

Categorías de artritis idiopática juvenil

B. MAGALLARES LÓPEZ¹, E. QUESADA-MASACHS², A. ROMÁN PASCUAL³ Y M. MEDRANO SAN ILDEFONSO⁴

RESUMEN

El concepto de artritis idiopática juvenil (AIJ) es un término que ha ido variando a lo largo de los años y que comprende a un conjunto de enfermedades de la infancia cuya característica fundamental es la artritis de causa desconocida antes de los 16 años de edad. La clasificación vigente es la última revisión realizada en 2001 de la clasificación previamente descrita por la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR). Las siete categorías descritas y que se describen a continuación son: artritis sistémica; oligoartritis, tanto en su forma extendida como en su forma persistente; poliartritis factor reumatoide positivo y poliartritis factor reumatoide negativo; artritis relacionada con entesitis; artritis psoriásica y, por último, artritis indiferenciada. Asimismo, describiremos los criterios de exclusión para cada categoría.

Palabras clave: Artritis idiopática juvenil. Categorías.

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a term that has been changed over the years. It comprises a set of childhood diseases whose main characteristic is arthritis of unknown origin before 16 years of age. The current classification is the last review in 2001 of the classification previously described by the International League of Associations for Rheumatology (ILAR). The seven categories listed and described herein are: systemic arthritis, oligoarthritis (both in its extended and persistent forms), rheumatoid factor positive polyarthritis and rheumatoid factor negative polyarthritis, enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and finally undifferentiated arthritis. We also describe the exclusion criteria for each category. (DOLOR. 2015;30:116-28)

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

Key words: Juvenile idiopathic arthritis. Category.

¹Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

²Servicio de Reumatología
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona

³Servicio de Reumatología
Hospital General de Villalba
Madrid

⁴Servicio de Reumatología
Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza

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

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un término que incluye un grupo de enfermedades heterogéneas caracterizadas por artritis de causa desconocida que comienza antes de los 16 años de edad y persiste durante al menos seis semanas, habiendo excluido otras causas¹.

Cada una de las categorías englobadas en el término de AIJ presentan mecanismos etiopatogénicos diferentes que determinan unas manifestaciones clínicas, evolución, respuesta al tratamiento y pronóstico muy variables².

A lo largo de los años se han utilizado distintas formas de clasificación y nomenclatura para este grupo de enfermedades. En 1970 se propusieron dos clasificaciones paralelas con nomenclatura y criterios de inclusión diferentes: el *American College of Rheumatology* (ACR) utilizó el término *arthritis rheumatoide juvenil* y la *European League Against Rheumatism* (EULAR), el término *arthritis crónica juvenil*. Además de la diferente terminología utilizada, la duración de la enfermedad debía ser de al menos seis semanas, según el ACR, y de al menos tres meses, según la EULAR. Así mismo, el ACR solamente describía tres categorías de inicio (sistémica, poliarticular y oligoarticular o pauciarticular), mientras que la EULAR describía seis (sistémica, poliarticular, pauciarticular, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante juvenil y artritis psoriásica juvenil)³.

Con el objetivo de homogeneizar la terminología y a los pacientes incluidos en cada una de las categorías, en 1993 la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) propuso el término que utilizamos en la actualidad: *arthritis idiopática juvenil*. Dicha clasificación sufrió dos revisiones con posterioridad: la de Durban, en 1997, y la de Edmonton, en 2001 (Tabla 1)^{4,5}.

La clasificación vigente en la actualidad es la de la última revisión realizada en 2001, según la cual se mantiene el término *arthritis idiopática juvenil* para denominar a este grupo de enfermedades.

La definición aceptada es la de «artritis de causa desconocida que comienza antes de los 16 años de edad y persiste al menos seis semanas, siempre y cuando se hayan excluido otros procesos».

En esta clasificación se incluyen siete categorías, cada una de ellas con los criterios de inclusión que se describen a continuación.

- Sistémica: artritis en una o más articulaciones, fiebre diaria durante al menos dos semanas, objetivada durante tres días, con una o más de las siguientes características clínicas:
 - Exantema eritematoso evanescente.
 - Adenopatías.
 - Hepatomegalia y/o esplenomegalia.
 - Serositis.
- Oligoarticular: artritis en 1-4 articulaciones en los seis primeros meses de enfermedad. Se distinguen dos subcategorías:
 - Persistente: no más de cuatro articulaciones afectadas pasados los seis primeros meses de enfermedad.
 - Extendida: más de cuatro articulaciones afectadas pasados los seis primeros meses de enfermedad.
- Poliarticular con factor reumatoide (FR) positivo: artritis en cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad con dos o más determinaciones de FR (inmunoglobulina M [IgM]) positivas con al menos tres meses de intervalo entre cada determinación.
- Poliarticular con FR negativo: artritis en cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad, con FR (IgM) negativo.
- Relacionada con entesitis: artritis y entesitis o artritis o entesitis con al menos dos de las siguientes características clínicas:
 - Dolor a la palpación de las sacroilíacas o dolor inflamatorio lumbosacro.

Tabla 1. Clasificaciones de las artritis crónicas infantiles

	ACR	EULAR	ILAR
Nomenclatura	Artritis reumatoide juvenil	Artritis crónica juvenil	Artritis idiopática juvenil
Categorías	3	6	7
Edad de inicio de la artritis	< 16 años	< 16 años	< 16 años
Duración mínima de la enfermedad	6 semanas	3 meses	6 semanas

- Antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) positivo.
 - Comienzo en varón mayor de seis años.
 - Uveítis anterior aguda.
 - Antecedentes de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis (ARE), sacroileítis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en algún familiar de primer grado.
- Psoriásica: artritis y psoriasis o artritis y al menos dos de las siguientes características clínicas:
- Dactilitis.
 - Pocillos ungueales u onicólisis.
 - Psoriasis en algún familiar de primer grado.
- Indiferenciada: artritis que no cumple los criterios de ninguna categoría o bien cumple los criterios de dos o más categorías.

Además de los criterios de inclusión, cada categoría debe cumplir una serie de criterios de exclusión, que se han denominado alfabéticamente de la a a la e:

- a. Psoriasis o antecedentes de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado.
- b. Artritis en un paciente varón, HLA-B27 positivo, que sufre la artritis a partir de los seis años de edad.
- c. Presencia en el paciente o en un familiar de primer grado de espondiloartritis anquilosante, ARE, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal o uveítis anterior aguda.
- d. Factor reumatoide positivo en al menos dos determinaciones separadas entre sí al menos tres meses.
- e. Presencia de AIJ sistémica en el paciente.

