una condizione irreversibile di danno conseguente all'accumulo di una proteina di fase acuta, la sieroamiloide A, durante i processi infiammatori. Per ragioni oggi ancora non chiare, l'amiloidosi tende ad essere molto rara nel Nord America, mentre affligge percentuali importanti di pazienti nel Regno Unito e in Turchia. In Europa oggi la sua incidenza è notevolmente in diminuzione grazie alle terapie attualmente in atto che permettono un efficace controllo della malattia di base. L'accumulo di questa proteina ha effetti dannosi a livello di organi vitali quali i reni, il fegato, il tratto gastrointestinale e il cuore.⁵⁵ Il segno clinico più precoce di amiloidosi è la proteinuria seguita da ipertensione, epatosplenomegalia e dolori addominali. A meno che il processo infiammatorio alla base della patologia scatenante non venga soppresso e controllato, questi pazienti vanno incontro a morte per progressiva insufficienza renale e/o cardiaca²⁶.

La **Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS)** è la complicanza mortale più temuta e più comune nei pazienti sAIG. Si manifesta in circa il 5%-8% dei bambini ed è gravata da un importante tasso di mortalità con necessità spesso del ricovero in terapia intensiva⁵⁶. Nonostante le percentuali appena citate, recenti studi sostengono che forme subcliniche di MAS siano presenti in perfino il 30%-40% dei pazienti³⁵. Dal punto di vista patogenetico la

sindrome è caratterizzata da un'incontrollata proliferazione ed attivazione di cellule citotossiche quali i macrofagi e i linfociti T CD8+, con conseguente ipersecrezione di citochine proinfiammatorie. Tale condizione è stata evidenziata anche in altre patologie autoinfiammatorie con le stesse caratteristiche cliniche sia in adulti che bambini ad esempio in pazienti affetti da disordini quali la malattia di Kawasaki, il Lupus Eritematoso Sistemico e le sindromi da febbri periodiche. Questi dati rientrano nel dibattito a sostegno della tesi che la sAIG sia da classificare come una malattia autoinfiammatoria⁵⁷⁻⁵⁹.

Dal punto di vista clinico la sindrome si caratterizza per un improvviso episodio febbrile sostenuto e persistente, pancitopenia, epatosplenomegalia, segni di insufficienza epatica, linfoadenomegalie, alterazioni della coagulazione con conseguenti manifestazioni emorragiche, come porpora ed emorragie mucosali, ed infine disfunzioni neurologiche. Nei casi più gravi si arriva ad un coinvolgimento renale, polmonare e cardiaco che può comportare sindrome da insufficienza multiorgano. Dal punto di vista laboratoristico oltre alla sopracitata pancitopenia (anemia, leucopenia e piastrinopenia), si presentano altre anomalie quali, basse concentrazioni sodiche, un marcato aumento della ferritina plasmatica, dei trigliceridi e dei prodotti della degradazione del fibrinogeno come il D-dimero ed un incremento dei tempi di coagulazione PT e PTT⁵⁹⁻⁶¹. Nel siero di questi pazienti si sono notati elevati livelli circolanti di IL-2R α , anche noto come CD25, e di CD163 solubile che riflettono il grado di attivazione ed espansione dei linfociti T e dei macrofagi, lasciando supporre un ruolo nella patogenesi assieme alle alterazioni genetiche già note in precedenza del fattore MIF^{62,63}.

A livello anatomopatologico un segno patognomonico di questa sindrome è l'accumulo a nel midollo osseo di macrofagi ben differenziati con evidente attività emofagocitica ed elementi emopoietici nel citoplasma. La dimostrazione della loro esistenza si effettua tramite esame biptico del midollo che essendo però una procedura invasiva, non è ritenuto necessario per una diagnosi corretta.

La MAS si può manifestare in maniera isolata oppure essere conseguente a determinati fattori quali infezioni virali oppure importanti cambiamenti nelle dosi dei farmaci, soprattutto i biologici, o in generale modifiche della strategia terapeutica⁵⁸.

Dal punto di vista diagnostico si incorre in diverse difficoltà essendo spesso un quadro sfumato o riconducibile a quadri di sepsi. È stato dimostrato che i sintomi clinici nei pazienti sotto terapia con farmaci biologici come il tocilizumab hanno ad esempio un'intensità ridotta della sindrome e un quadro clinico quindi meno definito. Inoltre, spesso la diagnosi differenziale tra la MAS e una possibile riacutizzazione della malattia di base non è sempre del tutto immediata. Tuttavia, alcune importanti differenze possono essere d'aiuto⁵⁸: la febbre durante la MAS ha un pattern persistente continuo e non remittente (a differenza del tipico pattern intermittente della sAIG), questa associata gli eventuali episodi di alterazione dello stato neurologico ed ad un marcato crollo dei valori sierologici di VES e di fibrinogeno⁵⁶ dovrebbero indurre il sospetto della sindrome e aiutare a distinguere le due situazioni. Per le sopracitate difficoltà diagnostiche diverse collaborazioni internazionali condotte dalla European League Against Rheumatism, dall'American College of Rheumatology e dalla Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) si sono preposte come obiettivo quello di sviluppare dei criteri classificativi per sindrome MAS. Nel 2016⁶⁴ sono stati pubblicati i criteri diagnostici attualmente in uso ed approvati dall'EULAR riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2 Criteri classificativi EULAR per la MAS 2016

Un paziente febbrile con nota o sospetta diagnosi di sAIG e con valori di ferritina > 684 ng/ml e <i>almeno due</i> dei seguenti:
Piastrine $\leq 181 \times 10^9/L$
AST > 48 unità/L
Trigliceridi > 156 mg/dl
Fibrinogeno ≤ 360 mg/dl

Dal punto di vista terapeutico l'approccio deve essere rapido per via dell'importante tasso di mortalità e morbilità a cui si associa. Le linee guida per la terapia farmacologica dell'AIG aggiornate al 2013^{65,66} indicano come farmaci più appropriati in questo contesto gli steroidi sistemici ad alte dosi per via endovenosa e farmaci immunosoppressivi, quali gli inibitori della calcineurina ed anakirna.

Diagnosi

Come si evince dalla definizione la diagnosi di sAIG è una diagnosi di esclusione. Questa però può risultare difficoltosa in quanto il medico si deve preporre di escludere tutte le possibili infezioni virali e batteriche (es. La malattia di Lyme, brucellosi), le neoplasie con sintomi muscoloscheletrici (leucemie e linfomi), altre malattie reumatologiche dell'infanzia come la malattia reumatica, le vasculiti come la malattia di Kawasaki o la poliarterite, il LES giovanile, le artriti reattive di Reiter e infine le sindromi autoinfiammatorie che, come già detto, molto hanno in comune con la forma sistemica di AIG (es. le febbri periodiche come la febbre familiare mediterranea FMF)⁶⁷. Al fine di escludere altre patologie è necessario fare esami ematochimici, strumentali (ecocardiogramma per escludere una malattia di Kawasaki, TC per sospetti neoplastici) ed eventualmente istologici (aspirato midollare e biopsie linfonodali in caso di pancitopenia ad escludere condizioni leucemiche o presenza di linfomi).

Il primo passo fondamentale nella diagnosi di sAIG è eseguire un'accurata anamnesi personale e familiare del paziente volta ad evidenziare eventuale storia di malattie reumatologiche tra i parenti. Altrettanto importante ad ogni prima visita è l'esecuzione di un esame obiettivo del bambino in maniera accurata e soprattutto completa. Poiché difatti la patologia ha una natura sistemica non bisogna tralasciare nessun ambito, il bambino va fatto spogliare e visitato da testa a piedi. In particolare, va eseguito un attento esame articolare alla ricerca di segni e sintomi di artrite attiva che per definizione è tale quando è presente tumefazione oppure se l'articolazione risulta dolorante o dolorabile e con limitazioni del range di movimento che non siano dovute a disordini di natura meccanica⁵. Ricordiamo, inoltre, che per l'attuale definizione di sAIG per porre diagnosi è necessaria la presenza di artrite attiva, quindi nei bambini con sole manifestazioni extra-articolari all'esordio si può porre solo il sospetto diagnostico in attesa della comparsa di sintomi articolari.

Secondariamente all'esame articolare vanno indagati eventuali sintomi extra-articolari in primis il monitoraggio della temperatura corporea. In questo i familiari sono importanti per chiedere l'andamento della febbre nel bambino nelle ultime settimane ed eventualmente se hanno notato sintomi associati alle puntate febbrili che magari il bimbo non manifesta in quel

preciso momento nello studio medico. In particolare, abbiamo detto, il rash insorge notoriamente in associazione alla febbre a livello del tronco e dei fianchi. La palpazione di fegato e milza può rilevarne un eventuale ingrossamento così come quella dei linfonodi per cui nessuna stazione linfonodale deve essere tralasciata durante l'esame⁴⁷.

L'esame clinico deve essere poi sostenuto da **esami di laboratorio**¹. Sebbene i risultati sierologici nel contesto di un quadro di sAIG non siano sempre caratteristici, sono strumenti fondamentali per una diagnosi completa e soprattutto per l'inquadramento del grado di attività di malattia nonché per il follow-up. Dal punto di vista ematochimico è rilevante indagare gli indici di infiammazione come la velocità di eritrosedimentazione (VES), la proteina C reattiva (PCR) e il fibrinogeno che sono notoriamente elevati nei pazienti sAIG. All'emocromo è presente una marcata leucocitosi neutrofila con valori di globuli bianchi >30.000 cell/mm³, le piastrine sono spesso aumentate con conseguente trombocitosi, ma condizioni di trombocitopenia non sono del tutto inesistenti soprattutto all'esordio. Altro dato caratteristico è la presenza di un'anemia microcitica ipocromica iposideremica ben più severa di una comune anemia da malattia cronica che si può osservare nei soggetti con artrite reumatoide. Dal punto di vista eziopatogenico è correlata essenzialmente agli sregolati livelli circolanti di IL-6 che inducono un sequestro massivo di ferro nel reticolo endoteliale e da parte della ferritina fortemente aumentata così come l'epcidina^{30,33}. Ulteriori ritrovamenti possono essere livelli aumentati di immunoglobuline e ipoalbuminemia, come anche un aumento delle transaminasi e dei trigliceridi che devono far sospettare assieme al crollo della VES, della conta piastrinica e dei globuli bianchi l'insorgenza di una MAS⁶⁸. L'analisi per la presenza di autoanticorpi è anch'essa rilevante per escludere altre malattie reumatologiche; i pazienti affetti da sAIG sono tipicamente negativi alla ricerca di Fattore Reumatoide e ANA.

Per quanto riguarda la ricerca dei **biomarkers** non è tanto utile al momento della diagnosi, se non per discernere i casi dubbi tra i vari sottotipi di AIG, quanto piuttosto nel follow-up, per l'impostazione di una terapia mirata e il rischio di complicanze. L'attività di malattia si evidenzia tramite elevati livelli circolanti di citochine e chemochine proinfiammatorie quali le proteine leganti calcio S100A8 (la proteina mieloide correlata o MRP8), S100A9 (o MRP14) le quali vengono secrete in fasi di attivazione dei neutrofili e dei monociti contribuendo alla

perpetuazione della risposta infiammatoria di tipo innato che distingue la forma sistemica dalle altre sottocategorie. Queste proteine MRP8 e MRP14 formano normalmente un complesso con induzione di un pathway endogeno di signaling la cui rilevazione può essere utilizzata come indicativa di recidiva o flare. In questo senso esse svolgono un ruolo importante nel monitoraggio assieme alle altre citochine proinfiammatorie quali IL-6, IL-18 e IL-1 e gli indici infiammatori come la VES e la PCR⁶⁹⁻⁷¹. Altri fattori da considerare nella prognosi del paziente sono i livelli circolanti di IL-2R e di sCD163 testati tramite ELISA che sono, secondo recenti studi, promettenti markers per prevedere la sindrome da attivazione macrofagica⁶³. In particolare, il recettore solubile CD163 è espressione dell'attivazione di un pathway alternativo di differenziazione macrofagica in senso emofagocitico.

A completamento dell'esame obiettivo giungono le indagini strumentali. Tradizionalmente l'esame di imaging più utilizzato è la **radiografia tradizionale** che ben permette di evidenziare la presenza di anomalie ossee, riduzione della rima articolare, erosioni, danno articolare e di valutare lo stato di accrescimento ed eventuali dismorfismi o disgnazie. In particolare, la valutazione dell'età ossea tramite radiografia della mano aiuta nella diagnosi differenziale di eventuali nanismi. Altro suo importante utilizzo nelle fasi successive di malattia è per la rilevazione di fratture patologiche che possono conseguire al prolungato utilizzo in terapia di corticosteroidi e l'osteoporosi⁷². Nella pratica clinica routinaria ha un ruolo molto importante l'utilizzo dell'**ecografia**. Essa è un esame rapido, semplice, non invasivo, a basso costo e ripetibile che in sede d'esame aiuta a rilevare il danno articolare, evidenziando la cartilagine, la sinovia e i tessuti molli limitrofi. Non espone il giovane paziente a radiazioni ionizzanti, ma ha lo svantaggio di essere una pratica operatore-dipendente ed avere come limite l'incapacità di visualizzare le articolazioni più profonde^{16,73}. Più recentemente si è introdotto l'utilizzo della risonanza magnetica (**RM**) come esame d'eccellenza per la valutazione dei tessuti molli in particolare della cartilagine. È in grado di vedere con precisione tutti gli strati di cartilagine ed evidenziare precocemente danno ed erosioni. Ha il vantaggio anch'essa di non esporre a radiazioni ionizzanti, ma non può essere utilizzata nella pratica clinica al pari dell'ecografia per via della poca praticità dei tempi d'esecuzione che sono tali da richiedere a volte la sedazione soprattutto nei bambini più piccoli per fare in modo di acquisire immagini più definite possibili. Altro fatto da non sottovalutare sono i costi correlati^{74,75}.

Decorso e prognosi

La forma sistemica di AIG ha un decorso variabile a seconda dei casi^{2,76,77}. Nel 50% dei pazienti la malattia è caratterizzata da un decorso monociclico che si esaurisce nel giro di qualche mese massimo 1-2 anni oppure decorso intermittente con episodi continui di riacutizzazione seguiti da fasi di remissione. In questi casi l'artrite accompagna gli episodi febbrili, ma scompare nel momento in cui i sintomi sistemici vengono controllati efficacemente. La prognosi a lungo termine è comunque buona per questi pazienti in quanto una parte si esaurisce nel giro di pochi mesi con minime limitazioni fisiche funzionali, mentre la componente a poussées si presta a un buon controllo terapeutico con buona remissione. L'altra metà dei pazienti ha purtroppo invece un decorso persistente di malattia. In alcuni di questi casi i sintomi sistemici tendono ad esaurirsi nel giro di qualche mese o anno, mentre l'artrite permane a decorso cronico e comporta i maggiori danni destruenti a lungo termine. In particolare, un 30% circa dei pazienti soffre di una forma devastante di poliartrite cronica con associati gravi manifestazioni sistemiche che possono persistere anche fino a 10 anni dalla diagnosi. È soprattutto in queste forme di decorso che la malattia si mostra nella sua maggior severità e che comporta i maggiori danni a livello articolare e complicazioni secondarie come deformità, osteoporosi e difetti sia di crescita che funzionali⁷⁸. La persistenza dei sintomi sistemici a 6 mesi dall'esordio, la trombocitosi, la necessità di un uso prolungato di corticosteroidi, il coinvolgimento delle anche in un quadro di poliartrite e la linfadenomegalia in soggetti di età inferiore agli 8 anni sono tutti fattori predittivi di poor outcome^{67,79}.

La MAS rimane la più seria e potenzialmente fatale minaccia per i pazienti gravata da una mortalità globale dell'8% e ricovero in terapia intensiva in un terzo dei casi. L'amiloidosi, a differenza degli anni '90, è oggi un'evenienza molto rara^{1,80}. Dal punto di vista prognostico è fondamentale ricordare le ripercussioni psicologiche e sociali che una malattia cronica debilitante come l'sAIG ha sulla vita del giovane paziente. L'incapacità e le difficoltà che questi pazienti devono superare ogni giorno sin dalla tenera età portano spesso all'isolamento sociale dell'individuo e concorrono a peggiorarne la qualità della vita, in particolare molti soggetti finiscono per sviluppare disturbi depressivi e ansia⁸¹.

Cenni di terapia

Il trattamento della sAIG è piuttosto complesso, poiché oltre ad alleviare i sintomi articolari bisogna gestire quelli sistemici. L'approccio ottimale si basa sulla combinazione di interventi farmacologici, terapia fisica ed occupazionale con un adeguato supporto psicosociale per il paziente. Per questo motivo l'intero percorso terapeutico del bambino si basa su un team multidisciplinare composto da un reumatologo pediatrico, un oftalmologo, un ortopedico, un fisioterapista e uno psicologo⁴⁷. Obiettivo del trattamento sarebbe il raggiungimento di un controllo completo della malattia inducendone remissione clinica dei sintomi. Altrettanto importante sono il controllo del dolore e la riduzione delle limitazioni funzionali nell'ottica di favorire e preservare un normale sviluppo psicologico e motorio del bambino e favorendone il benessere psicofisico prevenendo eventuali conseguenze a lungo termine correlate alla malattia e al suo trattamento⁷.

