

# Artritis idiopática juvenil: etiopatogenia

E. QUESADA-MASACHS<sup>1</sup>, A. ROMÁN PASCUAL<sup>2</sup>, M. MEDRANO SAN ILDEFONSO<sup>3</sup> Y B. MAGALLARES LÓPEZ<sup>4</sup>

## RESUMEN

La etiopatogenia de la artritis idiopática juvenil (AIJ) continúa siendo objeto de estudio y, aunque aún hoy en día permanece como una entidad de causa desconocida, podemos diferenciar una serie de factores ambientales, genéticos, celulares y del sistema inmune que podrían intervenir como desencadenantes o mantenedores de la enfermedad. Entre los agentes infecciosos destacan como posibles desencadenantes: el parvovirus B19, el *Mycoplasma pneumoniae* y el estreptococo del grupo A. Entre los factores ambientales, los más estudiados son el estrés y la exposición al tabaco. Asimismo, se han identificado varios genes que confieren una susceptibilidad genética a la AIJ y que pueden estar relacionados con los antígenos leucocitarios humanos (HLA) o no. Los alelos HLA se asocian de forma diferencial a cada una de las categorías de AIJ. Las células B y T del sistema inmune tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, y se asume que la respuesta autorreactiva inmune se desencadena inicialmente como una respuesta adaptativa a un autoantígeno a través de estas. No hay que olvidar que la AIJ comprende un grupo heterogéneo de entidades y que los mecanismos implicados en los distintos subgrupos son diferentes, en especial en la AIJ sistémica.

**Palabras clave:** Artritis idiopática juvenil. Etiopatogenia.

## ABSTRACT

The pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is still under study and today remains an entity of unknown cause, but we can distinguish a number of environmental, genetic, cellular, and immune system factors that could act as triggers or maintainers. The infectious agents as possible triggers include: parvovirus B19, *Mycoplasma pneumoniae* and *Streptococcus* group A. The most studied environmental factors are stress and tobacco. Several genes have been identified that confer genetic susceptibility to JIA and may be related to human leukocyte antigens (HLA). The HLA alleles are associated differentially to each of the categories of JIA. The B- and T-cells of the immune system play a role in the development of the disease and it is assumed that self-reactive immune response is initially triggered as an adaptive response to a self antigen through them. We should not forget that JIA comprises a heterogeneous group of diseases and that the mechanisms involved in the etiology of the different subgroups are different, especially in systemic JIA. (DOLOR. 2015;30:110-5)

**Corresponding author:** Berta Magallares López, berpauma@hotmail.com

**Key words:** Juvenile idiopathic arthritis. Pathogenesis.

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología  
Hospital Vall d'Hebron  
Barcelona

<sup>2</sup>Servicio de Reumatología  
Hospital General de Villalba  
Madrid

<sup>3</sup>Servicio de Reumatología  
Hospital Universitario Miguel Servet  
Zaragoza

<sup>4</sup>Servicio de Reumatología  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona

**Dirección para correspondencia:**  
Berta Magallares López  
E-mail: berpauma@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

---

Como su propio nombre indica, la etiología de la artritis idiopática juvenil (AIJ) sigue siendo desconocida. Se postula que la AIJ, al igual que otras enfermedades autoinmunes, tiene un origen multifactorial. En un individuo genéticamente susceptible, tras un desencadenante ambiental, se activaría una respuesta inmunológica patológica que causaría una disregulación en el sistema innato y adaptativo, y, una vez activada esta respuesta patológica, se auto-perpetuaría causando el daño tisular<sup>1,2</sup>.

También se desconocen los mecanismos genéticos o inmunopatogénicos que se relacionan con la distinta expresión fenotípica de la AIJ. Por ejemplo, el riesgo de uveítis aumenta en los niños con anticuerpos antinucleares positivos y se relaciona también con el sexo, la edad de inicio y el subtipo de AIJ al que pertenecen, pero no se conoce el mecanismo específico por el cual se relacionan la afectación articular y ocular en esta enfermedad<sup>2</sup>.