La ILAR definió todos los términos utilizados en los criterios de inclusión y de exclusión. Además, enumeró una serie de descriptores para cada una de las categorías, que, sin ser criterios de clasificación, son características importantes para cada grupo de pacientes. Junto con la definición de cada categoría, se describen los criterios de inclusión y exclusión y los descriptores de cada una (Tabla 2)⁶.

En el futuro, gracias al mayor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad, con gran probabilidad dicha clasificación sufrirá cambios que nos permitirán mejorar nuestra práctica clínica diaria y el abordaje de estas enfermedades⁷.

CATEGORÍAS DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Artritis sistémica

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) es la categoría en la que predominan los síntomas sistémicos. La ILAR la define como la artritis que afecta a una o más articulaciones, que se acompaña de fiebre de al menos dos semanas de duración (diaria por lo menos durante tres días), junto una o más de las siguientes características clínicas:

- Exantema eritematoso evanescente.
- Linfadenopatía generalizada.
- Hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- Serositis.

La AIJS puede debutar a cualquier edad, sin preferencia por ningún rango, y representa alrededor del 10% de los niños con AIJ. Su equivalente en la edad adulta es la denominada enfermedad de Still del adulto⁸.

La forma de presentación clásica de la AIJS es la tríada compuesta por fiebre diaria en picos, exantema rosado evanescente y artritis de una o más articulaciones (Fig. 1).

La fiebre suele estar presente al final de la tarde y acompañarse de mialgias, dolor abdominal y el característico exantema de color salmón, que acostumbra a desaparecer al ceder la fiebre. El patrón puede ser diario o con dos picos de fiebre al día. Durante las horas afebriles, el estado general del niño habitualmente es bueno¹.

La artritis puede afectar a cualquier articulación en los niños con AIJS, aunque tiene mayor preferencia por las rodillas, las muñecas y los tobillos, y hay que tener especial vigilancia con la afectación de la columna cervical y las coxofemorales, por sus implicaciones pronósticas⁹.

No es infrecuente que la artritis esté ausente en el debut y aparezca más adelante a lo largo del curso de la enfermedad. Por ello el diagnóstico inicial requiere la exclusión de otros procesos febriles, como infecciones bacterianas o virales, la enfermedad de Kawasaki, los síndromes de fiebre periódica, otras enfermedades autoinmunes como la vasculitis o neoplasias malignas como la leucemia o el neuroblastoma¹.

Es frecuente encontrar serositis mediante técnicas de imagen, pero suele ser asintomática. La hepatomegalia y la esplenomegalia suelen ser fácilmente

Tabla 2. Clasificación de la AIJ de la ILAR (Edmonton, 2001)

Categoría	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Descriptor
Sistémica	Artritis en 1 o más articulaciones, fiebre diaria durante al menos 2 semanas, objetivada durante 3 días, con una o más de las siguientes características clínicas: – Exantema eritematoso evanescente – Adenopatías – Hepatomegalia y/o esplenomegalia – Serositis	a, b, c, d	Edad de comienzo Patrón de la artritis Curso de la enfermedad ANA FR
Oligoarticular	Artritis en 1-4 articulaciones en los 6 primeros meses de enfermedad. Se distinguen 2 subcategorías: – Persistente: no más de 4 articulaciones afectadas pasados los 6 primeros meses de enfermedad – Extendida: más de 4 articulaciones afectadas pasados los 6 primeros meses de enfermedad	a, b, c, d, e	Edad de inicio Patrón de la artritis ANA Uveítis
Poliarticular con FR positivo	Artritis en 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad con 2 o más determinaciones de FR (IgM) positivas con al menos 3 meses de intervalo entre cada determinación	a, b, c, e	Edad de comienzo Patrón de la artritis ANA
Poliarticular con FR negativo	Artritis en 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad, con FR (IgM) negativo	a, b, c, d, e	Edad de comienzo Patrón de la artritis ANA Uveítis
Relacionada con entesitis	Artritis y entesitis o artritis o entesitis con al menos 2 de las siguientes características clínicas: – Dolor ante la palpación de las sacroilíacas o dolor inflamatorio lumbosacro – HLA-B27 positivo – Comienzo en varón mayor de 6 años – Uveítis anterior aguda – Antecedentes de espondilitis anquilosante, ARE, sacroileítis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en algún familiar de primer grado	a, d, e	Edad de inicio Patrón de la artritis
Psoriásica	Artritis y psoriasis o artritis y al menos 2 de las siguientes características clínicas: – Dactilitis – Pociños ungueales u onicólisis – Psoriasis en algún familiar de primer grado	b, c, d, e	Edad de inicio Patrón de la artritis Curso de la enfermedad ANA Uveítis
Indiferenciada	Artritis que no cumple los criterios de ninguna categoría o bien los cumple de 2 o más categorías		

detectables mediante la exploración física, y ocasionalmente pueden llegar a ser muy marcadas.

Entre los hallazgos analíticos habituales en esta entidad se hallan los siguientes: anemia microcítica, leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis,

elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR). Y como marcadores más específicos de actividad de esta enfermedad también podemos encontrar hiperferritinemia, hiper- γ -globulinemia y elevación marcada de las proteínas del complejo S100.

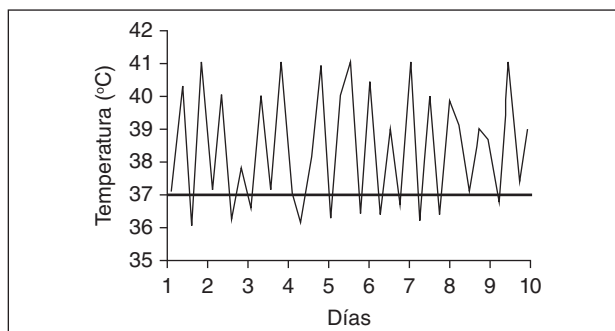


Figura 1. Ejemplo de fiebre diaria en picos típica de la AIJS.

El curso clínico de la AIJS puede ser muy variable. Hasta en la mitad de los casos la enfermedad puede presentar un curso monocíclico o con recaídas seguidas de intervalos de remisión, pero también existen cuadros sin periodos de remisión, en los que el pronóstico suele ser peor, dado que, aunque las manifestaciones sistémicas remitan, suele permanecer una artritis grave⁸. En relación con la respuesta a los agentes bloqueantes de interleucina 1, también se han descrito dos grupos clínicos, diferenciando entre «respondedores», con una mejoría total de todos los síntomas a los pocos días de iniciar el tratamiento, y «resistentes al tratamiento», que no responden o bien lo hacen solo los síntomas sistémicos, permaneciendo los articulares. Hay autores que plantean la hipótesis de que este hecho podría deberse a diferencias en la patogénesis y que podrían constituir dos entidades distintas⁸.