Attualmente le linee guida per il trattamento dell'sAIG si attengono alle raccomandazioni dell'American College of Rheumatology del 2011 aggiornate al 2013^{65,66}, i cui farmaci validati per l'utilizzo nel trattamento dell'AIG sono riassunti nella Tabella 3: FANS, steroidi intraarticolari e sistemici e i farmaci antireumatici modificatori dell'andamento della malattia (DMARDs) non biologici e biologici.

	2011 recommendations	2013 recommendations
NSAIDs†	X	X
Glucocorticoids	X	X
Methotrexate	X	X
Leflunomide	X	X
IVIG	X	X
Calcineurin inhibitors‡	X	X
TNF α inhibitors§	X	X
Abatacept	X	X
Rituximab	X	X
Anakinra	X	X
Canakinumab		X
Rilonacept		X
Tocilizumab		X

* NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; IVIG = intravenous immunoglobulin; TNF α = tumor necrosis factor α .

† Includes all NSAIDs commonly used in clinical practice in the US, including selective cyclooxygenase 2 inhibitors.

‡ Cyclosporine and tacrolimus.

§ Adalimumab, etanercept, and infliximab.

Tabella 3 Farmaci validati nella terapia della sAIG

L'utilizzo di **farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)** è largamente diffuso nei bambini con effetto analgesico e antipiretico soprattutto all'esordio di malattia. Soltanto alcune molecole FANS sono, però, approvate nei bambini: i più comunemente utilizzati sono naprossene, ibuprofene, l'indometacina e gli inibitori della COX2. Questa classe di farmaci non è curativa, bensì esclusivamente sintomatica e il loro utilizzo in monoterapia per periodi prolungati in artriti attive è fortemente sconsigliato.

Un'altra applicazione pratica comune sono le **iniezioni di corticosteroidi intraarticolari** ECO-guidate a cui si fa frequentemente ricorso soprattutto nelle fasi iniziali di malattia quando questa si manifesti in forme mono/oligoarticolari. Il farmaco di scelta in tal senso è il triamcinolone hexacetonide. Bisogna ricordare che non sono manovre curative, ma hanno il vantaggio di essere sicure e indurre un rapido e duraturo sollievo di modo da interrompere il circolo vizioso che porta all'assunzione di posizioni antalgiche, contratture e deformità nel percorso di accrescimento. Possono essere eseguite in ambito ambulatoriale tramite anestesia locale e guida ecografica per il corretto posizionamento dell'ago nello spazio articolare²⁰.

L'uso di **corticosteroidi sistemici** è, invece, un tema molto dibattuto che trova spazio nel contesto della sAIG, poiché è in particolare in questa categoria di artrite che trovano utilizzo. Sono proprio le manifestazioni sistemiche che spesso rendono necessaria la scelta di questa classe di farmaci, la quale però ha come svantaggio gli importanti effetti tossici collaterali a lungo termine soprattutto nelle terapie prolungate. Infatti, nei bambini in fase di crescita alterano il processo di maturazione ossea con arresto della crescita, precoce ossificazione delle metafisi e alterazioni importanti della matrice che alla lunga portano ad osteoporosi e fratture patologiche. Il loro utilizzo si limita perciò alle manifestazioni sistemiche non responsive alla terapia con FANS, stati severi di anemia, pericarditi e MAS⁸².

I farmaci antireumatici modificatori dell'andamento della malattia (DMARDs) non biologici, quali il Metotrexate (MTX) e la Leflunomide, sono farmaci che trovano larga applicazione nella terapia dell'AIG. In particolare, il metotrexate è ad oggi il farmaco convenzionalmente più utilizzato dei DMARDs per la sua efficacia nell'indurre la remissione dei sintomi e il controllo

della malattia a fronte di effetti collaterali accettabili. Il suo utilizzo deve essere affiancato alla somministrazione orale di acido folico o folinico per prevenire alterazioni epatiche, ulcere orali e nausea per i quali i pazienti in terapia con MTX si sottopongono routinariamente a controlli ematochimici per la funzionalità epatica e renale⁸³⁻⁸⁵. Gli inibitori della calcineurina fanno parte anche loro di questa categoria trovano utilizzo nello specifico in caso di MAS, un esempio di questi farmaci è la Ciclosporina A.

Negli ultimi anni la classe però che sta acquisendo sempre maggior campo nel trattamento dell'AIG sono i **farmaci DMARDs biologici**. Grazie allo sviluppo di molecole sempre più mirate sulla base della patogenesi dell'sAIG si può ottimizzare la terapia del paziente tramite target-therapy. Su questo principio sono nate classi di farmaci come gli inibitori selettivi di citochine e dei loro rispettivi recettori con risultati più che soddisfacenti. Per la terapia dell'sAIG proprio sulla base del suo particolare quadro di biomarkers crescono le tendenze per classi di farmaci quali gli *inibitori di IL-1R* (primo di questa classe l'Anakinra e successivamente approvati nel 2013 anche Canakinumab e Rilonacept), *gli inibitori di IL-6R* (Tocilizumab), mentre le molecole *inibitori del TNF α* (Etanercept e Adalimumab) trovano minor applicazione in questa categoria di AIG non avendo il TNF un ruolo preponderante nella patogenesi^{34,71}.

Le linee guida dell'American College of Rheumatology suddividono i pazienti affetti da sAIG in due diverse categorie e ne distinguono il trattamento: pazienti con manifestazioni sistemiche (in assenza di artrite attiva) e pazienti con artrite attiva senza manifestazioni sistemiche attive. Per ogni gruppo vengono valutati i pazienti sulla base del livello di attività di malattia e della prognosi intesa come la presenza di fattori predittivi di poor outcome definiti per ogni categoria. Ulteriori raccomandazioni sono state stese, inoltre, per i pazienti che manifestino la Sindrome da Attivazione Macrofagica. L'aggiornamento del 2013 ha sostanzialmente approvato l'introduzione nella terapia dell'sAIG di farmaci quali Canakinumab, Rilonacept e Tocilizumab e suggerito di fare screening per la tubercolosi in tutti i pazienti prima di sottoporsi alla terapia tramite farmaci biologici. Le raccomandazioni sono state stipulate sulla base dell'approccio *step-up*, ossia a partire da classi di farmaci meno potenti verso le più potenti pian piano che i precedenti non abbiano dato risultati soddisfacenti.

Pazienti con manifestazioni sistemiche in assenza di artrite attiva: un esempio di questo fenotipo clinico potrebbe essere il paziente la cui artrite si è risolta o spontaneamente o tramite l'utilizzo di FANS, ma che continua ad avere episodi febbrili. Questi soggetti vengono distinti a loro volta in sottocategorie per il trattamento sulla base della physician global assessment of overall disease activity e della conta delle articolazioni attive. Fattori prognostici negativi sono la persistenza oltre i 6 mesi dalla diagnosi di febbre, elevati markers infiammatori o necessità di terapia prolungata con steroidi sistemici per la remissione dei sintomi.

Pazienti con artrite attiva senza manifestazioni sistemiche attive: un esempio tipico è il paziente le cui manifestazioni cliniche si risolvono o spontaneamente o rapidamente dopo l'utilizzo di FANS, ma nel quale persiste la sintomatologia articolare. La suddivisione del piano terapeutico in questi pazienti si basa principalmente sul numero di articolazioni attive, sui valori sierologici di PCR e VES, sulla physician global assessment of overall disease activity e sulla presenza di fattori prognostici quali la presenza di danno visibile alla radiografia articolare o localizzazione dell'artrite a livello dell'anca.

1.3 L'importanza della valutazione dell'attività di malattia e del ruolo degli score compositi

La definizione di parametri di valutazione di malattia e il *continue monitoring*

L'artrite idiopatica giovanile è una malattia per definizione cronica e come tale si correla a importanti complicanze a lungo termine sulla vita del giovane paziente. Il persistente stato di malattia attiva e la conseguente prolungata infiammazione sinoviale sono responsabili di danni destruenti a livello delle strutture articolari. I cicli intermittenti, o peggio persistenti, di attività di malattia comportano nei bambini affetti un alterato accrescimento osseo, vedendo da un lato zone di crescita rallentata per danno ai piatti epifisari e dall'altro zone di crescita sproporzionata e allungamento dell'arto colpito per aumentata vascolarizzazione nei siti infiammatori. Sommati a ciò vi sono le contratture muscolari, la fibrosi periarticolare e l'assunzione di posizioni antalgiche da parte del bambino che ulteriormente compromettono la crescita. Se a questo aggiungiamo gli effetti collaterali dei trattamenti cronici assunti e purtroppo anche le complicanze più severe della malattia, si evince come il profilo psicofisico del giovane paziente ne risenta grandemente. Malattie croniche come questa hanno un impatto sulla qualità della vita del bambino e sulla loro famiglia inimmaginabile, soprattutto se esordiscono precocemente. Inoltre, capita molto spesso che prima di trovare la terapia adatta a controllare la malattia e indurne remissione ci si impieghino mesi^{22,86}.

Per tutti questi motivi in quadri così complessi lo scopo della terapia nel contesto di malattie come l'AIG non è solo la prevenzione del danno d'organo e la remissione di malattia, è bensì fondamentale migliorare la qualità della vita correlata alla salute stessa dei pazienti (health-related quality of life o **HRQL**). In reumatologia i parametri di valutazione della malattia differiscono in maniera sostanziale da quelli disponibili per le altre patologie, manca infatti un gold standard clinico, laboratoristico o strumentale, poiché nessuno di questi è in grado da solo di inquadrare in maniera completa il paziente. Sulla base di queste considerazioni bisogna introdurre due concetti fondamentali nella pratica clinica reumatologica per la valutazione del paziente: il grado di **attività di malattia** e di **risposta al trattamento**. Questi sono i due pilastri su cui si deve basare il medico per avere un inquadramento ottimale del bambino, senza il controllo di questi parametri il trattamento della patologia è del tutto incompleto e non riesce a raggiungere i suoi obiettivi prefissati.

Sulla base di questi razionali terapeutici si fa ricorso all'applicazione del concetto di *continue monitoring*. Il continuo monitoraggio dello stato di salute del paziente, inteso in questi termini come valutazione del grado di attività di malattia e di risposta al trattamento, è una parte integrante e fondamentale della terapia dei giovani pazienti. Il concetto di *continue monitoring* si basa sull'utilizzo routinario ad ogni visita di strumenti standardizzati che siano in grado di rilevare i due parametri sopracitati più semplicemente definibili come misure di outcome^{87,88}. Per permetterne l'incorporamento nella pratica quotidiana, questi strumenti devono essere di semplice utilizzo, immediati, comprensibili e maneggevoli da parte del paziente e del medico curante soprattutto in circostanza di visite frequenti⁸⁹. Ricordiamo che le misure standardizzate di outcome per essere tali devono venir sviluppate, convalidate e approvate dai collettivi internazionali di reumatologia pediatrica.

Le misure soggettive quantitative di outcome (PCROs)

Ai fini valutativi in patologie reumatologiche come l'AIG è di grande aiuto l'utilizzo di misure outcome che siano quantitative, in modo tale da renderne la lettura e l'interpretazione rapida e immediata. Queste misure quantitative di outcome si possono esplicitare tramite scale e punteggi (gli score); per raccogliere le necessarie informazioni sugli outcome si somministrano questionari durante l'attesa prima di entrare dal medico sia ai genitori che al paziente stesso, qualora l'età lo permetta (parent- and child-reported outcomes o PCROs). I PCROs sono parametri che hanno la capacità di riflettere la percezione che il genitore o il bambino ha della malattia stessa, del suo decorso e dell'efficacia del trattamento. L'articolazione dei suddetti questionari è fatta in modo tale da permettere di indagare parametri soggettivi come il dolore, la fatica, la disabilità funzionale e la qualità della vita (HRQL)^{87,90}. In questo modo il medico può avere una visione più completa dell'impatto della malattia sul benessere e la qualità della vita del paziente e della sua famiglia. L'incorporazione di questi strumenti nella pratica clinica giornaliera è considerata molto rilevante poiché, fornendo informazioni specifiche e soggettive sul decorso terapeutico, contribuisce significativamente nel processo decisionale del medico aumentando le probabilità di successo nel trattamento del paziente. L'integrazione del punto di vista del paziente e della sua famiglia con le valutazioni cliniche dello specialista facilita una visione completa dell'evoluzione della malattia e dell'efficacia della terapia scelta;

in parallelo questo sostiene l'accettazione da parte del paziente degli schemi terapeutici a cui deve essere sottoposto rendendolo parte del processo decisionale. Molteplici studi dimostrano come la valutazione routinaria dei PCROs aumenti la compliance alla terapia e migliori al netto la qualità della vita dei pazienti⁹¹⁻⁹³.

Nel corso degli anni un'ampia varietà di strumenti per la determinazione quantitativa dell'outcome è stata sviluppata per i bambini affetti da AIG; alcuni esempi possono essere le scale visivo analogiche (VAS) per misurare l'intensità del dolore o il benessere generale del paziente (overall well-being) espresse o tramite linee orizzontali di 10 cm oppure secondo metodi più recenti tramite linee orizzontali con possibilità di scelta tra 21 diversi gradi di intensità⁹⁴, altri esempi sono invece i questionari che valutano la capacità funzionale (ad esempio il Childhood Health Assessment Questionnaire o CHAQ)^{95,96} e la qualità della vita (es. HRQOL⁸⁶).

Nel 2011 è stato sviluppato dal team di Filocamo et al. un nuovo questionario di valutazione dei PCROs, il Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (**JAMAR**)⁹⁷. Questo strumento permette di avere una rapida, sistematica e completa visione dello stato generale del paziente permettendo al medico di focalizzarsi sulle problematiche che richiedono la sua attenzione portando ad una più efficiente ed effettiva assistenza clinica. Il JAMAR nasce dalla necessità di avere uno strumento completo che tenga conto non solo delle caratteristiche cliniche come la rigidità mattutina, il grado di malattia percepito, il decorso, la presenza di sintomi articolari o extraarticolari, ma anche le scelte terapeutiche in atto, la presenza di eventuali effetti collaterali ad esse correlati e una misura di soddisfazione personale riguardo all'attuale stato di malattia e di outcome terapeutico. Il formato del JAMAR è semplice, facile da comprendere e necessita di meno di 15 minuti per la compilazione. Usato regolarmente permette di costruire un diagramma di flusso del decorso del paziente nel tempo che facilmente associa i sintomi come il dolore, la fatigue, il benessere e la capacità funzionale con i dati di laboratorio, le scelte terapeutiche in atto e altre informazioni. Il grafico che ne consegue è di facile ed immediata comprensione conferendo una rapida visione generale del paziente a chi lo analizza.

Per le sue caratteristiche ottimali il JAMAR è stato scelto per uno studio internazionale chiamato EPidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis throughout the world (EPOCA study^{98,99}) per il quale è stato tradotto in 31 diverse lingue. A questo proposito bisogna tenere a mente le sostanziali differenze che sussistono tra le diverse culture e società nella percezione dell'impatto della malattia sulla vita del paziente, della gravità dei sintomi e della qualità della vita così come la soddisfazione nei confronti dell'outcome. Il che può risultare un grande limite negli studi internazionali ad ampio raggio.

Definizione di miglioramento e flare

Prima della metà degli anni '90, la valutazione dello stato di attività di malattia e di risposta al trattamento nella AIG non era un parametro standardizzato. La determinazione delle risposte al trattamento divenne più semplice nel 1997¹⁰⁰ quando fu pubblicato uno studio con una prima definizione di miglioramento di malattia in AIG e grazie allo sviluppo di un set di nuove misure di outcome. Negli anni a seguire, molteplici strumenti di questo tipo per la misurazione della funzionalità fisica e dell'HRQL vennero sviluppati assieme alle prime definizioni di remissione clinica, attività minima di malattia e di grado di risposta al trattamento^{21,86,101}

Prima del 1997 non vi erano criteri di uniformità per quanto riguarda la definizione di miglioramento o di peggioramento dello stato di malattia, per questo uno studio internazionale dell'American College of Rheumatology sviluppò un sistema per definire un approccio più razionale e standardizzato ai concetti di miglioramento del decorso e di peggioramento, in particolare di ricaduta di malattia, e fornì anche un modo per valutare la risposta al trattamento.

Questo sistema chiamato **American College of Rheumatology (ACR) Pediatric 30 criteria**¹⁰² si basa sulla valutazione di un core set di 6 variabili per il paziente affetto da AIG che sono le seguenti:

1. *La valutazione globale del medico dell'attività di malattia su scala VAS:* il medico ad ogni visita di controllo è tenuto a dare un punteggio da 0 a 10 su una scala VAS sulla base delle condizioni cliniche rilevate nel paziente.
2. *La valutazione da parte del paziente o del genitore del benessere su scala VAS:* analogamente il genitore o il paziente stesso, età permettendo > 6 anni, fornisce un punteggio riguardo alla propria percezione di attività di malattia. Essendo un valore soggettivo fornisce un quadro aggiuntivo al singolo parere medico e rientra per questo tipicamente nei questionari per la valutazione quantitativa di outcome come il JAMAR.
3. *La capacità funzionale:* viene valutata sulla base di score appositi validati come il Childhood-Health Assessment Questionnaire (C-HAQ) e la Juvenile Arthritis Functional Scale (JAFS)¹⁰³ che analizzano la capacità del paziente di svolgere attività fisiche semplici quotidiane in autonomia.
4. *Numero di articolazioni con artrite attiva:* dove per definizione artrite attiva è la presenza di un'articolazione tumefatta oppure la concomitanza di dolore e limitazione funzionale della stessa articolazione.
5. *Numero di articolazioni con un limitato range di movimento:* non rientranti nella definizione quindi di artrite attiva.
6. *Valore della VES:* valore laboratoristico di infiammazione.

