

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL DE INICIO SISTÉMICO

I Calvo Penadés

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Calvo Penadés I. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:27-36

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJiS), descrita por primera vez por Georg Frederic Still en 1897¹, ha sido reconocida como una forma única en las artritis crónicas de la infancia en las tres clasificaciones más comúnmente aceptadas (ACR, EULAR, ILAR), tanto por sus características clínicas como epidemiológicas²⁻⁴. Su peor pronóstico a corto y largo plazo la diferencian del resto de las formas clínicas de AIJ.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La AIJiS es definida por la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) como la artritis que afecta a una o más articulaciones, que se acompaña o se precede de fiebre de al menos dos semanas de duración (siendo necesario la constatación durante al menos tres días consecutivos), junto con uno o más de los síntomas/signos siguientes:

- Exantema eritematoso, evanescente y no fijo.

- Linfadenopatías generalizadas (dos o más grupos ganglionares).
- Hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- Serositis.

Los criterios de exclusión incluyen la presencia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado; artritis que comienza después de los seis años en un varón HLA B27 positivo; el diagnóstico de una artritis relacionada con entesitis, espondilitis anquilosante, sacroileítis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, o uveítis anterior aguda, en el paciente o en un familiar de primer grado; y la presencia de factor reumatoide (IgM) en al menos dos ocasiones separadas por tres meses⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

La AIJiS representa aproximadamente un 10-20% de la totalidad de los pacientes afectos de artritis idiopática juvenil (AIJ)⁵. La prevalencia exacta de la enfermedad no se conoce. Estudios basados en población europea muestran

una incidencia anual para la AIJIS entre 0,3 y 0,8 casos por cada 100 000 niños menores de 16 años de edad^{6,7}. Afecta por igual a niños y niñas y la mayoría de los estudios indican que afecta a todas las edades. En un estudio multicéntrico reciente, los autores describen una mayor incidencia entre el año y los cinco años⁵. En ocasiones se manifiesta antes del primer año de edad. También se produce en la adolescencia y en el adulto.

PATOGENIA

Las características clínicas de la AIJIS que la distinguen de los otros subtipos de AIJ sugieren diferencias en los mecanismos etiopatogénicos, no debiendo ser definida como una enfermedad autoinmune clásica. Cada vez más la evidencia apoya que la AIJIS se podría definir como una enfermedad autoinflamatoria en la cual hay una alteración de la respuesta inmunitaria innata.

En la AIJIS se han encontrado alteraciones genéticas que pueden estar relacionados con polimorfismos en los genes que codifican las citoquinas inflamatorias, la interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y el factor de inhibición macrófágica inhibitoria. Algunos de estos polimorfismos han demostrado ser funcionalmente relevantes y se asocian con una mayor expresión del gen de la citoquina correspondiente. Esto sugiere que la predisposición a una mayor producción de citoquinas inflamatorias, es parte de la base genética de s-AIJ⁸.

Los hallazgos típicos de la AIJIS se relacionan con una producción elevada de citoquinas TNF- α , L-1, IL-6 e IL-18 y de proteínas S-100 principalmente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AIJIS se caracteriza por la presencia de síntomas sistémicos, sistema musculoesquelético, sistema reticuloendotelial y serosas.

Síntomas sistémicos

Fiebre

La fiebre presenta un patrón característico, con picos uno o dos veces al día hasta 39-40 °C, con un predominio por la tarde noche, con un descenso rápido hasta la normalidad o por debajo de la normal (34,5-35 °C) en los periodos intercrisis. Durante la fiebre, es típico el incremento de las artralgias, irritabilidad y postración. La fiebre debe estar presente durante al menos dos semanas para cumplir con los criterios diagnósticos, pero generalmente se prolonga durante varios meses y se repite con los brotes de la enfermedad.

Exantema

La fiebre está casi siempre acompañada de un exantema clásico que consiste en máculas eritematosas de 2 a 5 mm de tamaño y que se describe como de color rosa asalmonado, aunque al inicio de la enfermedad puede ser más eritematoso, pero no purpúrico. La erupción tiende a ser migratoria y es sorprendentemente evanescente en cualquier área. Las lesiones desaparecen en unas horas con la fiebre sin dejar lesión residual. Predomina en el tronco y en la parte proximal de las extremidades, pero que puede desarrollarse también en la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Las lesiones se pueden provocar al frotar o rascarse la piel (fenómeno de Koebner) o por un baño caliente o estrés psicológico. La erup-

ción es pruriginosa en un 5% de los casos y puede ser indistinguible de la urticaria.

