

Espondiloartritis en la infancia: formas de presentación, diagnóstico y tratamiento

Silvia Rodríguez Rubio y María Luz Gámir Gámir

Unidad de Reumatología Infantil. Servicio de Reumatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Introducción

La espondiloartropatía de inicio juvenil comprende un grupo de enfermedades asociadas al antígeno HLA-B27, de inicio en niños menores de 16 años, y que se distinguen por la presencia de artritis y entesitis, típicamente de predominio en los miembros inferiores con una distribución asimétrica. Asimismo, se caracterizan por una afección tardía o ausente del esqueleto axial y sacroilíacas. Además, algunas de estas formas clínicas se acompañan de manifestaciones extraarticulares (uveítis, psoriasis, síntomas digestivos...) que ayudarán a su clasificación¹.

La incidencia estimada de la espondiloartropatía juvenil varía entre 1,44 y 2,1 casos por cada 100.000 niños/año, según los diferentes estudios^{2,3}.

La similitud en cuanto a las manifestaciones clínicas y predisposición genética indica que las diferentes espondiloartropatías poseen un mecanismo patogénico común. Aunque éste se desconoce con exactitud, parecen involucrados varios factores⁴:

– *Factores genéticos.* La espondiloartropatía de inicio juvenil se asocia de forma muy intensa a la presencia del HLA-B27 (entre un 60 y un 90% de los niños son portadores de este alelo), especialmente al subtipo HLA-B27*05. Otros genes diferentes del HLA-B27 aparecen ligados a ella, pero no de forma constante: HLA-DRB1*08 y HLA-DBP1*0301.

– *Agentes infecciosos.* Junto con los factores genéticos, la espondiloartropatía juvenil se ha relacionado con infecciones bacterianas. La búsqueda de los gérmenes causales no sólo se ha limitado a la determinación de anticuerpos, sino que se ha intentado identificar el ADN bacteriano de los gérmenes más probablemente involucrados en el líquido sinovial de estos pacientes⁵. La persistencia de secuencias de ADN en estos líquidos sinoviales indica un déficit de los mecanismos de eliminación de los gérmenes. Por otra parte, en niños

afectados de espondiloartropatía de inicio juvenil, se encuentran alteraciones inflamatorias intestinales inespecíficas en más de un 80% de los casos, las cuales llevarían a una mayor permeabilidad de la pared intestinal en estos pacientes.

– *Citocinas proinflamatorias.* Además del posible papel de los agentes infecciosos, hay que señalar el aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias en el tejido sinovial de pacientes con espondiloartropatía juvenil. Se ha visto que existe una gran expresión de ARNm de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, así como un aumento menor de TNFβ⁶. El aumento de producción de estas citocinas se asocia a un incremento en la expresión de sus receptores p55 y p75⁷.

Criterios de clasificación

Actualmente se utilizan dos grupos de criterios para clasificar la espondiloartropatía de inicio juvenil. Ambos persiguen alcanzar una sensibilidad y una especificidad suficientes para evitar errores de inclusión de los pacientes en otros subgrupos de artritis de la infancia. Estos dos grupos de criterios han sido propuestos por la ILAR (International League of Associations for Rheumatology) y por el ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group)⁸.

Los criterios de ILAR fueron diseñados para la población infantil y se encuentran englobados dentro de la clasificación general de la artritis idiopática juvenil (AIJ) (tabla 1)⁹.

Los criterios del ESSG fueron desarrollados para la población adulta y posteriormente validados en niños^{10,11} (tabla 2).

Estos criterios, ILAR y ESSG, no son superponibles, y tienen un bajo grado de concordancia¹².

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones articulares

La artritis y la entesitis son los síntomas guía en la espondiloartropatía de inicio juvenil. Ambas pueden afectar a las articulaciones periféricas o al esqueleto axial y

Correspondencia: Dra. S. Rodríguez Rubio.
Servicio de Reumatología. Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: silviarodriguezrubio@telefonica.net

TABLA 1. Categorías clínicas incluidas en la clasificación de la artritis idiopática juvenil (Edmonton, 2001)⁹