Sulla base dei criteri ACR Pediatric 30 abbiamo una prima definizione di **miglioramento** (*improvement*) della malattia se in almeno 3 delle 6 variabili vi è un miglioramento del 30% rispetto al baseline in assenza di un peggioramento superiore al 30% di non più di una delle rimanenti variabili. Questa definizione è applicabile a tutte le categorie di AIG ad eccezione della forma sistemica per cui è necessario aggiungere un ulteriore criterio proprio in virtù della presenza di manifestazioni extra articolari: per miglioramento il paziente deve essere in assenza di puntate febbrili $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante la settimana precedente all'esaminazione clinica.

Successivamente ai criteri ACR Pediatric 30 grazie agli enormi progressi negli schemi terapeutici e quindi alla possibilità di apportare un miglioramento sostanziale nel decorso della malattia, sono stati conati gli ACR Pediatric 50, ACR Pediatric 70, ACR Pediatric 90 e ACR Pediatric 100 che analogamente definiscono situazioni per cui si ha un miglioramento del 50%,

70%, 90% o 100% rispetto al baseline in almeno 3 delle 6 variabili senza che più di uno dei criteri peggiori di più del 30%.

I criteri dell'ACR Pediatric 30 forniscono, inoltre, una definizione della condizione di **riacutizzazione** di malattia (*flare*), altra evenienza altrettanto importante essendo l'andamento delle patologie reumatologiche croniche come l'AIG tipicamente a poussée; la ricaduta è definibile tale quando si ha un peggioramento $\geq 40\%$ di almeno 2 delle 6 variabili considerate rispetto al baseline senza la presenza di miglioramenti maggiori del 30% in più di un criterio.

Attraverso l'ACR Pediatric 30 si è compiuto un importante passo verso la standardizzazione delle misure di outcome nella reumatologia pediatrica, enfatizzando la definizione di cambiamenti importanti nello stato di malattia di base. Tuttavia, la natura dei calcoli a cui bisogna sottoporsi per considerare i criteri dell'ACR non permette una misurazione della reale attività di malattia né quindi di poter comparare diversi gruppi di pazienti mettendone a paragone le differenti situazioni cliniche di risposta al trattamento; questo impedisce al sistema di avere un importante sbocco funzionale all'interno dei trial clinici. Altro limite dell'ACR Pediatric risiede nella definizione stessa di miglioramento e flare, in quanto dipendenti dello stato del paziente al baseline, non è possibile trarne una misura assoluta del livello di attività di malattia. Questi criteri si limitano infatti a definire un particolare cambiamento nello stato di malattia senza permettere di farne vere stime quantitative. Infine, c'è da tenere a mente l'enorme eterogeneità della presentazione clinica e del decorso delle varie sottocategorie dell'AIG, motivo per cui nessuna singola variabile misurata da sola può essere considerata attendibile per poter definire uno stato di malattia.

Definizione di remissione clinica e malattia inattiva

Nel corso degli anni grazie ai progressi in campo terapeutico il decorso e la prognosi dei bambini affetti da AIG sono profondamente cambiati. Le complicanze più severe sono divenute notevolmente più rare e sono aumentate le possibilità di controllo della malattia fino a rendere necessaria un'appropriata definizione dello stato di malattia minima o inattiva e

soprattutto della remissione clinica, il cui raggiungimento è oggi lo scopo alla base di tutti gli schemi terapeutici.

Negli ultimi decenni la maggioranza dei bambini affetti da AIG è in grado tramite i nuovi farmaci di ottenere la remissione di malattia. Per questo motivo un primo approccio alla definizione di queste condizioni fu attuato sulla base di un core set di multiple variabili al pari dell'ACR Pediatric da parte di Wallace et al. nel 2004¹⁰⁴ aggiornati al 2011¹⁰⁵; secondo questo studio un paziente è classificato come avere **malattia inattiva** (*inactive disease*) se in uno specifico momento del suo decorso soddisfa tutti i criteri come riportato in Tabella 4.

Tabella 4 Criteri per lo stato di Malattia Inattiva secondo le definizioni del 2011

TUTTI i seguenti criteri devono essere soddisfatti per definire il paziente in stato di malattia INATTIVA:
Assenza di artrite attiva all'esame articolare
Assenza di uveite attiva (condizione clinica definita dal SUN Working Group ¹⁰⁶)
Assenza di sintomi sistemici quali febbre, rash, sierosite, splenomegalia, linfadenomegalie generalizzate attribuibili all'AIG
VES e PCR, i cosiddetti acute-phase reactants, entro i limiti della norma rispetto al laboratorio dove sono testati o elevati per cause non attribuibili all'AIG
Valutazione globale del medico dell'attività di malattia con un punteggio in base alla scala valutativa utilizzata indicante la mancanza di attività di malattia
Durata della rigidità mattutina ≤ 15 minuti

Lo stesso studio fornisce anche una definizione del concetto di **remissione clinica** (*clinical remission*) distinguendo le condizioni di paziente sotto terapia farmacologica e non. Nel primo caso i criteri della tabella 4 devono essere soddisfatti per una durata di almeno 6 mesi consecutivi, nel secondo caso il paziente non trattato deve soddisfare i criteri in tabella per

almeno 12 mesi consecutivi. Il raggiungimento della remissione clinica è fondamentale in quanto dimostrato essere fattore predittivo di outcome positivo¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

Con un approccio simile si è anche data una prima definizione di **minima attività di malattia** (*minimal disease activity*)¹¹⁰, nella fattispecie limitata però alle sole categorie di pazienti con forme oligoarticolari e poliarticolari. Per queste bisogna tenere conto del punteggio attribuito dal medico alla valutazione globale dell'attività di malattia, della valutazione del benessere da parte del genitore (entrambe espresse tramite scale VAS) e il conteggio delle articolazioni tumefatte.

Nonostante ciò, non vi era ancora una definizione per gli stati di alta attività di malattia e per di più il raggiungimento di tutti i criteri sopracitati per definire la malattia inattiva e la remissione clinica, intese come completa assenza di qualsiasi segno o sintomo misurabile di attività, è una condizione del tutto infrequente da diagnosticare, soprattutto nel breve periodo di tempo in cui si possono effettuare i trial clinici. Per questo motivo l'utilizzo delle precedenti definizioni era ancora insoddisfacente e inappropriato nella routine e negli studi di ricerca.

Score compositi e la filosofia del JADAS

Sulla base di queste considerazioni è divenuta sempre più eclatante la necessità di creare nuovi sistemi di valutazione quantitativa e standardizzata dell'attività di malattia che fossero fruibili e di semplice utilizzo in ambulatorio e nei trial. Negli ultimi anni un numero consistente di nuovi strumenti per una valutazione clinica quantitativa per i bambini affetti di patologie reumatologiche e autoinfiammatorie è stato ideato. Si tratta di strumenti che conferiscono a chi li usa la possibilità di elaborare un quadro clinico completo del paziente in maniera standardizzata¹¹¹. Ricordiamo che le situazioni di incontrollata attività di malattia sono le più fortemente associate ad esiti negativi giocando un ruolo nello sviluppo di danno e disabilità fisica funzionale¹¹².

Purtroppo, però, l'eterogeneità del quadro clinico e del decorso delle varie forme di AIG rende difficoltosa la valutazione dei diversi parametri di attività di malattia come le scale di stato globale del paziente, l'intensità del dolore, le differenti conte delle articolazioni coinvolte, i

questionari sulla capacità funzionale, i valori infiammatori di laboratorio e si associa a problemi statistici e metodologici¹¹³. Questo inconveniente può essere superato tramite l'utilizzo dei cosiddetti **score compositi**. Questi strumenti sono strutturati raggruppando misure individuali di attività di malattia in un unico sistema permettendo l'integrazione dei vari aspetti della patologia e risultando in un'unica sommatoria di numeri su una scala continua. Avere un valore quantitativo numerico finale rende gli score compositi utili strumenti per la misura in maniera assoluta dei vari livelli di attività di malattia tramite la determinazione di cutoffs conferendo tutta una serie di vantaggi pratici; integrando i vari aspetti di una patologia all'interno di un singolo valore numerico permettono al paziente di capire meglio il significato del suo stato di attività di malattia e quindi di aumentare la compliance alla terapia suggerita dal medico facilitandone il trattamento stesso con outcome migliori. Sono stati sviluppati per conferire al medico uno strumento di semplice comprensione ed utilizzo che permetta, in quanto tale, di appianare le discordanze e divergenze di opinioni tra i diversi specialisti. In virtù della loro semplicità ed immediatezza possono essere facilmente introdotti nella pratica clinica standard di ogni giorno. Dal punto di vista pratico se utilizzati nei trial clinici facilitano l'ottemperamento dei requisiti di dimensione del campione per poter iniziare uno studio e supportano la ricerca nella determinazione dei criteri per l'arruolamento in un trial clinico o per stabilire gli scopi terapeutici. Infine, permettendo un immediato paragone tra differenti gruppi di pazienti, sono idealmente ottimali per l'accertamento dello stato di attività di malattia nel paziente e dell'efficacia del trattamento nei trial clinici¹¹⁴.

Un gruppo di questo tipo di strumenti è stato ad esempio sviluppato con successo per l'adulto affetto da Artrite Reumatoide (RA): il Disease Activity Score (DAS)¹¹⁵, il Disease Activity Score in 28 joints (DAS28)¹¹⁶, il Simplified Disease Activity Index (SDAI)¹¹⁷ e il Clinical Disease Activity Index (CDAI)¹¹⁸. Il primo score composito per la valutazione dell'attività di malattia nell'Artrite Idiopatica Giovanile è invece stato sviluppato successivamente nel 2009 con il nome di **Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)**¹¹⁹.

Il JADAS ha ottenuto negli ultimi anni una crescente popolarità per la misurazione dei livelli di malattia nel bambino con AIG^{120,121}. Tale score è costituito da 4 diverse componenti che

furono selezionate a partire dal core set di 6 variabili dell'ACR Pediatric del 2011. Due di quelle variabili, la capacità funzionale e la conta delle articolazioni con limitato range di movimento, vennero escluse dal conteggio del JADAS, poiché considerate influenzate in maniera rilevante dal danno funzionale o strutturale⁹⁶. La valutazione globale del medico dell'attività di malattia (*physician's global assessment of disease activity*) è stata inclusa perché rappresenta la misura più responsiva allo stato generale di attività nell'AIG^{122,123}. La valutazione da parte del paziente o del genitore del benessere (*parent/patient global assessment of well-being*) è anch'essa inclusa in quanto integra lo score con il punto di vista del genitore/paziente e la sua percezione dello stato di malattia, inoltre è stato visto essere in grado di riflettere il danno funzionale in particolare negli stadi avanzati di malattia⁹⁶. Per quanto riguarda la qualità della vita (HRQL) è un parametro troppo influenzato da parte di fattori esterni per cui i questionari di valutazione dell'HRQL non sono considerati affidabili nell'accertamento del grado di attività della malattia e quindi non furono utilizzati nello sviluppo del JADAS.

La versione finale del JADAS include le seguenti 4 misure: la *physician's global assessment of disease activity* misurata su scala VAS (dove 0= attività nulla e 10=attività massima), la *parent/patient global assessment of well-being* anch'essa su scala VAS (dove 0=massimo benessere e 10=pessimo benessere), il conteggio delle articolazioni attive e la VES normalizzata su una scala da 0 a 10.

Sono state sviluppate tre diverse versioni del JADAS le quali differiscono sulla base del numero di articolazioni attive conteggiate: JADAS10, JADAS27 e il JADAS71. Il JADAS10 tiene in considerazione qualsiasi articolazione coinvolta, a prescindere dal tipo e dalla localizzazione, fino ad un massimo di 10 articolazioni. Questo sistema è il più semplice e maneggevole degli altri due, poiché attribuisce ad ogni articolazione lo stesso peso. Il JADAS10 ha dimostrato avere ai test la migliore capacità discriminativa e di valutazione della risposta al cambiamento tra una visita e all'altra. Il JADAS27 discrimina invece, includendo le seguenti articolazioni: colonna cervicale, polsi, gomiti, articolazioni metacarpofalangee (dalla prima alla terza), interfalangee prossimali, anche, ginocchia e caviglie. Il JADAS 27 può essere preferito al JADAS10 in quanto ha una migliore performance nelle analisi di validazione e può essere un valido surrogato del JADAS10 soprattutto in quelle situazioni in cui la conta articolare rischia, essendo alta, di dominare il punteggio finale dello score¹²⁴. Infine, c'è il JADAS71 che è stato

sviluppato per essere privo di restrizioni. Tuttavia, questa versione dello score non considera il tratto toracico e lombare della colonna vertebrale incluso invece nell'esame obiettivo standard dei trial clinici della Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Per questo il sistema combina i diversi tratti vertebrali in un'unica articolazione, mentre l'articolazione sacroiliaca non viene conteggiata. Il calcolo del JADAS è alla fine la semplice somma dei quattro parametri considerati e fornisce un range di score per ognuna delle tre versioni rispettivamente 0–101, 0–57 e 0–40 per il JADAS71, il JADAS27 e il JADAS10 (Tabella 5).

Tabella 5 JADAS nelle tre versioni originali sulla base della conta articolare

	JADAS-10	JADAS-27	JADAS-71
Physician global assessment of overall disease activity	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS
Parent/patient global assessment of wellbeing	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS
Conteggio delle articolazioni attive	Conteggio semplice 0-10	Conteggio ridotto 0-27	Conteggio semplice 0-71
VES	VES normalizzata, range 0-10	VES normalizzata, range 0-10	VES normalizzata, range 0-10
SCORE RANGE	0-40	0-57	0-101

Per impedire di conferire agli indici infiammatori un peso troppo rilevante all'interno dello score, il valore della velocità di eritrosedimentazione VES è normalizzato per convenienza su una scala da 0 a 10 secondo la seguente formula: $[\text{VES (mm/h)} - 20] / 10$. Per effettuare il calcolo ai valori di VES <20mm/h si attribuiscono 0 punti, mentre per valori >120mm/h si attribuiscono 10 punti.

Negli anni successivi all'uscita del JADAS Nordal et al. sviluppò una versione alternativa dello score sostituendo la VES con un altro parametro sierologico di infiammazione, la proteina reattiva C (PCR)¹²⁵. Anche per la PCR si normalizzarono i valori su una scala da 0 a 10 secondo la formula $[PCR (mg/L) - 10] / 10$, al pari della VES, valori di PCR < 10 mg/L valgono 0 punti, mentre valori > 110 mg/L 10 punti. Questo score prende il nome di **JADAS-CRP** e la sua validazione mostrò un'elevata correlazione con le altre versioni del JADAS.

Tuttavia, considerando che spesso nella pratica clinica quotidiana non sempre i valori sierologici di PCR e VES sono disponibili nell'immediato e che altrettanto spesso non vengono richiesti di routine gli esami di laboratorio alle visite cliniche, si è pensato di coniare una nuova versione del JADAS che non tenesse conto di questi parametri svincolandone l'elaborazione dai problemi logistici. Questa versione fu sviluppata da McErlane et al.¹²⁶ con il nome di JADAS3-10 e successivamente ridefinita come **clinical JADAS (cJADAS)**¹²⁷ per scongiurare l'eventuale confusione tra i numeri. Si è osservato che questa nuova versione a tre variabili senza i reagenti di fase acuta mantiene una buona correlazione con il JADAS originale ed è estremamente più maneggevole nella pratica clinica¹²⁶. Il medico non deve attendere il risultato di nessun esame per poter calcolare il punteggio dello score, in particolare in tutti quei casi di bambini con forme oligoarticolari che non essendo sottoposti a nessuna terapia non hanno necessità di eseguire esami sierologici per il controllo della tossicità di quest'ultima e quindi non hanno opportunità di testare i valori di VES e PCR. I punteggi finali delle tre versioni del cJADAS sono stati riformulati adattandole alle forme di JADAS (cJADAS71, cJADAS27 e cJADAS10) come si può osservare alla Tabella 6.

	cJADAS-10	cJADAS-27	cJADAS-71
Physician global assessment of overall disease activity	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS
Parent/patient global assessment of wellbeing	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS
Conteggio delle articolazioni attive	Conteggio semplice 0-10	Conteggio ridotto 0-27	Conteggio semplice 0-71
SCORE RANGE	0-30	0-47	0-91

Tabella 6 versioni del clinical JADAS sulle tre versioni originali

Ruolo del JADAS nella definizione dell'attività di malattia e risposta al trattamento

Il JADAS ha acquisito crescente popolarità nel contesto della determinazione del grado di attività di malattia nei bambini affetti da AIG¹¹⁹⁻¹²¹. Come già detto gli score compositi sono particolarmente adatti a questa valutazione, poiché forniscono un monitoraggio continuo nel tempo del decorso del paziente. Per poter utilizzare il JADAS a questo scopo fu necessario definire i valori di cutoff che distinguessero i diversi livelli di attività di malattia. I criteri utilizzati conferiscono una semplice e intuitiva interpretazione dei risultati degli score di modo da poter monitorare e categorizzare il paziente. Inoltre, pongono una chiara definizione del grado di attività, e in particolare dello stato di remissione. Definire dei cutoff per il JADAS significa dare al medico uno strumento clinico aggiuntivo che, se applicato regolarmente, supporta l'ottimizzazione del trattamento, implementando una strategia target mirata¹²⁸ con migliori outcome terapeutici a lungo termine e mantenimento dello stato di remissione clinica^{105,129}.

