



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

Tesi di dottorato in Scienze Pediatriche

Curriculum: Reumatologia Pediatrica

**“SVILUPPO E VALIDAZIONE DI NUOVE MISURE DI  
VALUTAZIONE DELLO STATO DI MALATTIA NELLA  
DERMATOMIOSITE GIOVANILE”**

IRCCS G. Gaslini

*Relatore*

Chiar.mo Prof. Angelo Ravelli

*Candidata*

D.ssa Giulia Camilla Varnier

ANNO ACCADEMICO 2017/2018



<b>CAPITOLO 1</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 La Dermatomiosite Giovanile e le altre Miositi Infiammatorie Idiopatiche Giovanili</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 Eziopatogenesi</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 Epidemiologia</b> .....	<b>9</b>
<b>1.4 Diagnosi e Manifestazioni Cliniche</b> .....	<b>10</b>
<b>1.5 Cenni su Trattamento e Prognosi</b> .....	<b>18</b>
<b>CAPITOLO 2</b> .....	<b>21</b>
<b>L'IMPORTANZA DELLA VALUTAZIONE CLINICA QUANTITATIVA E STANDARDIZZATA</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1 Patient Self Report Questionnaires</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2 Juvenile Dermatomyositis Multidisciplinary Assessment Report</b> .....	<b>24</b>
<b>CAPITOLO 3</b> .....	<b>32</b>
<b>METODI DI VALUTAZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE E DELLA MALATTIA</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1 MMT8 e CMAS</b> .....	<b>32</b>
<b>3.2 Myoact</b> .....	<b>33</b>
<b>3.3 DAS (Disease Activity Score)</b> .....	<b>33</b>
<b>3.4 sMDI (Simplified Myositis Damage Index)</b> .....	<b>34</b>
<b>CAPITOLO 4</b> .....	<b>36</b>
<b>SCOPO DEL LAVORO</b> .....	<b>36</b>
<b>CAPITOLO 5</b> .....	<b>37</b>
<b>PAZIENTI E METODI</b> .....	<b>37</b>
<b>5.1 Primo Studio</b> .....	<b>37</b>
<b>5.1.1. Selezione Pazienti Primo Studio</b> .....	<b>37</b>
<b>5.2 Secondo Studio</b> .....	<b>39</b>
<b>5.3 Terzo Studio</b> .....	<b>39</b>
<b>5.4 Variabili Analizzate</b> .....	<b>40</b>
<b>5.5 Metodi Statistici</b> .....	<b>44</b>
<b>5.5.1 Metodi Statistici Primo Studio</b> .....	<b>44</b>
<b>5.5.2 Metodi Statistici Secondo Studio</b> .....	<b>44</b>
<b>5.5.3 Metodi Statistici Terzo Studio</b> .....	<b>44</b>
<b>CAPITOLO 6</b> .....	<b>37</b>
<b>RISULTATI</b> .....	<b>47</b>
<b>6.1. PRIMO STUDIO</b> .....	<b>47</b>
<b>6.1.a Database JDMAR - Construct Validity</b> .....	<b>49</b>
<b>6.1.b Database OUTCOME - Construct Validity</b> .....	<b>57</b>
<b>6.1.c Database PRINTO - Construct Validity</b> .....	<b>58</b>
<b>6.1.d Database Outcome e JDMAR - Internal Consistency <i>hMC</i></b> .....	<b>62</b>

6.1.e Responsiveness to change .....	57
<b>CAPITOLO 7</b> .....	<b>78</b>
<b>DISCUSSIONE</b> .....	<b>78</b>
7.1 Primo Studio .....	78
7.2 Secondo Studio .....	79
7.3 Terzo Studio .....	82
<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>87</b>
<b>APPENDICE</b> .....	<b>93</b>

# CAPITOLO 1

## INTRODUZIONE

### **1.1 La Dermatomiosite Giovanile e le altre Miositi Infiammatorie Idiopatiche**

La Dermatomiosite Giovanile (DMG) è una patologia multisistemica di origine ignota caratterizzata principalmente da flogosi a carico della muscolatura striata e della cute; si manifesta clinicamente con la comparsa di rash cutaneo, debolezza muscolare, in particolare a carico della muscolatura striata dei cingoli scapolare e pelvico, della muscolatura addominale e della colonna cervicale. Più raramente vi è un coinvolgimento anche della muscolatura striata respiratoria e deglutitoria, con comparsa di dispnea e disfagia (1,2).

Possono associarsi all'esordio di questa condizione complicanze precoci e tardive quali vasculiti a carico dei piccoli vasi nel primo caso, e sviluppo di calcinosi, caratterizzata dalla formazione di depositi calcifici a livello del sottocute e della muscolatura striata; meno frequentemente la malattia coinvolge anche gli organi viscerali, polmoni e cuore (3).

Sebbene si tratti di una patologia rara, l'andamento tendenzialmente cronico e la potenziale gravità del quadro clinico, sia all'esordio sia durante le riacutizzazioni, la rendono protagonista dello scenario abituale del Reumatologo Pediatra.

Con una frequenza di circa 85% la Dermatomiosite Giovanile (DMG) è la più comune tra le Miositi Infiammatorie Idiopatiche Giovanili (MIIG), un gruppo di patologie muscolo-cutanee di cui fanno parte anche la Polimiosite 4-8%, (forma a interessamento esclusivamente muscolare), la miosite overlap 6-12%, (così definita in quanto questi pazienti presentano anche caratteristiche cliniche e laboratoristiche

tipiche di altre patologie autoimmuni, più frequentemente la Sclerosi Sistemica, il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), l'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) etc.), la Dermatomiosite amiotopica e ipomiopatica 1% (caratterizzata dalla presenza del tipico rash della DMG, ma o senza coinvolgimento muscolare, o con interessamento subclinico evidenziato solo dalla elettromiografia o dalla Risonanza Magnetica), altre forme molto rare (<1%) sono rappresentate dalla Miosite focale, Miosite orbitaria, Miopatia immunomediata necrotizzante, Miofascite macrofagica, Miosite eosinofila e Miosite granulomatosa (4).

La prima descrizione della DMG risale a Wagner nel 1863, successivamente nel 1887 Unverricht le conferì il nome di Dermatomiosite, descrivendo come la patologia avesse un interessamento duplice cutaneo e muscolare, e dobbiamo a Stainer, nel 1903, la definizione di “malattia acuta, subacuta o cronica di origine sconosciuta caratterizzata da un esordio graduale con prodromi vaghi e indefiniti, seguiti da edema, dermatite e infiammazione di molti muscoli” (5).

Sebbene ci siano stati notevoli progressi nello studio di questa patologia, con pubblicazioni di casistiche sempre più ampie di pazienti, tale descrizione risulta ancora ampiamente valida.

## **1.2 Eziopatogenesi**

Diversi studi sostengono l'ipotesi che la DMG sia una vasculopatia autoimmune; un ruolo chiave sarebbe svolto dall'immunità cellulo-mediata nei confronti di antigeni muscolari e la formazione di immuno-complessi, che darebbero inizio ad una vasculite. In alcuni casi è anche stata provata l'esistenza di linfotossine in grado di causare necrosi cellulare e blocco della sintesi proteica su cellule muscolari umane in vitro. Inoltre le normali cellule muscolari non esprimono antigeni MHC I in superficie, mentre si è dimostrato come essi siano fortemente rappresentati in caso di DMG (6).

Avvalorano l'ipotesi vasculitica anche le alterazioni della complementemia (elevati livelli di Antigene correlato al Fattore 7, fibrinopeptide A e C3) e la presenza di IgG, IgM e C3 all'interno delle lesioni muscolari.

La causa scatenante il processo infiammatorio e i fattori che lo perpetuano nel tempo sono tuttora sconosciuti; come per altre connettiviti l'ipotesi che riceve maggiori consensi è quella che prevede l'intervento, in un soggetto geneticamente predisposto (portatore degli antigeni HLA DR3, B8, DQA1, DRw52), di un fattore esterno in grado di scatenare una reazione immunitaria e/o autoimmunitaria (umorale e/o cellulare) con danno muscolare (7-9).

Esistono infatti vari elementi che depongono per una patogenesi autoimmune:

- L'associazione con altre malattie autoimmuni
- L'esordio talvolta consecutivo ad un'infezione virale
- L'associazione alla positività di anticorpi anti-nucleo (ANA) e di anticorpi miosite-specifici (presenti solo nelle miositi infiammatorie) e miosite associati (presenti anche in altre patologie autoimmuni) (10)
- Il quadro istopatologico che è caratterizzato sia da un danno diretto muscolare con infiltrato di linfociti B e T sia da una microangiopatia, mediata dall'attivazione del complemento.
- La risposta positiva al trattamento con farmaci immunosoppressori
- Anormalità riscontrabili nell'immunità cellulo-mediata (proliferazione in vitro dei linfociti in presenza di cellule muscolari, presenza di citochine infiammatorie)
- Predisposizione genetica: HLA-DRB1\*0301 e DQA1\*0501, polimorfismo nucleotidico nella regione promoter del TNF- $\alpha$  (9).

La ricerca del fattore scatenante è stata particolarmente attiva tra gli agenti infettivi, ma ha portato alla loro dimostrazione solo in qualche caso isolato. Particolare attenzione è stata rivolta a quei virus che più frequentemente provocano sintomi muscolari come i virus Cocksackie, gli Echovirus, i virus dell'Influenza (A e B), dell'Epatite B, dell'Herpes, della Rosolia ed il virus di Epstein-Barr, oltre ad altri microrganismi come Borrelia, Leishmania e Streptococco  $\beta$ -emolitico.

Un certo interesse è stato riservato anche al *Toxoplasma Gondii* sia perché questo protozoo è in grado in vivo di provocare una miosite, sia perché nella Polimiosite/Dermatomiosite (come talora in altre connettiviti) si può osservare l'aumento degli anticorpi anti-toxoplasma.

La Dermatomiosite ad esordio nell'età adulta presenta alcune differenze sintomatologiche rispetto alle forme infantili di Dermatomiosite, in particolare sono da segnalare l'associazione con neoplasie, dato non segnalato nella forma pediatrica, l'aumentata incidenza del fenomeno di Raynaud e la quasi completa assenza di calcinosi. Nelle forme dell'adulto tra i fattori scatenanti vanno annoverati anche i retrovirus come l'HIV, dal momento che è stata segnalata, in pazienti affetti da AIDS, presenza di una miopatia infiammatoria indistinguibile dalla Polimiosite.

Alcuni recenti studi hanno suggerito la possibilità di classificare le MIIG in base alla presenza di anticorpi "myositis-specific" (MSA), presenti pressoché esclusivamente in pazienti con miosite, e anticorpi "myositis-associated" (MAA) presenti sia in pazienti affetti da miosite, sia in pazienti con altre patologie autoimmuni (10).

La presenza di MSA è stata identificata in oltre 60% dei bambini con MII ed è stato dimostrato come tali autoanticorpi possano distinguere gruppi di pazienti con analoghe caratteristiche cliniche, risposta alla terapia e prognosi (11-12). Ad esempio la presenza di Anticorpi anti-MDA5 (anti-Melanoma differentiation associated gene 5), circa il 7%, è stata associata ad una forma clinica caratterizzata da: modesto interessamento muscolare, importante vasculopatia cutanea con presenza di ulcere cutanee e mucose, presenza di artrite e di interessamento interstiziale polmonare e buona prognosi se trattata precocemente (13).

Un'altra forma clinica rara è caratterizzata dalla presenza dell'anticorpo Anti-SRP (Anti-signal recognition particle). Tale autoanticorpo è stato riscontrato in adolescenti di origine afroamericana con importante interessamento muscolare sia prossimale che distale, con una miosite di tipo necrotizzante, interessamento cardiaco, scarsa risposta alla terapia e prognosi severa (14).

### **1.3 Epidemiologia**

Per quanto riguarda l'epidemiologia, è documentato che circa un terzo delle MIIG interessa soggetti di età inferiore ai 16 anni, con picco d'incidenza a 6 e 11 anni; la prevalenza è maggiore nelle femmine con rapporto F/M variabile da 2:1 (USA) a 5:1 (UK) (4).

Si stima che l'incidenza della DMG oscilli tra 2,5-4,1 casi per milione di bambini/anno nella casistica USA (15), e 1,9 casi per milione di bambini/anno nel Regno Unito (16).

La DMG è presente in tutte le popolazioni, in tutte le età, mentre la Polimiosite è più frequente nella popolazione di origine afro americana.

Vi sono delle differenze tra Polimiosite, Dermatomiosite e miosite da corpi inclusi, infatti la Polimiosite colpisce generalmente individui con più di 18 anni, la miosite da corpi inclusi soggetti con più di 50 anni e la Dermatomiosite colpisce a tutte le età. Pertanto nei bambini si ha quasi esclusivamente la Dermatomiosite che in questa età sembra configurare, per vari aspetti, in una forma clinico-patologica distinta.

C'è un picco stagionale (in Europa in primavera), che sostiene l'ipotesi di fattori ambientali o infettivi soprattutto virali (17).

## 1.4 Diagnosi e Manifestazioni Cliniche

La diagnosi di DMG è principalmente clinica ed è tuttora basata sui criteri proposti da Bohan e Peter nel 1975 (18-19):

- **L'elemento fondamentale è la presenza dell'“esantema tipico”** (definito come eritema violaceo (*eliotropo*) a carico delle palpebre superiori e della regione malare e/o *Segno di Gottron* cioè rash eritemato-squamoso a carico delle nocche), *associata*, per una diagnosi certa, ***ad almeno 3 tra le 4 caratteristiche seguenti:***
- **Ipostenia prossimale simmetrica**
- **Aumento degli enzimi muscolari** (Creatin chinasi (CK), transaminasi (AST/ALT), lattico deidrogenasi (LDH), ed aldolasi).
- **Alterazioni all'elettromiografia** compatibili con pattern miopatico o di denervazione.
- **Conferma Istologica su biopsia muscolare** solitamente eseguita a livello del quadricipite femorale, con reperti di miosite, necrosi, infiammazione tissutale.

La presenza di 2/4 caratteristiche rende la diagnosi probabile, mentre la presenza di 1 sola caratteristica rende la diagnosi possibile.

Negli ultimi anni l'utilizzo delle metodiche di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), in particolare con sequenza STIR, hanno acquisito sempre maggiore rilevanza nella fase sia diagnostica che di monitoraggio dell'attività di malattia (20). L'esordio si verifica in genere prima dei 7-8 anni di età o in adolescenza e può essere acuto (in una percentuale variabile, a seconda degli Studi, dal 30% al 50% dei pazienti) ma più frequentemente è insidioso con la comparsa di progressivo malessere, affaticabilità, dolore muscolare, febbre e rash cutaneo, che possono essere presenti anche da 3-6 mesi precedenti alla diagnosi.

I sintomi principali della malattia sono:

- **Sintomi generali:** febbre tra 38-40° C, stato di malessere, inappetenza e calo ponderale; i genitori riportano spesso anche irritabilità, facile stancabilità e alterazione della funzioni motorie di base e/o arresto del processo di sviluppo motorio se non ancora completato.
- **Sintomi muscolo-scheletrici:** è sempre presente deficit di forza bilaterale, simmetrico e prossimale; vengono coinvolti soprattutto i cingoli scapolare e pelvico, gli arti inferiori, il collo e la muscolatura addominale. In particolare i muscoli del collo sono generalmente i primi ad essere coinvolti e gli ultimi a guarire completamente.

I pazienti si accorgono di provare fatica ad eseguire alcuni semplici movimenti come accavallare le gambe, alzarsi in piedi dalla posizione seduta, salire le scale, lavarsi e pettinarsi.

Viene tipicamente coinvolta la muscolatura del collo e del dorso con incapacità di mantenere la posizione eretta o seduta e “neck-drop”.

All’Esame Obiettivo risulta suggestivo di DMG la presenza del *Segno di Gowers*, indice di debolezza dei cingoli prossimali, e del *Segno di Trendelenburg*, indice di debolezza degli abduttori dell’anca.

Nel 10 % dei casi la malattia arriva a colpire anche altri gruppi muscolari tra cui i muscoli respiratori ed i muscoli della masticazione, della deglutizione e della fonazione.

Con il coinvolgimento della muscolatura laringea e faringea si possono manifestare disfonia con rinolalia, dispnea e disfagia, sintomi generalmente correlati ad una gravità maggiore del quadro e della prognosi.

I muscoli oculomotori (degli occhi) non sono mai interessati neppure nei casi avanzati e non trattati per cui se vi è interessamento di questi muscoli la diagnosi deve essere messa in dubbio.

Altri segni clinici rilevanti sono la dolorabilità alla palpazione dei muscoli, la presenza di **contratture** e **l'atrofia muscolare** che generalmente si instaura nelle fasi avanzate della malattia.



**Fig. 1 Atrofia Muscolare e Lipodistrofia**

Alcuni pazienti presentano all'esordio o nel decorso della patologia **artralgia** o **artrite**, di tipo transitorio e non deformante; in questi casi può essere precoce lo sviluppo di **contratture in flessione** soprattutto a carico di ginocchia, anche e spalla.

Nonostante alcuni studi abbiano documentato come l'artrite caratterizzi il 35% almeno delle DMG, la presenza di un'artrite importante e persistente deve suggerire che si tratti di una sindrome overlap.

**Segni muco-cutanei:** Sono molto variabili ma patognomonici di malattia nei ¾ dei casi. La *triade classica* è costituita da:

1) **Rash eliotropo**, un eritema violaceo delle palpebre superiori e della regione malare bilateralmente, talora accompagnata ad edema.

E' spesso associato un **eritema facciale** con disposizione a "farfalla", simile a quello del lupus eritematoso sistemico, ma nella DMG coinvolge anche il solco naso-labiale, tipicamente risparmiato nel LES.



**Fig 2. Esantema Tipico in paziente con DMG**

2) **Papule o segno di Gottron** si tratta di zone di eritema maculo-papuloso con evoluzione atrofico-desquamante, tipicamente simmetriche a livello delle articolazioni metacarpofalangee e interfalangee.

Un eritema di questo tipo può anche coinvolgere le regioni estensorie degli arti, gomiti, ginocchia e caviglie e più raramente del dorso.



**Fig 3. Papule di Gottron in paziente con DMG**

3) **Teleangectasie, eritema periungueale e anomalie del letto capillare** sono presenti dal 50 al 100% dei pazienti. Alla capillaroscopia sono evidenti pattern di dilatazione delle anse capillari, trombosi ed emorragie, alterazione dei circoli collaterali, figure di arborizzazione vascolare e capillari giganti. Le teleangectasie possono spesso essere reperite anche a carico della rima palpebrale.



**Fig 4. Teleangectasie periungueali e palpebrali**

### ➤ **Calcinosi**

Calcificazioni distrofiche (deposizione di calcio fosfato con formazione di cristalli di idrossiapatite o fluoroapatite) sono presenti in una quota che si aggira intorno dal 20% al 40% dei pazienti, sotto forma di placche sottocutanee, noduli o nel contesto delle fibre muscolari o delle articolazioni, o sulle fasce muscolari, dimostrabili anche attraverso la palpazione.

L'evoluzione di queste lesioni causa spesso dolorose ulcerazioni cutanee con fuoriuscita di materiale calcareo; se la calcinosi è di grado lieve c'è la possibilità di una risoluzione favorevole, nei casi più gravi residuano indurimenti e contratture che peggiorano notevolmente il recupero della funzione motoria. Una terapia immunosoppressiva precoce è il miglior metodo di prevenzione e controllo della calcinosi. Inizialmente la presenza di calcinosi era interpretata come segno di danno di malattia, recenti studi ed esperienza clinica hanno dimostrato che incrementando la terapia immunosoppressiva si può ottenere importante miglioramento clinico e talora risoluzione della calcinosi, mostrando che si tratta di un segno di attività di malattia, non solo conseguenza e danno permanente. La rimozione chirurgica di lesioni invalidanti, sia dal punto di vista funzionale che estetico, viene considerata solo in fase di remissione clinica della malattia.



**Fig. 5 e 6: calcinosi Diffusa e Nodulo sottocutaneo Ulcerato in pazienti affetti da DMG**



### ➤ Vasculite e Lipodistrofia

Le **manifestazioni vasculitiche** sono soprattutto costituite da noduli sottocutanei, eritema ed infarti periungueali; in alcuni rari casi si possono avere gravi vasculiti viscerali soprattutto a carico dell'apparato gastroenterico caratterizzate da dolore addominale, pancreatite, melena ed ematemesi, oppure a carico del Sistema Nervoso Centrale con emorragie.



**Fig 7. Lesioni Vasculitiche al polso**

La **Lipodistrofia** è un disordine eterogeneo caratterizzato da una lenta ma progressiva perdita del grasso sottocutaneo e viscerale, evidente soprattutto a carico del viso e del tronco, accompagnata da *irsutismo*, **acanthosis nigricans**, statosi epatica, *intolleranza glucidica* e ipertrigliceridemia.



**Fig 8. Lipodistrofia del Volto in paziente affetta da DMG**

## **Diagnosi differenziale**

La DMG va posta in diagnosi differenziale dalle altre forme muscolari tra cui Polimiosite, Miosite post-infettiva, Miopatie primarie e malattie neuromuscolari, Miositi infiammatorie in presenza di altre connettiviti come Sclerodermia o sindromi overlap.

## **ITER DIAGNOSTICO**

### **ANAMNESI E ESAME OBIETTIVO**

In accompagnamento ad un accurato esame obiettivo generale volto a valutare l'entità dell'interessamento sistemico, per quanto riguarda l'interessamento muscolare sono disponibili alcuni strumenti di valutazione specifici quali il **Kendall Manual Muscle Testing 8 (MMT-8)**, un'analisi quantitativa della forza muscolare degli arti superiori ed inferiori e del collo ed il **Childhood Myositis Assesment Scale (CMAS)** che valuta la resistenza allo sforzo dei diversi gruppi muscolari esplorando anche la muscolatura addominale.

### **ESAMI di LABORATORIO:**

- ❖ indici di flogosi: PCR, VES, VW factor, livelli di Ig
- ❖ enzimi muscolari: CPK, LDH, AST e ALT, Aldolasi
- ❖ autoanticorpi: ANA, MSA e MAA
- ❖ indici di flogosi: VES, PCR.

### **ELETTROMIOGRAFIA**

Indicativa di DMG in caso di pattern elettromiografici di miosite con instabilità di membrana (aumento dell'attività di inserzione, fibrillazioni) e segni di distruzione delle fibre muscolari (diminuzione di ampiezza e durata del potenziale d'azione).

### **BIOPSIA MUSCOLARE**

Utile per la diagnosi e la prognosi di malattia, viene eseguita generalmente a livello dei muscoli della coscia o a livello del deltoide, talvolta tramite agobiopsia ma

soprattutto tramite biopsia chirurgica. Il pattern patognomonico è costituito dalla presenza di un infiltrato infiammatorio a carico delle fibre muscolari. Diversi studi hanno recentemente proposto una revisione dei criteri di valutazione istologica di tali biopsie alla luce delle nuove metodiche e conoscenze disponibili, come ad esempio la presenza di MSA (21,22).