A través de mecanismos desconocidos, los niños que padecen AIJS son especialmente propensos a presentar una complicación denominada síndrome de activación macrofágica. Se trata de una complicación grave en la cual hay una hiperactividad inflamatoria mediada por los macrófagos.

Oligoartritis

Es la categoría más frecuente, que afecta hasta al 60% de todos los pacientes con AIJ. Se caracteriza por la afectación de cuatro o menos articulaciones durante los primeros seis meses de enfermedad¹.

Como se ha explicado previamente, los criterios de exclusión para esta categoría son: presencia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado, así como la presencia de artritis en un varón mayor de seis años de edad HLA-B27 positivo, o bien historia familiar de cualquiera de las entidades relacionadas con el HLA-B27. También son excluyentes



Figura 2. Artritis de rodilla derecha en un varón de cinco años de edad. Se puede observar un ligero flexo de la misma.

la determinación de FR positivo en dos ocasiones separadas tres meses entre sí y la presencia de artritis sistémica¹⁰.

La AIJ oligoartricular se divide a su vez en dos categorías en función del número de articulaciones inflamadas tras los seis primeros meses de enfermedad. Si se mantiene el número de articulaciones por debajo de cinco, se denomina persistente y si el número aumenta, extendida. Hasta el 50% de los pacientes desarrollará una forma oligoartricular extendida a lo largo de la evolución de su enfermedad y el 30% lo harán durante los dos primeros años. Se han relacionado con el desarrollo de una forma extendida las artritis de tobillo, de muñeca y de las articulaciones de las manos, las artritis simétricas, la elevación de la VSG y los títulos positivos de anticuerpos antinucleares (ANA)¹¹.

La AIJ oligoartricular suele afectar a niños de entre uno y dos años de edad, y predomina en el sexo femenino, con una tasa de 3♀:1♂, la cual aumenta en caso de asociarse uveítis hasta 5♀:1♂.

Suele implicar a las articulaciones de las extremidades inferiores, de forma asimétrica, sobre todo rodillas y tobillos, y es frecuente el comienzo monoarticular, habitualmente con afectación de una rodilla (Fig. 2). Las articulaciones están aumentadas de tamaño y presentan derrame, pero escaso aumento de calor local, aparecen poco enrojecidas y presentan buena tolerancia al dolor; de ahí la importancia de realizar

una exploración física rigurosa, que pueda poner de manifiesto las articulaciones afectadas que hayan podido pasar desapercibidas hasta ese momento.

Las manifestaciones extraarticulares son excepcionales en esta categoría, salvo la uveítis, y, por lo general, no se trata de niños con aspecto de gravedad, y el inicio de la enfermedad habitualmente es insidioso.

Las formas persistentes suelen ser las de mejor pronóstico articular, con el 20-50% de remisiones a los cinco años del inicio de la enfermedad. Se describen distintos patrones evolutivos en estas formas; el más frecuente es el curso monocíclico, pero también existen formas con fases de actividad tras la remisión después de un primer episodio, o bien brotes de actividad en una articulación refractaria a las medidas habituales⁹.

Las formas extendidas presentan un peor pronóstico, con una tasa de remisión global menor que las persistentes, de hasta el 12 frente al 75%, respectivamente, en la edad adulta¹². Los pacientes con AIJ extendida además presentan con más frecuencia erosiones articulares, aunque también se asocian a un menor riesgo de uveítis.

Los marcadores de inflamación suelen ser normales o estar levemente alterados (en especial en la forma persistente). Hasta el 85% de los niños afectados de AIJ oligoarticular presentan ANA positivos. No está claro que estos autoanticuerpos participen en la patogénesis de esta enfermedad, si bien algunos autores defienden que los pacientes ANA positivos, tanto si presentan un patrón persistente como extendido, comparten las mismas características clínicas, sugiriendo que se trata de la misma enfermedad (diferenciada de los que son ANA negativos), a pesar de la diferencia en el número de articulaciones afectadas⁸. Por otro lado, la evidencia indica que los ANA están claramente relacionados con la aparición de uveítis anterior crónica, que es la manifestación extraarticular más importante por su gravedad y frecuencia.

Poliartritis con factor reumatoide positivo

En general, la AIJ es una entidad claramente diferenciada de la artritis reumatoide del adulto, pero el subtipo de AIJ poliarticular con FR positivo es la excepción y comparte con esta entidad el fenotipo clínico y características tanto biológicas como inmunológicas¹.

En la población europea, aproximadamente el 3% del total de las AIJ son poliartritis con FR positivo, lo cual supone un 15% del total de pacientes con

poliartritis¹³. Existen discrepancias con respecto a las tasas de incidencia y prevalencia de este subtipo de AIJ en los distintos grupos raciales, aunque se han observado mayores frecuencias en otras poblaciones al compararlas con los pacientes con AIJ de origen europeo o descendientes de europeos; por ejemplo, entre surafricanos la frecuencia sería del 14,1%; en indios, del 16,9%, y en indios nativos norteamericanos, del 20%¹⁴.

Según la definición de la ILAR, estos pacientes presentan una artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de enfermedad y, además, dos o más test para el FR tienen que haber sido positivos durante un mínimo de tres meses durante en los seis primeros meses de la enfermedad¹⁰. Como ya se ha comentado previamente, son criterios de exclusión de esta categoría clínica la presencia de psoriasis o historia de psoriasis en un familiar de primer grado, la artritis en un varón HLA-B27 positivo que empiece después de los seis años de edad, el presentar historia personal o familiar en un pariente de primer grado de espondilitis anquilopoyética, ARE, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda, y el hecho de pertenecer al subtipo de AIJ sistémica¹⁰.

Los pacientes con AIJ poliarticular con FR positivo habitualmente debutan durante la adolescencia; la edad media de inicio de la enfermedad se sitúa en los 10-13 años. Hay un claro predominio del sexo femenino sobre el masculino^{15,16}.

