

Alice Brambilla¹,
Gabriele Simonini²

¹ Università di Firenze, Scuola di Specializzazione in Pediatria, AOU Anna Meyer, Firenze;

² Professore Associato in Pediatria, Università di Firenze, SOD Reumatologia pediatrica, AOU Anna Meyer, Firenze

Artrite idiopatica giovanile sistemica

L'AIG (*Artrite Idiopatica Giovanile*) è una patologia infiammatoria cronica definita dalla persistenza di segni di flogosi articolare per oltre 6 settimane dall'esordio, in un soggetto di età inferiore ai 16 anni in cui siano state escluse altre cause di artrite. Il riscontro clinico di tumefazione non traumatica o di almeno due elementi tra dolore, limitazione funzionale e iperemia cutanea è indicativo di flogosi articolare. In base alle caratteristiche cliniche riscontrate nei primi 6 mesi di malattia, l'ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*)¹ classifica l'AIG in 7 diverse categorie: sistemica, oligoarticolare, poliarticolare con fattore reumatoide positivo, poliarticolare con fattore reumatoide negativo, psoriasica, artrite-entesite e indifferenziata.

L'AIGs (*Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica*) ha un'incidenza di 0,4-3,5/100000 bambini per anno e costituisce il 5-10% del totale delle AIG diagnosticate in Europa e nel Nord America, mentre rappresenta fino al 25-50% dei casi di AIG nei paesi orientali (India, Giappone). Si registrano due picchi d'incidenza, il primo tra 1 e 4 anni, il secondo tra 10 e 12 anni d'età. Non emergono invece differenze epidemiologiche significative tra i due sessi.

Diversamente dalle altre categorie di artrite idiopatica, ritenute a base autoimmune, l'AIGs viene considerata come condizione a patogenesi autoinfiammatoria. Mentre le patologie autoimmuni sono il risultato di un

disordine della risposta immunitaria adattativa o acquisita, le malattie autoinfiammatorie si caratterizzano per una disregolazione dell'immunità innata. In quanto tali tendono ad avere un esordio più precoce, già nei primi anni di vita, non mostrano prevalenza di genere e non si associano ad autoanticorpi circolanti. Nei pazienti affetti da AIGs si documenta un'alterata attivazione di monociti-macrofagi, neutrofili e cellule Natural-Killer, con conseguente rilascio non controllato di citochine pro-infiammatorie^{2,3}. L'incrementata produzione o la ridotta inibizione di IL-1 β , IL-6 e IL18 è responsabile dell'induzione e del mantenimento di processi quali aumento della temperatura corporea, produzione epatica di proteine di fase acuta, ridotta sintesi di albumina, flogosi articolare, anemia, piastrinosi, aumento permeabilità vascolare e incrementato rischio trombotico. La diminuita espressione di citochine anti-infiammatorie (IL-10) amplifica ulteriormente il processo infiammatorio. A sostegno di tale ipotesi vi è inoltre l'evidenza che il siero di pazienti con AIG sistemica attiva sia in grado di indurre la trascrizione di geni regolati da IL-1 nei monociti-macrofagi periferici di soggetti sani. Il ruolo determinante di tali mediatori nella patogenesi dell'artrite idiopatica giovanile sistemica viene anche suggerito dalla buona risposta clinica ottenuta dopo l'introduzione di inibitori selettivi di IL-1 e IL-6 in soggetti refrattari ad altre terapie. Il TNF-alfa sembra invece esercitare un effetto secondario, come si evince anche dalla scarsa efficacia delle terapie biologiche con anti-TNF.

Gli studi genetici finora condotti hanno escluso una correlazione con specifiche mutazioni geniche o con

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è una patologia infiammatoria cronica

determinati aplotipi HLA e non è stata descritta la ricorrenza della malattia nella stessa famiglia. Un possibile ruolo viene invece attribuito a polimorfismi di geni coinvolti nella risposta infiammatoria. La presenza di particolari polimorfismi di promotori di geni codificanti per citochine pro-infiammatorie o inibitori di geni codificanti per citochine anti-infiammatorie potrebbe essere alla base di un' aumentata suscettibilità a sviluppare la malattia ³.

