



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Espondiloartritis en la infancia

Walter Alberto Sifuentes Giraldo* y María Luz Gámir Gámir

Unidad de Reumatología Pediátrica, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de mayo de 2013

Aceptado el 30 de mayo de 2013

Palabras clave:

Espondiloartritis juvenil

Espondilitis anquilosante juvenil

Artritis relacionada con entesitis

R E S U M E N

La espondiloartritis de inicio en la infancia, también conocida como espondiloartritis juvenil, representa un grupo especial dentro de las entidades comprendidas en el concepto de espondiloartritis, que se caracteriza por un predominio del compromiso periférico (artritis y entesitis) sobre el axial, y por presentarse más frecuentemente como formas indiferenciadas. Sin embargo, al igual que su equivalente de inicio adulto, tiene el potencial de desarrollar daño estructural y evolucionar a espondilitis anquilosante juvenil, con el consecuente deterioro funcional que se extenderá durante la vida del paciente. Se han producido importantes avances en el conocimiento de la genética y la fisiopatología de la espondiloartritis juvenil, así como en su diagnóstico y tratamiento, que se resumen en el presente artículo.

© 2013 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Spondyloarthritis in childhood

A B S T R A C T

Juvenile-onset spondyloarthritis is a special group within the entities included in the concept of spondyloarthritis, and is characterized by a predominantly peripheral involvement (arthritis and enthesitis), and more frequent presentation as undifferentiated forms. However, like its adult-onset equivalent, it has the potential to develop structural damage and progress to juvenile ankylosing spondylitis, with consequent irreversible functional impairment. Many important advances have been made in the understanding of the genetics and pathophysiology of juvenile-onset spondyloarthritis, as well as in the diagnosis and treatment of this entity. These advances are summarized in this article.

© 2013 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Juvenile spondyloarthritis

Juvenile ankylosing spondylitis

Entesitis-related arthritis

Introducción

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades fenotípicamente distintas, pero genética y fisiopatológicamente relacionadas, que incluyen la espondilitis anquilosante (EA) (la enfermedad prototipo del grupo y la mejor estudiada), la artritis psoriásica (APso), la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reactiva (ARe), la espondiloartritis indiferenciada (EspInd), y un subgrupo pacientes comprendidos dentro de la artritis idiopática juvenil (AIJ)^{1,2}. Comparten varias características clínicas, tales como el compromiso axial, la artritis periférica, la entesitis, manifestaciones extraarticulares (uveítis, psoriasis y EII), y ausencia de factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) u otros autoanticuerpos³. El sustento genético para agruparlas proviene de su presentación simultánea o

secuencial en un mismo individuo o en los miembros de su familia, y de su fuerte asociación con HLA-B27². Generalmente comienzan en la tercera o cuarta décadas de vida, pero del 10 al 20% de los casos presentan síntomas desde la infancia. Se estima que la EspA de inicio en la edad pediátrica, también conocida como EspA juvenil (EspA-J), representa del 15 al 20% del total de artritis en niños⁴.

La EspA-J no es una simple analogía de su equivalente de inicio adulto, sino que posee características especiales que la diferencian, como el predominio de la artritis periférica y la entesitis sobre el compromiso axial, y su presentación más frecuente como formas indiferenciadas^{4,5}. Sin embargo, al igual que en el adulto, tiene el potencial de evolucionar a EA^{6,7}, con el consecuente deterioro funcional y de la calidad de vida, afectando al paciente en etapas posteriores^{8,9}. Por esto resulta de especial interés identificar a los niños con factores de riesgo para desarrollo de daño estructural, a fin de poder instaurar las medidas terapéuticas adecuadas de forma temprana. El presente artículo revisa los aspectos clínicos y terapéuticos más relevantes para este grupo especial de enfermedades de la infancia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albertosifuentesg@gmail.com (W.A. Sifuentes Giraldo).

Tabla 1
Entidades comprendidas dentro del espectro de las espondiloartritis en la infancia

<i>Formas clínicas diferenciadas</i>
Espondilitis anquilosante juvenil
Artritis psoriásica juvenil
Artritis reactiva juvenil
Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio pediátrico
<i>Formas clínicas indiferenciadas</i>
Artritis relacionada con entesitis
Síndrome de entesopatía y artropatía seronegativas (síndrome SEA)
Tarsitis anquilosante
Formas clínicas aisladas

Clasificación

A pesar de las similitudes entre la EspA-J y la del adulto, existen importantes diferencias que justifican la búsqueda de criterios específicos para pacientes pediátricos. La EspA-J comprende un grupo heterogéneo de entidades diferenciadas e indiferenciadas^{4,10} (tabla 1), lo que ha conducido al desarrollo y a la aplicación de varios sistemas de diagnóstico y clasificación^{11–14}.

Los criterios de New York modificados (NYM), utilizados para el diagnóstico de la EA en adultos (tabla 2)¹⁵, son poco aplicables a la EspA-J, debido a que el compromiso axial es infrecuente en este grupo y los cambios radiográficos aparecen tardíamente^{5,16}. Los sistemas de clasificación desarrollados para las EspA de inicio adulto por Amor et al.¹⁷ y el European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG)¹⁸ han sido probados en la EspA-J (tabla 3). Prieur et al.¹⁹ estudiaron estos criterios en 310 pacientes consecutivos atendidos en un solo centro, incluyendo 33 con EspA-J definitiva y 19 probable, y encontraron que los de Amor funcionan mejor en niños. La sensibilidad fue del 84 y del 69,7%, y la especificidad, del 96,1 y del 92,2% para los criterios de Amor y ESSG, respectivamente. Este mismo grupo realizó un estudio multicéntrico en 2.982 niños europeos con varias enfermedades reumatológicas que incluían 324 con EspA-J definitiva y 334 probable, demostrando una sensibilidad del 73,5% y una especificidad del 97,6% para los criterios de Amor, y una sensibilidad del 78,7% y una especificidad de 92,2% para los criterios ESSG²⁰. Estos resultados demuestran que ambos sistemas funcionan en la EspA-J de forma similar a como lo hacen en adultos⁴; sin embargo, el parámetro de «dolor axial inflamatorio», incluido en los criterios ESSG, presenta una sensibilidad muy baja (9,1%) en niños²¹.

El primer intento de diferenciar a los pacientes con EspA-J fue la clasificación europea de la artritis crónica juvenil (ACJ)²², que incluía 2 subtipos pauciarticulares: el tipo 1, que afecta a niñas pequeñas y se asocia a ANA positivos y uveítis anterior crónica, y

el tipo 2, más frecuente en niños mayores, con oligoartritis asimétrica, uveítis anterior aguda y alta prevalencia de HLA-B27²². Sin embargo, esta clasificación es muy genérica y no hace distinción entre los diferentes subtipos de la EspA-J. En 1982, Rosenberg y Petty¹² agruparon a los niños con artropatía, entesopatía y ausencia de FR y ANA en el denominado síndrome SEA (*Seronegative Entesitis and Arthritis syndrome*) (tabla 4). Esto permitió reconocer que este cuadro era diferente a otras formas de artritis de la infancia, ya que estos pacientes no cumplían criterios para EA pero presentaban inflamación en entesis, además de la artritis periférica²³.

Otros sistemas de clasificación específicos para la EspA-J de aparición posterior son los criterios de Garmisch-Partenkirchen (GP) desarrollados por Hafner¹³ en 1987, y los criterios de EspA atípica en niños propuestos por Hussein et al.¹⁴ en 1989 (tabla 4). Sin embargo, no fue hasta 1995 que se logró promover una iniciativa internacional para lograr una mejor clasificación de las artritis en la infancia, que se concretó en los criterios de la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) para la AIJ, que fueron revisados en 1997 (Durban)²⁴ y en 2001 (Edmonton)¹¹. Esta clasificación reagrupa a los pacientes con EspA-J en 2 categorías: la artritis relacionada con entesitis (ERA) y la APso juvenil (APso-J), sin considerar otras formas diferenciadas como la artritis reactiva juvenil (ARe-J) o la artritis asociada a la EII de inicio pediátrico, aunque incluye una categoría de artritis indiferenciada en la que pueden clasificarse pacientes que poseen características de 2 o más categorías o que no encajan en ninguna de ellas¹¹. El subtipo que mejor se correlaciona con la EA juvenil (EA-J) en esta clasificación es la ERA (tabla 4). Esta categoría intenta unificar los diferentes tipos de EspA-J en función de la presencia de entesitis, funcionando como un espectro de enfermedad que abarca desde formas indiferenciadas como el síndrome SEA, hasta formas bien definidas como la EA-J²³. En una serie de 80 pacientes con EspA-J a los que se aplicaron los criterios ILAR, el 41% fueron clasificados como ERA²⁵. Sin embargo, estos criterios presentan la desventaja de no poder clasificar a pacientes con manifestaciones axiales aisladas⁴, pero esta forma de presentación es extremadamente rara en la infancia⁷.

Se ha evaluado la concordancia entre los criterios ILAR y ESSG, con resultados contradictorios. En 2 estudios se encontró que aproximadamente el 90% de los pacientes con EspA-J según criterios ESSG eran clasificados en la categoría ERA^{26,27}. Sin embargo, en otros 2 estudios la correlación fue mucho menor (47 y 37,3%, respectivamente)^{28,29}. La razón para esta discrepancia probablemente sea que en estos estudios se utilizó la clasificación ILAR de 1997 y no la de 2001, habiéndose demostrado que esta última disminuye los pacientes incluidos en la categoría de artritis indiferenciada e identifica mejor los casos de poliartritis FR negativo³⁰. Hasta la fecha solo se han llevado a cabo 2 estudios comparativos de los diferentes criterios clasificatorios para la EspA-J. El primero de ellos, realizado por Kasapcopur et al.³¹, evaluó los criterios de Amor, ESSG, GP, EspA atípica en niños y síndrome SEA en 62 pacientes turcos con EspA-J y 64 con AIJ (excluyendo ERA y APso-J), encontrando valores de sensibilidad del 82,3, el 83,9, el 95,2, el 61,3, y el 62,9%, y de especificidad del 95,3, del 87,5, del 78,1, del 98,4, y del 92,2%, respectivamente. A pesar de que los criterios de GP y EspA atípica en niños tuvieron los mejores resultados de sensibilidad y especificidad, respectivamente, ninguno demostró ser superior a los criterios de Amor y ESSG. Joos et al.³² estudiaron dichos criterios y la categoría ERA de 1997 en 43 niños belgas con ACJ pauciarticular de inicio tardío y 62 con otros subtipos, demostrando que los criterios GP tenían la sensibilidad más alta (97,7%), mientras que la más baja correspondía al síndrome SEA (44,2%). Todos los criterios de EspA-J tuvieron alta especificidad (90–98%), pero los criterios GP se correlacionaron mejor con los de Amor y ESSG. Se debe tener en cuenta que ambos trabajos tienen importantes limitaciones debido al número limitado de pacientes y a las diferentes poblaciones estudiadas⁴.

