

# La reumatologia rara per il pediatra: lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite giovanile, sclerodermia



Alessandro Consolaro<sup>\*/\*\*</sup>, Sergio Davì<sup>\*</sup>, Gabriella Giancane<sup>\*</sup>  
Benedetta Schiappapietra<sup>\*</sup>, Angelo Ravelli<sup>\*/\*\*</sup>

<sup>\*</sup>UOC Pediatria II – Reumatologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>\*\*</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Genova

## Lupus eritematoso sistemico

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una condizione infiammatoria sistemica autoimmune che può coinvolgere potenzialmente tutti gli organi e apparati. Se non trattata, la malattia può avere anche esito fatale. I principali segni e sintomi del LES nel bambino non differiscono in maniera significativa da quelli dell'adulto e tuttavia la malattia pediatrica è generalmente più aggressiva della forma dell'adulto per un più frequente interessamento degli organi viscerali, in particolare del rene e del sistema nervoso centrale (SNC).

## Quando sospettare il LES

Come per altre patologie autoimmuni, anche per il LES esistono una familiarità e una predisposizione su base genetica. È descritta l'associazione tra LES (o sindrome simil-lupica) e alcune malattie genetiche, tra cui la sindrome di Aicardi-Goutières, il deficit di prolidasi, la spondilocondrodysplasia e l'intolleranza alle proteine con lisinuria. L'associazione con una malattia genetica dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i casi di LES che esordiscono prima dei 5 anni di età. Il LES può dare interessamento degli organi viscerali già all'esordio o svilupparsi in forma subdola (febbre/febbricola, malessere, astenia, perdita dell'appetito e calo ponderale) con una piena espressione clinica a distanza di mesi o anni.

**Manifestazioni muco-cutanee.** Le principali manifestazioni cutanee del LES sono elencate nella **Tabella 1**. Caratteristico è l'eritema a farfalla, che si estende sopra le eminenze zigomatiche e ricopre "a ponte" il dorso del naso, risparmiando le pieghe nasolabiali (**Figura 1**) e può essere esacerbato dall'esposizione ai raggi ultravioletti (fotosensibilità). Nelle fasi di attività della malattia può essere presente un'accentuazione della perdita dei capelli o un'alopecia. Sono rilevabili lesioni a carattere eritemato-papulare, di colorito rosso-violaceo, pruriginose o dolorose, talora con infiltrati a placca e con tendenza

all'ipercheratosi e alla formazione di ulcerazioni, a livello delle estremità superiori e inferiori, e più raramente, sul naso o sui padiglioni auricolari. Queste alterazioni sono ascrivibili al cosiddetto lupus pernio (chilblains), vengono esacerbate dall'esposizione al freddo e all'umidità e possono manifestarsi congiuntamente al fenomeno di Raynaud.

**Manifestazioni muscolo-scheletriche.** Artralgie e artrite, associate o meno a tenosinovite, sono frequenti. L'artrite è tipicamente non erosiva, interessa in modo simmetrico le piccole articolazioni di mani e piedi, e il dolore e la tumefazione articolare non sono particolarmente pronunciati. È, tuttavia, possibile riscontrare sublussazioni multiple delle articolazioni, secondarie a fibrosi delle strutture capsulari peri-articolari piuttosto che a una sinovite infiammatoria (artropatia di Jaccoud). Una miosite infiammatoria è infrequente mentre l'utilizzo dei farmaci corticosteroidi, cardine terapeutico nel trattamento del LES, può essere responsabile dell'insorgenza di una miopatia con astenia e mialgie.

**Nefrite.** La nefrite è non soltanto più frequente nel LES del bambino rispetto a quello dell'adulto, ma potenzialmente più grave e con un rischio maggiore di sviluppare un danno irreversibile. Quando non è già presente all'esordio, l'interessamento renale compare, nella maggior parte dei casi, nei primi due anni di malattia e la nefrite è talora l'unica manifestazione clinica. Poiché né i comuni parametri di laboratorio né la sintomatologia clinica sono indicatori affidabili del quadro isto-patologico, la biopsia renale è sempre raccomandabile. La classificazione più recente ha suddiviso le lesioni renali in sei classi (**Tabella 2**) che definiscono anche l'approccio terapeutico ottimale. Le forme proliferative sono quelle a prognosi più severa e possono evolvere verso l'insufficienza renale cronica, la dialisi e il trapianto.

**Interessamento del SNC.** Analogamente all'interessamento renale, il coinvolgimento del SNC è un indicatore di prognosi

**TABELLA 1.** Principali manifestazioni cutanee del LES

<b>Manifestazioni acute</b>
> Rash malare
> Fotosensibilità
> Eritema generalizzato
<b>Manifestazioni subacute</b>
> Lesioni anulari
> Lesioni papulo-squamose
<b>Manifestazioni croniche</b>
> Lupus discoide
> Lupus pernio
> Panniculite lupica
> Lupus tumidus
<b>Manifestazioni non specifiche</b>
> Alopecia
> Lesioni urticarioidi
> Vasculite cutanea
> Lupus bolloso
<b>Manifestazioni associate agli anticorpi anti-fosfolipidi</b>
> Livedo reticularis
> Ulcere agli arti inferiori
> Necrosi cutanea o gangrena
> Tromboflebite

meno favorevole. I bambini con LES possono manifestare una molteplicità di sintomi neuropsichiatrici (**Tabella 3**) che insorgono più spesso nel primo anno di malattia. Si tratta per lo più di forme lievi e connotate da disfunzioni cognitive. La cefalea è frequente e, quando scarsamente responsiva alle terapie analgesiche convenzionali, può rappresentare l'epifenomeno di una vasculite o di una trombosi cerebrale, soprattutto dei seni venosi. In circa un terzo dei pazienti il coinvolgimento del SNC si manifesta con vere e proprie psicosi, talvolta secondarie alla terapia steroidea ad alto dosaggio (psicosi da steroidi), e depressione. In questi casi i parametri di attività del lupus sono a volte negativi e le metodiche diagnostiche di imaging possono risultare del tutto normali. La diagnosi è quindi basata soltanto sulle manifestazioni cliniche.

**Manifestazioni a carico di altri organi/apparati.** Un sintomo frequente è il dolore

toracico. Spesso legato a sierosite pleurica, può essere secondario a pneumotorace, embolia o emorragia polmonare. La pericardite è la manifestazione cardiologica più frequente e, se associata a versamento, può evolvere in un tamponamento cardiaco. Il dolore addominale è correlato all'insorgenza di sierosite, pancreatite o vasculite intestinale. Quest'ultima condizione può complicarsi con infarto,

perforazione o emorragia intestinale. La splenomegalia e la linfadenopatia sono per lo più su base reattiva aspecifica. Anche l'occhio può essere interessato: neurite ottica, retinite, vasculite retinica, trombosi in corso di sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, glaucoma, cataratta o danno iatrogeno da farmaci (corticosteroidi o idrossiclorochina) sono le principali forme di coinvolgimento oculare.

**TABELLA 2.** Classificazione della nefrite lupica proposta dall'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Working Group (adattato da Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30).