Distinguiamo oggi 4 diversi cutoff per il JADAS che corrispondano allo stato di "malattia inattiva", "minima attività di malattia", "moderata attività" ed "elevata attività di malattia".

Essi sono stati sviluppati per tutte le tre versioni originali del JADAS^{120,121} e anche per il cJADAS^{112,127} più recentemente (Tabella 7). I criteri per la classificazione vengono elaborati separatamente per le forme oligoarticolari e poliarticolari di AIG, bisogna infatti ricordare che da questi studi sono stati esclusi i bambini affetti da altre sottocategorie di artrite come le forme associate a manifestazioni sistemiche attive. L'elaborazione dei cutoff è stata sviluppata tramite confronto con i precedenti criteri dell'American College of Rheumatology Pediatric. I risultati sono supportati da analisi di validazione incrociata e rivelano ottime construct and discriminant ability. Lo studio ha inoltre appurato la capacità dei suddetti cutoff di predire un miglioramento o peggioramento della prognosi e dello stato funzionale quantificabile all'esame del Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) nonché la progressione del danno articolare evidenziabile alla radiografia.

Tabella 7 Cutoff per i gradi di attività di malattia nel JADAS per le forme oligoarticolari e poliarticolari

Forme OLIGOARTICOLARI	JADAS-10/71	JADAS-27	cJADAS
Malattia inattiva	≤1	≤1	≤1
Bassa attività	1.1-2	1.1-2	1.1-1.5
Moderata attività	2.1-4.2	2.1-4.2	1.6-4
Alta attività	>4.2	>4.2	>4

Forme POLIARTICOLARI	JADAS-10/71	JADAS-27	cJADAS
Malattia inattiva	≤1	≤1	≤1
Bassa attività	1.1-3.8	1.1-3.8	1.1-2.5
Moderata attività	3.9-10.5	3.9-8.5	2.6-8.5
Alta attività	>10.5	>8.5	>8.5

Sulla base di queste considerazioni, sempre a partire della definizione fornita dall'ACR Pediatric Response, recenti studi hanno implementato la definizione di **miglioramento** clinico ("improvement") sulla base dell'andamento del JADAS10 nel tempo¹³⁰. La soglia per stabilire il miglioramento varia a seconda del paziente, poiché strettamente dipendente dal grado di attività di malattia al baseline. I pazienti vennero divisi in gruppi sulla base di questo dato: attività bassa (baseline JADAS10=5-14), moderata (15-25) e alta attività (>25). Secondo questi studi si definisce un miglioramento quando a distanza di 3 mesi dalla prima rilevazione, i valori di JADAS10 diminuiscono di 4 punti per i pazienti con bassa attività di malattia, di 10 punti per la classe ad attività moderata e di 17 punti per i soggetti con elevata attività di malattia.

Infine, l'uso nella pratica clinica standard del JADAS per implementare il trattamento *treat-to-target* dei pazienti con artrite idiopatica giovanile permette di mantenere un controllo stretto sulla malattia e sulla **risposta alla terapia**, identificando quei pazienti che necessitano di un upgrade della terapia da farmaci di base a farmaci più complessi (ricordiamo che la terapia dell'AIG si basa su un piano *step up*). I soggetti che non raggiungono i target sulla base dei punteggi ottenuti allo score sono facilmente monitorati e il loro piano terapeutico prontamente modificato. Questi studi hanno identificato le soglie di punteggio cJADAS superate le quali è opportuno procedere scegliendo un farmaco di una classe più elevata. L'impiego del cJADAS¹³¹ è risultato più efficiente delle raccomandazioni dell'ACR Pediatric Response, distinguendosi da queste ultime per una maggiore sensibilità, specificità e accuratezza.

CAPITOLO 2: SCOPO DELLO STUDIO

2.1 La mancanza di strumenti validativi per misurare l'attività di malattia nell'artrite idiopatica giovanile sistemica

Sappiamo ormai che l'utilizzo di score standardizzati e quantitativi nella pratica clinica di ogni giorno per il monitoraggio del grado di attività di malattia sia un punto imprescindibile nel trattamento dei pazienti affetti da AIG. La malattia e le sue manifestazioni compromettono la qualità della vita dei bambini in modo sostanziale soprattutto nelle forme sistemiche. Nell'sAIG i sintomi extraarticolari hanno una maggior influenza sul benessere del bambino e dovrebbero per questo giocare un ruolo fondamentale nei processi decisionali per il suo trattamento¹³². Per questo motivo ogni strumento utilizzato del medico per definirne l'attività della malattia dovrebbe contenerne una accurata analisi.

Negli studi finora condotti le manifestazioni sistemiche sono stati criteri di esclusione per l'utilizzo di score volti a quantificare l'attività di malattia, mentre dall'altra parte i sistemi che invece ne tengono conto non sono stati validati per accertare il grado di attività di base¹³³. In passato alcuni sistemi quantitativi¹³⁴ avevano tentato di prendere in considerazione anche le manifestazioni extraarticolari, ma rivelando diverse criticità nessuno di essi è stato adottato ampiamente nella pratica.

Per quanto riguarda la situazione del paziente adulto esiste, ed è utilizzato, un valido strumento per questo genere di valutazioni nel paziente affetto dalla forma ad esordio tardivo della malattia di Still (AOSD) che, come già abbiamo detto, è ad oggi considerata dai più come la stessa entità di malattia della sAIG con semplicemente diversa età d'esordio. Questo score che ha il nome di *Pouchot score for AOSD*¹³⁵ assegna 1 punto per ognuna delle seguenti manifestazioni: febbre, rash tipico, pleurite, polmonite, pericardite, epatomegalia o test di funzionalità epatica alterati, splenomegalia, linfadenopatia, leucocitosi $\geq 15,000/\text{mm}^3$, mal di gola, mialgia e addominalgia.

Nel contesto pediatrico, nonostante la sua ampia popolarità, il JADAS ha ancora dei limiti sotto questo punto di vista. Infatti, sebbene sia stato utilizzato in alcuni studi sulla sAIG, le sue analisi

di cross validazione sono state condotte su pazienti con o oligoartrite o forme poliarticolari comprendenti anche pazienti affetti da sAIG, ma in assenza di sintomi sistemici valutabili. Benché suddetti sintomi siano in parte incorporati nella valutazione globale dello stato di malattia su scala VAS sia da parte del medico che del genitore e/o paziente, non esiste attualmente nessun strumento che consenta di tener conto anche della loro specifica misura quantitativa.

Sulla base di queste considerazioni l'obiettivo del nostro studio è stato quello di sviluppare una nuova versione del sopracitato e già validato JADAS, specifico per la forma sistemica dell'AIG che sia in grado di quantificare il peso dei sintomi extraarticolari. Questo nuovo strumento viene da noi nominato Systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score (sJADAS) e la sua validazione è lo scopo primario di questo studio longitudinale prospettico.

CAPITOLO 3: LO STUDIO

3.1 Materiali e metodi

Sviluppo del sJADAS

Il nuovo strumento che il nostro studio si è preposto di validare prende il nome di sJADAS. La struttura del progetto è stata elaborata da un gruppo di 5 reumatologi pediatrici che vantano un'esperienza dai 2 a più di 30 anni nel campo clinico dei bambini affetti da Artrite Idiopatica Giovanile. Questi ultimi concordano sulla necessità di inserire una componente aggiuntiva al JADAS originale, perché questi possa quantificare correttamente il peso delle manifestazioni cliniche extraarticolari nel quadro complessivo di malattia. Il nostro progetto propone quindi di creare un nuovo score, l'sJADAS, aggiungendo alle quattro variabili del JADAS un quinto parametro per la misurazione dell'attività della malattia che chiameremo *Systemic Manifestation Score (SMS)*.

L'SMS sulla scia del già noto Pouchot Score prende in considerazione le seguenti sette caratteristiche cliniche e laboratoristiche sistemiche più comuni e notoriamente associate alla sAIG con il seguente schema di punteggio (Tabella 8) 1) febbre = 1 punto se 37-38°C, 2 punti se 38-39°C, 3 punti se 39-40°C, 4 punti se >40°C; 2) rash = 1 punto; 3) linfadenopatia generalizzata = 1 punto; 4) epatomegalia e/o splenomegalia = 1 punto; 5) sierosite = 1 punto; 6) anemia (emoglobina <9 g/dl) = 1 punto; 7) conta piastrinica >600 × 10⁹/L o ferritina >500 ng/ml = 1 punto. Il punteggio finale dell'SMS varia da 0 a 10 punti, dove 0 rappresenta l'assenza di manifestazioni sistemiche e 10 la loro massima espressione.

Abbiamo attribuito alla febbre un peso maggiore rispetto agli altri parametri considerati nell'SMS, poiché ha un impatto preponderante sulla qualità della vita del paziente ed è un importante driver nelle scelte terapeutiche. Infatti ricordiamo che la febbre era l'unico sintomo extraarticolare di cui il precedente score dell'ACR Pediatric teneva conto nel momento in cui venne adattato per essere utilizzato nei trial con bambini affetti da sAIG¹³⁶. Infine, l'importanza della temperatura corporea è anche sostenuta dal fatto che la risoluzione della febbre è uno dei target terapeutici primari nel breve termine¹³⁷.

Tabella 8 Systemic Manifestation Score

Manifestazione	Punteggio
Febbre	1-4
37-38°C	1
38-39°C	2
39-40°C	3
>40°C	4
Rash	1
Linfoadenomegalia generalizzata	1
Epatomegalia e/o splenomegalia	1
Sierosite	1
Anemia (emoglobina <9 g/dl)	1
Piastrine >600 × 10⁹/L o ferritina >500 ng/ml	1

Siccome, però, il cutoff ai 37°C è spesso un valore borderline, abbiamo modificato l'originale versione dell'SMS in corso di studio assegnando 1 punto ai pazienti con febbre compresa tra 37,5°C e 38°C (invece che 37-38°C). Va fatta poi un'altra precisazione a riguardo di questo parametro così rilevante: per febbre deve essere considerata la più alta temperatura registrata nelle 24 ore/3 giorni o nella settimana antecedenti alla visita e può venir misurata per via orale, auricolare, ascellare, rettale o sulla fronte. Nelle misurazioni abbiamo tenuto conto del fatto che molto spesso la febbre poteva essere mascherata dai farmaci assunti, motivo per cui l'utilizzo di paracetamolo, FANS o corticosteroidi è sempre stato indagato al momento della visita.

Al netto l'sJADAS finale è rappresentato dalla somma aritmetica di cinque variabili: la *physician's global assessment of disease activity* misurata su scala VAS (dove 0= attività nulla e 10= attività massima), la *parent/patient global assessment of well-being* anch'essa su scala

VAS (dove 0=massimo benessere e 10=pessimo benessere), il conteggio delle articolazioni attive in 10, 27 o 71 articolazioni, a seconda della versione utilizzata dello score (sJADAS10, sJADAS27 e sJADAS71 rispettivamente), la VES normalizzata da 0 a 10 e il punteggio ottenuto all'SMS (compreso tra 0 e 10). Il calcolo dei cinque elementi è lineare e si estende per punteggi di 0-67, 0-111 e 0-50 per sJADAS27, sJADAS71 e sJADAS10 rispettivamente.

A questo proposito la versione da noi utilizzata nelle analisi di validazione è stata il sJADAS10. Nello specifico sono state testate tre versioni di questo score: una sulla base dell'originale con inclusa la VES (sJADAS10-ESR), una versione con la PCR al posto della VES (sJADAS10-CPR) e un'ultima senza prendere in considerazione i parametri di laboratorio (sJADAS10-no APR). Queste versioni le siamo andate poi a confrontare con la versione originale del JADAS10, il cJADAS10 e altri tre score compositi che abbiamo già citato per l'artrite reumatoide nell'adulto, il Disease Activity Score in 28 joints (DAS28)¹¹⁶ e il Clinical Disease Activity Index (CDAI)^{118,138} e nella malattia di Still con il Pouchot score for AOSD¹³⁵.

Tabella 9 Score compositi

	sJADAS10	JADAS10	cJADAS10	DAS28	CDAI
Physician global assessment of overall disease activity	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	-	0-10 cm VAS
Parent/patient global assessment of wellbeing	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-1.40 mm VAS	0-10 cm VAS
Conta articolazioni attive	0-10 articolazioni	0-10 articolazioni	0-10 articolazioni	-	-
Conta articolazioni tumefatte (range)	-	-	-	28 articolazioni, espresso in radice quadrata (0-1.48)	0-28 articolazioni

Conta articolazioni doloranti (range)	-	-	-	28 articolazioni, espresso in radice quadrata (0-2.96)	0-28 articolazioni
Indici laboratoristici di fase acuta (range)	VES o CPR (normalizzate 0-10)	VES o CPR (normalizzate 0-10)	-	VES convertita in scala logaritmica (0.49-3.22)	-
<i>Systemic manifestation score SMS (range)</i>	0-10	-	-	-	-
SCORE RANGE	0-50	0-40	0-30	0.49-9.07	0-76

Raccolta dei dati

La raccolta dei dati è durata due anni con inizio nel febbraio del 2017 e termine dell'arruolamento al 31 dicembre del 2018. Volendo essere uno studio longitudinale prospettico i dati sono stati raccolti in due momenti per ogni paziente arruolato, al momento del baseline e ad una seconda visita ad una distanza dalla prima compresa tra le 2 settimane e i 3 mesi.

Allo studio hanno partecipato 27 centri della Italian Pediatric Rheumatology Study Group e 16 centri internazionali di reumatologia pediatrica localizzati nelle regioni geografiche dove esiste alta prevalenza della forma sistemica dell'AIG. Ai centri partecipanti è stato chiesto di arruolare tutti i pazienti che avessero avuto a partire dal febbraio 2017 esordio di AIG sistemica "definita" (ossia che rispettava tutti i criteri diagnostici della International League of Associations for Rheumatology ILAR per l'sAIG⁵) oppure "probabile/possibile" (ad esempio quei casi in cui la malattia esordiva con puntate febbrili associate ai classici pattern e sintomi extraarticolari della sAIG, ma che non manifestavano ancora artrite). Per i pazienti con diagnosi definitiva di sAIG abbiamo ritenuto possibile il loro arruolamento anche nel caso in cui si presentassero all'osservazione del medico per via di una riacutizzazione di malattia purché

sempre successiva al febbraio 2017. Come criteri di inclusione per poter essere arruolati era necessaria la presenza di manifestazioni sistemiche attive e che fosse presente anche febbre al momento della prima visita. Come criteri di esclusione abbiamo invece considerato la presenza di malattie autoinfiammatorie monogeniche, disturbi reumatologici caratterizzati da febbre (ad esempio la malattia di Kawasaki) e altre patologie con caratteristiche simili alla sAIG ad eziologia nota. Pazienti con diagnosi di sAIG e artrite attiva, ma in mancanza di manifestazioni sistemiche oggettivabili sono stati anch'essi esclusi dallo studio.

Al momento della visita ai medici responsabili dell'arruolamento nelle diverse sedi è stato chiesto di registrare il paziente seguendo un apposito modulo uguale per tutti i centri partecipanti coniato in lingua inglese. Il questionario è stato standardizzato indagando le seguenti informazioni: dati demografici, una valutazione globale del medico dell'attività di malattia su scala visivo analogica da 0 a 10 con intervalli di 0,5 per un totale di 21 opzioni⁹⁴, una valutazione globale del medico delle manifestazioni sistemiche su scala visivo analogica uguale alla precedente, conteggio articolare completo, valutazione delle manifestazioni sistemiche, parametri di laboratorio e del piano terapeutico prescritto al momento della visita. Alla fine di ogni visita il medico ha dovuto condurre tutte le valutazioni necessarie al fine di calcolare il punteggio dallo score per la valutazione dell'attività di malattia distinta come malattia inattiva, bassa attività, moderata attività ed elevata attività di malattia. Per poter renderne la definizione più omogenea è stata fornita agli investigatori una breve spiegazione di cosa si intende per ogni livello di attività di malattia. In aggiunta a queste informazioni, al momento della seconda visita al medico è stato chiesto di dare una propria opinione riguardo al decorso della malattia distinta come migliorata/stabile/peggiorata.

Prima di ogni visita al genitore e al bambino, se l'età lo consentiva, è stato chiesto di compilare un modulo in lingua madre del rispettivo paese per l'accertamento dei livelli di outcome da loro percepiti, il JAMAR^{97,99}, per includere nello studio il punto di vista del paziente sulla loro capacità funzionale, la qualità della vita in relazione alla sua malattia (HRQL) e la soddisfazione riguardo al suo decorso.

Queste disposizioni di indagine sono state eseguite sia al momento della prima che della seconda visita. Tutti i dati sono stati raccolti all'interno di un database elettronico secondo un formato standardizzato e coordinato dall'Istituto Giannina Gaslini di Genova.

