

Συνήθη ερωτήματα στη διάγνωση και αντιμετώπιση παιδιών με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Λάμπρος Φώτης MD PhD

**Παιδίατρος – Παιδορευματολόγος
Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής**

**Υπεύθυνος Μονάδα Παιδιατρικής Ρευματολογίας
Γ' Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΠΓΝ "ΑΤΤΙΚΟΝ"**

*Δεν έχω σύγκρουση
συμφερόντων*

DISCLOSURE



Πόσο συχνό
πρόβλημα
είναι η
Νεανική
Ιδιοπαθής
Αρθρίτιδα;

TABLE 15-2 Estimates of the Global Incidence and Prevalence of JIA in Childhood

UNICEF REGION	POP. <18YR	INCIDENCE	PREVALENCE
East Asia/Pacific	567,000,000	29,484-56,700	487,620-2,268,000
South Asia	536,000,000	27,872-53,600	444,880-2,144,000
Industrialized	225,000,000	11,700-22,500	186,750-900,000
Latin America	190,000,000	9880-19,000	157,000-760,000
Eastern Europe	138,000,000	7176-13,800	114,540-552,000
West/Central Africa	151,000,000	750-15,000	125,330-604,000
East/Southern Africa	147,000,000	7644-14,700	122,010-588,000
TOTAL	2,105,000,000	109,456-210,300	1,747,150-8,420,000

Incidence ranges and prevalence ranges are based on the range of published estimates.

- Επιπολασμός 16 – 150 ανά 100000
- ~ 1 στα 1000 παιδιά πάσχει από ΝΙΑ
- Ευρώπη ----- > 60.000 παιδιά

Είναι κληρονομική πάθηση;

- Συνδυασμός γενετικής και περιβαλλοντικής επίδρασης
- 25-40% σε μονοζυγωτικούς διδύμους

Θα εκδηλωθεί ΝΙΑ και στον αδερφό/ή;

¹ Έχει παρατηρηθεί σε 300 ζεύγη ασθενών στις ΗΠΑ (σε πληθυσμό 250.000.000)

² Στην Ευρώπη σε σύνολο 3000 ασθενών - 12 ζεύγη ασθενών

1. Arthritis Rheum. 1997;40(11):1962 - JRA Affected Sib Pairs Research Registry in Cincinnati

2. J Rheumatol. 1985;12(1):108

Είναι πιθανό όλες οι
εξετάσεις αίματος να
είναι φυσιολογικές και
να τεθεί η διάγνωση
της ΝΙΑ;

- Η διάγνωση τίθεται κλινικά:
Διόγκωση, θερμότητα, πρωινή
δυσκαμψία
- **Σημαντικότερη** παράμετρος η
διάρκεια των συμπτωμάτων
- Οι δείκτες φλεγμονής
(Ταχύτητα Καθίζησης
Ερυθρών – ΤΚΕ, CRP) και η
γενική αίματος μπορεί να
είναι εντός φυσιολογικών
ορίων

Είναι πιθανό όλες οι εξετάσεις αίματος να είναι φυσιολογικές και να τεθεί διάγνωση ΝΙΑ;

ANA, RF, αντι-CCP και HLA-B27 μπορεί να είναι αρνητικοί

Απεικονιστικό έλεγχος για διάγνωση Υπόλοιπες εξετάσεις φυσιολογικές

Μπορεί ένα παιδί να έχει θετικά αυτοαντισώματα και να μην έχει Νεανική Αρθρίτιδα;

ANA θετικά σε χαμηλό τίτλο στο 5-15% του πληθυσμού

RF θετικός σε παιδιά (επιβεβαίωση 3 μήνες μετά)

HLA-B27 θετικό σε υψηλό ποσοστό του γενικού πληθυσμού

Πως σχετίζεται η Νεανική Αρθρίτιδα με τη ραγοειδίτιδα;

Περίπου 20% των παιδιών με ΝΙΑ αναπτύσσουν και ραγοειδίτιδα

Πολύ συχνά ασυμπτωματική

Άγνωστη παθοφυσιολογία

Μεγαλύτερη πιθανότητα σε κορίτσια, ηλικία κάτω των 7 ετών, θετικά ANA

Συχνότερα: Ψωριασική, Ολιγοαρθρική και Πολυαρθρική με RF (-)

Ποιοι είναι οι τύποι της ΝΙΑ και ποια η σημασία αυτής της πληροφορίας;