Classe I	Mesangiale minima
Classe II	Mesangiale proliferativa
Classe III	Focale
Classe IV	Proliferativa diffusa segmentale (IV-S) o globale (IV-G)
Classe V	Membranosa
Classe VI	Sclerosi avanzata

**TABELLA 3.** Manifestazioni neuropsichiatriche del LES

Sistema nervoso centrale	Sistema nervoso periferico
> Cefalea	> Neuropatia dei nervi cranici
> Disturbi cognitivi	> Mononeuropatia singola o multipla
> Disturbi del comportamento	> Polineuropatia
> Stati ansiosi	> Sindrome di Guillain-Barré
> Stato confusionale acuto	> Miastenia grave
> Accidenti cerebrovascolari	> Disautonomie
> Mielopatia	
> Sindrome demielinizante	
> Convulsioni	
> Meningite asettica	

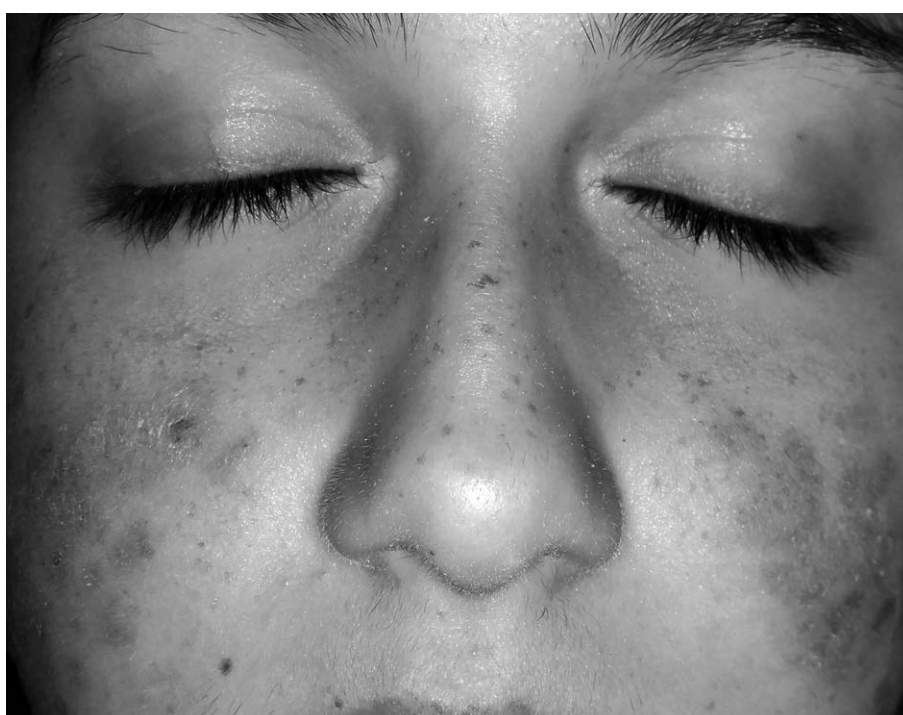


Figura 1. Rash malare "a farfalla".

### Laboratorio

La valutazione non può prescindere dall'esecuzione di alcuni esami di primo livello: emocromo con formula, VES, PCR, complemento, ricerca degli autoanticorpi, indici di funzionalità epatica e renale, esame urine.

Le più frequenti manifestazioni ematologiche sono l'anemia (microcitica e ipocromica, ma talora anche emolitica autoimmune con positività del test di Coombs), la trombocitopenia e la linfopenia. In generale l'elevata frequenza di presentazione con alterazioni ematologiche isolate rappresenta una caratteristica distintiva del LES pediatrico. Un quadro laboratoristico caratterizzato da citopenia, rapido aumento dei livelli di ferritina, di trigliceridi e alterazione degli enzimi epatici deve porre il sospetto di una sindrome da attivazione macrofagica (MAS), una rara ma grave complicanza del LES. Nelle fasi di attività del LES o in corso di esacerbazioni cliniche è frequente il riscontro di una dissociazione dei parametri di fase acuta, con elevazione della VES e PCR normale o soltanto modestamente aumentata. Un brusco aumento della PCR in corso di LES rappresenta spesso un indicatore dell'insorgenza di una complicanza infettiva oppure di una MAS, piuttosto che di una riaccensione del processo flogistico sistemico.

Nell'approccio diagnostico la ricerca degli autoanticorpi riveste un'importanza fondamentale. La produzione di autoanticorpi infatti rappresenta l'evento sentinella nella patogenesi della malattia e può anticipare l'esordio clinico di alcuni anni. Nella quasi totalità dei pazienti si riscontrano anticorpi antinucleo (ANA) circolanti che, se non presenti già all'esordio, si sviluppano nei primi mesi di malattia. La presenza di questi autoanticorpi non è tuttavia diagnostica, in quanto il loro riscontro è frequente non solo in altre condizioni reumatologiche ma anche in soggetti apparentemente sani. Molto più specifici per il LES sono gli anticorpi anti-DNA nativo, e il loro titolo è spesso correlato con l'attività clinica della malattia. Rilievo diagnostico hanno anche gli anticorpi anti-Sm, che si riscontrano in circa un quarto dei pazienti. In caso di LES da farmaci, caratteristico è il riscontro di autoanticorpi anti-istone. La contemporanea presenza di citopenia e positività dei test di determinazione del lupus anticoagulant (LAC) o degli altri anticorpi anti-fosfolipidi (principalmente gli anticorpi anti-cardiolipina e anti-β2 glicoproteina I) può inserirsi nel contesto di una sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Questa condizione è connotata clinicamente dalla predisposizione allo sviluppo di eventi trombotici vascola-

ri sia a carico del distretto arterioso che di quello venoso.

Alterazioni della funzionalità epatica sono secondarie a epatite autoimmune ma possono anche riflettere una sindrome di Budd-Chiari nel contesto di una sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi oppure una MAS. La malattia renale può dare proteinuria e/o ematuria o una sindrome nefrosica o nefritica conclamata. Il LES è considerato il prototipo delle malattie da immunocomplessi che attivano la cascata complementare, pertanto il dosaggio dell'attività totale del complemento (CH50), del C3 e del C4 sono elementi importanti nella diagnosi e nel monitoraggio del LES. La presenza di bassi livelli di complemento è quasi certamente connessa con un LES in fase acuta o prelude a una ricaduta clinica.

Il gold standard per la diagnosi di nefrite lupica rimane la biopsia renale, i cui risultati sono categorizzati secondo lo schema classificativo congiunto di International Society of Nephrology e Renal Pathology Society (Tabella 2). Al momento infatti non sono disponibili biomarkers non invasivi che possano aiutare a distinguere tra le varie categorie di nefrite lupica o a identificare variazioni nella categoria di nefrite lupica nel paziente; inoltre il monitoraggio della nefrite lupica nel tempo è affidata alla misurazione su sangue e urine di parametri quali azotemia, creatinina e proteinuria. Tuttavia, studi recenti di proteomica hanno permesso di identificare nuovi biomarkers urinari che sembrano poter facilitare la diagnosi precoce, migliorare il monitoraggio dell'attività di malattia e la valutazione della risposta al trattamento nella nefrite lupica. I risultati migliori sono ottenuti da pannelli che includono multipli biomarkers quali transferrina, alfa 1-glicoproteina acida (AGP1), ceruloplasmina e prostaglandina H2.