Tabla 2
Criterios de New York modificados para la espondilitis anquilosante (1984)¹⁵

Criterios clínicos
<i>Dolor lumbar y rigidez que mejoran con el ejercicio pero que no se alivian con el reposo, de más de 3 meses de evolución</i>
<i>Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos sagital y frontal</i>
<i>Limitación de la expansión torácica respecto a los valores normales según el sexo y la edad</i>
Criterio radiológico
<i>Sacroileítis grado ≥ 2 bilateral o grado ≥ 3 unilateral</i>
Definición
<i>El diagnóstico definitivo de espondilitis anquilosante se establece si el criterio radiológico se asocia al menos a un criterio clínico</i>
<i>El diagnóstico es probable si:</i>
Los 3 criterios clínicos están presentes
Solo está presente el criterio radiológico sin ningún signo o síntoma que satisfaga los criterios clínicos (deberían considerarse otras causas de sacroileítis)

Tabla 3
Criterios de clasificación de las espondiloartritis en adultos

Criterios de Amor ¹⁷		Criterios ESSG ¹⁸	Criterios ASAS ^{33,34}	
Criterio	Puntos		Espondiloartritis axial ^a	Espondiloartritis periférica ^b
Clínico		Criterios mayores	Sacroileítis por imagen y una característica de EspA	Artritis o entesitis o dactilitis y
• Dolor nocturno (axial) o rigidez matutina	2	• Dolor axial inflamatorio	HLA-B27 positivo y ≥ 2 características de EspA	≥ 1 característica de EspA:
• Oligoartritis asimétrica	1	• Sinovitis (asimétrica o de predominio en extremidades inferiores)		• Uveítis
• Dolor impreciso en glúteos	2			• Psoriasis
• Dolor glúteo alternante	2			• Enfermedad inflamatoria intestinal
• Dactilitis	2			• Infección previa
• Entesitis (talón)	2			• HLA-B27
• Uveítis	1			• Sacroileítis por imagen o
• Uretritis/cervicitis en el mes previo al inicio de la artritis	1			≥ 2 otras características de EspA:
• Diarrea en el mes previo al inicio de la artritis	2			• Artritis
• Psoriasis, balanitis o enfermedad inflamatoria intestinal				• Entesitis
				• Dactilitis
				• Dolor lumbar inflamatorio
				• Antecedente familiar de EspA
Radiológico	3	Criterios menores	Características de EspA:	
• Sacroileítis (grado 2 bilateral o ≥ 3 unilateral)		• Antecedente familiar de EspA	• Dolor lumbar inflamatorio	
		• Psoriasis	• Artritis	
		• Enfermedad inflamatoria intestinal	• Entesitis (talón)	
		• Uretritis, cervicitis o diarrea dentro del mes previo al inicio de la artritis	• Uveítis	
		• Dolor glúteo alternante (izquierda y derecha)	• Dactilitis	
		• Entesopatía	• Psoriasis	
		• Sacroileítis	• Enfermedad inflamatoria intestinal	
			• Buena respuesta a AINE	
			• Antecedente familiar de EspA	
			• HLA-B27	
			• PCR elevada	
Genético	2	Definición: Un criterio mayor y al menos un criterio menor		
• HLA-B27 positivo o antecedente familiar de EspA				
Terapéutico	2			
• Mejoría del dolor en 48 h con AINE o empeoramiento tras 48 h de suspenderlos				
Definición: ≥ 6 puntos				

^a En paciente con dolor lumbar ≥ 3 meses de evolución y edad de inicio < 45 años.

^b Solo en pacientes con síntomas periféricos.

Tabla 4
Criterios de clasificación específicos para las espondiloartritis en la infancia

Artritis relacionada con entesitis (ILAR) ¹¹	Síndrome SEA ¹²	Criterios de Garmisch-Partenkirchen ¹³	Espondiloartritis atípica en niños ¹⁴
Definición: Artritis y/o entesitis y ≥ 2 de las siguientes características:	Inicio de síntomas musculoesqueléticos antes de los 17 años	Criterios mayores:	Criterios mayores:
• Presencia o antecedente de dolor en sacroiliacas y/o lumbosacralgia inflamatoria	Ausencia de FR y ANA	• Oligoartritis asimétrica con compromiso de cadera, rodilla o tobillo	• Antecedente familiar de espondiloartritis
• Presencia de HLA-B27 positivo	Signos de entesopatía	• Entesopatía	• Entesopatía
• Inicio de artritis en varón mayor de 6 años	Artralgia o artritis	• Dolor en columna lumbar o en región sacroiliaca	• Artritis de articulaciones digitales
• Uveítis anterior aguda (sintomática)		• Uveítis aguda	• HLA-B27 positivo
• Antecedente de enfermedades asociadas a HLA-B27 en familiar de primer grado			• Recurrencias frecuentes de artritis y artralgiás
		Criterios menores:	Criterios menores:
		• Artritis periférica de ≥ 5 articulaciones	• Inicio de enfermedad después de los 10 años
		• Sexo masculino	• Sexo masculino
		• Inicio de enfermedad después de los 6 años	• Localización en extremidades inferiores
		• HLA-B27 positivo	• Uveítis aguda o conjuntivitis
		• Antecedente o sospecha de EspA en la familia	• Artritis de cadera
		Definición: 2 criterios mayores o cualquiera de los 2 primeros mayores y 2 criterios menores	• Aparición de manifestaciones tras enteritis
Exclusiones:			Definición: 4 criterios ó 3 mayores más 3 menores
• Psoriasis en el paciente o en familiar de primer grado			
• FR IgM			
• Artritis sistémica			
• Artritis que cumple criterios de 2 categorías de AIJ			

Recientemente, la *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) ha introducido nuevos sistemas de clasificación para la EspA de inicio adulto, tanto axial³³ como periférica³⁴, con potencial impacto en la EspA-J (tabla 3). Estos criterios se desarrollaron a partir de la visión de la EspA como un continuo que va de un estadio pre-radiológico denominado «EspA axial», en el cual puede detectarse inflamación en sacroilíacas por resonancia magnética (RM), hasta llegar a la EA establecida, en la cual existe daño estructural que se traduce en sacroileítis radiológica y formación de sindesmofitos³⁵. La clasificación de EspA axial requiere como criterio de entrada el antecedente de lumbalgia inflamatoria de al menos 3 meses de evolución, así como la realización de RM y/o radiografía sacroilíacas³³. Esto la hace inadecuada para la EspA-J, debido a que los síntomas axiales son infrecuentes en este grupo, y no parece ser claramente racional practicar RM en niños que no presentan estos síntomas³⁶. La clasificación de EspA periférica parece ser más aplicable a la EspA-J, ya que utiliza como criterios de entrada la artritis periférica, la entesitis y la dactilitis. Estos criterios han demostrado tener un buen balance de sensibilidad (77,8%) y especificidad (82,9%), y funcionan mejor que los Amor y ESSG en adultos³⁴, pero no se han validado en niños. La aplicación de los criterios ASAS resulta interesante debido a que tener un sistema común con los adultos podría facilitar la comunicación científica y la transición de pacientes pediátricos, así como la identificación simultánea de los estadios iniciales de la enfermedad en ambos grupos, por lo que queda pendiente establecer su rol en la EspA-J³⁶.

Epidemiología

La prevalencia mundial de la AIJ es de 7-401 casos por 100.000 niños³⁷, de los que del 3 al 11% corresponden a ERA y del 2 al 11%, a APso-J³⁸. La prevalencia estimada de EA-J en población pediátrica es del 0,01 al 0,09%, basándose en la prevalencia de EA en adultos y en la frecuencia de inicio de síntomas en la infancia en estos pacientes^{38,39}. La prevalencia de EspA-J en nuestro medio es desconocida, pero este grupo representó el 1,5% de 2.367 pacientes incluidos en el Registro Nacional de Pacientes con Espondiloartritis (REGISPONSER)⁴⁰. Un estudio epidemiológico sobre la AIJ realizado en Cataluña encontró valores de incidencia y prevalencia para la ERA de 0,8 y 3,4 casos por 100.000 niños, respectivamente⁴¹, mientras que en una serie de 60 pacientes asturianos con AIJ, esta categoría representó el 11,7%⁴².

La mayoría de estudios describen una preponderancia del sexo masculino en la EspA-J, con una relación niño:niña de 7,4:1 en EA-J²³ y de 3,4:1 en ERA⁴³, pero se ha sugerido que la frecuencia es similar en ambos sexos. En una serie británica de 379 pacientes con EA-J (278 niños y 101 niñas) se encontró una relación de 2,7:1. Para las edades de inicio de 5-13 años la relación fue de 2,1:1, mientras que para los mayores de 14 años fue de 3,2:1³⁹. Sin embargo, la sacroileítis clínica es frecuente en niños⁴⁴.

Patogenia

Factores genéticos

Los estudios genéticos en la EspA-J son escasos y con un número limitado de pacientes. Sin embargo, la asociación de EA-J con HLA-B27 es tan fuerte como lo es en adultos, estando presente hasta en el 91% de los casos²³. Esto también ocurre en la ERA, habiéndose demostrado que el subtipo HLA-B*2705 confiere un odds ratio de 2,01 para desarrollarla⁴⁵. Otros haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II asociados al desarrollo de EA-J, pero no de EA de adulto, son HLA-DRB1*08, HLA-DPB1*0301 y la subunidad LMP2 del proteosoma, codificada dentro de misma región genética^{46,47}. Recientemente se ha identificado a los genes que

codifican la ERAP-1 (una aminopeptidasa del retículo endoplasmático que interviene en el procesamiento de antígenos presentados por HLA-B27) y el receptor de la interleucina 23 (IL-23R) (una citoquina que estimula la actividad de los linfocitos Th17) como nuevos marcadores de susceptibilidad para el desarrollo de EA⁴⁸. Ambos genes fueron estudiados en 1.054 pacientes con AIJ (incluyendo 65 con ERA, 76 con APso-J y 24 con artritis indiferenciada) y 5.200 controles sanos, encontrándose que ERAP-1 se asocia fuertemente a ERA, mientras que IL-23R a APso-J. Sin embargo, ninguno de estos genes se asoció con otros subtipos de la AIJ⁴⁹.

Los pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF) pueden desarrollar sacroileítis⁵⁰ y entesopatía⁵¹ como manifestaciones de la enfermedad, y se ha descrito su presentación simultánea con EA⁵² y una mayor frecuencia de EspA en los familiares de primer grado⁵³, lo que sugiere que el gen *MEFV* podría estar implicado en las EspA. En zonas en donde la FMF es prevalente, el porcentaje de adultos con EA que presentan mutaciones del gen *MEFV* puede alcanzar el 30,5%, con inicio de los síntomas en la infancia en muchos de ellos⁵⁴. En un estudio realizado en 96 niños turcos con AIJ (incluyendo 16 con ERA y uno con APso-J), las mutaciones del *MEFV* se detectaron en el 68,7% de los casos de ERA⁵⁵.

Factores infecciosos

Las infecciones intestinales están implicadas en la patogenia de la ARE-J, pero también en otras formas de EspA-J. La búsqueda de ADN bacteriano en el líquido sinovial de pacientes con EA-J y EspInd juvenil (EspInd-J) demostró la presencia de *Salmonella*, *Shigella*, *Chlamydia*, *Campylobacter* y *Mycobacterium tuberculosis*⁵⁶. Se han detectado además anticuerpos contra el peptidoglucano bacteriano en la EA-J⁵⁷, y respuestas celulares T incrementadas contra enterobacterias en la ACJ pauciarticular HLA-B27 positivo⁵⁸, iguales a las observadas en la ARE⁵⁹. El estudio del líquido sinovial de 26 niños con ERA detectó respuestas proliferativas antígeno-específicas contra *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri* y *Campylobacter jejuni* en 14 de ellos, con predominio de linfocitos T CD103⁶⁰. Estas células son entrenadas en la mucosa intestinal frente a antígenos bacterianos, y posteriormente pueden llegar a la articulación (o eventualmente a otros órganos blanco, como la piel y el ojo) a través de la circulación, explicando en parte la relación entre la inflamación intestinal y articular en las EspA⁶¹. Se ha sugerido que la ERA representa en realidad una forma frustrada de ARE-J crónica⁶². La interacción inicial entre estas bacterias y el sistema inmune innato se realiza a través de los receptores *toll-like* (TLR), que reconocen estructuras moleculares conservadas en microorganismos patógenos y señales de daño tisular⁶³. Se ha demostrado que los monocitos circulantes y del líquido sinovial de pacientes con ERA sobreexpresan TLR tipos 2 y 4, y esto se correlaciona con aumento de la producción de mediadores proinflamatorios como la IL-6 y la metaloproteasa de la matriz extracelular 3, por lo que las infecciones podrían influir en las exacerbaciones de la enfermedad⁶⁴.

Inflamación intestinal subclínica

Hasta dos tercios de los pacientes con EspA-J presentan inflamación intestinal subclínica^{65,66}, que puede detectarse mediante la determinación de calprotectina fecal⁶⁷, o por pruebas de imagen como la gammagrafía con leucocitos marcados^{68,69} o la enterografía por RM⁷⁰. Se han descrito 2 tipos histopatológicos: uno agudo, similar a la enterocolitis bacteriana, más frecuente en la ARE, y otro crónico indistinguible de la enfermedad de Crohn (EC), que se relaciona más a EspInd y a EA⁷¹. La inflamación intestinal subclínica se asocia a enfermedad erosiva y mayor riesgo de progresión a EA-J^{65,66,72}.