Ολιγοαρθρική (< 4 αρθρώσεις)
Πολυαρθρική (>5 αρθρώσεις)
Πολυαρθρική με θετικό Ρευματοειδή Παράγοντα
Ψωριασική αρθρίτιδα
Αρθρίτιδα με ενθεσίτιδα (ενθεσίτιδα, HLA-B27)

Συστηματική (Πυρετός, εξάνθημα, περικαρδίτιδα, λεμφαδενοπάθεια, αυξημένοι δείκτες φλεγμονής)

Ποιοι είναι οι τύποι της ΝΙΑ και ποια η σημασία αυτής της πληροφορίας;

Θεραπεία

Πρόγνωση

Είναι η
συστηματική ΝΙΑ
επικίνδυνη για τη
ζωή του παιδιού;

Νέες διαθέσιμες θεραπείες (Anakinra,
Tocilizumab, Canacinumab): Γρήγορος και
αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων

Ανθεκτική στη θεραπεία νόσος ή στη Διάγνωση
Σύνδρομο Ενεργοποίησης Μακροφάγων

Πνευμονική Νόσος

Ηπατική Νόσος (ανθεκτικές μορφές)

Μπορεί ένα παιδί
που έχει κάποια
μορφή αρθρίτιδας
πέραν της
συστηματικής ΝΙΑ
να αναπτύξει
συστηματική ΝΙΑ και
της επιπλοκές της;

Δεν περιγράφεται στη βιβλιογραφία

Οι ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών είναι ασφαλείς;

Κίνδυνος σηπτικής αρθρίτιδα πολύ μικρός (1:50000)

Κίνδυνος ατροφίας του δέρματος και του λίπους

Ταχύ θεραπευτικό αποτέλεσμα/αποφυγή χρήσης συστηματικών κορτικοστεροειδών

Δεν υπάρχει συστηματική απορρόφηση

Γιατί συγχορηγούμε τη Μεθοτρεξάτη με τα βιολογικά φάρμακα;

Συνέργεια - Αυξάνεται σημαντικά η αποτελεσματικότητα χωρίς να προκύπτει ζήτημα ασφάλειας

Ισχύει για τα anti-TNF- α
Όχι για το Tocilizumab

Γιατί συγχορηγούμε τη Μεθοτρεξάτη με τα βιολογικά φάρμακα;

Μείωση εμφάνισης
αντισωμάτων κατά των
βιολογικών φαρμάκων

Η εμφάνιση αντισωμάτων
σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο:
Αποτυχίας επίτευξης ύφεσης
Έξαρσης νόσου
Αντιδράσεων υπερευαισθησίας

Εκτός από τη
Μεθοτρεξάτη
υπάρχουν άλλα
διαθέσιμα συμβατικά
ανοσοτροποποιητικά;

Λεφλουνομίδη

Σουλφασαλαζίνη

Επηρεάζεται η ανάπτυξη του παιδιού από τη Νεανική Αρθρίτιδα και την αγωγή;

Στην προ των βιολογικών παραγόντων εποχή (Κορτικοστεροειδή, Μεθοτρεξάτη) η ανάπτυξη επηρεαζόταν

Στην εποχή των βιολογικών η ανάπτυξη δεν επηρεάζεται

Εξαίρεση ασθενείς:
Συστηματική ΝΙΑ
Ανθεκτική στη θεραπεία νόσο
Κορτικοστεροειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα

Θα έχει ένα παιδί αρθρίτιδα για το υπόλοιπο της ζωής του;

Σημαντικό ποσοστό παιδιών αφού λάβουν αγωγή για κάποιο χρονικό διάστημα, διακόπτοντας τα φάρμακα δεν υποτροπιάζουν

Πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων
Συντήρηση για κάποιο χρονικό διάστημα

Θα έχει ένα
παιδί
αρθρίτιδα για
το υπόλοιπο
της ζωής του;