#### Criteri diagnostici

La diagnosi di LES in fase iniziale può essere difficile. I primi criteri classificativi sono stati proposti dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1971 e la più recente formulazione risale al 1997 (Tabella 4). Sulla base di questi criteri, per porre diagnosi di LES è necessaria la presenza, contemporanea o in successione nel corso del tempo, di almeno 4 degli 11 elementi. Recentemente un consorzio internazionale di esperti ha messo a punto e validato nuovi criteri classificativi, denominati "Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria". La nuova classificazione comprende 17 criteri clinici, di laboratorio o istologici. La diagnosi di

**TABELLA 4.** Criteri ACR 1997 per la classificazione del LES (adattato da Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725).

1. Rash malare "a farfalla"
2. Rash discoide
3. Fotosensibilità
4. Ulcerazioni muco-cutanee orali o nasali
5. Artrite non erosiva
6. Nefrite
  - Proteinuria > 0,5 g/die
  - Cilindri cellulari
7. Encefalopatia\*
  - Convulsioni
  - Psicosi
8. Pleurite o pericardite
9. Citopenia
10. Immunosierologia positiva\*
  - Anticorpi anti-dsDNA
  - Anticorpi anti-antigeni nucleari Sm
  - Presenza di anticorpi anti-fosfolipidi sulla base di:
    - IgG o IgM anticardiolipina oppure
    - Lupus anticoagulant oppure
    - Falsa positività del test sierologico per la sifilide per almeno 6 mesi, confermata dall'immobilizzazione di *Treponema pallidum* o dal test FTA-ABS
11. Positività degli anticorpi anti-nucleo

\* La presenza di almeno uno dei componenti è sufficiente a soddisfare il criterio.

LES richiede la presenza di almeno 4 criteri, inclusi almeno un criterio clinico e un criterio immunologico, oppure la presenza di nefrite lupica documentata istologicamente in associazione con ANA o anticorpi anti-DNA a doppia elica.

#### Terapia

**Norme generali.** In tutti i soggetti con manifestazioni cutanee fotosensibili deve essere limitata l'esposizione alle radiazioni ultraviolette. Il controllo e il monitoraggio della pressione arteriosa sono fondamentali nei pazienti ipertesi. Una dieta corretta, con prevalenza della componente proteica su quella lipidica e riduzione dell'apporto di sale, unitamente a una costante attività fisica, possono contribuire a ridurre il rischio cardiovascolare associato al precoce sviluppo di aterosclerosi. Nei pazienti con positività per gli anticorpi anti-fosfolipidi deve essere evitata, per quanto possibile, l'esposizione ad altri fattori pro-trombotici (per esempio, fumo, uso di contraccettivi a base di estrogeni).

#### Terapia farmacologica di primo livello.

I corticosteroidi rappresentano il cardine della terapia. Le molecole maggiormente utilizzate sono il prednisone e il prednisolone per via orale (1-2 mg/kg/die, inizialmente somministrati in 2-3 dosi giornaliere frazionate). In caso di malattia acuta e severa, grave anemia emolitica, interessamento del SNC o grave nefrite lupica, la somministrazione di corticosteroidi per os può essere preceduta da un tratta-

mento aggressivo con metilprednisolone in boli endovenosi (30 mg/kg/die, sino a un massimo di 1 g/die, per 3 giorni consecutivi).

I farmaci anti-infiammatori non steroidei vengono per lo più prescritti per il controllo dei sintomi muscolo-scheletrici. L'aspirina a dosaggio antiaggregante può essere impiegata nella profilassi anti-trombotica in caso di positività degli anticorpi anti-fosfolipidi. È sconsigliato l'utilizzo dell'ibuprofene, in quanto sono segnalati episodi di meningite asettica in associazione con la somministrazione di questo farmaco.

I farmaci antimalarici hanno indicazione elettiva nel trattamento delle manifestazioni cutanee, in quanto bloccano le alterazioni indotte dai raggi ultravioletti sui cheratinociti. L'idrossiclorochina è il preparato più utilizzato e con minore tossicità retinica. I farmaci immunosoppressori sono utilizzati sia per aumentare l'efficacia dell'azione terapeutica che per ridurre il fabbisogno di corticosteroidi. L'utilizzo della ciclofosfamida è indicato sia nei pazienti con nefrite proliferativa o con serio coinvolgimento del sistema nervoso centrale, sia nei pazienti con citopenia profonda e persistente.

Lazatioprina, un immunosoppressore meno potente ma anche meno tossico della ciclofosfamida, può essere impiegata nel trattamento della citopenia autoimmune e nella terapia di mantenimento della nefrite lupica dopo la fase di induzione con ciclofosfamida. Negli anni più recen-



ti è aumentato l'utilizzo del mofetile micofenolato, che ha indicazioni analoghe a quelle dell'azatioprina e viene proposto da alcuni come possibile alternativa alla ciclofosfamide nella terapia di induzione della nefrite lupica, in virtù di una efficacia potenzialmente comparabile e di una minore tossicità.

### Dermatomiosite giovanile

La dermatomiosite giovanile (DMG) è una malattia multisistemica a verosimile eziologia autoimmune, che coinvolge primariamente la cute e la muscolatura scheletrica, ma può interessare molti altri organi. La DMG è la più comune delle miopatie giovanili infiammatorie idiopatiche, con un'incidenza di 1,9-4,1 casi per milione nei Paesi occidentali. L'età media di esordio della malattia è 7 anni, ma circa il 25% dei pazienti ha meno di 4 anni; è più frequente nelle femmine (F:M 2-5:1). Si ritiene che la DMG sia il risultato dell'interazione tra fattori ambientali e la predisposizione genetica dell'ospite che conduce a una alterazione del sistema immunitario e all'infiammazione tissutale. Sono stati riportati molti bambini affetti da DMG con anamnesi recente di infezioni delle vie aeree superiori e del tratto gastrointestinale; sono state considerate anche le infezioni da parvovirus, influenza, coxsackievirus B e streptococco beta-emolitico di gruppo A. La suscettibilità genetica è correlata a specifici alleli HLA (B\*08, DRB1\*0301, DQA1\*0501 e DQA1\*0301) riscontrati con maggiore frequenza nei soggetti affetti da DMG.

Sembra che alcune citochine infiammatorie, in particolare l'interferone  $\gamma$ , possano avere un ruolo chiave nella patogenesi di questa malattia attraverso un'inappropriata espressione delle molecole MHC di classe 1 sulla superficie delle fibre muscolari, un'aumentata produzione di citochine e chemochine proinfiammatorie e una up-regolazione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali. La produzione di citochine e di molecole di adesione è cruciale per il reclutamento delle cellule infiammatorie che infiltrano i muscoli affetti, causando degenerazione e rigenerazione muscolare, progressiva atrofia delle fibre muscolari e conseguente danno funzionale. Dal punto di vista istopatologico la malattia è caratterizzata da una diffusa e spesso cronica infiammazione perivascolare del tessuto muscolare scheletrico che può progredire fino a coinvolgere i vasi, le fibre muscolari e il tessuto connettivo circostante.