Síntomas musculoesqueléticos

Artritis

Se puede afectar cualquier número de articulaciones al inicio o durante el curso de la enfermedad, pero la presentación monoarticular es poco frecuente, siendo la afectación poliarticular y simétrica el patrón característico de la enfermedad. Las articulaciones que más veces se afectan son las rodillas, las muñecas y los tobillos. La afectación de la columna cervical, caderas, pequeñas articulaciones de las manos y la articulación temporomandibular, ocurren en más de la mitad de los pacientes.

Al inicio de las manifestaciones sistémicas, la afectación articular puede ser mínima, pero por lo general aumenta en intensidad a lo largo de semanas o meses. En algunos casos excepcionales, la artritis solo se presenta tras años de enfermedad febril, o no aparece nunca^{9,10}. En algunos niños, la afectación articular es una poliartritis grave muy resistente al tratamiento y que finalmente da lugar a una discapacidad significativa. En ocasiones, el daño articular se produce rápidamente con la pérdida del espacio articular, erosiones, e incluso anquilosis en los dos primeros años desde el inicio. En otros casos, la afectación articular es menos grave, llegando a la remisión clínica. Se ha descrito artritis poliarticular destructiva grave en aproximadamente un tercio de los pacientes después de un seguimiento medio de cinco años.

Tenosinovitis

Es frecuente en los pacientes con afectación poliarticular. Es más frecuente en las vainas de los tendones extensores del dorso de las manos, de los flexores de los dedos, de los extensores del dorso del pie, tibiales posteriores y peroneos. La tenosinovitis del tendón oblicuo superior puede causar un síndrome de Brown.

Mialgias

Son comunes durante los periodos de inflamación sistémica activa y pueden ser más dolorosas que la artritis. Se ha descrito miositis con dolor muscular, aumento de enzimas musculares y cambios típicos en la RM¹¹.

Otras manifestaciones extraarticulares

Linfadenopatía y esplenomegalia

La presencia de adenopatías y esplenomegalias son típicas de la AIJIS. Las adenopatías simétricas y marcadas son particularmente frecuentes en las regiones cervical anterior, axilar e inguinal, y pueden sugerir el diagnóstico de linfoma. Son típicamente no dolorosas, firmes y móviles. Las adenopatías dolorosas pueden reflejar linfadenitis necrotizantes asociadas con enfermedad de Kikuchi. Las adenopatías mesentéricas pueden causar dolor abdominal o distensión, pudiendo llevar al diagnóstico erróneo de abdomen quirúrgico.

La esplenomegalia suele ser más prominente durante los primeros años de enfermedad. El grado puede ser extremo, pero no se ha asociado con síndrome de Felty en niños con AIJIS.

Enfermedad hepática

La hepatomegalia es menos frecuente que la esplenomegalia. Es habitualmente más evidente al inicio de la enfermedad y disminuye con el tiempo. En un 25% de los pacientes existe aumento de transaminasas al inicio de la enfermedad, pudiendo aparecer también con el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). No ocurre enfermedad hepática crónica. La hepatomegalia progresiva es característica de la amiloidosis secundaria.

Afectación cardiaca

Pericarditis: la prevalencia de la afectación pericárdica en la AIJIS es del 3-9%. Tiende a ocurrir en el niño mayor, pero no se relaciona con el sexo, edad al inicio o gravedad de la enfermedad articular. Puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad, generalmente con la exacerbación de la clínica sistémica. Los episodios típicamente persisten de una a ocho semanas. La mayoría de los derrames pericárdicos son asintomáticos.

El taponamiento cardiaco y la pericarditis crónica constrictiva son raros.

En general, la presencia de pericarditis no empeora el pronóstico.

Afectación pleuropulmonar

Puede aparecer pleuritis asociada a la pericarditis, observándose en alguna ocasión grandes derrames pleurales.

La hipertensión pulmonar, la enfermedad pulmonar intersticial y la proteinosis alveolar son complicaciones habitualmente fatales, ha-

biéndose descrito recientemente una serie internacional de 25 casos¹².

COMPLICACIONES

Síndrome de activación macrofágica (SAM)

Es la complicación más devastadora de la AIJIS. Mantiene una gran semejanza con la linfocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria y está asociado con importante morbilidad, pudiendo causar la muerte.