Πολυαρθρική RF (+) –

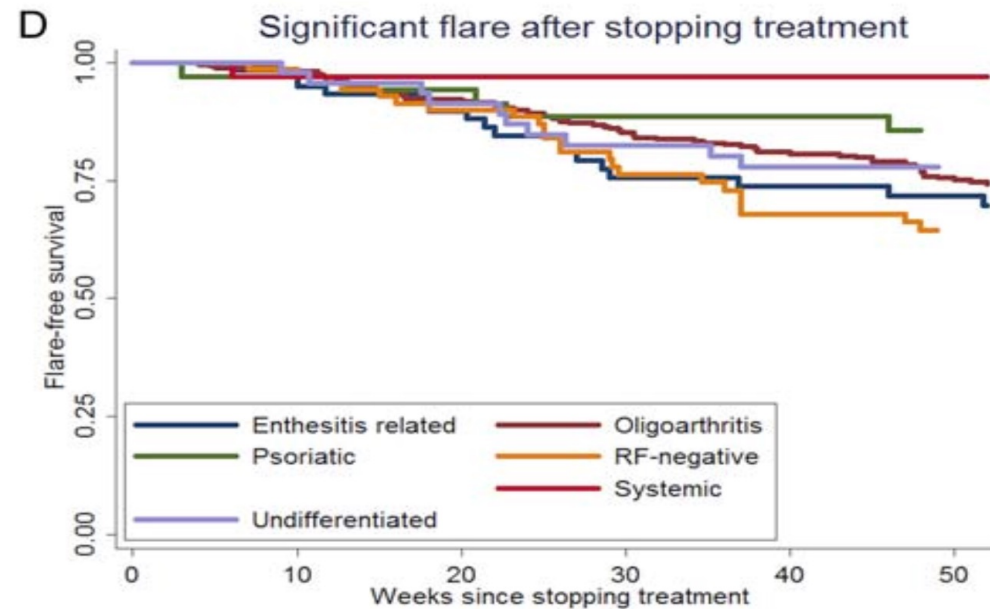
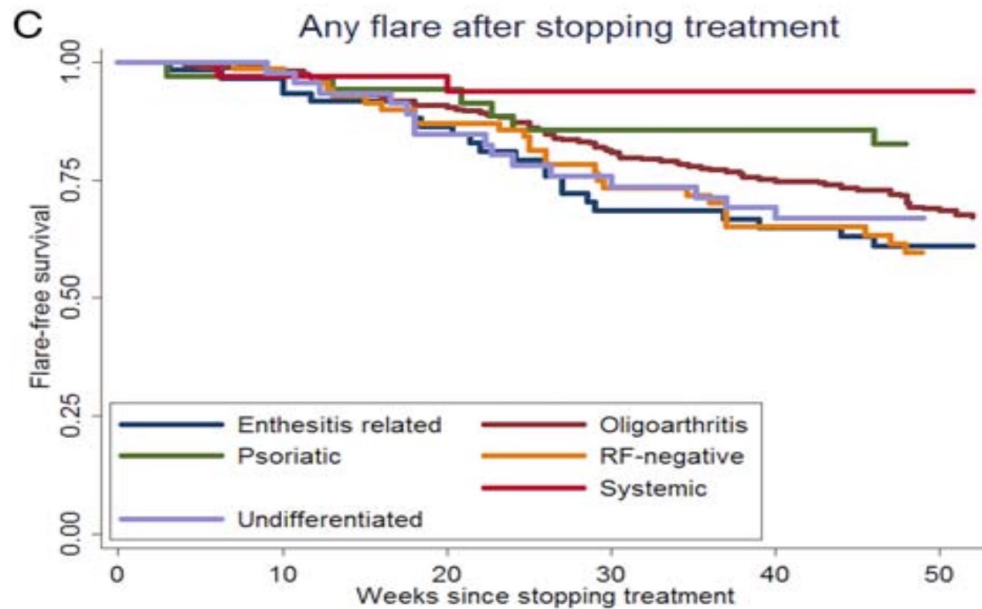
0 - 5% επιτυγχάνει κλινική ύφεση – εκτός
φαρμακευτικής αγωγής

Αρθρίτιδα με ενθεσίτιδα

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Κλινική ύφεση σε αρκετούς

Λίγοι ασθενείς θα διακόψουν την αγωγή



Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing Outcomes study (ReACCh-Out)

- 1497 Ασθενείς – 75.6% ανενεργός νόσος (Μέσος Χρόνος 10.9 μήνες) Διακοπή αγωγής
- **Πιθανότητα έξαρσης 31.7% και σοβαρής έξαρσης 25% (12 μήνες μετά)**
- Στη συστηματική ΝΙΑ **πιθανότητα έξαρσης 1 στα 33**