### Quando sospettare una dermatomiosite giovanile

Alcuni bambini presentano un esordio insidioso con progressiva comparsa di deficit di forza muscolare e rash cutaneo, mentre altri hanno un esordio acuto con febbre, importante debolezza muscolare, estese manifestazioni cutanee e in alcuni casi lesioni cutanee ulcerative. Anche il decorso è eterogeneo e può essere monociclico con buona risposta al trattamento e completo recupero funzionale, cronico policiclico con ricadute frequenti o continuo con malattia persistentemente attiva per oltre due anni dopo la diagnosi.

**Manifestazioni cutanee.** Le più caratteristiche sono il rash eliotropo, le papule di Gottron e l'eritema periungueale. Il rash eliotropo si presenta a livello delle palpebre superiori e nella regione periorbitale come un eritema rosso-violaceo a cui può essere associato un rash malare che ricorda quello del LES o un eritema confluen-te dell'intero volto. Il rash malare della DMG si distingue da quello del LES anche per il coinvolgimento dei solchi nasolabiali che è tipicamente assente nel lupus. Il rash è spesso accompagnato da edema delle palpebre e/o del volto ed è fotosensibile nel 30% dei pazienti. Le teleangectasie capillari lungo il margine palpebrale possono persistere a lungo dopo che gli altri segni e sintomi di attività di malattia si sono risolti.

Le papule di Gottron sono papule che vanno dal rosa-rosso al violaceo, localizzate sulla superficie estensoria delle articolazioni interfalangee prossimali delle mani e talvolta delle metacarpofalangee e interfalangee distali; la cute del primo dito è raramente coinvolta. Possono essere coinvolte anche le superfici estensorie dei gomiti, delle ginocchia e raramente dei malleoli e delle apofisi vertebrali (Figura 2).

Un rash maculare eritematoso o violaceo può coinvolgere molte aree del corpo formando specifici segni: il "segno V" per il coinvolgimento del collo e del torace superiore, il "segno dello scialle" per il coinvolgimento della nuca, del dorso posteriormente e delle spalle.

Le alterazioni dei capillari ungueali e l'eritema periungueale si riscontrano nel 50-100% dei pazienti. Le più comuni alterazioni sono dilatazioni di anse isolate, trombosi ed emorragie, anse capillari giganti con aspetto arborescente, secondarie alla neovascolarizzazione post-ischemica e patognomonici di DMG. Queste alterazioni correlano con un decorso di malattia più severo, con lo sviluppo di ulcerazioni cutanee e di calcinosi.

**Forza muscolare.** Le sedi più frequentemente coinvolte dal processo infiammatorio sono quelle prossimali, in particolare i muscoli dei cingoli, i muscoli addominali, dorsali e flessori del collo con difficoltà a camminare, vestirsi, salire le scale, protrusione dell'addome, incapacità a mantenere il capo eretto e la posizione seduta. I gruppi muscolari coinvolti possono essere dolenti e sviluppare contratture; non è raro riscontrare edema del tessuto sottocutaneo sovrastante. Nei casi più severi possono essere coinvolti anche i muscoli del palato, del faringe e dell'ipofaringe con difficoltà di deglutizione, dispnea e disfagia. Talvolta i pazienti presentano artralgia e/o artrite.



Figura 2. Segno di Gottron.

La valutazione della forza muscolare è il principale parametro clinico per definire il coinvolgimento muscolare, l'attività di malattia e la risposta al trattamento.

**Altre manifestazioni.** La vasculite a livello gastrointestinale può dare ematemesi e/o melena, ulcerazione della mucosa e perforazione. Raramente possono essere presenti pericardite o miocardite e polmonite interstiziale. Calcinosi e lipodistrofia sono complicanze a medio/lungo termine. La calcinosi (20% dei casi) è caratterizzata dalla formazione di noduli e placche calcifiche nei punti di maggiore pressione che possono creare eritema o ulcerazione della cute e cellulite; si può estendere lungo i muscoli e le fasce muscolari fino a formare un esoscheletro, in particolare nella miosite grave, in fase attiva o trattata in modo inappropriato. La risoluzione può essere spontanea o chirurgica.

La lipodistrofia acquisita (10% dei casi) è caratterizzata da una perdita progressiva di tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale; può essere generalizzata, parziale (soprattutto le estremità) o focale (spesso nelle sedi di calcinosi). È comunemente associata a insulino-resistenza, acanthosis nigricans, alterata tolleranza al glucosio, dislipidemia, iperandrogenismo e amenorrea.

Le principali manifestazioni cliniche della DMG sono sintetizzate nella **Tabella 5**. Per la diagnosi vengono utilizzati i criteri di Bohan e Peter che comprendono aspetti clinici, strumentali e biomorali (**Tabella 6**). Tali criteri includono la presenza dei caratteristici rash cutanei, debolezza muscolare prossimale simmetrica, incremento dei livelli sierici di uno o più enzimi muscolari, riscontro elettromiografico di miopatia, biopsia muscolare con le caratteristiche alterazioni istopatologiche. La diagnosi definitiva richiede la presenza di almeno uno dei rash cutanei patognomonicamente con altri tre criteri; il rash cutaneo classico e altri due criteri indicano una diagnosi probabile di DMG.

#### Laboratorio

All'esordio, l'infiammazione muscolare è in genere associata all'incremento dei livelli sierici degli enzimi muscolari: CK, LDH, transaminasi e aldolasi. Tuttavia, oltre il 20% dei pazienti hanno normali livelli di CK alla diagnosi. Possono essere variabilmente aumentati gli anticorpi antinucleo (ANA) e gli anti-aminoacil-RNA transfer sintetasi (anti-Jo1).

Tra gli accertamenti radiologici, la risonanza magnetica (RM) è in grado di evidenziare l'infiammazione e l'edema muscolare ed è utile per definire la sede dove effettuare l'elettromiografia o la

biopsia muscolare. Alcuni Autori ritengono che la RM possa sostituire la biopsia stessa in fase diagnostica.

Dati recenti suggeriscono che la DMG possa essere classificata in base alla presenza di autoanticorpi miosite-specifici (MSA), che sono presenti solo in pazienti con miosite, o di anticorpi associati alla miosite (MAA), che sono presenti in pazienti con miosite, ma anche in pazienti con altre patologie autoimmuni. Secondo alcune casistiche, MSA possono essere riscontrati in oltre il 60% dei pazienti con DMG; questi anticorpi sembrano definire in maniera abbastanza omogenea pazienti con caratteristiche cliniche e prognostiche simili e identificare gruppi di pazienti che rispondono meglio a diversi interventi terapeutici.