<i>Sistémica</i>	<i>Artritis psoriásica</i>
<i>Oligoartritis</i> Persistente Extendida	Definición: artritis y psoriasis o artritis y al menos 2 de los siguientes: Dactilitis Lesiones ungueales (píqueteado u onicólisis) Historia de psoriasis en un familiar de primer grado
<i>Poliartritis con factor reumatoide (FR) negativo</i>	Exclusiones Artritis en varón de más de 6 años, HLA-B27 Historia familiar en primer grado de enfermedad asociada a HLA-B27 FR positivo Presencia de artritis sistémica
<i>Poliartritis con FR positivo</i>	Descriptores Edad de inicio de la artritis y de la psoriasis Patrón de la artritis después de 6 meses de inicio de la enfermedad y en la última visita Sólo grandes articulaciones Sólo pequeñas articulaciones Predominio en extremidades. Predominio en extremidades superiores. Predominio en extremidades inferiores. Sin predominio en extremidades superiores o inferiores
<i>Artritis relacionada con entesitis</i> Definición: artritis y entesitis o artritis o entesitis con al menos 2 de los siguientes: Presencia o historia de dolor sacroilíaco y/o dolor raquídeo inflamatorio HLA-B27 positivo Comienzo de la artritis en un varón de más de 6 años de edad Uveítis anterior aguda (sintomática) Historia familiar en primer grado de enfermedad asociada a HLA-B27	Afección raquídea Afección sacroilíaca Afección de la articulación glenohumeral Afección de cadera Afección estenoclavicular Artritis simétrica Curso de la enfermedad Oligoartritis Poliartritis Presencia de anticuerpos antinucleares Uveítis anterior (especificar). Uveítis anterior crónica. Uveítis anterior aguda (sintomática) Descriptores HLA
Exclusiones FR positivo Psoriasis confirmada en familiar de primer grado Presentar artritis sistémica	<i>Artritis indiferenciada</i>
Descriptores* Edad de comienzo de la artritis o entesitis Patrón de la artritis a los 6 meses y en la última visita Sólo en articulaciones grandes Sólo en articulaciones pequeñas Predominio en extremidades. Predominio en extremidades superiores. Predominio en extremidades inferiores. Sin predominio en extremidades superiores o inferiores Afección raquídea Afección sacroilíaca Afección glenohumeral Afección de caderas Artritis simétrica Curso de la enfermedad Oligoartritis Poliartritis Enfermedad inflamatoria intestinal	

*Son características que pueden tener su importancia en el futuro para definir la enfermedad y que merecen una posterior evaluación. No hay que entenderlos como criterios, sino meramente como áreas que hay que observarlas y evaluarlas por sí pueden conducir a la identificación de grupos más homogéneos.

no siempre su intensidad y duración se correlacionan durante la evolución de la enfermedad.

Artritis periférica: es la manifestación clínica más frecuente. La forma de inicio más habitual es una oligoartritis asimétrica que afecta a rodillas, tobillos o tarso (la presencia de tarsitis es muy característica). Suele ser de intensidad moderada y el curso natural es muy variable. Se suele controlar con un tratamiento precoz adecuado, consiguiendo remisiones prolongadas, aunque en ocasiones puede evolucionar hacia una forma oligoarticular extendida.

Con menos frecuencia, tiene un inicio agudo con cuadro constitucional acompañante y afección poliarticular, con participación asimétrica de grandes y pequeñas articulaciones, siempre con predominio en extremidades inferiores, aunque también suele afectarse alguna articulación

TABLA 2. Criterios de clasificación del ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) para las espondiloartropatías

Raquialgia inflamatoria o sinovitis (asimétrica o predominante en miembros inferiores) y al menos uno de los siguientes criterios:

Historia familiar positiva
Psoriasis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Uretritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes previo al inicio de la artritis
Dolor alternante de nalgas (derecha e izquierda)
Entesopatía
Sacroileítis

No tiene exclusiones.
Sensibilidad, 87%; especificidad, 87%.

de extremidades superiores (hombro, mano y codo). No es infrecuente que en esta forma de presentación aparezca dolor de cadera o dolor cervical desde el inicio de los síntomas. Suele presentar un curso persistente con mayor riesgo de afección raquídea y peor pronóstico.

Entesitis periférica: como la artritis, la entesitis periférica se da predominantemente en extremidades inferiores, sobre todo en el pie. Puede afectarse una sola entesis, aunque frecuentemente cursa en forma de polientesitis; los sitios más frecuentemente afectados son: tarso, calcáneo, fascia plantar, tendones de Aquiles y tibial posterior; así como en las entesitis pelvianas: trocántérea, isquiática y cresta ilíaca (menos frecuentes estas últimas).