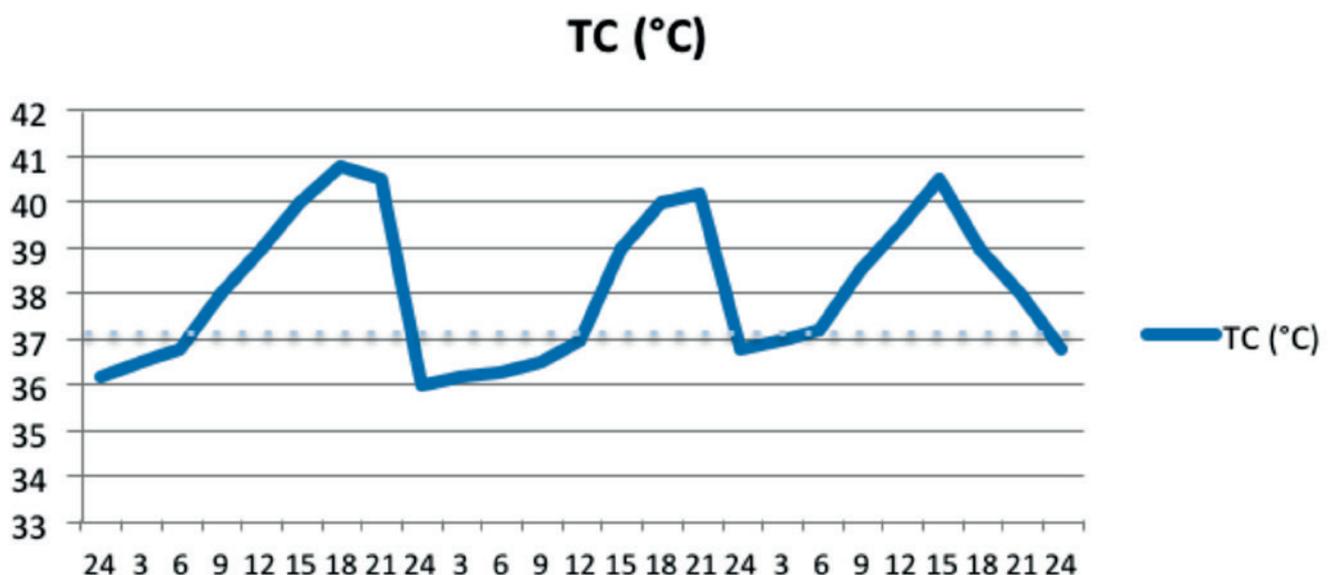
L'esordio clinico è caratterizzato da febbre della durata di almeno 2 settimane, ad andamento intermittente, anche elevata (TC > 39°C), con una o due puntate febbrili al giorno rilevate per almeno 3 giorni consecutivi (Fig. 1). L'incremento della temperatura si osserva più comunemente nel tardo pomeriggio o durante la sera. In concomitanza del picco febbrile tipicamente compare un fugace rash maculo-papulare, color rosa salmone, distribuito al tronco e alla parte prossimale degli arti. Le maculo-papule hanno diametro medio di 2-5 mm, scompaiono in poche ore e possono essere pruriginose. L'artrite può manifestarsi all'esordio o anche a diverse settimane di distanza; si presenta come oligo- o poliartrite a carico delle grandi e/o piccole articolazioni, per lo più simmetrica. Ginocchia, polsi e

caviglie sono le sedi più comunemente coinvolte, ma anche la colonna cervicale, le anche, le articolazioni interfalangee e la temporo-mandibolare possono essere interessate. Accanto alla febbre e all'artrite si riscontrano generalmente epato-splenomegalia e linfadenomegalia polidistrettuale simmetrica. In corrispondenza delle stazioni linfonodali superficiali (cervicali, ascellari, inguinali) si rilevano linfonodi palpabili di consistenza teso-elastica, mobili sui piani circostanti. Non infrequente è inoltre l'insorgenza di sierositi. Nel 3-9% dei casi si osserva pericardite con versamento pericardico; tale complicanza è spesso asintomatica, ma talvolta può determinare dispnea, tachicardia e dolore precordiale. Alcuni pazienti possono invece sviluppare tenosinovite, mialgia, miosite, miocardite, endocardite o sintomi neurologici. In particolar modo sono stati descritti casi di meningite asettica, edema cerebrale e ipertensione endocranica benigna ⁴ (Fig. 1).