Citoquinas proinflamatorias

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tiene un rol clave en la patogenia de las EspA. Se ha demostrado aumento del ARN mensajero del TNF- α cerca de zonas de neoformación ósea en biopsias sacroilíacas de adultos con EA⁷³, y concentraciones elevadas de esta citoquina y de sus receptores a nivel sinovial en la EspA-J⁷⁴. Aunque se ha considerado por mucho tiempo que la respuesta predominante en la EspA-J es de tipo Th1²³, estudios recientes han encontrado aumento de linfocitos Th17 e IL-17 en la ERA^{75,76}, por lo que esta respuesta también podría ser importante en este grupo de enfermedades.

Histopatología sinovial

La sinovitis en la EspA-J se caracteriza por hipervascularización e infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y macrófagos, al igual que la EspA de inicio adulto. Sin embargo, difiere de esta última por presentar marcada hiperplasia de la capa de revestimiento y bajo número de macrófagos CD163⁺, superponiéndose parcialmente en estos aspectos con las categorías oligo y poliarticular de la AIJ⁷⁷.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones articulares

Artritis

Constituye la manifestación más frecuente de la EspA-J, pero por sí sola tiene valor diagnóstico limitado⁵. La forma de inicio más común es la mono u oligoartritis asimétrica, aunque hasta el 25% de pacientes comienzan con poliartitis. Las articulaciones de extremidades inferiores están afectadas hasta en el 82% de los casos, mientras que las superiores solo en el 16%²³. Las localizaciones más habituales son la rodilla, el tarso y el tobillo, siendo menos frecuente en articulaciones pequeñas del pie y caderas (fig. 1A)⁵. Su curso es muy variable. Algunos pacientes presentan uno o escasos episodios durante 3 a 6 meses; esto suele ocurrir en ARe-J o EspInd-J con HLA-B27 negativo, y en la artritis periférica asociada a EII. Otros casos tienen un curso recurrente, con episodios de mayor duración seguidos por remisión completa o parcial, aunque con poco o ningún daño estructural. Raramente se desarrolla una poliartitis persistente, bilateral y simétrica, con daño estructural en múltiples articulaciones de las extremidades inferiores y superiores⁵.

Entesitis

Este término hace referencia al compromiso inflamatorio de las entesis, es decir, las zonas de inserción de tendones, ligamentos y cápsula articular sobre la superficie ósea⁷⁸. Es una característica distintiva de las EspA en general y la que mejor valor diagnóstico tiene en la EspA-J⁵, permitiendo diferenciar la ERA de otras categorías de la AIJ¹¹. Representa la primera manifestación de la EA-J en el 60 al 80% de los casos, siendo más frecuente que la EA de inicio adulto, y se localiza preferentemente en las extremidades inferiores^{4,5,23}. Inicialmente suele afectar una sola entesis, pero durante el curso de la enfermedad el compromiso puede ser múltiple. Las entesis del pie, incluyendo las calcáneas y las del tarso, son los sitios más comúnmente afectados, y pueden cursar con dolor intenso que origina limitación para la bipedestación, la deambulación, el subir escaleras y el correr (fig. 1B)^{5,79}. Su evolución es tan variable como la de la artritis. Algunos pacientes presentan un único episodio, que dura más que el articular (aproximadamente 6-12 meses) e involucra una o más entesis. En otros casos los episodios pueden ser recurrentes, seguidos por periodos de remisión completa o parcial. También puede aparecer entesitis severa y persistente en varias localizaciones,

con desarrollo posterior de daño estructural que se traduce en entesofitosis, puentes óseos y anquilosis, y menos frecuentemente en la formación de quistes óseos y erosiones⁵.

Manifestaciones extraarticulares

Uveítis anterior aguda Es una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes de la EspA-J, y se da en el 7,8% de los casos de ERA⁸⁰ y en 14 al 27% de EA-J^{13,81,82}. Raramente precede al inicio de los síntomas articulares⁸³. Es más común en niños, habitualmente es unilateral y recurrente, y se presenta con hipermia conjuntival, dolor y fotofobia. La exploración con lámpara de hendidura demuestra la presencia de células en la cámara anterior. Generalmente es sintomática, por lo que se diagnostica y trata tempranamente, siendo infrecuente el desarrollo de secuelas, y su pronóstico visual es bueno⁸⁴.

Manifestaciones cardíacas

A pesar de que tradicionalmente se ha considerado que la enfermedad cardiovascular es rara en la EspA-J, al menos un estudio demuestra que las alteraciones valvulares, en especial la insuficiencia aórtica, son tan frecuentes como en la EspA del adulto⁸⁵. Ocasionalmente, las valvulopatías pueden ser graves en niños⁸⁶⁻⁸⁸ y preceder al inicio de la enfermedad^{89,90}.

Manifestaciones respiratorias

Los datos referentes a enfermedad pulmonar en la EspA-J son escasos. La expansión torácica puede estar disminuida 1-2 cm en la EA-J debido a artritis y/o entesitis a dicho nivel²³; sin embargo, este parámetro no ha demostrado ser útil para la valoración de la EspA-J⁹¹. En una serie de 18 pacientes con EspA-J según criterios de Amor se encontraron alteraciones espirométricas en el 33%, todos ellos con radiografías de tórax normales. Las alteraciones más frecuentes fueron de tipo restrictivo, con escasa reducción de la capacidad de difusión y sin de enfermedad de la vía aérea⁹².

Manifestaciones renales

Son raras en las formas tempranas indiferenciadas de la EspA-J, aunque un estudio describió una frecuencia significativamente mayor de glomerulonefritis IgA en la EA-J (14%) con respecto a la de inicio adulto (3,7%)⁸². En una serie de pacientes con EA-J diagnosticada antes de 1980 se encontró que el 3,8% desarrollaban amiloidosis renal, correspondiendo este porcentaje a los que tenían artropatía periférica severa y elevación persistente de reactantes de fase aguda⁸¹.

Manifestaciones neurológicas

La subluxación atloaxoidea ha sido descrita en 2 casos de EA-J (una niña de 7 años HLA-B27 negativo⁹³ y un niño de 11 años HLA-B27 positivo⁹⁴), en otros 2 niños diagnosticados como síndrome SEA⁹⁵, y en una paciente de 17 años con EspA-J indiferenciada HLA-B27 positivo⁹⁶. En todos estos casos constituyó la forma de presentación de la enfermedad.

Formas clínicas de espondiloartritis en la infancia

Espondilitis anquilosante juvenil

La EA-J es una forma clínica diferenciada de EspA-J que afecta a pacientes menores de 16 años; presenta inflamación a nivel del esqueleto axial que conduce al desarrollo de rigidez y limitación funcional⁵. Se diagnostica a partir de los criterios NYM, al igual que en la EA de inicio adulto¹⁵; sin embargo, difiere en varios aspectos, particularmente en la forma de inicio. La mayoría de pacientes comienzan con formas clínicas indiferenciadas, principalmente oligoartritis periférica en las extremidades inferiores^{5,16}. La entesitis

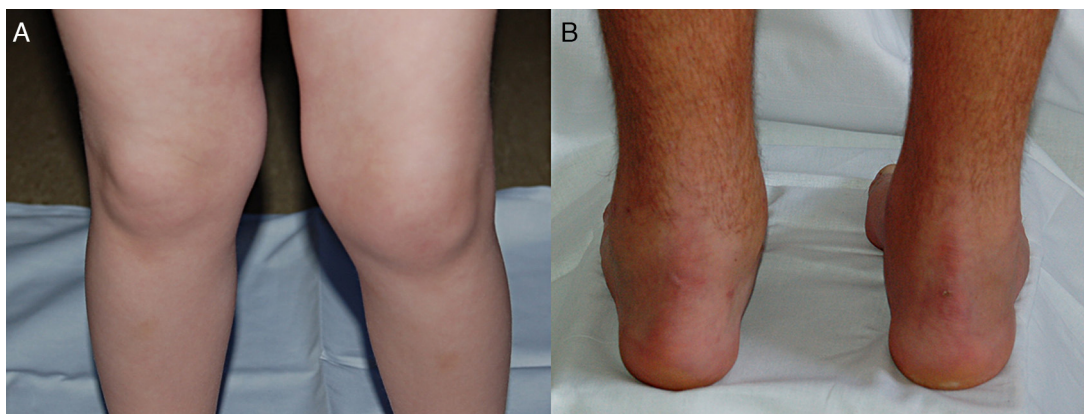


Figura 1. Manifestaciones osteoarticulares características de la espondiloartritis juvenil. A) Oligoartritis asimétrica en extremidades inferiores en una niña con artritis relacionada con entesitis. B) Entesitis aquilea izquierda en un adolescente con espondilitis anquilosante juvenil.

también es predominante a dicho nivel, presentando exacerbaciones y remisiones paralelas a las de la artritis, pero en general es más severa y persistente⁹⁷. Solo el 24% de los casos presentan síntomas axiales al inicio de la enfermedad²³, y su prevalencia se incrementa pasados 2,5 años, alcanzando un máximo tras 5-10 años de evolución³⁶. Sin embargo, se han descrito casos raros en los que la sacroileítis se desarrolló tempranamente, dentro de los 2-3 primeros años^{97,98}. Los síntomas suelen comenzar en la columna dorsal y lumbar, siendo menos frecuentes en la columna cervical y las sacroilíacas. A diferencia de los adultos, el dolor axial en niños puede no mejorar con el movimiento^{15,97}. Se ha sugerido que el término EA-J debería reservarse para pacientes que cumplen criterios de NYM antes de los 16 años, mientras que «EA de inicio juvenil» describiría mejor a los que presentan síntomas antes de los 16 años pero que no completan criterios hasta que son mayores⁹⁹.

Artritis psoriásica juvenil

La APso-J es definida por los criterios ILAR como la artritis que se inicia antes de los 16 años, de al menos 6 semanas de duración, asociada a psoriasis o a 2 de las siguientes características: dactilitis, pitting ungueal, onicólisis o psoriasis en un familiar de primer grado. Sin embargo, queda excluida si hay FR positivo, antecedente de enfermedad asociada a HLA-B27 en familiar de primer grado, o si la artritis se inicia en un niño de 6 o más años con HLA-B27 positivo¹¹. A pesar de que la ILAR considera la APso-J como una sola categoría, se sabe actualmente que comprende 2 grupos distintos que, en función de la edad de aparición de la artritis, pueden separarse en APso-J de inicio precoz (<5 años) y de inicio tardío (≥ 5 años)¹⁰⁰. La forma de inicio precoz presenta un pico entre los 2-3 años, y clínicamente tiene un perfil similar a las categorías oligo y poliarticular, siendo la mayoría de pacientes niñas con uveítis crónica, ANA y HLA-DR5 positivos^{98,100,101}. Recientemente se ha sugerido que los pacientes con AIJ y ANA positivo deberían considerarse como un solo grupo, independientemente del número de articulaciones afectadas o la presencia de psoriasis¹⁰². En contraste, la forma de inicio tardío comparte características con otras EspA-J, tales como presentarse preferentemente en niños de mayor edad (pico 10-12 años), con entesitis, compromiso axial y HLA-B27 positivo^{100,103}. La única manifestación articular común a ambos grupos es la dactilitis, que es más frecuente en la forma de inicio precoz (fig. 2)¹⁰⁰. Estas diferencias clínicas parecen relacionarse con distintos mecanismos patogénicos, ya que la forma de inicio tardío involucra una activación autoinflamatoria del complejo

enteso-sinovial, mientras que la de inicio precoz parece corresponder a procesos autoinmunes más tradicionales¹⁰³.