Estos pacientes tienen una predisposición genética común a los pacientes con artritis reumatoide: son FR positivos, presentan una positividad para los anticuerpos cíclicos antipéptido citrulinado (anti-CCP) con mayor frecuencia que otras formas de AIJ, y esta positividad para los anticuerpos anti-CCP en estos niños se asocia a la presencia del alelo HLA-DR4^{17,18}. La presencia de estos autoanticuerpos en estos pacientes con AIJ de inicio poliarticular con FR positivo se asocia a formas erosivas y de mayor gravedad de la enfermedad¹⁹. El antígeno DR4 también se asocia a la positividad del FR en la AIJ²⁰. El epítipo compartido, una secuencia de aminoácidos que se encuentra en algunos de los antígenos HLA-DR, se asocia al riesgo de desarrollar una artritis reumatoide y una AIJ poliarticular con FR positivo²¹. El epítipo compartido se encuentra en los alelos HLA-DR4 (HLA-DRB1*0401, *0404, *0408, *0405), DR1 (DRB1*0101) y DR14 (DRB1*1402)²². Los alelos HLA que llevan la secuencia del epítipo compartido varían en las distintas poblaciones y en los distintos

grupos raciales de los pacientes con este subtipo de AIJ. La presencia del epítipo compartido se asocia con un peor pronóstico de la enfermedad, es decir, con formas más erosivas²³.

Clínicamente, en general el inicio de este tipo de AIJ es insidioso, con adhesión progresiva del número de articulaciones con sinovitis. El dolor y la rigidez articular predominan en esta forma de artritis. Habitualmente afecta a las grandes articulaciones y a las pequeñas articulaciones de los pies y las manos. El patrón típico es el de una afectación simétrica de las articulaciones metacarpofalángicas y de las interfalángicas proximales, así como la afectación de los carpos y de los tendones extensores de las manos. La afectación de las articulaciones interfalángicas distales es poco frecuente, raramente se observan lesiones como las erosiones en esta localización y se asocia a pacientes de más gravedad²⁴. Se puede desarrollar deformidades en las manos similares a las que se observan en los pacientes con artritis reumatoide, como, por ejemplo, la desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas, los dedos en *boutonnière* o la deformidad en cuello de cisne también de los dedos. La articulación temporomandibular no suele ser causa de micrognatia en estos pacientes porque los síntomas se inician más tarde que en otras formas de AIJ. La afectación de la cadera puede darse tanto al inicio como durante la evolución clínica, aunque habitualmente se relaciona con la gravedad y años de evolución de la AIJ, detectándose alteraciones hasta en el 40% de los pacientes con formas poliarticulares²⁵. La afectación cervical es frecuente durante el curso de la enfermedad; en pacientes de larga evolución, ya adultos, se detectaron lesiones radiológicas en la columna cervical hasta en el 67%, y en el 51% de los afectados el curso clínico había sido silente²⁶.

Las manifestaciones extraarticulares son poco frecuentes en este grupo de pacientes. Los nódulos reumatoides serían la manifestación común: se ha comunicado que hasta el 30% de los pacientes con AIJ poliarticular con FR positivo los presentan. Pueden producirse asociados al tratamiento con metotrexato²⁷. La uveítis es poco frecuente en estos pacientes. En un estudio con 1.081 pacientes con AIJ ninguno de los pertenecientes a la forma poliarticular con FR positivo presentaron uveítis durante el periodo de estudio²⁸. La afectación orgánica relacionada con la AIJ es excepcional, y muy raramente se han descrito casos de afectación pulmonar o cardíaca²⁹.

Igual que sucede en las formas poliarticulares con FR negativo, es frecuente que estos niños presenten

una elevación moderada de los reactantes de fase aguda PCR y VSG. Todos los pacientes deben tener el FR positivo en al menos dos ocasiones para poder ser incluidos en esta categoría. Los ANA son positivos en aproximadamente el 80% de los pacientes con AIJ poliarticular con FR positivo. Los anti-CCP, aunque no son exclusivos de esta forma de AIJ, son positivos en el 70% de los pacientes de este grupo³⁰.

Es una de las AIJ de peor pronóstico porque presenta las tasas de remisión más bajas respecto a los otros grupos. La presencia de anti-CCP al inicio de la enfermedad se relaciona con la gravedad de la enfermedad, con una mayor progresión radiológica, con erosiones y con daño articular³¹. Se prevé que hasta el 90% de los pacientes con AIJ poliarticular con FR positivo presentarán actividad clínica en la tercera y la cuarta décadas de la vida, y solo el 6% estarán en remisión a los 10 años de iniciada la enfermedad³². Por todo ello, en estos pacientes resulta importante iniciar un tratamiento temprano y agresivo, para evitar las secuelas a largo plazo que podrían conllevar la discapacidad y la necesidad de realizar intervenciones quirúrgicas, y para conseguir un mejor control de los síntomas de la AIJ.

Poliartritis con factor reumatoide negativo

La AIJ poliarticular con FR negativo es la más frecuente de las AIJ poliarticulares. Supone el 80-90% del total, aunque la proporción depende de la etnia de la población estudiada¹⁴. Aproximadamente el 20% del total de los pacientes con AIJ pertenecen al subgrupo de AIJ poliarticular con FR negativo.

Clínicamente se manifiesta como una sinovitis que afecta a cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de enfermedad y el test del FR debe ser negativo. Como ya hemos comentado previamente, son criterios de exclusión de esta categoría la presencia de psoriasis o historia de psoriasis en un familiar de primer grado, la artritis en un varón HLA-B27 positivo que empiece después de los seis años de edad, presentar historia personal o familiar de primer grado de las entidades relacionadas con el HLA-B27, la presencia de IgM de FR y pertenecer al subtipo de AIJ sistémica¹⁰.

Es una categoría sumamente heterogénea, y por este motivo sigue debatiéndose en la comunidad científica la posibilidad de modificarla en los próximos años o de diferenciarla según factores que actualmente no se consideran en los criterios de clasificación, como, por ejemplo, la positividad de los ANA o la edad de inicio de la enfermedad³³. La edad de inicio

de la AIJ con FR negativo tiene dos picos de incidencia: el primero se observa en niños de 1-3 años y el segundo, en los de 9-14 años³⁴. Hay predominio del sexo femenino: afecta unas cuatro veces más a las mujeres que a los varones. Esta relación es especialmente llamativa entre los pacientes que debutan tardíamente, es decir, que la mayor proporción de pacientes del sexo femenino se observa entre los que debutan en la adolescencia y preadolescencia.