La entesitis se asocia con frecuencia a tenosinovitis, bursitis y dactilitis, especialmente en el pie. La historia natural de la entesitis es tan variable como la artritis, y puede presentar un curso autolimitado, agudo, más prolongado que los episodios de artritis (6-12 meses). Otros niños tienen episodios recurrentes de entesitis seguidos de períodos de remisión total o parcial. En algunos se desarrolla una entesitis persistente y grave, que afecta a múltiples puntos a la vez, de forma especial en los pies. Esta entesitis persistente se asocia a edema óseo, hipercrecimiento del hueso, proliferación osteocartilaginosa, entesofitosis, creación de puentes óseos y anquilosis.

Afección axial: menos de un 15% de los niños con espondiloartropatía juvenil presentan afección del esqueleto axial durante el primer año de enfermedad. Entre ellos se encuentra un subgrupo de pacientes con HLA-B27 positivo (90%), con poliartritis-polientesitis, tarsitis anquilosante y cambios radiológicos de sacroileítis. A esta forma evolutiva, Burgos-Vargas et al¹³ han denominado «espondilitis anquilosante juvenil genuina». El dolor cervical es más frecuente en el niño, mientras que el dolor inflamatorio y la rigidez de columna lumbar y afección de sacroilíacas es más frecuente en la adolescencia.

Manifestaciones extraarticulares

Al igual que en el adulto, pueden desarrollar una uveítis anterior aguda, con los signos y síntomas característicos de erojecimiento conjuntival («ojo rojo»), dolor y fotofobia. Es más frecuente en los niños con afección periférica y en la adolescencia.

En cuanto a otras manifestaciones extraarticulares, como las pulmonares o cardíacas relacionadas con la espondilitis anquilosante (EA) del adulto, son menos frecuentes en la infancia, aunque hay estudios realizados mediante eco-Doppler que demuestran que hay una mayor prevalencia de miocardiopatía y de insuficiencia aórtica en niños afectados de espondilitis anquilosante juvenil^{14,15}.

Formas clínicas de presentación

La espondiloartropatía de inicio juvenil se presenta de forma indiferenciada (artritis aislada, entesitis aislada, artritis relacionada con entesitis, el antiguo síndrome SEA¹⁶) o bien de forma diferenciada^{17,18} (espondilitis anquilosante juvenil, tarsitis anquilosante, espondiloartritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y artritis psoriásica). Inicialmente, predomina la forma indiferenciada.

Artritis aislada: suele tratarse de artritis monoarticular u oligoarticular; afecta predominantemente a miembros inferiores y con distribución asimétrica. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son el pie y la rodilla.

Entesitis aislada: puede haber entesitis en un único punto de forma aislada o en múltiples localizaciones en extremidades inferiores; las más frecuentes son la inserción de la fascia plantar y la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo.

Síndrome SEA: la artritis y la entesitis se dan al mismo tiempo. Las localizaciones más frecuentes son las mismas que aparecen en el caso de entesitis aislada. En el seguimiento a medio y largo plazo de estos pacientes se ha visto que quienes tienen HLA-B27 positivo, artritis y entesitis persistente desarrollan una EA juvenil entre 5 y 10 años después del diagnóstico, es decir que el síndrome SEA o la artritis relacionada con entesitis son una forma de espondiloartropatía juvenil indiferenciada que precede al desarrollo de una forma diferenciada (una EA juvenil en muchos casos).

Artritis relacionada con entesitis: según la clasificación ILAR (Edmonton, 2001), pendiente de validación internacional y ver evolución a medio y largo plazo.

Espondilitis anquilosante juvenil: es una forma definida de la espondiloartropatía de inicio juvenil que afecta a menores de 16 años, caracterizada por inflamación de las articulaciones del esqueleto axial (vertebral y sacroilíacas), con rigidez axial acompañante. En muchas ocasiones va precedida de síntomas y signos aislados de entesitis y artritis. El diagnóstico se realiza de acuerdo con los criterios elaborados para la EA del adulto. Con frecuencia se acompaña de artritis periférica, entre un 5 y un 10% de los pacientes con enfermedad activa presentan síntomas sistémicos; un 20%, uveítis aguda, y hasta el 80%, alteraciones inflamatorias intestinales inespecíficas.

