

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR

J de Inocencio Arocena⁽¹⁾, R Casado Picón⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

⁽²⁾CS Santa Ponsa. Palma de Mallorca. Islas Baleares

de Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil poliarticular.
Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:21-6

CONCEPTO

La forma poliarticular de la artritis idiopática juvenil¹ (AIJ; ver definición y criterios de clasificación en el capítulo “Artritis idiopática juvenil. Introducción. Criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas”²) se caracteriza por afectar a cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad. La presencia de factor reumatoide (FR) IgM durante estos primeros seis meses en al menos dos determinaciones separadas tres meses entre sí distingue a la AIJ poliarticular FR(+) de la AIJ poliarticular FR(-).

Esta distinción es importante, ya que la AIJ poliarticular FR(+) corresponde a una artritis reumatoide de inicio en la edad pediátrica, presentando la misma distribución articular, curso evolutivo y tendencia a producir erosiones que en el adulto.

AIJ POLIARTICULAR FR NEGATIVO

Es el subtipo más frecuente de AIJ poliarticular, representando alrededor del 25% de todas las formas clínicas de AIJ. De acuerdo a los criterios de clasificación ILAR¹ se excluyen de

esta categoría a 1) enfermos con psoriasis o historia de psoriasis en familiares de primer grado, 2) pacientes diagnosticados de AIJ sistémica; 3) varones HLA-B27 + que comienzan con la enfermedad después de los seis años de edad; 4) pacientes cuya enfermedad forme parte del espectro de las artritis relacionadas con entesitis, esto es, pacientes con antecedentes personales o familiares en un familiar de primer grado de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda, y 5) a los pacientes con FR positivo en al menos dos determinaciones separadas tres meses.

Esta forma clínica engloba tres subgrupos de diferentes características³:

- Poliartritis asimétrica en niñas de 2-4 años de edad, con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, y alto riesgo de desarrollar uveítis anterior crónica. Se asocia al HLA-DRB1*0801.
- Poliartritis simétrica que afecta a pequeñas y grandes articulaciones, de inicio sobre los 6-12 años, con ANA negativos, elevación de los reactantes de fase aguda y evolución variable.

- Sinovitis seca, caracterizada por una mínima tumefacción asociada a una gran rigidez articular que conduce a un rápido desarrollo de contracturas en flexión, y una mínima o nula elevación de la velocidad de sedimentación y de los demás reactantes de fase aguda.

AIJ POLIARTICULAR FR POSITIVO

Representa el 2-5% de todos los pacientes con AIJ. Característicamente comienza durante la adolescencia afectando preferentemente a mujeres. La enfermedad cursa con una poliartitis simétrica de pequeñas articulaciones de las manos y los pies, aunque también puede afectar a grandes articulaciones como rodillas o tobillos, con una gran tendencia a producir erosiones óseas precozmente; alrededor del 30% de los pacientes presentan nódulos reumatoides en las superficies de extensión de codos y antebrazos, siendo este hallazgo excepcional en las demás formas de AIJ. Esta forma clínica se asocia al HLA-DR4 como sucede en adultos con artritis reumatoide.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal diagnóstico diferencial hay que establecerlo con las artritis infecciosas. Por definición, la artritis de la AIJ debe tener una duración de al menos seis semanas, lo que habitualmente descarta las poliartitis asociadas a infecciones por parvovirus B19, rubeola, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, varicela-zóster y hepatitis B. Otras etiologías mucho menos frecuentes son las infecciones por virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana y tuberculosis. En general, estos pro-

cesos suelen cursar con sintomatología sistémica (fiebre, astenia, exantemas, organomegalias, adenopatías, etc.), además de la sintomatología articular. Otras etiologías infecciosas como las poliartitis sépticas son excepcionales fuera del periodo neonatal y de situaciones de inmunodepresión o de adicción a drogas vía parenteral.

