

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

P. Solís Sánchez

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid



Resumen

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por una artritis de origen desconocido de comienzo antes de los 16 años y con diferentes formas de presentación, síntomas clínicos y, probablemente, base genética. Es la enfermedad reumática crónica más frecuente en niños. Las causas y la patogenia se conocen aún mal, a pesar de los importantes avances en inflamación, inmunidad y genética. No hay ninguna prueba patognomónica, ni de imagen, ni de laboratorio; por lo que, el diagnóstico se basa únicamente en datos clínicos. Ningún fármaco es curativo, pero la introducción de nuevos agentes biológicos, como anticuerpos anti-citocinas, han mejorado el pronóstico y la calidad de vida de los enfermos infantiles. El pediatra general debe estar bien familiarizado con la AIJ para seguir la evolución de estos pacientes y atenderlos en coordinación con un equipo multidisciplinar.

Abstract

The juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group of entities characterized by an arthritis of unknown origin with onset before 16 years of age and with different forms of presentation, clinical symptoms and likely genetic background. It is the chronic rheumatic disease more frequent in children. The causes and the pathogenesis are very poor known, in spite of the important advances in inflammation, immunity and genetics. There is not a imaging or laboratory pathognomonic test for the JIA, moreover the diagnosis is only based on clinical data. None drug has a curative potential but the introduction of new biological agents, as anticytokine antibodies, have provided a better prognosis and quality of life for pediatric patients. The general pediatrician must be well familiarized with JIA in order to follow-up these patients and care them in coordination in a multidisciplinary team.

Palabras clave: Artritis Idiopática juvenil; AIJ; Criterios diagnósticos; Terapia reumatológica; Anticitocinas.

Key words: Juvenile idiopathic arthritis; JIA; Diagnosis criteria; Rheumatologic therapy; Anticitokines.

Pediatr Integral 2013; XVII(1): 24-33

Introducción y conceptos

Se denomina AIJ a la presencia de artritis en una o varias articulaciones, que comienza antes de los 16 años y persiste al menos 6 semanas, sin una etiología conocida. La clínica es variable y se duda si consiste en una única enfermedad con distintas formas de presentación y de evolución, o si son diferentes enfermedades, todas ellas tienen en común una inflamación articular crónica⁽¹⁻⁴⁾.

Se define artritis como la presencia de tumefacción articular o, al menos, de 2 o más de los siguientes signos: dolor espontáneo o a la presión, aumento de calor local, impotencia funcional o limitación a la movilidad. Esta inflamación crónica de la membrana sinovial llega a ocasionar la destrucción de estructuras articulares con deterioro funcional irreversible.

Clasificación

Con el mejor conocimiento de las entidades agrupadas bajo la denominación de AIJ, en el futuro se podrían mejorar los criterios clasificatorios, fundamentalmente clínicos, y hacer grupos de pacientes más homogéneos.

La enfermedad fue descrita por Cornil en 1867 y Diamant-Berger en

Tabla I. Categorías clínicas (ILAR). Criterios de inclusión y de exclusión

Categoría clínica	Criterios inclusión	Criterios exclusión
1. Artritis sistémica	Artritis + Fiebre 2 s. evolución + exantema evanescente Sin artritis: 1 ó 2 criterios previos + 2: Adenopatías Serositis Hepatoesplenomegalia	a, b, c, d
2. Oligoartritis	Artritis en menos de 4 articulaciones: Persistente: se mantienen <4 articulaciones 6 meses desde inicio Extendida: > de 5 articulaciones en los 6 meses desde inicio	a, b, c, d, e
3. Poliartritis FR +	Artritis de >5 articulaciones, 6 primeros meses enfermedad FR+: 2 determinaciones (intervalo 3 meses)	a, b, c, e
4. Poliartritis FR -	Artritis de >5 articulaciones, 6 primeros meses enfermedad FR-	a, b, c, d, e
5. Artritis relacionada con entesitis	Artritis y entesitis Artritis o entesitis y 2 signos: dolor (articulación sacroilíaca, o dolor inflamatorio lumbosacro) HLA B27 + Inicio varones > de 6 años Uveítis anterior aguda Antecedente de: sacroileítis, espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior en familiar 1 ^{er} grado	a, d, e
6. Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis Artritis y 2 o más signos: Dactilitis Pocillos ungueales u onicólisis Psoriasis familiares de 1 ^{er} grado	b, c, d, e
7. Artritis indiferenciadas	Artritis que no cumplen criterios de ninguna categoría o cumplen más de dos categorías	

Las exclusiones corresponden:

a) Psoriasis o antecedentes psoriasis en paciente o en familiar 1^{er} grado

b) Artritis en paciente varón HLA B27+ que inicia síntomas después de los 6 años edad

c) Espondiloartritis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis, enf. inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda tanto en paciente como en algún familiar de 1^{er} grado

d) Factor reumatoide (FR) positivo (dos determinaciones al menos, con 3 meses de intervalo)

e) Presencia de artritis idiopática juvenil sistémica en el paciente

1890 ya aceptaba la existencia de diferencias clínicas. En 1897, Still describe a un paciente con afectación ganglionar, visceral y fiebre, diferenciándose desde entonces esta forma de las que mostraban una participación articular predominante. En 1940, Coss y Boots introdujeron la denominación de “*artritis reumatoide juvenil*”, que fue de uso común durante muchos años.

Hasta hace poco coexistieron dos clasificaciones, sembrando cierta confusión, porque sus criterios de inclusión y terminología no eran equivalentes. Ambas se referían a una afectación articular de etiología desconocida en menores de 16 años, pero con diferencias:

1. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) la denominaba artritis reumatoide juvenil (ARJ) y exigía

que la artritis tuviera una duración mínima de 6 semanas con la exclusión de otras enfermedades.