La etiopatogenia de los distintos grupos de AIJ es claramente diferente. Las AIJ oligo/poliarticulares tienen un alto número de células T autorreactivas en las articulaciones afectas que indica una activación mediante antígenos del sistema inmune adaptativo. La AIJ sistémica presenta típicamente elevación de los reactantes de fase aguda, trombocitosis y granulocitosis, entre otras características que sugieren una activación del sistema inmune innato<sup>3</sup>.

A continuación, se revisan los distintos factores ambientales, genéticos, celulares y del sistema inmune que, según se ha postulado, intervienen o podrían intervenir en la etiopatogenia de la AIJ, tanto oligo/poliarticular como sistémica.

---

## FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

---

No son propiamente la causa de la enfermedad, sino que actuarían como factores desencadenantes en individuos genéticamente predispuestos a tener artritis<sup>4</sup>. Se cree que las infecciones son los factores ambientales que tienen una mayor influencia en el desarrollo de la autoinmunidad. Los mecanismos subyacentes son complejos y no bien conocidos. Se postula que un agente infeccioso induce una reacción inflamatoria que activaría a las células presentadoras de antígenos y que, al tener este agente proteínas similares a las del huésped, por mimetismo

molecular, se activaría una reacción inmunitaria cruzada que sería el origen de la autoinmunidad<sup>5,6</sup>.

Entre los virus, el parvovirus B19, la rubeola y la influenza A podrían tener relación con el inicio de la AIJ, aunque esto no ha sido del todo demostrado<sup>3,7</sup>. El parvovirus B19 podría tener un rol en la etiopatogenia de la AIJ, pues se ha observado la presencia de inmunoglobulina M y ADN del virus en pacientes con AIJ (48%), no observada en ninguno de los controles. En cambio, los valores de inmunoglobulina G fueron similares en ambos grupos. Todo ello sugiere que los pacientes podrían haber desarrollado una infección persistente por parvovirus. A pesar de esto, no puede descartarse que la persistencia de la infección sea en parte una consecuencia del tratamiento inmunosupresor de los pacientes<sup>8,9</sup>. Por otro lado, el péptido VP1 del parvovirus B19 comparte similitudes con la citoqueratina humana y con el factor de transcripción GATA1, lo cual sugiere que un posible mecanismo de mimetismo molecular induciría reacciones cruzadas de producción de autoanticuerpos en el huésped tras la infección por el parvovirus B19. La infección por influenza A se ha relacionado con el inicio de la AIJ poliarticular<sup>10</sup>.

Entre las infecciones bacterianas, *Mycoplasma pneumoniae* y el estreptococo del grupo A son las bacterias que se han relacionado tanto con el inicio como con los brotes en las formas de AIJ oligo y poliarticulares<sup>11,12</sup>.

Se ha sugerido que las vacunaciones también pueden desencadenar enfermedades autoinmunitarias por un mecanismo de mimetismo molecular similar al de las infecciones<sup>13</sup>. Esta relación con la AIJ no ha sido demostrada en los estudios epidemiológicos, ni tampoco se han observado mayores tasas de brotes en los niños con AIJ tras la vacunación. En un estudio en niños con AIJ en tratamiento con metotrexato solo o en combinación con etanercept (n = 15) no se observó ninguna asociación entre la vacunación con la «triple vírica» (sarampión, parotiditis, rubeola) y el empeoramiento de la actividad de la AIJ<sup>14</sup>.

El estrés podría ser también un factor desencadenante tanto del inicio de la AIJ como de los brotes de la enfermedad, aunque los estudios de los que disponemos tienen poca calidad metodológica<sup>15</sup>. En modelos animales se ha visto que el estrés agudo activa la respuesta inmune mediante células Th1 y que el estrés crónico la suprime<sup>16</sup>. Además, el estrés activa al sistema nervioso simpático. En pacientes con AIJ sometidos a estímulos estresantes aumenta la secreción de interleucina 6 (IL-6), una citoquina proinflamatoria. El rol del estrés en el desarrollo de la artritis sería más importante en los niños que en los

adultos, porque tienen una respuesta inmunitaria más intensa<sup>17</sup>.