Procedura di validazione: i metodi statistici

La validazione è il processo tramite cui uno strumento di valutazione di determinate caratteristiche cliniche viene formalmente analizzato e approvato⁸⁷. Di fianco alle routinarie analisi statistiche sociodemografiche e cliniche che hanno puramente valore descrittivo, nel caso di nuovi strumenti di misura quantitativa di outcome, come in questo caso l'attività di malattia, il processo di validazione statistica deve stabilirne caratteristiche particolari quali ad esempio l'affidabilità, la validità e la capacità di risposta al cambiamento, senza dimenticare la fondamentale praticità clinica. La validazione del nostro nuovo strumento sJADAS è stata eseguita secondo procedure standardizzate del paradigma chiamato OMERACT filter^{87,139,140}.

Le variabili categoriche, ossia con opzione binaria di risposta (esempio il sesso del paziente o il tipo di diagnosi), sono state descritte in percentuale e frequenza assoluta; le variabili quantitative invece sono state espresse attraverso mediane, primo e terzo quartile e valori di massimo e di minimo qualora rilevanti.

Nel processo di validazione di un nuovo score composito si fanno da un lato una serie di analisi statistiche per valutarne la validità d'utilizzo e in parallelo si procede ad effettuare la cosiddetta Validità Concorrente (*Concurrent Validity*)⁸⁷. Essa si basa sul mettere a confronto la correlazione tra i dati ottenuti nella validazione del nuovo strumento con i dati sugli score precedentemente utilizzati e già validati nella pratica clinica tramite il Coefficiente di Correlazione non parametrico per Ranghi di Spearman (r_s)¹⁴¹. Come già detto, tre diverse versioni dell'sJADAS10 sono state testate nelle analisi di validazione: sJADAS10-ESR, sJADAS10-CRP e sJADAS10-noAPR. Ai fini di valutarne la performance nel frangente della *Concurrent Validity* sono state messe a confronto con le versioni dello score originale JADAS10 e cJADAS10 e con quelli esistenti nell'adulto per l'artrite reumatoide e la malattia di Still ossia rispettivamente con il DAS28 e il CDAI e con il Pouchot score for AOSD. In particolare,

quest'ultimo è stato testato sia individualmente sia come sostituto del fattore SMS nell'sJADAS-ESR (chiamato nello studio con il nome di sJADAS10-ESR-Pouchot).

Nelle analisi di validazioni vere e proprie svolte sul nuovo strumento sono state considerate innanzitutto la maneggevolezza o praticità (*Feasibility or Practicality*) della sua applicazione nella pratica clinica. Lo studio ha indagato le caratteristiche di brevità, semplicità d'uso e facilità di calcolo. Altro importante parametro da determinare per un nuovo score è la Validità di Contenuto (*Face and Content Validity*), ossia la sua attinenza allo scopo dello studio. In questo caso è stata provata analizzando le singole variabili dello score sotto diversi aspetti: dimostrando la presenza in esse di riferimenti ad aspetti rilevanti del costrutto da misurare (ossia l'attività di malattia nella sAIG), la loro rilevanza nella popolazione dei pazienti affetti da sAIG con manifestazioni sistemiche, le loro proprietà discriminative ed analitiche e la loro capacità di riflettere, se messe assieme, il parametro voluto⁸⁷.

Il secondo step è misurare la Validità di Costrutto (*Construct Validity*)⁸⁷. Questa parte della validazione si pone la domanda se il nuovo strumento correli con altre variabili quantitative di outcome esterne allo score secondo delle ipotesi formulate a priori. Le correlazioni sono state calcolate sui cambiamenti tra il baseline e la seconda visita utilizzando il Coefficiente di Spearman (r_s)¹⁴¹ che è stato considerato elevato se > 0.7 , moderato se compreso tra 0.4 e 0.7 e basso se < 0.4 .

A questo punto è stata considerata la Consistenza Interna (*Internal Consistency*) o affidabilità (*Reliability*). Questo calcolo fornisce una misura di quanto gli item che compongono lo strumento siano coerenti gli uni rispetto agli altri e quanto siano essenziali allo score stesso per valutare il costrutto preposto. Essa viene stimata mediante utilizzo dell'alfa di Cronbach(α)^{142,143} i cui risultati sono stati interpretati come segue: < 0.6 = povera, 0.6-0.64 = scarsa, 0.65-0.69 = sufficiente, 0.7-0.79 = moderata, 0.8-0.89 = ottima e > 0.9 = praticamente perfetta.

Per verificare se l'sJADAS10 fosse in grado di distinguere tra gruppi di pazienti con diverse caratteristiche, quali ad esempio i vari livelli di attività di malattia o i vari gradi di soddisfazione

dei pazienti, abbiamo calcolato la *Discriminant Validity* o Capacità Discriminante⁸⁷. Per mettere in paragone due gruppi di tipologie di pazienti è stato utilizzato il test non parametrico U di Mann-Whitney, mentre per comparare più di due gruppi di pazienti che differiscono tra di loro è stato applicato il test non parametrico di Kruskal-Wallis.

Successivamente è stata valutata la Capacità dello strumento di rilevare il Cambiamento (*Responsiveness to Change*)¹⁴⁴. Per analizzarla, lo studio deve essere di tipo longitudinale prospettico, in modo da avere una serie di dati uguali, ma raccolti in due diversi momenti separati da un lasso di tempo che sia definito: in questo caso il lasso di tempo che intercorre tra la prima (t₁) e la seconda visita (t₂) è definito tra le 2 settimane e i 3 mesi. Il calcolo della Responsiveness è stato fatto attraverso la *Standardized Response Mean (SRM)* come segue:

$$SRM = |media(xt_2 - xt_1)| / DS(xt_2 - xt_1)$$

Il numeratore è il valore assoluto della media del cambiamento allo score e viene diviso per la deviazione standard del cambiamento stesso tra il baseline e la seconda visita. Le soglie per l' SRM sono indicate come segue: ≥ 0.2 = bassa, ≥ 0.5 = moderata e ≥ 0.80 = buona¹⁴⁵.

Tanto più è elevata la capacità dello strumento di rilevare il cambiamento tanto più alto sarà il valore di questo indicatore¹⁴⁶.

Infine, abbiamo esaminato la struttura dimensionale del nuovo sJADAS10 utilizzando la *Factor Analysis*¹⁴⁷. Questa particolare analisi è in grado di determinare se uno score sta misurando più di un solo costrutto oltre a quello per cui è stato ideato, in questo caso l'attività di malattia. Spesso succede che nella selezione delle variabili di uno score non ci si renda conto che il nuovo strumento è in realtà più incline a valutare un altro fattore così definito "latente" che emerge invece a queste valutazioni. La *Factor Analysis* mostrerà con che forza ciascuno degli item scelti per il nuovo score è associato alla misura di uno o più fattori aggiuntivi.

Tutte le validazioni statistiche sono a due code ed è stato considerato come statisticamente significativo un valore di *P value* < 0.05. I dati sono stati raccolti in un database sul programma di Microsoft Excel presso l'Istituto Giannina Gaslini e per analisi statistiche abbiamo utilizzato

i software 'Statistica' (release 6.1, StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA), Stata release 9.2 (Stata Corporation, College Station, TX, USA), XLSTAT (versione 1.02, Addinsoft del 2013) per il calcolo dell'alfa di Cronbach e l'R statistics (versione 3.3.3) [The R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<https://www.R-project.org/>)].

3.2 Risultati

Analisi descrittive

Allo studio hanno aderito un totale di 163 pazienti le cui caratteristiche demografiche e cliniche al momento sia dell'arruolamento sia della seconda visita sono state raccolte e riassunte nelle **Tabelle 10 e 11**. Hanno partecipato in tutto 16 diversi centri internazionali i cui pazienti risultano avere 10 diverse origini geografiche: di fianco ad un importante componente di bambini arruolati nei 27 centri italiani il 23.6%, la maggioranza dei pazienti esteri proviene da regioni ad elevata incidenza di sAIG quali Egitto che conta il 25.5% dei bambini, l'India con il 22.4%, seguite da Brasile 6.2%, Russia 6.2%, Thailandia 6.2%, Argentina 3.7%, Giordania 3.1%, Arabia Saudita 2.5% e Giappone 0.6%.

Parametro	N	N (percentuale)
Maschi	163	75 (46%)
Femmine	163	88 (54%)
Diagnosi:	163	
sAIG definitiva		102 (62.6%)
sAIG Probabile/possibile		61 (37.4%)
Stato della malattia:		
Malattia attiva all'esordio	163	91 (55.8%)
Riacutizzazione (<i>flare</i>) di malattia		72 (44.2%)
Stato di origine:	161	
Egitto		39 (25.5%)
Italia		38 (23.6 %)
India		36 (22.4 %)
Brasile		10 (6.2 %)
Russia		10 (6.2 %)
Thailandia		10 (6.2 %)
Argentina		6 (3.7 %)
Giordania		5 (3.1 %)
Arabia Saudita		4 (2.5%)
Giappone		1 (0.6%)

Attività di malattia alla prima visita:	159	
Minima		5 (3.1%)
Moderata		72 (45.3%)
Alta		82 (51.6%)

Tabella 10 Analisi descrittive demografiche

Il rapporto tra femmine e maschi e la mediana di età di esordio rispettano entrambe le tipiche caratteristiche osservate per la forma sistemica di AIG, per cui non vi è un sesso preponderante mentre la mediana dell'età di esordio è di circa 5 anni. Abbiamo applicato nelle nostre analisi statistiche l'utilizzo della mediana piuttosto che della media, perchè essendoci casi estremi questi avrebbero erroneamente alzato la media non fornendo una misura corretta dei dati nel loro complesso (esempio per l'età di esordio ci sono stati due bambini uno con due mesi di età alla prima visita e uno di 15 anni). Per quanto riguarda il tipo di diagnosi al momento dell'arruolamento la maggioranza, il 62.6%, aveva i criteri per una diagnosi di sAIG definitiva, mentre il 37.4% rientrava nelle diagnosi probabili o possibili. Nello specifico 39 pazienti che erano in possesso di tutti i criteri ILAR per la diagnosi di sAIG, ma la cui durata di malattia era inferiore ai 6 mesi necessari per porre diagnosi sono stati catalogati come probabili/possibili casi. Lo studio ha evidenziato che la frequenza della sintomatologia sistemica è stata comparabile tra queste due categorie di pazienti. Per quanto riguarda il momento dell'arruolamento un 55.8% si presentava all'esordio, mentre il restante 44.2% era invece in un momento di riacutizzazione. Al baseline il livello di attività di malattia misurato dal medico è stato alto nel 51.6% dei pazienti, mentre nel 45.3% moderata e minima nel restante 3.1%.

	Mediana	
	(1°– 3° quartile)	Min – max
Età all'esordio (anni)	5.0 (2.8 – 8.0)	0.2 - 15.5
Età alla prima visita	5.3 (3.2 - 9.3)	0.0 – 16.7
Età alla seconda visita	6.9 (3.8 - 10.8)	0.4 - 17.6
Durata della malattia (dall'esordio alla prima visita)	0.2 (0.1 - 1.9)	0.0 - 15.8

Tabella 11 Analisi descrittive dell'età

Per quanto riguarda gli esami clinici e laboratoristici, l'analisi delle misure di outcome con i dati raccolti ai questionari JAMAR sono invece riportati alle **Tabelle 12, 13 e 14**.

La mediana della *physician global assessment of overall disease activity* è di 7.5 alla prima visita e scende a 1.0 nella seconda visita. Un andamento simile si osserva anche nella *parent global assessment of child's wellbeing* (da 7.5 a 2.0). Questi dati rispecchiano anche il livello di attività di malattia che come aspettato al baseline è stato alto nel 51.6% dei pazienti, mentre nel 45.3% moderata e minima nel restante 3.1%, mentre nella seconda visita risulta ridotto marcatamente come risultato degli interventi terapeutici messi in atto al momento della prima visita. Sempre sulla scia di queste osservazioni si osserva il cambiamento oggettivabile all'esame obiettivo sia del numero di articolazioni attive, che passa da una mediana di 4 a 0, sia della presenza di sintomatologia sistemica riassumibile nel valore ottenuto all'SMS che varia da un punteggio di 5/10 a 0/10 rispettivamente al baseline e alla seconda visita (**Tabella 14**).

La **Tabella 12** riporta le frequenze dei singoli item dell'SMS all'inizio dello studio e alla seconda visita. Tutti i pazienti per criterio dovevano presentare febbre al momento dell'arruolamento, la mediana di temperatura massima nelle ultime 24 ore rispetto alla prima visita è stata di 39°C mentre al secondo incontro di 36.8°C. All'arruolamento il 73.3% dei bambini presentava rash, il 42.9% una linfadenopatia generalizzata, il 56.5% aveva epatomegalia e/o splenomegalia, come ci si aspettava invece le sierositi sono risultate molto più rare (14.9%).

Tabella 12 Systemic Manifestation Score alla prima e seconda visita

Item SMS	Prima visita Pazienti/tot (%)	Seconda visita Pazienti/tot (%)
Febbre più elevata nelle ultime 24 ore (mediana e 1°-3° quartile)	39.0 (38.0 – 39.2)	36.8 (36.0 – 37.0)
Rash	118/161 (73.3%)	7/156 (4.5%)
Linfoadenopatia generalizzata	69/161 (42.9%)	9/156 (5.8%)
Epatomegalia e/o splenomegalia	91/161 (56.5%)	27/157 (17.2%)
Sierosite	24/161 (14.9%)	3/155 (1.9%)
Anemia (emoglobina < 9mg/dl)	41/162 (25.3%)	9/152 (5.9%)
Piastrine > 600 × 10 ⁹ /L e/o ferritina > 500 ng/ml	112/159 (70.4%)	27/131 (20.6%)

Gli esami laboratoristici (**Tabella 13**) raccolti al momento della prima visita mostrano la presenza di anemia con valori di emoglobina inferiori a 9mg/dl (per una mediana di 10.1mg/dl) in un quarto dei pazienti, mentre una grande fetta (70.4%) mostrava una conta piastrinica aumentata (> 600 × 10⁹/L) e/o ferritina elevata (> 500ng/ml). I valori dei globuli bianchi si aggiravano sui 15 mila al momento dell'arruolamento per scendere a 11 mila nel post. Per quanto riguarda gli indici infiammatori la VES passa da una mediana di 65mm/h a 18 e così anche la PCR registra un calo (da 13mg/dl a 1.0mg/dl), cala anche il fibrinogeno da un baseline di 518mg/L a 264.6mg/dl e la ferritina che scende da valori di 874ng/ml a 161ng/ml.

	Prima visita	Seconda visita
	Mediana (1° -3° q)	Mediana (1° -3° q)
Globuli bianchi x10 ⁹ /L	15 (9.64 - 20)	11.255 (7840 - 15000)
Neutrofili x10 ⁹ /L	8770 (4895 - 14200)	6186 (3995 - 8960)
Emoglobina mg/dl	10.1 (8.9 - 11.1)	11.8 (10.6 - 12.8)
Piastrine x10 ⁹ /L	468 (349 - 575)	354 (271 - 450)
Ferritina ng/ml	874 (284 - 2956)	161 (60 - 330)
VES mm/h	65 (40 - 95)	18 (7 - 36)
PCR mg/dl	13.9 (7.9 - 24.3)	1 (0.3 - 4.8)
Fibrinogeno mg/L	518 (350 - 637)	264.5 (199 - 374)

Tabella 13 Analisi di laboratorio

Nella **Tabella 14** Sono riportate le analisi derivate dalla raccolta del JAMAR. Oltre alla valutazione globale di malattia e il benessere percepito del genitore/paziente il questionario ci ha fornito importanti informazioni sulla capacità funzionale espressa attraverso il JAFS score¹⁰³ e molto rilevante un'analisi del dolore nell'ultima settimana espresso su scala VAS. Come d'atteso questi parametri sono tutti elevati alla prima visita, il dolore si attesta su una mediana di 7.5, mentre tendono a scendere notevolmente alla seconda visita, ad esempio la mediana sempre del dolore crolla a 0.5 rispecchiando l'azzerarsi del numero di articolazioni colpite grazie agli interventi terapeutici. Il JAMAR ci ha permesso anche di indagare un indice della qualità della vita percepita dal paziente/genitore in rapporto alla malattia stessa e di comprendere il peso di quest'ultima sia in termini fisici (*HRQL PhH score*) che psicologici (*HRQL PsyH score*).