Gli esami di laboratorio sono orientativi per un quadro di flogosi sistemica, ma non specifici nel determinare la diagnosi. All'emocromo si evidenzia leucocitosi neutrofila, piastrinosi e anemia lieve-moderata. Gli indici di flogosi (VES, PCR), così come la ferritina e il fibrinogeno, risultano marcatamente aumentati in fase acuta

Figura 1.

Esempio di curva termica in paziente con AIG a esordio sistemico (pattern "spiking fever").



di malattia. La diagnosi di AIG sistemica viene posta dopo l'esclusione di altre condizioni caratterizzate da sintomi sistemici e coinvolgimento articolare, quali patologie infettive (artrite settica, osteomielite, endocardite batterica, malattia da graffio di gatto, brucellosi, Morbo di Lyme, infezione da *Mycoplasma*), patologie reattive (artrite reattiva, febbre reumatica), tumori (leucemia acuta linfoblastica, tumori ossei), malattie infiammatorie croniche intestinali, sindromi auto-infiammatorie, sarcoidosi, malattia di Kawasaki, malattie del connettivo e vasculiti (lupus eritematoso sistemico, porpora di Schönlein-Henoch, dermatomiosite)⁴. Le più comuni patologie da porre in diagnosi differenziale con AIG sistemica sono riportate in Tabella I.

Il decorso clinico può essere monofasico, policiclico o persistente. In circa il 40% dei pazienti la patologia ha un andamento monofasico con remissione completa o con minime sequele articolari a 24-48 mesi dall'esordio. L'andamento policiclico è caratterizzato da un'alternanza di fasi di remissione e fasi di riacutizzazione dei sintomi sistemici, con moderato coinvolgimento articolare, che tende comunque alla remissione entro circa 5 anni dall'esordio. Oltre la metà dei pazienti mostrano invece persistenza di sintomi articolari anche per diversi anni dall'insorgenza dei sintomi, con coinvolgimento articolare aggressivo, evolutivo e additivo. Alcuni di questi pazienti rispondono poco alle terapie di fondo e continuano a presentare artrite anche in età adulta.

La prognosi è condizionata dalle caratteristiche della malattia all'esordio, dal decorso clinico, e dall'appropriatezza del trattamento. Tra i fattori predittivi di evoluzione sfavorevole vengono annoverati: persistenza di sintomi sistemici oltre i 6 mesi dall'esordio, artrite poliarticolare con coinvolgimento dell'anca, trombocitosi, cortico-dipendenza ed esordio precoce di malattia (< 18 mesi).

L'artrite sistemica presenta il maggior tasso di mortalità e morbilità rispetto agli altri sottotipi di AIG, essendo responsabile di circa due terzi dei decessi per artrite giovanile. La mortalità precoce è in genere conseguente all'insorgenza di una grave complicanza definita MAS (*Sindrome da Attivazione Macrofagica*)^{5,6}. Essa si osserva in circa il 10% dei pazienti affetti e

TABELLA I.

Principali patologie che entrano in diagnosi differenziale con AIG a esordio sistemico.

Malattie infettive e post-infettive	<ul style="list-style-type: none"> – Endocarditi batteriche – Artrite settica/osteomielite – Reumatismo articolare acuto – Malattia da graffio di gatto (<i>Bartonella henselae</i>) – Morbo di Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>) – Brucellosi – Mononucleosi infettiva – Infezione da <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Tumori	<ul style="list-style-type: none"> – Leucemie (LLA) – Linfomi – Tumori ossei
Malattie infiammatorie/autoimmuni	<ul style="list-style-type: none"> – Lupus eritematoso sistemico – Dermatomiosite – Poliarterite nodosa – Malattia di Kawasaki – Malattia da siero – Sarcoidosi – Malattia di Castleman – Malattie infiammatorie croniche intestinali
Sindromi auto-infiammatorie	<ul style="list-style-type: none"> – Febbre mediterranea familiare – Mevalonico aciduria/sindrome da iper-IgD – PFAPA (<i>Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis</i>) – TRAPS (<i>TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome</i>) – Sindrome di Muckle-Wells – FCAS (<i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i>) – CINCA (<i>Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome</i>)