## **ESAMI RADIOLOGICI**

La radiologia convenzionale è fondamentale per valutare presenza ed evoluzione di calcinosi, e per valutare l'osteoporosi delle ossa lunghe soprattutto in caso di protratta terapia steroidea. Sempre più usata negli ultimi anni è la RMN utile per evidenziare le alterazioni della densità tissutale dovute all'edema infiammatorio presente a livello della muscolatura evidente soprattutto nella sequenza STIR.

La radiografia del torace con prove di funzionalità respiratoria, l'ecografia dell'addome e l'ecocardiogramma vengono svolte al momento della diagnosi per valutare eventuale interessamento d'organo e quindi ripetute annualmente come screening, oppure secondo necessità clinica durante il follow up.

## **1.5 Cenni su Trattamento e Prognosi**

### **1.5.1 TRATTAMENTO**

La storia della terapia della DMG è stata radicalmente modificata inizialmente dall'introduzione dell'uso dei corticosteroidi agli inizi degli anni '60, quindi dal successivo utilizzo dei primi farmaci immunosoppressori negli anni '80 quali methotrexate e ciclosporina A, infine dagli anni 2000 con l'introduzione dei farmaci biologici. Le modifiche introdotte hanno segnato profonde differenze di approccio e soprattutto un'incredibile diminuzione della mortalità, passata dal 30% degli anni '60 al 2-3 % attuale (23).

Il trattamento di questa patologia si avvale dell'uso combinato di farmaci e fisioterapia personalizzata.

**I Corticosteroidi** sono i farmaci di prima linea, indispensabili in tutti i casi di DMG.

Le preparazioni più utilizzate sono:

- **Prednisone** (somministrato a dosi inizialmente 1-2mg/kg/die, poi gradualmente scalato)
- **Prednisolone** (gravato però da un maggior effetto cushingoide)
- **Boli endovenosi di metilprednisolone** (in casi da malattia acuta e severa, con presenza di disfagia, disfonia, interessamento polmonare e vasculite GI).

Non esiste un protocollo universale di trattamento, tuttavia per ottenere un controllo precoce della malattia, i corticosteroidi sono utilizzati ad alte dosi ad esordio di malattia e generalmente ridotti in base all'evoluzione e alla risposta clinica, con lo scopo di sospenderli entro i primi 2 anni. Il primo studio randomizzato effettuato su pazienti affetti da DMG ha mostrato la superiorità in termini di prognosi e profilo di sicurezza della terapia con corticosteroid associati a Methotrexate al dosaggio di 15 mg/m<sup>2</sup> orale o sottocute una volta a settimana (24).

#### **Farmaci di Seconda linea:**

- **Ciclosporina A:** 4 mg/kg/die per os
- **Ig per via endovenosa:** 1-2 gr/kg una volta al mese
- **Idrossiclorochina:** 5 - 6.5 mg/kg/die
- **Azatioprina:** 2 mg/kg/die
- **Mofetile micofenolato:** 600 mg/m<sup>2</sup> 2 volte al giorno
- **Ciclofosfamide per os o ev**
- **Inibitori del TNF (Humira sc, Infliximab ev)**
- **Ac Anti-CD20 (Rituximab)**
- **Difosfonati, Vitamina D, Calcio Gluconato**

La risposta alla terapia viene valutata sulla base di sintomi e segni sistemici, sulla valutazione muscolare ripetuta, possibilmente effettuata dallo stesso osservatore, su valutazioni sequenziali dei livelli ematici degli enzimi muscolari di danno.

## 1.5.2 PROGNOSE

La valutazione dell'outcome a lungo termine nei bambini con DMG ha costituito per molto tempo un obiettivo importante per tutti coloro che si occupano della salute di questi piccoli pazienti.

Come sopracitato, prima dell'avvento della terapia con corticosteroidi la DMG aveva un'alta mortalità, pari a più del 30% degli affetti, e circa metà dei sopravvissuti riportava esiti gravi e permanenti. Con l'introduzione degli steroidi la mortalità è rapidamente scesa a meno del 10% attualmente viene stimata intorno al 2-3,1% circa (23). Variando drammaticamente la prospettiva di sopravvivenza dei pazienti il focus d'attenzione si è spostato sull'outcome a lungo termine della patologia.

Un recente studio condotto dal Nostro gruppo ha analizzato l'outcome a lungo termine di una casistica multicentrica composta da circa 500 pazienti con MIIG seguiti per un periodo di tempo di oltre 20 anni, con lo scopo di identificare indicatori prognostici precoci e gli eventuali determinanti del danno d'organo e sistemico (23).

I dati emersi dallo studio hanno confermato il miglioramento significativo della prognosi funzionale dei pazienti affetti, evidenziando tuttavia come una quota significativa di pazienti presentino ancora segni di attività di malattia e danno d'organo cumulativo anche a distanza di anni dall'esordio clinico della stessa. Il decorso di tipo cronico sia policiclico che continuativo è risultato essere il maggiore predittore di un deterioramento permanente delle capacità funzionali dei pazienti (23).

## CAPITOLO 2

# L'IMPORTANZA DELLA VALUTAZIONE CLINICA QUANTITATIVA E STANDARDIZZATA

Come è noto e largamente condiviso, le misurazioni quantitative applicate alla medicina offrono grandi vantaggi nella diagnosi, nella prognosi e nella gestione delle malattie croniche.

A differenza di altre patologie croniche, tuttavia, la grande maggioranza delle malattie reumatologiche non dispone, al momento attuale, di uno o più parametri eleggibili a “gold standard” per la diagnosi e il monitoraggio dell’attività di malattia (parametri quali ad esempio i livelli di pressione arteriosa nell’ipertensione, la glicemia o il valore di emoglobina glicosilata nel diabete).

Sebbene infatti il clinico possa avvalersi di numerosi indici per agevolare e supportare la sua ipotesi diagnostica, risulta spesso complesso poterli utilizzare per ottenere una risposta assoluta in termini di attività o meno della malattia di base:

*I test di laboratorio* spesso non correlano con l’attività di malattia, e/o hanno bassa sensibilità e specificità; alcuni di essi richiedono una lunga processazione e elaborazione e non sempre sono disponibili al momento delle decisioni cliniche.

*L’imaging radiologico* è sicuramente fondamentale per la diagnosi e il monitoraggio di malattia, alcuni utilizzano radiazioni ionizzanti, quindi non sono ideali per monitoraggio frequente, ed altri, come la RMN, non sono disponibili in tutti i centri e richiedono particolare esperienza per la valutazione. Gli strumenti quantitativi attualmente in uso sono spesso molto articolati e pertanto raramente utilizzati nella pratica clinica quotidiana, per la loro lunghezza e complessità.

Emerge quindi come la valutazione clinica complessiva rappresenti l’elemento principe per definire lo stato di salute fisico-psichica del bambino affetto da

patologie reumatologiche. L'obiettivo di primaria importanza, sia nella clinica che nella ricerca, tende quindi a quantificare l'impressione clinica del medico e del paziente stesso mediante score riproducibili e paragonabili, sia tra loro che con altre variabili clinico/strumentali.

Negli ultimi vent'anni abbiamo partecipato e contribuito alla formulazione e all'utilizzo di questionari di autovalutazione e nuovi strumenti di valutazione per il monitoraggio dell'attività di malattia e dello stato psico-fisico e funzionale dei pazienti affetti da patologie reumatologiche, campo in crescente sviluppo che ha assunto uno spazio sempre più rilevante nell'attività routinaria di valutazione clinica e nella ricerca clinica.

## **2.1 Patient Self Report Questionnaires**

Nel corso degli ultimi vent'anni, le informazioni fornite dal paziente e dai suoi genitori raccolte mediante appositi questionari hanno acquisito sempre maggiore importanza in ambito reumatologico.

Tali strumenti infatti rispondono alla duplice esigenza di fornire una "fotografia", il più possibile oggettiva e riproducibile, della situazione clinica del paziente nel tempo, e allo stesso tempo di poter essere utilizzati con beneficio anche per l'attività di ricerca.

Queste informazioni hanno dimostrato una elevata attendibilità, esplorando aspetti difficilmente valutabili durante le visite di routine, come la qualità di vita, la componente psicologica, l'attività scolastica e lavorativa. I dati ottenuti, hanno mostrato buona correlazione con la prognosi a lungo termine, fornendo indici predittivi significativi per lo stato e la disabilità funzionale, il danno articolare, le deformità, i costi e danni a lungo termine.

I questionari di autovalutazione sono compilati dal genitore durante i "fisiologici" tempi di attesa e non sottraggono tempo alla visita medica, anzi possono agevolarne lo svolgimento.

Questi strumenti hanno infatti lo scopo di fornire al medico informazioni sull'impatto della patologia sul benessere e sulla qualità di vita del bambino e rappresentano pertanto un ottimo indice quantitativo per monitorare l'evoluzione della malattia nel tempo e l'efficacia degli interventi terapeutici.

Negli ultimi anni numerosi questionari di autovalutazione sono stati sviluppati, per i pazienti affetti Artrite idiopatica Giovanile, finalizzati alla valutazione dei diversi aspetti coinvolti nella malattia (24-27).

La **Tabella 2.1.1** riporta alcuni tra gli strumenti più ampiamente usati nell'artrite idiopatica Giovanile from Cassidy - Textbook of Pediatric Rheumatology 5th ed. Adapted.

<b>Measures of Physical Function</b>
Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS) and Report (JAFAR) Juvenile Arthritis Self Report Index (JASI)
<b>Measures of Quality of Life</b>
Juvenile Arthritis Quality of Life (JAQQ) Childhood Arthritis Health Profile (CAHP) Quality of My Life Questionnaire (QoMLQ) Childhood Health Questionnaire (CHQ) Pediatric Quality of Life Inventory Scales (Peds QL)

Alcuni di questi strumenti si sono rivelati essere limitati nell'utilizzo dalla loro complessità, richiedendo molto tempo nella compilazione e risultando pertanto tediosi, non sempre di facile comprensione per il bambino e per il genitore. Il loro risultato in molti casi può essere influenzato dallo stato d'animo del genitore e non discrimina l'effettiva disabilità.

Recentemente il Nostro Gruppo ha sviluppato e validato un questionario multidimensionale per la valutazione dello stato di malattia in bambini affetti da Artrite Idiopatica Giovanile, denominato JAMAR “Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report”, comprensivo di informazioni relative alla capacità funzionale, la qualità di vita, lo stato di benessere complessivo, la terapia in corso, la compliance ai farmaci e i possibili effetti collaterali rivelati in corso di trattamento e le difficoltà incontrate nello svolgere le attività quotidiane o nel mantenere la frequenza scolastica, correlate alla malattia o alla terapia in atto.

Le informazioni raccolte mediante il JAMAR questionario da genitori e pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno dimostrato elevata attendibilità e buona correlazione con lo stato di attività di malattia e di disabilità funzionale, e prognosi a lungo termine. I genitori e i pazienti hanno impiegato un tempo inferiore a 15’ per la compilazione, commentandone la semplicità di approccio. Non si sono inoltre evidenziate differenze significative rispetto alle diverse età dei pazienti (28).

In questi anni è stato quindi sviluppato, per la Dermatomiosite, un questionario con il medesimo scopo: il JDMAR “Juvenile Dermatomyositis Multidimensional Assessment Report”, attualmente in corso di validazione (29).

## **2.2 IL JDMAR: Juvenile Dermatomyositis Multidisciplinary Assessment Report**

Forti dell’esperienza acquisita negli ultimi anni nello sviluppo e validazione di un questionario multidimensionale per la valutazione dello stato di malattia in bambini affetti da AIG, abbiamo orientato i nostri sforzi allo sviluppo di uno strumento unico che racchiudesse informazioni relative alla capacità funzionale, alla qualità di vita, allo stato di benessere complessivo ed altre notizie utili alla determinazione dello stato di malattia nei bambini affetti da Dermatomiosite.

Tale questionario è stato denominato JDMAR, acronimo per Juvenile Dermatomyositis Multidisciplinary Assessment Report.

La semplicità e l'immediatezza della compilazione sono stati considerati come *obiettivi determinanti*, con l'obiettivo di superare i fattori che limitano l'uso dei questionari di auto-valutazione prima menzionati. Il questionario è stato pertanto ideato in modo da essere agevole, rapido e facilmente interpretabile dalla maggior parte dei pazienti e dei loro genitori, allo scopo di ottimizzare la qualità dell'assistenza ed i tempi necessari per la valutazione clinica, rendendo disponibili per il medico, sin dall'ingresso in ambulatorio, una sorta di riassunto di molte informazioni utili, permettendo di aumentare il tempo utilizzato per la valutazione obiettiva del paziente.

### **2.2.1 Struttura del JDMAR**

Il questionario è stato sviluppato con il contributo di reumatologi pediatri con esperienza pluriennale nella gestione di pazienti con DMG, dopo aver raggiunto consenso unanime sulla struttura del questionario e sulle singole domande da inserire.

La forma definitiva del questionario, approvata dopo valutazioni seriate e un lungo dibattito sull'importanza relativa delle potenziali variabili nella valutazione periodica della malattia, è composta da 15 sezioni, distribuite su 4 pagine.

Il JDMAR è stato elaborato in due versioni, una rivolta ai genitori (padre/madre) o tutore, l'altra ai bambini di età superiore ai 7 anni o comunque in grado di leggere, scrivere, comprendere e valutare il proprio benessere psico-fisico. Le due versioni sono sostanzialmente uniformi nei contenuti e nella forma, con un linguaggio più semplice nella versione per il piccolo paziente. Il questionario è stato ideato e formulato dapprima in lingua italiana e inglese, quindi in numerose altre lingue tra cui spagnolo, greco, serbo, turco e tante altre in modo da poter essere utilizzato nei principali centri di reumatologia pediatrica in Europa e nel mondo.

Il modello in lingua inglese del JDMAR, nelle due versioni per il genitore e per il bambino, è riportato interamente in Appendice (Appendici 1,2,3,4).

Le prime due pagine del questionario, oltre a contenere informazioni riguardanti i dati anagrafici, la data, e l'identificazione del genitore compilante il questionario (madre/padre), vertono sui seguenti argomenti:

## **1. VALUTAZIONE DELLA CAPACITÀ FUNZIONALE (MYOFUN):**

Il MyoFun è il primo questionario a risposta multipla specifico per la Dermatomiostite Giovanile, sviluppato recentemente dal Nostro gruppo.

Il questionario è più semplice e immediato rispetto ad altri indici funzionali (quali ad esempio il CHAQ), in quanto è costituito da 15 domande che valutano la capacità funzionale dei diversi gruppi muscolari. Il Myofun è stato sviluppato in due versioni, per il bambino ed il genitore, adattando le domande al target di utenza.

Le domande possono essere suddivise in tre sezioni, a seconda della topografia dei diversi gruppi muscolari coinvolti: le domande da 1-5 esplorano la muscolatura degli arti inferiori, le domande da 6-10 la muscolatura del tronco, mentre le ultime 5 domande indagano la funzionalità della muscolatura degli arti superiori e del collo. Ogni attività può essere valutata con un punteggio da 0 a 3, dove “0” corrisponde a *“senza alcuna difficoltà”*, “1” a *“con qualche difficoltà”*, “2” a *“con molta difficoltà”*, mentre “3” *corrisponde ad “incapace di farlo”*; è prevista anche un'opzione *“non valutabile”*.

Il punteggio viene calcolato molto semplicemente e rapidamente mediante una somma algebrica dei valori ottenuti. Si possono calcolare uno score parziale per ognuno dei gruppi muscolari (5 domande), variabile da 0 a 15, mentre lo score totale, può oscillare tra 0 e 45 dove 0 corrisponde a totale benessere, mentre 45 corrisponde a massima impotenza funzionale.

Il MyoFun è attualmente in corso di validazione ad opera del nostro gruppo; i risultati preliminari hanno mostrato una buona adattabilità e un'ottima construct validity (30).

## **2. VALUTAZIONE DELL'INTENSITÀ DEL DOLORE DURANTE LA SETTIMANA PRECEDENTE LA VISITA:**

Le valutazioni del genitore e del paziente del dolore presentato nell'ultima settimana viene valutato tramite una scala analogico-visiva (VAS) a 21 punti.

La validazione della VAS a 21 punti numerati è stata completata nel 2009 (31).

**3. VALUTAZIONE DELL'INTENSITÀ DELL'ASTENIA DURANTE LA SETTIMANA PRECEDENTE LA VISITA:**

Si propone al compilatore una scala VAS a pallini composta da 21 punti; le risposte possibili variano dal valore di 0 (= *nessuna stanchezza*) sino al valore massimo di 10 (= *stanchezza estrema*) con intervalli di 0.5; la scala è corredata da due smiley, uno sorridente l'altro triste, posti ai due estremi del range, nuovamente al fine di facilitare la compressione dello strumento e agevolare una risposta immediata.

**4. VALUTAZIONE DELLA PRESENZA DI SINTOMI O SEGNI DI ATTIVITÀ DELLA MALATTIA:**

Viene proposto a chi compila il questionario un elenco di 16 segni e sintomi compatibili con attività di malattia, richiedendo di indicarne se il bambino li ha presentati, o meno, nelle 4 settimane precedenti la visita. Le 16 domande sono corredate ciascuna di un piccolo quadrato, da barrare per confermarne la presenza:

- Febbre non dovuta ad infezioni
- Stanchezza, malessere generale
- Debolezza muscolare e dolore muscolare
- Sintomatologia Cutanea compatibile con attività di malattia
- Presenza di calcinosi
- Presenza di interessamento della muscolatura respiratoria e deglutitoria
- Altro
- Nessun sintomo

**5. VALUTAZIONE DEL LIVELLO DI ATTIVITÀ DI MALATTIA:**

Viene ripreso lo strumento semplice ed efficace della scala analogico-visiva a 21 punti con valori da 0 (= *nessuna attività*) a 10 (= *massima attività*) con intervalli di 0.5 e i due smiley agli estremi.

## **6. VALUTAZIONE DELLO STATO DI MALATTIA:**

Viene chiesto di giudicare lo Stato di malattia al momento della visita tramite una scala categorica con 3 risposte possibili: *completa assenza di sintomi (remissione)*, *continua presenza di sintomi (attività persistente)*, *ricomparsa dei sintomi dopo un periodo di completo benessere (ricaduta)*.

## **7. VALUTAZIONE DELL'ANDAMENTO DELLA MALATTIA RISPETTO ALLA VISITA PRECEDENTE:**

Si tratta di una scala categorica valutata rispetto alla visita precedente in cui la malattia può essere definita con 5 risposte possibili: *molto migliorata*, *lievemente migliorata*, *stabile/Invariata*, *lievemente peggiorata*, *molto peggiorata*.

La terza pagina è dedicata a ricavare informazioni sul trattamento in atto, sui possibili effetti collaterali dei farmaci e sull'eventuale difficoltà nell'assunzione regolare della terapia.

## **8 E 9. ASSUNZIONE DI FARMACI:**

Viene chiesto se si stanno assumendo farmaci per il trattamento della DMG al momento della visita ed in caso di risposta affermativa si invita il compilatore a rispondere anche alle domande successive (9,10 e 11).

In caso di trattamento in atto viene richiesto di contrassegnare la casella a fianco al farmaco in caso di assunzione, e di segnare anche la modalità di assunzione (orale, sottocutanea...), ove prevista una risposta multipla. I farmaci elencati sono quelli di uso più diffuso: *Corticosteroidi*, *Methotrexate*, *Ciclofosfamide*, *Azatioprina*, *Ciclosporina*, *Idrossiclorochina*, *Difosfonati*, *Rituximab* e *ALTRO*.

## **10. EFFETTI COLLATERALI DEL TRATTAMENTO IN ATTO:**

In questo caso viene chiesto di indicare, contrassegnando la casella, la presenza o meno di effetti collaterali attribuibili, a detta del genitore/paziente, al trattamento effettuato. Il periodo di riferimento è quello intercorso tra la visita precedente e

quella in corso. Alcuni effetti collaterali sono già elencati (n =18): *febbre, mal di testa, eruzioni cutanee, afte alla bocca, etc. Ed Altro.*

#### **11. VALUTAZIONE DELLE COMPLIANCE ALLA TERAPIA PRESCRITTA:**

Questa domanda fornisce informazioni circa la compliance al trattamento da parte del bambino, chiedendo semplicemente se la terapia viene assunta con regolarità e, in caso di risposta negativa, quali siano le motivazioni di tale disagio o difficoltà di somministrazione. Alcuni possibili motivi sono già elencati ed è possibile anche in questo caso compilare a mano il campo “Altro”, aggiungendo motivazioni.

La quarta ed ultima parte del JDMAR esplora l’aspetto psicosociale connesso alla patologia cronica, ovvero indaga quanto la malattia influisca sugli aspetti della vita quotidiana.

#### **12. IMPATTO DELLA MALATTIA SULL’ATTIVITÀ SCOLASTICA DEL BAMBINO:**

Viene richiesto se il bambino frequenta la scuola e in caso di risposta positiva si invita il compilatore a indicare quali siano gli eventuali problemi/ostacoli alla frequenza scolastica causati dalla malattia. Le problematiche che nella nostra esperienza precedente sono risultate più frequenti sono già elencate: *numerose assenze, difficoltà a rimanere seduto a lungo, difficoltà nel rapporto con gli insegnanti, calo di rendimento.* Un campo “nessun problema” aiuta ad identificare i pazienti con regolare frequenza scolastica, eliminando errori di interpretazione.

#### **13. VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA (PRQL):**

Il Pediatric Rheumatology Quality of Life scale, PRQL, è un nuovo strumento elaborato inizialmente per valutare la qualità di vita di bambini affetti da Artrite Idiopatica Giovanile e poi validato per la Dermatomiosite Giovanile, al fine di poter essere utilizzato regolarmente nella valutazione clinica periodica.