Tabella 14 Analisi descrittive parziali del JAMAR

	Prima visita	Seconda visita
	Mediana	Mediana
	(Min-Max)	(Min-Max)
Physician global assessment of overall disease activity (VAS)	7.5 (6 - 9)	1 (0 - 3.5)
Parent global assessment of child's wellbeing (VAS)	7.5 (5 - 9)	2 (0 - 4)
Dolore nell'ultima settimana (VAS)	7.5 (5 - 9)	0.5 (0 - 3)
Score di capacità funzionale (JAFS score)	13 (5 - 24)	0 (0 - 4)
HRQL PhH score Qualità di vita (sub-score fisico)	9 (4 - 12)	2 (0 - 5)
HRQL PsyH score Qualità di vita (sub-score psicologico)	4 (2 - 7)	2 (0 - 3)
N. articolazioni tumefatte	3 (0-7)	0 (0 - 1)
N. articolazioni doloranti	4 (1 - 11)	0 (0 - 1)
N. articolazioni con limitato ROM	3 (1 - 8)	0 (0 - 0)
N. articolazioni attive totali	4 (1 - 10)	0 (0 - 2)

Tabella 15 Analisi descrittive score compositi

	Range dello score	Prima visita Mediana (Min-Max)	Seconda visita Mediana (Min-Max)
JADAS10	0 – 40	23.3 (17.3 - 28.5)	6 (1 - 10.5)
cJADAS10	0 – 30	18.5 (13.3 - 24.3)	4 (0.5 - 9)
DAS28	0.49 - 9.07	5 (3.9 – 6.1)	2.4 (1.7 – 3.3)
CDAI	0 – 76	18.5 (14.0 – 28.0)	4.0 (0.5 – 9.5)
Systemic Manifestation Score	0 – 10	5 (4 - 6)	0 (0 - 2)
sJADAS10-ESR	0 – 50	28.2 (22.6 - 34.9)	6.5 (1.8 - 12.3)
sJADAS10-CRP	0 – 50	32.4 (27.2 – 39.0)	6.8 (2.0 – 8.6)
sJADAS10-noAPR	0 – 40	24.0 (18.8 - 30.0)	5.0 (1.3 - 11.0)
sJADAS-ESR-Pouchot	0- 52	26.4 (21.0 - 32.8)	6.5 (1.7 - 12.4)
Pouchot score	0 - 12	3.0 (3.0 - 5.0)	1.0 (0.0 - 1.0)

Nella **Tabella 15** sono invece riassunte le analisi descrittive dei punteggi ottenuti ai vari score compositi utilizzati e messi successivamente a confronto con l'sJADAS: il JADAS10 ha registrato un punteggio medio di 23.3 su un range di 0-40, cJADAS di 18.5 su un massimo di 30, per quanto riguarda gli score per l'artrite reumatoide il calcolo del DAS28 si attesta su valori di 5

su 9.07, il CDAI di 18 su un range da 0 a 76, infine il Pouchot score ha una mediana di 3/10. Parlando del nostro nuovo strumento, l'sJADAS ha un range possibile tra 0 e 50. I dati raccolti attestano una mediana di 28.2 al baseline con 1° quartile a 22.6 e 3° quartile a 34.9, i risultati mostrano un punteggio minimo ottenuto di 12.4 e massimo di 48.5 alla prima visita mentre alla seconda visita come aspettato i valori scendono ad una mediana di 6.5 per un massimo registrato di 42.0 e quartili rispettivamente a 1.2 e 13.0; la versione sJADAS-CRP, che sostituiste la VES con la PCR, ha valori lievemente diversi come 1° e 3° quartile rispettivamente di 27.2 e 39.0 e mediana 32.4. Il JADAS clinico sistemico (da noi soprannominato sJADAS-noAPR per evitare errori) che non tiene conto dei parametri di laboratorio ha un range possibile tra 0 e 40 e i cui dati hanno registrato una mediana di 24.0. Infine, l'ultima versione validata di sJADAS ossia quella che integra il modello del Pouchot score al posto dell'SMS ha ottenuto un punteggio mediano di 26.4 attestandosi molto vicino a quello della versione sJADAS originale.

Validazione statistica dello score

Passiamo ora ad analizzare i risultati della validazione del nuovo score sJADAS.

Concurrent Validity. Per prima cosa abbiamo analizzato la correlazione tra il nuovo strumento, il JADAS Sistemico, e gli score originali JADAS-10 e cJADAS (questionari già validati per le tutte le forme di AIG, ad esclusione della AIG sistemica). Calcolando il Coefficiente di Spearman (r_s) si evince che la correlazione tra l'sJADAS e le versioni precedenti del JADAS è molto elevata poiché in entrambi la $r_s > 0.9$ (Tabella 16).

Correlazione tra sJADAS e:	Spearman' r [N]
JADAS10	0.98 [n=160]
cJADAS	0.91 [n=160]
DAS 28	0.83 [n=155]
CDAI	0.83 [n=157]

Tabella 16 Concurrent Validity

Feasibility, Face e Content Validity. In secondo luogo, si valutano maneggevolezza e appropriatezza di contenuto ed utilizzo. Per assicurare gli standard del nuovo strumento, la scelta delle variabili incorporate al JADAS originale è stata basata sulla revisione della letteratura fino ad oggi nota. Tutti i membri dello studio con ampia esperienza in materia hanno concordato il pannello finale scelto e sono d'accordo sul fatto che lo strumento sia in possesso dei requisiti di utilità e maneggevolezza.

Construct Validity. È stata poi valutata la correlazione di Spearman (r_s) tra i vari score composti e le misure di outcome che non sono state incluse nel nuovo score sJADAS alcuni dei quali sono però importanti parametri di outcome come le indagini sul dolore, la capacità funzionale e la qualità della vita correlata alla malattia in termini fisici e psicologici. Come si evince dalla **Tabella 17** le correlazioni tra l'sJADAS10 e le misure di outcome riferiti dal paziente/genitore ricadono in un range moderato (0.41-0.60) e sono in generale migliori per la versione con la VES rispetto che al sJADAS-CRP o al sJADAS-noAPR. Importante notare che correlazioni dell'sJADAS-ESR sono al netto comparabili con quelle ricavate per il JADAS10 (0.42-0.62) e il cJADAS10 (0.38-0.57), ma ben più elevate rispetto a quelle ottenute dagli score che valutano il paziente adulto DAS28, CDAI e Pouchot score (0.07-0.56), con l'eccezione del sJADAS-Pouchot che invece ritorna ad avere valori più alti di correlazione (0.46-0.60)

r_s	VES	PCR	Dolore	Score JAFS (Capacità funzionale)	HRQL PhH score	HRQL PsyH score
sJADAS10- ESR	-	0.28 [n=141]	0.60 [n=146]	0.53 [n=151]	0.51 [n=141]	0.43 [n=141]
sJADAS10- CRP	0.23 [n=138]	-	0.50 [n=134]	0.44 [n=138]	0.44 [n=130]	0.43 [n=130]
sJADAS10-no APR	0.16 [n=148]	0.24 [n=141]	0.57 [n=146]	0.46 [n=151]	0.49 [n=141]	0.41 [n=141]
JADAS10	-	0.29 [n=141]	0.62 [n=147]	0.55 [n=152]	0.52 [n=142]	0.42 [n=142]

cJADAS10	0.12 [n=149]	0.23 [n=141]	0.57 [n=147]	0.48 [n=152]	0.47 [n=142]	0.38 [n=142]
DAS28	-	0.17 [n=136]	0.54 [n=139]	0.56 [n=144]	0.47 [n=137]	0.39 [n=137]
CDAI	0.1 [n=145]	0.17 [n=137]	0.45 [n=143]	0.50 [n=148]	0.41 [n=140]	0.23 [n=140]
sJADAS-ESR- Pouchot	-	0.26 [n=138]	0.60 [n=144]	0.50 [n=149]	0.52 [n=139]	0.46 [n=139]
Pouchot score	0.12 [n=147]	0.15 [n=140]	0.20 [n=146]	0.07 [n=151]	0.23 [n=139]	0.33 [n=139]

Tabella 17 Construct Validity e le correlazioni di Spearman

Internal Consistency. Successivamente misuriamo il peso di ogni variabile del nuovo pannello sul punteggio totale del nuovo score sJADAS e la coerenza degli item tra di loro nel totale. Il calcolo è stato fatto tramite l'alpha di Cronbach (α) e i risultati sono espressi nella **tabella 18**. Ricordiamo che più variabili possiede uno score, tanto meno maneggevole esso risulta e più facilmente i valori di correzione di Spearman possono venire sovrastimati. I valori ottenuti mostrano per il sJADAS10 una consistenza tra le variabili tra il lieve e il sufficiente (0.64-0.65) che si distacca solo marginalmente dai numeri ottenuti per il JADAS10 originale (0.60) e il clinical JADAS10 (0.63).

Tabella 18 Internal consistency e calcolo dell'alfa di Cronbach (α)

	N. di variabili	Alpha di Cronbach (α)
sJADAS10-ESR	5	0.64
sJADAS10-CRP	5	0.65
sJADAS10-no APR	4	0.65
JADAS10	4	0.60
cJADAS10	3	0.63
sJADAS-ESR-Pouchot	5	0.55

Abbiamo a questo punto fatto una serie di prove per valutare il peso del singolo item ripetendo il calcolo dell'alfa di Cronbach per ogni variabile rimossa alla volta (**Tabella 19**). Per ognuna di esse il risultato è stato una diminuzione della consistenza interna dimostrando l'importanza di ciascun parametro nella determinazione dello score con l'eccezione della VES, la cui rimozione ha invece registrato un aumento seppur lieve dell' α dimostrando che la sua eventuale rimozione porterebbe a un miglioramento dell'sJADAS.

Internal Consistency	Alpha di Cronbach
sJADAS	0.642
Se escludiamo:	
Physician VAS	0.528 ↓
Parent VAS	0.564 ↓
VES standardizzata	0.647 ↑
Conta delle articolazioni attive	0.593 ↓
Systemic Manifestation Score SMS	0.603 ↓

Tabella 19 Variazioni della consistenza interna per ogni item del pannello dell'sJADAS

Discriminant Validity. Nel nostro lavoro è stata anche valutata la capacità di discriminare tra gruppi di pazienti con diverse caratteristiche. In particolare, abbiamo testato la *discriminant validity* del nuovo strumento tra le categorie di bambini con differenti gradi di attività di malattia sulla base del parere oggettivo del medico (**Figura 4**) e tra il grado di soddisfazione del paziente/genitore con il decorso della malattia (**Figura 5**).

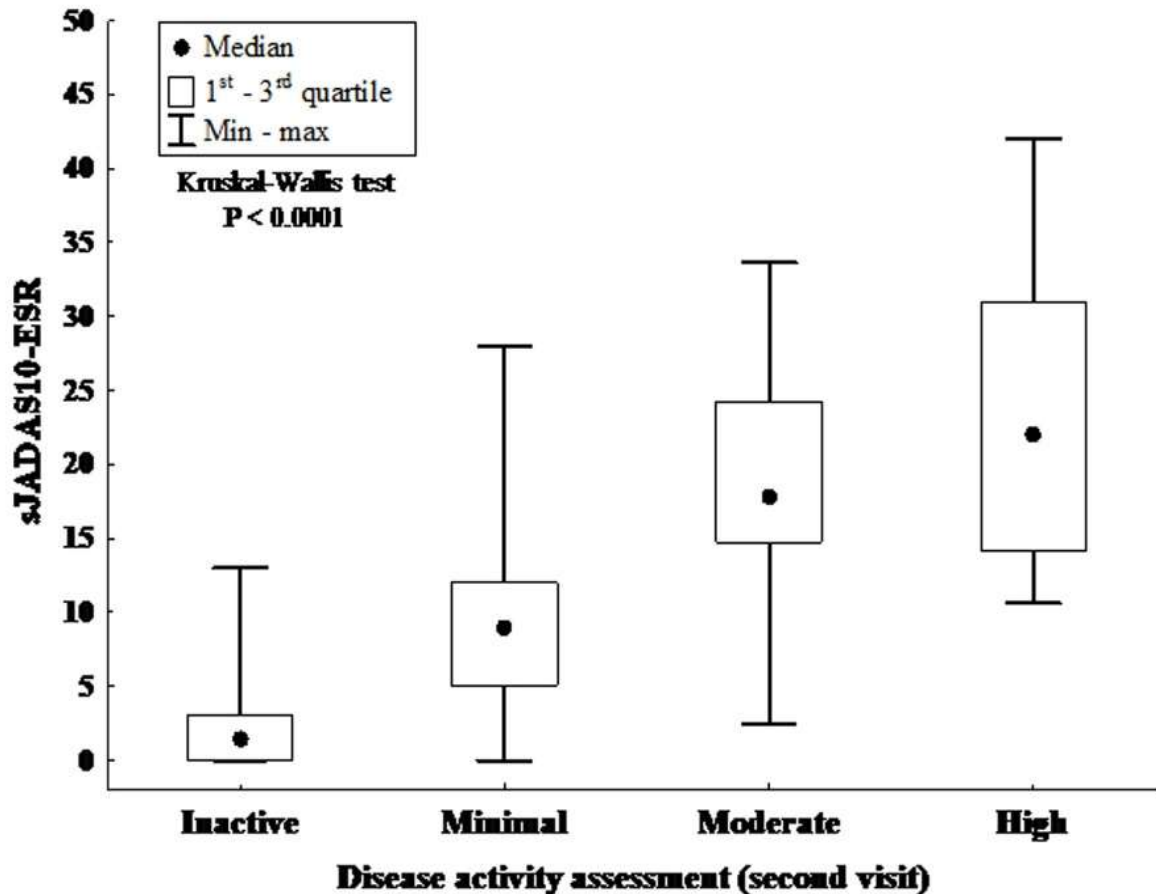


Figura 4 Discriminant Validity tra gruppi con diversa attività di malattia, distinti in malattia inattiva, minima, moderata e alta attività

Come si evince dalla **Figura 4** il nuovo strumento ha una buona capacità discriminativa tra molteplici gruppi di attività di malattia distinta in malattia inattiva/minima/moderata/elevate. Per il calcolo, essendo presente un confronto tra un numero di gruppi superiore a due, è stato utilizzato il metodo non parametrico di Kruskal-Wallis i cui risultati sono statisticamente significativi come ci mostra il valore di P value <0.0001.

In seguito, abbiamo ripetuto l'analisi mettendo a confronto i pazienti aventi diversa soddisfazione con l'outcome della malattia. La **Figura 5** ci mostra anche qui un'ottima capacità di distinzione tra questi due gruppi di pazienti per i quali ci siamo avvalsi del test non parametrico U di Mann-Whitney. È evidente che i valori riportati dallo score sono nettamente diversi tra le due categorie per cui le si può facilmente distinguere. Anche qui l'alto grado di significatività dei risultati è confermato da una P value <0.0001.

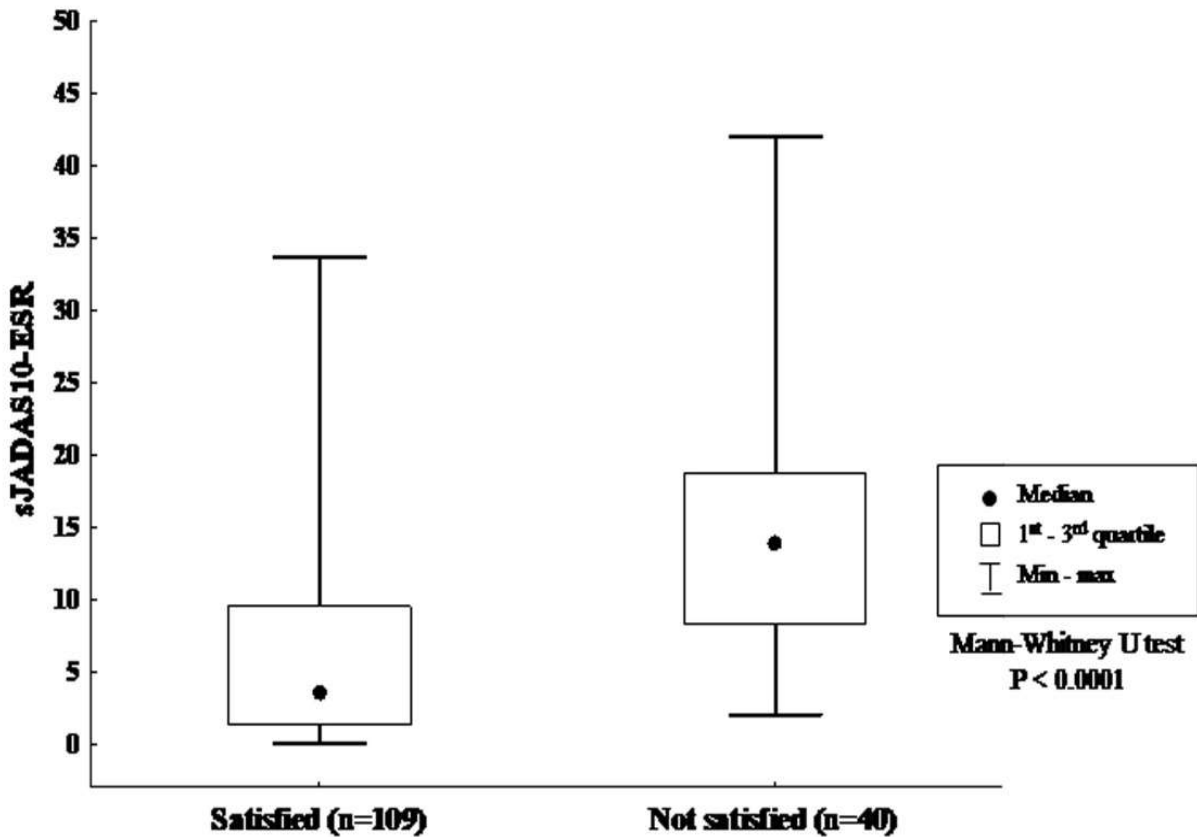


Figura 5 Discriminant Validity tra pazienti soddisfatti e non con l'outcome della malattia

Responsiveness to Change. Per determinare la capacità del nuovo strumento di cogliere il cambiamento, le analisi devono essere condotte su gruppi di dati ottenuti in due diversi momenti, in questo caso l'arruolamento (t_1) e la seconda visita (t_2). In questi termini parliamo infatti di uno studio prospettico longitudinale. Ovviamente i dati ottenuti alla seconda visita saranno influenzati positivamente dalle procedure terapeutiche decise al momento della prima seduta e il calcolo della *responsiveness* permette proprio di vedere se lo strumento è in grado di rilevare questi cambiamenti. Abbiamo effettuato in un primo momento il calcolo

dell’SRM su tutti i pazienti e comparato i risultati ottenuti alle varie versioni dell’sJADAS10 con quelli degli altri score. Siccome i valori ottenuti alle varie scale erano tutti molto buoni (ossia tutti superiori a 1.0) abbiamo deciso di effettuare il calcolo una seconda volta limitandolo solo ai pazienti migliorati che sul totale di 163 sono stati 145. Questo è stato fatto al fine di aumentare le capacità discriminative del calcolo in quanto, essendo migliorati, lo strumento dovrebbe essere più sensibile su questi pazienti al cambiamento. I dati ottenuti sono stati riportati nella **Tabella 20**.