Θα έχει ένα παιδί
αρθρίτιδα για το
υπόλοιπο της ζωής
του;



Συστηματική ΝΙΑ

42 ασθενείς

- Απευθείας χρήση Anakinra μετά από 2 εβδομάδες ΜΣΑΦ
- 3 μήνες και διακοπή σε 1 μήνα (παρήμερο σχήμα)
- Έλεγχος των συμπτωμάτων σε 33.5 ημέρες
- 18/31 δεν υποτροπίασαν μετά τη διακοπή του φαρμάκου και 1 χρόνο μετά βρίσκονταν σε ύφεση χωρίς κανένα φάρμακο

ΝΙΑ- Στρατηγικές Θεραπείας

Μεθοτρεξάτη ή Σουλφασαλαζίνη (n=31) vs

Μεθοτρεξάτη + Πρεδνιζόνη (n=32) vs

Μεθοτρεξάτη + Etanercept (anti – TNF) (n=29)

*Ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτιζόνης

- Σε βάθος 24 μηνών επιτεύχθηκε ανενεργής νόσος σε 70% των ασθενών και στα 3 group

59% Διεκόψε τα φάρμακα (μέσο χρόνο 12 – 18 μήνες)

~ **1/3 υποτροπίασε** (3—9 μήνες)

39% Συνέχισαν χωρίς φάρμακα στους 24 μήνες

ΝΙΑ- Στρατηγικές Θεραπείας

106 ασθενείς με ΠολυΑρθρική ΝΙΑ σε anti –
TNF (Etanercept, Adalimumab, Infliximab)

Αγωγή για 2.5 χρόνια

Διακοπή αγωγής μετά από ύφεση των
συμπτωμάτων για > 6 μήνες

Υποτροπή στο 37% ~ 8 μήνες μετά
(μέσος χρόνος έξαρσης 7 μήνες)

Η χρήση βιολογικών παραγόντων σχετίζεται με την ανάπτυξη κακοήθειας;

Το 2008 FDA έθεσε θέμα αυξημένου κινδύνου κακοηθειών (λευχαιμίας, λεμφώματος)

Δεν είναι ξεκάθαρο αν η χρήση των βιολογικών σχετίζεται με την εμφάνιση κακοηθειών

Τα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα έχουν αυξημένο κίνδυνο

Η χρήση βιολογικών παραγόντων σχετίζεται με την ανάπτυξη κακοήθειας;

- Ασθενείς με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα, Ψωρίαση και Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη νόσο του Εντέρου έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (* δεδομένα από ΗΠΑ)¹
- Η χρήση των anti-TNF-α δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο κακοήθειας (σε ασθενείς που λαμβάνουν MTX)

Table 2 Incident malignancy rates and standardised incidence ratios

Cohort	Incident malignancies	Person-years of follow-up	Rate per 100 000 person-years	Expected malignancies according to SEER	SIR (95% CI)
JIA with TNFi use	8	16 272	49.2	2.6	3.1 (1.3 to 6.1)
JIA with no TNFi use	13	39 257	33.1	6.3	2.1 (1.1 to 3.5)
pIBD with TNFi use	7	12 189	57.4	2.1	3.3 (1.3 to 6.9)
pIBD with no TNFi use	13	35 615	36.5	6.1	2.1 (1.1 to 3.6)
pPsO with TNFi use	0	2 242	(0)	0.4	0 (0 to 9.2)
pPsO with no TNFi use	16	46 929	34.1	7.5	2.1 (1.2 to 3.5)
All patients with TNFi use	15	30 703	48.9	5.1	2.9 (1.6 to 4.9)
All patients with no TNFi use	42	121 801	34.5	19.9	2.1 (1.5 to 2.9)
ADHD	745	4 663 186	16.0	765.0	0.97 (0.91 to 1.05)

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results; SIR, standardised incidence ratio; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

- Ο κίνδυνος κακοήθειας αν και είναι υπαρκτός φαίνεται να είναι μικρός

1. Beukelman T et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;**77**:1012-1016
2. Klein et al. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Jan;**2**(1):37-47

Η χρήση βιολογικών παραγόντων σχετίζεται με την ανάπτυξη κακοήθειας;

Ο κίνδυνος στους ασθενείς με ΝΙΑ για ανάπτυξη κακοήθειας είναι 1 στις 11000 ασθενείς ανά έτος (Δεδομένα από Σουηδία 2001 - 2017)