2. La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) utilizaba el término de artritis crónica juvenil (ACJ) y sólo aplicaba el de ARJ a la forma poliarticular con factor reumatoide positivo. Exigía una persistencia mínima de la artritis de 3 meses y aceptaba la asociación de la artritis con algunas patologías (espondilitis anquilosante juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal o psoriasis) que el ACR excluía.

La clasificación europea era más amplia que la americana, lo que dificultaba la comparación de estudios entre ambas. La Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) propuso en Santia-

go de Chile (1995) la unificación de los criterios y la denominación genérica de *artritis idiopática juvenil*, que actualmente es la que está en uso. Tras las revisiones realizadas en Durban (1997) y Edmonton (2001)⁽⁵⁾, se admiten 7 categorías clínicas basándose en su forma de presentación y características clínicas, así como en criterios de exclusión que se identifican con las letras a, b, c, d, e (Tabla I).

Etiopatogenia

La etiología es desconocida por definición. Se admite que existe una susceptibilidad genética determinante de una anómala respuesta inmunitaria frente a ciertos factores desencadenantes, lo que favorece la cronicidad de la inflamación.

Tabla II. Etiopatogenia de la AIJ

Patogenia AIJ	Alteración respuesta inmune	Consecuencias de dicha alteración	Genética
A. sistémica	Activación anómala fagocitos	Aumento citoquinas proinflamatorias IL1, IL6, y prot. S 100	Polimorfismo genes codifican: IL6 y F inhibidor macrófagos
A. oligo/poliarticulares FR-	Mediada por CD4 (TH1, TH17, Treg)	Desequilibrio pro-antiinflamatorio Fallo tolerancia: ANA+	HLA-A2 (oligoarticulares) HLA DR4 (poliarticulares)
A. poliarticulares FR+	Moléculas que inducen neovascularización	Entrada cel. inflamatorias en articulación, destrucción cartílago	HLA DR4, HLA DR14
Artritis-entesis	Respuesta CD8 (infiltrado entesis)	Aumento receptor TNF- α en membrana sinovial	HLA B27 Polimorfismo del gen del receptor IL23
A. psoriásica	Respuesta CD8 y de monocitos a superAg	Aumento de TNF- α en líquido sinovial	Polimorfismo del gen del receptor IL23

Genética

Se desconoce en dónde radica exactamente la anomalía genética, aunque hay formas de AIJ asociadas a ciertos grupos HLA; también, se han descrito asociaciones con polimorfismos de genes relacionados con interleucinas.

Factores desencadenantes

Son múltiples los propuestos por unos u otros investigadores a lo largo de los años, como: infecciones bacterianas y víricas, vacunaciones, traumatismos, estrés o temperatura.

Alteración de la respuesta de la inmunidad innata

Mucho más complejo resulta investigar en qué punto radica la alteración inmunitaria, según el tipo de AIJ (Tabla II).

En la artritis sistémica, se ha descrito una excesiva activación de fagocitos y aumento de citocinas proinflamatorias, lo que condicionaría algunas de las manifestaciones típicas de esta forma clínica; así, la elevación de IL1 e IL6 causa hipertermia, elevación de reactantes de fase aguda, trombocitosis y el típico exantema por la estimulación de las células endoteliales. Las proteínas S 100, también producidas en los fagocitos activados, se encuentran muy aumentadas⁽⁶⁾. El *síndrome de activación macrofágica* (SAM) sería la máxima expresión de esta activación fagocítica con excesiva producción de diferentes citocinas.

Alteración de la respuesta de la inmunidad adaptativa

En las artritis oligoarticulares o en las poliarticulares seronegativas⁽⁷⁾ hay

una respuesta autoinmune mediada por linfocitos CD4 que son activados por antígenos desencadenantes, apareciendo un desequilibrio entre las células Th17, aumentadas, y las Treg (reguladoras), disminuidas, lo que rompería la tolerancia frente a autoantígenos y permitiría la síntesis de anticuerpos antinúcleo (ANA). En el caso de *artritis entesitis* o de *artritis psoriásica* parece haber una respuesta de células CD8 en el punto de la inflamación, con aumento articular de TNF alfa, por reacción a antígenos bacterianos o superantígenos, con una cierta similitud a lo ocurrido en las artritis reactivas. En las *AIJ poliarticulares FR+* la llegada de células inflamatorias a la articulación, favorecida por moléculas que inducen la formación de nuevos vasos, angiogénesis, es la causa de la agresión y destrucción articular.

Descripción de las formas clínicas

La edad de inicio, el sexo, el tipo de articulación afectada, la clínica articular predominante, los síntomas generales, la evolución de la enfermedad, las complicaciones y algún dato de exploraciones complementarias, son los datos que apoyan o confirman una determinada forma de AIJ.

Artritis sistémica

Representa un 10% de todas las AIJ, suele aparecer antes de los 6 años y, al inicio, predominan los síntomas extraarticulares. Comienza de forma aguda con *hipertermia* (100%) durante más de 2 semanas (en los actuales criterios se requiere la comprobación objetiva