En la AIJ poliarticular con FR negativo pueden identificarse dos fenotipos clínicos diferenciados. En el primero, los pacientes presentan una sinovitis simétrica de las articulaciones pequeñas y grandes, el debut es durante la edad escolar y habitualmente son pacientes ANA negativos; es una forma clínica similar a la artritis reumatoide del adulto con FR negativo. En el segundo fenotipo, los pacientes debutan antes, en la infancia, la artritis es asimétrica y hay predominio del sexo femenino y una mayor incidencia de uveítis crónica anterior respecto a otros subtipos de AIJ³⁵. Esta forma de presentación es similar a la oligoartritis con ANA positivos, de la cual se diferencia básicamente por el número de articulaciones afectadas durante los seis primeros meses de enfermedad. De hecho, existe la hipótesis de que en realidad se trataría de la misma enfermedad, solo que la poliartitis con FR negativo tendría una propagación de la artritis más rápida que la oligoartritis. Esta hipótesis está apoyada por varios hechos, como por ejemplo la observación de que en los países en que la oligoartritis con ANA positivos es poco prevalente también es poco frecuente la poliartitis con ANA positivos y FR negativo³⁶. Al estudiar la expresión génica de las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con AIJ oligoarticular y poliarticular, se observó una mayor expresión de genes relacionados con células B y una menor expresión de genes relacionados con células de linaje mieloide en los pacientes con AIJ de inicio temprano (menores de seis años) respecto a los de inicio tardío (mayores de seis años)³⁷. Esta diferencia era independiente de si los pacientes pertenecían al grupo oligoarticular o poliarticular con FR negativo, lo cual sugiere que la edad de inicio de la enfermedad es un parámetro de importancia para la clasificación de los pacientes en grupos biológicamente homogéneos. Además, los pacientes de este grupo de AIJ que son ANA positivos comparten características comunes a las oligoartritis con ANA positivos, como el predominio del sexo femenino, una menor edad al inicio, una mayor prevalencia de uveítis y una artritis de patrón asimétrico. Algunos autores sugieren que ambos grupos de pacientes ANA positivos deberían agruparse en una

única categoría independientemente del número de articulaciones afectadas en los seis primeros meses^{38,39}. En los últimos años, gracias a las técnicas de imagen, en especial la resonancia magnética y la ecografía, se ha demostrado que la exploración física no es un método fiable para valorar el número de articulaciones afectadas⁴⁰.

Como ya se ha comentado previamente, clínicamente la AIJ poliarticular con FR negativo se manifiesta de forma heterogénea. Las articulaciones afectadas pueden variar mucho entre pacientes. La mayoría de pacientes presentan una artritis de inicio insidioso, con afectación articular aditiva. Inicialmente las articulaciones más afectadas son las rodillas, los carpos y los tobillos. También puede afectar a las articulaciones pequeñas de las manos, tanto las metacarpofalángicas como las interfalángicas, aunque las interfalángicas distales muy rara vez están afectadas en este grupo de pacientes. Comparando la clínica articular de la AIJ poliarticular con FR negativo con la de la AIJ poliarticular con FR positivo, habitualmente el número de articulaciones afectadas es menor, tiende a ser un patrón más asimétrico y afecta a las manos con menos frecuencia. Sin embargo, en el grupo con FR negativo se detectaron con más frecuencia signos radiológicos de afectación de la articulación de la cadera, como por ejemplo la disminución temprana de la distancia de la interlínea articular⁴¹. La cadera está afectada por la artritis en el 40% de los pacientes con AIJ poliarticular, habitualmente se observa en pacientes de más larga evolución y clínicamente puede tener un curso muy variado, presentando dolor, limitación o incluso puede detectarse como una manifestación subclínica^{42,43}. La articulación temporomandibular está afectada más en la AIJ poliarticular con FR negativo que en la AIJ poliarticular con FR positivo, probablemente en parte porque en estos niños la AIJ se inicia en edades más tempranas, y eso aumenta el riesgo de micrognatia⁴⁴. Se detecta durante el curso de la enfermedad, en general, en pacientes de larga evolución, y el curso clínico es insidioso. La columna cervical también puede estar afectada en pacientes con AIJ poliarticular de mayor gravedad y de larga evolución, independientemente de la positividad del FR^{45,46}. Aunque no es la presentación clínica habitual, la forma poliarticular con FR negativo puede iniciarse bruscamente, en especial en niños menores de seis años de edad, con un cuadro de sinovitis poliarticular que se acompaña en ocasiones de síntomas sistémicos como malestar general o febrícula¹. Una minoría de pacientes presenta una forma particular de expresión de la enfermedad que

se denomina «sinovitis seca», en la que el edema y la tumefacción son clínicamente indetectables o muy sutiles, predominando la rigidez y la limitación articular, hecho que condiciona contracturas articulares progresivas⁴⁷. El diagnóstico de estos pacientes puede demorarse meses o años debido a su particular expresión clínica.

La manifestación extraarticular más frecuente es la uveítis. Como ya se ha comentado previamente, la uveítis es más frecuente en los niños ANA positivos y en los que presentan un inicio temprano de la enfermedad, antes de los seis años de edad⁴⁸. La afectación de otros órganos internos es infrecuente en este grupo de pacientes.

En cuanto al análisis de sangre, es frecuente que estos niños presenten una elevación moderada de los reactantes de fase aguda PCR y VSG. Se ha comunicado que presentan ANA positivos el 57% de los pacientes con poliartitis con FR negativo, generalmente a títulos bajos o medios⁴⁹.

El pronóstico de la AIJ poliarticular con FR negativo es peor que el de otras formas de AIJ porque se trata de una enfermedad crónica que se asocia a cierta morbilidad y discapacidad. Se ha observado que el 64% de los pacientes presentan actividad clínica a pesar del tratamiento⁵⁰. Esta actividad se sostiene el 58% del tiempo en los dos primeros años, hecho que condiciona el pronóstico en los años siguientes⁵¹, y, aunque probablemente estos datos mejoren en el futuro gracias a las nuevas terapias, en un estudio en niños diagnosticados de este tipo de AIJ entre 1977 y 1994 (n = 80), seguidos al menos durante cinco años, solo el 25% de los pacientes alcanzaron la remisión clínica antes de los 16 años de edad. En un estudio más reciente, hasta el 60% de los pacientes con esta forma de AIJ (n = 80) alcanzaron la remisión clínica en los dos primeros años tras el diagnóstico y, entre los que fueron seguidos durante un mínimo de cinco años (n = 39), el 38,5% presentaron un curso clínico «benigno» estando en remisión al menos el 65% del tiempo durante los 3-5 años tras el diagnóstico⁵¹. El sexo masculino y una mayor edad al inicio se correlacionan con un mejor pronóstico en este subtipo de AIJ.