Il PRQL è un questionario breve (10 domande) e semplice, rapido da compilare e da analizzare, richiedendo non più di 1-2 minuti per ognuna delle operazioni; il PRQL include domande che riguardano i principali aspetti fisici e psicosociali della vita personale e di relazione del bambino; può essere applicato a bambini di tutte le fasce

di età comprese tra i 2-18 anni. E' costituito da 10 domande che esplorano la qualità di vita del piccolo paziente nelle ultime 4 settimane precedenti la valutazione. Le domande possono essere ulteriormente suddivise in due sottosezioni di domande; le prime 5 infatti analizzano la componente fisica, considerando attività quotidiane (*mangiare, lavarsi, vestirsi*), ludiche (*correre, giocare a pallone, danzare*) e scolastiche che richiedono un progressivo impegno fisico, e la presenza di dolore provato a causa della malattia; le successive 5 domande valutano la componente psicosociale riferendosi allo stato d'animo del bambino, al suo rapporto con i coetanei, alla capacità di concentrazione e attenzione e all'eventuale insoddisfazione nei confronti del proprio aspetto fisico e delle proprie capacità rispetto agli altri . Vi sono 5 modalità diverse di risposta: *mai, qualche volta, spesso, sempre/tutti i giorni, non valutabile* (quest'ultima risposta nei casi in cui la difficoltà sia legata a problemi non correlati alla malattia) a cui viene assegnato rispettivamente un punteggio compreso tra 0 (*mai*) e 3 (*sempre*). Lo score complessivo, calcolato mediante semplice somma algebrica, oscilla tra 0-30, mentre il punteggio di sotto-area può variare da 0 a 15. Il questionario viene fatto compilare a uno dei genitori del paziente ad ogni visita e al bambino/a stesso/a quando è maggiore di 7-8 anni, in grado di leggere e scrivere. Il PRQL è stato validato nel 2009 (28) secondo i criteri del filtro OMERACT per le misure di outcome in reumatologia in modo da essere un valido strumento per la valutazione della qualità di vita dei pazienti affetti da malattie reumatologiche croniche, sia nella ricerca che nella pratica clinica.

#### **14. VALUTAZIONE DELLO STATO DI BENESSERE GLOBALE (WELL-BEING):**

La Valutazione complessiva viene effettuata mediante una scala analogico-visiva (VAS) a 21 punti con valori tra 0 (= *sta molto bene*) a 10 (= *sta molto male*) con intervalli di 0.5 che valuta il benessere psicofisico del bambino al momento della visita. Anche in questo caso la scala è corredata di smiley per facilitarne la comprensione.

## **15. VALUTAZIONE DEL PASS (PARENT/PATIENT ACCETTABLE SYMPTOMS STATE):**

Il PASS è un concetto sviluppato originariamente negli studi reumatologici condotti su pazienti adulti. Lo Stato clinico “Accettabile” viene definito come il *“livello soglia di sintomi sotto il quale i pazienti si considerano in uno stato di benessere fisico e psichico soddisfacente”*.

In ambito pediatrico il PASS è uno strumento che ha lo scopo di valutare se i genitori e/o i bambini si considererebbero soddisfatti se la malattia rimanesse nello stato attuale, cioè quello al momento della visita, considerando tutte le modalità con cui la patologia si può manifestare. Rappresenta un indice di soddisfacimento rispetto all’outcome della malattia espresso da genitori o dal paziente stesso ad ogni visita (32).

Studi preliminari del JDMAR hanno mostrato ottimi risultati (29), la validazione completa dello strumento è tuttora in corso.

Un altro strumento in corso di validazione è il Juvenile Dermatomyositis Activity Index (JDMAI). Il JDMAI è uno strumento composto da: Valutazione globale del medico; Valutazione globale del paziente/genitore; Valutazione della forza muscolare e Valutazione di attività dei sintomi cutanei.

Sono state sviluppate diverse versioni di questo strumento utilizzando diversi metodi di valutazione per la componente muscolare (MMT8, CMAS, hMC) e cutanea (DAS cutaneo, VAS cuteanea) che hanno dimostrato una buona construct validity e responsiveness to change, ed eccellente discriminant validity (33). La valutazione prospettica delle diverse versioni del JDMAI è tuttora in corso.

## CAPITOLO 3

# METODI DI VALUTAZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE E DELLA MALATTIA

### 3.1 MMT8 e CMAS

I due principali strumenti utilizzati per lo studio della forza muscolare sono, come precedentemente accennato, il **Kendall Manual Muscle Testing 8 (MMT-8)** (34), un'analisi quantitativa della forza muscolare degli arti superiori ed inferiori e del collo ed il **Childhood Myositis Assesment Scale (CMAS)** (35) che valuta la resistenza allo sforzo dei diversi gruppi muscolari esplorando anche la muscolatura addominale. (Appendice).

Nel dettaglio MMT8 valuta la forza muscolare nei seguenti 8 distretti muscolari: flessori del collo, deltoide, bicipite brachiale, estensore del polso, quadricipite, gluteo mediale, gluteo massimo, dorsi flessore del piede. Il punteggio per ogni distretto si valuta da 0 a 10 dove 0 corrisponde all'assenza di contrazione muscolare, 1-2 movimento parziale o totale senza forza di gravità, 3 parziale movimento contro gravità, 4 se viene raggiunta la posizione test ma non si riesce a mantenere, 5 se viene raggiunta e mantenuta la posizione test senza pressione aggiunta, da 6 a 10 in base alla pressione applicata sul muscolo da lieve a forte.

Tuttavia l'MMT8 non valuta tutti i muscoli o tutti i gruppi muscolari interessati dalla malattia ed in particolare i muscoli addominali.

Il CMAS è una scala molto dettagliata che valuta la resistenza in 14 distretti: sollevamento del capo (punteggio da 0 a 5), sollevamento della gamba/toccare oggetti (punteggio da 0 a 2), sollevamento della gamba in estensione/durata (punteggio da 0 a 5), da supino a prono (punteggio da 0 a 3), muscolatura addominale (punteggio da 0 a 6), da supino a seduto (punteggio da 0 a 3),

sollevamento delle braccia/forza ( da 0 a 3), sollevamento delle braccia/durata (da 0 a 4), sedersi sul pavimento (da 0 a 3), tutte e quattro le manovre (da 0 a 4), alzarsi dal pavimento (da 0 a 4), alzarsi da una sedia (da 0 a 4), salire su un gradino (da 0 a 3), prendere un oggetto (da 0 a 3). Il punteggio totale varia quindi da 0 a 52.

Nonostante il CMAS sia più esauriente dell'MMT8, è anche molto più lungo e laborioso e, per questa ragione, in una clinica che potrebbe essere affollata o nel caso in cui non ci sia disponibilità dello specialista, la sua compilazione potrebbe essere problematica.

### **3.2 Myoact**

Il MyoACT è una versione semplificata del noto JDMAct che consiste in una scala analogico- visiva (VAS) a 10 punti. È costituita da 21 cerchietti con valori da 0 a 10 con intervalli di 0,5 e viene utilizzata dall'esaminatore per esprimere il grado di attività della malattia nei suddetti distretti: cutaneo (rash, papule di Gottron's, cambiamento dei capillari periunguali), muscolare (miositi, mialgia), articolare (artrite, artralgia), gastrointestinale (disfagia, crisi addominale, ulcerazioni gastrointestinali), polmonare (disfonia, dispnea, pneumotorace, pneumomediastino), cardiaco (miocarditi, pericarditi, aritmia , tachicardia sinusale) ai quali si aggiunge una valutazione della malattia costituzionale (febbre, perdita di peso, astenia, linfadenopatia) e una valutazione globale data dalla somma ideale di tutti questi distretti. Con il punteggio di 0 si indica la mancanza di attività, con 10 massima attività.

Il JDMAct presenta degli evidenti svantaggi: è lungo e ripete alcune valutazioni già presenti nel DAS.

### **3.3 DAS (Disease Activity Score)**

Il DAS valuta lo stato di attività di malattia con un punteggio da 0 a 20 (36) È diviso nelle seguenti parti:

1. Valutazione dello stato di malattia (normale, intermedia, moderata, severa) con punteggio da 0 a 3.
2. Valutazione della debolezza nei muscoli flessori del collo, addominali, muscolatura prossimale alta e bassa, segno di Gower's, anormalità dell'andatura,

difficoltà nella deglutizione, voce nasale. L'esaminatore assegna un punto per ogni distretto (punteggio da 0 a 8).

3. Tipo di coinvolgimento cutaneo (assente o risolto, atrofia, eritema intermedio, eritema moderato, eritema severo) con valori da 0 a 4.

4. Distribuzione dell'interessamento cutaneo (nessuna, focale, diffuso, generalizzato) con punteggio da 0 a 3.

5. Vasculite: se assente punteggio pari a zero se presente una o più tra eritema, dilatazione dei vasi e trombosi della rima palpebrale, eritema della piega ungueale, telangectasia del letto ungueale, dilatazione del palato o altro punteggio pari a 1.

6. Papule di Gottron's (assenti, intermedie, moderate e severe) con range tra 0 e 1.

### **3.4 sMDI (Simplified Myositis Damage Index)**

L'sMDI valuta la presenza del danno in uno o più distretti interessati dalla malattia quantificandolo con un punteggio da 0 a 30 dato dalla somma algebrica delle varie componenti (MDI total score). Per ogni componente presente viene assegnato un punto, assente corrisponde invece a 0 punti (37).

È diviso nelle seguenti parti:

1. Danno Muscolare: atrofia, astenia e disfunzione muscolare.
2. Danno Scheletrico: contratture delle articolazioni, osteoporosi con fratture o collasso vertebrale, necrosi avascolare, artropatia deformante.
3. Danno Cutaneo: calcinosi, alopecia, cicatrizzazione cutanea o atrofia, poichiloderma, lipodistrofia
4. Danno Gastrointestinale: disfagia, dismotilità gastrointestinale, infarto o resezione intestinale o di altri organi dell'apparato gastrointestinale.
5. Danno Polmonare: disfonia, peggioramento della funzionalità polmonare, fibrosi polmonare, ipertensione polmonare.
6. Danno Cardiovascolare: ipertensione con necessità di trattamento superiore a sei mesi, disunzione ventricolare e/o cardiomiopatia.
7. Danno Vascolare periferico: perdita tissutale, perdita o resezione digitale o di un arto, trombosi venosa o arteriosa con rigonfiamento, ulcerazione o stasi venosa.

8. Danno Endocrino: ritardo di crescita, ritardo nello sviluppo di caratteri sessuali secondari, mestruazioni irregolari, irsutismo o ipertricosi, amenorrea prima o secondaria, diabete.
9. Danno Oculare: cataratta, perdita di visione non dovuta a cataratta.
10. Infezione: infezione cronica, multiple infezioni.
11. Malignità: qualsiasi forma di cancro.

## **CAPITOLO 4**

### **SCOPO DEL LAVORO**

Gli scopi del mio dottorato sono stati i seguenti:

1. Sviluppare e validare un nuovo strumento per la valutazione quantitativa della forza muscolare di malattia quale: Ibrido MMT8/CMAS (hMC) su un ampio campione di pazienti.
2. Comparare l'approccio terapeutico e l'evoluzione di malattia nei primi due anni di malattia in pazienti affetti da dermatomiosite giovanile seguiti presso i centri di Reumatologia Pediatrica dell'Istituto G.Gaslini, Genova, Italia ed Great Ormond Street Hospital, Londra, Regno Unito.
3. Valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia con Mofetile Micofenolato nei pazienti seguiti e trattati presso i centri di Reumatologia Pediatrica G. Gaslini, Genova, Italia ed i 16 centri di Reumatologia Pediatrica inglesi aderenti al Juvenile Dermatomyositis Research Group (JDRG).

# CAPITOLO 5

## PAZIENTI E METODI

### 6.1 PRIMO STUDIO

Il primo studio è consistito nello sviluppo e validazione di un nuovo strumento per la valutazione della forza muscolare in bambini affetti da DMG: l'ibrido MMT8/CMAS (hMC). (Appendice)

Tale strumento consiste nell'unione del pre-esistente MMT8, più la valutazione dei seguenti parametri selezionati dal CMAS:

1. Muscolatura addominale: il paziente deve porre le mani sulle cosce, poi le mani incrociate al petto ed infine le mani dietro la testa dapprima controbilanciando e poi senza controbilanciare. Se il paziente non riesce ad eseguire una di queste azioni viene definito come incapace e non gli viene assegnato nessun punto, se invece il paziente è in grado di farlo è definito capace e gli viene assegnato 1 punto, con un massimo di 6 punti (range 0-6).
2. Segno di Gowers (passare dalla posizione seduta sul pavimento alla posizione ortostatica): al paziente incapace ad alzarsi è assegnato un punteggio pari a 0; al paziente che presenta molta difficoltà e ha bisogno del supporto di una sedia viene assegnato un punteggio pari a 2; al paziente con moderata difficoltà, che non necessita di una sedia ma ha bisogno di appoggiare una mano od entrambe sulle cosce/ginocchia o sul pavimento, un punteggio pari a 4; al paziente che presenta lieve difficoltà, per esempio durante l'ascensione, ma senza bisogno di appoggiare le mani sulle cosce/ginocchia o sul pavimento, un punteggio pari a 6; ed infine un punteggio di 9 al paziente che non presenta nessuna difficoltà (range 0-9).
3. Sollevamento del capo: l'esaminatore assegna 0 punti al paziente incapace di sollevare il capo, se invece il paziente è in grado di mantenere questa posizione riceverà 1 punto se la durata totale del sollevamento del capo è di

1-9 secondi, 2 punti se di 10-29 secondi, 3 punti se di 30-59 secondi, 4 punti se di 60-119 secondi, 5 punti se la durata è maggiore di due minuti. (range 0-5) Viene anche chiesto di specificare il numero dei secondi.

L'hMC ha un valore da 0 a 100, dove 100 significa piena/normale forza muscolare.

### **5.1.1 Selezione dei Pazienti**

- a) Lo studio di validazione del' hMC è stato eseguito utilizzando tre diversi gruppi di pazienti i cui dettagli sono esposti in seguito:

Il primo gruppo di pazienti utilizzato è stato quello organizzato dalla *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO) in associazione con *American College of Rheumatology e European League against Rheumatism* con lo scopo di definire i criteri di valutazione di risposta alla terapia in pazienti con dermatomiosite pubblicato nel 2008 (38). Tale gruppo di pazienti (denominato database di Printo) è composto da 275 pazienti con diagnosi possibile o probabile di Dermatomiostite giovanile esordita prima dei 18 anni di età provenienti da 36 paesi nel mondo. Tali pazienti sono stati in fase di malattia attiva da Giugno 2001 a Marzo 2004, intendendo per malattia attiva che necessitassero di iniziare o aumentare la terapia steroidea, di avviare una terapia immunosoppressiva o di ricevere una nuova terapia. Tali pazienti sono stati poi rivalutati dopo 6 mesi dalla visita basale.

Il secondo gruppo di pazienti è stato formato per lo studio retrospettivo multicentrico eseguito nel 2010 per valutare evoluzione e prognosi dei pazienti con DMG (denominato database Outcome). Tale database è composto da 322 pazienti con diagnosi di Dermatomiostite giovanile secondo i criteri di Bohan and Peter esordita prima dei 18 anni di età e con durata di malattia di almeno 24 mesi provenienti da Argentina, Brasile, Italia, Messico e UK. Tali pazienti sono stati arruolati da Gennaio 1980 a Dicembre 2004 (23).

Infine il terzo gruppo di pazienti è stato costituito nel 2012 in occasione dell'inizio dello sviluppo di un nuovo questionario per la valutazione dei pazienti affetti fa DMG, il Juvenile Dermatomyositis Multidimensional Assessment Report (JDMAR).

Tale database (denominato database JDMAR) è composto da 213 pazienti con diagnosi possibile o probabile di Dermatomiosite giovanile esordita prima dei 18 anni di età provenienti da 14 paesi nel mondo (vedi pag. 42 Centri Partecipanti). I dati retrospettivi sono stati raccolti dal Dicembre 2001 a Marzo 2012, da allora sono stati raccolti i dati prospetticamente fino al Gennaio 2015 (34).

## **5.2 SECONDO STUDIO**

Anche il secondo studio è stato il risultato di una collaborazione internazionale, in questo caso fra l'Ospedale IRCCS G.Gaslini di Genova (IGG) e il Great Ormond Street Hospital (GOSH) di Londra, in Inghilterra. I pazienti inclusi sono stati diagnosticati con dermatomiosite giovanile secondo i criteri di Bohan e Peter (18-19) fra Gennaio 2000 e Dicembre 2015, con meno di 18 anni all'esordio di malattia, con almeno sei mesi di follow-up e che avessero iniziato il follow-up presso il centro di riferimento entro 6 mesi dall'esordio di malattia. I dati sono stati raccolti al momento della prima visita presso IGG o GOSH, quindi ogni 3 mesi fino a 24 mesi, con lo scopo di valutare le caratteristiche cliniche e la terapia eseguita nei primi due anni di malattia. I pazienti con altre forme di miositi infiammatorie idiopatiche dell'infanzia o forme "overlap" ad esempio scleroderma o lupus-like, sono stati esclusi da questo studio.

## **5.3 TERZO STUDIO**

Nel terzo studio sono stati arruolati i pazienti seguiti presso IGG di Genova, e arruolati nel Juvenile Dermatatomyositis Research Group (JDRG) che comprende 16 centri di reumatologia pediatrica in Inghilterra (Aberdeen, Glasgow, Manchester, Liverpool, Newcastle, Bredford, Leeds, Sheffield, Nottingham, Bristol, Norwich, Birmingham, Oxford, Southend, GOSH (London), Evelina (London)), con diagnosi di miosite infiammatoria idiopatica dell'infanzia posta da Gennaio 2000 ad Aprile 2018, in terapia con Mofetile Micofenolato (MMF) con almeno 3 mesi di follow up, fino all'ultimo controllo clinico.

## 5.4 VARIABILI ANALIZZATE NEI 3 STUDI

Le variabili analizzate sono state le seguenti:

*Raccolta dati Retrospettivi*, (completata mediante l'utilizzo della cartella clinica del paziente) riguardanti:

- Data della diagnosi e manifestazioni cliniche all'esordio che hanno condotto alla diagnosi (inclusa esecuzione o meno di biopsia muscolare, Risonanza magnetica o Elettromiografia)
- Interessamento d'organo durante il decorso della malattia ed eventuali complicanze
- Terapie intraprese dall'esordio al momento della visita

Per ciascun paziente, per ciascuna visita, qualora disponibile come dato retrospettivo o trasversale sono stati registrati:

### **A. Valutazioni effettuate dal Medico:**

- I. Valutazione della forza e della resistenza muscolare effettuate tramite l'utilizzo di strumenti standardizzati quali rispettivamente il *Kendall MMT*, *Manual Muscle Testing (MMT)-8*, il *Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS)*.
- II. Valutazione dell'attività globale di malattia mediante utilizzo del *JDM Disease Activity Score (DAS)* e del *JDM-ACT*.  
Il JDM-ACT basato su un sistema a VAS scala analogico-visiva composta da 21 cerchietti numerate da 0 a 10, separate da intervalli di 0,5, sviluppata e strutturata con lo stesso formato proposto per l'artrite idiopatica giovanile (39).
- III. Valutazione del Danno Cumulativo tramite l'uso del "*Simplified Myositis Damage Index (sMDI)*".
- IV. Valutazione trasversale o retrospettiva di:
  - a. Stato clinico attuale (Remissione - Malattia persistentemente attiva - Ricaduta), dell'eventuale livello di gravità della malattia attiva (Minima - Moderata - Severa), e dell'andamento clinico rispetto alla visita precedente presso lo stesso centro (non valutabile in caso di prima visita).
  - b. Terapia in atto (farmaci e relativi dosaggi).
  - c. Parametri biometrici: Peso, altezza, superficie corporea.

- d. Registrazione dei risultati degli esami ematici, se eseguiti per il regolare monitoraggio, registrando valori ematici e di riferimento per ciascun laboratorio di Creatinasi (CK), latticodeidrogenasi (LDH), alanina aminotransferasi (ALT), aspartato amino transferasi (AST), velocità di eritrosedimentazione (VES).

### **B. Valutazioni effettuate dal Genitore e dal Paziente (“Parent-child centered measures”)**

- I. La consegna del questionario JDMAR veniva effettuata prima della visita, durante le fasi di accoglienza.
- II. Una copia del CHAQ \_ *Childhood-Health Assessment Questionnaire* è stata consegnata al genitore da compilare prima o dopo il questionario JDMAR (in ordine casuale) (40).

### **D. Approvazione del Comitato Etico Locale**

In ogni Centro partecipante è stato richiesto di ottenere, prima dell’inizio del progetto, l’approvazione del Comitato Etico Locale, in base alla normativa vigente nel Paese.

I genitori o tutori e i bambini stessi, qualora richiesto dal comitato etico, sono stati invitati a esprimere un consenso informato scritto alla partecipazione allo studio. Una specifica domanda riguardo al Consenso alla partecipazione e all’utilizzo dei dati è già stata inserita nel questionario JDMAR, nell’ultima pagina, con un campo libero per la firma. Salvo diversa richiesta del comitato Etico locale, il contrassegno di questa casella “I Authorise” può essere utilizzato quale Consenso alla partecipazione.

Al momento dell’inserimento dei dati ogni paziente è stato identificato mediante un codice alfanumerico derivato dai vari dati anagrafici forniti per cui ad ogni singolo paziente corrispondere un singolo codice/numero.

In caso di diversa richiesta da parte del Comitato Etico Locale è previsto che i dati possano direttamente essere raccolti dal centro partecipante in forma anonima, indicando le sole iniziali di nome e cognome.

## **Centri Partecipanti al primo studio:**

### **1. Argentina**

- a. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Servicio de Inmunología / Reumatología, Buenos Aires

### **2. Brazil:**

- a. Hospital das Clínicas da UFPR ,Centro de estudos em terapias inovadoras , Curitiba
- b. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Puericultura e Pediatría Martagao Gesteira ,Rio de Janeiro
- c. Hospital Universitario Pedro Ernesto, Nucleo de Estudos da Saúde do Adolescente , Rio de Janeiro
- d. Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP Departamento de Pediatría - Botucatu

### **3. Croatia**

- a. University Hospital Centre Zagreb, University School of Medicine , Division of Rheumatology and Immunology, Zagreb

### **4. Czech republic**

- a. Charles University in Prague and General University Hospital , Department of Pediatrics and Adolescent Medicine , Praha

### **5. France**

- a. CHU Le Kremlin Bicetre APHP, University of Paris Sud, Centre de reference national des maladies auto-inflammatoires, rhumatologie pediatrique , Le kremlin Bicetre (Paris)

### **6. Greece**

- a. Aristotle University of Thessaloniki - Ippokration General Hospital, Dpt. Of Pediatrics, Thessaloniki

### **7. India**

- a. Manipal Hospital Pediatrics , Bangalore

### **8. Italy**

- a. IRCCS Giannina Gaslini, , University of Genoa, Department of Pediatrics, Pediatría II- Reumatologia, Genova

### **9. Mexico**

a. Hospital General de Mexico, Servicio de Reumatologia, Mexico City

**10. Netherlands**

a. Wilhelmina Kinderziekenhuis, Department of Pediatric Immunology and Rheumatology, Lundlaan, Utrecht

**11. Spain**

a. Hospital Universitario 12 de Octubre, Unidad de Reumatología Pediátrica, Madrid

b. Hospital Sant Joan de Deu, Universitat de Barcelona, Unidad de Reumatologia Pediatrica, Esplugues (Barcelona)

**12. United Kingdom**

a. Great Ormond Street Hospital for Children, Center of Paediatric and Adolescent Rheumatology, London.