Ο αριθμός αυτός δεν αυξήθηκε μετά την έναρξη χρήσης βιολογικών

Η χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων;

Ο κίνδυνος λοιμώξεων αυξάνεται με τη χρήση
ανοσοτροποποιητικών -

Πληροφορία γνωστή από τις μελέτες δοκιμών των φαρμάκων

Η χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων;

Οι ασθενείς με ΝΙΑ ανεξαρτήτως φαρμακευτικής αγωγής έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης λοιμώξεων (ανάγκη νοσηλείας)

Ο κίνδυνος λοιμώξεων αυξάνεται από τη χρήση κορτικοστεροειδών (υψηλή δόση >10 mg/ημέρα)

Δεν αυξάνεται από τη χρήση MTX ή anti-TNF-α

Table 3. Crude rates of hospitalized bacterial infection, by disease cohort and medication exposures*

	Person-years of observation	No. of hospitalized bacterial infections	Infection rate per 100 person-years (95% CI)		
			Overall rate	By oral GC use	
				No current use	Current use†
JIA cohort					
Entire cohort	13,003	365	2.8 (2.5, 3.1)	2.3 (2.1, 2.6)	6.9 (5.6, 8.5)
No current MTX, no current TNF inhibitor	8,777	222	2.5 (2.2, 2.9)	2.2 (1.9, 2.6)	7.3 (5.2, 10.1)
Current MTX, no current TNF inhibitor	2,646	88	3.3 (2.7, 4.0)	2.4 (1.8, 3.2)	7.1 (5.0, 9.9)
Current TNF inhibitor, irrespective of MTX	1,580	55	3.5 (2.6, 4.5)	2.9 (2.1, 4.0)	5.8 (3.4, 9.1)
ADHD cohort					
	454,698	4,398	1.0 (0.9, 1.0)	0.9 (0.9, 1.0)	5.0 (4.4, 5.7)

* 95% CI = 95% confidence interval; JIA = juvenile idiopathic arthritis; MTX = methotrexate (consisting of either MTX or leflunomide); TNF = tumor necrosis factor (TNF inhibitors consisting of etanercept, infliximab, or adalimumab); ADHD = attention deficit hyperactivity disorder.

† Current oral glucocorticoid (GC) use represents use during study followup.

Η χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων;

Ασαφές αν η προσθήκη βιολογικών μαζί με τη Μεθοτρεξάτη αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων

Σύμφωνα με κάποιες μελέτες ο κίνδυνος λοιμώξεων από τη χρήση των βιολογικών είναι αυξημένος συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με Μεθοτρεξάτη

Η χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων;

➤ BIKER registry -3350 ασθενείς

ADA monotherapy (13.5 per 1,000 patient-years)

ETN + MTX (9.8 per 1,000 patient-years),

ADA + MTX (7.6 per 1,000 patient-years),

ETN monotherapy (5.2 per 1,000 patient-years)

MTX monotherapy (1.6 per 1,000 patient-years)

Άλλοι παράγοντες κινδύνου:

1. Δραστηριότητα νόσου στη διάγνωση
2. Δραστηριότητα κατά την πορεία της νόσου
3. Διάρκεια νόσου προ της έναρξης αγωγής
4. Χρήση κορτικοστεροειδών

Factor	No.	HR (95% CI)	P
Univariate model			
Therapy (3 groups)	3,350		
ETN vs. MTX	–	6.0 (2.0–17.5)	0.0011
ADA vs. MTX	–	7.3 (1.3–40.0)	0.0225
Duration of disease before therapy start >2 years	3,334	2.4 (1.0–5.5)	0.0421
Pretherapy steroids	3,350	3.0 (1.3–6.8)	0.0072
Concomitant steroids at baseline	3,348	2.4 (1.1–5.2)	0.0257
No. nonbiologic premedications >1	3,350	3.1 (1.4–6.8)	0.0054
cJADAS10 at baseline	2,952	1.1 (1.0–1.2)†	0.0010
Mean cJADAS10 during observation time	2,831	1.1 (1.0–1.2)†	0.0010
Multivariate model			
Therapy (3 groups)			0.0172
ETN vs. MTX	–	4.8 (1.4–16.6)	0.0146
ADA vs. MTX	–	10.9 (1.8–66.0)	0.0094
cJADAS10 at baseline	–	1.1 (1.0–1.2)†	0.0054

* HR = hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval; ETN = etanercept; MTX = methotrexate; ADA = adalimumab; cJADAS10 = clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score including maximal 10 joints.
† HR for increase of 1 unit.