Artritis reactiva juvenil

La ARE-J es una forma de artritis no séptica que se desarrolla tras una infección extraarticular¹⁰⁴. Se ha descrito su aparición tras una variedad de infecciones virales, bacterianas y parasitarias, pero el término ARE-J se reserva para la artritis asociada a HLA-B27, desencadenada por las denominadas bacterias «artrítogénicas», específicamente *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Shigella* y *Chlamydia*⁵. Ocurre habitualmente entre los 8 y los 12 años, pero su distribución por sexo y edad se modifican en función del microorganismo desencadenante. La mayoría de casos de ARE-J asociada a *Salmonella* y *Yersinia* ocurren en pacientes entre los 3 y los 7 años, con un ligero predominio del sexo femenino, mientras que la ARE-J tras infección urogenital por *Chlamydia* aparece durante la adolescencia y con mayor frecuencia en varones^{104,105}. El cuadro aparece típicamente de una a 4 semanas tras la infección desencadenante, pero esta puede ocasionalmente pasar inadvertida¹⁰⁶. Los síntomas iniciales pueden ser de tipo constitucional, incluyendo fiebre, pérdida de peso, fatiga y debilidad, desarrollando luego la artritis, que generalmente es asimétrica, mono u oligoarticular, y afecta predominantemente las extremidades inferiores^{104,106}. El dolor intenso y los signos inflamatorios locales son característicos de la ARE-J, pero en algunos casos puede ser más leve. También se ha descrito el desarrollo de entesitis, tenosinovitis, bursitis y dactilitis¹⁰⁴. Algunos pacientes con ARE-J por *Salmonella* y *Yersinia* presentan poliartritis en articulaciones pequeñas de manos⁵. La mayoría de casos tienen un solo episodio que dura alrededor de 4 semanas, especialmente en la ARE-J por *Yersinia* y *Campylobacter*. Sin embargo, otros pacientes presentan episodios recurrentes y formas extendidas con múltiples articulaciones y entesitis afectadas. Algunos de ellos pueden aún remitir, pero otros evolucionarán a ERA o EA-J²³. La positividad para HLA-B27 se asocia a mayor severidad, así como la infección por *Chlamydia*, el número de articulaciones afectadas al inicio, la presencia de fiebre o anemia, y el número y la duración de las recurrencias¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Dentro de las manifestaciones extraarticulares de la ARE-J se ha descrito estomatitis aftosa, conjuntivitis, eritema nudoso (asociado a *Yersinia*), balanitis circinada, queratoderma blenorragica, uveítis anterior, uretritis y cervicitis (en adolescentes con ARE-J adquirida sexualmente), insuficiencia aórtica, miocarditis y pericarditis⁵. La uveítis y la triada de uretritis-conjuntivitis-artritis (síndrome de Reiter) ocurren más frecuentemente en niños HLA-B27 positivo¹⁰⁴.

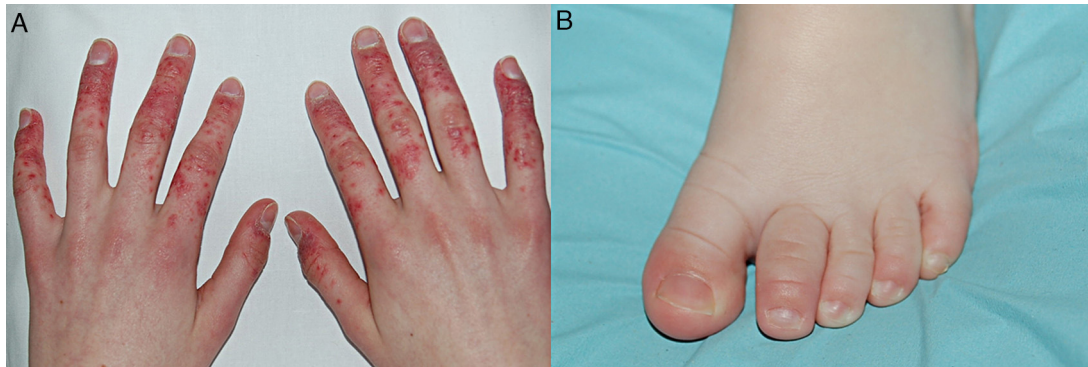


Figura 2. Artritis psoriásica juvenil (APso-J). A) Lesiones cutáneas y oligoartritis asimétrica en las manos de una adolescente con APso-J de inicio tardío. B) Dactilitis en el segundo dedo de pie izquierdo en un niño con APso-J de inicio precoz.

Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio pediátrico

La artritis asociada a la EII se define como la artritis no infecciosa que aparece durante la evolución de la EC y la colitis ulcerosa (CU), y la manifestación extraintestinal es más frecuente de estos trastornos¹⁰⁷. Se estima que del 7 al 21% de niños con EII presentan artritis¹⁰⁷, siendo ligeramente más frecuente en la EC (15,5%) que en la CU (9%)¹⁰⁸. Su aparición puede coincidir con el inicio de los síntomas digestivos o desarrollarse posteriormente, y adopta un patrón periférico o axial⁵. Las articulaciones generalmente afectadas son las de extremidades inferiores, especialmente tobillos y rodillas¹⁰⁸. Hasta el 50% de los casos presentan episodios aislados o recurrentes de mono u oligoartritis, de duración inferior a 4 semanas⁵. En algunos pacientes, sobre todo con EII activa, la artritis puede persistir durante varios meses¹⁰⁸. Habitualmente este tipo de artritis no se asocia a daño estructural o limitación funcional permanente^{5,107}, pero se ha descrito enfermedad erosiva en adultos jóvenes con EII de inicio pediátrico^{109,110}, y casos raros con anquilosis¹¹¹. La sacroileítis y la espondilitis son menos frecuentes, se asocian a HLA-B27 y presentan un curso similar a la EA-J. Por lo general guardan poca relación con la actividad de la EII, y se dan en pacientes de mayor edad que la artritis periférica^{5,107}.

Artritis relacionada con entesitis

La ERA es una categoría introducida por la clasificación ILAR de la AIJ y que se define según los criterios de inclusión y exclusión expuestos en la tabla 4. Se trata de una entidad que afecta predominantemente las extremidades inferiores y, eventualmente, el esqueleto axial, caracterizada por la ausencia de FR y ANA y por una fuerte asociación con HLA-B27²³. Si un paciente tiene artritis y entesitis, entonces puede clasificarse como ERA. Sin embargo, la presencia de psoriasis o su antecedente familiar excluyen esta categoría¹¹. La media de edad de diagnóstico es de 11,7 años (rango, 2,8-17,6 años)⁴³. La forma de presentación más común dentro de los 6 primeros meses es la oligoartritis asimétrica (≤ 4 articulaciones), y aparece con mayor frecuencia en la rodilla (28%), el tobillo (16%) y la cadera (9%)¹¹². La media de entesis afectadas en el momento del diagnóstico es de 2 a 5 y el compromiso tiende a ser simétrico. Clínicamente, las zonas más comunes de entesitis son la inserción proximal del tendón rotuliano (34,4-50%), la fascia plantar (18,4-38%), el tendón de Aquiles (14,9-22%) y las cabezas de los metatarsianos (16,8-22%)^{112,113}. Sin embargo, un estudio con RM corporal total detectó más entesitis en el trocánter mayor¹¹⁴. El dolor entesítico es uno de los principales motivos de consulta en estos pacientes; está presente en al menos el 47% de las visitas, con ≥ 3 entesis afectadas en el 18% de ellas¹¹³. Entre el 28 y el 60% de

los niños con ERA tienen evidencia de sacroileítis clínica o por RM, siendo generalmente simétrica^{112,114-116} (fig. 3).

Síndrome de entesopatía y artropatía seronegativas

Los pacientes con síndrome SEA poseen algunas características de EA-J pero carecen, al menos inicialmente, de compromiso axial. No tienen autoanticuerpos (ANA y FR) y presentan entesitis (habitualmente en talón y rodilla) y oligoartritis (especialmente en las articulaciones grandes y pequeñas de las extremidades inferiores). Este síndrome probablemente representa una forma temprana de EA-J o ERA, más que una entidad separada²³. También se ha considerado como una forma indiferenciada de EspA-J que tiende a evolucionar a otra forma definida^{5,10}. En un estudio de seguimiento durante 11 años de 23 pacientes canadienses con síndrome SEA, el 52% de ellos evolucionaron a una EspA-J diferenciada¹¹⁷. En otro estudio en 21 pacientes mexicanos la evolución fue peor, completando criterios NYM en el 75% a los 5 años de seguimiento, y en el 90% a los 10 años¹¹⁷. Las diferencias en la progresión a EA-J entre estos estudios probablemente sean debidas a la definición de caso utilizada y a factores étnicos⁵.

Tarsitis anquilosante

El compromiso del tarso en la EspA-J fue descrito por Burgos-Vargas et al.^{118,119}. La tarsitis se define como la inflamación que afecta al pie, desde el tobillo hasta las articulaciones metatarsofalángicas¹²⁰. La fase aguda se caracteriza por una inflamación difusa de los tejidos blandos del tarso (sinovitis, entesitis, tenosinovitis, bursitis), que puede demostrarse por técnicas de imagen. Si la inflamación persiste, se produce daño estructural con cambios proliferativos (periostitis, entosofitos, anquilosis ósea) que conducen a la fusión de los huesos del tarso, conociéndose a esta forma de evolución como «tarsitis anquilosante» (fig. 4)¹¹⁸⁻¹²⁰. Estos cambios clínicos y radiológicos parecen ser equivalentes a los observados a nivel axial⁵. La tarsitis ocurre en estadios iniciales de la enfermedad hasta en un tercio de los casos¹²⁰, pudiendo presentarse de forma aislada, como parte de una EspInd-J, o como fase previa al desarrollo de sacroileítis radiológica en la EA-J^{5,16}. Puede dejar como secuela pie plano, o más raramente pie cavo⁵. La tarsitis también puede aparecer en otras categorías de la AIJ, especialmente en la poliarticular, pero habitualmente de forma tardía, como una «extensión» del compromiso del tobillo¹²¹.

Formas clínicas aisladas

Algunos niños presentan manifestaciones aisladas de la enfermedad, especialmente la artritis, siendo bastante difícil diferenciarla de otras categorías de la AIJ. La forma más común es la

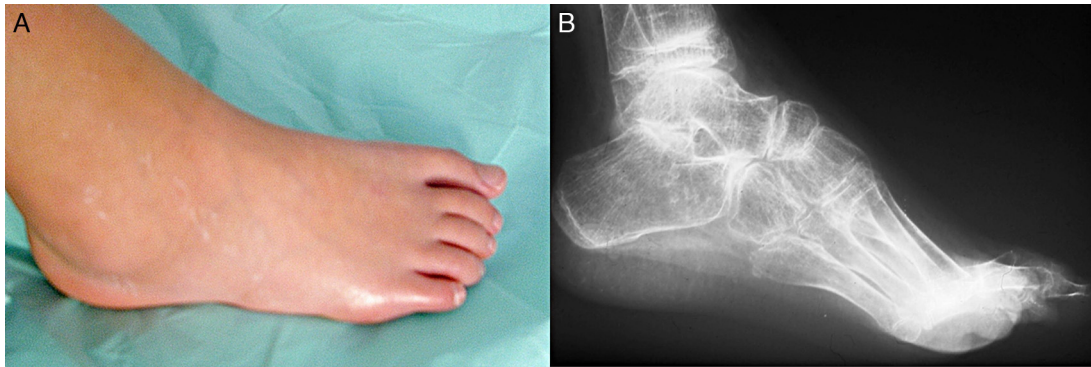


Figura 3. a) Fase aguda de la tarsitis en un paciente con artritis relacionada con entesitis. b) Tarsitis anquilosante.



Figura 4. Evolución de los cambios radiológicos a nivel de entesis calcánea plantar en espondiloartritis juvenil, con presencia inicial de erosión (A) y posterior desarrollo de entesofito (B).

artritis periférica, especialmente mono u oligoartritis de extremidades inferiores. La localización más frecuente es la rodilla, y la mayoría de casos presentan episodios de dolor y/o tumefacción, que generalmente son atribuidos a traumatismos o esfuerzo físico. En estos casos es importante considerar la edad de inicio, el sexo, los antecedentes familiares de EspA, el patrón de afección articular y el HLA-B27 para su identificación⁵.