Artritis relacionada con entesitis

El término *artritis relacionada con entesitis* se introdujo por primera vez en la clasificación desarrollada por la ILAR, y se define mediante los criterios de inclusión y exclusión que se muestran en la tabla 3¹⁰.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de la ARE

Artritis y entesitis, o artritis o entesitis y ≥ 2 de las siguientes características:

- Presencia o antecedente de dolor sacroilíaco y/o lumbosacro inflamatorio
- Presencia de HLA-B27 positivo
- Inicio de artritis en varón mayor de 6 años
- Uveítis anterior aguda (sintomática)
- Antecedente de enfermedades asociadas a HLA-B27 en algún familiar de primer grado

Exclusiones:

- Psoriasis en el paciente o en algún familiar de primer grado
- FR positivo
- Artritis sistémica
- Artritis que cumple los criterios de 2 categorías de AIJ

La ARE constituye alrededor del 5-10% de todas las AIJ y está estrechamente relacionada con las espondiloartropatías de los adultos, las cuales a su vez son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten la inflamación del esqueleto axial. Si bien las ARE no suelen debutar con una clínica de afectación sacroilíaca o espinal, comparten una estrecha relación con el antígeno HLA-B27, que en alrededor del 50-90% de los afectados es positivo⁸.

Existe una entidad diferenciada de la ERA denominada espondiloartropatía juvenil que comparte las características clínicas de las espondiloartropatías de los adultos y para cuyo diagnóstico se requiere la afectación radiológica de las sacroilíacas o bien cumplir los criterios diagnósticos empleados en los adultos. La espondiloartropatía juvenil es mucho menos frecuente que las ERA, en parte por la falta de aplicabilidad de estos criterios a la población pediátrica más joven⁵².

La ERA suele afectar predominantemente a los varones (4♂:1♀) mayores de seis años de edad, con una media de alrededor de los 12 años. Se caracteriza por la inflamación de las articulaciones de las extremidades inferiores, especialmente las rodillas, los tobillos y los tarsos, habitualmente de forma asimétrica y oligoarticular, aunque hasta el 25% de los pacientes pueden debutar con un cuadro poliarticular. El inicio suele ser insidioso y los síntomas sistémicos suelen ser poco habituales, sin bien se han descrito alteraciones en el sueño, astenia y febrícula. El dolor lumbar es poco frecuente al inicio, pero puede aumentar su presencia a lo largo del curso de la enfermedad, especialmente en los adolescentes¹. En caso de aparición de este dolor lumbar, se recomienda su evaluación mediante las maniobras



Figura 3. La maniobra de Shober se realiza marcando la unión lumbosacra, 10 cm por encima y 5 cm por debajo de la misma. Se pide al paciente que realice una flexión anterior máxima sin doblar las rodillas. Se considera que la movilidad lumbar está afectada si la distancia entre las marcas no aumenta 5 cm o más.

sacroilíacas y la realización del test de Schober (Fig. 3), si bien se aconseja confirmar la afectación sacroilíaca mediante una resonancia magnética.

La entesitis es la característica más típica de las ERA y suele estar presente en el debut de la enfermedad hasta en el 80% de los pacientes. Las entesis son los puntos de inserción de los tendones, las fascias, los ligamentos o las cápsulas en el hueso. Las entesis afectadas con más frecuencia son las inserciones de la fascia plantar, la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo, las inserciones de la tuberosidad tibial y las patelares inferiores. Menos frecuentemente también pueden resultar afectados el trocánter mayor, las crestas ilíacas, la sínfisis púbica y las uniones condrocostales⁸. La entesitis puede ser el síntoma más discapacitante en los niños que padecen esta enfermedad.

Los reactantes de fase aguda suelen estar levemente elevados, con un recuento leucocitario normal. Una elevación de la VSG por encima de 100 mm/h sugiere la presencia de una enfermedad inflamatoria intestinal oculta.

La ERA puede seguir un curso muy variable, con episodios limitados en el tiempo, o bien un curso recurrente, con episodios de mayor duración, seguidos de periodos de remisión.

Puede cursar con uveítis anterior, pero, a diferencia de la uveítis típica de otras categorías, es sintomática y provoca ojo rojo, dolor y fotofobia. Puede presentar recurrencias, pero en general no causa daños a largo plazo. Ocasionalmente es el síntoma de debut, que precede a los síntomas articulares¹.

Artritis psoriásica

La psoriasis cutánea afecta aproximadamente al 1-2% de la población general, y el 30% de los pacientes presentan las primeras manifestaciones en la edad pediátrica⁵³. La psoriasis cutánea afecta al 0,5-1% de los niños aproximadamente y, de estos, el 1-7% desarrollan artritis psoriásica^{54,55}. La AIJ psoriásica representa el 7% del total de las AIJ.

La edad de inicio de la AIJ psoriásica es en torno a los ocho años, aunque hay dos picos de incidencia, uno en la infancia (menores de cinco años) y otro en la adolescencia. Predomina el sexo femenino (67%) sobre el masculino⁵⁶.

Para poder introducir a un paciente dentro de esta categoría clínica, según los criterios de la ILAR, debe tratarse de un paciente menor de 16 años con artritis de más de seis semanas de duración y han de coexistir la artritis y la psoriasis, o la artritis y al menos dos de las siguientes características clínicas: dactilitis, onicólisis o piqueteado ungueal (*pitting*) y/o psoriasis en un familiar de primer grado. Son criterios de exclusión de esta categoría los siguientes: ser un varón HLA-B27 positivo que empieza después de los seis años de edad; presentar historia personal o familiar en un pariente de primer grado de espondilitis anquilopoyética, ARE, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda; tener un FR positivo en al menos dos ocasiones, y pertenecer al subtipo de AIJ sistémica¹.