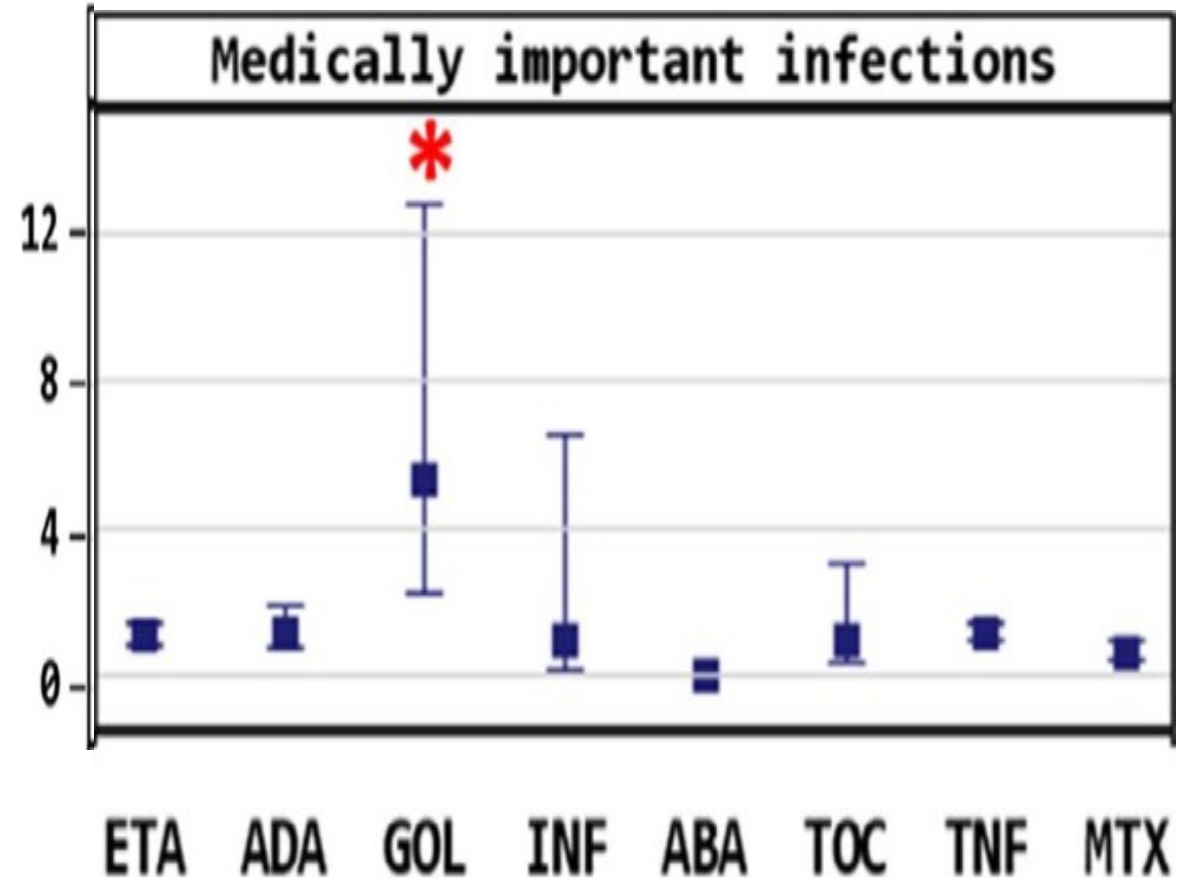
Η χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων;

➤ BIKER registry (3873 ασθενείς)