Pruebas de imagen

Radiología

Las alteraciones radiológicas a nivel de articulaciones periféricas en la EspA-J no tienen un patrón específico y son similares a las encontradas en otras formas de artritis de la infancia. La hiperemia

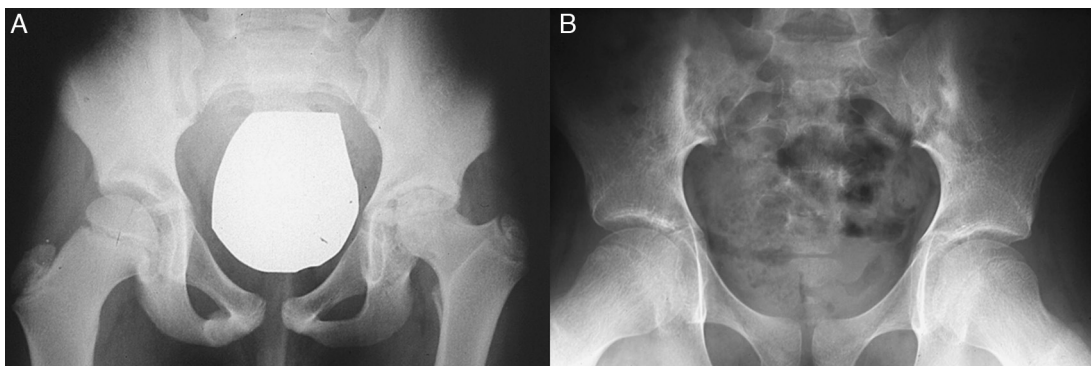


Figura 5. A) Ensanchamiento fisiológico de sacroilíacas de la infancia y coxitis izquierda evolucionada en paciente con espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. B) Sacroileítis bilateral (esclerosis y erosiones) en un paciente varón de 14 años con espondilitis anquilosante juvenil.

local induce aceleración de la osificación de los núcleos epifisarios, con aumento del tamaño de la epífisis y cierre precoz¹²². Con menor frecuencia se observa pinzamiento articular, periostitis, erosiones, cambios destructivos o anquilosis⁵. Las entesis pueden presentar desde cambios sutiles, como aumento de partes blandas y pérdida de definición de la zona de inserción, hasta cambios severos, como erosiones y formación de entesofitos²³. La sacroileítis radiológica es difícil de valorar en niños debido a que la interlínea articular es amplia e irregular por la presencia de cartílago hialino no calcificado, lo que puede originar una falsa imagen de ensanchamiento o erosiones. El signo más orientador en estos casos es la presencia de esclerosis subcondral, especialmente cuando es unilateral (fig. 5). El desarrollo de sindesmofitos en la columna dorsolumbar es excepcional en la infancia; sin embargo, es frecuente la fusión de articulaciones interapofisarias en la columna cervical, así como la discitis¹²². La tomografía computarizada brinda mejores imágenes sacroilíacas pero requiere alta dosis de radiación, lo que limita su uso en niños²³.

Resonancia magnética

Es actualmente la técnica de elección para el estudio del compromiso axial en las EspA. Detecta cambios inflamatorios tempranos tanto en sacroilíacas como en columna, siendo el edema óseo/osteítis el mejor caracterizado de ellos, pero también pueden observarse sinovitis, entesitis o capsulitis¹²³. Bollow et al.¹²⁴ evaluaron 100 niños menores de 16 años con EspA-J (criterios ESSG) y 30 controles usando RM dinámica, encontrando signos de sacroileítis aguda en 20% de los casos con EspA-J (todos ellos con radiografías normales), pero en ninguno de los controles. En otro estudio en 11 pacientes con EA-J probable (solo criterios clínicos de NYM), la RM confirmó la presencia de sacroileítis en todos ellos y adicionalmente detectó entesitis en sínfisis púbica (91%), trocánter mayor/menor (55%), cresta ilíaca (27%), y regiones coxofemoral (45%) e isquiopubiana (27%)¹²⁵. Recientemente se ha propuesto la realización de RM corporal total para valorar simultáneamente el compromiso axial y periférico¹²⁶. Rachlis et al.¹¹⁴ estudiaron 23 niños con ERA mediante esta técnica y demostraron que, además de detectar la artritis y la entesitis, fue superior a la exploración física en caderas, sacroilíacas y columna.

Ultrasonografía

Constituye una herramienta valiosa para el estudio de la patología articular en la AIJ, habiendo demostrado ser más precisa que el examen clínico. Permite la diferenciación entre sinovitis y tenosinovitis, así como la detección temprana de lesiones cartilaginosas y erosiones¹²⁷. También es útil para valorar la entesitis. En un estudio realizado por Jousse-Joulin et al.¹²⁸ en 26 niños con AIJ (35% con ERA) y 41 controles, la ultrasonografía Doppler encontró entesitis en el 9,4% de los pacientes con AIJ, siendo más frecuente en aquellos con ERA (70%), pero no en niños sanos. La exploración física había sido normal en la mitad de las localizaciones en las que la ultrasonografía detectó entesitis¹²⁸.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EspA-J incluye otras causas de artritis en la infancia, dentro de las cuales debemos considerar las otras categorías de la AIJ, así como la enfermedad de Behçet (EB) de inicio pediátrico y los trastornos autoinflamatorios^{129,130}.

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico

Hasta el 11% de los pacientes con EA-J y el 6% con EspInd-J pueden cumplir criterios de AIJ de inicio sistémico, ya que

pueden presentar fiebre, linfadenopatías, leucocitosis y trombocitosis dentro de los primeros 6 meses de la enfermedad o posteriormente durante sus períodos de actividad. La presencia de entesitis y HLA-B27(+) puede ayudar a distinguirlas¹²⁹.

Poliartritis factor reumatoide negativo

Casi el 30% de los pacientes con EA-J y el 17% de EspInd-J cumplen criterios de AIJ poliarticular seronegativa, debido a que la mayoría de ellos presentan poliartitis durante la evolución de la enfermedad. La diferenciación con esta categoría se basa en los criterios de exclusión¹²⁹.

Poliartritis factor reumatoide positivo

A pesar de que la presencia de FR permite diferenciar este subtipo de las EspA-J, algunos de pacientes pueden desarrollar seropositividad durante el curso de la enfermedad¹²⁹.

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

Este subtipo plantea más dificultades debido a que la mayoría de pacientes con EspA-J presentan oligoartritis dentro de los primeros 6 meses de evolución. No obstante, la edad de inicio, el sexo, la presencia de ANA o HLA-B27, la entesitis y el tipo de uveítis permiten diferenciarlas^{23,129}.

Enfermedad de Behçet de inicio pediátrico

La sacroileítis, la uveítis anterior y la asociación con HLA-B27 pueden encontrarse en la EB^{131,132}, por lo que algún caso podría diagnosticarse como EspA-J. Sin embargo, el origen étnico, su espectro de manifestaciones y la presencia HLA-B51 ayudan a identificarla¹³⁰.

Trastornos autoinflamatorios

La sacroileítis puede aparecer hasta en un 7% de los pacientes con FMF⁵⁰. Las sacroilíacas también pueden estar afectadas en la osteomielitis crónica multifocal recurrente, habiéndose descrito la presencia de esclerosis y erosiones, y también discitis¹³³. La anquilosis de la columna cervical puede ocurrir como parte del síndrome PAPA (artritis piogénica, pioderma gangrenoso, acné)¹³⁴ y del recientemente descrito síndrome de deficiencia del receptor de la interleucina-1, presentando este último un rash característico que semeja a la psoriasis pustulosa¹³⁵.

Otras causas de dolor axial en niños incluyen la espondilólisis, la espondilolistesis, la escoliosis, la osteomielitis, la espondilodiscitis, el osteoma osteoide, el neuroblastoma, la enfermedad de Scheuermann y, más raramente, la herniación discal. El dolor sacroilíaco también puede producirse por traumatismos, artritis séptica y sarcoma de Ewing del ilion. La entesitis puede confundirse con entesopatía traumática, con problemas mecánicos o con osteocondrosis, como las que afectan a la tuberosidad tibial (Osgood-Schlatter), el borde rotuliano inferior (Sinding-Larsen-Johansson) y la apófisis del calcáneo (Sever)^{23,121}.

Tratamiento

No existen hasta la fecha guías de tratamiento específicas para la EspA-J. Sin embargo, debido a las importantes diferencias que existen respecto a los adultos, se requieren recomendaciones especiales adaptadas para niños¹³⁶. Al igual que en otras enfermedades crónicas de la infancia, el abordaje debe ser multidisciplinar y el

tratamiento ha de individualizarse en función de los problemas del paciente^{23,137}.

Medidas generales

La educación del paciente y de los familiares respecto al diagnóstico, la cronicidad, las complicaciones, la necesidad de tratamiento a largo plazo, la terapia física y el seguimiento facilita el cumplimiento de las recomendaciones¹³⁸. Este aspecto es especialmente importante cuando el paciente llega a la adolescencia, y las unidades de transición cumplen un rol fundamental en esta etapa¹³⁹. Siempre que sea posible, el paciente debería participar de actividades sociales y recreacionales propias de su edad, aunque es importante buscar alternativas para minimizar la sobrecarga en las articulaciones de las extremidades inferiores y en la columna lumbar durante el desarrollo de la actividad física²³.

Tratamiento farmacológico

Antiinflamatorios no esteroideos

Constituyen el tratamiento inicial en estos pacientes²³, a pesar de que se carece de estudios específicos en la EspA-J. En niños se recomienda utilizar naproxeno (15-20 mg/kg/día) en vez de indometacina (1-2 mg/kg/día), debido a su menor toxicidad²³. En pacientes adultos con EA se ha demostrado que el tratamiento continuo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), además de mejorar los síntomas, disminuye los niveles de proteína C reactiva, reduce el número de lesiones inflamatorias por RM y retrasa la progresión radiológica^{21,138,140,141}. Queda por demostrar si esto ocurre también en la EA-J.

Glucocorticoides

El uso de glucocorticoides (GC) sistémicos en la EspA-J está limitado a tratamientos de corta duración en cuadros severos, habiéndose descrito anecdóticamente una mejoría espectacular, pero transitoria, con la administración de pulsos intravenosos de metilprednisolona (700 mg/m²)^{142,143}. Las infiltraciones de GC intraarticulares, y en zonas de entesitis o tenosinovitis, pueden utilizarse como adyuvantes del tratamiento sistémico^{130,144}. Se recomienda para estos fines el hexacetónido de triamcinolona, a dosis de 1 mg/kg hasta un máximo de 40 mg en articulaciones grandes (cadera, rodilla, tobillo), o 20 mg en el carpo y el codo²³. La realización de estas infiltraciones con guía ecográfica o fluoroscópica mejora su eficacia^{127,144}. También pueden ser útil la infiltración de las articulaciones sacroilíacas con guía tomográfica o por RM, habiéndose demostrado una reducción significativa de la actividad inflamatoria a este nivel en pacientes con EspA-J refractaria^{145,146}. Los GC tópicos están indicados en el tratamiento de la uveítis aguda, con buena respuesta en la mayoría de casos. Cuando las recaídas son frecuentes o hay riesgo de deterioro visual por desarrollo de secuelas, pueden utilizarse GC orales en combinación con otros fármacos inmunosupresores o anti-TNF- α ¹⁴⁷.

Fármacos modificadores de enfermedad

La sulfasalazina ha demostrado ser relativamente eficaz para el control de la artritis periférica en la EspA de adulto, pero no en los síntomas axiales o entesíticos¹⁴⁸⁻¹⁵¹. El primer estudio sobre el efecto de la sulfasalazina en EspA-J fue llevado a cabo por Suschke¹⁵² en 11 pacientes con EA-J y ARe-J refractarios a AINE, obteniendo buena respuesta en 8, ninguna mejoría en 2, y en uno se suspendió por episodios adversos. El único ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECR) con este fármaco en EspA-J fue realizado por Burgos-Vargas et al.¹⁵³, quienes incluyeron a 33 pacientes con EA-J y síndrome SEA (17 en el grupo de tratamiento y 16 con placebo) y encontraron mejoría en la valoración

global del médico (VGM) y en la del paciente (VGP), pero no en otras medidas de desenlace. En otro ECR en pacientes con AIJ, el 15% de los cuales correspondían a EspA-J (ERA o APso-J), se observó mejoría en el recuento articular, VGM, VGP y reactantes de fase aguda¹⁵⁴. En un estudio abierto multicéntrico en AIJ, la sulfasalazina fue eficaz en los pacientes con oligoartritis de inicio tardío y HLA-B27 positivo¹⁵⁵, siendo este tipo el que ha tenido mejor respuesta en la artritis periférica en otros estudios pequeños abiertos¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. La dosis recomendada de sulfasalazina es de 40-50 mg/kg/día, hasta un máximo de 2.000 mg. Sus efectos terapéuticos no son evidentes hasta varias semanas después de iniciarla, y se deben monitorizar estrechamente el hemograma y las enzimas hepáticas²³.