El segundo grupo de procesos a considerar es el de las artritis reactivas y postinfecciosas, incluyendo la brucelosis, la artritis postinfección por *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* y *Chlamydia*, la fiebre reumática y la artritis postestreptocócica, el síndrome de Reiter y la enfermedad de Lyme, excepcional en nuestro medio. La artritis reactiva suele ser asimétrica y mostrar preferencia por las articulaciones de los miembros inferiores, siendo frecuente la presencia de entesitis y/o dactilitis. En otras ocasiones la artritis es migratoria, lo que la diferencia de la poliartitis persistente y aditiva característica de las artritis inflamatorias crónicas. Una anamnesis detallada resulta una ayuda inestimable para orientar el diagnóstico.

Dos especies del género *Neisseria*, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*, presentan la particularidad de producir tanto artritis séptica (generalmente oligoarticular) como reactiva. Alrededor de un 10% de los pacientes con bacteriemia por *N. gonorrhoeae*, característicamente adolescentes sexualmente activos, presentan poliartitis asociada a fiebre, exantema y tenosinovitis de muñeca y/o tobillo.

El tercer grupo de enfermedades a considerar son otras formas clínicas de AIJ y las artritis asociadas a conectivopatías y vasculitis. El diagnóstico diferencial con otras formas de AIJ, incluyendo la artritis relacionada con ente-

sitis y la artritis psoriásica^{1,2}, puede ser prácticamente imposible si los pacientes no presentan entesitis, tarsitis, dactilitis, lesiones psoriásicas cutáneas o ungueales, afectación sacroiliaca o positividad del HLA-B27. El diagnóstico correcto se establecerá durante la evolución de la enfermedad, aunque el manejo de cualquiera de ellas será muy similar. En lo referente a las conectivopatías y vasculitis sistémicas destacar el lupus eritematoso sistémico (LES) y la panarteritis nodosa. Otras conectivopatías pueden producir poliartitis incluyendo la dermatomiositis, la esclerodermia y la enfermedad mixta del tejido conectivo, aunque habitualmente presentan otros rasgos clínicos (debilidad muscular, afectación cutánea, fenómeno de Raynaud, etc.) que orientan al diagnóstico correcto.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La AIJ es un diagnóstico de exclusión, por lo que en función de la forma de presentación, tiempo de evolución, anamnesis y exploración, se descartarán otras etiologías solicitando los cultivos (frotis faríngeo, coprocultivo, urocultivo) y serologías pertinentes, Mantoux, cuantificación de inmunoglobulinas, estudio de autoinmunidad (FR, ANA, HLA-B27) y cuantificación del complemento. Asimismo, como en todas las demás formas clínicas de AIJ, se solicitará una evaluación oftalmológica para descartar la presencia de uveítis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la AIJ ha sido revisado por distintos autores demostrando un elevado grado de consenso^{4,6}. El papel atribuido ante-

riormente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como terapia inicial de pacientes con AIJ poliarticular ha quedado relegado a un segundo plano al no modificar la evolución de la enfermedad. Por ello, actualmente se usan como primer escalón terapéutico mientras se completan las exploraciones complementarias iniciales, para el tratamiento sintomático del dolor o la rigidez matutina, y como terapia puente hasta que resulta patente el beneficio clínico del tratamiento con un fármaco anti-reumático modificador de la enfermedad (FAME).

La terapia de estos pacientes se basa en la utilización precoz de FAME como el metotrexato⁷ (MTX) o la leflunomida⁸ (Tabla 1). De los dos se tiene más experiencia con el metotrexato que, además, se administra semanalmente, lo que facilita la adhesión al tratamiento. Para reducir los efectos secundarios del MTX⁹ se recomienda administrar ácido fólico, también de manera semanal, 24-48 horas después de la toma de MTX.

El mayor inconveniente de los FAME es que desde que se comienzan a administrar hasta que se aprecia una mejoría clínica transcurren un mínimo de seis semanas. En este intervalo se pueden utilizar distintas terapias puente como AINE, infiltración con corticoides de las articulaciones que más interfieran con las actividades diarias, o corticoides orales a dosis bajas ($\leq 0,2$ mg/kg/día). Estas mismas terapias se utilizan durante las reagudizaciones.

