

LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL Y SU RELEVANCIA DENTRO DE LAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS DE LA INFANCIA

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND ITS RELEVANCE IN RHEUMATOLOGICAL DISEASES OF CHILDREN

DR. BENITO GONZÁLEZ M. (1)

1. DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

Email: bgonzalez@clc.cl

RESUMEN

El dolor y la inflamación que afecta a las articulaciones o tejidos periarticulares son motivo frecuente de consulta a nivel pediátrico. Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran las enfermedades reumatológicas. En los últimos años ha cambiado el pronóstico y visión que se tenía de estas enfermedades gracias a los nuevos conocimientos sobre la patogenia y a la incorporación de nuevas terapias con agentes biológicos, basados en anticuerpos monoclonales y que se ha traducido en un cambio en los tratamientos convencionales de estas enfermedades. La Artritis Reumatoidea Juvenil, actualmente denominada Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), constituye la enfermedad más frecuente dentro del espectro de estos cuadros autoinmunes. El objetivo de esta presentación es dar a conocer las diversas formas de AIJ y los principales hallazgos clínicos y de laboratorio que pueden orientar al clínico acerca de estas enfermedades y así iniciar un tratamiento oportuno que asegure un buen pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave: Artritis Reumatoidea Juvenil, artritis idiopática juvenil.

SUMMARY

Musculoskeletal pain, joint pain and arthritis are a common complaint in pediatric practice. Among the differential diagnosis for these conditions are rheumatic diseases. Treatment and outcome of these conditions has greatly improved in recent years due to advances in the knowledge

of the underlying mechanisms and the development of new therapies with biologic agents, based on monoclonal antibodies. These new therapies have changed the outcome and vision of these diseases. Among the different rheumatologic diseases described in children, Juvenile Rheumatoid Arthritis, now called Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), is the most common disease within the spectrum of autoimmune conditions. The aim of this presentation is to show the different forms of JIA and the main clinical and laboratory findings that can guide the clinician to an early diagnosis and initiate a timely treatment that can guarantee a better prognosis.

Key words: Juvenile Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha visto un incremento importante de diversas afecciones pediátricas catalogadas como enfermedades autoinmunes, dentro de las cuales hay que mencionar a las enfermedades reumatológicas. En general, este tipo de entidades, especialmente la Artritis Reumatoidea (AR), es reconocida dentro del ambiente médico como una enfermedad del adulto, sin embargo, gracias al mejor conocimiento que se tiene de estas patologías en el niño y a la incorporación de especialistas en el tema, se ha ido ampliando el campo de estas enfermedades e incorporado nuevos hallazgos fisiopatológicos, lo que se ha traducido en nuevas definiciones y clasificaciones de estas enfermedades. Por otra parte, todos los estudios han determinado que la enfermedad de niños y adolescentes es totalmente diferente a la

AR del adulto, tanto en su base genética como en sus mecanismos patogénicos (1, 2).

El grupo de enfermedades reumatológicas que afectan a los niños es bastante numerosa, entre las cuales debemos mencionar a la Artritis Reumatoidea Juvenil y que en la actualidad se ha modificado su nomenclatura por Artritis Idiopática Juvenil (AIJ). Este cambio de nomenclatura se realizó con el fin de establecer una diferencia con la AR del adulto. En orden de frecuencia, después de la AIJ, hay que mencionar al Lupus Eritematoso Sistémico (LES), el que suele dar manifestaciones similares a la patología del sujeto mayor, aún cuando hay un consenso sobre el mayor compromiso renal que puede encontrarse en los niños. Entidades como la Dermatomiositis Juvenil (DMJ), Esclerodermia, Esclerosis Sistémica, Poliarteritis Nodosa, Enfermedad de Behcet y otras, son menos frecuentes, pero su diagnóstico es muy relevante dado la alta morbimortalidad con la que se suelen acompañar. El grupo de vasculitis representa también un capítulo importante en la reumatología del niño, aún cuando en los últimos años, tanto la Enfermedad de Kawasaki como el Púrpura de Schönlein-Henoch, son enfermedades más conocidas dentro del ambiente pediátrico.