SRM (Standardized Response Mean)	tutti i pazienti	pazienti migliorati
sJADAS10-ESR	2.23	2.39
sJADAS10-CRP	2.40	2.58
sJADAS10-no APR	2.04	2.18
JADAS10	1.81	1.89
cJADAS10	2.06	2.17
DAS28	1.79	1.86
CDAI	1.39	1.42
sJADAS-ESR-Pouchot	2.12	2.27
Pouchot score	1.47	1.61

Tabella 20 Responsiveness to Change: SRM e confronto tra score su tutti i pazienti e nel sottoinsieme dei pazienti migliorati

I valori di SRM ottenuti per l’sJADAS10 sono molto buoni per tutte le sue tre diverse versioni (2.04-2.58), sebbene siano lievemente più bassi nel caso dell’sJADAS10-noAPR, questo sia nel totale dei pazienti che nel sottogruppo dei bambini definiti come “migliorati” dal medico al momento della seconda visita. Inoltre, c’è da sottolineare che la *responsiveness* dell’sJADAS10 è risultata essere migliore rispetto a quella dell’originale JADAS10 (2.06-2.17 rispettivamente tra i due sottogruppi) e del cJADAS10 (1.81-1.89). Il nuovo score ha ottenuto migliori punteggi anche rispetto agli score utilizzati nel paziente adulto (1.39-1.86) e alla versione con il Pouchot score al posto dell’SMS (sJADAS10-Pouchot, 2.12-2.27).

Factor Analysis. L'ultima analisi statistica effettuata è la *factor analysis* alla ricerca di un eventuale *Fattore 1* che il nuovo score è in grado di attestare oltre al costrutto primitivo, ossia quello di definire il grado di attività di malattia. Le analisi ci hanno dimostrato che l'sJADAS ci permette in realtà di misurare un solo costrutto. Come dimostrano i dati riportati in **Tabella 21** le correlazioni calcolate tra le diverse componenti dello score e l'ipotetico *Fattore 1* sono più elevate soprattutto per quanto riguarda la valutazione globale del medico seguita da quella riportata dal genitore sul benessere del figlio che essendo misurazioni globali sono più facilmente sensibili a valutare un costrutto.

Tabella 21 Factor Analysis dei vari item che compongono il nuovo strumento sJADAS

Item	Coefficienti di correlazione		
	sJADAS10-ESR	sJADAS10-CRP	sJADAS10-noAPR
	Fattore 1	Fattore 1	Fattore 1
Physician global assessment	0.86	0.93	0.90
Parent global assessment	0.70	0.61	0.70
N. articolazioni attive	0.60	0.52	0.56
SMS	0.56	0.47	0.54
VES (standardizzata)	0.38	-	-
PCR (standardizzata)	-	0.53	-

3.3 Discussione e conclusioni

Lo scopo del nostro studio è stato quello di descrivere e validare lo sviluppo di un nuovo score composito per la valutazione dell'attività di malattia che fosse specifico per la forma sistemica di Artrite Idiopatica Giovanile. Ciò è nato dalla totale mancanza finora osservata di strumenti per valutare il peso della malattia sistemica sullo stato generale del bambino.

Il nuovo strumento è stato sviluppato a partire dal precedente Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) già validato ed ampiamente utilizzato per l'attività di malattia nelle forme oligoarticolari e poliarticolari, ma non in quelle sistemiche. Alla luce di ciò abbiamo aggiunto al JADAS originale una quinta componente da noi nominata Systemic Manifestation Score (SMS) che avesse come fine quello di quantificare numericamente la sintomatologia sistemica extraarticolare nel paziente. Il punteggio finale del nuovo strumento, il systemic JADAS, è il risultato della somma aritmetica delle cinque variabili risultanti in un semplice valore numerico, per questi motivi lo score rimane semplice e veloce da eseguire. In conclusione, l'sJADAS è la somma di 1) la *physician's global assessment of disease activity* misurata su scala VAS (dove 0= attività nulla e 10=attività massima), 2) la *parent/patient global assessment of well-being* anch'essa su scala VAS (dove 0=massimo benessere e 10=pessimo benessere), 3) il conteggio delle articolazioni attive, 4) la VES normalizzata su una scala da 0 a 10 e 5) il punteggio dell'SMS con un range da 0 a 10; nello specifico il valore di SMS si ottiene come segue: da 1 a 4 punti per la presenza di febbre (1 punto se 37.5-38°C, 2 punti se 38–39°C, 3 punti se 39–40°C, 4 punti se >40°C); rash = 1 punto; linfadenopatia generalizzata = 1 punto; epatomegalia e/o splenomegalia = 1 punto; sierosite = 1 punto; anemia (emoglobina <9 g/dl) = 1 punto; conta piastrinica >600 × 10⁹/L o ferritina >500 ng/ml = 1 punto.

Le procedure di validazione sono state condotte su una coorte di pazienti di origine internazionale con un totale di 163 pazienti arruolati in dieci diversi paesi ad elevata incidenza della forma sistemica di AIG. Il tipo di studio internazionale è rappresentativo dell'intero spettro di bambini con sAIG osservati in reumatologia pediatrica in tutto il mondo. Criteri per l'arruolamento sono stati l'aver al momento della prima visita una diagnosi certa o probabile di sAIG, età inferiore ai 16anni e segni di malattia sistemica attiva con inclusa febbre per un

minimo di 37°C. Parte dello studio aveva come fine anche quello di valutare la capacità del nuovo strumento di essere sensibile al cambiamento, perciò sono stati invitati i pazienti a sottoporsi a due visite consecutive in due diversi momenti, di modo da osservare i risultati ottenuti sul grado di attività di malattia sistemica grazie alle procedure terapeutiche messe in atto al momento del primo incontro.

Nelle analisi di validazione l'sJADAS è stato confermato essere uno strumento maneggevole e di facile utilizzo in possesso di *face e content validity* sulla base della concordanza dei diversi specialisti che hanno preso parte al progetto. Il nuovo score possiede un'alta correlazione con le scale originali JADAS10 e cJADAS10 e una buona *construct validity*, in particolare per parametri come la misura del dolore espressa tramite scala VAS e la capacità funzionale ottenuta al punteggio JAFS. Lo studio dell'*internal consistency* ha dato risultati soddisfacenti dimostrando come tutte le variabili considerate giocassero un ruolo essenziale nella valutazione del costrutto ad eccezione della VES, per cui i risultati suggerirebbero un miglioramento dello strumento se il parametro venisse rimosso. Ricordiamo che il valore dell'alfa di Cronbach ottenuta per questo score, sebbene possa sembrare non molto elevata, deve tener conto del fatto che il calcolo è influenzato dal numero di variabili utilizzate: tante più numerose sono tanto più il punteggio risulterà alterato. Aver cinque variabili può dare già una lieve oscillazione dei risultati. Le analisi hanno dimostrato che il nuovo strumento possiede anche una significativa *discriminant validity* nel distinguere diversi gruppi di pazienti, nel nostro caso abbiamo cercato di discernere tra i diversi gradi di attività di malattia e tra i pazienti soddisfatti e non. Ottimi risultati sono stati ottenuti negli studi sulla *responsiveness to change*, lo strumento si è dimostrato essere fortemente sensibile al cambiamento, nello specifico al miglioramento clinico ottenuto tra una visita e l'altra. Grazie a questi dati abbiamo dimostrato opportunamente che il nuovo score, il systemic JADAS, è in possesso di tutte le proprietà necessarie per essere un valido strumento per l'accertamento del grado di attività di malattia nella popolazione di pazienti considerata. Le applicazioni accertate variano dalla clinica all'ambito della ricerca e nell'insieme l'sJADAS ha dimostrato di possedere una migliore performance rispetto alla versione originale del JADAS e degli score compositi nell'adulto.

Abbiamo testato un totale di tre versioni dell'sJADAS sulla scia di quanto fatto già precedentemente con il JADAS originale: una versione con la VES normalizzata (sJASAS10-ESR), una con al posto della VES la PCR (sJADAS10-CRP) ed infine una mancante i parametri sierologici di fase acuta (sJADAS10-noAPR) come corrispondente della versione del JADAS10 detta clinical JADAS. Il primo sJADAS10-ESR ha dimostrato di possedere la migliore appropriatezza di costruito, sebbene l'sJADAS10-CRP si è rivelato superiore in termini di *internal consistency* e *responsiveness*. Inoltre, la proteina C reattiva, a differenza della VES, non ha comportato una caduta del valore di alfa di Cronbach alla sua rimozione per cui la sua presenza nello strumento è più che appropriata. Tenuto conto della performance generale ottenuta agli studi di validazione, la versione sJADAS10-CRP è da noi al netto suggerita nella pratica clinica rispetto all'utilizzo dell'sJASAS10-ESR. Per quanto riguarda la terza versione parente del clinical JADAS, l'sJADAS10-CRP, ha mostrato possedere soddisfacenti proprietà metriche tali da renderlo appropriato nell'utilizzo pratico routinario, qualora gli esami sierologici fossero mancanti o non disponibili.

Considerati i criteri di inclusione applicati per l'arruolamento dei giovani pazienti, in particolare la necessaria presenza di febbre, suggeriamo che l'applicazione del nuovo strumento sJADAS dovrebbe essere limitata solo ai pazienti affetti da sAIG che presentino in concomitanza la sintomatologia sistemica extraarticolare, mentre in tutti gli altri casi di sAIG riteniamo più opportuno ancora l'utilizzo dell'originale JADAS.

Lo studio condotto presenta alcuni limiti. Sebbene il campionario di pazienti raccolto fosse consistente, gli esperti in reumatologia pediatrica che hanno partecipato sulla formulazione del nuovo score facevano parte di un ristretto gruppo e lo sviluppo dello strumento non è stato derivato secondo il regolare studio di Delphi¹⁴⁸. Nonostante la concordanza sulla scelta delle componenti dell'SMS da parte degli esperti interrogati, le variabili sono state decise in maniera arbitraria e potrebbero esserci altri format più adeguati a rappresentare l'attività della malattia sistemica nei pazienti affetti da sAIG. A questo proposito non abbiamo potuto opportunamente comparare l'attività dell'sJADAS al core set di variabili proposte da Limenis et al¹³³ poiché nelle nostre indagini cliniche non c'è stato modo di calcolare il numero di giorni con febbre e rash nelle 2 settimane antecedenti alla visita, parametro strettamente necessario

per procedere al calcolo di una delle variabili di Limenis. Per questo motivo riteniamo degno di futura attenzione uno studio di paragone tra questi ultimi score. È da considerare come ulteriore limite la rilevazione della febbre nelle ultime 24 ore, riconosciamo che potrebbe essere più opportuno e affidabili valutarne la presenza anche ad intervalli più distanziati come fino a 3 giorni dalla visita. Inoltre, potrebbe non essere del tutto semplice per i genitori del bambino fare misurazioni continue della temperatura durante la notte, soprattutto in quei casi in cui il bimbo presenti con estrema frequenza rialzi febbrili. È anche da considerare il fatto che non abbiamo tenuto conto nel nostro studio, proprio come criterio di esclusione, di tutti quei pazienti che non manifestassero febbre tra la sintomatologia extraarticolare, vi sono per questo un gruppo di soggetti, come ad esempio bambini con riacutizzazioni caratterizzate da rash ma apiressia, che sarebbero degni di nota. Infine, non è stato effettuato uno studio sulla capacità del nostro nuovo strumento di predire l'outcome del paziente, siccome non è stato possibile condurre uno studio longitudinale prospettico ad ampie tempistiche, che avesse ossia tempi di osservazioni superiori ai 3 mesi.

In conclusione, lo studio ha dimostrato che lo score composito sJADAS è appropriato e maneggevole alla misurazione dell'attività di malattia nei bambini affetti dalla forma sistemica di AIG. Non solo, si è dimostrato essere anche sensibile al cambiamento e quindi ottimale al monitoraggio dell'andamento clinico di questi pazienti e delle loro risposta alla terapia. Lo strumento è semplice e veloce nella pratica clinica di tutti i giorni e supporta il lavoro dello specialista in maniera tale da suggerirne un ampio utilizzo e applicazione non solo nella routine clinica ambulatoriale bensì anche nell'ambiente della ricerca e dei trial clinici in reumatologia pediatrica. Le analisi di validazione supportano queste premesse dimostrando che il nuovo score è in possesso di ottime proprietà metriche.

Possibili futuri sviluppi dei risultati di questo studio sono la definizione dei cutoff per l'sJADAS per distinguere i vari livelli di attività di malattia come malattia inattiva e bassa, moderata ed elevata attività, al pari dello studio già concluso sull'originale JADAS per le forme oligoarticolari e poliarticolari.

Bibliografia

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-778. doi:10.1016/S0140-6736(07)60363-8
2. Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*.; 2005. doi:10.1016/B978-1-4160-0246-8.X5001-3
3. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9783):2138-2149. doi:10.1016/S0140-6736(11)60244-4
4. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. In: *Journal of Rheumatology*. ; 1998.
5. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(2):390-392.
6. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010. doi:10.1038/nrrheum.2010.103
7. Ravelli A. *Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis*.; 2016. doi:10.1007/978-3-319-08102-1
8. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: An update. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004. doi:10.1097/01.bor.0000134407.48586.b0
9. Rosen P, Thompson S, Glass D. Non-HLA gene polymorphisms in juvenile rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2003.
10. Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. ; 2017. doi:10.1016/b978-0-323-31696-5.00069-3
11. Consolaro A, Varnier GC, Martini A, Ravelli A. Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015. doi:10.1038/nrrheum.2014.208
12. Ravelli A, Viola S, Ruperto N, Corsi B, Ballardini G, Martini A. Correlation between conventional disease activity measures in juvenile chronic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997;56(3):197-200. doi:10.1136/ard.56.3.197

13. Ravelli A. The time has come to include assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis clinical trials. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(4):553-557.
14. Van Rossum MAJ, Zwinderman AH, Boers M, et al. Radiologic features in juvenile idiopathic arthritis: A first step in the development of a standardized assessment method. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(2):507-515. doi:10.1002/art.10783
15. Weiss PF, Arabshahi B, Johnson A, et al. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;58(4):1189-1196. doi:10.1002/art.23401
16. Pedersen TK, Küseler A, Gelineck J, Herlin T. A prospective study of magnetic resonance and radiographic imaging in relation to symptoms and clinical findings of the temporomandibular joint in children with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(8):1668-1675.
17. Argyropoulou MI, Fanis SL, Xenakis T, Efremidis SC, Siamopoulou A. The role of MRI in the evaluation of hip joint disease in clinical subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *British Journal of Radiology*. 2002. doi:10.1259/bjr.75.891.750229
18. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2007.
19. Lanni S, Wood M, Ravelli A, Manzoni SM, Emery P, Wakefield RJ. Towards a role of ultrasound in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2013;52(3):413-420. doi:10.1093/rheumatology/kes287
20. Scott C, Meiorin S, Filocamo G, et al. A reappraisal of intra-articular corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2010.
21. Brunner HI, Giannini EH. Health-related quality of life in children with rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2003. doi:10.1097/00002281-200309000-00014
22. Duffy CM. Measurement of health status, functional status, and quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis: Clinical science for the pediatrician. *Pediatric Clinics of North America*. 2005. doi:10.1016/j.pcl.2005.01.009

23. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201388
24. Consolaro A, Ravelli A. Unraveling the phenotypic variability of juvenile idiopathic arthritis across races or geographic areas - Key to understanding etiology and genetic factors? *Journal of Rheumatology*. 2016. doi:10.3899/jrheum.160173
25. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2019. doi:10.1016/S2352-4642(19)30027-6
26. Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1998;12(2):245-271. doi:10.1016/S0950-3579(98)80018-6
27. Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: Outcome and treatment for the 1990s. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1991.
28. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2009. doi:10.1016/j.berh.2009.08.003
29. de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of Serum Interleukin-6 Levels with Joint Involvement and Thrombocytosis in Systemic Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1991. doi:10.1002/art.1780340912
30. Raj DSC. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2009. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.01.006
31. De Benedetti F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2009. doi:10.1097/BOR.0b013e32832f1445
32. Martini A, Ravelli A, Di Fuccia G, Rosti V, Cazzola M, Barosi G. Intravenous iron therapy for severe anaemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Lancet (London, England)*. 1994;344(8929):1052-1054. doi:10.1016/s0140-6736(94)91710-8
33. Cazzola M, Ponchio L, De Benedetti F, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood*. 1996;87(11):4824-4830.