si presenta con febbre non più intermittente ma persistente, associata a linfadenopatia generalizzata, epatosplenomegalia con disfunzione epatica fino all'ittero e all'insufficienza epatica, porpora, ecchimosi e sanguinamenti mucosali. Si possono riscontrare inoltre encefalopatia con stato confusionale e convulsioni, insufficienza renale, distress respiratorio, ipotensione e shock. Gli esami di laboratorio evidenziano citopenia, in particolar modo piastrinopenia, associata a ipoalbuminemia, ipofibrinogenemia e crollo della VES. Si riscontrano invece elevati valori di tran-

saminasi, LDH, trigliceridi, ferritina e PCR. Il profilo coagulativo mostra allungamento di PT e PTT, mentre l'esame urine può evidenziare ematuria e proteinuria. Il reperto istologico di emofagocitosi macrofagica su biopsia midollare, epatica, splenica o linfonodale è diagnostico; tale indagine non viene tuttavia eseguita di routine. La diagnosi differenziale tra MAS in corso di AIGs, riacutizzazione di AIGs e sepsi può essere complessa. Il gruppo di lavoro PRINTO ha recentemente elaborato dei criteri laboratoristici altamente predittivi per MAS in soggetti con presunta diagnosi di AIGs ⁶ (Tab. II). La MAS necessita di terapia tempestiva in quanto gravata da elevata mortalità (8-22%). Il trattamento di prima scelta è rappresentato da steroidi sistemici, seguito da ciclosporina A nelle forme steroide-resistenti. Farmaci biologici diretti contro IL-1 (Anakinra) sembrano essere efficaci nei pazienti che non rispondono al trattamento di prima linea.

Il controllo non ottimale dell'AIG sistemica può condizionare l'insorgenza di sequele a lungo termine, quali deficit funzionali delle articolazioni colpite, osteoporosi, scarsa crescita, complicanze polmonari, complicanze cardiovascolari e amiloidosi ⁷.

La flogosi cronica articolare può interferire con l'accrescimento dell'osso a livello delle cartilagini di coniugazione con deficit di crescita o, talvolta, eccessiva proliferazione delle cartilagini stesse e conseguente dismetria degli arti, deviazioni articolari, micrognazia e asimmetria delle estremità. L'infiammazione persistente intra-articolare determina inoltre progressiva erosione ossea, anchilosi e deficit funzionale con necessità di sostituzione protesica. Uno stato di flogosi cronica induce inoltre il rilascio di mediatori dello stress che por-

tano a bassa statura, ridotta mineralizzazione ossea e conseguente osteoporosi. Tali complicanze sono inoltre favorite dal prolungato utilizzo di steroidi.

Le complicanze polmonari rappresentano eventi rari conseguenti a un mancato trattamento della malattia e comprendono principalmente ipertensione arteriosa-polmonare ⁸, interstiziopatia e proteinosi alveolare. Si tratta di condizioni poco frequenti con prognosi spesso infausta.

L'amiloidosi comprende un gruppo di condizioni patologiche secondarie al deposito tissutale di proteine autologhe che si aggregano in fibrille e si depositano nei tessuti, interferendo nel tempo con la funzione di un organo o apparato. Nelle malattie infiammatorie croniche non controllate può insorgere una forma di amiloidosi "reattiva" dovuta alla persistente elevata concentrazione di una proteina della fase acuta, la SAA (*Siero Amiloide A*), il cui frammento aminoterminale si deposita in vari organi sotto forma di fibrille amiloidi, con progressiva insorgenza di insufficienza renale o cardiaca. L'amiloidosi rappresenta una complicanza rara dell'AIG sistemica, interessando circa l'1% dei soggetti affetti, ma costituisce un'importante causa di morte in questi pazienti.

La malattia non adeguatamente controllata comporta inoltre elevati costi sanitari diretti per la necessità di ospedalizzazioni ripetute, approccio multidisciplinare comprensivo tra l'altro di valutazione reumatologica, fisioterapia, cardiologica e di indagini laboratoristiche e strumentali di follow-up. Vanno inoltre considerati i costi indiretti legati all'impegno della famiglia e alle ripercussioni sulla vita sociale e lavorativa del soggetto in età adulta. Complessivamente i costi sanitari sono strettamente correlati con l'attività di malattia e sono circa nove volte maggiori per i pazienti con malattia attiva rispetto a quelli in remissione.

