

## Mesa Redonda

# Artritis idiopática juvenil: “Todo lo que quiso saber y nunca se atrevió a preguntar”

E. URBANEJA RODRÍGUEZ

*Unidad de Inmunología y Reumatología Pediátricas. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.*

### RESUMEN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática más frecuente en niños y engloba, a su vez, a 7 subtipos de artritis crónica (oligoarticular, poliarticular factor reumatoide positivo, poliarticular factor reumatoide negativo, sistémica, artritis-entesis, psoriásica e indiferenciada) de etiología desconocida que debutan en < 16 años y que se producen por una activación del sistema inmune innato (forma sistémica) o del sistema inmune adaptativo (resto de subtipos). Aunque la artritis está siempre presente, se pueden asociar otras manifestaciones clínicas, destacando sobre todo la posibilidad de afectación ocular en forma de uveítis crónica anterior. Su diagnóstico es clínico y de exclusión con otras causas de artritis en la infancia, aunque puede apoyarse en pruebas de imagen, siendo útiles los marcadores de laboratorio únicamente para detectar inflamación (aumento de reactantes de fase aguda) y clasificar en subtipos (anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y HLA-B27). Su tratamiento debe ser individualizado y se basa en infiltraciones articulares con corticoides, uso precoz de fármacos modificadores de la enfermedad (metotrexato) y fármacos biológicos (principalmente anti-TNF y bloqueantes de citoquinas).

**Palabras clave:** Artritis idiopática juvenil; Uveítis; Metotrexato; Terapia biológica.

### ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most frequent rheumatic disease in children. It is formed by 7 subtypes of chronic arthritis of unknown etiology that debut in < 16

years (oligoarthritis, polyarthritis with positive rheumatoid factor, polyarthritis with negative rheumatoid factor, systemic, enthesitis related arthritis, psoriatic arthritis and undifferentiated arthritis). The subtypes are produced by an activation of the innate immune system (systemic form) or of the adaptive immune system (rest of subtypes). Although arthritis is always present, other clinical manifestations can be associated, being the most frequent chronic anterior uveitis. The diagnosis of the disease is clinical and excludes other causes of arthritis in childhood, although it can be supported by imaging tests. Laboratory tests are only useful to detect inflammation (increase of acute phase reactants) and to classify subtypes of the disease (antinuclear antibodies, rheumatoid factor and HLA-B27). Its treatment must be individualized and is based on corticoid joint infiltrations, early use of disease modifying drugs (methotrexate) and biological drugs (mainly anti-TNF and cytokine blockers).

**Key words:** Juvenile idiopathic arthritis; Uveitis; Methotrexate; Biological drugs.

### INTRODUCCIÓN

La *artritis idiopática juvenil* (AIJ) es la enfermedad reumática más frecuente en Pediatría y una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia, pudiendo afectar a 1-2 de cada 1.000 niños. Aunque su primera descripción se realizó por Victor André Cornill en 1864, no fue hasta 1896 cuando George Frederic Still presentó la primera revisión de pacientes pediátricos con artritis, fiebre, megalias y estancamiento pondero-estatural, que años después corresponderían a la forma

*Correspondencia:* Dra. Elena Urbaneja Rodríguez. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid.

*Correo electrónico:* elenaurbanejarodriguez@gmail.com

© 2018 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

sistémica de dicha enfermedad<sup>(1)</sup>. Pasaron los años y no fue hasta la década de los 70 del pasado siglo cuando emergieron centros específicos para tratar a estos enfermos pediátricos y se empezó a reconocer a esta subespecialidad de la Pediatría<sup>(2)</sup>, denominándose al conjunto de estas artritis pediátricas *Artritis Crónica Juvenil* en Europa y *Artritis Reumatoide Juvenil* en Estados Unidos, lo que produjo durante años mucha confusión de términos. Con el objetivo de agrupar criterios diagnósticos y facilitar la investigación, se decidió en 1995 agrupar ambas denominaciones bajo el nombre de *Artritis Idiopática Juvenil*, eliminándose las nomenclaturas previas y creando unos nuevos criterios diagnósticos, que se revisaron por última vez en Edmonton en 2001<sup>(3)</sup> y que siguen vigentes en la actualidad, aunque están en proceso de revisión.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Bajo en término AIJ se agrupan todas las artritis crónicas de causa desconocida que debutan en < 16 años. Su diagnóstico requiere una persistencia de la artritis  $\geq 6$  semanas y la exclusión de otras causas de artritis en la infancia (infecciosa, tumoral, traumática, etc.), por lo que siempre será necesario realizar exploraciones complementarias para poder orientar el diagnóstico.