durante 3 días), con picos preferentemente vespertinos que alcanzan, 1 ó 2 veces al día, los 40°C. La fiebre remite mal con antitérmicos y se acompaña de irritabilidad y de afectación del estado general que sólo se corrige con el descenso de la hipertermia. A la hipertermia se suma *exantema* (90%) de carácter máculo-papuloso, localizado en tronco y extremidades, aunque también puede afectar a palmas y plantas. Se intensifica con el calor y el rascado (fenómeno Koebner o respuesta isomórfica) aunque muy pocas veces es pruriginoso y desaparece al ceder la fiebre. La tríada característica la completa la *artritis*, que puede ser más tardía, aunque artralgiás y mialgiás intensas suelen coincidir con los picos febriles. La artritis, con inflamación y dolor intenso, al inicio es generalmente oligoarticular, afectando a las extremidades inferiores (rodilla, tobillo, caderas), aunque luego se convierte en poliarticular, participando también las muñecas, dedos y vértebras cervicales. En la exploración, hay *adenopatías* (80%) indoloras y elásticas, *hepatomegalia* (50%), *esplenomegalia* (30%) y *serositis* (30%) con poca sintomatología salvo en aquellos casos de peritonitis estéril que se manifiestan como un abdomen agudo. En el *estudio analítico* hay: anemia, leucocitosis, trombocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda. La *evolución clínica* puede ser monocíclica con resolución favorable pero, en el 50% de los casos, cursa en brotes y en un 30% hacia una forma poliarticular con lesiones osteoarticulares severas e incapacidad funcional.

Tabla III. Características clínicas y analíticas más frecuentes

AIJ Clínica	Articulaciones afectadas	Síntomas extraarticulares	Analítica
A. sistémica	Inicio oligo: rodilla, caderas poliart.: muñecas, vértebras	Fiebre, exantema evanescente, adenopatías, serositis, hepato- esplenomegalia, alt. crecimiento	Anemia, leuco y trombocitosis, reactantes fase ag. elevados
A. oligoart. persistente A. oligoart. extendida	<5 art./rodilla, tobillo >5 art después 6 m/asimétricas	Uveítis ant. crónica (20%). Dismetrías	ANA+, ac. anticardiolipina+ 16%
A. poliarticulares FR- A. poliarticulares FR+	A. pequeñas, (ATM)/ simétricas A. pequeñas (carpo, tarso/ simétrica)	Febrícula, astenia. Retromicrognatia si afecta ATM Rigidez matutina. Nódulos reumatoides	Anemia, leucocitosis, hipergammag. react. fase ag. elevados FR + o – ANA+ 25% Ac anticitrulina +
Artritis-entesisitis	Inicio A. ext. inf. grandes/ asimétrica Después: sacroilíacas, columna	Uveítis ocasional Discapacidad importante si afectación axial	HLA B27+
A. psoriásica	Inicio Art. grandes/asimétrica Falanges	Alt. piel (placas psoriasis)/uñas (pitt, onicólisis)	ANA+ (30-50%)

Tabla IV. Recomendaciones para tratamiento de AIJ del *American College of Rheumatology*

Categoría artritis	Actividad	AINE	Corticoides	Fármacos modifi- cadores de enf.	Agente biológico
Artritis 4 o <4 art	Poca actividad Con actividad Importante actividad o factores mal pronóstico Persistente actividad	Monoterapia máx. 2 mes	Inf. triamcinolona Inf. triamcinolona	MTX	Anti TNF
A con entesisitis			Inf. triamcinolona	Sulfasalazina	
Artritis 5 o >5 art	Con actividad Persistente actividad	Si inicio/ no monoterapia	Inf. triamcinolona	MTX o leflunomida	Anti TNF, 2º anti TNF Abatacept
A. sacroilíacas					Sólo valora T biológico
A. sistémicas	Sin artritis activa Con artritis poco activa Con artritis activa Persistente actividad	Monoterapia máx. 1 mes Si inicio 1 mes	Sistémicos (fiebre) Inf. triamcinolona	Ciclosporina MTX	Anti IL1, si activa No, si S. act. macrófago Anti TNF, antiIL1
Uveítis			Tópicos	MTX	

Artritis oligoarticular

Es la forma más común de AIJ (60%), predominando en niñas (5/1) menores de 6 años, con un pico entre 1-3 a. Por definición, debe afectar a 4 o menos articulaciones, aunque se divide en dos subgrupos según la evolución que presente tras los 6 primeros meses: 1) *artritis oligoarticular persistente*, cuando se mantiene el número de las articulaciones inflamadas; y 2) *artritis oligoarticular extendida*, si el número aumenta y asemeja una artritis poliarticular. La mitad de los enfermos comien-

zan con una monoartritis de rodilla o de tobillo causante de impotencia funcional, aunque sea poco dolorosa. No hay síntomas generales y los reactantes de fase aguda apenas se incrementan. Los anticuerpos antinúcleo son positivos en el 70-85% de los casos (ANA $\geq 1/160$)⁽⁸⁾ y la citología del líquido articular es de tipo inflamatorio y con cultivo negativo. La afectación extra-articular más importante es la ocular (10-20%) en forma de uveítis anterior o de iridociclitis crónica⁽⁹⁾, que son más frecuentes en casos ANA+, lo que obli-

ga a realizarles controles oftalmológicos rutinarios desde el diagnóstico, porque muchos casos cursan sin “ojo rojo” ni cualquier otro síntoma ocular (Tabla V).

Artritis poliarticular

Se define como la afectación de 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. Representan el 20% de las AIJ, de las cuales 1/3 tienen FR+ (2 determinaciones positivas con 3 meses de diferencia) y 2/3 son FR-. La enfermedad es mas frecuente en niñas (3/1) con dos momentos de apa-

rición: entre los 2-5 años generalmente FR- y en niñas mayores (10-14 años) en las que es más común el FR+. Suelen afectarse articulaciones simétricas: caderas, tobillos, codos, manos, pies y también columna cervical, siendo muy característica la temporomandibular. En la exploración, se detecta tumefacción, calor y dolor a la movilidad, pero con escaso enrojecimiento. En las llamadas artritis secas, la rigidez sin apenas signos inflamatorios cursa con un impotencia funcional muy importante. En los carpos suele haber tenosinovitis y nódulos. Es una forma de AIJ muy agresiva, con gran actividad inflamatoria y con una sintomatología general inespecífica (astenia, anorexia, febrícula, retraso crecimiento) que es más propia de la forma FR- de las niñas pequeñas y con rigidez matutina en las FR+ de las adolescentes que, además, tienen una mala evolución. El estudio analítico, además de FR, muestra: anemia, leucocitosis, reactantes de fase aguda altos, hipergammaglobulinemia y anticuerpos anti-citrulina, en casos de evolución más prolongada. En el 25% de los niños pequeños hay ANA+, presentando cierto riesgo de uveítis, aunque menor que en las AIJ oligoarticulares.