La importancia de la AIJ en la práctica diaria se refleja en el paciente que consulta con dolor e inflamación articular y es visto por varios médicos -preferentemente traumatólogos- antes de sospecharse la enfermedad; lo que se traduce muchas veces en tardanza en el diagnóstico y en su tratamiento. Por estas consideraciones, creemos oportuno dar a conocer los últimos hallazgos clínicos y terapéuticos de esta entidad ya que un diagnóstico precoz de la AIJ mejora notablemente el pronóstico de estos niños. En efecto, la evolución clínica de la AIJ ha experimentado en los últimos cinco años un cambio muy relevante con la introducción de las denominadas terapias biológicas, que consisten en la síntesis de anticuerpos monoclonales dirigidos hacia los distintos mediadores de la inflamación, entre los cuales los más relevantes son el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y otras citoquinas como las IL-1 o IL-6.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN

La AIJ constituye un grupo heterogéneo de patologías, cada una de ellas con algunas particularidades que pueden orientar al clínico en distinguir algunas de las diferentes formas de comienzo de la enfermedad. En términos generales, su diagnóstico es clínico y de exclusión de otras patologías pediátricas. Se exige como criterio inicial el tener una artritis de a lo menos 6 semanas de duración (3, 4). La diversidad de cuadros clínicos y sus componentes genéticos ha llevado a los grupos de expertos a clasificar a esta enfermedad en 7 entidades, tal como se muestra en la Tabla 1.

A) Forma Oligoarticulares

Constituye la forma más frecuente de AIJ y se presenta en niños que tienen artritis en 1 a 4 articulaciones en el transcurso de los primeros 6 meses de enfermedad. En aquellos casos en que el número de articula-

TABLA 1. CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

- Formas Sistémicas
- Formas Oligoarticulares:
a) Persistente
b) Extendida
- Formas Poliarticulares:
a) Con Factor Reumatoideo positivo
b) Con Factor Reumatoideo negativo
- Artritis asociada a Psoriasis
- Espondiloartropatías
- Artritis asociada a entesitis
- Artritis mayor o igual a 6 semanas. No cumple con criterios para categorías anteriores; cumple criterios para más de una de las categorías anteriores.

ciones comprometidas aumenta a más de 4 durante este tiempo, pasa a denominarse AIJ oligoarticular extendida. En los niños que en el transcurso de los primeros 6 meses de enfermedad mantienen el compromiso inicial (menos de 4 articulaciones) la nomenclatura actual las clasifica como AIJ oligoarticular persistente (5).

Epidemiología

Esta forma de AIJ suele aparecer en niños menores de 5 años y tiene una prevalencia mayor en mujeres (4:1) con una incidencia de alrededor de 60 por 100.000 niños. Representa un 40% de las diversas formas de AIJ lo que constituye uno de los diagnósticos diferenciales más importantes de origen reumatológico en niños que comienzan con compromiso monoarticular (6).

Etiología

No se conoce su causa, sin embargo, las diversas investigaciones apuntan a una reacción autoinmune mediada por linfocitos auto-reactivos, los que tienden a infiltrar la membrana sinovial. Se han descritos numerosos agentes desencadenantes, ninguno de los cuales se ha podido demostrar en forma concluyente, lo que orientaría a una causa multifactorial. Otro aspecto de la enfermedad lo determina una fuerte base genética, en donde hay una mayor prevalencia de algunos alelos como los ubicados en el DR8 (DRB1*0801) y DR5 (DRB1*1104) (7, 8).

Un hallazgo interesante en estas formas de artritis lo constituye la alta frecuencia de resultados positivos en los denominados anticuerpos antinucleares (ANA). En efecto, los ANA suelen aparecer en el 40-70% de los pacientes portadores de esta forma de AIJ. Bajo el punto de vista práctico, merece destacarse que la presencia de estos anticuerpos, si bien pueden ayudar en el diagnóstico, lo más relevante es su estrecha

asociación con una predisposición que pueden tener estos pacientes a complicarse con uveítis autoinmune (9, 10).