A su vez, dentro del término paraguas de AIJ se engloban 7 subtipos de dicha enfermedad, cada uno con criterios de inclusión y exclusión bien definidos<sup>(3)</sup>, que se describen brevemente a continuación:

- **AIJ oligoarticular:** artritis  $\leq 4$  articulaciones durante los primeros 6 meses de evolución de la enfermedad. Es la categoría más frecuente y con mejor pronóstico. Puede clasificarse a su vez en artritis persistente (se mantienen  $\leq 4$  articulaciones a lo largo de la evolución posterior de la enfermedad) y extendida (se afectan > 4 articulaciones en su evolución). Este subtipo puede presentar anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en hasta el 70% de los casos.
- **AIJ poliarticular con factor reumatoide positivo:** artritis  $\geq 5$  articulaciones durante los primeros 6 meses de evolución de la enfermedad. La determinación del factor reumatoide debe ser positiva en, al menos, 2 determinaciones separadas entre sí 3 meses. Es la categoría que más se asemeja en su evolución a la artritis reumatoide del adulto.
- **AIJ poliarticular con factor reumatoide negativo:** artritis  $\geq 5$  articulaciones durante los primeros 6 meses de evolución de la enfermedad. La determinación del factor reumatoide debe ser negativa.
- **AIJ sistémica:** artritis  $\geq 1$  articulación y fiebre diaria en picos de, al menos, 2 semanas de duración, objetivada al menos durante 3 días, con  $\geq 1$  de los siguientes síntomas:
  1. Exantema eritematoso evanescente.
  2. Serositis.

3. Hematomegalia y/o esplenomegalia.
  4. Adenopatías.
- **AIJ artritis-entesitis:** artritis y entesitis o artritis o entesitis y  $\geq 2$  de los siguientes criterios:
    1. Dolor sacroilíaco y/o dolor inflamatorio lumbosacro.
    2. HLA-B27 positivo.
    3. Aparición de los síntomas referidos en varón > 6 años.
    4. Uveítis anterior aguda.
    5. Antecedentes de espondilitis anquilosante, artritis-entesitis, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en familiar de primer grado.
  - **AIJ psoriásica:** Se define por la existencia conjunta de artritis y psoriasis o la presencia de artritis y  $\geq 2$  de los siguientes signos:
    1. Dactilitis.
    2. Afectación ungueal (lesiones puntiformes, onicolisis).
    3. Psoriasis en familiar de primer grado.
  - **AIJ indiferenciada:** Artritis que no cumple criterios de ninguna categoría o cumple criterios de más de una categoría. La AIJ oligoarticular es el subtipo más frecuente (50%), seguido de la AIJ poliarticular (25%), AIJ artritis-entesitis (10-15%), AIJ sistémica (5-15%) y AIJ psoriásica (2%). Al aplicar los criterios diagnósticos actualmente vigentes hasta un 10% de AIJ pueden llegar a ser formas indiferenciadas. Existe predominio de sexo femenino en las formas oligoarticular, poliarticular y psoriásica, no hay diferencias en sexo en la forma sistémica y existe predominio de sexo masculino en la artritis-entesitis<sup>(4)</sup>.

## ETIOPATOGENIA

Aunque se trata de una enfermedad de etiología desconocida y multifactorial, hoy en día se conoce bien que en su etiopatogenia están implicados mediadores inflamatorios relacionados con el sistema inmune innato y adaptativo, según el subtipo de AIJ (Tabla I). La AIJ sistémica se debe a una disregulación del sistema inmune innato, con una liberación secundaria de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-18, S100), siendo el síndrome de activación macrofágico la máxima expresión de esta activación de citoquinas, por lo que actualmente la AIJ sistémica estaría englobada dentro de las enfermedades autoinflamatorias. El resto de formas de AIJ (oligoarticular, poliarticular, artritis-entesitis, psoriásica e indiferenciada) se deberían a una alteración del sistema inmune adaptativo, con una respuesta mediada por linfocitos CD4 o CD8 y con un claro componente autoinmune<sup>(5)</sup>.

Un mejor conocimiento de los mecanismos inmunológicos y de los mediadores implicados en cada forma de AIJ facilitará en los próximos años numerosos avances en la inmunopatología de la enfermedad y en la obtención de nuevas dianas terapéuticas<sup>(6)</sup>.

TABLA I. MECANISMO ETIOPATOGÉNICOS IMPLICADOS EN LA AIJ.