**13. Serbia**

a. University Clinic Center , Clinic of Pediatrics, Ped Rheumatol Dept, Nis

**14. Turkey**

a. Hacettepe University Children's Hospital , Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology , Ankara

b. Dokuz Eylul University Medical Faculty, Division of Pediatric Rheumatology-Immunology, Izmir.

## 5.5 Metodi Statistici

### 5.5.1 PRIMO STUDIO

Per lo studio di validazione dell'hMC, abbiamo utilizzato i seguenti metodi:

- **Feasibility**: la facilità e la brevità del calcolo degli score ha portato a ritenere superflua la misurazione della *feasibility*.

- **Truth**: valutazione della validità mediante costrutto (“Construct validity”). E' stato utilizzato quale indicatore di *construct validity*, il coefficiente di correlazione per Ranghi di Spearman ( $r_S$ ) del punteggio di hMC e MMT ridotto rispetto ai valori delle principali variabili cliniche e di laboratorio. Per l'interpretazione del coefficiente di correlazione un valore di  $r_S > 0,7$  è stato considerato elevato ed un valore di  $r_S$  compreso tra 0,4 e 0,7 è stato considerato moderato. Un valore di  $r_S < 0,4$  è stato considerato scarso.

- **Valutazione della validità convergente** (“*Convergent validity*”): per confrontare hMC e MMT ridotto sono stati utilizzati gli strumenti già validati; il coefficiente di correlazione per Ranghi di Spearman ( $r_S$ ) è stato utilizzato quale indicatore statistico.

- **Discrimination**: L'affidabilità (*reliability*) dello strumento è stata indagata attraverso l'analisi della consistenza interna (*Internal consistency*) dei punteggi compositi è stata valutata mediante il coefficiente *alfa di Cronbach* (41). Il coefficiente esprime il grado di coerenza (consistenza interna) dei vari item nella misurazione del costrutto che si vuole indagare. Un valore di  $\alpha > 0,90$  viene considerato eccellente, un valore di  $\alpha$  compreso tra 0,80-0,90 è considerato molto buono, un valore tra 0,70-0,80 è considerato rispettabile, un valore tra 0,65-0,70 è considerato accettabile, un valore tra 0,60-0,65 è considerato non desiderabile ed infine un valore  $< 0,60$  è considerato inaccettabile (42).

- **La capacità di rispondere al cambiamento (“Responsiveness to change”)** è stata valutata mediante l’indicatore “Standardized Response Mean” (SRM) calcolato come spiegato in seguito: (43, 44):

Viene calcolata la differenza fra i valori di hMC, MMT, CMAS e DAS alla seconda valutazione e i valori osservati alla visita basale. Su queste differenze viene quindi calcolata la media che viene poi espressa in valore assoluto e divisa per la deviazione standard (DS) calcolata sulle stesse differenze. Tale valore esprime la capacità dello strumento di cogliere il cambiamento nel tempo. Ovviamente nei pazienti in cui si è avuto un miglioramento o viceversa un peggioramento, ci si aspetta di avere un valore di SRM più elevato rispetto ai pazienti stazionari ove, non essendosi verificato alcun cambiamento, ci si aspetta un valore di SRM vicino a zero. L’SRM indica una buona sensibilità al cambiamento quando assume valori  $\geq 0.80$ ; moderata per valori  $\geq 0.50$ , povera  $\geq 0.20$  e assente per valori  $< 0.20$  (44). L’SRM è stato calcolato su tre campioni di pazienti, il primo composto dai pazienti considerati migliorati secondo il medico (45 pazienti) e il secondo composto da pazienti considerati stabili, (47 pazienti), ed infine il terzo campione di pazienti considerati peggiorati (10 pazienti).

- **Valutazione della capacità discriminante dello strumento (“Discriminant ability”)**: La capacità discriminante dello strumento è stata valutata mediante l’Analisi della Varianza non parametrica (test di Kruskal-Wallis).

- **Mediana**: in statistica descrittiva, data una distribuzione X di un carattere quantitativo oppure qualitativo ordinabile (ovvero le cui modalità possano essere ordinate in base a qualche criterio), si definisce la mediana come il valore/modalità (o l’insieme di valori/modalità) assunto dalle unità statistiche che si trovano nel mezzo della distribuzione. La mediana bipartisce la distribuzione in due sotto-distribuzioni: la prima a sinistra della mediana (costituita dalla metà delle unità la cui modalità è minore o uguale alla mediana) e la seconda a destra della mediana (costituita dalla metà delle unità la cui modalità è maggiore o uguale alla Mediana). Si può affermare che la mediana è il valore/modalità per il quale la frequenza

cumulata vale 0,5, cioè il secondo quartile, ossia il 50° percentile. La mediana in questo caso è calcolata nel *range dell'interquartile* (IQR) ovvero tutti quei valori compresi tra il 25 percentile ed il 75 percentile.

- *Test U di Mann-Whitney*: E' uno dei più potenti test non parametrici per verificare, in presenza di valori ordinali provenienti da una distribuzione continua, se due campioni statistici provengono dalla stessa popolazione (45).

### **5.5.2 SECONDO STUDIO**

Le variabili con distribuzione normale sono riportate come medie; le variabili con distribuzione non normale come mediane e proporzioni per riassumere variabili dicotomiche. La comparazione dei risultati degli strumenti di valutazione dei pazienti di IGG e GOSH è stata eseguita utilizzando il Test U di Mann-Whitney nel caso di variabili continue e il test Chi2 oppure il test di Fisher esatto quando appropriato per variabili categoriche. Valori di  $P < 0.05$  sono stati considerati significativi. Il programma di statistica utilizzato sono stati Statistica (StatSoft, Tulsa, OK) e Stata, release 7 (StataCorp, College Station, TX).

### **5.5.3 TERZO STUDIO**

Le variabili con distribuzione normale sono riportate come medie; le variabili con distribuzione non normale come mediane e proporzioni per riassumere variabili dicotomiche. Il test di Kruskal-Wallis è stato usato per analizzare il cambiamento nel tempo dei risultati degli strumenti di valutazione, la dose di corticosteroidi, altezza e peso. Il test di Chi2 oppure il test di Fisher esatto, come appropriato, sono stati usati per analizzare dati categorici.  $P < 0.05$  sono state considerate significative. Valori di  $P < 0.05$  sono stati considerati significativi. Il programma di statistica utilizzato è stato GraphPad Prism version 5.01.

# CAPITOLO 6

## RISULTATI

### • 6.1 RISULTATI PRIMO STUDIO

Nello studio di validazione dell'hMC abbiamo analizzato i dati raccolti nei seguenti database:

- I. Studio PRINTO composto da 294 pazienti, di cui 275 con 2 visite consecutive.
- II. Studio Outcome composto da 322 pazienti
- III. Studio JDMAR composto da 213 pazienti

Le caratteristiche demografiche dei singoli gruppi sono riassunte nella **Tabella 6.1.1**, le valutazioni del medico nella **Tabella 6.1.2**, e le valutazioni dei pazienti/genitori nella **Tabella 6.1.3**.

**Tabella 6.1.1:** Caratteristiche demografiche e parametri biochimici del campione Studio PRINTO di 294 pazienti, Studio Outcome 322 pazienti e Studio JDMAR 209 pazienti.

	Studio PRINTO N=275	Studio Outcome N=322	Studio JDMAR N=213
Sesso (Femmine)	156 (59.8%)	217 (67%)	128 (62.1%)
Età all'esordio	7.4 (4.4-10.5)§	6.4 (4.1-9.3)§	6.1 (3.9-8.9)§
Durata di malattia*	0.6 (0.-2.1)§	6.2 (3.9-11.0)§	0.6 (0.2-2.3)§
CK	255 (78-1433)§	87 (63-132)§	142(80-699) §
LDH	241 (168-409)§	367 (287-477)§	782 (465-1030)§
AST	62 (31-135)§		34 (20-75)§
ALT	38 (18-81)§		32 (21-783)§
ESR			14 (7-26) §

§IQR: intervallo interquartile. \*Durata di malattia in anni

**Tabella 6.1.2:** Valutazioni effettuate dal medico sui pazienti del campione Studio PRINTO di 294 pazienti, Studio Outcome 322 pazienti e Studio JDMAR 209 pazienti.

	Studio PRINTO N=275	Studio Outcome N=322	Studio JDMAR N=213
CMAS	27 (14-37)§	51 (47-52)§	47 (34-52)§
MMT-8	48 (32-61)§	80 (77-80)§	76(62-79)§
hMC		99 (93-100)§	90 (71-99)§
DAS	12 (10-15)§	1 (0-5)§	5 (1-9)§
MDI		12 (11-14) §	1 (0-2)§
Cutaneous VAS			1 (0-5)§
Muscle VAS	5.2 (3.1-7.4)§	0 (0-0,5) §	1 (0-4)§
Extra VAS			0 (0-2)§
Global VAS		0 (0-1)§	4 (1-7)§
MYOACT Total			5 (0-17)§

§IQR: intervallo interquartile. \*Durata di malattia in anni

**Tabella 6.1.3:** Valutazioni effettuate dai genitori dei pazienti del campione Studio JDMAR 209 pazienti. §IQR: intervallo interquartile. \*Durata di malattia in anni

	Studio JDMAR
MyoFun Lower Limbs	0 (0-2)§
MyoFun Trunk	0(0-4)§
MyoFun Upper Limbs	1 (0-3)§
MyoFunTot	2 (0-9)§
VAS Pain	1 (0-4)§
VAS fatigue	2 (0-4)§
VAS Disease Activity	3 (0-5)§
PRQL physical	2 (0-6)§
PRQL psychological	2 (0-5)§
PRQL Total	5 (1-10)§

## 6.1.a Database JDMAR –Construct e discriminant Validity

Per poter dimostrare la *construct validity* di hMC abbiamo studiato la correlazione di tali strumenti con i principali strumenti di valutazione attualmente in uso per il follow up dei pazienti con DMG (DAS, Muscle e Global VAS, MDI, Myofun), gli indici ematici (CK, LDH) e le valutazioni dei genitori riguardanti il dolore (Parent VAS pain), la fatica (Parent VAS fatigue), il giudizio sull'attività di malattia (VAS disease activity), lo stato funzionale (PRQL physical), lo stato emotivo (PRQL psychological) e il generale benessere (VAS well being) del proprio figlio. In particolare abbiamo dapprima studiato la correlazione di MMT8, CMAS e hMC con i parametri di cui sopra (**Tabella 6.1.4**)

E' stata inoltre studiata la correlazione fra il cambiamento di hMC, MMT8 e CMAS e tutte le precedenti variabili in 2 visite consecutive. (**Tabella 6.1.5**).

La numerosità di ogni campione ed il coefficiente di correlazione espresso in rosso se significativo ( $p < 0.05$ ) di ogni correlazione esaminata sono rappresentati per esteso nelle **Tabelle 6.1.6, 6.1.7, 6.1.8**.

**Tabella 6.1.4** hMC. Correlazione per ranghi Spearman. **database JDMAR**. P significative P < 0.05 in rosso.

	DAS TOTALE	Muscle VAS	Global VAS	MDI	CK	ESR	Myofun Total	Parents VAS pain	Parents VAS fatigue	VAS Disease Activity	PRQL Physical	PRQL Psychological	PRQL Total	VAS well being
MMT	-0,72	-0,80	-0,70	-0,30	-0,26	-0,33	-0,61	-0,40	-0,32	-0,53	-0,56	-0,32	-0,49	-0,47
CMAS	-0,68	-0,82	-0,74	-0,17	-0,27	-0,42	-0,56	-0,40	-0,26	-0,47	-0,58	-0,29	-0,48	-0,45
hMC	-0,74	-0,83	-0,74	-0,26	-0,29	-0,36	-0,60	-0,42	-0,33	-0,54	-0,59	-0,28	-0,48	-0,50

**Tabella 6.1.5** Change hMC. Correlazione per ranghi Spearman. Correlazione per ranghi Spearman. **database JDMAR**. P significative P < 0.05 in rosso.

	DAS TOTALE	Muscolar VAS	Global VAS	MDI	CK	ESR	Myofun Total	Parent VAS pain	Parent VAS fatigue	VAS Disease Activity	PRQL Physical	PRQL Psychological	PRQL Total	VAS well being
MMT	-0,53	-0,53	-0,38	-0,18	-0,27	-0,27	-0,55	-0,29	-0,33	-0,25	-0,28	-0,28	-0,34	-0,26
CMAS	-0,48	-0,49	-0,51	-0,07	-0,36	-0,15	-0,43	-0,15	-0,17	-0,05	-0,23	-0,05	-0,18	-0,14
hMC	-0,60	-0,60	-0,49	-0,16	-0,28	-0,21	-0,56	-0,31	-0,32	-0,26	-0,31	-0,18	-0,32	-0,29

**Tabelle 6.1.6** Dettaglio Change MMT-8. Correlazione per ranghi Spearman, **Database JDMAR** p significative p<0.05 in rosso

	Validi	Spearman	t(N-2)	p-value
MMT & DAS TOTALE	83	-0,528466	-5,60242	0,000000
MMT & Muscle VAS	89	-0,526567	-5,77731	0,000000
MMT & Global VAS	87	-0,384785	-3,84346	0,000233
MMT & MDI	84	-0,178770	-1,64533	0,103729
MMT & CK	78	-0,272819	-2,47217	0,015666
MMT & ESR	71	-0,272280	-2,35054	0,021611
MMT & Myofun Total	120	-0,550196	-7,15736	0,000000
MMT & VAS pain	120	-0,289510	-3,28559	0,001340
MMT & VAS fatigue	84	-0,334922	-3,21875	0,001845
MMT & Disease Activity VAS	104	-0,246913	-2,57338	0,011509
MMT & PRQL Physical	114	-0,282483	-3,11644	0,002326
MMT & PRQL PSycological	113	-0,276429	-3,03045	0,003039
MMT & PRQL Total	113	-0,337556	-3,77813	0,000256
MMT & VAS Well Being	117	-0,261434	-2,90458	0,004411

**Tabelle 6.2.7** Dettaglio Change CMAS. Correlazione per ranghi Spearman, Database JDMAR p significative p<0.05

	Validi	Spearman	t(N-2)	p-value
CMAS & Muscle VAS	78	-0,493659	-4,94865	0,000004
CMAS & Global VAS	76	-0,510629	-5,10885	0,000002
CMAS & MDI	75	-0,073983	-0,63385	0,528159
CMAS & CK	64	-0,357668	-3,01578	0,003713
CMAS & ESR	60	-0,147334	-1,13444	0,261276
CMAS & Myofun Total	93	-0,430246	-4,54662	0,000017
CMAS & VAS pain	92	-0,147304	-1,41286	0,161145
CMAS & VAS fatigue	79	-0,166854	-1,48495	0,141639
CMAS & VAS Disease	86	-0,050447	-0,46295	0,644601
CMAS & PRQL Physical	90	-0,225185	-2,16811	0,032850
CMAS & PRQL Psychological	89	-0,045158	-0,42163	0,674333
CMAS & PRQL Total	89	-0,184703	-1,75295	0,083133
CMAS & VAS Well Being	87	-0,141774	-1,32043	0,190235

**Tabelle 6.1.8** Dettaglio Change hMC. Correlazione per ranghi Spearman, Database JDMAR p significative p<0.05

	Validi	Spearman	t(N-2)	p-value
hMC & DAS TOTALE	79	-0,602741	-6,62839	0,000000
hMC & Muscle VAS	85	-0,603960	-6,90369	0,000000
hMC & Global VAS	83	-0,491362	-5,07748	0,000002
hMC & MDI	80	-0,162053	-1,45038	0,150961
hMC & CK	68	-0,280299	-2,37226	0,020603
hMC & ESR	62	-0,208646	-1,65254	0,103649
hMC & Myofun Total	105	-0,561611	-6,88871	0,000000
hMC & VAS pain	102	-0,314292	-3,31069	0,001295
hMC & VAS fatigue	79	-0,321402	-2,97831	0,003875
hMC & Disease Activity VAS	96	-0,256983	-2,57812	0,011487
hMC & PRQL Physical	101	-0,311387	-3,26036	0,001526
hMC & PRQL Psychological	100	-0,176371	-1,77379	0,079203
PRQL Total	100	-0,318666	-3,32814	0,001232
hMC & VAS Well Being	98	-0,287204	-2,93778	0,004139

La *discriminant validity* eseguita sul database JDMAR di CMAS, hMC, MMT-8, è stata valutata mediante il test ANOVA per ranghi Kruskal Wallis.

La variazione tra due visite successive del **CMAS** si è dimostrata in grado di discriminare fra pazienti ritenuti molto migliorati, lievemente migliorati, stabili, lievemente peggiorati o molto peggiorati secondo il medico ( $p = 0.0037$ ), ma non secondo il genitore ( $p = 0.1273$ ).

La variazione tra due visite successive dell'**hMC** si è dimostrata in grado di discriminare fra pazienti ritenuti molto migliorati, lievemente migliorati, stabili, lievemente peggiorati o molto peggiorati secondo il medico ( $p = 0.0019$ ) e anche secondo il genitore ( $p = 0.0274$ ).

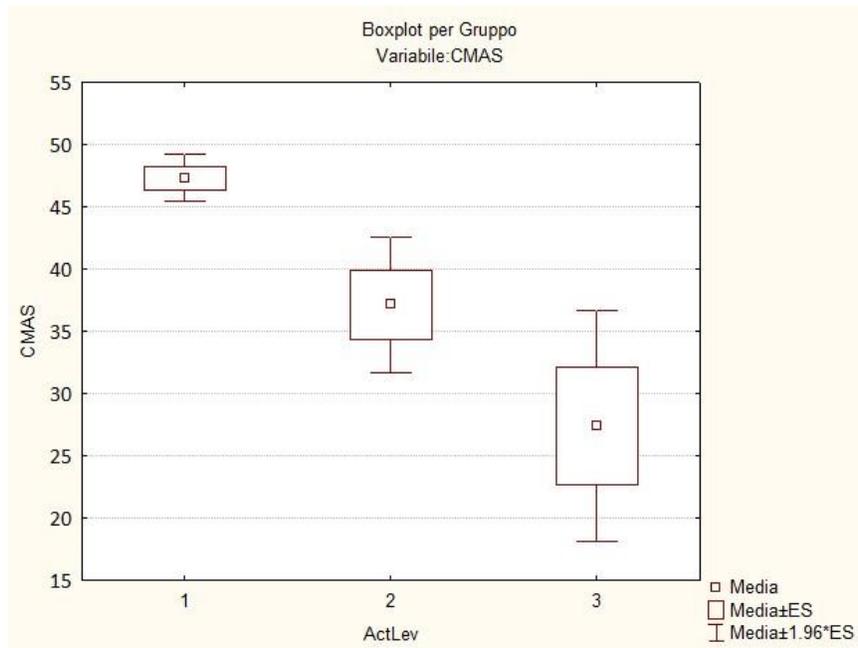
-La variazione tra due visite successive dell'**MMT8** si è dimostrata in grado di discriminare fra pazienti ritenuti molto migliorati, lievemente migliorati, stabili, lievemente peggiorati o molto peggiorati secondo il medico ( $p = 0.004$ ) e anche secondo il genitore ( $p = 0.0339$ ).

Il **CMAS**, l'**MMT-8** e l'**hMC** si sono dimostrati in grado di discriminare tra pazienti giudicati in remissione, attività persistente di malattia e ricaduta secondo il giudizio sia del medico ( $p < 0.01$ ) che del genitore ( $p < 0.01$ ).

Inoltre il **CMAS**, l'**MMT8** e l'**hMC** sono anche in grado di discriminare un'attività elevata, moderata e bassa attività di malattia, secondo il giudizio del medico ( $p < 0.01$ ). I risultati sono mostrati in **Figura 1, 2, 3**.

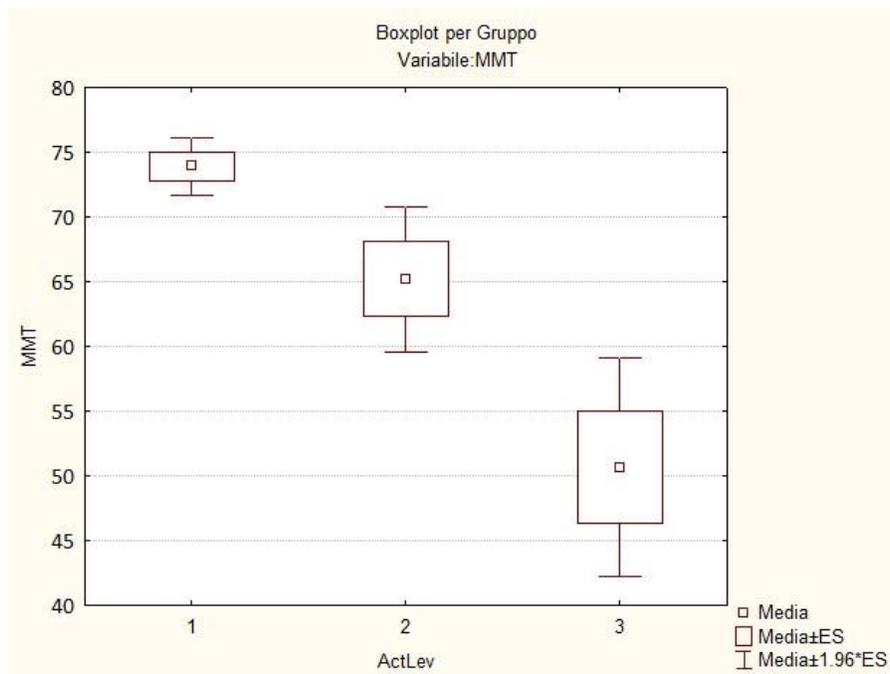
La *discriminat validity* eseguita mediante il Test U di Mann-Whitney, ha mostrato che il punteggio di CMAS, hMC e MMT-8, distingue in modo significativo i pazienti soddisfatti dai pazienti non soddisfatti del proprio stato di malattia secondo i genitori (PASS) ( $p < 0.01$ ). I risultati sono mostrati in **Figura 4 e 5**.