Tarsitis anquilosante: con esta denominación se hace referencia a un conjunto de cambios clínicos y radiológicos que se producen en el pie y que incluyen sinovitis, entesitis y tendosinovitis como síntomas de inflamación, y periostitis, entesofitosis y anquilosis como sig-

nos de proliferación ósea; en las formas graves y evolucionadas, puede llegar a la fusión entre los huesos del tarso. Cursa con dolor y tumefacción alrededor de los maléolos, tendón de Aquiles, tobillo y tarso y, con frecuencia, de las metatarsofalángicas. Puede acompañarse de otras manifestaciones axiales o periféricas, pero puede aparecer como una lesión aislada.

Hallazgos radiológicos

En las articulaciones periféricas, las alteraciones radiológicas traducen el patrón de lesión inespecífico de cualquier proceso inflamatorio articular en la infancia: aceleración en la osificación de los núcleos epifisarios con aumento del tamaño de las epífisis, secundario a la hiperemia local, y su cierre precoz. Como lesiones características se puede ver imágenes de aposición perióstica o periostitis en las falanges y metatarsianos o calcificaciones en las zonas de entesitis y formación de entesofitos. No se suele ver erosiones.

Un hecho característico de la infancia es que la suma de artritis y entesitis con actividad mantenida en el pie hace que éste se estructure en cavo.

La sacroileítis radiológica puede resultar difícil de interpretar, ya que en el niño la interlínea articular es más amplia e irregular que en el adulto por cartílago hialino sin calcificar, que da una falsa imagen de sacroileítis en la radiografía simple. En estos casos, el signo guía más orientador de afección sacroilíaca es la presencia de esclerosis subcondral especialmente cuando es unilateral. La tomografía computarizada y la resonancia magnética son de extraordinaria utilidad en el diagnóstico del proceso inflamatorio en estos casos.

En la tarsitis anquilosante, se establecen puentes óseos entre los huesos del tarso.

La presencia de sindesmofitos en la columna lumbar y dorsal es excepcional en la infancia; sin embargo, la fusión de interapofisarias posteriores en la columna cervical y la presencia de discitis es más frecuente. La anquilosis ósea es más frecuente en niños que en adultos.

Tratamiento

El objetivo terapéutico «ideal» en la artritis relacionada con entesitis es la remisión permanente y sin secuelas de la enfermedad. El objetivo terapéutico «deseable» es alcanzar un bajo grado de actividad (mejoría), definido¹⁹ por el ACR-pediátrico 30,50,70.

El esquema terapéutico general combina fármacos con terapia física y ocupacional, soporte nutricional, apoyo psicosocial y educativo a los pacientes y sus familias y, en algunas ocasiones, cirugía.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) forman parte del esquema terapéutico en la fase inicial y du-

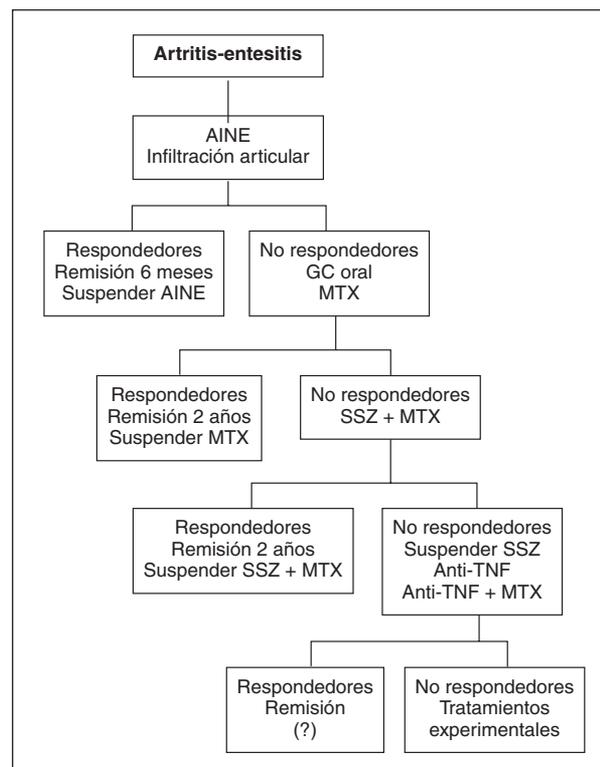


Figura 1. Propuesta de algoritmo terapéutico. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; GC: glucocorticoides; MTX: metotrexato; SSZ: sulfasalazina; TNF: factor de necrosis tumoral.

rante los períodos de reagudización de la enfermedad. La elección del AINE se hará en función de la edad, forma clínica, grado de actividad articular y/o sistémica, potencial de toxicidad y pauta de dosificación. En el niño pequeño se prefiere el ibuprofeno en solución, mientras que en el niño mayor, el naproxeno es el más utilizado.