El metotrexato se utiliza ocasionalmente en base a la evidencia de su eficacia en otros subtipos de la AIJ^{159,160}; sin embargo, no existen hasta la fecha estudios específicos en la EspA-J.

Fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa

El primer ECR con anti-TNF- α en la EspA-J fue llevado a cabo por Burgos-Vargas et al.¹⁶¹, quienes encontraron mejoría significativa en la artritis, la entesitis, los marcadores inflamatorios, el dolor y la función física en 12 pacientes tratados con infliximab comparados con 14 que recibieron placebo. Todos estos pacientes continuaron una fase de extensión abierta de 52 semanas en las que esta mejoría fue sostenida y no desarrollaron eventos adversos importantes¹⁶². En el segundo ERC llevado a cabo en 32 pacientes con EA-J, 17 recibieron adalimumab y 15 placebo, encontrándose mejoría rápida significativa en todos los parámetros evaluados, incluyendo ASAS40, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index* (BASFI), *Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, número de articulaciones activas y velocidad de sedimentación globular (VSG). El efecto se mantuvo hasta la semana 24 de tratamiento. Hubo 2 episodios adversos serios relacionados con adalimumab en este estudio¹⁶³. En 3 ensayos clínicos abiertos con etanercept en la ERA han encontrado resultados similares¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. Infliximab también ha demostrado ser eficaz en un número pequeño de pacientes con ERA^{166,167} y EA-J¹⁶⁸. Un estudio retrospectivo en 20 pacientes con ERA (83% de ellos con etanercept) demostró tasas de remisión del 59, del 70 y del 70% en los meses 3, 6 y 12 de tratamiento. La mejoría clínica y analítica fue evidente desde el mes 3, pero el dolor axial requirió al menos 6 meses para un control óptimo¹⁶⁹. Sin embargo, 2 estudios retrospectivos adicionales describen que la respuesta a los anti-TNF- α en la ERA no es sostenida en el tiempo¹⁷⁰, y que tienen una eficacia comparativa menor en relación con otras categorías de la AIJ¹⁷¹. Todos estos estudios se resumen en la [tabla 5](#). Actualmente se encuentran en marcha 2 ensayos clínicos en pacientes con ERA, uno multicéntrico fase III para evaluar la seguridad y eficacia de adalimumab¹⁷², y otro enfocado en la inducción de la remisión con etanercept¹⁷³.

A pesar de que los anti-TNF- α no lograron reducir la progresión radiológica en los ensayos clínicos en la EA¹⁷⁴, un estudio reciente en EspA axial demostró que estos fármacos son capaces de inhibir la neoformación ósea en lesiones inflamatorias tempranas¹⁷⁵, por lo que actualmente se considera que existe una «ventana de oportunidad terapéutica» en la EA, lo cual es también prometedor para la EA-J.

Medidas de desenlace

No existen medidas de desenlace universalmente aceptadas en la EspA-J. La aplicación de índices de la EA de adultos tales como BASDAI, BASFI, ASAS, remisión parcial o *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Store* (ASDAS)^{123,176} se ve limitada en la EspA-J debido al peso que otorgan a los síntomas axiales⁴. El índice de daño

Tabla 5
Estudios con fármacos anti-TNF- α en pacientes pediátricos con espondiloartritis

Investigador ^{ref.}	Tipo de estudio	n	Diagnósticos	Tratamientos	Dosis	Resultados
Burgos-Vargas ^{161,162}	ECR-DCP	26	EspInd-J 21 EA-J 5	IFX 12 Placebo 14	5 mg/kg/8 sem	Mejoría en artritis, entesitis, reactantes, dolor y función física Respuesta sostenida hasta las 52 sem de estudio
Horneff ¹⁶³	ECR-DCP	32	EA-J	ADA 17 Placebo 15	40 mg/2 sem	Mejoría en todos los parámetros analizados hasta la semana 24 de estudio
Horneff ¹⁶⁴	ECA	127	ERA 38 APso-J 29	ETN	0,8 mg/kg/sem	Eficacia significativa respecto a placebo histórico y perfil de seguridad aceptable hasta la semana 12 de tratamiento
Henrickson ¹⁶⁵	ECA	8	ERA	ETN	0,2-0,8 mg/kg/2 sem	Mejoría significativa en número de articulaciones activas, hemoglobina y VSG durante 2 años de estudio
Tse ^{166,167}	ECA	10	ERA	IFX 8 ETN 2	5 mg/kg/8 sem 0,4 mg/kg/2 vsem	Mejoría significativa en artritis, entesitis, reactantes y CHAQ hasta 1 año de estudio, y disminución de necesidad de AINE y FAME
Schmeling ¹⁶⁸	Prospectivo	2	EA-J	IFX 2	5 mg/kg/8 sem	Respuesta sostenida hasta 3-6 años de seguimiento Mejoría sostenida de la artritis, entesitis, reactantes y función física
Sulpice ¹⁶⁹	Retrospectivo	20	EspA-J	ETN 83%, IFX 13%, ADA 4%	ND	Mejoría clínica y analítica desde el mes 3, y del dolor axial desde el mes 6. Remisión en 59% al mes 3, 70% al mes 6 y 70% al mes 12
Otten ¹⁷⁰	Retrospectivo	22	ERA	ETN 20 ADA 2 (1ETN→ADA) IFX 2 (1ETN→IFX)	ND	Remisión en 32, 38 y 64% tras 3, 15 y 27 meses de tratamiento, respectivamente. La respuesta no fue sostenida en el tiempo y ningún paciente pudo descontinuar el anti-TNF- α
Donnithorne ¹⁷¹	Retrospectivo	42	ERA	ND	ND	Menor eficacia comparativa para mantener enfermedad inactiva en la ERA respecto a otras categorías de la AIJ

ADA: adalimumab; CHAQ: *Childhood Health Assessment Questionnaire*; ECA: ensayo clínico abierto; ECR-DCP: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo; ETN: etanercept; IFX: infliximab; ND: datos no disponibles; ref.: referencia; sem: semana; vsem: veces por semana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

desarrollado para la AIJ (*Juvenile Arthritis Damage Index [JADI]*)¹⁷⁷ no fue validado en la ERA, y su aplicación en estos pacientes ha demostrado que subestima el daño articular y no valora la entesitis ni la limitación axial¹⁷⁸. Una versión modificada de este índice, que incorpora la limitación de la movilidad lumbar y del tarso, parece mejorar su rendimiento en la ERA¹⁷⁹.

Pronóstico

El curso de la EspA-J es muy variable, con tasas de remisión del 17-39% en la EA-J y del 18-44% en la ERA^{115,180-182}. A pesar de que estudios iniciales sugerían un pronóstico favorable en las formas indiferenciadas de la EspA-J^{181,182}, trabajos recientes muestran peor funcionalidad física, mayor intensidad de dolor y persistencia de enfermedad activa en la ERA en comparación con otros subtipos de la AIJ^{115,183,184}. Entre los predictores de fallo para mantener remisión en la ERA se ha descrito el antecedente de EA en familiar de primer grado, HLA-DRB1*08, y la artritis de tobillo dentro de los 6 primeros meses, mientras que HLA-DPB1*02 es un factor protector¹¹⁵. Hasta el 40% de las formas indiferenciadas evolucionan a EA-J dentro de los 10 primeros años de enfermedad^{115,117,180}. Los factores de riesgo para desarrollo de sacroileítis en la ERA incluyen HLA-B27⁴⁴, elevación persistente de VSG, artritis de cadera dentro de los 6 primeros meses¹¹⁵ y el número de articulaciones y entesitis activas al inicio de la enfermedad¹⁸⁵. Además de la limitación axial, los pacientes con EA-J desarrollan daño estructural en entesitis y articulaciones periféricas que originan diversos grados de dolor, rigidez, pérdida de movilidad, deterioro funcional y alteración de la calidad de vida⁵.

En comparación con la EA de adulto, los pacientes con EA-J presentan mayor probabilidad de compromiso periférico que axial^{82,186-192}, y cuando este último ocurre tiende a ser menos severo¹⁹³⁻¹⁹⁵. Sin embargo, desarrollan artritis de cadera con mayor frecuencia y severidad, y requieren más prótesis que los adultos^{186,190,193,196,197}. El retraso en el diagnóstico también parece ser mayor en niños^{194,198}. Algunos estudios describen peor pronóstico funcional en la EspA-J que en la de adulto^{186,195,198}, otros

no encuentran diferencias significativas^{82,193,196}, y alguno favorece a la primera¹⁹¹. Dentro de las razones que podrían explicar esta disparidad de resultados se incluyen las diferencias de diseño y metodología, así como la probabilidad de cohortes de pacientes realmente distintas, o un efecto del cambio de los patrones de tratamiento¹⁹⁹.

Conclusiones

En conclusión, la EspA-J representa un grupo especial dentro de las EspA, que muestra un predominio del compromiso periférico sobre el axial y que aparece más frecuentemente como formas indiferenciadas. Los estudios genéticos y fisiopatológicos demuestran que, a pesar de compartir algunas características con otras entidades comprendidas en el concepto de EspA, posee ciertas peculiaridades que podrían explicar las diferencias clínicas y pronósticas observadas. Queda aún pendiente la unificación de los criterios de clasificación y diagnóstico de la EspA-J y el establecimiento de guías de tratamiento adaptadas a estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: The spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1-3.
- Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377:2127-37.
- Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine.* 1974;53:343-64.
- Tse SM, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:269-79.
- Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:531-60.
- Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1989;16:192-7.

7. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Cassis N, Duarte C, Casarin J, Cifuentes M, et al. Genuine ankylosing spondylitis in children: A case-control study of patients with early definite disease according to adult onset criteria. *Rheumatol J.* 1996;23:2140–7.
8. Hall MA, Burgos-Vargas R, Ansell BM. Sacroiliitis in juvenile chronic arthritis. A 10-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 1987;5:S65–7.
9. Duarte-Salazar C, Guzman-Vazquez S, Soto-Molina H, Chaidez-Rosales P, Ilizaliturri-Sanchez V, Nieves-Silva J, et al. Disability impact on quality of life in Mexican adults with juvenile idiopathic arthritis and juvenile ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:922–7.
10. Hofer M. Spondylarthropathies in children—are they different from those in adults? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:315–28.
11. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390–2.
12. Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1041–7.
13. Hafner R. Juvenile spondylarthritis. Retrospective study of 71 patients. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1987;135:41–6.
14. Hussein A, Abdul-Khaliq H, von der Hardt H. Atypical spondylarthritis in children: Proposed diagnostic criteria. *Eur J Pediatr.* 1989;148:513–7.
15. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361–8.
16. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. Juvenile-onset spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:569–98.
17. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85–9.
18. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218–27.
19. Prieur AM, Lustrat V, Dougados M, Amor B. Criteria for classification of spondylarthropathies in children. *Arch Fr Pediatr.* 1993;50:379–85.
20. Prieur AM, Dougados M, Lustrat V, Amor B. Evaluation of four sets of criteria for spondylarthropathy in children: A multicenter cross-sectional European study. *Arthritis Rheum.* 1992;35:S190.
21. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondylarthritis: Results from the German Spondylarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1616–22.
22. Wood PHN. Nomenclature and classification of arthritis in children. En: Munthe E, editor. *The Care of Rheumatic Children.* Basel: EULAR; 1978. p. 47–51.
23. Petty RE, Cassidy JT. Enthesitis-related arthritis (juvenile ankylosing spondylitis). En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editores. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 6th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011. p. 272–86.
24. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998;25:1991–4.
25. Rutkowska-Sak L, Musiej-Nowakowska E, Wierzbowska M, Slowinska I, Lisowska B. Enthesitis related arthritis as the early stage of juvenile spondylarthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6:P81.
26. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *International League of Associations for Rheumatology.* *J Rheumatol.* 2000;27:1069–72.
27. Ramsey SE, Bolaria RK, Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:1283–6.
28. Merino R, de Inocencio J, Garcia-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol.* 2001;28:2731–6.
29. Fantini F. Classification of chronic arthritides of childhood (juvenile idiopathic arthritis): Criticisms and suggestions to improve the efficacy of the Santiago-Durban criteria. *J Rheumatol.* 2001;28:456–9.
30. Merino R, de Inocencio J, Garcia-Consuegra J. Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children (Edmonton 2001). *J Rheumatol.* 2005;32:559–61.
31. Kasapcopur O, Demirli N, Ozdogan H, Apelyan M, Caliskan S, Sever L, et al. Evaluation of classification criteria for juvenile-onset spondylarthropathies. *Rheumatol Int.* 2005;25:414–8.
32. Joos R, Dehoorne J, Hoffman I, Mielants H, Verbruggen G, Elewaut D. Sensitivity and specificity of criteria for spondylarthritis in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis as well as their characteristics. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:870–6.
33. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondylarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777–83.
34. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondylarthritis and for spondylarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25–31.
35. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52:1000–8.
36. Burgos-Vargas R. The assessment of the spondylarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondylarthritis and peripheral spondylarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10:14.
37. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol.* 2002;29:1520–30.
38. Hofer M, Southwood TR. Classification of childhood arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:379–96.
39. Gomez KS, Raza K, Jones SD, Kennedy LG, Calin A. Juvenile onset ankylosing spondylitis—more girls than we thought? *J Rheumatol.* 1997;24:735–7.
40. Miranda García MD, Font Ugalde P, Muñoz Gomariz E, Collantes Estévez E, Zarco Montejo P, González Fernández C, et al. Registro Nacional de Pacientes con Espondiloartritis (REGISPONSER). Análisis descriptivo de los 2.367 pacientes españoles incluidos. *Reumatol Clin.* 2008;4:S48–55.
41. Modesto C, Anton J, Rodriguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol.* 2010;39:472–9.
42. Martínez Mengual L, Fernández Menéndez JM, Solís Sánchez G, Fernández Díaz M, Fernández González N, Malaga Guerrero S. Epidemiological study of juvenile idiopathic arthritis in the last sixteen years in Asturias (Spain). *An Pediatr (Barc).* 2007;66:24–30.
43. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1974–84.
44. Berntson L, Nordal E, Aalto K, Peltoniemi S, Herlin T, Zak M, et al. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year followup cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40:725–31.
45. Stanevicha V, Eglite J, Zavadskā D, Sochnevs A, Lazareva A, Guseinova D, et al. HLA B27 allele types in homogeneous groups of juvenile idiopathic arthritis patients in Latvia. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010;8:26.
46. Ploski R, Flato B, Vinje O, Maksymowych W, Forre O, Thorsby E. Association to HLA-DRB1*08, HLA-DPB1*0301 and homozygosity for an HLA-linked protease gene in juvenile ankylosing spondylitis. *Hum Immunol.* 1995;44:88–96.
47. Maksymowych WP, Gorodezky C, Olivo A, Alaez C, Wong C, Burgos-Vargas R, et al. HLA-DRB1*08 influences the development of disease in Mexican Mestizo with spondylarthropathy. *J Rheumatol.* 1997;24:904–7.
48. Reveille JD. Genetics of spondylarthritis—beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:296–304.
49. Hinks A, Martin P, Flynn E, Eyre S, Packham J, et al. Childhood Arthritis Prospective Study—CAPS; BSPAR Study Group. Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R12.
50. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:41–6.
51. Tufan A, Mercan R, Tezcan ME, Kaya A, Bitik B, Ozturk MA, et al. Enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: Increased prevalence in M694V variant. *Rheumatol Int.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-013-2669-4> (en prensa).
52. Duman I, Balaban B, Tugcu I, Dincer K. Familial Mediterranean fever unusually coexisted in an ankylosing spondylitis patient. MEFV mutation has any role? *Rheumatol Int.* 2007;27:689–90.
53. Akar S, Soysal O, Balci A, Solmaz D, Gerdan V, Onen F, et al. High prevalence of spondylarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: Further evidence for the connection. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R21.
54. Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, et al. The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: A three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatol Int.* 2008;29:37–42.
55. Comak E, Dogan CS, Akman S, Koyun M, Gokceoglu AU, Keser I. MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-2003-x> (en prensa).
56. Pacheco-Tena C, Alvarado de la Barrera C, Lopez-Vidal Y, Vazquez-Mellado J, Richaud-Patin Y, Amieva RI, et al. Bacterial DNA in synovial fluid cells of patients with juvenile onset spondylarthropathies. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:920–7.
57. Burgos-Vargas R, Howard A, Ansell BM. Antibodies to peptidoglycan in juvenile onset ankylosing spondylitis and pauciarticular onset juvenile arthritis associated with chronic iridocyclitis. *J Rheumatol.* 1986;13:760–2.
58. Life P, Hassell A, Williams K, Young S, Bacon P, Southwood T, et al. Responses to gram negative enteric bacterial antigens by synovial T cells from patients with juvenile chronic arthritis: Recognition of heat shock protein HSP60. *J Rheumatol.* 1993;20:1388–96.
59. Kingsley G, Panayi G. Antigenic responses in reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18:49–66.
60. Saxena N, Misra R, Aggarwal A. Is the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis a form of chronic reactive arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1129–32.
61. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: Linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol.* 2008;1:364–71.
62. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of juvenile onset spondylarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. *International League of Associations for Rheumatology.* *J Rheumatol.* 2002;29:869–74.

63. Netea MG, van der Meer JW, Suttmuller RP, Adema GJ, Kullberg BJ. From the Th1/Th2 paradigm towards a Toll-like receptor/T-helper bias. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3991–6.
64. Myles A, Aggarwal A. Expression of Toll-like receptors 2 and 4 is increased in peripheral blood and synovial fluid monocytes of patients with enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:481–8.
65. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, de Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: Clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol.* 1991;18:1542–51.
66. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M, Goemaere S, Maertens M, et al. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy—a prospective study. *J Rheumatol.* 1993;20:1567–72.
67. Stoll ML, Punaro M, Patel AS. Fecal calprotectin in children with the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2274–5.
68. Barabino A, Gattorno M, Cabria M, Sormani MP, Occhi M, Villavecchia G, et al. 99mTc-white cell scanning to detect gut inflammation in children with inflammatory bowel diseases or spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:327–34.
69. Lionetti P, Pupi A, Veltroni M, Fonda C, Cavicchi MC, Azzari C, et al. Evidence of subclinical intestinal inflammation by 99m technetium leukocyte scintigraphy in patients with HLA-B27 positive juvenile onset active spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 2000;27:1538–41.
70. Stoll ML, Patel AS, Punaro M, Dempsey-Robertson M. MR enterography to evaluate sub-clinical intestinal inflammation in children with spondyloarthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10:6.
71. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2443–8.
72. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, de Vos M, Proot F. Late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis: Relation to gut inflammation. *J Rheumatol.* 1987;14:459–65.
73. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:499–505.
74. Saxena N, Aggarwal A, Misra R. Elevated concentrations of monocyte derived cytokines in synovial fluid of children with enthesitis related arthritis and polyarticular types of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1349–53.
75. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Rheumatol.* 2008;35:515–9.
76. Mahendra A, Misra R, Aggarwal A. Th1 and Th17 predominance in the enthesitis-related arthritis form of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1730–6.
77. Kruithof E, van den Bossche V, de Rycke L, Vandooren B, Joos R, Canete JD, et al. Distinct synovial immunopathologic characteristics of juvenile-onset spondyloarthritis and other forms of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2594–604.
78. Balint PV, D'Agostino MA. Spondyloarthritis: A journey within and around the joint. *Rheumatology.* 2012;51:vii13–7.
79. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vázquez-Mellado J. A short-term follow-up of enthesitis and arthritis in the active phase of juvenile onset spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:727–31.
80. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: A long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:647–57.
81. Ansell BM. Juvenile spondylitis and related disorders. In: Moll JMH, editor. *Ankylosing Spondylitis.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1980. p. 120–36.
82. Lin YC, Liang TH, Chen WS, Lin HY. Differences between juvenile-onset ankylosing spondylitis and adult-onset ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc.* 2009;72:573–80.
83. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brezin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: A study of 175 cases. *Ophthalmology.* 2004;111:802–9.
84. Petty RE, Rosenbaum JT. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 6th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011. p. 305–14.
85. Stamato T, Laxer RM, de Freitas C, Gow R, Silverman ED, Luy L, et al. Prevalence of cardiac manifestations of juvenile ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol.* 1995;75:744–6.
86. Stewart SR, Robbins DL, Castles JJ. Acute fulminant aortic and mitral insufficiency in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 1978;299:1448–9.
87. Pelkonen P, Byring R, Pesonen E, Leijala M, Haapasaari J. Rapidly progressive aortic incompetence in juvenile ankylosing spondylitis: A case report. *Arthritis Rheum.* 1984;27:698–700.
88. Kim TH, Jung SS, Sohn SJ, Park MH, Kim SY. Aneurysmal dilatation of ascending aorta and aortic insufficiency in juvenile spondyloarthropathy. *Scand J Rheumatol.* 1997;26:218–21.
89. Gore JE, Vizcarrondo FE, Rieffel CN. Juvenile ankylosing spondylitis and aortic regurgitation: A case presentation. *Pediatrics.* 1981;68:423–6.
90. Lee SJ, Im HY, Schueller WC. HLA-B27 positive juvenile arthritis with cardiac involvement preceding sacroiliac joint changes. *Heart.* 2001;86:E19.
91. Burgos-Vargas R, Castelazo-Duarte G, Orozco JA, Garduno-Espinosa J, Clark P, Sanabria L. Chest expansion in healthy adolescents and patients with the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome or juvenile ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1993;20:1957–60.
92. Camiciottoli G, Trapani S, Ermini M, Falcini F, Pistolesi M. Pulmonary function in children affected by juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1999;26:1382–6.
93. Breda L, Palazzi C, de Michele G, de Sanctis S, Chiarelli F. Spontaneous atlantoaxial subluxation as a presenting manifestation of juvenile ankylosing spondylitis in a female HLA-B27-negative patient. *Eur J Pediatr.* 2005;164:455–7.
94. Thompson GH, Khan MA, Bilencer RM. Spontaneous atlantoaxial subluxation as a presenting manifestation of juvenile ankylosing spondylitis. A case report. *Spine.* 1982;7:78–9.
95. Foster HE, Cairns RA, Burnell RH, Malleson PN, Robertson DM, Tredwell SJ, et al. Atlantoaxial subluxation in children with seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome: 2 case reports and a review of the literature. *J Rheumatol.* 1995;22:548–51.
96. Muscal E, Satyan KB, Jea A. Atlantoaxial subluxation as an early manifestation in an adolescent with undifferentiated spondyloarthritis: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2011;5:275.
97. Hartman GH, Renaud DL, Sundaram M, Reed AM. Spondyloarthropathy presenting at a young age: Case report and review. *Skeletal Radiol.* 2007;36:161–4.
98. Petty RE. Juvenile psoriatic arthritis, or juvenile arthritis with psoriasis? *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12:S55–8.
99. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:477–85.
100. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3564–72.
101. Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol.* 2003;30:1900–3.
102. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, Castell E, Arguedas O, Magnani A, et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:267–75.
103. Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: A tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:437–43.
104. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J. Reactive arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 6th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011. p. 591–9.
105. Kim PS, Klausmeier TL, Orr DP. Reactive arthritis: A review. *J Adolesc Health.* 2009;44:309–15.
106. Reveille JD, Alkassab F. Spectrum of reactive arthritis. In: Ritchlin C, FitzGerald O, editors. *Psoriatic and Reactive Arthritis: A Companion to Rheumatology.* Philadelphia: Mosby; 2007. p. 138–50.
107. Lindsley CB, Laxer RM. Arthropathies of Inflammatory Bowel Disease. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 6th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011. p. 298–304.
108. Passo MH, Fitzgerald JF, Brandt KD. Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children. Relationship of joint disease to activity and severity of bowel lesion. *Dig Dis Sci.* 1986;31:492–7.
109. Norton KI, Eichenfield AH, Rosh JR, Stern MT, Hermann G. Atypical arthropathy associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:948–52.
110. El Maghraoui A, Aouragh A, Hachim M, Touloune F, Ohayon V, Archane MI. Erosive arthritis in juvenile onset Crohn's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:541.
111. Mizelle KV, Scott Jr WW, Gelber AC. Crohn ankylosis: A destructive elbow and wrist joint arthritis 2 decades following childhood abdominal pain. *J Clin Rheumatol.* 2012;18:312–3.
112. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Feudtner C, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1307–12.
113. Weiss P, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Ramos M. Prevalence of enthesitis in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:233.
114. Rachlis AC, Babyn PS, Lobo-Mueller E, Benseler SM, Stimec J, Anderson M, et al. Whole body MR imaging in juvenile spondyloarthritis: Will it provide vital information compared to clinical exam alone? *Arthritis Rheum.* 2011;63: S292.
115. Flato B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Forre O, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3573–82.
116. Pagnini I, Savelli S, Fonda C, Marino A, Cimaz R, Simonini G. Utility of magnetic resonance imaging when following up sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012;22:951–2.
117. Cabral DA, Oen KG, Petty RE. SEA syndrome revisited: A longterm followup of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. *J Rheumatol.* 1992;19:1282–5.
118. Burgos-Vargas R, Granados-Arriola J. Ankylosing spondylitis and related diseases in the Mexican Mestizo. In: Khan MA, editor. *Ankylosing Spondylitis, Related Spondyloarthropathies Spine: State of the Art, Reviews.* Philadelphia: Hanley, Belfus; 1990. p. 665–78.
119. Burgos-Vargas R. Ankylosing tarsitis: Clinical features of a unique form of tarsal disease in the juvenile-onset spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum.* 1991;34:D196.