Manifestaciones Clínicas

La AIJ oligoarticular generalmente se presenta en casi la mitad de los casos con una artritis unilateral de rodilla o de otras articulaciones como el tobillo, las que frecuentemente se puede confundir con una artritis séptica. Las otras articulaciones que suelen comprometerse en orden de frecuencia, además de las ya mencionadas son muñecas, columna cervical y temporomandibular. Es importante recalcar que en algunos casos estos pacientes tienen un aumento de volumen y derrame sinovial sin que manifiesten dolor articular. En aquellos caso de niños con esta patología y que tengan ANA positivo, es obligatorio el control ocular cada 3 meses con el fin de descartar la presencia de una uveítis asintomática. En aquellos casos con ANA negativo, este control debe efectuarse cada 6 meses.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece en niños con artritis de curso crónico (más de 6 semanas) en 4 o menos articulaciones y en donde se han descartado otras posibilidades de artritis. Los diagnósticos diferenciales más frecuentes incluyen: artritis séptica, reactiva, sinovitis por cuerpo extraño, sinovitis vello nodular pigmentada, trauma o afecciones hematológicas (trastornos de coagulación). Enfermedades como leucemia linfática aguda pueden producir dolores óseos por lo que en presencia de un hemograma con citopenia o anemia severa, debe efectuarse obligatoriamente un mielograma. Los resultados de laboratorio tienen un valor limitado para el diagnóstico, salvo para excluir otras enfermedades. La presencia o ausencia de ANA constituye un examen que puede ayudar en la orientación clínica. A todo niño con la sospecha de esta enfermedad, se le deben realizar radiografías y ecografía de las articulaciones afectadas, las que permiten descartar otras lesiones óseas e identificar compromiso articular en aquellas articulaciones que aparentemente no se aprecian comprometidas.

Tratamiento

El tratamiento de estas formas de AIJ se basa en la utilización de corticosteroides de uso intraarticular, el más recomendado es la hexacetonida de triamcinolona, en dosis de 1mg/Kg en cada articulación mayor (rodillas, tobillos). Este tratamiento puede inducir remisión en la mayoría de los casos con una duración promedio de 1 año (11). En caso de recidivas, se puede repetir el tratamiento hasta un máximo de 3 veces en 12 meses. En niños con poca respuesta o tendencia a la recidiva, se recomienda el uso de Metotrexato oral o subcutáneo en dosis habitual de 15 mg/m² semanal. La utilización de terapia biológica en este tipo de AIJ se recomienda en casos excepcionales, preferentemente en aquellos niños en los que la enfermedad es refractaria a los tratamientos anteriormente mencionados.

B) Formas Poliarticulares

Son niños que inician la enfermedad con artritis en 5 o más articulaciones, las que se presentan en el transcurso de los primeros 6 meses de

evolución. Es importante distinguir dos tipos, la que cursa con Factor Reumatoideo positivo FR(+), de mayor gravedad, ya que tienden a evolucionar como las artritis del adulto y aquellas formas con FR(-) cuyo pronóstico sería mejor que la anterior (12).

Manifestaciones clínicas

Se presenta en niños con un comienzo insidioso y comprometiendo tanto articulaciones mayores y también las menores, como las interfalángicas distales. La incidencia de uveítis es menor que en las formas oligoarticulares, aún cuando es posible encontrar ANA (+) en el 20-40% de los casos. El establecer en estos niños un diagnóstico precoz es muy importante ya que estas formas pueden adoptar un curso más severo lo que puede llevar a complicaciones importantes, afectando la calidad de vida y dejando secuelas con daño articular. El compromiso en las articulaciones suele adoptar un carácter simétrico, con artritis de tobillos, rodillas y articulaciones de las manos. Habitualmente cursan sin fiebre y sin compromiso cutáneo. Cuando el componente articular se focaliza en manos, en especial la dactilitis, es preciso tener en cuenta la posibilidad de una AIJ de tipo psoriática, por lo que los antecedentes familiares de esta enfermedad dentro del grupo familiar, pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.

Epidemiología

La incidencia de este tipo de AIJ alcanza 10 por cada 100.000 niños, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. Los pacientes con FR(+) tienen una estrecha relación genética con el alelo HLA-DR4.

Diagnóstico

Habitualmente estos pacientes tienen elevado los reactantes de fase aguda, FR(+) en el 10% de los casos. Recientemente, la presencia de un marcador más específico que confirma este tipo de AIJ se ha consolidado dentro de los exámenes y se conocen como anticuerpos péptido anti-cíclico citrulinados (anti-CCP) (13).