Se caracteriza por actividad prominente de linfocitos T y macrófagos, llevando a una respuesta inflamatoria incontrolada.

Clínicamente se caracteriza por la rápida aparición de fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, disfunción hepática, encefalopatía, púrpura, equimosis y sangrado de mucosas. Los pacientes más afectados desarrollan afectación multiorgánica con distrés respiratorio, fallo renal, desorientación, convulsiones, disminución del nivel de conciencia, hipotensión y *shock*.

Los estudios de laboratorio indican la presencia de citopenias, especialmente trombopenia, teniendo en cuenta que se debe sospechar SAM ante la presencia de citopenias relativas para el grado de inflamación sistémica. Es típico el aumento de transaminasas, lactatodeshidrogenasa, triglicéridos y ferritina. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede disminuir bruscamente y mantenerse paradójicamente baja en asociación con hipofibrinogenemia inducida por la coagulopatía de consumo y la coagulación intravascular diseminada. La proteína C reactiva (PCR) se en-

cuentra típicamente elevada. Los criterios diagnósticos de la HLH no son adecuados para el SAM asociado a la AIJIS, habiéndose propuesto unos criterios específicos cuya validación está en proceso¹³.

El SAM suele ocurrir durante periodos de actividad de la enfermedad, pero se ha descrito en el momento del inicio de la enfermedad y en cualquier momento de su curso, incluyendo periodos de remisión. Se han encontrado macrófagos activados o células hemofagocíticas claras en el 53% de los pacientes con AIJIS a los que se les ha realizado un aspirado de médula ósea (MO), sugiriendo que podría existir un SAM subclínico en la mitad de los pacientes¹⁴.

En los pacientes con SAM se han descrito alteraciones inmunológicas similares a las observadas en la HLH (actividad citolítica *natural killer* disminuida, a menudo asociada a niveles anormales de expresión de perforinas) pero reversibles¹⁵.

Amiloidosis

La amiloidosis secundaria constituye una de las complicaciones más graves a largo plazo. Puede llevar a insuficiencia renal por depósito de amiloide A en el parénquima renal. Es consecuencia de la actividad inflamatoria mantenida, y el tratamiento es el control de la enfermedad de base.

Retraso del crecimiento

En relación principalmente con la actividad de la enfermedad, pero también con el tratamiento prolongado con corticoides.

Osteoporosis

Secundaria a la inflamación crónica y al tratamiento con corticoides.

LABORATORIO

Habitualmente hay un aumento importante de marcadores inflamatorios en la AIJIS activa. A menudo hay leucocitosis mayor de 30 000 a 50 000 células/mm³ con predominio de polimorfonucleares. También trombocitosis, a veces mayor de 1 000 000/mm³, aunque raramente existe trombocitopenia al inicio de la enfermedad. Es frecuente la anemia de trastornos crónicos. La VSG es habitualmente muy alta, excepto en pacientes con SAM, en los que puede ser normal. La PCR también se eleva y la ferritina a menudo es muy alta, reflejando la extensión de la enfermedad inflamatoria. En presencia de inflamación sistémica activa se pueden observar ferritina y dímeros-D moderadamente elevados, normalmente acompañados de fibrinógeno alto, pero se debe estar alerta ante la aparición de rasgos precoces de SAM. Si la VSG y el fibrinógeno disminuyen a pesar de otros rasgos de inflamación prominentes, puede que se esté desarrollando un SAM.

La elevación policlonal de inmunoglobulinas caracterizan a la respuesta inmunitaria, pero el factor reumatoide y los ANA son infrecuentes. Los niveles de complemento están aumentados.

El perfil de laboratorio apoya el diagnóstico pero no es específico, y puede verse en otras enfermedades infecciosas e inflamatorias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la AIJIS puede ser complicado, especialmente al inicio de la enfermedad, cuando el niño puede tener fiebre alta y en picos y evidencia de inflamación, pero sin artritis ni otros síntomas o signos específicos que permitan el diagnóstico definitivo.