#### Terapia

I corticosteroidi sono i farmaci di prima linea per il trattamento. In fase iniziale la somministrazione del corticosteroide è per via endovenosa. Nei casi più severi può essere considerata la somministrazione di metilprednisolone e.v. ad alte dosi (30 mg/kg/die) per 3 giorni successivi, seguita dalla somministrazione di steroide e.v. o orale (1-2 mg/kg/die) associato a un farmaco di seconda linea, methotrexate (15 mg/m<sup>2</sup>/settimana per via sottocutanea) e/o ciclosporina (3-5 mg/kg/die orale) che hanno la funzione di agenti "steroido-risparmiatori". Raggiunto il controllo della malattia, il dosaggio dei corticosteroidi viene progressivamente ridotto fino alla sospensione in un periodo di 1-2 anni o protratto più a lungo a basse dosi per prevenire ricadute di malattia. La somministrazione endovenosa di immunoglobuline è risultata efficace per i casi resistenti, in particolare per il coinvolgimento cutaneo. L'azatioprina e la ciclofosfamide per via orale sono raccomandate nei casi di intolleranza o resistenza al methotrexate e alla ciclosporina. Non si sa molto sul ruolo dei farmaci biologici nel trattamento della DMG; dati preliminari suggeriscono che la terapia con rituximab (farmaco anti-linfociti B) possa essere una opzione terapeutica promettente per i casi refrattari agli altri trattamenti. La fisioterapia

**TABELLA 5.** Principali manifestazioni cliniche della dermatomiosite giovanile

<b>Sistemiche</b>
> Febbre
> Anoressia
> Astenia
> Letargia
<b>Cutanee</b>
> Rash eliotropo
> Rash malare o facciale
> Papule di Gottron
> Alterazioni dei capillari ungueali
> Edema
> Ulcerazioni cutanee o mucose
> Calcinosi
> Lipodistrofia
<b>Musculo-scheletriche</b>
> Deficit di forza muscolare prossimale o mialgia
> Artralgia o artrite
> Contratture articolari
<b>Respiratorie</b>
> Disfonia
> Dispnea
<b>Gastrointestinali</b>
> Disfagia
> Dolore addominale (da considerare con grande attenzione per l'aumentato rischio di perforazione intestinale)

è spesso necessaria per evitare il danno funzionale dovuto alla calcinosi o le contratture articolari e per ridurre il tempo di recupero della forza muscolare.

#### Outcome e prognosi

Prima dell'introduzione dei corticosteroidi negli anni '60, quasi un terzo dei pazienti affetti da DMG moriva, un terzo rimaneva con disabilità permanenti e solo un terzo recuperava senza complicanze. Da allora la mortalità si è ridotta a meno del 2% e si è verificato un notevole miglioramento nel recupero funzionale. Tuttavia ci sono ancora molti pazienti che hanno una malattia refrattaria al trattamento o hanno ottenuto una risposta parziale alla terapia. Vi è la necessità di sperimentare nuove strategie terapeutiche che possano migliorare il controllo della malattia nel tempo e ridurre lo sviluppo di danno d'organo irreversibile.

**TABELLA 6.** Criteri diagnostici della dermatomiosite giovanile (la diagnosi richiede la presenza del rash cutaneo patognomonicamente e di 3 degli altri 4 criteri).

I.	Rash cutaneo patognomonicamente (papule di Gottron sulle superfici estensorie delle articolazioni e/o rash eliotropo a livello delle palpebre superiori)
II.	Debolezza muscolare prossimale simmetrica
III.	Aumentati livelli sierici di uno o più enzimi muscolari
IV.	Evidenza di miopatia caratteristica all'elettromiografia
V.	Evidenza delle caratteristiche alterazioni istopatologiche alla biopsia muscolare

## Sclerodermia

La sclerodermia comprende un'ampia varietà di condizioni cliniche caratterizzate da indurimento e perdita di elasticità della cute e si suddivide principalmente in sistemica e localizzata. (Tabella 7). Vengono considerate a parte tutte le condizioni simil-sclerodermiche, secondarie a disordini ematologici, immunologici o endocrinologici, e pseudosclerodermiche (fenilchetonuria, sindrome da invecchiamento precoce, fibrosi idiopatica localizzata, scleredema, cheiroartropatia diabetica, porfiria cutanea tarda).

### Sclerodermia localizzata

La sclerodermia localizzata (SL) include un gruppo di patologie che colpiscono essenzialmente la cute e i tessuti sottocutanei. La sua incidenza è pari a 1/100.000 soggetti di età <18 anni, con una prevalenza di 50/100.000 soggetti di età <18 anni. Le femmine sono più colpite dei maschi con un rapporto F:M pari a 2-3:1. Sebbene i processi patogenetici conducano allo stesso tipo di lesione, alcuni soggetti presentano forme di SL relativamente miti e autolimitanti, mentre altri hanno forme estese, gravi e difficili da controllare. L'esatta eziopatogenesi della malattia è ancora oggi ignota, anche se la presenza di anticorpi antinucleo e di infiltrati linfocitari nelle biopsie farebbe propendere per una genesi autoimmune, probabilmente innescata da agenti infettivi (virus di Epstein-Barr o *Borrelia burgdorferi*) o da traumi accidentali.

La classificazione più utilizzata suddivide la SL in 5 forme cliniche: morfea a placche, morfea generalizzata, morfea bollosa, sclerodermia lineare e morfea profonda. Esistono, tuttavia, forme miste (15%), nelle quali coesistono sottotipi differenti. Recentemente questa classificazione è stata rivista, portando alla ridefinizione delle seguenti 5 forme cliniche: morfea circoscritta, sclerodermia lineare, morfea generalizzata, morfea pansclerotica e sot-

togruppo misto, dato dalla combinazione di 2 o più forme diverse.

### Quando sospettare una sclerodermia

Le manifestazioni cliniche della malattia costituiscono l'unico elemento in grado di indirizzare verso la diagnosi. La morfea circoscritta è caratterizzata da aree definite, ovali o rotondeggianti, di indurato cutaneo traslucido, iper- o ipopigmentato, centrate da una zona color avorio circondata da un alone violaceo. Le lesioni possono essere singole o multiple e sono generalmente localizzate al tronco e più raramente agli arti; il volto è di solito risparmiato. Nella morfea profonda, l'interessamento si estende a tutto spessore e può arrivare a coinvolgere la fascia e il muscolo; la cute è ispessita, stirata e aderente ai piani sottostanti. Occasionalmente il processo patologico è limitato al sottocutaneo, senza coinvolgimento della cute. Quando le placche sono 4 o più, sono più ampie di 3 cm e coinvolgono molteplici siti anatomici si parla di morfea generalizzata. La sclerodermia lineare è la forma più comune nel bambino e nell'adolescente (65%). È caratterizzata da uno o più bande lineari di indurato cutaneo che interessa il derma, il tessuto sottocutaneo e a volte il muscolo e l'osso sottostante ed è preferibilmente localizzata agli arti e al tronco. Quando è colpito il volto, questa forma assume spesso l'aspetto della cosiddetta "scleroderma en coup de sabre" (Figura 3) dall'aspetto della cicatrice a colpo di spada. In questi pazienti si associano talora sindromi convulsive, uveite, alterazioni dentarie, disfunzione dei muscoli oculari e perdita di ciglia o sopracciglia. Le lesioni lineari al volto o al cuoio capelluto possono accompagnarsi a emiatrofia facciale progressiva. La morfea pansclerotica è una forma molto rara e severa di sclerodermia localizzata, con interessamento generalizzato e a tutto spessore della cute del tronco, degli arti e del volto, con risparmio dei polpastrelli delle mani e delle dita dei piedi. Il

suo decorso può condurre allo sviluppo di carcinomi ulcerativi a cellule squamose. Alcuni pazienti presentano sintomi/segni sistemici come artralgie o sinovite (19%), contratture, sindrome del tunnel carpale e sintomi neurologici (4%) o condizioni autoimmuni (3%). Pazienti con sclerodermia e artrite hanno spesso il fattore reumatoide positivo e talvolta un aumento della VES e di autoanticorpi circolanti. Le contratture sono una complicanza frequente di questi casi. Cefalea e convulsioni rappresentano le alterazioni neurologiche più comuni. In casi con coinvolgimento del SNC, la RMN può mostrare calcificazioni, alterazioni della sostanza bianca e malformazioni vascolari o quadri vasculitici. L'unica complicanza gastroenterologica riportata è il reflusso gastro-esofageo. Coinvolgimento oculare è stato riportato nel 3,2% dei casi.