Tratamiento

El enfoque de estos pacientes es diferente a las otras formas de AIJ, ya que requiere de un tratamiento antiinflamatorio para manejar el dolor y su asociación con fármacos que modifican el curso de la enfermedad (DMARDS). El tratamiento antiinflamatorio se asocia con Metotrexato en dosis de 15-20 mg/m² oral o subcutáneo semanal. Si este esquema fracasa en el lapso de 3-6 meses, se deben agregar los nuevos tratamientos denominados biológicos (etanecept, infliximab, adalimumab, abatacept) (14).

B) Formas Sistémicas

Esta entidad, antiguamente denominada Enfermedad de Still, tiene características propias por lo que recientemente se ha cuestionado incluirlas dentro del grupo de las AIJ. El diagnóstico se establece en todo niño que presente un estado febril de más de dos semanas de duración acompañados de a lo menos uno de los siguientes signos: compromiso cutáneo característico (predominio vespertino), linfadenopatías, serositis o hepatoesplenomegalia. La fiebre tiende a ser de curso vespertino

en la mayoría de los casos, con estadios afebriles, en donde el paciente se puede apreciar en buenas condiciones generales. Durante el transcurso de la evolución de su cuadro febril, los niños pueden experimentar artralgiyas y/o artritis en una o más articulaciones (15, 16).

Epidemiología

La edad de comienzo de las AIJ sistémica (sAIJ) corresponde a niños pequeños, con un rango que va entre los 18 meses a los 5 años. Este compromiso precoz de la enfermedad puede explicar las serias secuelas que puede dejar este tipo de AIJ especialmente a nivel de ambas caderas. Se estima una prevalencia de 10 casos por 100.000.

Etiología

En los últimos años se han ido aclarando algunos aspectos interesantes de esta enfermedad, en el sentido de que no ha sido posible establecer una relación con una base genética y tampoco marcadores de autoinmunidad, como suele encontrarse en las otras formas de AIJ. Debido a estas observaciones, las investigaciones se han dirigido hacia la posibilidad de que este cuadro corresponda a un tipo de las denominadas enfermedades autoinflamatorias. La estrecha asociación con una mayor síntesis de IL-6 e IL-1 así como la buena respuesta que se obtiene al tratar a estos niños con inhibidores de estas interleuquinas, confirmarían esta hipótesis.

Manifestaciones Clínicas

La fiebre es la primera manifestación de las AIJ, la que va acompañada frecuentemente de un rash evanescente. El rash puede ser macular o también de aspecto urticarial. Durante los períodos afebriles los pacientes se aprecian mejor y vuelven a decaer en el curso del día, cuando reaparecen estos episodios. Cuando los niños están febriles suele aparecer dolor articular que en aquellos pacientes menores, pueden pasar desapercibido. Otras manifestaciones como mialgias, serositis, meningismo o dolor abdominal pueden presentarse dentro de las 2 semanas de evolución. En algunos casos las AIJ puede debutar con una complicación denominada Síndrome de Activación Macrofágico (SAM) o también denominado Síndrome Hemofagocítico, el que de no diagnosticarse oportunamente puede tener una alta mortalidad. El SAM se presenta con fiebre inicialmente intermitente que luego se transforma en continua, con gran irritabilidad y compromiso del estado general. Se asocia a cambios hematológicos (citopenias), elevación de enzimas hepáticas, hipertrigliceridemia y trastornos de la coagulación. Debe considerarse una emergencia médica e iniciarse un tratamiento con dosis altas de corticoides, asociado a gammaglobulina ev y ciclosporina (17, 18).

Laboratorio

Los exámenes de laboratorio demuestran leucocitosis importante, con anemia normocrómica, trombocitosis y elevación de la eritrosedimentación. Exámenes de autoinmunidad normales (AAN, C3, C4, Anti-DNA, Anti-ENA). No existen exámenes específicos para esta enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y de exclusión de otras patologías. La fiebre con carácter vespertino ayuda en el diagnóstico, sin embargo y tal como