Artritis relacionada con entesitis

La EULAR la incluyó inicialmente en la forma pauciarticular tardía, luego denominado síndrome SEA. Representa el 10% de las AIJ y corresponden a las espondiloartropatías infantiles. El grupo incluye a pacientes con artritis y entesitis (inflamación en el punto de inserción de un tendón o fascia), generalmente en el talón de Aquiles, fascia plantar o inserción de la rótula. Las articulaciones afectadas suelen ser asimétricas, iniciándose como oligoarticular en piernas (rodilla, tobillo) y, más tarde, en las sacroilíacas y columna vertebral. En ciertos casos atípicos, la presencia de dolor raquídeo o sacroilíaco en un varón mayor de 6 años, con uveítis anterior aguda, o con antígeno HLA-B27+ (70-80%), puede ser suficiente para completar el diagnóstico, ayudando también la existencia en familiares de 1º grado de alguna enfermedad asociada con HLA-B27.

Artritis psoriásicas

Es un grupo menos homogéneo en el que la aparición de los síntomas

Tabla V. Recomendaciones de seguimiento oftalmológico en pacientes con AIJ

Anticuerpos antinúcleo	Edad niño	Tiempo evolución enfermedad	Control oftalmológico
+	<6 años >6 años	<4 años/4-7 años/>7 años <4 años/>4 años	3 meses/6 meses/12 meses 6 meses/12 meses
-	<6 años >6 años	<4 años/>4 años	6 meses/12 meses 12 meses
Diagnóstico uveítis			Semanal hasta mejoría
Si uveítis activa grado 1+ o 2+ o estable en dos visitas			Cada dos semanas

definitorios puede separarse años. En ausencia de psoriasis, a veces temporal, la ILAR acepta como criterio de inclusión 2 de los siguientes síntomas acompañantes de la artritis: dactilitis; afectación ungueal (*pitting*: pocillos localizados en uñas, onicolisis, hiperqueratosis) o familiares de 1º grado diagnosticados de psoriasis⁽¹⁰⁾. Cuando el inicio es monoarticular (rodilla) con ANA+ (30-50%), el diagnóstico diferencial con las AIJ oligoarticulares es complicado, pero la posterior extensión a pequeñas articulaciones de manos y pies marca la diferencia. La evolución suele ser peor que en otros tipos y los periodos de actividad muy prolongados. Pueden presentar uveítis sobre todo los pacientes ANA+.

Artritis indiferenciadas

En este apartado se recogen los pacientes que no pueden incluirse en ninguna de las formas anteriores, ya sea por falta de criterios o por mostrar los propios de más de uno de los grupos.

Exploraciones complementarias

La analítica sanguínea tiene un valor limitado porque no hay ninguna prueba específica, aunque el FR, los ANA o los antígenos HLA ayuden a clasificar las formas, siendo más útil el estudio del líquido articular. La ecografía complementa la exploración física y es la técnica de imagen de mayor rendimiento.

Análisis hematológicos

Los reactantes de fase aguda se modifican dependiendo del grado de actividad inflamatoria, siendo las AIJ sistémicas y las poliarticulares en niños pequeños, que cursan con más sintomatología general, las que presentan

valores más altos. En estos dos grupos también son más comunes la anemia hipocroma y microcítica, la leucocitosis y la trombocitosis. Otros parámetros que a veces están elevados son las proteínas séricas, inmunoglobulinas, inmunocomplejos, complemento y ferritina. La determinación de ASLO, ácido úrico, transaminasas, enzimas musculares, LDH o serología vírica sirven para identificar ciertas artritis no incluidas en la AIJ. Sin embargo, la elevación de las citocinas proinflamatorias carece de utilidad diagnóstica aunque sí es objeto de investigaciones patogénicas.

Estudios inmunitarios

El factor reumatoide es negativo excepto, por definición, en las poliarticulares FR+. Los ANA son positivos, conllevando riesgo de uveítis, en las oligoarticulares (70-85%), en un 25% de las poliarticulares FR- de niños pequeños y en el 30% de psoriásicas. Se consideran positivos los títulos $\geq 1/160$. Los anticuerpos anti-cardiolipina son positivos en un 16% de las oligoarticulares y modifican las pruebas de hemostasia (TTPA) pero sin causar clínica trombótica. Los anticuerpos anti-citrulina son muy específicos pero poco sensibles, con una frecuencia de positividad mucho más baja que en los adultos, los casos positivos suelen ser fases evolucionadas de las AIJ poliarticulares. El HLA-B27 es un marcador genético importante en las artritis entesitis. Otra anomalía inmunitaria descrita es el descenso de la población de linfocitos CD8+ durante la fase aguda de la AIJ.

Líquido sinovial

Se obtiene por artrocentesis, es amarillento y turbio por el aumento de células, principalmente leucocitos, aunque su número es muy inferior al de

las artritis infecciosas. La viscosidad está disminuida y no se forma coágulo al dejar caer una gota. La glucosa está baja y los lípidos y proteínas intraarticulares altos por el aumento de permeabilidad vascular que existe en la inflamación. Algunas citocinas están muy elevadas, incluso más que en el suero porque su síntesis es local.