### Laboratorio

La diagnosi di SL rimane essenzialmente clinica, ma alcune indagini ne permettono una migliore definizione. Gli indici di flogosi possono risultare modicamente elevati. Il 23-73% dei pazienti presenta ANA positivi (in particolare nelle forme lineari), il 20-45% il fattore reumatoide positivo. Gli anticorpi anti-istone sono stati rilevati nel 47% dei pazienti; in particolare nella forma generalizzata, si associano a una forma più estesa e correlano con l'attività di malattia. Altri autoanticorpi (anti-DNA, anti-fosfolipidi, anti-U1RNP, anti-Scl70, anti-centromero) sono stati riscontrati in una significativa percentuale di pazienti con SL. L'ipereosinofilia e l'ipergammaglobulinemia risultano markers di attività di malattia, tendendo alla normalizzazione nel corso della risposta alla terapia.

### Altri accertamenti

La biopsia cutanea è un'indagine utile per la conferma diagnostica, ma non indispensabile per distinguere le diverse forme. Una tecnica non invasiva utilizzata da alcuni anni nella rilevazione di alterazioni della temperatura cutanea correlate all'attività di malattia è la termografia a raggi infrarossi. Anche lo Skin Score Computerizzato (CSS) ha fornito un aiuto a livello diagnostico nei pazienti con sclerodermia. Tale metodica consente la digitalizzazione dell'immagine della lesione sclerodermica. È così possibile calcolare con esattezza l'area della lesione e monitorarne le modificazioni nel tempo. L'ecografia ad alta frequenza rappresenta una tecnica molto valida, soprattutto se associata al color Doppler che permette di apprezzare, oltre alle variazioni di spessore e di ecogenici-

TABELLA 7. Classificazione della sclerodermia sistemica e localizzata

<p><b>Sclerosi sistemica</b>  <i>Sclerodermia cutanea</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diffusa</li> <li>- Limitata</li> </ul> <p><i>Sindromi da overlap</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sclerodermatomiosite o sclerodermia associata a malattie del connettivo</li> <li>- Connettivite mista</li> </ul>
<p><b>Sclerodermia localizzata</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Morfea circoscritta</li> <li>Morfea generalizzata</li> <li>Morfea pansclerotica</li> <li>Sclerodermia lineare</li> <li>Forme miste</li> </ul>



tà del derma, anche le variazioni di flusso sanguigno espressione di infiammazione. La risonanza magnetica nucleare (RMN) consente lo studio di organi o apparati che possono essere coinvolti, come il SNC e l'occhio, e può rilevare l'effettiva profondità delle lesioni cutanee, dato estremamente utile nel sospetto di coinvolgimento osseo.

#### Monitoraggio del decorso

Nel 2008 è stato diffuso il Localized Scleroderma Skin Severity Index (LoSSI), punteggio semiquantitativo per la SL, che valuta l'intensità dell'infiammazione in 14 aree cutanee, successivamente testato attraverso una versione modificata e ampliata (mLoSSI). Il punteggio totale del LoSSI viene calcolato sommando 4 punteggi sulla base del grado di coinvolgimento superficiale all'interno di ciascun sito anatomico, il grado di eritema al bordo di una lesione, lo spessore della pelle, e la comparsa di una nuova lesione e/o ingrandimento di una lesione.

#### Terapia

Il trattamento della SL rappresenta ancora oggi una sfida per il clinico, principalmente legata alla morbidità associata alle alterazioni cutanee, muscolari e ossee della malattia che determinano un deficit di crescita. Il trattamento topico resta la scelta terapeutica più adatta nel caso di lesioni circoscritte e in assenza di coinvolgimento dei tessuti profondi. Laddove si riscontri un rischio elevato di estensione di malattia o di deformità, il trattamento sistemico diventa obbligatorio. Il methotrexate (MTX), in associazione al prednisone, è più efficace della sola somministrazione del prednisone. Lo schema più diffuso prevede l'utilizzo di MTX (10-15 mg/m<sup>2</sup>/settimana) associato a prednisone per os (1 mg/kg/die per 3 mesi da scalare fino alla sospensione) o a metilprednisolone in boli e.v. (20-30 mg/kg/die per 3 giorni al mese per 3 mesi). Molti pazienti mostrano una risposta entro 2-4 mesi dall'inizio della terapia e gli effetti collaterali legati all'MTX (nausea, irritabilità, dispepsia) sono di so-

lito modesti e presenti solo nelle fasi iniziali del trattamento. Nei pazienti che non rispondono a tale trattamento, un'alternativa da considerare è il micofenolato mofetile. La fototerapia può essere indicata soprattutto per le lesioni superficiali. Tuttavia, il bisogno di terapie prolungate, causa potenziale di carcinogenesi e invecchiamento cutaneo precoce, ne rende l'uso in pediatria estremamente limitato. Il bosentan, antagonista del recettore dell'endotelina, ha un'indicazione nella morfea pansclerotica, in particolare per le ulcere refrattarie. In tali forme viene anche considerato il trapianto autologo di cellule staminali. Nella fascite eosinofila il cortisone è indicato quando ci sono segni di aumentata attività di malattia (ipereosinofilia, ipergammaglobulinemia, aumento della VES). Una adeguata fisioterapia andrebbe assicurata a tutti i pazienti a rischio di contratture. La chirurgia estetica e ricostruttiva rappresenta, infine, un approccio da considerare, ma solo in fase di malattia non attiva e al termine della crescita del bambino.

#### Sclerodermia sistemica

La sclerodermia sistemica (SS) è molto rara in età pediatrica. Non più del 3% di tutti i casi esordisce prima dei 16 anni. Il quadro clinico è simile a quello dell'adulto, ma più mite, con un più raro coinvolgimento degli organi interni e un profilo autoantibiotico meno specifico.

#### Quando sospettare una sclerodermia sistemica

Anche nella forma sistemica, il sospetto diagnostico parte dal quadro cutaneo e dalla sua estensione. Si riconoscono tre tipi di SS: la forma diffusa, la forma limitata e le forme overlap. La prima è caratterizzata da una sclerosi cutanea diffusa, che coinvolge gli arti sia a livello prossimale che distale e può coinvolgere organi interni e apparati precocemente; la seconda, denominata in passato con il termine CREST (Calcinosi, Raynaud, Esofago, Sclerodattilia e Teleangiectasie), ha invece un decorso più favorevole, poiché interessa per lo più la cute della parte distale degli arti e solo tardivamente e in maniera incostante gli organi interni; le forme overlap – o da sovrapposizione – sono invece caratterizzate dalla coesistenza di segni e sintomi tipici di altre connettiviti quali la DMG e il LES.