Cuando la constelación de hallazgos clínicos y de laboratorio no es típica de AIJIS, se debe ampliar el estudio incluyendo pruebas de imagen de tórax y abdomen, estudio de médula ósea, pudiendo ser necesarias las biopsias de ganglio linfático o de los órganos afectados.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con:

- Infecciones: endocarditis bacteriana, fiebre reumática, enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella*), enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), brucelosis, *Mycoplasma*, mononucleosis infecciosas y otras enfermedades víricas (la artritis es transitoria).
- Malignidad.
- Enfermedades del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis.
- Vasculitis: poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki.
- Enfermedad del suero.
- Sarcoidosis.
- Enfermedad de Castleman.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

- Síndromes autoinflamatorios: fiebre mediterránea familiar, déficit de mevalonato kinasa, PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis), síndrome periódico asociado al receptor del FNT, criopirinopatías.

TRATAMIENTO

Antiinflamatorios no esteroideos

A menudo es apropiado iniciar con AINE, tanto para controlar los rasgos de enfermedad sistémica como para modular el dolor e inflamación articular.

Corticoides

Si el diagnóstico está firmemente establecido, está indicado su uso precoz.

Pulsos de metilprednisolona IV a 30 mg/kg/dosis (máximo 1 g/día) durante uno a tres días consecutivos.

Prednisona oral 1-2 mg/kg hasta un máximo de 60 mg/día en una o más dosis diarias. En pacientes con AIJIS grave puede ser muy difícil el descenso de los corticoides hasta una dosis mínima aceptable o su suspensión, pero debe ser un objetivo principal para minimizar los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo.

Si el número de articulaciones con inflamación resistente es pequeño, la infiltración intraarticular con corticoides puede ser muy efectiva, y se debería considerar la infiltración intraarticular múltiple. Sin embargo, su efecto puede ser menos duradero que en el caso de otros subtipos de AIJ.

Fármacos modificadores de la enfermedad: metotrexato

Se han utilizado tradicionalmente en la AIJIS como fármacos ahorradores de corticoides, pero su eficacia es habitualmente limitada.

Fármacos biológicos

Han cambiado el manejo terapéutico de la AIJIS. Cada vez existe mayor evidencia de la eficacia del bloqueo de IL1 e IL6 en un número significativo de pacientes con AIJIS persistente, con mejoría tanto de la enfermedad sistémica como de la articular. En caso de artritis persistente sin rasgos sistémicos, puede estar indicado el tratamiento con anti-TNF (etanercept, adalimumab) y con abatacept, todos con indicación para el tratamiento de AIJ.

Bloqueo de IL1

- Anakinra (antagonista del receptor de IL1): se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la AIJIS, eficacia confirmada en un estudio controlado. Se administra por vía subcutánea en dosis de 1-2 mg/kg al día, con dosis máxima de 100 mg/día. En la actualidad no tiene indicación aprobada para el tratamiento de la AIJIS. Su indicación en ficha técnica es para artritis reumatoide, a pesar de que en todas las guías de tratamiento de AIJIS es recomendada.
- Canakinumab (anticuerpo monoclonal anti-IL1): se ha mostrado eficaz en dos estudios fase III en pacientes con AIJIS con rasgos sistémicos activos. Se administra en dosis de 4 mg/kg/mes, con dosis máxima de 300 mg¹⁶. En la actualidad tiene indicación aprobada para el tratamiento de la AIJIS.

JIS. Indicación en ficha técnica para el tratamiento de la AIJIS en mayores de dos años.

Bloqueo de IL6

- Tocilizumab: es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se dirige a los receptores de IL-6, tanto al soluble como al de membrana, impidiendo la unión de la IL-6 y bloqueando su acción biológica. Su eficacia se ha demostrado en dos estudios controlados con placebo¹⁷ con resultados muy positivos, tanto en eficacia como en seguridad. Consecuencia de estos resultados ha sido su aprobación para el tratamiento en la AIJIS. Administración intravenosa y la dosis se establece en función del peso; 12 mg/kg en los que pesan menos de 30 kg, y 8 mg/kg en los que pesan más de 30 kg, cada dos semanas. Indicación en ficha técnica para el tratamiento de la AIJIS en mayores de dos años.

Bloqueo de anti-TNF

Aunque algunos pacientes pueden responder muy favorablemente a los fármacos anti-TNF, la inhibición del TNF no es tan eficaz en la AIJIS como en los otros subtipos de AIJ, y existe poca evidencia sobre su eficacia para los síntomas sistémicos.

Todavía queda por aclarar cuál es el momento exacto de iniciar tratamiento biológico. Su introducción precoz puede limitar la toxicidad por los corticoides.