**Figura 1.** Box and whisker plot di CMAS e livello di attività di malattia.



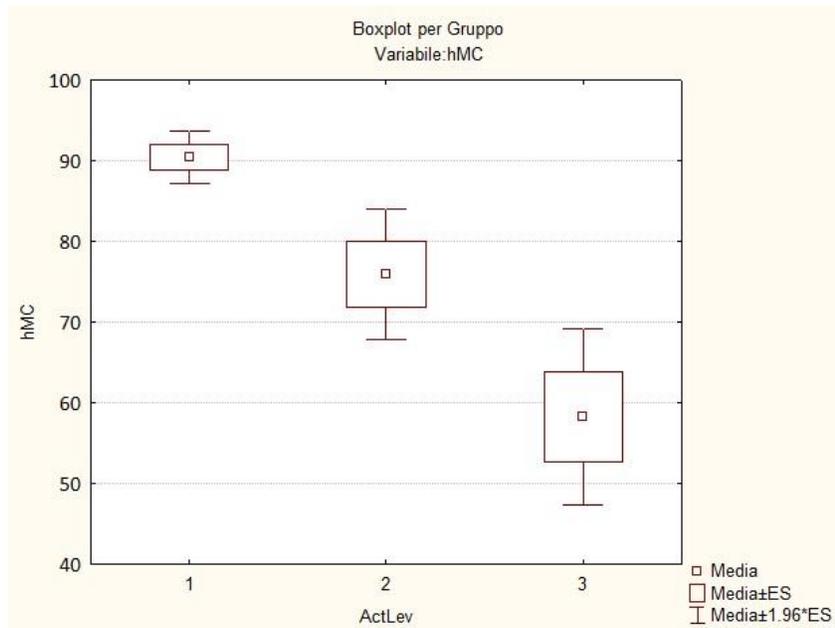
1= bassa attività; 2= moderata attività; 3= elevata attività

**Figura 2.** Box and whisker plot di MMT8 e livello di attività di malattia



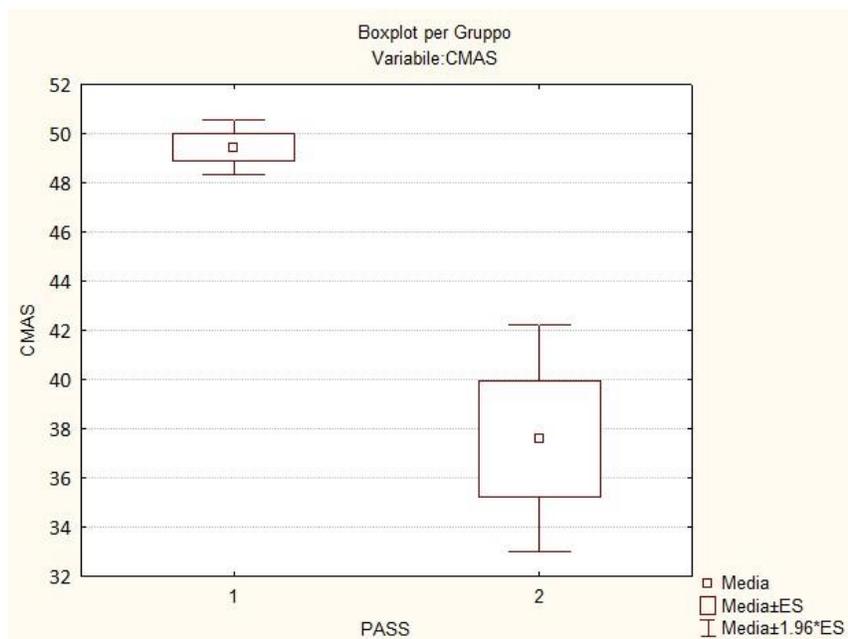
1= bassa attività; 2= moderata attività; 3= elevata attività

**Figura 3.** Box and whisker plot di hMC e livello di attività di malattia



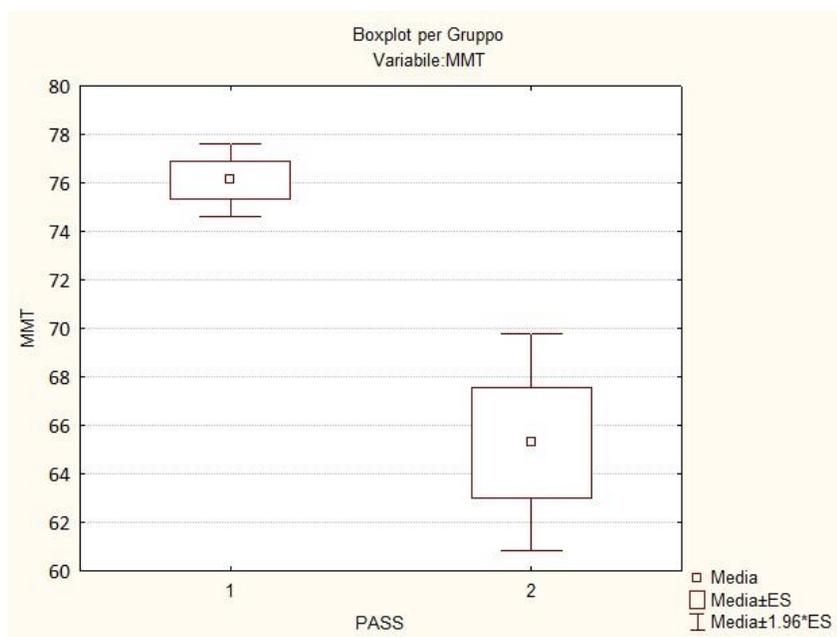
1= bassa attività; 2= moderata attività; 3= elevata attività

**Figura 4.** Box and whisker plot di CMAS e PASS.



1= soddisfatto dello stato di malattia del figlio; 2= Non soddisfatto dello stato di malattia del figlio

**Figura 5.** Box and whisker plot di MMT8 e PASS



1= soddisfatto dello stato di malattia del figlio; 2= Non soddisfatto dello stato di malattia del figlio

### 6.1.b Database OUTCOME - Construct Validity

Abbiamo ripetuto le stesse correlazioni eseguite precedentemente sui pazienti del primo database, anche sul secondo gruppo di pazienti. Dapprima abbiamo studiato la correlazione fra CMAS, MMT-8 e hMC con tutti i parametri precedente menzionati (Tabella 6.1.9, Tabella 6.1.10).

**Tabella 6.1.9.** CMAS, hMC, MMT-8, Correlazioni per ranghi Spearman Database Outcome, 322 pazienti, Correlazioni in rosso significative ( $p < 0.0500$ )

	Parent global VAS	Pain VAS	CHAQ	PRQL Physical	PRQL PsS	MusDAV AS	Global VAS	MusDDV AS	MDIExCh1	DAS Total	CK	LDH
CMAS	-0,28	-0,12	-0,54	0,28	0,13	-0,61	-0,42	-0,47	-0,46	-0,50	0,06	-0,11
hMC	-0,35	-0,24	-0,64	0,37	0,17	-0,68	-0,54	-0,52	-0,49	-0,58	0,10	-0,19
MMTTotal	-0,35	-0,26	-0,62	0,40	0,18	-0,69	-0,58	-0,54	-0,46	-0,58	0,04	-0,23

**Tabella 6.1.10** MMT-8 Correlazioni per ranghi Spearman Database Outcome, 322 pazienti, Correlazioni in rosso significative ( $p < 0.0500$ )

	Validi	Spearman	t(N-2)	p-value
MMT Total & Parent global VAS	228	-0,354041	-5,6910	0,000000
MMT Total & PainVAS	230	-0,257807	-4,0290	0,000076
MMT Total & CHAQ	262	-0,623573	12,8617	0,000000
MMT Total & PRQL PhS	203	0,401430	6,2139	0,000000
MMT Total & PRQL PsS	203	0,181924	2,6230	0,009384
MMT Total & Muscle VAS	295	-0,689847	16,3108	0,000000
MMT Total & Global VAS	282	-0,580640	11,9337	0,000000
MMTTotal & MusDDVAS	305	-0,540296	11,1766	0,000000
MMT Total & MDIExCh1	322	-0,455117	-9,1432	0,000000
MMT Total & DASTot	317	-0,583902	12,7654	0,000000
MMT Total & CK	238	0,040436	0,6217	0,534742
MMT Total & LDH	234	-0,228320	-3,5720	0,000431

### 6.1.c Database PRINTO - Construct Validity

Abbiamo ripetuto le stesse correlazioni eseguite precedentemente sui pazienti dei precedenti database, anche sul terzo gruppo di pazienti. Dapprima abbiamo studiato la correlazione fra CMAS, MMT-8 e hMC con tutti i parametri precedente menzionati (**Tabella 6.1.11, 6.1.12, 6.1.13, 6.14**).

**Tabella 6.1.11** MMT-8, CMAS, hMC. Correlazioni per ranghi Spearman Database PRINTO Correlazioni in rosso significative ( $p < 0.0500$ )

	DASTot	CHAQ	PRgloVAS	PainVAS	CK	LDH	MDGLOA_E	MDGLOO_4	MYOVAS_AE	MYOVAS_04	MITAXA_E	MITAXO_4	MusVasA_E	MusVas0_4	PRQL_PsS	PRQL_PhS
MMTTotal	-0,55	-0,68	-0,47	-0,32	-0,29	-0,32	-0,52	-0,44	-0,35	-0,29	-0,41	-0,50	-0,65	-0,61	0,23	0,51
CMASTot	-0,61	-0,76	-0,47	-0,35	-0,31	-0,37	-0,63	-0,60	-0,36	-0,36	-0,45	-0,58	-0,76	-0,73	0,17	0,56
hMC	-0,58	-0,71	-0,48	-0,34	-0,30	-0,34	-0,55	-0,49	-0,34	-0,31	-0,43	-0,52	-0,68	-0,64	0,20	0,54

**Tabella 6.1.12** MMT-8 Correlazioni per ranghi Spearman Database PRINTO Correlazioni in rosso significative ( $p < 0.0500$ )

	Validi	Spearman	t(N-2)	p-value
MMT Total & DASTot	261	-0,550933	-10,6242	0,000000
MMT Total & CHAQ	258	-0,676628	-14,7028	0,000000
MMT Total & PRgloVAS	253	-0,472077	-8,4840	0,000000
MMT Total & PainVAS	255	-0,324210	-5,4513	0,000000
MMT Total & CK	256	-0,289380	-4,8181	0,000002
MMT Total & LDH	250	-0,316118	-5,2473	0,000000
MMT Total & Global VAS	259	-0,521993	-9,8109	0,000000
MMT Total & MDGLOO_4	118	-0,438483	-5,2547	0,000001
MMT Total & MYOVASAE	257	-0,346368	-5,8960	0,000000
MMTTotal & MYOVAS04	119	-0,287177	-3,2429	0,001542
MMT Total & MITAXA_E	259	-0,405625	-7,1142	0,000000
MMT Total & MITAX0_4	141	-0,497191	-6,7560	0,000000
MMTTotal & MusVasAE	261	-0,647114	-13,6600	0,000000
MMT Total & Muscle Vas	118	-0,606245	-8,2103	0,000000
MMT Total & PRQL PsS	228	0,230515	3,5613	0,000450
MMT Total & PRQL PhS	228	0,510272	8,9197	0,000000

**Tabella 6.1.13** CMAS. Correlazioni per ranghi Spearman Database PRINTO Correlazioni in rosso significative ( $p < 0.0500$ )

	Validi	Spearman	t(N-2)	p-value
CMASTot & DASTot	261	-0,611199	-12,4278	0,000000
CMASTot & CHAQ	258	-0,763313	-18,9047	0,000000
CMASTot & PRgloVAS	253	-0,474372	-8,5371	0,000000
CMASTot & PainVAS	255	-0,348513	-5,9142	0,000000
CMASTot & CK	256	-0,313227	-5,2565	0,000000
CMASTot & LDH	250	-0,365086	-6,1757	0,000000
CMASTot & MDGLOA_E	259	-0,631911	-13,0707	0,000000
CMASTot & MDGLO0_4	118	-0,599270	-8,0624	0,000000
CMASTot & MYOVASAE	257	-0,359316	-6,1484	0,000000
CMASTot & MYOVAS04	119	-0,360911	-4,1860	0,000055
CMASTot & MITAXA_E	259	-0,445538	-7,9781	0,000000
CMASTot & MITAX0_4	141	-0,584928	-8,5024	0,000000
CMASTot & MusVasAE	261	-0,761081	-18,8827	0,000000
CMASTot & MusVas04	118	-0,734739	-11,6656	0,000000
CMASTot & PsS	228	0,174511	2,6644	0,008269
CMASTot & PhS	228	0,560754	10,1814	0,000000

**Tabella 6.1.14** hMC. Correlazioni per ranghi Spearman Database PRINTO Correlazioni in rosso significative ( $p < 0.0500$ )

	Validi	Spearman	t(N-2)	p-value
hMC & DASTot	261	-0,579184	-11,4341	0,000000
hMC & CHAQ	258	-0,710981	-16,1768	0,000000
hMC & PRgloVAS	253	-0,478148	-8,6252	0,000000
hMC & PainVAS	255	-0,336522	-5,6842	0,000000
hMC & CK	256	-0,298770	-4,9895	0,000001
hMC & LDH	250	-0,337464	-5,6456	0,000000
hMC & MDGLOA_E	259	-0,549697	-10,5491	0,000000
hMC & MDGLO0_4	118	-0,493844	-6,1168	0,000000
hMC & MYOVASA E	257	-0,337702	-5,7292	0,000000
hMC & MYOVAS04	119	-0,310005	-3,5270	0,000601
hMC & MITAXA_E	259	-0,431567	-7,6695	0,000000
hMC & MITAX0_4	141	-0,524553	-7,2640	0,000000
hMC & MusVasAE	261	-0,684368	-15,1053	0,000000
hMC & MusVas04	118	-0,642236	-9,0242	0,000000
hMC & PRQL PsS	228	0,200014	3,0689	0,002411
hMC & PRQL PhS	228	0,542002	9,6957	0,000000

### 6.1.d Database Outcome e JDMAR - Internal Consistency hMC

Lo studio dell'*internal consistency* dell'hMC sui pazienti del Database JDMAR ha mostrato una correlazione eccellente fra tutti gli Item che lo compongono, in particolare l'*alfa cronbach* è risultata 0.94. (Tabella 6.1.15)

**Tabella 6.1.15** Studio del *alfa cronbach* di MMT-8 e hMC su 151 pazienti del Database JDMAR

	<i>ALFA CRONBACH</i>
DATABASE	JDMAR
hMC	0.944525
MMT-8	0.932852

### 6.1.e Database JDMAR- Responsiveness to change

La capacità di rispondere al cambiamento (“*Responsiveness to change*”) è stata calcolata mediante l’indicatore “*Standardized Response Mean*” (SRM). Abbiamo effettuato il calcolo dell’SRM sul database JDMAR su 102 pazienti con 2 visite consecutive e li abbiamo suddivisi in migliorati (45 pazienti), stabili (47 pazienti), e peggiorati (10 pazienti) in base al giudizio del medico in occasione della seconda visita. (Tabella 6.1.16)

L’SRM indica una buona sensibilità al cambiamento quando assume valori  $\geq 0.80$ ; moderata per valori  $\geq 0.50$ , povera  $\geq 0.20$  e assente per valori  $< 0.20$ .

**Tabella 6.1.16** Studio della Responsiveness to change tramite Standardized Response Mean su 102 pazienti con 2 visite consecutive.

	SRM		
	Pz migliorati (N=45)	Pz stabili (N=47)	Pz peggiorati (N=10)
<b>MMT-8</b>	0,71	0,34	0,09
<b>CMAS</b>	0,60	0,32	0,35
<b>hMC</b>	0,75	0,37	0,23
<b>DAS totale</b>	0,73	0,28	0,66

## • 6.2 RISULTATI SECONDO STUDIO

Un totale di 127 bambini sono stati inclusi, di cui 88 presso GOSH e 39 presso IGG. I dati demografici sono risultati pressochè identici in entrambi i centri mostrando una prevalenza del sesso femminile (59% vs 61%), simile età di esordio di malattia (6.2 vs 6.3 anni) e durata di malattia prima della prima visita presso GOSH o IGG (0.3 vs 0.3 mesi).

I bambini seguiti al GOSH presentavano diverse etnie: 70.4% Caucasici, 12.5% Asiatici, 5.7% AfroCaraibici, 5.7% Africani and 5.7% di altre etnie. Tutti i pazienti seguiti presso IGG erano Caucasici nati in Italia, ad eccezione di un paziente nato in Albania.

In occasione della prima visita presso GOSH le caratteristiche cliniche più frequenti sono state: fatica, papule di Gottron e rash eliotropo con una frequenza di 92%, 88.6% e 86.4% rispettivamente; mentre i pazienti Italiani hanno presentato: debolezza muscolare, papule di Gottron e rash malare 87%, 84.6% e 69.2% rispettivamente.

I pazienti Inglesi presentavano un valore mediano significativamente minore di MMT8 (46 vs. 67), CMAS (23 vs 34), e MD Globale (5.5 vs 4.5), ed un valore mediano significativamente maggiore di DAS (15 vs. 12), abilità funzionale (1.6 vs. 0.8) e maggiore frequenza di severa attività di malattia (48.8% vs. 33.4%).

Entrambi i gruppi hanno presentato un graduale miglioramento delle misure di valutazione ottenendo a 24 mesi di controllo normali valori mediani di MMT, CMAS, DAS, MD globale ed abilità funzionale. **Tabella 6.2.1.**

In base allo stato di attività di malattia alla prima visita i pazienti hanno presentato severa attività di malattia (48.8% vs 33.4%), quindi moderata (46.6% vs 59%) e minima (4.5% vs 7.7%) a GOSH e IGG rispettivamente. Durante i 24 mesi di osservazione i pazienti in entrambi i gruppi hanno mostrato notevoli miglioramenti, infatti più del 70% dei pazienti ha ottenuto inattività di malattia in entrambi i centri. Dei restanti pazienti, la maggior parte presentava minima (23.9% and 13.3%) o moderata attività di malattia (4.3% and 10%) al GOSH e IGG rispettivamente).

La valutazione degli enzimi muscolari ha mostrato nella prima visita valori simili e graduale miglioramento in entrambi i gruppi. **Tabella 6.2.1.**

**Table 6.2.1.** Misure di valutazione e stato di malattia a 6, 12, 24 mesi di controllo di 127 pazienti affetti da DMG seguiti presso GOSH e IGG. †= Mann - Whitney U test P<0.05

	T0		T6		T12		T24	
	GOSH	IGG	GOSH	IGG	GOSH	IGG	GOSH	IGG
	(n=88)	(n=39)	(n=88)	(n=36)	(n=81)	(n=35)	(n=71)	(n=35)
<b>MMT</b>	46 (33;56)	67 (57;75)†	76 (68;80)	78 (76;80)†	78 (73;80)	80 (78;80)	80 (76;80)	80 (79;80)†
<b>CMAS</b>	23 (8;34)	34 (29;45)†	48 (44;52)	49 (47;52)	51 (46;52)	52 (49;52)	52 (49;52)	52 (52;52)†
<b>DAS</b>	15 (12;17)	12 (11;15)†	5 (2;7)	4 (2;6)	3 (0;5)	2 (0;4)	0 (0;2)	0 (0;3)
<b>MDI mediana</b>	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
<b>MDI n (%)</b>	8 (9)	2 (5)	12 (13)	2 (5.5)	10 (12)	5 (14)	10 (14)	3 (8.6)
<b>ENZIMI MUSCOLARI</b>								
<b>Creatine Kinase</b>	44(50)	23(65)	2(2.6)	4(13)	4(5.7)	1 (4)	4(4.8)	1(3.7)
<b>Deidrogenasi Lattica</b>	71(81.6)	25(78)	19(25.3)	15(51.7)	18(25.7)	6(24)	17(20.5)	7(27)
<b>Alanina aminotransferasi</b>	51(59.3)	25(71.4)	13(16.8)	2(6)	6(8.7)	1(4)	10(12)	1(4)
<b>Velocità di eritrosedimentazione</b>	45(51.7)	10(29.4)	7(9)	6(20.7)	4(5.5)	1(4)	7(8.4)	6(28.6)
<b>MD Globale</b>	5.5 (4;7.5)	4.5 (2;7)	1 (1;2)	1 (1;1)	1 (0;1)	1 (0;1)†	0 (0;0.5)	0 (0;0.4)
<b>Abilità Funzionalità</b>	1.6 (1;2.3)	0.8 (0.3;1.2)†	0.25 (0;0.88)	0 (0;0)†	0.14 (0;0.78)	0 (0;0)†	0 (0;0.4)	0 (0;0)†
<b>STATO DI MALATTIA</b>								
	<b>GOSH</b>	<b>IGG</b>	<b>GOSH</b>	<b>IGG</b>	<b>GOSH</b>	<b>IGG</b>	<b>GOSH</b>	<b>IGG</b>
	<b>(n=88)</b>	<b>(n=39)</b>	<b>(n=86)</b>	<b>(n=35)</b>	<b>(n=74)</b>	<b>(n=33)</b>	<b>(n=71)</b>	<b>(n=30)</b>
<b>Inattiva</b>	0	0	13 (15.1%)	11 (31.4%)	28 (37.8%)	17 (51.5%)	51 (71.8%)	23 (76.7%)
<b>Attività minima</b>	4 (4,5%)	3 (7,6%)	59 (68.6%)	18 (51.4%)	42 (56.8%)	14 (42.5%)	17 (23.9%)	4 (13.3%)
<b>Active moderata</b>	41 (46,6%)	23 (59%)	14 (16.3%)	6 (17.2%)	4 (5.4%)	1 (3%)	3 (4.3%)	3 (10%)
<b>Active severa</b>	43 (48,9%)	13 (33,4%)	0	0	0	1 (3%)	0	0

I pazienti Inglesi hanno ricevuto significativamente meno terapia rispetto agli Italiani prima della prima visita presso il centro di riferimento. Infatti un numero significativamente minore di pazienti Inglesi ha ricevuto corticosteroidi intravenosi (5.7% vs 33.3%), corticosteroidi orali (17.1% vs 54%) ed con una dose significativamente minore (20 vs 30 mg/Kg/die). I pazienti Italiani hanno anche ricevuto significativamente più frequentemente trattamento con methotrexate (8% vs 25.6%), ciclosporina A (0 vs 7.7%), immunoglobuline (1.1% vs 10.2%) e idrossicloroquina (1.1% vs 12.8%).

In occasione della prima visita pressochè tutti i pazienti al GOSH e IGG sono stati trattati con corticosteroidi (96.6% vs. 94.8%). La dose mediana di prednisone somministrata era 1 mg/Kg/die at GOSH and a 1.9 mg/Kg/die at IGG. La terapia corticosteroidica era somministrata più frequentemente per via intravenosa (30 mg/kg/day max 1 grammo) al GOSH rispetto che IGG (85.2% vs 43.6%). Methotrexate (98.9% vs 88.9%) e ciclofosfamide (34.1% vs 2.8%) sono stati somministrati più frequentemente al GOSH rispetto al IGG; ciclosporine A (0 vs 30.5%), iv immunoglobuline (9.1% vs 22.2%) e idrossicloroquina (8% vs 55.5%) sono stati prescritti meno frequentemente al GOSH rispetto al IGG.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, tossicità steroidea è stato il più frequente riportato, significativamente più frequente presso IGG, rispetto che GOSH (25% vs 43.6%). Ulteriore significativa differenza è stata notata nella frequenza di irsutismo, significativamente più frequente nel gruppo Italiano (30.5% vs 3.3%).

Il trattamento utilizzato e gli effetti collaterali presentati in entrambi i centri sono riassunti nella **Tabella 6.2.2 e 6.2.3**.

**Tabella 6.2.2.** Trattamento ed effetti collaterali alla prima visita e successivamente a 6, 12, 24 mesi di osservazione clinic di 127 pazienti affetti da DMG seguiti presso GOSH and IGG.