Cuando no se consigue un control adecuado de la enfermedad el siguiente escalón terapéutico lo representa la terapia biológica. Esta consiste en la utilización de fármacos dirigidos contra moléculas implicadas en la respuesta

inflamatoria, como el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) distintas interleucinas o B7, una molécula coestimuladora implicada en la activación de linfocitos T. Para el tratamiento de la AIJ poliarticular disponemos en la actualidad de varias moléculas, incluyendo cinco fármacos anti-TNF α , etanercept¹⁰, infliximab¹¹, adalimumab¹², golimumab y certolizumab pegol, de uno contra B7, abatacept¹³, y de uno contra la interleucina 6, tocilizumab¹⁴. De todos ellos solo han sido autorizados por la Agencia Europea del Medicamento para su utilización en pacientes con AIJ poliarticular etanercept (en pacientes de 2 a 17 años), adalimumab (en niños de 4 a 17 años) y abatacept (en pacientes ≥ 6 años). La dosificación y vía de administración de los mismos se representa en la **Tabla 1**.

Dados los potenciales efectos secundarios de todos estos fármacos y la limitada experiencia

existente con los biológicos se recomienda que solo sean prescritos por médicos con experiencia en reumatología pediátrica y habituados a su utilización.

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Antes de iniciar un tratamiento con FAME debe solicitarse un Mantoux, haciendo un control –como mínimo trimestral– de hemograma, bioquímica con pruebas de función hepática y orina elemental. Antes de comenzar un tratamiento biológico debe realizarse, además, un panel viral que incluya como mínimo serología de hepatitis B y C. Algunos autores también realizan serología del virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana. Los pacientes que no han tenido varicela y que no han sido vacunados contra la misma deberían vacunarse

Tabla 1. Dosificación y vía de administración de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y terapia biológica disponible para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular

Nombre	Dosificación	Vía de administración
Metotrexato	10 a 20 mg/m ² /semana (máx. 25 mg/sem)	VO o SC
Leflunomida	<ul style="list-style-type: none"> <20 kg: 100 mg/día x 1 día seguido de 10 mg VO a días alternos De ≥ 20 kg a ≤ 40 kg: 100 mg/día x 2 días seguidos de 10 mg/día >40 kg: 100 mg/día x 3 días seguidos de 20 mg/día <p>Alternativamente se puede administrar sin dosis de carga¹⁶:</p> <ul style="list-style-type: none"> <20 kg: 10 mg/48 horas De ≥ 20 kg a ≤ 40 kg: 10 mg/día >40 kg: 20 mg/día 	VO
Etanercept	0,8 mg/kg/semana (máx. 50 mg/sem)	SC
Infliximab	6 mg/kg las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas posteriormente	IV Dar asociado a MTX
Adalimumab	24 mg/m ² /15 días (máx. 40 mg/sem)	SC
	Alternativamente se puede administrar por peso:	SC
	<ul style="list-style-type: none"> <30 kg: 20 mg/15 días ≥ 30 kg: 40 mg/15 días 	
Abatacept	10 mg/kg (máx. 1 g) las semanas 0, 2 y 4, y cada 28 días posteriormente	IV

IV: vía intravenosa; MTX: metotrexato; SC: vía subcutánea; VO: vía oral.

contra el virus varicela-zóster cuatro semanas antes de empezar cualquiera de estos tratamientos³⁵, ya que una vez iniciados no deben recibir vacunas con organismos vivos atenua-

dos. Es recomendable que estos pacientes mantengan actualizado el resto del calendario vacunal incluyendo las vacunas contra organismos encapsulados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-2.
2. de Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil. Introducción. Criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:xx-xx
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369:767-78.
4. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA.* 2005;294:1671-84.
5. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:279-300.
6. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, *et al.* 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res.* 2011; 63:465-82.
7. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, *et al.* A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2191-201.
8. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, *et al.* Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2005;352:1655-66.
9. Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Drugs.* 2006;8:347-56.
10. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, *et al.* Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2000;342:763-9.
11. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3096-106.
12. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, *et al.* Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359:810-20.

13. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, *et al.* Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008;372:383-91.
14. Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, *et al.* Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012; 22:109-15.
15. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, *et al.* EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1704-12.
16. Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol.* 2010;37:1763-7.