El tabaco estimula el sistema inmune. La exposición a productos del tabaco durante la edad fetal puede influir en el desarrollo del sistema inmune del niño, haciéndolo más propenso a algunas enfermedades. En un estudio finlandés en el que se seguía a los niños durante siete años (n = 58.841), los hijos de madres fumadoras tenían un mayor riesgo de sufrir artropatías inflamatorias en estos primeros años de vida<sup>18</sup>. En concreto, el tabaquismo materno se relacionó con seis veces más posibilidades de AIJ en las niñas de estas madres respecto a los varones hijos de madres no fumadoras.

A pesar de todo lo expuesto, ningún factor ha demostrado ser determinante en el inicio de la AIJ. Identificar los factores que desencadenan la AIJ es interesante, pero no relevante para su manejo. Una vez se desencadena la AIJ, ya se han activado los mecanismos de la inmunidad innata y adaptativa que perpetuarán el proceso inflamatorio<sup>2</sup>.

## PREDISPOSICIÓN GENÉTICA EN LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

La AIJ es una enfermedad heterogénea, pero, según se deduce de varios hechos, hay factores genéticos implicados en su etiología. Por ejemplo, entre gemelos monocigotos las tasas de concordancia en el fenotipo de la enfermedad son del 25-40%<sup>19</sup>. Además, el tener un familiar afecto de AIJ aumenta el riesgo de AIJ entre los hermanos y primos. Tras analizar una cohorte de pacientes con AIJ (n = 862) y comparar los datos poblacionales de sus familias con los de las familias control, aproximadamente el 13% de los casos de AIJ podían considerarse una consecuencia del riesgo familiar<sup>20</sup>. También es destacable que los distintos subtipos de AIJ tengan una distinta prevalencia según el grupo étnico o racial al que pertenezcan<sup>4</sup>.

Los estudios han identificado varios genes que confieren una susceptibilidad genética a la AIJ y que pueden dividirse en genes antígenos leucocitarios humanos (HLA) o no relacionados con el HLA-4.

## GENES ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS Y SUSCEPTIBILIDAD A LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Hay múltiples estudios en los que se ha documentado la asociación de la AIJ con alelos HLA de clase I

(HLA-A, B y C, como, por ejemplo, HLA-A2 y HLA-B27) y HLA de clase II (HLA-DRB1 y HLA-DP)<sup>2</sup>. Esto sugiere que las células T tienen un papel importante en el curso de la enfermedad. Los alelos HLA se asocian de forma diferencial a cada una de las categorías de AIJ.

El HLA-B27 está fuertemente relacionado con la espondilitis anquilosante del adulto y en la AIJ está vinculado al subgrupo de artritis relacionada con entesitis<sup>21,22</sup>. Esta asociación determina el mayor riesgo dentro de una misma familia.

La AIJ oligoarticular constituye un grupo bastante homogéneo de AIJ y es una forma de artritis que no se observa en la edad adulta. La AIJ oligoarticular de inicio temprano se ha asociado con alelos que se encuentran en tres regiones distintas del sistema HLA: HLA-A2; DR8, DR11 y DR12, así como DQA1\*0401, \*0501 y \*0601, y, por último, DPB1\*0201<sup>23</sup>. En particular, se ha confirmado una fuerte asociación entre la AIJ y el alelo HLA-DRB1\*08<sup>24</sup>. Esta asociación se mantiene independientemente del grupo étnico al que pertenezca el paciente<sup>25</sup>. Interesantemente, en el subgrupo de pacientes con AIJ psoriásica y poliarticular con factor reumatoide (FR) negativo que presentan un inicio precoz y cuyas características clínicas son similares a las de los pacientes del grupo oligoarticular, también se ha comunicado una mayor prevalencia del alelo DRB1\*0801<sup>26</sup>. Este hecho sugiere que el inicio de la AIJ en edades más tempranas tiene una base de susceptibilidad genética común. El DPB1\*0201 también predispone a una menor edad al inicio de la AIJ y se asocia con las formas oligoarticulares y poliarticulares<sup>21</sup>.