	T0		T6		T12		T24	
	GOSH	IGG	GOSH	IGG	GOSH	IGG	GOSH	IGG
	(n=88)	(n=39)	(n=88)	(n=36)	(n=81)	(n=35)	(n=71)	(n=35)
<b>Steroid</b>	85 (96.6%)	37 (94.8%)	85 (96.6%)	35 (97.2%)	71 (87.7%)	33 (94.3%)	23 (32.4%)	26 (74.3%)†
<b>Steroidoral dose(mg/Kg)</b>	1.2 (0.8-1.2)	1.9 (1.4-2)	0.3 (0.2-0.5)	0.4 (0.4-0.6)	0.1 (0-0.3)	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0-0.3)	0.1 (0.1-0.2)
<b>MTX tot</b>	87 (98.9%)	27 (69.2%)†	87 (98.9%)	32 (88.9%)†	79 (97.5%)	28 (80%)†	68 (95.8%)	28 (80%)†
<b>CyC oral</b>	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.2%)	0	0	0
<b>CyC IV</b>	29 (33%)	0†	30 (34.1%)	0†	2 (2.5%)	0	1 (1.4%)	0
<b>AZA</b>	0	0	3 (3.4%)	0	7 (8.6%)	0	10 (14.1%)	0
<b>CsA oral</b>	0	9 (23%)†	0	11 (30.5%)†	0	15 (42.9%)†	1 (1.4%)	8 (22.9%)†
<b>Infliximab</b>	1 (1.1%)	0	3 (3.4%)	1 (2.8%)	3 (3.7%)	0	8 (11.3%)	0
<b>Rituximab</b>	0	1 (2.6%)	0	1 (2.8%)	0	0	2 (2.8%)	0
<b>IVIG</b>	4 (4.5%)	5 (12.8%)	8 (9.1%)	8 (22.2%)	7 (8.6%)	10 (28.6%)†	4 (5.6%)	2 (5.7%)
<b>HCQ</b>	4 (4.5%)	23 (59%)†	7 (8%)	20 (55.5%) †	7 (8.6%)	14 (40%)†	6 (8.4%)	7 (20%)
<b>MMF</b>	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	1 (1.2%)	0	2 (2.8%)	0
<b>Pamidronate</b>	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	2 (2.8%)	0
<b>Side Effects</b>	6 (6.8%)	4 (11.1%)	24 (27.3%)	14 (38.9%)	11 (13.6%)	10 (28.6%)	9 (12.7%)	3 (8.6%)

Or= oral; sc= subcutaneous; iv= intravenous ; †=Chi2 test or Fisher exact tests P<0.05

**Tabella 6.2.3.** Episodi e pazienti che hanno riportato effetti collaterali dovuti alla terapia in 127 DMG seguiti presso IGG e GOSH †=Chi2 test o Fisher exact tests P<0.05

Effetti collaterali	GOSH N=88		IGG N=39	
	PatientiN(%)	Episodi	PatientiN(%)	Episodi
Tossicità steroidea	22 (25)	46	17 (43.6) †	37
Nausea da MTX	22(25)	34	8(20.5)	11
Strie rubrae	6(6.8)	10	2(5.1)	4
Aumentati enzimi epatici	5(5.7)	5	4(10.2)	5
Aumentata pressione arteriosa	6(6.8)	21	1(2.5)	1
Aumentata glicemia	1(1.1)	1	1(2.5)	1
Neutropenia febbrile	3(3.5)	6	0	0
Irsutismo	3(3.5)	4	12(30.8) †	35
Nausea/emicrania da IVIG	2(2.3)	1	0	0
Frattura vertebrale	3(3.5)	3	1	(2.5)
Mood swing	9(10.2)	14	1(2.5)	1
Infezioni trattate con antibiotici	7(8)	12	1(2.5)	1
Rash cutaneo da iniezione sottocute	2(2.3)	2	0	0
Nausea da HCQ	3(3.5)	3	1(2.5)	1
Nausea da AZA	2(2.3)	2	0	0
Reazione allergica	1(1.1)	1	0	0
Cataratta	1(1.1)	1	0	0

In seguito abbiamo suddiviso i pazienti in base allo stato di malattia giudicato secondo il medico (**Tabella 6.2.4**) ed osservato l'approccio terapeutico nei diversi gruppi presso GOSH ed IGG (Tabella 6.2.5)

I pazienti con *minima e moderata* attività sono stati trattati inizialmente con corticosteroidi (88% vs 100%) e methotrexate (98% vs 100%) in entrambi i centri. Le principali differenze sono state riscontrate nella scelta della terapia di seconda linea, infatti al GOSH sono stati utilizzati più frequentemente azatioprina e farmaci biologici, mentre al IGG più frequentemente ciclosporina A e immunoglobuline.

I pazienti con severa attività di malattia sono stati trattati con immunoglobuline (9% vs 23%) in entrambi i centri, mentre è stata prescritta prevalentemente ciclofosfamide (67%) al GOSH, e ciclosporina A (46%) al IGG.

**Table 6.2.4.** Misure di valutazione in 127 pazienti affetti da DMG suddivisi in base al livello di attività di malattia alla prima visita, dopo 12 e 24 mesi di follow up presso GOSH e IGG. I valori sono media.

IGG	N(%)	T0			N(%)	T12			N(%)	T24		
		MMT	CMAS	DAS		MMT	CMAS	DAS		MMT	CMAS	DAS
<b>Attività di malattia</b>	<b>39</b>				<b>33</b>				<b>30</b>			
<b>Severa</b>	13 (33.4)	49	24	14	1 (3)	62	NA	7	0			
<b>Moderata</b>	23 (59)	69	38	11	1 (3)	73	36	4	3 (10)	78	51	6
<b>Minima</b>	3 (7.7)	74	51	8	14 (42.4)	78	48	3	4 (13.3)	80	52	4
<b>Inattiva</b>	0				17 (51.5)	78	51	1.2	23 (76.7)	80	52	0.6

<b>GOSH</b>	<b>N(%)</b>	<b>T0</b>			<b>N(%)</b>	<b>T12</b>			<b>N(%)</b>	<b>T24</b>		
<b>Attività di malattia</b>	<b>88</b>	<b>MMT</b>	<b>CMAS</b>	<b>DAS</b>	<b>74</b>	<b>MMT</b>	<b>CMAS</b>	<b>DAS</b>	<b>71</b>	<b>MMT</b>	<b>CMAS</b>	<b>DAS</b>
<b>Severa</b>	43 (48.8)	34	16	17	0				0			
<b>Moderata</b>	41 (46.6)	51	28	13	4 (5.4)	71	48	6	3 (4.3)	69	44	6
<b>Minima</b>	4 (4.5)	76	51	8	42 (56.8)	75	48	3	16 (22.9)	76	49	3
<b>Inattiva.</b>	0				28 (37.8)	77	50	0.4	51 (72.9)	78	50	0.7

**Table 6.2.5.** Terapia effettuata in 127 pazienti affetti da DMG suddivisi in base al livello di attività di malattia alla prima visita, 12 e 24 mesi di follow up presso GOSH e IGG.

		GOSH						IGG					
		Mild		Moderate		High		Mild		Moderate		High	
		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		tot	(%)	tot	tot	(%)	tot	tot	(%)	tot	tot	(%)	tot
<b>Steroids</b>	<b>T0</b>	4	2(50)	41	41(100)	43	42(98)	3	2(66)	23	22(96)	13	13(100)
	<b>T12</b>	42	37(88)	4	3(75)			14	14(100)	1	1(100)	1	1(100)
	<b>T24</b>	16	8(50)	3	3(100)			4	3(75)	3	3(100)	0	0
<b>MTX</b>	<b>T0</b>	4	2(50)	41	39(95)	43	41(95)	3	1(33)	23	12(52)	13	10(77)
	<b>T12</b>	42	41(98)	4	4(100)			14	13(93)	1	1(100)	1	0
	<b>T24</b>	16	14(87)	3	3(100)			4	4(100)	3	3(100)	0	
<b>CyC</b>	<b>T0</b>	4	0	41	0	43	29(67)	3	0	23	0	13	0
	<b>T12</b>	42	3(7)	4	0			14	0	1	0	1	0
	<b>T24</b>	16	0	3	1(33)			4	0	3	0	0	
<b>Aza</b>	<b>T0</b>	4	0	41	0	43	0	3	0	23	0	13	0
	<b>T12</b>	42	6(14)	4	0			14	0	1	0	1	0
	<b>T24</b>	16	6(37)	3	2(66)			4	0	3	0	0	
<b>CsA</b>	<b>T0</b>	4	0	41	0	43	0	3	0	23	4(17)	13	6(46)
	<b>T12</b>	42	0	4	0			14	7(50)	1	1(100)	1	1(100)
	<b>T24</b>	16	0	3	0			4	0	3	2(66)	0	
<b>IVIG</b>	<b>T0</b>	4	0	41	0	43	4(9)	3	0	23	2(9)	13	3(23)
	<b>T12</b>	42	4(9)	4	1(25)			14	4(28)	1	0	1	1(100)
	<b>T24</b>	16	1(6)	3	1(33)			4	1(25)	3	1(33)	0	
<b>HCQ</b>	<b>T0</b>	4	0	41	1(2)	43	3(7)	3	1(33)	23	12(52)	13	9(69)
	<b>T12</b>	42	5(12)	4	0			14	4(28)	1	1(100)	1	0
	<b>T24</b>	16	2(12)	3	2(66)			4	2(50)	3	1(33)	0	
<b>Anti TNF</b>	<b>T0</b>	4	0	41	1(2)	43	0	3	0	23	0	13	0
	<b>T12</b>	42	2(5)	4	1(25)			14	0	1	0	1	0
	<b>T24</b>	16	5(31)	3	1(33)			4	0	3	0	0	

Per quanto riguarda il danno cumulativo, i pazienti con evidenza di danno ( $sMDI \geq 1$ ) osservato alla prima visita, 6, 12 e 24 mesi di controllo sono stati 9%, 13.6%, 12.3%, 12.6% al GOSH e 5%, 5.5%, 11.4%, 8.8% al IGG. Calcinosi e cicatrici cutanee sono stati i segni più frequentemente riscontrati in entrambe le coorti. Il numero cumulative di pazienti con  $sMDI > 1$  durante i 24 mesi di follow up sono stati 37.5% al GOSH and 38.4% al IGG, ma, il valore mediano di  $sMDI$  alla fine del follow up è stato 0 in entrambi i centri. **Tabella 6.2.6**

**Tabella 6.2.6** Danno cumulativo in 127 bambini affetti da DMG durante I primi 2 anni di malattia presso GOSH and IGG.

	GOSH		IGG	
	N	N (%)	N	N (%)
<b>Atrofia muscolare</b>	88	2 (2.3)	39	1 (2.5)
<b>Debolezza muscolare</b>	88	5(5.7)	39	2 (5.1)
<b>Ipotrofia muscolare</b>	88	1 (1.1)	39	0
<b>Contratture muscolari</b>	88	4 (4.5)	39	3 (7.7)
<b>Osteoporosis/frattura ossea</b>	88	3 (3.4)	39	1 (2.5)
<b>Calcinosi</b>	88	14 (16)	39	3 (7.7)
<b>Cicatrici cutanee</b>	88	13 (14.8)	39	6 (15.4)
<b>Lipodistrofia</b>	88	4 (4.5)	39	1 (2.5)
<b>Infarto gastrointestinale</b>	88	0	39	1 (2.5)
<b>Disfonia</b>	88	1 (1.1)	39	0
<b>Perdita tessuto mcutaneo</b>	88	0	39	3 (7.7)
<b>Rallentamento di crescita</b>	88	1 (1.1)	39	0
<b>Ritardo puberale</b>	88	0	39	2 (5.1)
<b>Irsutismo</b>	88	0	39	1 (2.5)
<b>Cataratta</b>	88	1 (1.1)	39	0
<b>Infezioni croniche</b>	88	3 (3.4)	39	1 (2.5)
<b>sMDI</b>	88	34(38.6)	39	14(36)

### • 6.3 RISULTATI TERZO STUDIO

Nel terzo studio ho verificato l'efficacia e la sicurezza del Mofetil Micofenolato nel trattare i bambini affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche dell'infanzia.

In totale sono stati inclusi nello studio 29 pazienti di cui 14 erano femmine (51.7%); 79.3% dei pazienti sono stati diagnosticati affetti da DMG, il rimanente 20.7% sono stati diagnosticati sindromi overlap.

L'età di inizio della terapia con MMF è risultato 13 anni (9.5-14.2), l'intervallo di tempo dall'esordio della malattia all'inizio dell'utilizzo dei MMF è stato di 3.2 anni (1.4-6) e l'ultima visita di controllo clinico è stata eseguita a 2.6 anni (2-3.4) dall'inizio della terapia con MMF.

La dose iniziale di MMF somministrata è stata 530 mg/m<sup>2</sup> (463-605) due volte al giorno. Le motivazioni di avvio di terapia con MMF sono state: effetti collaterali di altre terapie in corso (methotrexate) oppure ricaduta o persistenza di attività di malattia.

94% dei pazienti proseguivano la terapia con MMF a 6 mesi di follow up, dopodichè 85.7% e 73.7% continuavano la terapia rispettivamente dopo 12 mesi ed in occasione dell'ultimo controllo clinico.

I dati clinici e di laboratorio al momento di inizio della terapia con MMF, dopo 3, 6, 12 mesi ed in occasione dell'ultimo follow up sono riassunti nella **Tabella 6.3.1**.

**Table 6.3.1.** Dati clinici e di laboratorio di 29 pazienti affetti da MII all'inizio della terapia con MMF, dopo 3, 6, 12 mesi e ultimo controllo clinico.

	<b>Baseline</b> N=29	<b>T3</b> N=29	<b>T6</b> N=17	<b>T12</b> N=14	<b>Last f/u</b> N=19
<b>Years f/u</b>	0	0.3	0.5	1	2.6
<b>IQR</b>	(0-0)	(0.3-0.4)	(0.5-0.7)	(1-1.1)	(2-3.4)
<b>MMT8</b>	80 (76-80)	80 (78-80)	80 (78-80)	80 (80-80)	80 (80-80)
<b>CMAS</b>	52 (46-52)	52 (47-52)	52 (49-52)	52 (51-52)	52 (52-52)
<b>DAS-M</b>	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0.8)	0 (0-0)
<b>DAS-S</b>	4 (0-5)	2 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-4.7)	1 (0-1)
<b>Das tot</b>	5 (1-7)	3 (1-4)	2 (0-5)	1 (1-4.8)	1 (0-2.5)*
<b>VAS Cute</b>	1 (0.4-2)	0.5(0.4-1.6)	0.5 (0.5-1)	0.5 (0-1)	0.5 (0-0.5)*
<b>VAS Muscoli</b>	0.5 (0-1)	0 (0-0.5)	0 (0-1)	0 (0-0.5)	0 (0-0)
<b>VAS GLobale</b>	1.5 (0.9-2)	1 (0.5-2)	1 (0.5-1)	0.5 (0-1)	0.5 (0-0.5)*
<b>CHAQ</b>	0 (0-0.125)	0 (0-0.25)	0 (0-0.1)	0 (0-0)	0 (0-0)
<b>MDI</b>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
<b>CK alterato</b>	7.4%	8%	7.5%	7.7%	0
<b>LDH alterato</b>	11.5%	8%	6%	0	0
<b>ALT alterato</b>	11.1%	7.7%	6%	7.7%	0
<b>ESR alterato</b>	19.2%	12.5%	6%	15.4%	0
<b>Attività di malattia</b>					
<b>Inattiva</b>	10.3%	21.5%	35.3%	57.2%*	68.5%*
<b>Minima attività</b>	48.3%	71.5%	58.8%	21.4%	21%
<b>Moderata Attività</b>	41.4%	8%	5.9%	21.4%	10.5%

<b>Severa Attività</b>	0	0	0	0	0
----------------------------	---	---	---	---	---

Durante tutto il periodo di osservazione clinica la forza muscolare e la funzione fisica sono rimasti stabili, nei limiti della norma.

La sintomatologia cutanea ha mostrato un significativo miglioramento in tutti gli strumenti di valutazione utilizzanti (DAS totale, VAS cutanea, VAS Globale).

Nonostante non siano risultati statisticamente significativi, i parametri laboratoristici hanno mostrato progressivo miglioramento fino a normalizzazione in occasione dell'ultimo controllo clinico.

Al momento dell'inizio della terapia con MMF nel 10.3% dei pazienti la malattia era in stato di inattività. Il rimanente 48.3% dei pazienti presentava lieve attività di malattia, mentre il 41.4% presentava moderata attività di malattia.

Durante il periodo di osservazione il numero di pazienti con stato di malattia inattiva è significativamente migliorato da 10.3% a 68.5%, mentre il numero di pazienti con minima attività di malattia si è ridotto da 48.3% a 21% e con moderata attività di malattia si è ridotto dal 41.1% al 10.5% in occasione dell'ultima valutazione clinica.

Prima di iniziare la terapia con MMF tutti i pazienti sono stati trattati con terapia corticosteroidica. Il 96.6% dei pazienti è stato trattato con methotrexate, 51.7% con hydroxychloroquine, 44.8% con ciclofosfamide, 41.4% immunoglobuline endovenosa, 24.4% con azatioprina, 17.2% con anti-TNF, 17.2% con pamidronate, 13.8% con ciclosporina A e 13.8% con rituximab.

Al momento di iniziare la terapia con MMF il 51.7% dei pazienti erano ancora in terapia con corticosteroidi orali ad una dose di 0.3 mg/Kg (0.2-0.5). Le restanti terapie all'inizio di terapia con MMF, dopo 3, 6, 12 mesi e ultimo controllo clinico sono riassunte nella **Tabella 6.3.2.**

**Tabella 6.3.2.** Terapia e parametri di crescita di 29 pazienti con MIIG al momento di iniziare la terapia con MMF, dopo 3, 6, 12 mesi ed ultimo controllo clinico. \*valori significativi di P <0.05.

	<b>Baseline</b>	<b>T3</b>	<b>T6</b>	<b>T12</b>	<b>Last f/u</b>
	<b>N=29</b>	<b>N=29</b>	<b>N=17</b>	<b>N=14</b>	<b>N=19</b>
<b>MMF</b>	100%	100%	94.1%	85.7%	73.7%
<b>MMF mg/m2</b>	530 (463-605)	516 (416-600)	489 (419-605)	515 (448-602)	496 (406-603)
<b>Corticosteroidi</b>	55.2%	51.7%	47.1%	35.7%	26.3%
<b>Prednisone mg/Kg</b>	0.3 (0.2-0.5)	0.2 (0.1-0.3)	0.1* (0.1-0.1)	0.1 (0.1-0.3)	0.2 (0-0.3)
<b>Methotrexate tot</b>	51.7%	20.7%	17.6%*	21.4%	15.8%*
<b>Methotrexate oral</b>	6.8%	0	0	0	0
<b>Methotrexate sc</b>	44.9%	20.7%	17.6%	21.4%	15.8%
<b>Azatioprina</b>	13%	0	0	0	0
<b>Ciclosporina A</b>	0	0	0	7.1%	5.3%
<b>Anti TNF</b>	10.4%	10.4%	17.6%	7.1%	10.5%
<b>Immunoglobulin IV</b>	31%	27.6%	29.4%	35.7%	26.3%
<b>Idrossiclorochina</b>	41.4%	37.9%	47.1%	50%	31.6%
<b>Pamidronato</b>	6.9%	6.9%	0	0	5.3%
<b>Altezza</b>	150 (132-160)	154 (133-163)	155 (134-164)	156 (138-164)	157 (147-164)
<b>Peso</b>	40 (33-60)	51 (33-59)	53 (35-60)	52 (37-62)	49 (38-55)

Durante il periodo di osservazione in numero di pazienti in terapia con corticosteroidi è significativamente ridotto da 51.7% a 26.3%, ed altresì la dose giornaliera è significativamente ridotta da 0.3 mg/kg/die (0.2-0.5) a 0.1 mg/Kg/die

(0.1-0.1) a 6 mesi di follow up; inoltre non è stata somministrata alcuna terapia corticosteroidea intravenosa.

Per quanto riguarda le terapie concomitanti, il numero di pazienti che, oltre a MMF, ricevevano anche methotrexate si è significativamente ridotto da 51.7% a 15.8% all'ultima visita di controllo. Il numero di pazienti trattati con azatioprina si è ridotto da 13% a zero nell'ultima visita di controllo; l'utilizzo di immunoglobuline intravenose e di idrossicloroquina è lievemente ridotto, mentre l'uso di farmaci biologici anti-TNF è rimasto stabile. In occasione dell'ultimo controllo più del 70% dei pazienti proseguiva la terapia con MMF, di cui 31.6% era in terapia solamente con MMF, ed il 10.5% in terapia con MMF e minima dose di corticosteroidi.

Durante il periodo di osservazione sono stati registrati solo 2 eventi collaterali: 1 episodio di neutropenia ed 1 episodio di alvo diarroico, entrambi risolti temporanea sospensione di MMF.

La crescita staturale ponderale ha mostrato un graduale incremento in media dal 10° al 25° percentile di crescita.

# CAPITOLO 7

## DISCUSSIONE

Nel corso del mio dottorato ho condotto tre studi differenti.

### 7.1 PRIMO STUDIO

Con il mio gruppo di lavoro nel primo studio abbiamo analizzato tre campioni di pazienti affetti da Dermatomiosite giovanile provenienti da 14 paesi nel mondo per un totale di 810 pazienti per validare un nuovo strumento di valutazione della forza muscolare, L'ibrido MMT/CMAS (hMC). Dato l'ampio campione preso in esame, questi dati possono essere considerati come ben rappresentativi dei pazienti seguiti per questa patologia nei centri terziari di riferimento di reumatologia pediatrica coprendo un ampio spettro di severità, variabilità clinica e tempo di osservazione in quanto il follow up inizia negli anni '80 fino ai giorni nostri.

L'hMC è uno strumento che aggiunge alla valutazione della forza muscolare del MMT-8, la valutazione della resistenza dei muscoli del collo, della muscolatura addominale e la manovra di Gowers per la valutazione di arti inferiori e cingolo pelvico, tre parametri fondamentali e necessari al Medico per effettuare un inquadramento completo della funzionalità muscolare nel paziente con DMG e per poter valutarne l'andamento della malattia nel tempo.

L'analisi dei dati demografici ha confermato che il sesso femminile è maggiormente colpito (59.8%-67%) e che l'età media d'esordio mostra un picco a 6,6 anni (3.9 – 10.5).

La durata media di malattia è di sei mesi nello studio PRINTO e JDMAR, mentre di 6,2 anni nello studio Outcome, tali dati riflettono la diversa natura dei campioni presi in esame (**Tabella 6.1.1**).