L'approccio terapeutico deve essere diversificato in base alle caratteristiche della patologia nel singolo paziente, al fine di ottenere la remissione di malattia, limitare l'utilizzo di steroidi e conservare la funzione articolare. La remissione viene definita sulla base dell'assenza di segni clinici di flogosi articolare, assenza di segni di coinvolgimento sistemico e normalizzazione di VES e PCR.

TABELLA II.

Criteri diagnostici di MAS in corso di AIG a esordio sistemico

Diagnosi o sospetto diagnostico di AIG sistemica
Febbre
Ferritina sierica > 684 ng/ml

e almeno due tra:

Conta piastrinica $\leq 181 \times 10^9/L$
Aspartato aminotrasferasi > 48 U/L
Trigliceridi > 156 mg/dl
Fibrinogeno ≤ 360 mg/dl

Il primo approccio si basa sull'utilizzo di FANS (*Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei*) utili per l'iniziale controllo della febbre e della flogosi articolare. La somministrazione di FANS è indicata solo in pazienti con attività di malattia limitata in assenza di danno articolare e non dovrebbe comunque eccedere i due mesi di terapia continuativa. In caso di mancata risposta ai FANS, e dopo opportuna esclusione di forme linfoproliferative, il trattamento prevede l'uso di corticosteroidi sistemici grazie al loro potente e rapido effetto anti-infiammatorio. L'utilizzo di steroidi deve essere tuttavia limitato al trattamento all'esordio e nelle fasi di riacutizzazione, mentre l'impiego cronico è sconsigliato per i noti effetti collaterali della terapia a lungo termine, tra cui alterato metabolismo glucidico e lipidico, ipertensione, *facies cushingoide*, scarsa crescita, ridotta mineralizzazione ossea, cataratta, necrosi asettica dell'osso, alterazione dell'umore, psicosi, immunodepressione, acne. L'impiego di steroidi inoltre non sembra prevenire i danni articolari a lungo termine.

I pazienti che necessitano di una terapia di fondo vengono trattati con i cosiddetti "DMARDs" (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*), farmaci che hanno l'obiettivo di modificare positivamente l'evoluzione della patologia al fine di indurre e mantenere la remissione, prevenire l'estensione del coinvolgimento articolare e la cronicizzazione dell'artrite. Il principale DMARD a essere utilizzato è il MTX (*Methotrexate*), somministrato per os o per via sottocutanea una volta alla settimana. La terapia con MTX può comportare effetti collaterali quali nausea e vomito alcune ore dopo la somministrazione, ulcere al cavo orale, cefalea, ipertransamiasemia e deficit di acido folico. Per tale motivo è utile associare una supplementazione con acido folinico ed effettuare controlli periodici delle transaminasi. Tuttavia, l'efficacia del MTX nel trattamento dei pazienti con esordio sistemico di AIG appare comunque limitata, risultando efficace nel momento in cui non sono più presenti manifestazioni sistemiche e sono presenti solo quelle articolari.

Infatti, i pazienti affetti da esordio sistemico di AIG sono per lo più candidati alla cura con farmaci modificatori dell'attività biologica, molecole prodotte in laboratorio analoghe a immunoglobuline o recettori endogeni, di-

retti selettivamente verso specifiche citochine, in grado di bloccare la cascata infiammatoria^{9 10}.

La crescente disponibilità di farmaci biologici per il trattamento dell'AIGs ha nettamente incrementato la possibilità di ottenere la remissione di malattia, con remissione clinica documentata in circa due terzi dei casi. Farmaci anti IL1 e IL6 hanno mostrato maggiore efficacia rispetto alle terapie anti TNF quando utilizzati come farmaco di prima scelta. La necessità di passare a un secondo, terzo o quarto biologico non è tuttavia infrequente; a tal proposito Canakinumab e Tocilizumab sembrano essere le opzioni migliori¹¹.