Pruebas de imagen

La ecografía es una prueba incruenta, barata y que no irradia. Permite distinguir las alteraciones articulares y periarticulares, además sirve para dirigir la artrocentesis y las infiltraciones⁽¹¹⁾. La *radiografía* convencional objetiva el aumento inicial de partes blandas y el ensanchamiento del espacio articular pero sólo cuando la evolución se prolonga demuestra la participación ósea (erosiones, pseudoquistes, periostitis, osteoporosis). La *gammagrafía ósea* se utiliza menos por ser poco específica, pero sirve para detectar osteomielitis. La *RMN* tiene como ventaja mostrar hueso, cartílago y partes blandas, y la desventaja de su disponibilidad relativa, la exigencia de sedación en niños y el elevado coste. La *TAC* queda relegada para visualizar articulaciones complejas (sacroilíaca, esternoclavicular, subastragalina) pero es poco resolutive para estudiar las partes blandas.

Diagnóstico diferencial

Se basa en la forma de inicio. Para diagnosticar una AIJ hay que excluir antes otras causas de patología articular, mediante las pertinentes exploraciones complementarias. La anamnesis y la exploración minuciosa orientan un diagnóstico que luego la evolución confirmará.

Para la *historia clínica* tiene importancia la edad del niño, número de articulaciones inflamadas, rigidez matutina, impotencia funcional, síntomas acompañantes (afectación estado general, fiebre, exantema, úlceras, pérdida de peso), tiempo de evolución transcurrido desde el inicio y los antecedentes familiares de psoriasis, de enfermedad inflamatoria intestinal o de espondiloartritis.

Al comienzo de una *artritis sistémica* es preciso descartar cualquier otro cuadro febril, infeccioso, maligno o

autoinflamatorio. La coincidencia de fiebre, adenopatías y/o exantema obliga a realizar cultivos y serologías para constatar su negatividad y así excluir posibles infecciones. La fiebre reumática, hoy casi desaparecida, se presentaría con fiebre, artritis migratorias y/u otros criterios extraarticulares: ASLO, Rx tórax y ECG sugerentes. Los dolores óseos que presentan los procesos oncológicos pueden inducir a errores y, en ocasiones, hay que llegar a realizar estudio de médula ósea, RNM o gammagrafía ósea.

También enfermedades autoinmunes, como: LES, dermatomiositis, vasculitis o enfermedades autoinflamatorias (CINCA, TRAPs) pueden hacer sospechar una artritis sistémica, pero suelen referir episodios previos similares y una sintomatología acompañante propia, siendo decisivo el resultado de pruebas genéticas en estas últimas.

En las *AIJ monoarticulares afebriles* el origen traumático es la primera posibilidad, especialmente si son niños pequeños, siendo muy indicativo que tan sólo muestren un dolor moderado. En escolares, otras causas mecánicas son la osteocondrosis de talón por sobreuso (enf. de Sever), la necrosis avascular del escafoide tarsiano (enf. de Köhler) o de la cabeza femoral (enf. de Perthes) en la que no siempre hay dolor, aunque sí cojera. Si el niño es mayor, 10-12 años, la entesopatía por tracción sobre la tuberosidad tibial (Osgood-Schlatter) provoca una tumefacción dolorosa. La hiperlaxitud ligamentosa, los esguinces de repetición y la epifisiólisis femoral completarían la relación de patologías traumatológicas.

Con *fiebre o febrícula* y afectación oligoarticular, se debería pensar en una infección: sinovitis vírica transitoria si es un niño pequeño y TBC, Parvovirus B19, *Brucella* o artritis reactivas si ocurre semanas después de una infección gastrointestinal o urinaria.

Con *fiebre alta*, estado general afectado, leucocitosis y reactantes de fase aguda elevados, el diagnóstico a descartar es una artritis séptica o una osteomielitis, siendo aconsejable no demorar la antibioterapia mientras se confirme la sospecha, recordando que los cambios radiológicos son tardíos. Otra patología que cursa con fiebre, irritabilidad, hiperlordosis y dolor a

la deambulación es la espondilodiscitis, difícil de localizar salvo por gammagrafía, pues la disminución del espacio intervertebral y la erosión de los platillos vertebrales se tardan en evidenciar.

Frente a las *AIJ poliarticulares* se deben descartar las artritis infecciosas meningocócicas, víricas, la enfermedad de Lyme y algunas postinfecciosas que afectan a varias articulaciones. Si la artritis se asocia con manifestaciones dermatológicas, las afecciones a descartar son principalmente la enfermedad del suero y la púrpura de Schönlein-Henoch; se deben considerar también: colagenosis, gota, mucopolisacaridosis o inmunodeficiencias.

Evaluación de los enfermos con AIJ

La valoración objetiva de los pacientes es necesaria para monitorizar su evolución y tomar las oportunas decisiones terapéuticas, modificando el tratamiento si no hay mejoría. Los criterios ACR valoran (30, 50, 70) la situación con respecto al nivel basal.

Los criterios de Pavia definen objetivamente, como “*mejoría*” o como “*remisión clínica*”, la evolución de la enfermedad. Se basan en datos como: número de articulaciones afectas, limitación de la movilidad, dolor, VSG, capacidad funcional, evaluación de la enfermedad por el médico y por el paciente; últimamente, se valora también la rigidez matutina con o sin tratamiento. La ecografía rutinaria también ayuda a catalogar el grado de actividad de los pacientes con AIJ.