Nelle valutazioni effettuate dal medico abbiamo riscontrato valori molto diversi tra lo studio PRINTO e i valori riscontrati negli studi Outcome e JDMAR per CMAS, MMT-8, DAS e Muscle VAS. In particolare nel database PRINTO tali parametri hanno mostrato valori corrispondenti ad una maggiore attività di malattia, rispetto agli altri 2 campioni di pazienti. Tale dato è spiegabile dal fatto che i pazienti in questo studio sono stati selezionati in un momento di attività della malattia o di ricaduta, mentre i valori di Outcome e JDMAR sono simili tra di loro in quanto i pazienti sono stati selezionati in ogni momento del follow up. (**Tabella 6.1.2**)

Lo studio di validazione del Ibrido hMC ha dimostrato che questo strumento possiede face e content validity, buona construct validity, eccellente internal consistency, buona responsiveness to clinical response to change over time e forte discriminant validity. Le proprietà di hMC sono risultate comparabili con le rispettive proprietà mostrate da MMT8 e CMAS. In particolare la construct validity dimostrata dall'hMC è stata migliore di quella ottenuta dall'MMT8 nel database PRINTO e JDMAR e dal CMAS nell'Outcome database. Questi dati dimostrano che l'hMC sia particolarmente adatto a catturare il dato riguardante l'attività di malattia muscolare nella pratica clinica.

Limitazioni dello studio sono l'utilizzo di esistenti database di pazienti, per cui non è stato possibile calcolare inter ed intra –observer reliability ed essendo uno studio su dati prevalentemente retrospettivi o trasversali, non è stato valutato su dati prospettivi.

## **7.2 SECONDO STUDIO**

Nel secondo studio ho comparato le caratteristiche cliniche e l'approccio terapeutico di 127 pazienti con DMG trattati presso l'Istituto Gaslini di Genova e l'Ospedale Great Ormond Street di Londra in Inghilterra nei primi 24 mesi di malattia.

I due gruppi di pazienti hanno mostrato simile età d'esordio di malattia e stessa durata dei sintomi all'epoca della prima visita al centro di riferimento. Mentre tutti i pazienti erano di etnia caucasica al IGG, circa il 30% dei pazienti seguiti presso GOSH erano non-caucasici, con frequenza simile a quella riportata in precedenti

studi (2, 23). Questo dato riflette la nota multi etnicità del bacino d'utenza del centro di Londra, rispetto al centro Italiano e può in parte spiegare una maggior severità d'esordio di malattia, più frequente nelle etnie afrocaribiche ed asiatiche (15-16). I pazienti seguiti al IGG hanno ricevuto significativamente più terapia rispetto ai pazienti GOSH, questo può in parte spiegare perchè i pazienti al GOSH mostrano maggior severità di malattia rispecchiato da un significativamente minore MMT8 (46 vs. 67) e CMAS (23 vs. 34), maggiore DAS (15 vs. 12), Global VAS (5.5 vs 4.5), peggiore abilità funzionale (1.6 vs. 0.8), e maggior frequenza di severa attività di malattia (48.8% vs. 33.4%).

A 24 mesi di follow up più del 70% dei pazienti in entrambi i centri hanno raggiunto stato di malattia inattivo, secondo il giudizio medico e sulla base della normalità di MMT8, CMAS, DAS ed abilità funzionale. Questi risultati mostrano un miglioramento significativo nella prognosi dei pazienti con DMG riportato in studi precedenti (23) probabilmente dovuto a diversi fattori: una valutazione più precoce presso il centro di riferimento e l'avvio di terapia appropriata ma anche l'utilizzo di nuovi medicinali ed approcci terapeutici. Anche la riduzione del danno cumulativo dimostrato da un sMDI di 0 in entrambi i centri a 24 mesi di controllo conferma questa tendenza.

L'approccio terapeutico nei 2 centri ha presentato diverse similitudini, tra cui l'uso dei corticosteroidi nella pressochè totalità dei pazienti e la scelta del mehtotrexate come DMARDs di partenza. Tale approccio è stato riportato in altri studi (4,23) ed ulteriormente supportato dai risultati del primo RCT recentemente pubblicato (46).

Le principali differenze sono state l'utilizzo della ciclofosfamide fino al 34% di pazienti al GOSH, probabilmente dovuto alla maggiore severità clinica dei pazienti inglesi e supportato da diversi studi che ne hanno dimostrato efficacia e sicurezza, specialmente in pazienti con DMG (47).

Un'ulteriore differenza è stata riguardo la scelta della terapia di seconda linea, infatti al GOSH sono stati prescritti più frequentemente azatioprina e farmaci biologici, mentre al IGG ciclosporina A e immunoglobuline. Il rassicurante dato dell'ottima prognosi ottenuta in entrambi le coorti, conferma che che entrambi gli approcci

terapeutici sono validi e compartano ottimi risultati clinici, ma altresì sottolinea che la scelta terapeutica è tuttora per lo più basata sulla preferenza ed esperienza del centro di riferimento, piuttosto che su letteratura basata sull'evidenza scientifica.

Gli effetti collaterali dovuti alla terapia ricevuta sono stati riportati in circa un terzo dei pazienti in entrambi i centri. Tali episodi sono dovuti ai farmaci più frequentemente prescritti: tossicità da corticosteroidi, nausea da methotrexate e ipertricosi da ciclosporina. E' rassicurante che non sono stati riportati seri eventi avveri, che gli eventi riportati sono per lo più transienti e che a 24 mesi di follow up sono ridotti a 12.7% e 8.6% al GOSH e IGG, rispettivamente.

Non sono stati riportati episodi di sepsi, ma diversi episodi di infezioni trattate con terapia antibiotica in pazienti in terapia con una combinazione di farmaci quali Ciclofosfamide e steroidi o methotrexate, steroidi e azatioprina o infliximab o ciclofosfamide. Tale dato ci ricorda l'importanza dell'attento monitoraggio dei pazienti in terapia immunosoppressiva, che è possibile e sicura anche usando combinazioni di farmaci se ben monitorati.

Tali dati mostrano come futuri studi devono impiegarsi per trovare migliori strategie terapeutiche che permettano di limitare la terapia corticosteroidea ed i conseguenti effetti collaterali.

Durante i primi 2 anni di osservazione è stata riportata evidenza di danno cumulativo in 38% e 36% dei pazienti al GOSH e IGG, rispettivamente. Tali pazienti presentavano un danno modesto, rivelato da un  $3 > sMDI > 0$  e da un danno cumulativo medio di 0 in entrambi le coorti a 24 mesi di osservazione. Questo dato supporta il sospetto clinico che l'utilizzo di misure di valutazione standardizzate e un trattamento precoce ed aggressivo non solo migliorano la prognosi di questa patologia, ma ne prevencono e migliorano i danni a lungo termine. Infatti recenti studi hanno confermato che incrementando la terapia immunosoppressiva anche la calcinosi, inizialmente considerata solo danno tardico e permanente, sono stati ottenuti ottimi risultati, e che quindi rappresenta segno di attività di malattia, più che danno permanente (23).

I limiti di questo studio sono stati la sua natura di tipo retrospettivo, il mancato utilizzo della definizione di stato di remissione secondo i criteri di PRINTO, dovuto a dati mancanza di dati.

### 8.3 TERZO STUDIO

In questo studio ho descritto l'uso del Mofetil Micofenolato nel trattamento delle miositi infiammatorie idiopatiche dell'infanzia in 29 bambini seguiti a Genova, in Italia ed in Inghilterra.

Studi precedenti hanno mostrato l'efficacia di MMF in altre patologie reumatologiche, specialmente nel SLE ad esordio adulto e pediatrico (48-50), nelle vasculiti sistemiche (51,52) e patologie immuno-mediate del sistema nervoso centrale (53). Il razionale dell'utilizzo di questo farmaco per il trattamento dell'MII risiede nelle similitudini fra DMG ed SLE, dal punto di vista clinico (ad esempio vasculopatia cutanea) e sierologico (ad esempio l'aumento dell'attività di interferone alfa) (54,55) e la buona efficacia dimostrata di MMF nel trattare SLE giovanile (49).

L'uso di MMF è stato descritto in diversi piccoli studi descrittivi in pazienti adulti affetti da miositi infiammatorie (56-59) e polimiositi e dermatomiositi con coinvolgimento respiratorio con malattia respiratoria interstiziale, dove è stata ottenuto un miglioramento o stabilità della funzione respiratoria, una riduzione della terapia corticosteroidica e una buona tollerabilità (60-65).

Al momento, solo 2 studi hanno descritto l'utilizzo di MMF in DMG con buoni risultati in termini di tollerabilità e controllo di malattia (66-67).

Per quanto riguarda la coorte di pazienti in esame, la maggiorparte (79.3%) erano affetti da DMG, mentre il restante 20% era affetto da miositi overlap. Questo dato rispetta la nota frequenza di queste forme nell'ambito delle MII (2).

MMF è stato utilizzato come seconda o terza linea di trattamento dopo aver somministrato corticosteroidi e altri DMARDs, specialmente methotrexate e azatioprina, ma anche ciclofosfamide e farmaci biologici tra cui anti-TNF e rituximab, dimostrando la variabilità clinica di queste patologie, ma anche la grande variabilità di trattamento tuttora presente.

In questo studio MMF è stato prevalentemente utilizzato in pazienti con attività di malattia cutanea, piuttosto che malattia muscolare, come dimostrato dalla normalità degli strumenti di valutazione della malattia muscolare (MMT8, CMAS, DAS-muscolare e VAS muscolare) e da abnormali valori di malattia cutanea (DAS-cutaneo, VAS cutaneo) all'inizio di terapi con MMF.

Durante il periodo di osservazione le componenti di malattia muscolare e sistemica sono state mantenute nei limiti della norma, e non sono comparsi nuovi sintomi dimostrando l'efficacia di MMF nel mantenere la malattia sotto controllo. Per quanto riguarda la componente cutanea è stato riscontrato un miglioramento significativo, confermando l'efficacia di MMF nel trattare le manifestazioni cutanee delle MII, come precedentemente riportato in in studi effettuati su pazienti adulti (68). Tale riscontro è altresì confermato dal fatto che il numero di pazienti con stato di malattia inattivo è significativamente migliorato da 10% all'inizio della terapia con MMF a quasi 70% in occasione dell'ultimo controllo clinico. In accordo anche il numero di pazienti con malattia attiva è diminuito da 89% a 31%, di cui 21% con minima attività di malattia.

Durante il trattamento con MMF è stato inoltre osservato una significativa riduzione dei pazienti in trattamento con corticosteroidi da 55% a 26%, ed i pazienti in terapia steroidea hanno comunque potuto ridurre la dose giornaliera a 0.1 mg/Kg. Tali dati confermano che MMF è efficace nel mantenere la malattia sotto controllo e permettere una riduzione fino a sospensione nella maggior parte dei casi della terapia steroidea, risparmiando danni a breve e lungo termine per i pazienti, e soprattutto mantenendo una costante crescita, parametro essenziale nel trattamento di pazienti in età pediatrica.

Tutti i pazienti hanno iniziato MMF in associazione con altre terapie quali corticosteroidi, azatioprina, immunoglobuline e farmaci biologici. Solo 1 paziente ha avviato MMF come monoterapia dopo aver sospeso corticosteroidi e methotrexate. L'utilizzo di altre terapie, durante il periodo di osservazione, si è ridotto significativamente per corticosteroidi e metothrexate. Si è inoltre ridotto l'utilizzo di azatioprina e d è rimasto stabile l'utilizzo degli altri farmaci e non sono

stati avviati nuovi farmaci. Tale dato dimostra l'efficacia di MMF in mono e pluri terapia nel trattamento delle MII e la sua buona tollerabilità avendo registrato solo 2 episodi di lievi effetti collaterali risolti con la sua temporanea sospensione.

## CONCLUSIONI

- In conclusione, l'ibrido MMT8/CMAS ha dimostrato di possedere una buona *construct validity*, e ottime *internal validity*, *discriminant validity* e *responsiveness to change* risultando quindi un valido strumento per la valutazione della forza muscolare in pazienti DMG. I principali vantaggi che presenta rispetto agli strumenti attualmente utilizzati sono la maggior semplicità e rapidità di esecuzione, senza però ridurre la forza dello strumento.

I risultati ottenuti mostrano che l'hMC è uno strumento altrettanto valido, se non migliore, rispetto al CMAS in quanto di più rapida esecuzione, più completo, più facile da eseguire e quindi più adatto alla pratica clinica quotidiana.

- In conclusione questo studio ha confermato l'importante miglioramento della prognosi della DMG e la riduzione del danno cumulativo. Nell'approccio terapeutico utilizzato nei due centri studio sono state riscontrate alcune similitudini, come l'utilizzo di corticosteroidi e methotrexate come terapia iniziale, ma altresì numerose differenze, come l'uso di ciclofosfamide e ciclosporina. Gli effetti collaterali dovuti al trattamento eseguito sono stati temporanei e mai severi. Nel complesso sono stati riscontrati in circa un terzo dei pazienti e più frequentemente dovuti all'uso di corticosteroidi. Tali dati sottolineano la necessità di futuri studi prospettici, RCT e consensi internazionali volti a ridurre l'utilizzo di corticosteroidi ed armonizzare l'approccio terapeutico di questa patologia.
- L'analisi dell'utilizzo del mofetile micofenolate nel trattamento di bambini affetti da miopatie idiopatiche infiammatorie dell'infanzia ha confermato che MMF è efficace nell'ottenere e mantenere lo stato di remissione di malattia, soprattutto nel caso di sintomatologia cutanea. MMF si è rivelato sicuro, con buona tollerabilità da parte dei pazienti ed efficace nel permettere una riduzione della terapia corticosteroidica.

Futuri studi di tipo controllato e randomizzato e su più ampio campione di pazienti permetteranno di stabilire il ruolo di MMF nel trattare queste rare ma potenzialmente severe patologie dell'infanzia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wedderburn, L. R. & Rider, L. G. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 23, 665–678 (2009).
2. Rider, L. G. & Miller, F. W. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *JAMA* 305, 183–190 (2011).
3. Rider LG, Miller FW. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies..*JAMA.* 2011 Jan 12;305(2):183-90.
4. Rider LG, Katz JD, Jones OY. Developments in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013 Nov;39(4):877-904. Epub 2013 Sep 19. Review.
5. Steiner WR. Dermatomyositis, With Report Of A Case Which Presented A Rare Muscle Anomaly But Once Described In Man. *J Exp Med.* 1905 Feb 1;6(4-6):407-42.
6. Shinjo SK, Sallum AM, Silva CA, Marie SK. Skeletal muscle major histocompatibility complex class I and II expression differences in adult and juvenile dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo).* 2012 Aug;67(8):885-90.
7. Chinoy H., Lamb J.A., Ollier W.E.R., Cooper R.G. (2009a) An update on the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathies: major histocompatibility complex and beyond. *Curr Opin Rheumatol* 21(6): 588–593
8. Wedderburn L.R., McHugh N.J., Chinoy H., Cooper R.G., Salway F., Ollier W.E., et al. (2007) HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap. *Rheumatology* 46(12): 1786–1791
9. Wedderburn L.R., Rider L.G. (2009) Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23(5): 665–678
10. Martin N, Li CK, Wedderburn LR. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012 Feb;4(1):41-50. Juvenile dermatomyositis: new insights and new treatment strategies.
11. Consolaro A, Varnier GC, Martini A, Ravelli A Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Dec 16. doi: 10.1038/nrrheum.2014.208.
12. Gunawardena, H., Betteridge, Z. E. & McHugh, N. J. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)* 48, 607–612 (2009).
13. Tansley, S. et al. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 16, R138 (2014).

14. Rouster-Stevens, K. A. & Pachman, L. M. Autoantibody to signal recognition particle in African American girls with juvenile polymyositis. *J. Rheumatol.* 35, 927–929 (2008).
15. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, Pachman LM; US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. NIAMS Juvenile DM Registry Physician Referral Group.
16. Symmons DP1, Sills JA, Davis SM. *Br J Rheumatol.* 1995 Aug;34(8):732-6. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study.
17. Huber A, Feldman BM. An update on inflammatory myositis in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Sep;25(5):630-5.
18. Bohan, A. & Peter, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* 292, 344–347 (1975).
19. Bohan, A. & Peter, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 292, 403–407 (1975).
20. Malattia, C. et al. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 1083–1090 (2014).
21. 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;57:1192–201
22. Varsani H, Charman SC, et al. Validation of a score tool for measurement of histological severity in juvenile dermatomyositis and association with clinical severity of disease.; UK Juvenile Dermatomyositis Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):204-10.
23. Ravelli A et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Jan 15;62(1):63-72.
24. Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):714-25.
25. Kalyoncu U, Dougados M, Daurès JP, Gossec L. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):183-90.
26. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15;61(5):658-66. doi: 10.1002/art.24516.
27. Filocamo G, Schiappapietra B, Bertamino M, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Lanni S, Saad-Magalhaes C, Galasso R, Lattanzi B, Muratore V, Tani D, Martini A, Ravelli A A new short and simple health-

- related quality of life measurement for paediatric rheumatic diseases: initial validation in juvenile idiopathic arthritis.. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul;49(7):1272-80.
28. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Dalprà S, Lattanzi B, Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Pederzoli S, Civino A, Guseinova D, Masala E, Viola S, Martini A, Ravelli A. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):938-53.
  29. G. C. Varnier, C. Ferrari, A. Consolaro, D. Marafon, C. Pilkington, S. Maillard, M. Jelusic Drazic, S. Dalpra', A. Civino, A. Martini, A. Ravelli. Introducing a new approach to clinical care of juvenile dermatomyositis: the juvenile dermatomyositis multidimensional assessment report. Abstract PReS2013.
  30. Varnier GC, Ravelli et al. Development and initial validation of a new functional tool for juvenile dermatomyositis, *Pediatr Rheumatology online Journal* 2011;9.
  31. Filocamo G1, Davì S, Pistorio A, Bertamino M, Ruperto N, Lattanzi B, Consolaro A, Magni-Manzoni S, Galasso R, Varnier GC, Martini A, Ravelli A. Evaluation of 21-numbered circle and 10-centimeter horizontal line visual analog scales for physician and parent subjective ratings in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1534-41. doi: 10.3899/jrheum.091474.
  32. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Ruperto N, Pistorio A, Solari N, Pederzoli S, Verazza S, Martini A, Ravelli A Parent and child acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis *J Rheumatol*.. 2012 Apr;39(4):856-63.. Epub 2012 Feb 1.
  33. Rosina S et al. Development and validation of a composite disease activity score for measurement of muscle and skin involvement in juvenile dermatomyositis. Submitted *Rheumatology*.
  34. Kendall FP, McCreary EK, Provance PG. *Muscles: testing and function*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
  35. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Gianni EH, et al, and the Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. *Arthritis Rheum* 1999;42: 2213–9.
  36. Bode RK, Klein-Gitelman MS, Miller ML, Lechman TS, Pachman LM. Disease activity score for children with juvenile dermatomyositis: reliability and validity evidence. *Arthritis Rheum* 2003;49:7–15.
  37. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR, Hanna MG, Lundberg IE, et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies: development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:49–54.

38. Ruperto N. et al, AC&R, 2008 - The Provisional Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Disease Activity Core Set for the Evaluation of Response to Therapy in Juvenile Dermatomyositis: A Prospective Validation Study
39. Rider LG et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent, and patient global assessments. *Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Arthritis Rheum.* 1997 Nov;40(11):1976-83.
40. Huber AM et al. Validation of the Childhood Health Assessment Questionnaire in the juvenile idiopathic myopathies. *Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. J Rheumatol.* 2001 May;28(5):1106-11.
41. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951; 16: 297-334.
42. Nunnally JC. *Psychometric theory*. Second Edition. New York. McGraw-Hill Publishing Company; 1978.
43. Liang MH, Cullen KE, Schwartz JA. Comparative measurement efficiency and sensitivity of five health status instruments for arthritis research. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 542-7
44. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect size for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989; 27 (suppl 3): S179-89
45. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press; 1977.
46. Ruperto N. et al. Prednisone versus prednisone plus cyclosporine versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet.* 2016 Feb ;387:671–8.
47. Deakin CT, Campaniho-Marques R, Simou S et al Efficacy and safety of cyclophosphamide treatment in severe juvenile dermatomyositis shown by marginal structural modeling.. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70:785-793.
48. Roland M, Barbet C, Painsaud G, Magdelaine-Beuzelin C, Diot E, Halimi JM, Lebranchu Y, Nivet H, Buchler M. Mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective pharmacokinetic study. *Lupus.* 2009; 18(5):441–447.
49. Falcini F, Capannini S, Martini G, La Torre F, Vitale A, Mangiantini F, Nacci F, Cerinic MM, Cimaz R, Zulian F. Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus.* 2009; 18(2):139–143.
50. Iaccarino L, Rampudda M, Canova M et al. Mycophenolate mofetil: what is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev* 6(3):190-195.
51. Jones R, Herper L, Ballarin J, et al. A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis. *MYCYC*. On behalf of the European vasculitis study group. *Presse Med.* 2013;42:678-9

52. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*.2010;304:2381-8.
53. Nosandini M, Gadian J, Lim M, Sartori S, Thomas T, Dale RC. Mycophenolate mofetil in paediatric autoimmune or immune-mediated diseases of the central nervous system: clinical experience and recommendations. *Dev Med Child Neurol* 2018 Sept.
54. Lee PY, Richards HB et al. Type 1 interferon as a novel risk factor for endothelial progenitor cell depletion and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:3759-69.
55. Niewold TB, Kariuki SN, Morgan GA, Shrestha S, Pachman LM. Elevated serum interferon-alpha activity in juvenile dermatomyositis: Associations with disease activity at diagnosis and after thirty-six months of therapy. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(6):1815–24.
56. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, et al. Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(3):516–518.
57. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology*. 2006; 66(8):1245–1247.
58. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(3):386–389.
59. Schneider C, Gold R, Schäfers M, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of polymyositis associated with a polyautoimmune syndrome. *Muscle Nerve*. 2002; 25(2):286–288.
60. Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci*. 2009; 337(5):329– 335.
61. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest*. 2006; 130(1):30–36.
62. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013; 40(5):640–646.
63. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(10):1496–1501.
64. Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Recent treatment of interstitial lung disease with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9(Suppl 1):9–1.
65. Hayashi M, Kikuchi T, Takada T. Mycophenolate mofetil for the patients with interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis with anti-MDA5 antibodies. *CLin. Rheumatol* (2017) 36:239-240.
66. Kelly A Rouster-Stevens, Gabrielle A Morgan, Deli Wang, and Lauren M Pachman. Mycophenolate Mofetil, a Possible Therapeutic Agent for

- Children with Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 October; 62(10): 1446–1451.
67. Dagher R, Desjonqueres M, Duquesne A, Quartier P, Bader-Meunier B, Fishbach M, Guiguonis V, Picherot G, Cimaz R. Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis: a casa series. *Rheumatol Int* (2012) 32:711-716.
68. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol*. 2000; 27(6):1542–1545.