La AIJ psoriásica es una entidad heterogénea y la clasificación de los pacientes en esta categoría resulta compleja. Antes de la aceptación de los criterios de la ILAR para la AIJ se habían empleado los criterios de Vancouver, que también permitían diagnosticar al paciente incluso en ausencia de psoriasis⁵⁷. Con estos criterios podía diagnosticarse a los pacientes de artritis psoriásica juvenil definida o probable. En la definida, los pacientes tenían artritis y psoriasis típica o artritis y al menos tres de los cuatro criterios menores: dactilitis, piqueteado ungueal, *rash* tipo psoriasis o historia familiar de psoriasis en familiares de primer o segundo grado. La probable se definía por la presencia de artritis y dos de los criterios menores⁵⁸. Los criterios de clasificación de la ILAR son más restrictivos, pues excluyen a los pacientes con FR positivo y también a los que presentan características relacionadas con la presencia del HLA-B27, aproximadamente el 50% de los pacientes que cumplen los criterios de Vancouver. Mediante los criterios de la ILAR, se descarta a los pacientes con una expresividad similar a la artritis psoriásica del adulto,

que podría considerarse como parte del espectro de las espondiloartritis, y se obtiene un grupo clínico más homogéneo, aunque algunos autores sugieren que con esta clasificación no se enmarca adecuadamente la población con artritis psoriásica juvenil⁵⁹. Una dificultad adicional en el diagnóstico de los pacientes con AIJ psoriásica es la amplia y en ocasiones sutil expresividad clínica de la psoriasis cutánea en los niños.

Clínicamente la AIJ psoriásica es muy heterogénea. En un estudio que analizaba las distintas formas clínicas en estos pacientes (n = 22) se observaron distintos patrones de afectación articular: el 55% presentaron una forma oligoarticular; el 46%, una forma poliarticular con FR negativo; el 14%, manifestaciones de tipo ARE; y solo el 3%, una forma poliarticular con FR positivo⁵⁶. Cabe destacar que en este estudio se incluyeron pacientes que cumplían criterios tanto de la ILAR como de Vancouver. Mediante los criterios de Vancouver podían identificarse dos poblaciones fenotípicamente diferenciadas: una similar a la AIJ-ARE, con una expresividad clínica similar a la de la artritis psoriásica del adulto, de tipo espondiloartritis, y de debut más tardío; y otra clínicamente similar a la oligoartritis con ANA positivos, de inicio temprano^{60,61}. Algunos autores se cuestionan que una misma entidad comprenda dos fenotipos clínicos tan diferenciados⁶², y sugieren que en los pacientes de inicio temprano la coexistencia con la psoriasis cutánea es circunstancial y no determina su expresividad clínica, siendo pacientes que, pese a algunas peculiaridades clínicas, estarían más próximos al subgrupo de AIJ oligoarticular⁶². Estos pacientes en los que la AIJ psoriásica empieza antes de los cinco años de edad son más frecuentemente del sexo femenino, con ANA positivos, presentan más dactilitis y tienen menos frecuencia de manifestaciones axiales y de psoriasis⁶¹. La forma clínica de la artritis mutilante, que se da en la artritis psoriásica del adulto, es muy rara en los niños.

En general, la AIJ psoriásica se manifiesta inicialmente como una oligoartritis, incluso una monoartritis. De entre ellos, el 50% evolucionarán a formas poliarticulares⁶³. Alrededor del 20% empiezan con una forma poliarticular. Habitualmente están afectadas las extremidades inferiores, y son la rodilla (60-87%) y el tobillo (51-71%) las articulaciones que más frecuentemente presentan sinovitis⁶⁴. También se observa sinovitis en los tobillos y afectación de los carpos y de las articulaciones pequeñas de las manos con más frecuencia en la AIJ psoriásica que en otras formas de AIJ oligoarticulares, lo cual puede ayudar a diferenciarlas⁶⁵. La distribución de la artritis es

asimétrica. La articulación interfalángica distal está afectada en aproximadamente el 15% de los casos⁶⁵, y en la mayoría de ellos coincide con la presencia de onicopatía psoriásica⁶⁶. La afectación de la articulación temporomandibular es poco frecuente y se produce en pacientes con formas poliarticulares⁵⁶. Se han descrito alteraciones en la cadera en el 5-23% de los pacientes en las series más recientes^{64,65}. El dolor lumbar inflamatorio y la sacroileítis son características asociadas al HLA-B27; no son frecuentes como manifestación clínica en la AIJ psoriásica si se emplean los criterios de clasificación de la ILAR⁶⁴.

La dactilitis se produce porque la inflamación se extiende más allá de la articulación, frecuentemente con la asociación de tenosinovitis, artritis e incluso periostitis en un mismo dedo. Los dedos con dactilitis se llaman «dedos en salchicha» por su aspecto globalmente engrosado y enrojecido por la inflamación. Puede producirse tanto en los dedos de las manos como en los de los pies. Es una característica clínica típica de la AIJ psoriásica, pero no es exclusiva de este subgrupo. Se detecta en aproximadamente el 42% de estos pacientes. La entesitis es una característica de otro subgrupo de AIJ, pero puede producirse también en la AIJ psoriásica, sobre todo en pacientes que empiezan en una edad cercana a la adolescencia⁶⁴.

Las manifestaciones extraarticulares en la AIJ psoriásica son muy frecuentes. El 10-20% de los pacientes presentarán uveítis a lo largo de la evolución⁶⁴. El riesgo de presentar uveítis se incrementa en los pacientes que son ANA positivos y en los que han tenido un inicio más temprano de la enfermedad. La forma de presentación de la uveítis es generalmente crónica anterior, aunque puede presentarse como una uveítis aguda en niños de mayor edad y asociada al HLA-B27⁶⁷. Entre el 39 y el 60% de los pacientes presentan psoriasis cutánea confirmada por un dermatólogo^{58,64}. Las formas clínicas de la psoriasis cutánea en estos niños son similares a las que se observan en el global de los niños con psoriasis. La psoriasis en placas es la forma más frecuente de presentación en los niños, pero muchos de ellos presentan formas leves, atípicas y transitorias, más difíciles de diagnosticar⁵⁴. La afectación ungueal se observa en más del 50% de los pacientes con AIJ psoriásica. El piqueteado se detecta en el 23% de los pacientes⁶⁴. En el 23-58% de los pacientes la artritis precede a la aparición de la psoriasis⁶¹. Las complicaciones en otros órganos internos son infrecuentes en estos pacientes.