Inmunoglobulina IV

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) ha sido utilizada para el tratamiento de la AIJIS, a pe-

sar de la evidencia que apoya que su uso es limitado. En estudios no controlados, la IgIV fue eficaz en la manifestación sistémica activa y menor cuando la afectación principal es la articular. La dosis habitual es de 1-2 g/kg/día, administrado cada 2-4 semanas durante un periodo al menos de seis meses.

Ciclosporina

A pesar de haber sido considerada como útil en el aspecto sistémico de la enfermedad. Los resultados de un estudio multicéntrico de 184 pacientes con AIJIS, que demostró falta de eficacia en el 65%, han apoyado su escasa utilización en estos pacientes. Sin embargo está indicada en el síndrome de activación macrofágica.

CURSO EVOLUTIVO Y PRONÓSTICO

Los rasgos sistémicos tienden a ceder durante los meses-años iniciales (de dos a cinco años), pero pueden recurrir junto con las exacerbaciones de la artritis.

El curso clínico de la AIJIS es muy variable. Alrededor del 40% presenta un curso monocíclico de la enfermedad, y una pequeña proporción presenta un curso policíclico caracterizado por episodios recurrentes de enfermedad activa interrumpidos por periodos de remisión sin tratamiento. La otra mitad de los pacientes con AIJIS presentan un curso persistente. En la

mayoría de estos casos los síntomas sistémicos finalmente se resuelven, dejando la artritis crónica como principal problema a largo plazo. Esta resulta en afectación progresiva de más articulaciones e incapacidad funcional moderada a grave en algunos estudios¹⁸.

Aquellos niños con un curso prolongado y grave pueden presentar una importante morbilidad secundaria al uso de corticoides a largo plazo. El resultado funcional en estos casos depende más del número de articulaciones afectadas y de la actividad mantenida de la enfermedad que de la naturaleza sistémica.

Los predictores más importantes de artritis destructiva son poliartritis, trombocitosis, fiebre persistente y la necesidad de corticoides en los primeros seis meses de inicio de la enfermedad¹⁶.

En los primeros estudios de ARJ, la tasa de mortalidad era del 2 al 4%, siendo actualmente quizás menor del 1% en Europa y menor del 0,5% en Norte América. La mayoría de las muertes en Europa estuvieron relacionadas con amiloidosis, mientras que en EE. UU. ocurrieron predominantemente en niños con artritis sistémica, y en muchos casos relacionadas con infecciones asociadas al tratamiento con corticoides. El SAM continúa siendo una seria amenaza potencialmente fatal. Las muertes raramente se han descrito como consecuencia de complicaciones neurológicas o cardíacas o por neumonía lipoidea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Trans R Med Chir Soc.* 1897;80:1-13 (reprinted in *Am J Dis Child.* 1978;132:195-200).
2. Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT. Criteria for the classification of the juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1972;23:712-9.
3. European League Against Rheumatism. EULAR Bulletin N.º 4: Nomenclature and Classification of Arthritis in Children. Basel: National Zeitung AG; 1977.
4. 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.
5. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). Systemic juvenile idiopathic arthritis. Textbook of pediatric Rheumatology, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 236-48.
6. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol.* 2006;33:1377-81.
7. Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, *et al.* Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol.* 2010;39:472-9.
8. De Benedetti F, Meazza C, Vivarelli M, Rossi F, Pistorio A, Cordero R, *et al.* Relevancia funcional y pronóstico del polimorfismo-173 del gen de la migración de macrófagos factor inhibitorio de comienzo sistémico artritis idiopática juvenil. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1398-407.
9. Quartier P, Prieur AM. Arthritis juvenile idiopathiques: Les différentes formes cliniques. *Rev Prat.* 2007;57:1171-8.
10. Cassidy TC, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. En: Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2001. p. 218-321.
11. Miller ML, Levinson L, Pachman LM, Poznanski A. Abnormal muscle MRI in a patient with systemic juvenile arthritis. *Pediatr Radiol.* 1995; 25(suppl. 1):S107-S108.
12. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, Lee T, Punaro M, Oliveira S, *et al.* Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:745-52.
13. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, *et al.* Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146:598-604.
14. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1133-8.
15. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:416-26.
16. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum.* 2012;64:557-67.

17. Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, *et al.* Randomized trial tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2385-95.
18. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, Birdi N, Silverman ED, Laxer RM, *et al.* Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2402-9.