Virtualmente tutti i bambini con SS presentano un fenomeno di Raynaud, spesso come manifestazione iniziale (75% dei casi) che può precedere anche di anni la comparsa delle altre manifestazioni cliniche. Consiste in un fenomeno di vasospasmo che interessa le estremità (dita delle

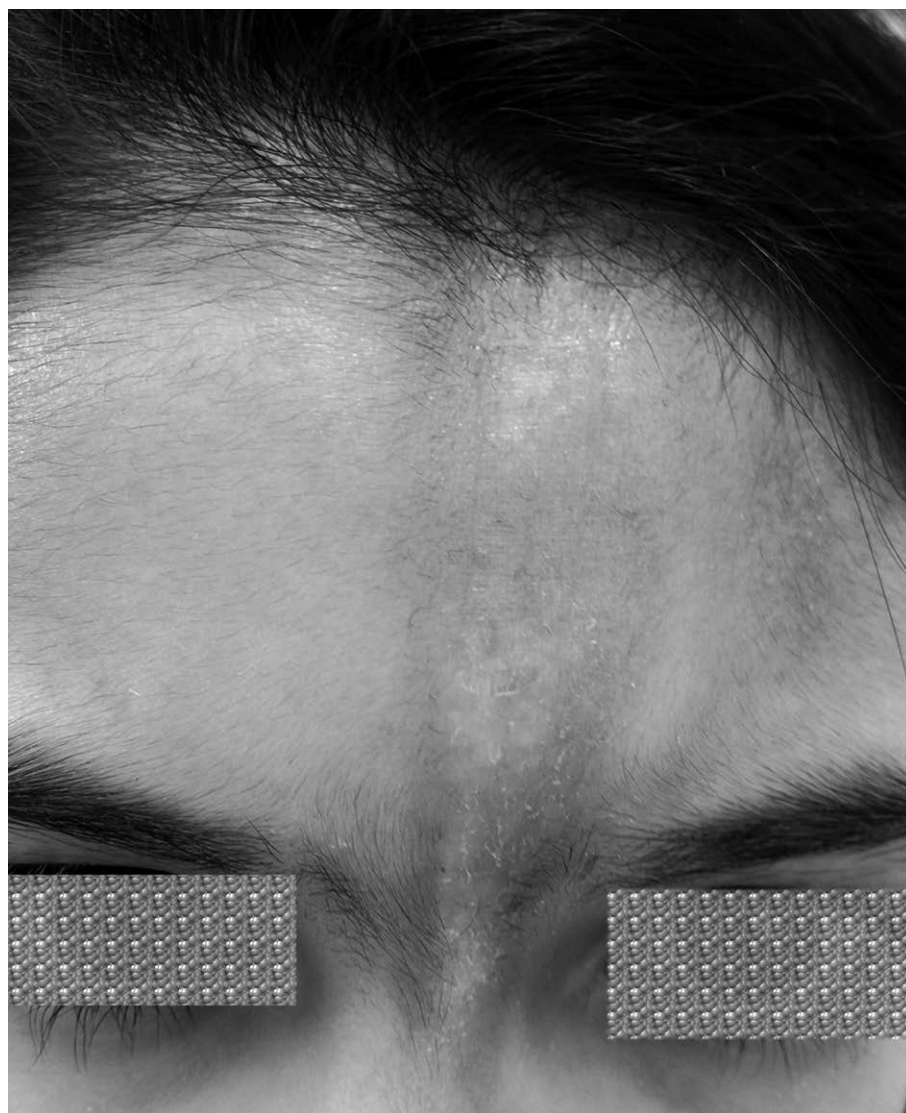


Figura 3. Sclerodermia lineare.

mani e dei piedi), soprattutto in relazione a sbalzi termici o a stimoli emozionali. Clinicamente il fenomeno di Raynaud è caratterizzato dalla successione di una fase ischemica, seguita da una fase di stasi venosa e quindi da una fase di iperemia reattiva, corrispondenti alla successione di pallore, cianosi e iperemia delle dita, accompagnate generalmente da parestesie e dolore. Nel 10% dei casi, il fenomeno di Raynaud si accompagna a ulcere digitali. Nei soggetti con fenomeno di Raynaud isolato, la dimostrazione della positività degli ANA e delle tipiche alterazioni capillaroscopiche (dilatazione, tortuosità e interruzioni dei vasi del letto peri-ungueale) suggerisce la possibilità di una SS.

L'esordio è spesso insidioso e connotato da progressivo irrigidimento, assottigliamento e atrofia della cute delle mani e del volto, talvolta preceduto da edema della cute e del sottocutaneo, con dolore e calore localizzati. Nella fase sclerotica, la cute è rigida, dura e aderente ai tessuti sottostanti. A livello delle mani, la sclerosi cutanea può determinare contratture ingravescenti delle dita e il vasospasmo acrale può causare atrofia o ulcerazione dei tessuti molli ai polpastrelli. L'interessamento della cute del volto produce la regressione della mimica facciale, con espressione immobile, scomparsa delle rughe e ridotta apertura della rima orale.

L'interessamento polmonare, di tipo interstiziale, sebbene meno frequente che nell'adulto è una delle complicanze più temibili con elevato rischio di mortalità. L'esecuzione del test di funzionalità respiratoria e lo studio della capacità di diffusione polmonare sono indispensabili in questi casi, evidenziando un quadro di natura restrittiva. L'esame più affidabile per documentare la fibrosi polmonare è tuttavia la TC ad alta risoluzione del polmone, che evidenzia opacità a vetro smerigliato, alterazioni a nido d'ape, opacità lineari e micronoduli sub-pleurici.

Circa un quarto dei pazienti presenta un interessamento gastro-intestinale, con alterazioni della motilità esofagea, disfagia, reflusso gastro-esofageo, esofagite, ipotonia intestinale, quindi rallentamento del transito, distensione intestinale e insorgenza di pneumatosi intestinale.

Sintomi muscolo-scheletrici si osservano in almeno un terzo dei pazienti e si manifestano con rigidità mattutina, dolore e contratture articolari. Un reperto caratteristico è rappresentato dai rumori di sfregamento prodotti dal movimento del tendine ispessito sulla propria guaina ricoperta di depositi fibrinosi e apprezzabili alla palpazione o alla ascoltazione con uno stetoscopio.

### Accertamenti e diagnosi

I pazienti con SS sono spesso ANA ed ENA-positivi, con anticorpi anti-Scl70 frequentemente positivi. Gli anticorpi anti-centromero sono tipici della forma di SS cosiddetta "limitata", assai rara nel bambino. A livello diagnostico, i criteri classificativi per la SS giovanile definiscono affetto da SS un paziente di età inferiore a 16 anni, in presenza di un criterio maggiore (sclerosi/indurimento della cute in regione prossimale alle articolazioni metacarpo-falangee) più almeno due criteri minori raggruppati in 9 categorie. L'esame capillaroscopico può supportare la diagnosi di SS, evidenziando dilatazione dei capillari periungueali, aree avascolari e/o sovertimento dell'architettura dei capillari, tipici in questa malattia. Il completamento dell'iter diagnostico avviene mediante metodiche mirate allo studio del coinvolgimento polmonare e/o gastrointestinale in particolare.