ocurre con otros cuadros febriles, el clínico deberá descartar otras posibilidades tales como procesos infecciosos, el más común es su diagnóstico diferencial es con la Enfermedad de Kawasaki, procesos neoplásicos preferentemente leucemia (mielograma) o tumores abdominales como neuroblastoma (ácido vanilmandélico). Debe tenerse presente los procesos o enfermedades de tipo autoinflamatorias para lo cual el tipo y curva febril orientan en su diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento de una AIJ es un verdadero desafío para el clínico puesto que en un gran número de casos se debe recurrir a diversos medicamentos para evitar el curso de la enfermedad. La terapia inicial consiste en disminuir la fiebre y la inflamación, lo que se puede hacer con algunos agentes no esteroideos como Indometacina o Naproxeno Sódico. Si la fiebre se mantiene después de 1-2 semanas o se mantiene el cuadro muy activo, es necesario iniciar esteroides que frecuentemente controlan esta sintomatología. La norma actual es agregar rápidamente un medicamento que modifique el curso de la enfermedad, como por ejemplo Metotrexato dado en dosis de 15-20 mg/m², 1 vez por semana, asociado a Acido Fólico. Si la combinación de corticosteroides y metotrexato, dado por 3-6 meses, no logra remitir la enfermedad, se recomienda iniciar rápidamente tratamiento biológico. En la actualidad se comercializan dos medicamentos que han demostrado ser muy eficaces en este tipo de AIJ. Uno de ellos, inhibe a la IL-6 (Tocilizumab), el otro inhibe a la IL-1 (Anakinra), tratamientos que están cambiando el pronóstico de esta enfermedad dado los excelentes resultados que se están obteniendo con este tipo de terapia (19-22).

D) Artritis asociada a entesitis

Este tipo de AIJ se da en niños mayores, por sobre los 6 años de vida, acompañado de compromiso de las articulaciones sacroilíacas. Puede tener asociación con el sistema de histocompatibilidad HLA-B27 o uveítis asintomática. Estas formas de AIJ suelen también incluirse en lo que se ha denominado Espondiloartropatías de la infancia, debido a que suele comprometerse las articulaciones lumbosacras (23).

Etiología

La presencia de HLA-B27 positivo en estos pacientes, ha planteado la posibilidad de que gérmenes intestinales, como *Klebsiella*, *Salmonellas*, *Shigellas*, pudieran tener similitud antigénica con el alelo HLA-B27 y así originar un proceso reumatológico por semejanza antigénica.

Manifestaciones Clínicas

Las principales manifestaciones clínicas de esta variedad de AIJ es la entesopatía que acompaña a la artritis. Es frecuente encontrar dolor en los puntos de inserción ligamentosa, preferentemente en región aquiliana, sacroilíaca y fascia plantar. El compromiso sacroilíaco puede manifestarse con dolor en la región lumbar el que desaparece en el curso del día. El compromiso del tarso o tarsitis es un signo relativamente frecuente y puede representar las primeras manifestaciones de un proceso más generalizado finalizando en una enfermedad como es la Espondiloartropatía Juvenil.

Exámenes de Laboratorio

Los exámenes que ayudan en el diagnóstico se refieren a la presencia del HLA-B27 positivo y el apoyo que brinda la ecografía y la RNM, que demuestran el compromiso entesopático o sacroilíaco.

Tratamiento

Se usa el mismo esquema de la AIJ utilizando analgésicos antiinflamatorios como naproxeno y/o diclofenaco. En aquellos casos de inflamación localizada de algunas inserciones tendinosas se puede emplear esteroides intralesional. En pacientes con compromiso de articulaciones sacroilíacas, el tratamiento deberá incluir fármacos como metotrexato o sulfasalazina. Recientemente con la terapia biológica, medicamentos como infliximab o etanercept y otros anti-TNF, han mostrado ser altamente eficaces.

E) Artritis Psoriática

Es una forma de AIJ que se puede presentarse con artritis de una o más articulaciones y lesiones cutáneas tipo psoriasis. También el diagnóstico se puede hacer en cualquier niño con artritis pero que tenga al menos dos de las siguientes condiciones:

- 1) dactilitis
- 2) anomalías en las uñas y
- 3) antecedentes de psoriasis en parientes de 1^{er} grado (24-27).

Manifestaciones Clínicas

Habitualmente esta forma de AIJ comienza con inflamación de una o más articulaciones, en forma asimétrica. Puede confundirse con una AIJ de comienzo oligoarticular y después de un tiempo aparecer la psoriasis lo que confirma el diagnóstico. Es frecuente la presencia de una uveítis en el 20% de los casos. Esta forma de AIJ puede también comenzar con dactilitis. Los casos más serios son aquellos en que se compromete la columna lumbar y corresponde generalmente a niños que son HLA-B27+. El diagnóstico es más fácil en aquellos casos que presentan artritis y psoriasis al mismo tiempo. La psoriasis puede no estar presente pero los antecedentes de familiares con esta patología pueden llevar al diagnóstico.