Para evaluar el *grado de afectación*, así como la respuesta terapéutica, se dispone de diferentes instrumentos, entre ellos el CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*), que analiza la capacidad funcional y calidad de vida, es de fácil aplicación y está adaptado y validado en niños. Se puntúan 30 preguntas sobre actividad diaria, en 8 áreas, con una escala de 4 puntos. La *clasificación funcional de Steinbroker* valora el grado de incapacidad desde ausencia de dificultades (grado I) hasta la gran incapacidad en silla de ruedas o cama (grado IV). Realizar diferentes actividades pero con molestia o limitación de la motilidad sería un grado II y la necesidad de ayuda importante

con imposibilidad para correr, el grado III. En 1992, una comisión denominada OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*) acordó los criterios objetivos en los que deben basarse los resultados de los ensayos clínicos para valorar la eficacia terapéutica.

Pronóstico, evolución y complicaciones

La evolución varía mucho dependiendo del grado de afectación, de la categoría clínica y de la respuesta al tratamiento. La identificación de los enfermos con mal pronóstico permite indicarles una pauta más agresiva desde el inicio.

AIJ sistémicas

A este grupo pertenecen los pacientes más graves y que mantienen una actividad inflamatoria más prolongada. La presentación como un brote único, sin secuelas, es posible aunque, por desgracia, la evolución habitual sea hacia una poliartritis. Supone un *mal pronóstico* la persistencia de los síntomas sistémicos, la duración de la enfermedad por encima de 5 años, la edad menor de 6 años al diagnóstico, articulaciones con erosión articular precoz y la trombocitosis. El mantenimiento de la inflamación obliga a prolongar la corticoterapia a dosis altas con los conocidos efectos iatrogénicos (obesidad, osteoporosis, necrosis avascular de la cabeza del fémur, alteraciones del crecimiento) que, al sumarse a la patología propia de la AIJ, ensombrecen mucho el pronóstico.

La *complicación* más grave es el *síndrome hemofagocítico o de activación macrofágica (SAM)*. Aunque no sea exclusiva de la AIJ, es ésta la entidad que con mayor frecuencia se observa en Pediatría. Se debe a la producción masiva de citocinas proinflamatorias; se expresa como un cuadro agudo con: fiebre, síntomas neurológicos, fallo hepático y, con menos frecuencia, renal o cardiológico; se detecta pancitopenia, elevación de enzimas hepáticas, ferritina, triglicéridos y dímero D, alteración de la coagulación, disminución de factores de coagulación y caída de la VSG. La aparición de hemofagocitosis en la médula ósea es decisiva para su

diagnóstico. En AIJ sistémicas de larga evolución hay riesgo de *amiloidosis secundaria*, renal o hepática, por depósito de proteína AA. La proteinuria persistente sería un indicador de insuficiencia renal. Ambas complicaciones tienen muy mal pronóstico con alta tasa de mortalidad.

AIJ oligoarticular persistente

Es la que tiene mejor pronóstico articular, con un 50% de remisiones a los 5-10 años del inicio. La evolución hacia una oligoarticular extendida, que es más probable cuando la afectación inicial incluye tobillo, muñeca o extremidad superior, disminuye el porcentaje de remisión. Debe vigilarse la aparición de disimetrías entre las extremidades, alargando la afectada mediante estímulo del cartílago de crecimiento, sobre todo en cóndilo lateral izquierdo de rodilla, que causa un ligero valgo y acortándola cuando la AIJ ocurre con posterioridad al cierre precoz epifisario. Las *complicaciones oftalmológicas*: uveítis crónica o iridociclitis, son frecuentes en este grupo de artritis y puede ocasionar pérdida de visión por edema macular quístico, elevación de presión intraocular, cataratas, sinequias o queratopatía en bandas. Además, estas afectaciones, generalmente bilaterales, a veces ocurren antes que la artritis.

AIJ poliarticulares

Son las más agresivas, sobre todo las seropositivas (FR+) y cursan con limitaciones funcionales, contracturas, discapacidades y deformidades secundarias al daño articular precoz, siendo muy característica la micrognatia por afectación temporomandibular que limita la apertura de la boca. No suelen remitir espontáneamente.

Artritis relacionada con entesitis

Tienen una evolución variable, en forma de brotes, siendo más severa cuando hay participación axial, espondilitis anquilosante (25%) que, cuando afecta a articulaciones de las extremidades inferiores, aunque en algunos pacientes la afectación de las caderas precise implantar prótesis. Puede presentarse como una tarsitis anquilosante con afectación importante del pie y deformidades en el mismo.

La artritis psoriásica

Remite en el 30-40% de los pacientes y los restantes evolucionan a formas poliarticulares. Hay posibilidad de uveítis cualquiera que sea su situación articular. La persistencia de los síntomas y el tratamiento, no siempre bien tolerado, son causa de: anorexia, hipocrecimiento, retraso pubertad, cambios de carácter, alteraciones del sueño, etc.

Tratamiento farmacológico

Su objetivo es frenar la inflamación o, al menos, aliviar los síntomas. Los fármacos modificadores de la enfermedad se introducen cada vez más precozmente para evitar los daños irreversibles. En abril-2011⁽¹²⁾, la ACR publicó sus recomendaciones (Tabla IV). El mejor conocimiento de la patogenia está permitiendo introducir agentes biológicos cada vez más eficaces.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Frenan la síntesis de prostaglandina proinflamatoria inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX), de la que hay dos isoenzimas: la COX1, expresada por la mayoría de los tejidos y la COX2, que sólo participa en acciones inflamatorias patológicas. Se fabricaron inhibidores selectivos de esta última (celecoxib y rofecoxib) para obviar los efectos secundarios de bloquear la COX1, pero han sido poco utilizados en niños y bastante discutidos en adultos por motivos de seguridad. El ácido acetil salicílico (AAS) fue históricamente el fármaco más utilizado, pero se ha sustituido ya por otros AINEs, como: ibuprofeno, indometacina, tolmetin o piroxicam, que actúan sobre COX1, siendo sus efectos secundarios más frecuentes las alteraciones gastrointestinales, elevación de las enzimas hepáticas, disminución de agregación plaquetaria y proteinuria. Otros posibles fármacos son el naproxeno y diclofenaco, equipotentes para COX1 y COX2, y el meloxicam, preferente para COX2.