Los haplotipos DR-DQ del HLA también han demostrado asociarse al riesgo de AIJ. En un estudio que identificaba regiones de susceptibilidad en la AIJ (n = 2.816 pacientes y n = 13.056 controles) se observó que un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) rs7775055 en el haplotipo HLA-DRB1\*0801-HLA-DQA1\*0401-HLA-DQB1\*0402 mostraba una asociación definitiva con la AIJ oligoarticular y la poliarticular con FR negativo<sup>27</sup>. Este haplotipo y el DRB1\*1103/4-DQA1\*0500-DQB1\*0301 también se habían relacionado con la AIJ en un estudio previo (n = 802 pacientes y n = 273 controles)<sup>21</sup>.

En la AIJ psoriásica, hasta el 59% de los pacientes tienen historia familiar de psoriasis, lo cual sugiere una clara predisposición genética<sup>28</sup>. La psoriasis que se inicia antes de los 40 años de edad (denominada tipo I) se relaciona con la presencia del alelo HLA-Cw6. Se cree que este alelo también se

asocia a la AIJ psoriásica de inicio tardío, aunque no está confirmado<sup>29</sup>. En un estudio en el que se comparaban características clínicas, genéticas e inmunológicas de los distintos grupos de AIJ (n = 336) se halló una mayor presencia de los alelos HLA-DRB1\*11/12 en la AIJ psoriásica que en los otros grupos<sup>30</sup>.

El subgrupo poliarticular con FR positivo presenta mayor prevalencia del alelo HLA-DR4, igual que sucede en la artritis reumatoide<sup>23,31</sup>. Sin embargo, este alelo DRB1\*0401 parece ser protector para el desarrollo de otras formas de artritis de la infancia<sup>24</sup>.

Por el momento se desconocen los mecanismos exactos que expliquen cómo se relacionan los distintos alelos del HLA con la patogénesis de la AIJ.

## GENES NO ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS Y SUSCEPTIBILIDAD A LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Se ha estimado que el riesgo que confiere todo el complejo HLA en la AIJ es bajo, de aproximadamente un 13%<sup>27</sup>. Gracias a técnicas como el estudio de asociación del genoma completo (GWAS), se han identificado nuevos genes relacionados con la AIJ.

Los genes no asociados al HLA que se relacionan con esta enfermedad incluyen citoquinas y otros inmunogenes. *PTPN2*, *PTPN22*, *MIF*, *SLC11A1*, *WISP3*, *STAT4*, *ANKRD55*, *IL-2RA*, *IL2-IL21* y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) son algunos de los genes que se ha demostrado o se considera que están relacionados con la AIJ<sup>55,32</sup>.

Algunos de estos genes se han asociado con subgrupos específicos de la enfermedad. El SNP rs2476601 en el gen *PTPN22* se ha relacionado con la AIJ, en especial con la poliarticular con FR negativo<sup>33</sup>. En un estudio se han genotipado SNP en dos *loci* que presentan susceptibilidad para la psoriasis y la espondilitis anquilosante del adulto: la aminopeptidasa 1 del retículo endoplasmático (ERAP1) (rs30187) y el receptor de la interleucina 23 (IL-23R) (rs11209026). Se incluyeron pacientes con AIJ (n = 1.054) y controles (n = 5.200). Se concluyó que el global de la AIJ no se relacionaba con ninguno de los SNP. Sin embargo, el subtipo de AIJ relacionada con entesitis se relacionaba con el SNP del ERAP1 y la AIJ psoriásica se relacionaba con el SNP del IL-23R, lo cual sugiere distintos mecanismos patogénicos para cada subgrupo<sup>34</sup>. Aunque está por confirmar, se ha sugerido que los genes reguladores de la interleucina

10 (IL-10) están relacionados con los subtipos de AIJ oligoarticular, poliarticular con FR negativo y sistémica<sup>35</sup>.

El TNF- $\alpha$  y sus receptores tienen un papel importante en el proceso de inflamación. El TNF- $\alpha$  controla la producción de citoquinas proinflamatorias como interleucina 1 (IL-1), IL-6 o interleucina 8 (IL-8), y se encuentran niveles elevados en el líquido sinovial de los pacientes con AIJ. Sigue pendiente de definirse cuánto influyen los polimorfismos del TNF- $\alpha$  en la AIJ. Los datos actuales sugieren que algunos SNP en la región del gen *TNF- $\alpha$*  podrían influir sobre la susceptibilidad a la AIJ y la respuesta al tratamiento anti-TNF<sup>36</sup>.