Exámenes de Laboratorio

Los exámenes que suelen ser positivos son los AAN hasta en el 50% de los casos. Estas formas de AIJ siempre cursan con Factor Reumatoideo negativo.

Tratamiento

El tratamiento es muy similar a las otras formas de AIJ. El uso de antiinflamatorios (naproxeno, diclofenaco) o en casos de mucho dolor e inflamación se pueden dar corticosteroides. Si la sintomatología es persistente, estos niños requerirán asociar metotrexato en dosis de 15 mg/m². En niños en donde la enfermedad progresa después de 3-6 meses de Metotrexato, el empleo de terapia biológica es recomendable (28-30).

TERAPIA BIOLÓGICA EN AIJ

Constituye en la actualidad un gran avance en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas, tanto en niños como en adultos. En efecto, el mejor conocimiento que se ha obtenido acerca de la importancia de algunos mediadores de la inflamación, preferentemente el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y las citoquinas IL-1 e IL-6, ha permitido sintetizar anticuerpos que neutralizan a estos mediadores tanto en su forma soluble como aquellas unidas a la membrana celular.

En las formas de AIJ poliarticular y algunas otras como las AIJ Psoriática o Espondiloartropatías, se recomienda la utilización de terapia anti-TNF después de un período de 3-6 meses en donde otros tratamientos -especialmente el Metotrexato dado en dosis adecuada- no den resultados satisfactorios. Todos estos medicamentos tienen el inconveniente de favorecer las infecciones virales o la reactivación de formas latente de tuberculosis, motivo por el cual los pacientes deben ser evaluados previamente con radiografía de tórax, tuberculina y deben ser inmunizados con las vacunas contra hepatitis A y B y *pneumococco* (31, 32).

CONCLUSIONES

Los avances observados en los últimos años han permitido definir varias entidades clínicas agrupadas dentro del concepto de Artritis Idiopática Juvenil. Aún cuando no se sabe con exactitud los mecanismos desencadenantes de estas enfermedades, la presencia de linfocitos autoreactivos y el rol de algunas citoquinas, principalmente el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), han permitido cambiar radicalmente el enfoque terapéutico y conocer mejor la fisiopatología de estos procesos. Los nuevos hallazgos sobre el papel que les compete a estas citoquinas en las diversas variedades de AIJ abre nuevas perspectivas en nuevas clasificaciones de esta enfermedad, así como en mejorar los resultados ya obtenidos con la terapia biológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parlad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16:588-594.
2. 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.
3. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis-from pathophysiology to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47: 121-25.
4. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999;42:2261-68.

5. Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, et al. Biological similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3249-58.
6. Guillaume S, Prieur AM, Coste J et al. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43:1858-1865.
7. Huemer C, Malleson PN, Cabral DA et al. Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002; 29:1531-1535.
8. Woo P, Colbert RA. An overview of genetics of paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 589-97.
9. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1824-28.
10. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum*. 2007;56 : 647-57.
11. Zulian F, Martini G, Gobber D et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetate and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2003; 42:1254-1259.
12. Griffin TA, Barnes MG, Ilowite NT, et al. Gene expression signatures in polyarticular juvenile idiopathic arthritis demonstrate disease heterogeneity and offer a molecular classification of disease subsets. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2113-23.
13. van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 825-28.
14. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 635-41.
15. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol* 1998; 25:203-07.
16. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 621-68.
17. Nahum EI, Ben-Ari J, Stain J, et al: Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: unrecognized cause of multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1:51-54.
18. Gauvin F, Toledano B, Champagne J, et al: Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28:3341-3345.
19. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006.
20. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): 12-week data from the phase 3 tender trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (suppl 146): 146.
21. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201: 1479-86.
22. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1505-15.
23. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:477-85.
24. 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: 1900-03.
25. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989;32:1007-13.
26. 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: 51-58.
27. 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.
28. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 718-22.
29. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1496-504.
30. Horneff G, Ebert A, Fitter S, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 916-19.
31. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 16;763-769, 2000.
32. Cush JJ: Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 30:237-255, 2004.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.