En cuanto a los datos de laboratorio, la elevación leve o moderada de los reactantes de fase aguda VSG

y PCR es frecuente, aunque no constante, independientemente del tipo de expresividad clínica de los pacientes⁶⁰. El 32-50% de los pacientes son ANA positivos⁶³. El FR clásicamente es negativo en estos pacientes y, en la actualidad, con los criterios de la ILAR, su presencia sería un criterio de exclusión de esta categoría.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con AIJ psoriásica no es del todo bien conocido. En un estudio que evaluaba la evolución a largo plazo (media de años de evolución: 14.9) de los pacientes con AIJ psoriásica (n = 68) se observó que el 55% estaban en remisión clínica sin tratamiento, el 65% cumplían criterios de enfermedad inactiva y, pasados 23 años desde el inicio de la enfermedad, el 33% precisaban un tratamiento inmunosupresor con fármacos modificadores de enfermedad y/o antifactor de necrosis tumoral⁶². Funcionalmente, los pacientes con AIJ psoriásica presentaban peores evaluaciones a largo plazo que los pacientes de los grupos oligoarticular y poliarticular. Además, el 7% habían desarrollado erosiones radiológicas⁶². En otro estudio con menor tiempo de evolución (n = 139), el 60% estaban en remisión clínica con medicación en el último seguimiento y los que habían presentado los primeros síntomas antes de los seis años de edad tardaban más en alcanzar la remisión clínica⁶⁰. Aunque algunos estudios han relacionado la psoriasis con la obesidad, la psoriasis de inicio en la infancia no se relacionaría con un mayor riesgo cardiovascular ni tampoco con otros trastornos metabólicos⁶⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6.ª ed. Filadelfia, PA: Elsevier/Saunders; 2011.
- Gámir ML. ¿Es útil la clasificación actual de la artritis crónica juvenil? *Rev Esp Reumatol*. 1996;23:113-5.
- Ramsey SE, Bolaria RK, Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1283-6.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998;25(10):119-204.
- Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(4):1069-72.
- Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol*. 2002;28(12):2731-6.
- Gámir ML, Román A. ¿Qué entendemos hoy por artritis idiopática juvenil? Concepto y afecciones que incluye. En: *Artritis idiopática juvenil*. 1.ª ed. 2011. p. 19-34.
- EULAR on-line course in Paediatric Rheumatology 2014. Juvenile Idiopathic Arthritis - Pathogenesis and clinical aspects. Module 2.
- Manuel SER de las enfermedades reumáticas. *Artritis idiopática juvenil*. 5.ª ed. Madrid: Panamericana; 2008. p. 199-207.
- 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.
- Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Schroeder ML, Cabral DA. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2708-15.
- Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2392-401.
- Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol*. 2014;6:379-93.
- Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1974-84.
- Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol*. 1996;23(11):1975-80.
- Modesto C, Antón J, Rodríguez B, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):472-9.
- Avcin T, Cimaz R, Falcini F, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(7):608-11.
- 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(4):825-8.
- Ferucci ED, Majka DS, Parrish LA, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):239-46.
- Forre O, Dobloug JH, Høyeraal HM, Thorsby E. HLA antigens in juvenile arthritis. Genetic basis for the different subtypes. *Arthritis Rheum*. 1983;26(1):35-8.
- Berglin E, Padyukov L, Sundin U. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):R303-8.
- Gorman JD, Criswell LA. The shared epitope and severity of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28(1):59-78.
- Berglin E, Johansson T, Sundin U, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):453-8.
- Zerin JM, Sullivan DB, Martel W. Distal interphalangeal joint abnormalities in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18(6):889-92.
- Rostom S, Amine B, Bensabbah R, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Hip involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(6):791-4.
- Elhai M, Wipff J, Bazeli R, et al. Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(2):267-75.
- Ansell BM. Juvenile chronic arthritis with persistently positive tests for rheumatoid factor (sero-positive juvenile rheumatoid arthritis). *Ann Pediatr (Paris)*. 1983;30(8):545-50.
- Paul A, Estanqueiro P, Salgado M. [Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for idiopathic juvenile arthritis]. *Acta Reumatol Port*. 2011;36(1):83-4.
- Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):647-57.
- Habib HM, Mosaad YM, Youssef HM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Immunol Invest*. 2008;37(8):849-57.
- Omar A, Abo-Elyoun I, Hussein H, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in juvenile idiopathic arthritis (JIA): correlations with disease activity and severity of joint damage (a multicenter trial). *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):38-43.
- Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1989-99.
- Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2138-49.
- 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.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1437-9.
- 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.

37. Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, et al. Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3249-58.
38. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):826-32.
39. Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, et al. Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1805-10.
40. Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, et al. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1497-504.
41. Oen K, Reed M, Malleson PN, et al. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(4):832-40.
42. Rostom S, Amine B, Bensabbah R, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Hip involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(6):791-4.
43. Silva VB, Faquin G, Nicácio A, et al. Association between the ultrasonographic and clinical findings in the hips of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(4):322-7.
44. Twilt M, Schulten AJ, Verschure F, Wisse L, Prahl-Andersen B, van Suijlekom-Smit LW. Long-term followup of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(4):546-52.
45. Elhai M, Wipff J, Bazeli R, et al. Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(2):267-75.
46. Hensinger RN, DeVito PD, Ragsdale CG. Changes in the cervical spine in juvenile rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68(2):189-98.
47. Ostrov B. What is the significance of dry synovitis? *Pediatric Rheumatology Online Journal.* 2004;2:114-8.
48. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):647-57.
49. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al. Early predictors of longterm outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis: subset-specific correlations. *J Rheumatol.* 2003;30(3):585-93.
50. Ringold S, Seidel KD, Koepsell TD, Wallace CA. Inactive disease in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: current patterns and associations. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):972-7.
51. Albers HM, Brinkman DM, Kamphuis SS, et al. Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):204-12.
52. Petty RE, Malleson P. Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33(5):1079-96.
53. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica.* 1974;148(1):1-18.
54. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):555-62.
55. Biondi Oriente C, Scarpa R, Oriente P. Prevalence and clinical features of juvenile psoriatic arthritis in 425 psoriatic patients. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;186:109-10.
56. 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.
57. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum.* 1989;32(8):1007-13.
58. 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(1):51-8.
59. 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(11):3564-72.
60. Stoll ML, Nigrovic PA. Subpopulations within juvenile psoriatic arthritis: a review of the literature. *Clin Dev Immunol.* 2006;13(2-4):377-80.
61. Martini A. What is juvenile psoriatic arthritis? Comment on the article by Stoll et al. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1368.
62. Robertson DM, Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Juvenile psoriatic arthritis: followup and evaluation of diagnostic criteria. *J Rheumatol.* 1996;23(1):166-70.
63. 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.
64. 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(7):1531-5.
65. Scarpa R, Soscia E, Peluso R, et al. Nail and distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1315-9.
66. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(1):67-70.
67. Mahé E, Maccari F, Beauchet A, et al. Childhood-onset psoriasis: association with future cardiovascular and metabolic comorbidities. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):889-95.