120. Alvarez-Madrid C, Merino R, de Inocencio J, Garcia-Consuegra J. Tarsitis as an initial manifestation of juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:691–4.
121. Cabral DA, Tse SML. Juvenile spondyloarthritis. En: Stone JH, editor. *A Clinician's Pearls and Myths in Rheumatology.* London: Springer; 2010. p. 51–6.
122. Rodríguez Rubio S, Gámir Gámir ML. Espondiloartritis en la infancia: formas de presentación, diagnóstico y tratamiento. *Reumatol Clin.* 2007;3:S2–6.
123. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:ii1–44.
124. Bollow M, Biedermann T, Kannenberg J, Paris S, Schauer-Petrowski C, Minden K, et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging to detect sacroiliitis in HLA-B27 positive and negative children with juvenile arthritides. *J Rheumatol.* 1998;25:556–64.
125. Yilmaz MH, Ozbayrak M, Kasapcopur O, Kurugoglu S, Kanberoglu K. Pelvic MRI findings of juvenile-onset ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatol.* 2010;29:1007–13.
126. Mager AK, Althoff CE, Sieper J, Hamm B, Hermann KG. Role of whole-body magnetic resonance imaging in diagnosing early spondyloarthritis. *Eur J Radiol.* 2009;71:182–8.
127. Lanni S, Wood M, Ravelli A, Magni Manzoni S, Emery P, Wakefield RJ. Towards a role of ultrasound in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:413–20.
128. Jousse-Joulin S, Breton S, Cangemi C, Fenoll B, Bressolette L, de Parscau L, et al. Ultrasonography for detecting enthesitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:49–855.
129. Horneff G, Burgos-Vargas R. Juvenile idiopathic arthritis. Subgroup characteristics and comparisons between rheumatoid arthritis-like subgroups and ankylosing spondylitis-like subgroups. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S131–8.
130. Scofield RH, Sestak AL. Juvenile spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:395–401.
131. Ait Badi MA, Zyani M, Kaddouri S, Niamane R, Hda A, Algayres JP. Skeletal manifestations in Behcet's disease. A report of 79 cases. *Rev Med Interne.* 2008;29:277–82.
132. Radouane A, Oudghiri M, Chakib A, Naya A, Belhouari A, El Malki A, et al. HLA-B*27 allele associated to Behcet's disease and to anterior uveitis in Moroccan patients. *Ann Biol Clin (Paris).* 2011;69:419–24.
133. Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine.* 2001;68:245–51.
134. Tallon B, Corkill M. Peculiarities of PAPA syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1140–3.
135. Ksentjovich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancy P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med.* 2009;360:2426–37.
136. Tse SM, Burgos-Vargas R, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis treatment recommendations. *Am J Med Sci.* 2012;343:367–70.
137. Gensler L, Davis Jr JC. Recognition and treatment of juvenile-onset spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:507–11.
138. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1756–65.
139. Shaw KL, Southwood TR, McDonagh JE, British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology. Growing up and moving on in rheumatology: A multicentre cohort of adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:806–12.
140. Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Hensor E, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1466–9.
141. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:536–41.
142. Job-Deslandre C, Menkes CJ. Administration of methylprednisolone pulse in chronic arthritis in children. *Clin Exp Rheumatol.* 1991;9:15–8.
143. De Castro TC, Terreri MT, Len C, Hilario MO. Treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis via pulse therapy using methylprednisolone and cyclophosphamide. *Sao Paulo Med J.* 2003;121:117–20.
144. Kan JH. Juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthropathies. *Pediatr Radiol.* 2013;43:S172–80.
145. Fischer T, Biedermann T, Hermann KG, Diekmann F, Braun J, Hamm B, et al. Sacroiliitis in children with spondyloarthritis: Therapeutic effect of CT-guided intra-articular corticosteroid injection. *Rofo.* 2003;175:814–21.
146. Fritz J, Tzaribachev N, Thomas C, Carrino JA, Claussen CD, Lewin JS, et al. Evaluation of MR imaging guided steroid injection of the sacroiliac joints for the treatment of children with refractory enthesitis-related arthritis. *Eur Radiol.* 2011;21:1050–7.
147. Max R, Lorenz HM, Mackensen F. Ocular involvement in spondyloarthropathies: HLA B27 associated uveitis. *Z Rheumatol.* 2010;69:397–402.
148. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD004800.
149. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2006;33:722–31.
150. Genc H, Duyur Cakit B, Nacir B, Saracoglu M, Kacar M, Erdem HR. The effects of sulfasalazine treatment on enthesal abnormalities of inflammatory rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1104–10.
151. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: A multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1147–53.
152. Suschke HJ. Treatment of juvenile spondylarthritis and reactive arthritis with sulfasalazine. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1992;140:658–60.
153. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:941–2.
154. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum.* 1998;41:808–16.
155. Ansell BM, Hall MA, Loftus JK, Woo P, Neumann V, Harvey A, et al. A multicentre pilot study of sulphasalazine in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1991;9:201–3.
156. Suschke HJ. Therapy of juvenile chronic arthritis with sulfasalazine. *Z Rheumatol.* 1987;46:83–5.
157. Joos R, Veys EM, Mielants H, van Werveke S, Goemaere S. Sulfasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: An open study. *J Rheumatol.* 1991;18:880–4.
158. Huang JL, Chen LC. Sulphasalazine in the treatment of children with chronic arthritis. *Clin Rheumatol.* 1998;17:359–63.
159. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.–U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1992;326:1043–9.
160. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1849–57.
161. Burgos-Vargas R, Casasola-Vargas J, Gutierrez-Suarez R, Vazquez-Mellado J. Efficacy, safety, and tolerability of infliximab in juvenile-onset spondyloarthropathies (JO-SpA): Results of the three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial phase. *Arthritis Rheum.* 2007;56:S319.
162. Burgos-Vargas R, Casasola-Vargas J, Gutierrez-Suarez R. A 3-month, double-blind, placebo-controlled, randomized trial of infliximab in juvenile-onset spondyloarthritis (SpA) and a 52-week open extension. *Clin Exper Rheumatol.* 2008;26:745.
163. Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribacev N, et al. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): Significant short term improvement. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R230.
164. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203046> (en prensa).
165. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2055–61.
166. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2103–8.
167. Tse SM, Burgos-Vargas R, O'Shea FD, Inman D, Laxer R. Long term outcome of anti-TNF therapy in juvenile spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;58:2898.
168. Schmeling H, Horneff G. Infliximab in two patients with juvenile ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2004;24:173–6.
169. Sulplice M, Deslandre CJ, Quartier P. Efficacy and safety of TNF-alpha antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine.* 2009;76:24–7.
170. Otten MH, Prince FH, Twilt M, ten Cate R, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. Tumor necrosis factor-blocking agents for children with enthesitis-related arthritis—data from the Dutch arthritis and biologicals in children register, 1999–2010. *J Rheumatol.* 2011;38:2258–63.
171. Donnithorne KJ, Cron RQ, Beukelman T. Attainment of inactive disease status following initiation of TNF-alpha inhibitor therapy for juvenile idiopathic arthritis: Enthesitis-related arthritis predicts persistent active disease. *J Rheumatol.* 2011;38:2675–81.
172. Anderson J. 2010. A Study of the Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects With Enthesitis Related Arthritis [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01166282>
173. Asklepion Klinik Sankt Augustin, 2011. Remission Induction by Etanercept in Enthesitis related Arthritis JIA-Patients (juvenile undifferentiated Spondylarthritis) [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020423-51
174. Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:363–71.
175. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: Evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:23–8.

176. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:547–58.
177. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2092–102.
178. Sarma PK, Misra R, Aggarwal A. Outcome in patients with enthesitis related arthritis (ERA): Juvenile arthritis damage index (JADI) and functional status. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008;6:18.
179. Singh YP, Aggarwal A. A modified juvenile arthritis damage index to improve articular damage assessment in juvenile idiopathic arthritis – enthesitis-related arthritis (JIA-ERA). *Clin Rheumatol*. 2012;31:767–74.
180. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2392–401.
181. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Doring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2000;27:2256–63.
182. Flato B, Aasland A, Vinje O, Forre O. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 1998;25:366–75.
183. Selvaag AM, Lien G, Sorskaar D, Vinje O, Forre O, Flato B. Early disease course and predictors of disability in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy: A 3 year prospective study. *J Rheumatol*. 2005;32:1122–30.
184. Oen K, Duffy CM, Tse SM, Ramsey S, Ellsworth J, Chedeville G, et al. Early outcomes and improvement of patients with juvenile idiopathic arthritis enrolled in a Canadian multicenter inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:527–36.
185. Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, Fonda C, Cimaz R, Simonini G. Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:2395–401.
186. Garcia-Morteo O, Maldonado-Cocco JA, Suarez-Almazor ME, Garay E. Ankylosing spondylitis of juvenile onset: Comparison with adult onset disease. *Scand J Rheumatol*. 1983;12:246–8.
187. Marks SH, Barnett M, Calin A. A case-control study of juvenile- and adult-onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1982;9:739–41.
188. Prakash S, Mehra NK, Bhargava S, Vaidya MC, Malaviya AN. Ankylosing spondylitis in North India: A clinical and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis*. 1984;43:381–5.
189. Claudepierre P, Gueguen A, Ladjouze A, Hajjaj-Hassouni N, Sellami S, Amor B, et al. Features associated with juvenile onset of spondylarthropathies in North Africa. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996;63:87–91.
190. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: Patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*. 2001;28:560–5.
191. O'Shea FD, Boyle E, Riarh R, Tse SM, Laxer RM, Inman RD. Comparison of clinical and radiographic severity of juvenile-onset versus adult-onset ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1407–12.
192. Lee JH, Jun JB, Jung S, Bae SC, Yoo DH, Kim TY, et al. Higher prevalence of peripheral arthritis among ankylosing spondylitis patients. *J Korean Med Sci*. 2002;17:669–73.
193. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Weisman MH, Davis Jr JC. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:233–7.
194. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Kamanli A, Kaya A, Durmus B, Yildirim K, et al. Pattern of disease onset, diagnostic delay, and clinical features in juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36:2830–3.
195. Chen HA, Chen CH, Liao HT, Lin YJ, Chen PC, Chen WS, et al. Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2012;39:1013–8.
196. Calin A, Elsworth J. The natural history of juvenile-onset ankylosing spondylitis: A 24-year retrospective case-control study. *Br J Rheumatol*. 1988;27:91–3.
197. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: Interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol*. 2001;28:2283–8.
198. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;53:445–51.
199. Conway R, O'Shea FD. Juvenile versus adult-onset ankylosing spondylitis: Are we comparing apples and oranges? *J Rheumatol*. 2012;39:887–9.