Categoría de AIJ	AIJ sistémica	AIJ oligoarticular AIJ poliarticular	AIJ artritis-entesis AIJ psoriásica AIJ indiferenciada
Inmunidad implicada	Innata (fagocitos)	Adaptativa (linfocitos T CD4)	Adaptativa (linfocitos T CD8)
Mediadores	IL-1, IL-6, IL-18, proteínas S100	Interferón $\gamma$ , IL-17	TNF- $\alpha$ , IL-17
Tipo de enfermedad	Autoinflamatoria	Autoinmune	Autoinmune

TABLA II. RECOMENDACIONES PARA EL CRIBADO DE UVEÍTIS CRÓNICA ANTERIOR EN PACIENTES CON AIJ.

Categoría de AIJ	Edad de inicio (años)	Tiempo de evolución (años)	ANA	Riesgo de uveítis	Examen oftalmológico (meses)
Oligoartritis Poliartritis	$\leq 6$	$\leq 4$	Positivos	Alto	Cada 3 meses
	$\leq 6$	$\leq 4$	Negativos	Moderado	Cada 6 meses
	$\leq 6$	$> 4$	Positivos	Moderado	Cada 6 meses
	$> 6$	$\leq 4$	Positivos	Moderado	Cada 6 meses
	$\leq 6$	$> 4$	Negativos	Bajo	Cada 12 meses
	$\leq 6$	$> 7$	Positivos	Bajo	Cada 12 meses
	$> 6$	$> 4$	Positivos	Bajo	Cada 12 meses
	$> 6$	-	Negativos	Bajo	Cada 12 meses
Sistémica	-	-	-	Bajo	Cada 12 meses

## CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad así como el curso evolutivo varían según el subgrupo de la misma. El síntoma guía será siempre la artritis. Existe el falso mito de que la AIJ produce dolor articular y, generalmente, no se trata de una artritis dolorosa, sino de una artritis que produce impotencia funcional, limitación de movimientos, cojera, rechazo de actividades de la vida cotidiana y rigidez matutina que, en ocasiones, no son fáciles de diagnosticar, pudiendo pasar estos síntomas desapercibidos en sus fases iniciales.

En los casos de AIJ sistémica se asociaran además síntomas generales: Fiebre vespertina en picos, exantema asalmonado evanescente, adenopatías, hepatoesplenomegalia y serositis (pericarditis, pleuritis y/o peritonitis). Hay que tener en cuenta que en este subtipo de AIJ la artritis no siempre es evidente al comienzo, lo que puede dificultar su diagnóstico.

## COMPLICACIONES

Dentro de las complicaciones de la AIJ, cabe destacar la uveítis crónica anterior como la complicación extra-articular más frecuente y grave, que puede aparecer en hasta un 25-30%

de los pacientes con AIJ, según el subtipo que presenten. Dicha uveítis se caracteriza por ser asintomática y de comienzo insidioso, crónica, bilateral en hasta un 75% de casos y no se relaciona con la actividad articular, pudiendo asociar múltiples complicaciones (queratopatía en banda, sinequias, catarata, glaucoma, edema macular y pérdida de agudeza visual); por lo que requiere de un seguimiento oftalmológico estrecho en función del riesgo de cada subtipo de artritis<sup>(7)</sup>, que se resume en la Tabla II.

Otras complicaciones posibles y que se relacionan con la inflamación articular crónica son: Alteraciones en el crecimiento, osteoporosis, disimetrías y deformidades óseas.

## DIAGNÓSTICO

La AIJ requiere un diagnóstico de exclusión, sin existir ninguna prueba específica para su diagnóstico. Los anticuerpos antinucleares (ANA) positivos solo predicen un mayor riesgo de uveítis, el factor reumatoide (FR) y el antígeno HLA-B27 solo ayudan a clasificar las diferentes formas de la enfermedad. La ecografía articular es la técnica de imagen que más puede ayudar a confirmar el diagnóstico de artritis y detectar derrame articular e hipertrofia sinovial<sup>(8)</sup>. Se expone resumida una sencilla

y breve aproximación diagnóstica en función de los síntomas predominantes (Tabla III).

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Hoy en día se sabe que en hasta casi un 50% de pacientes se alcanzará la remisión clínica de la enfermedad al llegar a la vida adulta. En el resto de casos, la actividad inflamatoria se mantendrá durante años, con períodos variables entre los brotes de AIJ o con una actividad persistente<sup>(9)</sup>.

## TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la AIJ es la remisión total de la enfermedad, aunque en ocasiones esto no será posible como ya se ha comentado previamente, por lo que las terapias irán dirigidas al control de la actividad articular y sistémica y a prevenir las complicaciones a largo plazo<sup>(9)</sup>. Dado que se trata de un grupo de enfermedades diferentes, el esquema terapéutico no es único para todas ellas y existen numerosas guías internacionales con diferentes recomendaciones para su tratamiento<sup>(10,11)</sup>, aunque suelen compartir algunas generalidades (Fig. 1).

Se resumen a continuación los principales grupos terapéuticos utilizados.

### 1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Se utilizan como tratamiento inicial de la AIJ hasta que se llega a su diagnóstico y en las reagudizaciones. En general, son bien tolerados y tienen pocos efectos secundarios, pero no

**TABLA III.** APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LOS DIFERENTES SUBTIPOS DE AIJ.

**Artritis** = Tumefacción articular o  $\geq 2$  de los siguientes signos:

- Dolor
- Aumento del calor local
- Impotencia funcional o limitación de la movilidad

Si artritis persiste  $\geq 6$  semanas en un  $< 16$  años tras **excluir** otras causas = **AIJ**

Artritis periférica (extremidades):

- $\leq 4$  articulaciones afectadas = **AIJ oligoarticular**
- $\geq 5$  articulaciones afectadas = **AIJ poliarticular**

Artritis + síntomas generales = **AIJ sistémica**

- Fiebre vespertina en picos
- Exantema
- Serositis
- Hepatoesplenomegalia y/o adenopatías

Artritis + entesitis o afectación axial + HLA-B27 positivo = **AIJ artritis-entesitis**

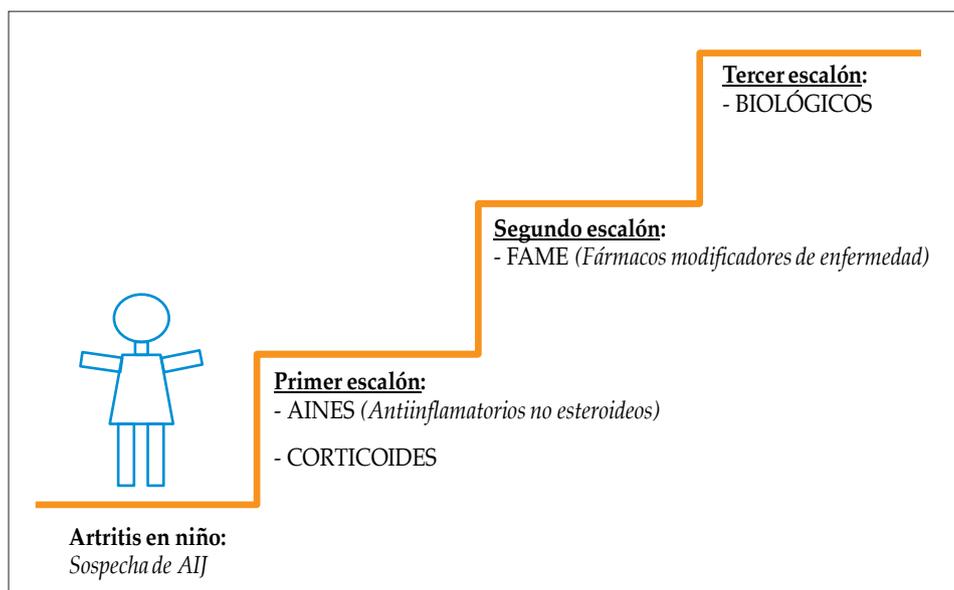
Artritis + psoriasis y/o dactilitis = **AIJ psoriásica**

Artritis con algo de cada = **AIJ indiferenciada**

modifican el curso de la enfermedad y solo ofrecen un alivio sintomático.

### 2. Corticoides

Aunque son potentes antiinflamatorios, por los importantes efectos colaterales relacionados con su uso a largo plazo deben utilizarse bajo un plan terapéutico bien establecido, de forma que los corticoides sistémicos (endovenosos y orales) solo se asocian en los casos de mayor componente inflamatorio (sobre todo en casos de AIJ sistémica) y en las reagudizaciones. El uso



**Figura 1.** Aproximación al abordaje terapéutico de la AIJ.

de corticoides intraarticulares es seguro y se considera la alternativa terapéutica más eficaz y con menos efectos colaterales en las formas oligoarticulares y en el resto de formas si presentan pocas articulaciones afectas, sobre todo si se trata de grandes articulaciones fácilmente accesibles para realizar infiltraciones. Los corticoides tópicos son la primera línea terapéutica utilizada en casos de uveítis asociada a AIJ.