Il primo biologico approvato per il trattamento dell'AIG sistemica è stato il Tocilizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro IL-6 da somministrare per via endovenosa ogni 2-4 settimane. Lo studio randomizzato controllato di De Benedetti et al. ha riportato l'efficacia di Tocilizumab nel trattamento di pazienti con malattia attiva persistente. In particolare si è osservata una buona risposta clinica in oltre due terzi dei pazienti trattati, con riduzione dell'utilizzo di steroidi e persistenza di efficacia anche a lungo termine¹². I principali effetti collaterali associati all'uso di tale farmaco comprendono una maggiore incidenza di infezioni e transitorie anomalie di laboratorio come neutropenia, piastrinopenia, ipertransamiasemia e dislipidemia. L'infusione endovenosa necessita inoltre di somministrazione in ambiente ospedaliero, con possibile ripercussione sulla compliance del paziente e della famiglia.

Un antagonista recettoriale di IL-1 (Anakinra) viene attualmente utilizzato come terapia off-label in pazienti non responsivi alle altre terapie. Il rationale dell'utilizzo di tale farmaco risiede nell'importante ruolo patogenetico di IL-1 nei processi infiammatori sistemici. Anakinra ha mostrato buoni risultati in termini di efficacia e sicurezza in pazienti con AIGs refrattaria o cortico-dipendente^{9 13}, in particolar modo nei soggetti con coinvolgimento articolare meno esteso e neutrofilia periferica più spiccata¹⁴. La compliance del paziente è tuttavia limitata dal dolore nel sito di iniezione e dalla frequenza quotidiana delle somministrazioni. L'efficacia a lungo termine della terapia con Anakinra risulta inoltre limitata.

Canakinumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro IL-1 β il quale, attraverso un legame ad alta affinità con IL-1 β , previene l'interazione con il rispettivo recettore e l'innesco della conseguente cascata infiammatoria. Confrontato con placebo, Canakinumab ha mostrato buoni risultati sia nella fase di induzione della remissione di malattia che nel successivo mantenimento¹⁵. In considerazione dei dati comprovanti la sua efficacia, tale farmaco è stato recentemente approvato per il trattamento dell'AIG sistemica attiva in pazienti oltre i 2 anni d'età che hanno risposto inadeguatamente a precedenti trattamenti con FANS e corticosteroidi sistemici. La via di somministrazione è sottocutanea con frequenza di un'iniezione ogni 4 settimane. I principali effetti collaterali comprendono: incrementato rischio infettivo, neutropenia e transitorio rialzo delle transaminasi.

Una recente meta-analisi volta a valutare efficacia e sicurezza dell'impiego di biologici in pazienti affetti da AIGs, ha evidenziato la sostanziale sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza di Anakinra, Tocilizumab e Canakinumab¹⁰. Pur considerando la mancanza di trial che mettano direttamente a confronto tali molecole, i dati disponibili in letteratura sembrano suggerire che Canakinumab e Anakinra siano più utili in pazienti con sintomi sistemici prevalenti e scarso coinvolgimento articolare, mentre Tocilizumab sia più indicato in bambini con maggiore interessamento articolare.

Bibliografia

- 1 Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
- 2 Avau A, Put K, Wouters CH, et al. *Cytokine balance and cytokine-driven natural killer cell dysfunction in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015;26:35-45.
- 3 Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. *Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches*. *Clin Immunol* 2015;159:72-83.
- 4 De Benedetti F, Rayfel Schneider R. *Systemic juvenile idiopathic arthritis*. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, et al., eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2011, pp. 305-14.
- 5 Minoia F, Davì S, Horne A, et al. *Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients*. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3160-9.
- 6 Boom V, Anton J, Lahdenne P, et al. *Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:55.
- 7 Woerner A, von Scheven-Gete A, Cimaz R, et al. *Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations*. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:575-88.
- 8 Kadavath S, Zapantis E, Zolty R, Efthimiou P. *A novel therapeutic approach in pulmonary arterial hypertension as a complication of adult-onset Still's disease: targeting IL-6*. *Int J Rheum Dis* 2014;17:336-40.
- 9 Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. *Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade*. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
- 10 Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, et al. *Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Rheumatology* 2015;276-86.
- 11 Woerner A, Uetwiller F, Melki I, et al. *Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent*. *RMD Open* 2015;1:e000036.
- 12 De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. *Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
- 13 Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. *A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial)*. *Ann Rheum Dis* 2011;70:747-54.
- 14 Gattorno G, Piccini A, Lasigliè D, et al. *The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.
- 15 Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. *Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *N Engl J Med* 2012;367:2396-406.