## TOLERANCIA E INFLAMACIÓN: INFLUENCIA DE LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

Las células T tienen un papel importante en la AIJ. Actualmente se asume que la respuesta autorreactiva inmune en esta entidad se desencadena inicialmente como una respuesta adaptativa a un autoantígeno a través de células T o B. Esta hipótesis está reforzada, por ejemplo, por el hecho de que en la inflamación sinovial de la AIJ las células memoria activadas se acumulan alrededor de las células presentadoras de antígeno<sup>55</sup>.

Las células T reguladoras son cruciales para la regulación y para mantener la inmunotolerancia. Son un grupo muy heterogéneo, tanto en sus funciones como en su fenotipo. Las células T reguladoras son CD4+ y expresan CD25 y FoxP3<sup>37</sup>. Hay múltiples evidencias científicas que confirman el papel o la disfunción de las células T reguladoras en los distintos subtipos de AIJ<sup>38</sup>. El hecho de que un paciente pueda remitir también sugiere su implicación en esta enfermedad. Al estudiar muestras de líquido sinovial y sangre de pacientes con AIJ en remisión, se ha visto un aumento en la ratio CD4/CD8 y que las células CD4+CD25bright regulan activamente la inflamación en las articulaciones de estos niños<sup>39</sup>. En cambio, en el líquido sinovial de pacientes con actividad de la enfermedad hay una expansión de las células CD8+, con una disminución de la ratio CD4/CD8, así como una menor proporción de células B<sup>40</sup>.

Las células T colaboradoras (Th17) expresan el factor de transcripción RORC, y su relación con las células T reguladoras es determinante en el proceso de inflamación articular<sup>55</sup>. Las células Th17 son CD4+ y expresan interleucina 17 (IL-17), factor estimulante

de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), TNF- $\alpha$  e interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), citoquinas proinflamatorias activadoras de los neutrófilos<sup>41</sup>. En las articulaciones inflamadas de los niños con AIJ hay más células Th17, hecho que se relaciona con la gravedad de la enfermedad. La plasticidad de las células Th17 contribuye a la persistencia de la artritis. Las Th17 aumentan los niveles de GM-CSF, que es un potente mediador proinflamatorio, dentro de la articulación inflamada, aunque no son las únicas células que lo expresan<sup>42</sup>. El fenotipo de células T que expresarían el GM-CSF en las enfermedades autoinmunes sería el de «ex células T», que coexpresan CD161 e IFN- $\gamma$ , no expresan IL-17 y expresan el factor de transcripción RORC-2<sup>42</sup>. La interleucina 12 (IL-12) tiene un papel en la plasticidad de las células Th17 hacia un fenotipo GM-CSF+. Cada vez hay mayor evidencia científica que sugiere que los diferentes subtipos de células T (T reguladoras, Th17, Th1 y Th2) no son entidades individuales, sino que actúan como una comunidad de células T que están en constante cambio, en un equilibrio dinámico, y que todas ellas intervienen en mayor o menor medida en la patogenia de la AIJ<sup>43</sup>.

Las células B también tienen un papel en la AIJ. En el líquido sinovial de estos pacientes las células B de memoria activadas actuarían como células presentadoras de antígeno, activarían a las células T y amplificarían la respuesta patológica de estas células T durante la inflamación<sup>44</sup>. Los pacientes con AIJ de inicio temprano tienen aumentada la expresión de varios genes relacionados con las células B, lo cual no se observa en los pacientes con AIJ de inicio tardío<sup>45</sup>.

## ETIOPATOGENIA DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) es una entidad específica dentro de esta enfermedad y, en múltiples aspectos, es más similar a los síndromes autoinflamatorios que a la mayoría de enfermedades autoinmunes<sup>55</sup>.