Antiinflamatorios esteroideos

Se eligen glucocorticoides potentes con efecto inmunosupresor, ya sea por vía oral o i.v. Pueden utilizarse como puente hasta que otra medicación comience a actuar, pero se reservan para situaciones graves o con mala respuesta.

ta debido a sus efectos secundarios y “rebotes” al tratar de suspenderlos. En la uveítis, se aplican de forma tópica; en oligo y/o poliartritis, las infiltraciones intraarticulares de hexacetónido de triamcinolona disminuyen la actividad.

Fármacos modificadores de enfermedad (FARME)

El fármaco más empleado es el *metotrexato* (MTX), antagonista de ácido fólico. Se administra por vía subcutánea, i.m. (10-15 mg/m²/semana) u oral, aunque por esta vía su biodisponibilidad es un 10-15% menor. Actúa a partir de la 3ª semana, alcanzando la máxima efectividad a los 3 meses. Los efectos secundarios (aftas, anemia, elevación de transaminasas, intolerancia digestiva) son frecuentes, aunque son paliados añadiendo al día siguiente ácido fólico (5 mg); sin embargo, cuando los controles analíticos están alterados de forma importante o mantenida, ya es necesario reducir o suspender el MTX. Se elimina por vía biliar y renal. La *leflunomida* es un inhibidor de una enzima involucrada en la síntesis de pirimidina. Aún no se emplea mucho en Pediatría, reservándose para los enfermos con AIJ poliarticular y mala respuesta a MTX. La *sulfasalazina*, a 30-50 mg/kg/d, es útil en casos con espondiloartropatía. Otros fármacos, como la *penicilamina* o las *sales de oro* ya han quedado relegados.

Inmunosupresores

La *azatioprina* y la *ciclofosfamida* (3-5 mg/kg/d) están indicados en la AIJ sistémica grave, asociándose *ciclosporina* cuando surge un síndrome de activación macrófaga. En AIJ sistémicas también se ensayó gammaglobulina i.v a altas dosis con resultados poco concluyentes.

Agentes biológicos

Representan un importante avance terapéutico al modificar la patogenia de la enfermedad. Actúan contra moléculas de adhesión, citocinas, linfocitos B o T. Siendo los mejor conocidos en Pediatría los citados a continuación, especialmente los inhibidores de TNF- α .

- *Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF- α)*. Los preparados mejor conocidos son el *etanercept*, *infliximab* y *adalimumab*,

siendo el primero una proteína de fusión y los otros dos anticuerpos monoclonales. Frenan la actividad inflamatoria, mejorando la capacidad funcional y la calidad de vida. Se admite que también disminuyen la tasa de recaídas. El *etanercept* se administra por vía subcutánea 2 veces a la semana y está indicado en pacientes con AIJ poliarticular intolerantes o resistentes a MTX. El *infliximab* se administra por vía i.v. (3-6 mg/kg), en las semanas 0, 2 y 6 y luego cada 8. El *adalimumab* se administra por vía subcutánea cada 15 días con dosis de 24 mg/m² y, en niños mayores, 40 mg/dosis. Está indicado en AIJ poliarticular y en uveítis, asociándolo al MTX cuando este fármaco no sea suficiente para controlar los síntomas.

Estos agentes facilitan la activación de algunas infecciones latentes, principalmente tuberculosis; por lo que, antes de iniciar el tratamiento, es obligado hacer un Mantoux, Rx de tórax y serología de hepatitis B. No se deben administrar vacunas de agentes vivos durante el tratamiento y hay que suspenderlo 2 semanas antes de intervenciones quirúrgicas y otras 2 después de un postoperatorio sin infección.

- *Antagonistas de IL-1*. El *anakinra*, que bloquea el receptor de IL-1, aún no está aprobado en ficha técnica para usar en niños, pero se han realizado ensayos clínicos en AIJ sistémica, por vía subcutánea (1-2 mg/kg/d).
- *Antagonistas de IL-6*. El *tocilizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea los receptores de IL-6. Se indica en AIJ sistémicas a 8 mg/kg/2 semanas, i.v.
- *Anti-linfocitos B*. El *rituximab* es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 que es expresado por los linfocitos pre-B y B maduros, ocasionando su lisis. Se administra 2 dosis de 1 g/2 semana, i.v.
- *Anti-linfocitos T*. El *abatacept* inhibe la activación de los linfocitos T. Está indicado en AIJ poliarticulares.

La administración de cualquier agente biológico exige controles analíticos para detectar la aparición de citope-

nias, autoanticuerpos séricos, alteración del perfil hepático o lipídico.

Otros tratamientos

Aunque se trate de terapias complementarias que no intervienen en la evolución de la enfermedad, tienen una definitiva influencia sobre la calidad de vida, aspectos de la mayor importancia en cualquier enfermedad crónica.