### Terapia

Non esistono terapie sicuramente efficaci nella SS ed esistono pochissimi studi controllati a supporto delle terapie esistenti. I corticosteroidi risultano spesso scarsamente efficaci, con l'eccezione della fase iniziale pre-sclerotica, infiammatoria o edematosa. Il farmaco storicamente più utilizzato nell'interessamento cutaneo è la D-penicillamina, la cui efficacia è tuttavia controversa. Nell'ambito degli immunosoppressori, il methotrexate si è rivelato il più opportuno nel trattamento delle lesioni cutanee. La terapia del fenomeno di Raynaud è basata sulla somministrazione di farmaci vasodilatatori, soprattutto calcio-antagonisti. Le forme più gravi di vasocostrizione periferica, accompagnate da ulcerazione o gangrena dei tessuti molli delle estremità, possono rendere necessaria la somministrazione di prostaglandine per via endovenosa. La prevenzione degli attacchi di vasospasmo si giova di misure fisiche di protezione delle estremità dal freddo.

Nell'interstiziopatia polmonare la ciclofosfamide è solo parzialmente efficace, per via endovenosa in boli mensili di 0,5-1 g/m<sup>2</sup> per un periodo di almeno 6 mesi, in associazione con i corticosteroidi. In bambini con SS e fibrosi polmonare progressiva è stato sperimentato con successo il trapianto autologo di cellule staminali. Ha recentemente destato interesse il possibile impiego dell'imatinib, un farmaco inibitore delle tirosin-chinasi dotato della capacità di bloccare alcune vie metaboliche coinvolte nella genesi del processo fibrosante.

Per un corretto monitoraggio degli effetti di

tali terapie, sono stati ideati alcuni scores di misurazione dell'attività di malattia. Recentemente è stato proposto uno score di severità, denominato Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score (J4S), che consente di valutare lo stato di malattia sulla base sia di parametri generali, quali per esempio il body mass index o il valore dell'emoglobina, sia di parametri clinico-strumentali riferiti a 9 organi/apparati: generale, vascolare, cutaneo, osteoarticolare, muscolare, gastrointestinale, respiratorio, cardiaco e renale. La peculiarità di questo score è la capacità di calcolare in maniera ponderata il contributo di ogni organo all'attività di malattia a seconda del grado di compromissione e di indirizzare il trattamento in modo più mirato.

In generale, la prognosi delle forme di SS giovanile rimane più favorevole di quella dell'adulto. Tuttavia la possibilità di un coinvolgimento d'organo e la progressione della malattia rendono ancora oggi la SS una patologia impegnativa, potenzialmente fatale e causa in molti pazienti di importante disabilità.

✉ [aleconsolaro@hotmail.com](mailto:aleconsolaro@hotmail.com)

✉ [alessandroconsolaro@ospedale-gaslini.ge.it](mailto:alessandroconsolaro@ospedale-gaslini.ge.it)

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-7.

Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE; Network for Juvenile Dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PREs). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology* 2006;45:990-3.

Consolaro A, Varnier GC, Martini A, Ravello A. Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11:265-75.

Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201-12.

Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N, et al. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:556-9.

Foeldvari I. Diffuse and limited cutaneous systemic scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:435-8.

Foeldvari I. New developments in juvenile systemic and localized scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:905-20.

Foeldvari I. Update on juvenile systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:18.

Guseynova D, Consolaro A, Trail L, et al. Comparison of clinical features and drug therapies among European and Latin American patients with juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1):117-24.



- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- Huber A, Feldman BM. Long-term outcomes in juvenile dermatomyositis: how did we get here and where are we going? *Curr Rheumatol Rep* 2005;7(6):441-6.
- La Torre F, Martini G, Russo R, et al. A preliminary disease severity score for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:4143-50.
- Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:606-13.
- Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:351-62.
- Parodi A, Davì S, Pringe AB, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:3388-99.
- Perfumo F, Martini A. Lupus nephritis in children. *Lupus* 2005;14:83-8.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. 2. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
- Pope E, Laxer RM. Diagnosis and management of morphea and lichen sclerosus and atrophicus in children. *Pediatr Clin North Am* 2014;61:309-19.
- Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:469-91.
- Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res* 2010;62:63-72.
- Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomized trial. *Lancet* 2016;387:671-8.
- Symmons DP, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol* 1995;34(8):732-6.
- Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:381-405.
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-21.
- Vitale A, Trail L, Felici E, et al. Cutaneous manifestations of juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Pediatric Rheumatology Online Journal* 2004; vol. 2, n. 5.
- Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* 2013;382:819-31.
- Wedderburn LR, Varsani H, Li CK, et al. International consensus on a proposed score system for muscle biopsy evaluation in patients with juvenile dermatomyositis: a tool for potential use in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2007;57(7):1192-201.
- Zulian F, Cuffaro G, Sperotto F. Scleroderma in children: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:643-50.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
- Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1998-2006.
- Zulian F, Meneghesso D, Grisan E, et al. A new computerized method for the assessment of skin lesions in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:856-60.
- Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:2873-81.
- Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;57:203-12.

Cari Lettori, solo per questo numero la rubrica "Informazioni per genitori" non sarà collegata all'argomento della FAD: "La Reumatologia rara per il pediatra". La redazione di *Quaderni acp*, avendo già trattato per informazioni per genitori questo argomento nel 2014 (*Quaderni acp* 2014;21(4):154: "I dolori alle ossa"; *Quaderni acp* 2014;21(1):36: "Mio figlio ha l'artrite"), ha deciso di pubblicare per questo numero una informazione per genitori sulla SIDS.

Dal prossimo numero le informazioni per genitori continueranno, come di consueto, a essere collegate agli argomenti della FAD.

## Quaderni acp

Indice Pagine elettroniche (numero 5, 2016)

### NEWSLETTER PEDIATRICA

- > "Se non mangio più le arachidi mi viene l'allergia?": i risultati dello studio di follow-up LEAP-On
- > Il colloquio motivazionale funziona nella prevenzione dell'obesità in età pediatrica?
- > Valutazione di un intervento riabilitativo per bambini con ritardo di linguaggio: alti costi per una scarsa efficacia
- > Mutilazioni genitali femminili in bambine: una serie di casi di un ambulatorio dei servizi di protezione a Londra
- > Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate luglio-agosto-settembre 2016

### DOCUMENTI

- > La Carta del convegno "Lo sguardo sulla sofferenza del bambino"  
Commento a cura di Patrizia Elli
- > Il consensus statement dell'Accademia Americana di Medicina del Sonno (AASM) sulla durata del sonno nella popolazione pediatrica  
Commento a cura di Maria Luisa Tortorella

### ARTICOLO DEL MESE

- > Influenza neurobiologica della pubblicità televisiva sulle scelte alimentari nei bambini: uno studio sperimentale

### POSTER

- > Tabiano 2016 – prima parte

### NARRARE L'IMMAGINE

- > Lucian Freud, *Large Interior, Notting Hill* (1998)