### KENDALL MANUAL MUSCLE TESTING (MMT) 8

(CHECK BOX AS APPROPRIATE )										
EIGHT MUSCLES SUBSET <small>(see appendix for description)</small>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Deltoid middle (shoulder abduction)										
2. Biceps brachii (forearm flexion)										
3. Wrist extensors										
4. Quadriceps (hip flexion)										
5. Ankle dorsiflexors										
6. Neck flexors										
7. Gluteus medius (hip abduction)										
8. Gluteus maximus (hip extension)										

**TOTAL Kendall SCORE**   
Range 0-80

STANDARD SCORE FOR Kendall MMT (0-10 SCALE)		
	FUNCTION OF THE MUSCLE	
<b>No movement</b>	No contraction felt in the muscle	<b>0</b>
	Tendon becomes prominent or feeble contraction felt in the muscle, but no visible movement of the part	
<b>Test movement</b>	<b>MOVEMENT IN HORIZONTAL PLANE</b>	
	Moves through partial range of motion	<b>1</b>
	Moves through complete range of motion	<b>2</b>
	<b>ANTIGRAVITY POSITION</b>	
<b>Test position</b>	Moves through partial range of motion	<b>3</b>
	Gradual release from test position	<b>4</b>
	Holds test position (no added pressure)	<b>5</b>
	Holds test position against slight pressure	<b>6</b>
	Holds test position against slight to moderate pressure	<b>7</b>
	Holds test position against moderate pressure	<b>8</b>
	Holds test position against moderate to strong pressure	<b>9</b>
Holds test position against strong pressure	<b>10</b>	

**CHILDHOOD MYOSITIS ASSESSMENT SCALE (CMAS) 1/2**

Please circle or mark the appropriate score			SCORE
<b>1. HEAD LIFT:</b>			
Unable			<b>0</b>
1-9 seconds			<b>1</b>
10-29 seconds			<b>2</b>
30-59 seconds			<b>3</b>
60-119 seconds			<b>4</b>
> 2 minutes	Specify number of seconds		<b>5</b>
<b>2. LEG RAISE/TOUCH OBJECT:</b>			
Unable to lift leg off table.			<b>0</b>
Able to clear table, but cannot touch object (examiner's hand).			<b>1</b>
Able to lift leg high enough to touch object (examiner's hand).			<b>2</b>
<b>3. STRAIGHT LEG LIFT/DURATION:</b>			
Unable			<b>0</b>
1-9 seconds			<b>1</b>
10-29 seconds			<b>2</b>
30-59 seconds			<b>3</b>
60-119 seconds			<b>4</b>
> 2 minutes	Specify number of seconds		<b>5</b>
<b>4. SUPINE TO PRONE:</b>			
Unable. Has difficulty even turning onto side; able to pull right arm under torso only slightly or not at all.			<b>0</b>
Turns onto side fairly easily, but cannot fully free right arm and is unable to fully assume a prone position.			<b>1</b>
Easily turns onto side; has some difficulty freeing arms, but fully frees arms and fully assumes a prone position.			<b>2</b>
Easily turns over, frees arms with no difficulty.			<b>3</b>
<b>5. SITS-UPS:</b>			
	<b>Unable</b>	<b>Able</b>	
Hands on thighs, with counterbalance	0	1	
Hands across chest, with counterbalance	0	1	
Hands behind head, with counterbalance	0	1	
Hands on thighs, without counterbalance	0	1	
Hands across chest, without counterbalance	0	1	
Hands behind head, without counterbalance	0	1	
<b>TOTAL SIT-UP SCORE: SUM ALL 1 AND REPORT ON THE SIDE (RANGE 0-6)</b>			
<b>6. SUPINE TO SIT:</b>			
Unable by self.			<b>0</b>
Much difficulty. Very slow, struggles greatly, barely makes it. Almost unable.			<b>1</b>
Some difficulty. Able, but is somewhat slow, struggles some.			<b>2</b>
No difficulty.			<b>3</b>
<b>7. ARM RAISE/STRAIGHTEN:</b>			
Cannot raise wrists up to the level of the A-C joint.			<b>0</b>
Can raise wrists at least up to the level of the A-C joint, but not above top of head.			<b>1</b>
Can raise wrists above top of head, but cannot raise arms straight above head so that elbows are in full extension.			<b>2</b>
Can raise arms straight above head so that elbows are in full extension.			<b>3</b>
<b>8. ARM RAISE/DURATION: Can maintain wrists above top of head for:</b>			
Unable			<b>0</b>
1-9 seconds			<b>1</b>
10-29 seconds			<b>2</b>
30-59 seconds			<b>3</b>
> 60 sec	Specify number of seconds.		<b>4</b>

<b>CHILDHOOD MYOSITIS ASSESSMENT SCALE (CMAS) 2/2</b>	
<b>9. FLOOR SIT:</b>	
Going from a standing position to a sitting position on the floor:	
Unable. Afraid to even try, even if allowed to use a chair for support. Child fears that he/she will collapse fall into a sit or harm self.	<b>0</b>
Much difficulty. Able, but needs to hold onto a chair for support during descent. Unable, or unwilling to try if not allowed to use a chair for support.	<b>1</b>
Some difficulty during descent. May need Gower's. Descends somewhat slowly and/or apprehensively; may not have full control or balance as maneuvers into a sit.	<b>2</b>
No difficulty. Requires no compensatory maneuvering.	<b>3</b>
<b>10. ALL FOURS MANEUVER:</b>	
Unable to go from a prone to an all-fours position.	<b>0</b>
Barely able to assume and maintain an all-fours position. Unable to raise head to look straight ahead.	<b>1</b>
Can maintain all-fours position with back straight and head raised (so as to look straight ahead). But, cannot creep (crawl) forward.	<b>2</b>
Can maintain all-fours, look straight ahead and creep (crawl) forward.	<b>3</b>
Maintains balance while lifting and extending one leg.	<b>4</b>
<b>11. FLOOR RISE:</b>	
Going from a kneeling position on the floor to a standing position:	
Unable, even if allowed to use a chair for support.	<b>0</b>
Much difficulty. Able, but needs to use a chair for support. (Unable if not allowed to use a chair)	<b>1</b>
Moderate difficulty. Able to get up without using a chair for support, but needs to place one or both hands on thighs/knees or floor. (Unable without using hands.)	<b>2</b>
Mild difficulty. Does not need to place hands on knees, thighs or floor, but has at least some difficulty during ascent.	<b>3</b>
No difficulty.	<b>4</b>
<b>12. CHAIR RISE:</b>	
Unable to rise up from chair, even if allowed to place hands on sides of chair seat.	<b>0</b>
Much difficulty. Able, but needs to place hands on sides of seat. Unable if not allowed to place hands on sides of seat.	<b>1</b>
Moderate difficulty. Able, but needs to place hands on knees/thighs. Does not need to place hands on sides of seat.	<b>2</b>
Mild difficulty. Does not need to place hands on seat, knees or thighs, but has at least some difficulty during ascent.	<b>3</b>
No difficulty.	<b>4</b>
<b>13. STOOL STEP:</b>	
Unable	<b>0</b>
Much difficulty. Able, but needs to place one hand on exam table (or examiner's hand).	<b>1</b>
Some difficulty. Able, does not need to use exam table for support, but needs to use hand on knee/thigh	<b>2</b>
Able. Does not need to use exam table or hand on knee/thigh.	<b>3</b>
<b>14. PICK-UP:</b>	
Unable to bend over and pick up pencil off floor.	<b>0</b>
Much difficulty. Able, but relies heavily on support gained by placing hands on knees/thighs.	<b>1</b>
Some difficulty. Has some difficulty (but not "much-difficulty"). Needs to at least minimally and briefly place hand(s) on knees/thighs for support. Is somewhat slow.	<b>2</b>
No difficulty. No compensatory maneuver necessary.	<b>3</b>
<b>Total CMAS score</b>	
The maximum possible total score for the 14 maneuvers is 52 (52 "points of muscle strength").	

## Ibrido MMT/CMAS (hMC)

### 1) MANUAL MUSCLE TESTING (MMT)

Valutare solo il lato dominante	(barrare la casella appropriata <input checked="" type="checkbox"/> )										
MMT-Manovre (vedi appendice sul retro per descrizione)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Abduzione del braccio											
2. Flessione dell'avambraccio											
3. Estensione del polso											
4. Estensione della gamba											
5. Dorsiflessione della caviglia											
6. Flessione del collo											
7. Abduzione dell'anca											
8. Estensione dell'anca											
<b>Punteggio totale (Range 0-80)</b>											

### 2) VALUTAZIONI FUNZIONALI

<b>Muscolatura addominale:</b>		
	incapace	capace
Mani sulle cosce, controbilanciando	0	1
Mani incrociate al petto, controbilanciando	0	1
Mani dietro la testa, controbilanciando	0	1
Mani sulle cosce, senza controbilanciare	0	1
Mani incrociate al petto, senza controbilanciare	0	1
Mani dietro la testa, senza controbilanciare	0	1
<b>Punteggio totale (range 0-6)</b>		

<b>Segno di Gowers:</b> (passare dalla posizione in ginocchio sul pavimento alla posizione ortostatica)	
Incapace	0
Molta difficoltà; ha bisogno del supporto di una sedia	2
Moderata difficoltà; non ha bisogno del supporto di una sedia, ma deve appoggiare una mano od entrambe sulle cosce/ginocchia o sul pavimento	4
Lieve difficoltà; non ha bisogno di appoggiare le mani sulle cosce/ginocchia o sul pavimento, ma presenta qualche difficoltà durante l'ascesa	6
Nessuna difficoltà	9
<b>Punteggio totale (range 0-9)</b>	

<b>Sollevamento del capo:</b>	
Incapace	0
Mantiene la posizione per: 1-9 secondi	1
10-29 secondi	2
30-59 secondi	3
60-119 secondi	4
> 2 minuti	Specificare il numero dei secondi: <input style="width: 50px;" type="text"/>
<b>PUNTEGGIO COMPLESSIVO 1) + 2) (RANGE 0-100)</b>	



# JUVENILE DERMATOMYOSITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JDMAR)

English translation Parent's version

Patient's name and surname (or initials): \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Parent filling in the questionnaire: Mother  Father

The aim of this questionnaire is to gather information on the current state of your child's illness.

Your answers will help us improve our clinical evaluation.

Please read the questions below carefully and choose the answers that best apply to your child.

If you have doubts or need any clarification, please ask for our help.

There are no right or wrong answers.

We simply ask that you answer exactly as you feel.

## 1. Evaluation of functional ability

Please choose the answer that best describes your child's ability to carry out the activities listed below during the **past four weeks**.

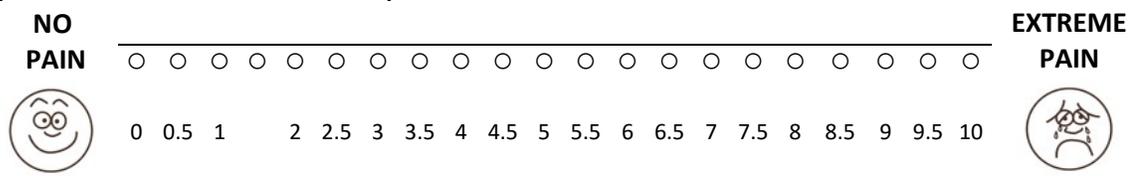
Please indicate only the difficulties or limitations **caused by the illness**.

If your child has difficulty carrying out any of these activities because he/she is too young and **not because of the illness**, indicate "Not applicable".

	With NO difficulty	With SOME difficulty	With MUCH difficulty	UNABLE to do	Not applicable
1. Walk on flat ground for at least one block	<input type="checkbox"/>				
2. Run on flat ground for at least 10 meters	<input type="checkbox"/>				
3. Walk on tiptoe	<input type="checkbox"/>				
4. Climb 5 steps	<input type="checkbox"/>				
5. Go downstairs 5 steps	<input type="checkbox"/>				
6. Bend down to pick up an object from the floor	<input type="checkbox"/>				
7. Sit down on the floor	<input type="checkbox"/>				
8. Stand up from the floor	<input type="checkbox"/>				
9. Sit up in bed from the supine position	<input type="checkbox"/>				
10. Turn over in bed	<input type="checkbox"/>				
11. Squeeze an object with his/her hands	<input type="checkbox"/>				
12. Open a door by lowering the handle or turning a knob	<input type="checkbox"/>				
13. Lift and carry heavy items, like a big toy or a few books	<input type="checkbox"/>				
14. Take heavy items, like a big toy or a few books, from a shelf above his/her head	<input type="checkbox"/>				
15. Lift head from the pillow	<input type="checkbox"/>				

## 2. How much **pain** has your child had because of the illness over the past week?

(choose the most accurate score)



3. How much of a problem has fatigue or tiredness been for your child in the past week?  
(choose the most accurate score)

<b>NO FATIGUE</b>	<hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">○</div> </div> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin-top: 5px;"/>	<b>EXTR EME FATI GUE</b>
	<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: small;"> <span>0</span> <span>0.5</span> <span>1</span> <span>1.5</span> <span>2</span> <span>2.5</span> <span>3</span> <span>3.5</span> <span>4</span> <span>4.5</span> <span>5</span> <span>5.5</span> <span>6</span> <span>6.5</span> <span>7</span> <span>7.5</span> <span>8</span> <span>8.5</span> <span>9</span> <span>9.5</span> <span>10</span> </div>	

4. Which symptoms, caused by the disease, has your child had in the last 4 weeks:

Fever not due to infection <input type="checkbox"/>	Skin ulcerations <input type="checkbox"/>
Fatigue, malaise <input type="checkbox"/>	Change in voice quality <input type="checkbox"/>
Muscle weakness <input type="checkbox"/>	Difficulty swallowing <input type="checkbox"/>
Purple or red colouring over the eyelids <input type="checkbox"/>	Hard skin nodules <input type="checkbox"/>
Rash over the nose or cheeks <input type="checkbox"/>	Joint pain or swelling <input type="checkbox"/>
Rash over the knuckles <input type="checkbox"/>	Colour change and pain in fingers when exposed to cold <input type="checkbox"/>
Rash over the trunk or arms <input type="checkbox"/>	Shortness of breath on exercise <input type="checkbox"/>
Muscle pain <input type="checkbox"/>	Abdominal pain <input type="checkbox"/>
Other (please specify _____) <input type="checkbox"/>	Other (please specify _____) <input type="checkbox"/>
<b>My child has no symptoms at all</b> <input type="checkbox"/>	

5. Considering all the symptoms, such as muscle weakness, skin rash, joint pain and swelling, please evaluate the level of activity of your child's illness at the moment  
(choose the most accurate score)

<b>NO ACTIVITY</b>	<hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">○</div> </div> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin-top: 5px;"/>	<b>MAXI MUM ACTIV ITY</b>
	<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: small;"> <span>0</span> <span>0.5</span> <span>1</span> <span>1.5</span> <span>2</span> <span>2.5</span> <span>3</span> <span>3.5</span> <span>4</span> <span>4.5</span> <span>5</span> <span>5.5</span> <span>6</span> <span>6.5</span> <span>7</span> <span>7.5</span> <span>8</span> <span>8.5</span> <span>9</span> <span>9.5</span> <span>10</span> </div>	

6. How would you evaluate the current state of your child's illness?

Complete absence of symptoms ( <b>remission</b> )  <input type="checkbox"/>	Continuing presence of symptoms ( <b>persistent activity</b> )  <input type="checkbox"/>	Recurrence of symptoms after a period of complete well-being ( <b>relapse</b> )  <input type="checkbox"/>
--	---	--

7. Compared to his/her last visit, how would you evaluate the course of your child's illness?

Much improved <input type="checkbox"/>	Slightly improved <input type="checkbox"/>	Stable/unchanged <input type="checkbox"/>	Slightly worsened <input type="checkbox"/>	Much worsened <input type="checkbox"/>
---	---	--	---	---

**8. Is your child taking any medication to treat dermatomyositis?** Yes  No

If you answered “no”, please go directly to question 13  
If “yes”, please also answer questions 10, 11 and 12

**9. Which medication is your child currently taking?**

Corticosteroids (e.g. _____)	<input type="checkbox"/>	Oral <input type="checkbox"/>	Intravenous <input type="checkbox"/>
Cyclophosphamide (e.g. _____)	<input type="checkbox"/>	Oral <input type="checkbox"/>	Intravenous <input type="checkbox"/>
Methotrexate (e.g. _____)	<input type="checkbox"/>	Oral <input type="checkbox"/>	Subcutaneous <input type="checkbox"/>
Azathioprin (e.g. _____)	<input type="checkbox"/>	Cyclosporine (e.g. _____)	<input type="checkbox"/>
Hydroxychloroquin (e.g. _____)	<input type="checkbox"/>	Diphosphonates (e.g. _____)	<input type="checkbox"/>
Rituximab (e.g. _____)	<input type="checkbox"/>	Other (please specify _____)	<input type="checkbox"/>

**10. Since your child’s last visit, has he/she had any disturbances which may be caused by the medication he/she is taking?** Yes  No

If you answered “yes”, please specify which in the table below

Fever	<input type="checkbox"/>	Pain or burning feeling in the stomach	<input type="checkbox"/>
Headache	<input type="checkbox"/>	Nausea	<input type="checkbox"/>
Skin rash (not due to dermatomyositis)	<input type="checkbox"/>	Vomiting	<input type="checkbox"/>
Mouth sores	<input type="checkbox"/>	Constipation	<input type="checkbox"/>
Swollen/bleeding gums	<input type="checkbox"/>	Diarrhoea	<input type="checkbox"/>
Increased body hair	<input type="checkbox"/>	Black or bloody stools	<input type="checkbox"/>
Weight gain	<input type="checkbox"/>	Blood in the urine	<input type="checkbox"/>
Weight loss	<input type="checkbox"/>	Swelling, bruising, pain, redness, etc., at the injection site	<input type="checkbox"/>
Mood swings (excitement, depression, anxiety)	<input type="checkbox"/>	Other (please describe) _____	<input type="checkbox"/>
Sleep disturbances	<input type="checkbox"/>	Other (please describe) _____	<input type="checkbox"/>

**11. Does your child take his/her medication regularly (as prescribed by the doctor) at home?** Yes  No

If “no”, why not?

He/she refuses to	<input type="checkbox"/>	Too many administrations during the day	<input type="checkbox"/>
Organisational difficulty (for example, problems taking medication at school)	<input type="checkbox"/>	Fear of side effects	<input type="checkbox"/>
The child takes too much medication	<input type="checkbox"/>	Other (please specify) _____	<input type="checkbox"/>

**Which medication is most difficult to give on a regular basis?**

\_\_\_\_\_

**12. Does your child attend school?** Yes  No

If you answered “yes”, what school-related problems does the illness cause?

None	<input type="checkbox"/>	Difficulty in his/her relationships with teachers	<input type="checkbox"/>
Numerous absences	<input type="checkbox"/>	Decrease in performance	<input type="checkbox"/>
Difficulty in remaining seated for a long time	<input type="checkbox"/>	Other (please specify) _____	<input type="checkbox"/>

**13. Evaluation of Quality of Life**

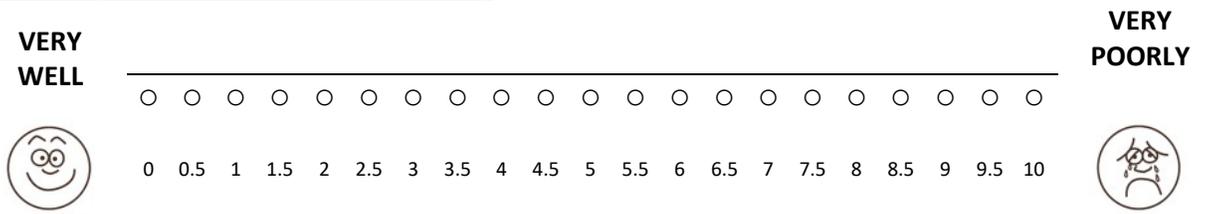
Please choose the answer that best describes your child’s overall health.

If a question is not applicable because your child is **too young**, choose “**Not applicable**”.

Considering the **past four weeks**, we would like to know if your child:

	Never	Some-times	Often	Every day	Not applicable
1. Has had any difficulty taking care of him/herself, for example eating, getting dressed or washing	<input type="checkbox"/>				
2. Has had any difficulty taking a 15 minute walk or walking up a flight of stairs	<input type="checkbox"/>				
3. Has had any difficulty carrying out activities that require a lot of energy such as running, playing football, dancing etc.	<input type="checkbox"/>				
4. Has had any difficulty doing at-school activities or playing with friends	<input type="checkbox"/>				
5. Has had any pain	<input type="checkbox"/>				
6. Has appeared sad or depressed	<input type="checkbox"/>				
7. Has appeared nervous or anxious	<input type="checkbox"/>				
8. Has had any trouble getting along with other children	<input type="checkbox"/>				
9. Has had any difficulty concentrating or paying attention	<input type="checkbox"/>				
10. Has appeared to be dissatisfied with his/her physical appearance or abilities	<input type="checkbox"/>				

**14. Considering all the ways the illness affects your child, please evaluate how he/she feels at the moment (choose the most accurate score)**



**15. Considering all the ways the illness affects your child, would you be satisfied if his/her condition remained stable/unchanged for the next few months?**

Yes  No

Thank you very much for having taken the time to fill in this questionnaire.

The information you have provided will be very useful for following the changes in the course of your child’s illness in the best possible way.

The information in this questionnaire and in the questionnaire filled in by your child (if applicable) will be kept strictly confidential and will be used only for clinical or research activities.

All data will be handled anonymously.

Please indicate if you authorise or do not authorise the use for scientific purposes of the information in this questionnaire and in the questionnaire filled in by your child (if applicable).

I authorise  I do not authorise

Parent’s name and surname or initials (please print) \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_

## RINGRAZIAMENTI:

Desidero ringraziare il Prof. Angelo Ravelli per avermi dato la possibilità di svolgere questo progetto di Tesi di cui sono molto orgogliosa, e per l'esempio, la cortesia e la disponibilità dimostratami in tutti questi anni.

Desidero ringraziare la dr. Clarissa Pilkington e tutto il reparto di Reumatologia Pediatrica del Great Ormond Street Hospital per la grandissima competenza ed ospitalità mostratami nel periodo di formazione che ho avuto la possibilità di svolgere a Londra.

Un sentito ringraziamento ad Alessandro Consolaro, il Reparto di Pediatria II dell'Istituto Gaslini e PRINTO per l'insostituibile aiuto e sostegno durante la realizzazione di questo ambizioso progetto.

Grazie a Daniel, alla mia famiglia ed ai miei amici, lontani e vicini, perché grazie al loro incrollabile sostegno sono riuscita a raggiungere questo importante traguardo.

Infine un ringraziamento speciale a tutti i genitori ed ai bambini che ho incontrato in questi anni, perché mi hanno insegnato tanto e soprattutto mi hanno permesso di appassionarmi a questo stupendo mestiere.