La fisioterapia es fundamental para evitar limitaciones del aparato locomotor y también las correcciones quirúrgicas, prótesis articulares o cirugía maxilofacial, en determinados casos. Hay que vigilar los aspectos psicológicos que una enfermedad crónica como ésta produce sobre el niño enfermo, que impide realizar actividades propias de la edad. Se debe contar con apoyo en el ámbito escolar y familiar, tras las pertinentes explicaciones de lo que supone la AIJ.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, et al. The juvenile idiopathic arthritis. En: Cassidy Textbook of Pediatric Rheumatology. Cap. 13. 6th ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2011.
- 2.*** Modesto C, Gamir M. Artritis idiopática juvenil. 1ª ed. Marge Medica Books; 2011.
- 3.*** Gowdie PJ, Tse SML. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin N Am*. 2012; 59: 301-27.
- 4.** Blanco Quirós A, Solís P. Artritis idiopática juvenil. En: Cruz M, editor. Manual Pediatría. Madrid: Ergon; 2010. p. 377-82.
- 5.*** Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision Edmonton 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31: 390-2 C.
6. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol*. 2007; 81: 28-37.
7. Macaubas C, Nguyen K, Milojovic D, Park J, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009; 5: 616-26.
8. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, Castell E, Arquedas O, Magnani A, et al. Antinuclear antibody positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic ar-

- thritus. Arthritis Rheum. 2011; 63: 267-75.
9. Petty R, Smith J, Rosenbau J. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. Am J Ophthalmol. 2003; 135: 879-84.
 10. Stoll ML, Lio P, Sundel RP, Nigrovic PA. Comparison of Vancouver and International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 59: 51-8.
 11. Collado P, Bouffard A. La imagen en reumatología pediátrica. Utilidad de la ecografía musculoesquelética. Monografías SER. Reumatología Pediátrica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 17-27.
 - 12.*** Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res. 2011; 63: 465-82.
- Bibliografía recomendada**
- Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, et al. The juvenile idiopathic arthritis. En: Cassidy Textbook of Pediatric Rheumatology. Cap. 13. 6th ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2011. Manual de reumatología pediátrica clásico, escrito por un renombrado autor y sus colaboradores, dirigido a reumatólogos y pediatras. Es un imprescindible libro de consulta.
 - Modesto C, Gamir M. Artritis idiopática juvenil. 1ª ed. Marge Medica Books; 2011. Excelente publicación monográfica que pone al día todos los aspectos relacionados con AIJ. Sus autoras reúnen un grupo de reumatólogos pediatras españoles que escriben los diferentes capítulos y revisan todos los aspectos relacionados con esta patología.
 - Gowdie PJ, Tse SML. Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatr Clin N Am. 2012; 59: 301-27. Reciente artículo incluido en la revista *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* dedicada a reumatología pediátrica. La publicación constituye un interesante y actual compendio de todos los problemas relacionados con las diferentes enfermedades reumáticas.
 - Blanco Quirós A, Solís P. Artritis idiopática juvenil. En: Cruz M, editor. Manual Pediatría. Madrid: Ergon; 2010. p. 377-82. Capítulo actualizado en la última edición por la autora de este artículo, dirigido a estudiantes de medicina, residentes y a pediatras en general.
 - Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision Edmonton 2001. J Rheumatol. 2004; 31: 390-2 C. Revisión actual de clasificación de AIJ y criterios validados por la Liga Internacional contra el Reumatismo.
 - Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res. 2011; 63: 465-82. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la AIJ en sus distintas categorías clínicas y estadios de enfermedad o en fracasos terapéuticos previos.

Caso clínico

Historia clínica

Niña de 21 meses de edad, que presenta desde hace una semana cojera de pierna izquierda, con tumefacción y calor en rodilla, sin cambios de coloración. Refiere dolor cuando comienza a andar e impotencia funcional, necesita sujetarse a objetos para caminar. No presenta ninguna otra sintomatología. No hay antecedentes personales reseñables hasta 3 meses antes cuando, tras un cuadro febril, con síntomas respiratorios que cede en unos días, aparece cojera de pierna derecha. Su pediatra le diagnostica una sinovitis de cadera, pautando tratamiento con ibuprofeno y reposo. Rx de caderas y rodillas normales. Revisada días después, hay tumefacción de rodilla derecha, derivándose para valoración a traumatólogo quien, tras 3 semanas de clínica, realiza artrocentesis e infiltración con acetónido de triamcinolona, disminuyendo la inflamación de la rodilla, comenzando a caminar. Un mes más tarde aparece una gastroenteritis por *Salmonella* sp. que es tratada con azitromicina 3 días y con cefixima, 10 días al persistir positivo el cultivo. Se mantiene con anorexia, pérdida de peso, irritabilidad y artritis rodilla izquierda, 8 días después.

Exploración física

Rodilla izquierda con tumefacción, sin calor ni rubor, mínimo choque rotuliano. Se niega a apoyar en el suelo y limita la motilidad pasiva de ambas rodillas, no realizando la extensión total. Ausencia de inflamación en otras articulaciones, resto de la exploración: normal.

Análítica sanguínea

Sistemático de sangre y bioquímica: normales. PCR: 4,3 mg/L; VSG: 60 mm 1ª h; ASLO: <50 UI; FR (-); ANA: 1/40; HLA-B27+. Frotis faríngeo y coprocultivo (-). Prueba de Mantoux (-).

Pruebas de imagen

Ecografía: en la rodilla izquierda se aprecia una distensión a nivel de la bolsa suprarrotuliana y ocupación por un material ecogénico móvil, compatible con bursitis; rodilla derecha normal. En ambas rodillas hay quistes de Baker. Radiografía de tórax: normal.

Interconsulta de oftalmología

Se informa una ausencia de signos de inflamación ocular.

Tratamiento

Se aconseja tratamiento con ibuprofeno y nueva infiltración con triamcinolona, al principio con resultado beneficioso, pero transitorio, por lo que se introduce MTX (10 mg/m²/sem) con el que se mantiene asintomática durante 2 años y medio, con ANA positivos a 1/320 y revisiones oftalmológicas normales.

Dada la buena evolución, se retira el MTX y, un mes más tarde, de nuevo aparece artritis en ambas rodillas y uveítis anterior, por lo que es preciso reintroducirlo. Desde entonces (3 años) ha permanecido sin sintomatología articular, pero con una uveítis activa, que se controla subiendo el MTX a 13 mg/m²/sem.

Algoritmo AIJ