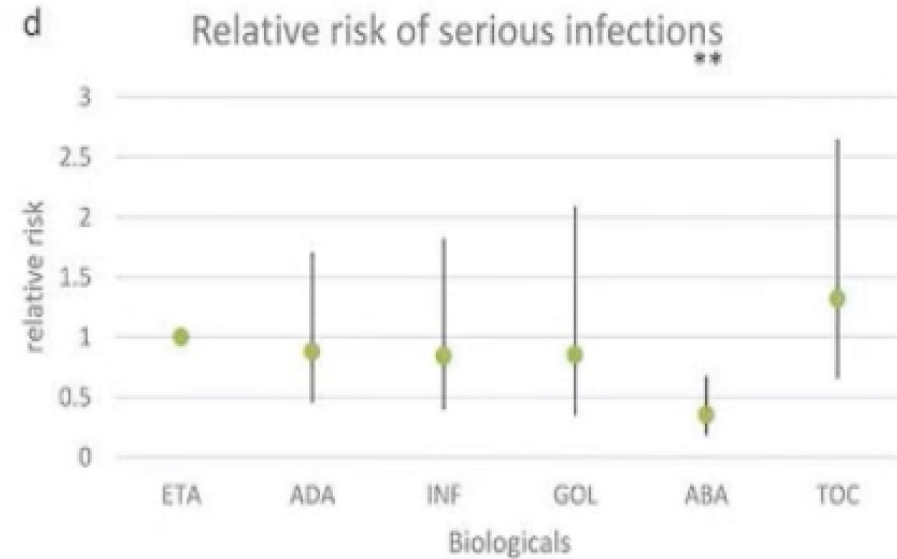
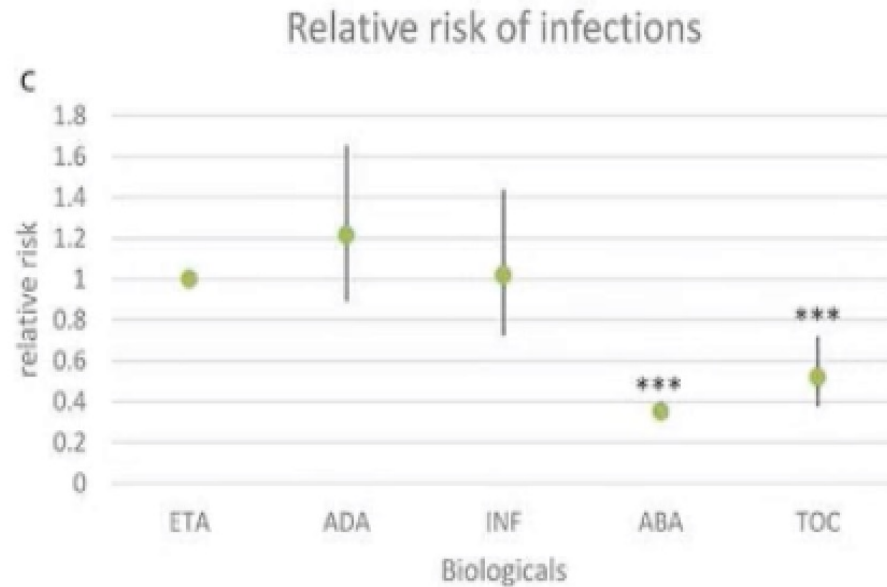
Παρόμοιος κίνδυνος λοιμώξεων για βιολογικά (Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Tocilizumab, Abatacept)

Μειωμένος κίνδυνος εκδήλωσης λοιμώξεων σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με Μεθοτρεξάτη

(relative risk, 0.63; 95% CI, 0.41–0.98)



RR of infections was lower with TOC and ABA compared to ETA, ADA, and INF



Η χρήση ανοσοτροποποιητικών
φαρμάκων σχετίζεται με
αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων;

Expert Opin Drug Saf. 2019 Aug;18(8):719-732



Αντί σύνοψης

Οι ασθενείς με ΝΙΑ μπορούν να ζήσουν μια φυσιολογική ζωή με πλήρη δραστηριότητα

Τι θα συμβεί 20 χρόνια μετά;

www.pedrheumatology-attikon.gr

Νέο Ιατρείο Παιδικής Ψωριασικής Αρθρίτιδας και Ψωρίασης

Συνεργασία:

Β' Πανεπιστημιακή Κλινική
Αφροδίσιων και Δερματικών
Νόσων

Κλείστε ραντεβού Τηλέφωνο: 2105832228

Αρχική Σχετικά με το τμήμα Υπηρεσίες Έρευνα Κλινικές Μελέτες Άρθρα/Νέα Επικοινωνία

Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ

Μονάδα Παιδιατρικής Ρευματολογίας

Γ' Παιδιατρική Κλινική, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ», Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

[Δείτε τις υπηρεσίες](#)

Υπηρεσίες Έρευνα Ποιοι είμαστε Κλείστε ραντεβού

Ευχαριστώ!!!



Γ΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