Las infiltraciones locales con glucocorticoides²⁰ son una opción terapéutica segura y eficaz. Están indicadas en las afecciones monoarticular u oligoarticular, en tenosinovitis, bursitis y entesitis, y son más efectivas cuanto menor sea el tiempo de evolución. La edad de los niños no supone una contraindicación para realizarlas, y el glucocorticoide utilizado es el hexacetónido de triamcinolona.

Glucocorticoides sistémicos: el efecto antiinflamatorio de dosis bajas de glucocorticoides puede sumarse a la acción de los AINE y conseguir un control adecuado en algunos casos.

Entre los fármacos modificadores de la enfermedad es de elección el metotrexato, seguido de la sulfasalazina²¹. El metotrexato se utiliza actualmente de forma precoz en toda artritis activa, independientemente de la edad y de la forma de comienzo. En casos resistentes, se puede asociar sulfasalazina. El metotrexato, útil para el com-

ponente articular, no se ha demostrado que lo sea para el axial.

Las últimas guías focalizan el tratamiento en los fármacos anti-TNF (infliximab y etanercept)²². El único con indicación aprobada en niños entre 4 y 17 años es el etanercept²³. Los demás fármacos biológicos se utilizan actualmente, llegado el caso, con el régimen de medicación compasiva en casos resistentes a etanercept.

En la figura 1 se muestra nuestra propuesta de tratamiento.

Bibliografía

- Modesto Caballero C, Arnal Guimera C. Espondiloartropatía juvenil. En: SER editores. Monografías SER: Espondiloartritis. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 311-22.
- Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM, for the Canadian Pediatric Rheumatology Association. The incidence of pediatric rheumatic diseases results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol.* 1996;23:1981-7.
- Denardo BA, Tucker LB, Miller LC, Szer IS, Schaller JG. Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. *J Rheumatol.* 1994;21:1553-61.
- Laxer RM. Juvenile spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:374-9.
- Pacheco-Tena C, Alvarado De La Barrera C, López-Vidal Y, Vázquez Mellado H, Richaud-Patin Y, Amieva RI, et al. Bacterial DNA in synovial fluid cells of patients with juvenile onset spondyloarthropathies. *Rheumatology.* 2001;40:920-7.
- Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor α , tumor necrosis factor β , and their receptors in synovial of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1703-10.
- Rooney M, Varsani H, Martin K, Lombard P, Dayer JM, Woo P. Tumor necrosis factor α and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology.* 2000;39:432-8.
- Gensler L, Davis JC Jr. Recognition and treatment of juvenile-onset spondyloarthrits. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:507-11.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldemberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-2.
- Dougados M, Van Der Liden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Colin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:1218-27.
- Prieur AM, Lustrat V, Dougados M, Amor B. Criteria for classification of spondyloarthropathy in children. *Arch Fr Pediatr.* 1993;50:379-85.
- Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol.* 2001;28:2731-6.
- Burgos-Vargas R, Vázquez Mellado J, Cassis N, Duarte C, Casarin J, Cifuentes M, et al. Genuine ankylosing spondylitis in children: a case control study of patients with early definitive disease according to adult onset criteria. *J Rheumatol.* 1996;23:2140-7.
- Jimenez-Balderas GJ, García-Rubio D, Pérez-Hinojosa S, Arellano J, Yáñez P, Sánchez ML, et al. Two dimensional echo doppler findings in juvenile and adult onset ankylosing spondylitis with long-term disease. *Angiology.* 2001;52:543-7.
- Huppertz H, Voight I, Muller-Scholden J, Sandhage K. Cardiac manifestations in patients with HLA-B27 associated juvenile arthritis. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:141-7.
- Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1041-8.
- Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin N Am.* 2002;28:531-60.
- Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol.* 2002;29:869-74.
- Albornoz MA, editor. ACR formally adopts improvement criteria for juvenile arthritis. *ACR News.* 2002;21(7):3.
- Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child.* 2003;88(3): 192-6.
- Burgos-Vargas R, Vázquez Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernández Garduno A, Goicoechea-Robles MB. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:941-2.
- Tse Sh ML, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-Tumor necrosis factor α blockade in the treatment of juvenile spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2103-18.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;342:763-9.