### 3. Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

El más utilizado de todos ellos en Pediatría es el metotrexato (MTX) y es el único FAME al que se hará alusión en esta revisión. El MTX es un análogo del ácido fólico y un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, que a dosis altas ejerce un efecto antiproliferativo y a dosis bajas un efecto predominantemente antiinflamatorio, usado en la AIJ desde hace más de 25 años. Es considerado actualmente el principal fármaco inductor de remisión de la enfermedad y el fármaco de elección en la uveítis asociada a AIJ refractaria a tratamiento tópico ocular. Su toxicidad parece debida al antagonismo con el folato, de ahí que se precise durante su administración de suplementos de ácido fólico. Presenta un excelente perfil de seguridad y suele ser bien tolerado en niños, presentando principalmente síntomas gastrointestinales (náuseas en 12% de casos, úlceras orales en 3% y elevación transitoria de transaminasas en 9%) como efectos colaterales. Se monitoriza mediante hemograma y función hepática cada 2-3 meses. Recientemente se han publicado varias guías sobre sus recomendaciones de uso en la AIJ<sup>(12,13)</sup>.

### 4. Fármacos biológicos

Los biológicos han supuesto toda una revolución en el tratamiento de la AIJ, ya que son fármacos dirigidos selectivamente hacia alguno de los escalones responsables de la respuesta inmune. Desde la aparición del primer biológico para el tratamiento de esta enfermedad en 1999, un anti-TNF- $\alpha$ , se ha sucedido una aparición vertiginosa de numerosos fármacos biológicos que bloquean diferentes mediadores inflamatorios (anti-IL 1, anti-IL 6, etc), con resultados más que esperanzadores y con buen perfil de seguridad hasta el momento. Se utilizan como tratamiento único o en asociación con MTX, insistiéndose cada vez más en los beneficios de la terapia combinada. Se monitorizan mediante hemograma y función hepática cada 2-3 meses.

### 5. Pequeñas moléculas

En los últimos años la investigación terapéutica se ha centrado en la familia de las kinasas de Janus (JAK kinasas), que son enzimas que participan en la señalización intracelular de múltiples citoquinas. Así, en el 2012 aparecieron los inhibidores de las JAK kinasas que consiguen que la célula no responda a las citoquinas inflamatorias del medio, resultando en una modulación de la respuesta inflamatoria. Están en marcha numerosos ensayos clínicos en población pediátrica con este nuevo grupo de fármacos<sup>(14)</sup>.

### PUNTOS CLAVE

- La AIJ es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia.
- Su origen es desconocido, aunque se sabe que es secundaria a una alteración de la respuesta inmune (innata: AIJ sistémica/ adaptativa: resto de formas de AIJ).
- Existen 7 subtipos de la enfermedad, con evolución variable, generalmente con brotes de actividad intercalados con otros de remisión.
- Su principal complicación extra-articular es la uveítis crónica anterior.
- El tratamiento debe ser individualizado y precoz y está basado en las infiltraciones articulares, el uso del metotrexato y los fármacos biológicos, aunque existen nuevas dianas terapéuticas.
- El pronóstico de la enfermedad ha mejorado de forma significativa durante los últimos años.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897; 80: 47-60. Reprinted in: *Am J Dis Child.* 1978; 132: 195-200.
2. Inocencio Arocena J, Antón López J. Reumatología Pediátrica. Breve historia y situación de la especialidad en España. *Acta Rheumatologica.* 2014; 1: 37-43.
3. 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.
4. Urbaneja Rodríguez E, Solís Sánchez S. Artritis idiopática juvenil. *Pediatr Integral.* 2017; XXI: 170-82.
5. Swart JF, de Roock S, Prakken BJ. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur. J. Immunol.* 2016; 46: 2068-2077.
6. Leon JY, Guan YJ, Albani S, Arkachaisri T. Recent advances in our understanding of the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis and their potential clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14: 933-44.
7. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006; 117: 1843-5.
8. Murias Loza S. Artritis idiopática juvenil. En: Cruz Tratado de Pediatría, 11ª ed. Editorial médica Panamericana; 2014. p. 628-35.
9. Petty, Laxer, Lindsley, Wedderburn. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7ª ed. Elsevier; 2016.
10. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 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.

11. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1001-10.
12. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc).* 2016; 84: 177e1-8.
13. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018; 16: 46.
14. Kerrigan SA, McInnes IB. JAK inhibitors in Rheumatology: Implications for paediatric syndromes? *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20: 83.