doi:10.1182/blood.v87.11.4824.bloodjournal87114824

34. 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. *Journal of Experimental Medicine*. 2005. doi:10.1084/jem.20050473
35. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2007;34(5):1133-1138.
36. Meazza C, Travaglino P, Pignatti P, et al. Macrophage migration inhibitory factor in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2002. doi:10.1002/1529-0131(200201)46:1<232::AID-ART10059>3.0.CO;2-B
37. De Benedetti F, Meazza C, Vivarelli M, et al. Functional and prognostic relevance of the -173 polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2003. doi:10.1002/art.10882
38. Donn R, Alourfi Z, Zeggini E, et al. A Functional Promoter Haplotype of Macrophage Migration Inhibitory Factor Is Linked and Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2004. doi:10.1002/art.20178
39. Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner D. Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: A new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6-10 November 2005. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(7):961-964. doi:10.1136/ard.2006.052688
40. Gattorno M, Martini A. Inherited autoinflammatory syndromes: An expanding new group of chronic inflammatory diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2005.
41. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *Journal of Rheumatology*. 1992.
42. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Immunology*. 2016. doi:10.1016/j.clim.2016.05.010
43. Nirmala N, Brachat A, Feist E, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a

- single disease entity. *Pediatric Rheumatology*. 2015. doi:10.1186/s12969-015-0047-3
44. Jamilloux Y, Georgin-Lavialle S, Sève P, Belot A, Fautrel B. It is time to reconcile systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Revue de Medecine Interne*. 2019. doi:10.1016/j.revmed.2019.06.001
 45. Calabro JJ, Holgerson WB, Sonpal GM, Khoury MI. Juvenile Rheumatoid Arthritis: A general review and report of 100 patients observed for 15 years. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1976. doi:10.1016/0049-0172(76)90027-5
 46. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: Data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *Journal of Rheumatology*. 2008;35(2):343-348.
 47. Cassidy J, Petty R, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*.; 2011. doi:10.1016/C2009-0-42830-7
 48. Dell'Era L, Vercellesi P, Forzenigo L V., Carnelli V, Corona F. Synovial cyst in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2008. doi:10.1007/s10067-008-0860-x
 49. Shimizu M, Yokoyama T, Wada T, Yachie A. Bicipital Synovial Cyst in Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Journal of Pediatrics*. 2010;157(1):168. doi:10.1016/j.jpeds.2010.02.014
 50. Calabro JJ, Marchesano JM. Rash associated with juvenilerheumatoid arthritis. *The Journal of Pediatrics*. 1968. doi:10.1016/S0022-3476(68)80003-4
 51. Isdale IC, Bywaters EGL. The rash of rheumatoid arthritis and still's disease1. *QJM*. 1956. doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a066760
 52. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP, et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *International Journal of Cardiology*. 1992. doi:10.1016/0167-5273(92)90082-E
 53. Ishihara M, Nakamura S, Okada K, Yokota S, Ohno S. A case of juvenile rheumatoid arthritis with panuveitis. *Journal of Japanese Ophthalmological Society*. 1992.
 54. Appenzeller S, de Carvalho J, Yamamoto JH, Silva De Souza AW. Uveitis in Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and treatment. *Advances in Eye Research*. 2011;1:93-112. doi:10.1007/s40744-016-0040-4
 55. Grateau G. Musculoskeletal disorders in secondary amyloidosis and hereditary fevers. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2003;17(6):929-944.

doi:10.1016/j.berh.2003.09.002

56. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Pediatrics*. 2005. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.016
57. Stephan JL, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: A report of four new cases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1993.
58. Grom AA, Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Pediatrics*. 1996;129(5):630-632. doi:10.1016/S0022-3476(96)70140-3
59. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*. 2002. doi:10.1097/00002281-200209000-00012
60. Davi S, Minoia F, Pistorio A, et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(10):2871-2880. doi:10.1002/art.38769
61. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2002.
62. Reddy V V., Myles A, Cheekatla SS, Singh S, Aggarwal A. Soluble CD25 in serum: A potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2014. doi:10.1111/1756-185X.12196
63. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor α -chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2007. doi:10.1002/art.22416
64. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborat. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(3):566-576. doi:10.1002/art.39332
65. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 Update of the 2011 American College of

- Rheumatology Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among c. *Arthritis and Rheumatism*. 2013. doi:10.1002/art.38092
66. Beukelman T. 2011 ACR Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. 2012;63(4):465-482. doi:10.1002/acr.20460.2011
 67. Modesto C, Woo P, García-Consuegra J, et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2001.
 68. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Archives of Disease in Childhood*. 2001. doi:10.1136/adc.85.5.421
 69. Müller K, Herner EB, Stagg A, Bendtzen K, Woo P. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37(5):562-569. doi:10.1093/rheumatology/37.5.562
 70. De Benedetti F, Pignatti P, Bernasconi S, et al. Interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Relation to onset types, disease activity, and synovial fluid leukocytes. *Journal of Rheumatology*. 1999.
 71. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis and Rheumatism*. 2012. doi:10.1002/art.33342
 72. Hartman C, Shamir R, Eshach-Adiv O, Iosilevsky G, Brik R. Assessment of Osteoporosis by Quantitative Ultrasound versus Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Children with Chronic Rheumatic Diseases. *Journal of Rheumatology*. 2004.
 73. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Kirschner S, Gohlke F. Synovial tissue of the hip at power doppler US: Correlation between vascularity and power doppler US signal. *Radiology*. 2002. doi:10.1148/radiol.2251011272
 74. Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, et al. Magnetic resonance imaging,

- ultrasonography, and conventional radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2008. doi:10.1002/art.24313
75. Nistala K, Babar J, Johnson K, et al. Clinical assessment and core outcome variables are poor predictors of hip arthritis diagnosed by MRI in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2007;46(4):699-702. doi:10.1093/rheumatology/kel401
 76. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: A retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *Journal of Rheumatology*. 2000.
 77. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: Significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis and Rheumatism*. 2006. doi:10.1002/art.21774
 78. Schneider R, Lang BA, Reilly BJ, et al. Prognostic indicators of joint destruction in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Pediatrics*. 1992. doi:10.1016/S0022-3476(05)80427-5
 79. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter cohort study. *Arthritis and Rheumatism*. 2000;43(11):2402-2409. doi:10.1002/1529-0131(200011)43:11<2402::AID-ANR5>3.0.CO;2-C
 80. Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(11):3160-3169. doi:10.1002/art.38802
 81. David J, Cooper C, Hickey L, et al. The functional and psychological outcomes of juvenile chronic arthritis in young adulthood. *Rheumatology*. 1994. doi:10.1093/rheumatology/33.9.876
 82. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2006. doi:10.1016/j.berh.2005.11.008
 83. Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G, Tejani S. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *Journal of Rheumatology*. 1997.
 84. Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. Efficacy of folinic

- acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1999.
85. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A Randomized Trial of Parenteral Methotrexate Comparing an Intermediate Dose With a Higher Dose in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Failed to Respond to Standard Doses of Methotrexate. 2004;50(7):2191-2201. doi:10.1002/art.20288
 86. Feldman BM, Grundland B, McCullough L, Wright V. Distinction of quality of life, health related quality of life, and health status in children referred for rheumatologic care. *Journal of Rheumatology*. 2000.
 87. Brunner HI, Ravelli A. Developing outcome measures for paediatric rheumatic diseases. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2009;23(5):609-624. doi:10.1016/j.berh.2009.07.001
 88. Luca NJC, Feldman BM. Health outcomes of pediatric rheumatic diseases. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2014;28(2):331-350. doi:10.1016/j.berh.2014.04.001
 89. Filocamo G, Consolaro A, Ferrari C, Ravelli A. Introducing new tools for assessment of parent- and child-reported outcomes in paediatric rheumatology practice: A work in progress. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013;31(6):964-968.
 90. Demirkaya E, Consolaro A, Sonmez HE, Giancane G, Simsek D, Ravelli A. Current Research in Outcome Measures for Pediatric Rheumatic and Autoinflammatory Diseases. *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(2):1-10. doi:10.1007/s11926-015-0558-4
 91. Consolaro A, Vitale R, Pistorio A, et al. Physicians' and parents' ratings of inactive disease are frequently discordant in juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2007;34(8):1773-1776.
 92. Berard R, Laxer RM. Improving the quality of care in children with juvenile idiopathic arthritis: A step in the right direction. *Journal of Rheumatology*. 2011;38(5):789-790. doi:10.3899/jrheum.110047
 93. Luca N, Feldman BM. Pediatric rheumatology: Improving the assessment of children with JIA. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011. doi:10.1038/nrrheum.2011.99
 94. Filocamo G, Davi S, Pistorio A, et al. Evaluation of 21-numbered circle and 10-

- centimeter horizontal line visual analog scales for physician and parent subjective ratings in juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2010;37(7):1534-1541. doi:10.3899/jrheum.091474
95. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1994. doi:10.1002/art.1780371209
 96. Palmisani E, Solari N, Magni-Manzoni S, et al. Correlation between juvenile idiopathic arthritis activity and damage measures in early, advanced, and longstanding disease. *Arthritis Care and Research*. 2006. doi:10.1002/art.22357
 97. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, et al. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: The juvenile arthritis multidimensional assessment report. *Journal of Rheumatology*. 2011;38(5):938-953. doi:10.3899/jrheum.100930
 98. Consolaro A, Ruperto N, Filocamo G, et al. Seeking insights into the EPidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis through a multinational collaborative effort: Introduction of the EPOCA study. *Pediatric Rheumatology*. 2012;10(1):1. doi:10.1186/1546-0096-10-39
 99. Bovis F, Consolaro A, Pistorio A, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general methodology. *Rheumatology International*. 2018. doi:10.1007/s00296-018-3944-1
 100. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1997. doi:10.1002/1529-0131(199707)40:7<1202::AID-ART3>3.0.CO;2-R
 101. Duffy CM. Measurement of Health Status, Functional Status, and Quality of Life in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical Science for the Pediatrician. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2007. doi:10.1016/j.rdc.2007.07.003
 102. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1997;40(7):1202-1209. doi:10.1002/1529-0131(199707)40:7<1202::AID-ART3>3.0.CO;2-R
 103. Filocamo G, Sztajn bok F, Cespedes-Cruz A, et al. Development and validation of a new

- short and simple measure of physical function for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2007. doi:10.1002/art.22900
104. Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2004.
 105. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2011;63(7):929-936. doi:10.1002/acr.20497
 106. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *American Journal of Ophthalmology*. 2005. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
 107. Bartoli M, Tarò M, Magni-Manzoni S, et al. The magnitude of early response to methotrexate therapy predicts long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008. doi:10.1136/ard.2007.073445
 108. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2009. doi:10.3899/jrheum.080560
 109. Albers HM, Brinkman DMC, Kamphuis SSM, et al. Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2010. doi:10.1002/acr.20069
 110. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2008;59(8):1120-1127. doi:10.1002/art.23916
 111. Consolaro A, Calandra S, Robbiano C, Ravelli A. Treating Juvenile Idiopathic Arthritis According to JADAS-Based Targets. *Annals of Paediatric Rheumatology*. 2014;3(1):4. doi:10.5455/apr.031720141940
 112. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, et al. Defining Criteria for Disease Activity States in Nonsystemic Juvenile Idiopathic Arthritis Based on a Three-Variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Arthritis Care and Research*. 2014;66(11):1703-1709. doi:10.1002/acr.22393

113. Bombardier C, Tugwell P. A methodological framework to develop and select indices for clinical trials: statistical and judgmental approaches. *Journal of Rheumatology*. 1982.
114. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2005.
115. Heijde van der DMFM, Hof van 't MA, Riel van PLCM, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Annals of the rheumatic diseases*. 1990;49(11):916-920.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1004262/>.
116. Prevoo MLL, Van'T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1995. doi:10.1002/art.1780380107
117. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003.
doi:10.1093/rheumatology/keg072
118. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis research & therapy*. 2005. doi:10.1186/ar1740
119. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2009;61(5):658-666. doi:10.1002/art.24516
120. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: Defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(7):2366-2374. doi:10.1002/art.34373
121. Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G, et al. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(7):1380-1383. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204186

122. Ruperto N. Responsiveness of outcome measures in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. *Rheumatology*. 1999.
doi:10.1093/rheumatology/38.2.176
123. Moretti C, Viola S, Pistorio A, et al. Relative responsiveness of condition specific and generic health status measures in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005. doi:10.1136/ard.2003.016519
124. Bazso A, Consolaro A, Ruperto N, et al. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2009.
doi:10.3899/jrheum.080432
125. Nordal EB, Zak M, Aalto K, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200237
126. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202031
127. Consolaro A, Verazza S, Gallo MC, et al. Development and validation of the cutoff values for disease activity states of the three-item version of the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis and Rheumatism*. 2013.
128. Consolaro A, Negro G, Lanni S, Solari N, Martini A, Ravelli A. Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012.
129. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(9):2625-2636. doi:10.1002/art.21235
130. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014.
doi:10.1093/rheumatology/ket470
131. Swart JF, van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM, de Roock S. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018.
doi:10.1136/annrheumdis-2017-212104

132. Vojinovic J, Damjanov N, D'Urzo C, et al. Safety and efficacy of an oral histone deacetylase inhibitor in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011. doi:10.1002/art.30238
133. Limenis E, Feldman BM, Achonu C, et al. Proposed core set of items for measuring disease activity in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2018. doi:10.3899/jrheum.161534
134. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2000. doi:10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F
135. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (United States)*. 1991. doi:10.1097/00005792-199103000-00004
136. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012. doi:10.1056/NEJMoa1205099
137. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213030
138. Arya V, Malaviya AN, Raja RR. CDAI (clinical disease activity index) in rheumatoid arthritis: Cut-off values for classification into different grades of disease activity. *Indian Journal of Rheumatology*. 2007. doi:10.1016/S0973-3698(10)60091-X
139. Bellamy N. Clinimetric concepts in outcome assessment: The OMERACT filter. *Journal of Rheumatology*. 1999.
140. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: An international Delphi study. *Quality of Life Research*. 2010. doi:10.1007/s11136-010-9606-8
141. Middleton D. "Statistics at square one." *British Medical Journal*. 1976;2(6042):1008-1009. doi:10.1136/bmj.2.6042.1008-b
142. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*.

1951. doi:10.1007/BF02310555
143. Nunnally J, Bernstein I. Psychometric Theory, 3rd edn, 1994. *McGraw-Hill, New York*. 1994.
144. Husted JA, Cook RJ, Farewell VT, Gladman DD. Methods for assessing responsiveness: A critical review and recommendations. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000. doi:10.1016/S0895-4356(99)00206-1
145. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960. doi:10.1177/001316446002000104
146. Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures statistics and strategies for evaluation. *Controlled Clinical Trials*. 1991. doi:10.1016/S0197-2456(05)80019-4
147. Kaiser HF. The Application of Electronic Computers to Factor Analysis. *Educational and Psychological Measurement*. 1960. doi:10.1177/001316446002000116
148. Dalkey N. The Delphi method: An experimental study of group opinion. In: *Studies in the Quality of Life: Delphi and Decision-Making*. ; 1972.

Ringraziamenti

Di fronte al percorso che oggi concludo ci sono delle persone che per il ruolo che hanno svolto in tutto questo mi sento di nominare.

In primis il mio relatore, il professor Angelo Ravelli, che sin dal primo incontro ho sostenuto il mio progetto e accompagnata per più di due anni e la dottoressa Angela Pistorio per avermi condotto con enorme pazienza nel suo mondo e con gentilezza e disponibilità avermi spiegato la statistica.

Mia mamma, che nonostante le diversità mi ha supportato e sopportato, ascoltato ripetere, riempito di frutta durante le sessioni estive, ma soprattutto perché ha creduto in tutto quello che facesti con una tenacia e convinzione che sono state la mia forza.

Mio fratello, mio papà e mia zia perché ognuno di loro, a modo proprio, chi più tacito e silenzioso chi più esplicito e dolce è sempre stato fiero della piccola di famiglia.

Ai miei amici, profumi e sapori di diverse stagioni, la famiglia che scelgo ogni giorno, a loro va un grazie dal cuore: a Carla l'amica di una vita di cui ho bisogno per i consigli che non voglio sentire; a Richi e Luca i pilastri ed amici custodi che questa università mi ha regalato, il tenero e il burbero, semplicemente le persone con cui vorrei bisticciare ogni giorno senza mai stancarmi; a Chiara la sorella maggiore che non ho avuto che mi ricorda quanta bellezza ci sia nell'irrazionalità; a Rossella che l'Erasmus mi ha donato, grazie per rendermi migliore e non aver mai giudicato; alla mia Erasmus Family, Soraia Daniel Tereza e gli austriaci per avermi fatta sentire semplicemente a casa rimescolando le carte in tavola, con voi ho riscoperto ciò che amo e voglio fare; agli amici che mi ha portato il mare e quelli con cui condivido i monti e i bicchi dietro casa, gli amici lontani sparsi tra le città e gli stati, compagni di merende e di avventure, a chiunque mi abbia seguita, anche solo per brevi periodi, in uno dei miei slanci a volte troppo pensati e ponderati, grazie per aver reso questi anni più vividi e soprattutto meno prevedibili.