A pesar del aumento del TNF- $\alpha$  en el líquido sinovial de los pacientes con AIJS, su respuesta al tratamiento con anti-TNF es peor que en el resto de formas de AIJ<sup>46-49</sup>. En la AIJS hay una sobreproducción de IL-6 y se considera que la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) también está implicada en su patogénesis<sup>49</sup>. En los pacientes con AIJS los niveles de IL-1 no están elevados, ni tampoco está aumentada la expresión génica de IL-1 $\beta$ . A pesar de esto, se ha demostrado que el suero de pacientes activos induce la transcripción de varios

genes relacionados con la IL-1 en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de los controles sanos<sup>49-51</sup>. Al activar de forma experimental las CMSP de pacientes con AIJS, se observó que expresaban una concentración significativamente superior de IL-1 $\beta$  que los controles<sup>50</sup>. Como tratamiento, los inhibidores de IL-1 y de IL-6 han demostrado ser eficaces en la AIJS, lo cual también confirma la implicación de estas citoquinas en su patogénesis. La citoquina interleucina 18 (IL-18), necesaria para la activación de las células *natural killers*, es la que más se expresa en el plasma y el líquido sinovial de estos pacientes<sup>47</sup>.

Los niveles de IL-10, una citoquina reguladora de la inflamación, están aumentados en el plasma y el líquido sinovial de los pacientes con AIJS activa respecto a la AIJS inactiva, aunque en menor medida que en la AIJ poliarticular activa<sup>49</sup>. Esto sugiere que la respuesta antiinflamatoria de la IL-10 es deficitaria en la AIJS.

La expresión génica de las CMSP en la AIJS de reciente inicio es heterogénea en función de los niveles de ferritina<sup>51,52</sup>. Se observó una sobreexpresión en genes relacionados con el sistema inmune innato, así como una expresión de genes relacionados con la eritropoyesis<sup>52,53</sup>. La citometría de flujo ha demostrado una mayor proporción de CMSP inmaduras CD34+, CD15+ y CD16- en los pacientes con AIJS activa. Esto indica una eritropoyesis aumentada y probablemente poco efectiva, debido a la hemofagocitosis por la hipercitoquinemia prolongada<sup>52,54</sup>.

En resumen, al estudiar la etiopatogenia de la AIJ, elucidamos que los mecanismos implicados en los distintos subgrupos son diferentes, en especial en la AIJS. En la literatura científica actual hay múltiples evidencias que sugieren los posibles desencadenantes ambientales, los factores de susceptibilidad genética y los mecanismos inmunológicos implicados en la enfermedad. A pesar del creciente conocimiento de esta entidad, aún quedan muchos aspectos de su etiopatogenia por aclarar e investigar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6.ª ed. Filadelfia, PA: Elsevier/Saunders; 2011.
2. Prakken B, Albari S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2011. 377(9783): 2138-49.
3. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev. 2011;10(8): 482-9.
4. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2009;5(11): 616-26.

5. Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5): A319-24.
6. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, Dolcino M, Corrocher R, Puccetti A. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2008;8(2):116-20.
7. Chantler JK, Tingle AJ, Petty RE. Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. *N Engl J Med.* 1985;313(18): 1117-23.
8. Gonzalez B, Larrañaga C, León O, et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(6):1336-40.
9. Angelini F, Cancrini C, Colavita M, et al. Role of parvovirus B19 infection in juvenile chronic arthritis. Is more investigation needed? *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5):684.
10. Pritchard MH, Matthews N, Munro J. Antibodies to influenza A in a cluster of children with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1988;27(3):176-80.
11. Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975-92: cycles in incidence. *J Rheumatol.* 1995;22(4):745-50.
12. Barash J, Goldzweig O. Possible role of streptococcal infection in flares of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5): 877-80.
13. Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J.* 2004;6(7):430-2.
14. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):144-8.
15. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(4):737-63, viii.
16. Straub RH, Dhabhar FS, Bijlsma JW, Cutolo M. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):16-26.
17. Roupe van der Voort C, Heijnen CJ, Wulffraat N, Kuis W, Kavelaars A. Stress induces increases in IL-6 production by leucocytes of patients with the chronic inflammatory disease juvenile rheumatoid arthritis: a putative role for alpha(1)-adrenergic receptors. *J Neuroimmunol.* 2000;110(1-2): 223-9.
18. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol.* 2005;34(3):664-71.
19. Woo P, Colbert RA. An overview of genetics of paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(5):589-97.
20. Prahalad S, Zeff AS, Pimentel R, et al. Quantification of the familial contribution to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(8):2525-9.
21. Hollenbach JA, Thompson SD, Bugawan TL, et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1781-91.
22. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum.* 1999;42(9):1843-53.
23. Albert ED, Scholz S. Juvenile arthritis: genetic update. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998;12(2):209-18.
24. Smerdel A, Ploski R, Flatø B, Musiej-Nowakowska E, Thorsby E, Førre Ø. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is primarily associated with HLA-DR8 but not DQ4 on the DR8-DQ4 haplotype. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(4):354-7.
25. 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(9):1900-3.
26. Hall PJ, Burman SJ, Barash J, Briggs DC, Ansell BM. HLA and complement C4 antigens in polyarticular onset seronegative juvenile chronic arthritis: association of early onset with HLA-DRw8. *J Rheumatol.* 1989;16(1):55-9.
27. Hinks A, Cobb J, Marion MC, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet.* 2013;45(6):664-9.
28. Butbul Aviel Y, Tyrrell P, Schneider R, et al. Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11(1):11.
29. Ho PY, Barton A, Worthington J, et al. Investigating the role of the HLA-Cw\*06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5):677-82.
30. Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(3):642-50.
31. Fernandez-Vina M, Fink CW, Stastny P. HLA associations in juvenile arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(2):205-14.
32. Cortes A, Brown MA. Promise and pitfalls of the Immunochip. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):101.
33. Hinks A, Barton A, John S, et al. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1694-9.
34. Hinks A, Martin P, Flynn E, et al. Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R12.
35. Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, et al. Subtype-specific peripheral blood gene expression profiles in recent-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2102-12.
36. Scardapane A, Breda L, Lucantoni M, Chiarelli F. TNF-alpha Polymorphisms in Juvenile Idiopathic Arthritis: Which Potential Clinical Implications? *Int J Rheumatol.* 2012;2012:756291.
37. Pesenacker AM, Wedderburn LR. T regulatory cells in childhood arthritis—novel insights. *Expert Rev Mol Med.* 2013;15:e13.
38. Hori S, Takahashi T, Sakaguchi S. Control of autoimmunity by naturally arising regulatory CD4+ T cells. *Adv Immunol.* 2003;81:331-71.
39. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, et al. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol.* 2004;172(10):6435-43.
40. Hunter PJ, Nistala K, Jina N, et al. Biologic predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis as determined from synovial fluid cellular composition and gene expression. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):896-907.
41. Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood.* 2010;115(2):335-43.
42. Piper C, Pesenacker AM, Bending D, et al. T cell expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in juvenile arthritis is contingent upon Th17 plasticity. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(7): 1955-60.
43. Nistala K, Adams S, Cambrook H, et al. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(33):14751-6.
44. Morbach H, Wiegering V, Richl P, et al. Activated memory B cells may function as antigen-presenting cells in the joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3458-66.
45. Thompson SD, Barnes MG, Griffin TA, Grom AA, Glass DN. Heterogeneity in juvenile idiopathic arthritis: impact of molecular profiling based on DNA polymorphism and gene expression patterns. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2611-5.
46. van den Ham HJ, de Jager W, Bijlsma JW, Prakken BJ, de Boer RJ. Differential cytokine profiles in juvenile idiopathic arthritis subtypes revealed by cluster analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(8):899-905.
47. de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Kuis W, Prakken BJ. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):589-98.
48. Beukelman T. Treatment advances in systemic juvenile idiopathic arthritis. *F1000Prime Rep.* 2014;6:21.
49. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):416-26.
50. 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(9):1479-86.
51. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis from pathophysiology to treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(2):121-5.
52. Hinze CH, Fall N, Thornton S, et al. Immature cell populations and an erythropoiesis gene-expression signature in systemic juvenile idiopathic arthritis: implications for pathogenesis. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3):R123.
53. Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood.* 1996;87(11):4824-30.
54. Fall N, Barnes M, Thornton S, et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(11):3793-804.
55. 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(2): 390-2.