

ESPONDILIOARTRITIS EN LA INFANCIA

M Valero Expósito⁽¹⁾, ML Gámir Gámir⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital de Madrid Norte Sanchinarro. Madrid

⁽²⁾Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Valero Expósito M, Gámir Gámir ML. Espondiloartritis en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:37-47

CONCEPTO E INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis (EsA) en el adulto comprende un grupo heterogéneo de enfermedades (espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva, artritis de las enfermedades inflamatorias intestinales, espondiloartritis indiferenciadas) que presentan una serie de características comunes, como son la asociación con el antígeno HLA B27, la inflamación de entesis axiales y periféricas, la presencia de sacroileítis y la afectación de los segmentos de la columna, la uveítis y la inflamación del tracto gastrointestinal, entre otras.

Las espondiloartritis de inicio juvenil (Esj) constituye un grupo de enfermedades de aparición en niños menores de 16 años, más frecuentemente varones, que se caracterizan sobre todo por la presencia de artritis (típicamente asimétrica y de miembros inferiores), entesitis y presencia del antígeno HLA B27¹. A diferencia del adulto, en el niño no son habituales las manifestaciones extraarticulares ni la implicación del esqueleto axial al debut, pero sí lo son la afectación articular periférica y de entesis.

A la vista de la eficacia en estas enfermedades de los nuevos tratamientos (Anti-TNF), así

como la utilidad de técnicas radiológicas (resonancia nuclear magnética [RNM]) en el diagnóstico precoz, existe una corriente común tanto en el niño como en el adulto, para detectar tempranamente estas entidades, frecuentemente infradiagnosticadas o diagnosticadas muy tardíamente años después de su debut², lo que hace especialmente necesaria la difusión de su conocimiento.

Entre las Esj quedan incluidos fundamentalmente los niños con **artritis-entesitis** (grupo de clasificación ILAR), aquellos que, aunque menos frecuente, debutan con afectación axial desde el inicio y presentan por tanto una verdadera **espondilitis anquilosante (EA) juvenil** y algunos pacientes con **artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y artritis reactivas** que presenten características de espondiloartritis.

PATOGENIA

Asociado al factor genético evidente en estas enfermedades (se identifica el HLA B27 en un 60-90% de los niños)³⁻⁷, se postula la asociación probable con infecciones intestinales y lesiones inflamatorias del tubo digestivo que

aumentarían la permeabilidad de la barrera intestinal permitiendo la entrada de gérmenes patógenos y desencadenando la activación de linfocitos T con la consiguiente respuesta inmunitaria anómala. Esta situación provocaría inflamación a nivel de las entesis (“órgano diana” probablemente en estas enfermedades) y articulaciones, donde se ha podido comprobar el aumento de expresión de citoquinas proinflamatorias (fundamentalmente TNF)⁸. Hay que tener en cuenta que el HLA B27 es solamente un elemento del complejo genético de las Esj, y existen otros genes descritos en la enfermedad y en distintos grupos étnicos.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

No existen actualmente unos criterios de clasificación únicos e inequívocos creados para niños que engloben todas las Esj.

Desde que Rosenberg y Petti propusieron la denominación de síndrome SEA (seronegatividad, entesopatía, artropatía)⁹ para tratar de identificar precozmente a este grupo de pacientes, actualmente los criterios utilizados en el diagnóstico de las Esj son:

1. Los propuestos por la **Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR, International League of Associations for Rheumatology)**¹⁰ fueron diseñados para la población infantil y se encuentran englobados dentro de la clasificación general de la artritis idiopática juvenil (AIJ) como **“artritis relacionada con entesitis” (ArE) (Tabla 1)**. Las principales limitaciones de estos criterios son tres: a) que quedan fuera de esta categoría los niños que, padeciendo una artritis

Tabla 1. Criterios ILAR de artritis relacionada con entesitis (Edmonton 2001)

| |
|---|
| <p>Artritis y entesitis, o artritis o entesitis con al menos dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia o historia de dolor sacroiliaco y/o dolor raquídeo inflamatorio • HLA B27 positivo • Comienzo de la artritis en un varón de más de seis años de edad • Uveítis anterior aguda (sintomática) • Historia familiar en primer grado de enfermedad asociada a HLA B27 |
| <p>Exclusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor reumatoide positivo • Psoriasis confirmada en familiar de primer grado • Características propias de artritis sistémica |

psoriásica presenten asociación con el HLA B27 y desarrollo de características típicas de EsA; b) que no hacen referencia a otras dos enfermedades relacionadas con el desarrollo de EsA también: la artritis reactiva y la enfermedad inflamatoria intestinal, y c) que no se hace mención específica a aquellos pacientes que presentan desde el inicio afectación axial, es decir las “espondilitis anquilosantes juveniles genuinas”¹¹. Usando los criterios ILAR, la mayoría de las espondiloartritis juveniles serán clasificadas como ArE o como artritis indiferenciada (en este último grupo quedarán clasificados sobre todo los casos que presentan características de psoriásica y espondiloartritis y algunos casos de artritis reactivas e inflamatorias intestinales que no cumplan por completo los de ArE).

En cualquier caso, estos criterios suponen un punto de partida para poder identificar precozmente a la mayor parte de niños que desarrollarán una enfermedad, habitualmente asociada al HLA B27, con unas características definidas y diferenciadas de otros

grupos. Así, los pacientes clasificados como ArE son los que más desarrollan afectación axial, pero también deberemos estar atentos a los grupos “otras artritis” o “artritis psoriásica” porque algunos casos presentarán clínica de espondiloartritis también.

2. Los del **Grupo Europeo de Estudio de la Espondiloartropatía (ESSG, European Spondyloarthropathy Study Group)** (Tabla 2)¹², a diferencia de los de ILAR, incluyen los pacientes con psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reactiva, y engloban juntas aquellas enfermedades con características de espondiloartritis. Sin embargo, estos criterios fueron creados para adultos y posteriormente validados en niños, por lo que no están formulados específicamente para ellos.

Estos criterios, ILAR/ESSG, no son superponibles y tienen un bajo grado de concordancia¹³.

3. En cuanto al **diagnóstico de Esj definidas**, fundamentalmente la **espondilitis anquilosante**, los criterios que se utilizan en los

Tabla 2. Criterios de clasificación del ESSG para las espondiloartritis

| |
|--|
| <p>Raquelgia inflamatoria o sinovitis (asimétrica o predominante en miembros inferiores) y al menos uno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Entesopatía • Sacroileítis <p>No tiene exclusiones</p> |
|--|

Tabla 3. Criterios modificados de Nueva York (1984), para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante

- Dolor lumbar de al menos tres meses de duración, que mejora con el ejercicio y empeora con el reposo
- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en el plano frontal y sagital
- Disminución de la expansión torácica, en relación con sus valores normales para su edad y sexo

Espondilitis anquilosante Definida: sacroileítis radiológica unilateral, de grado 3 o 4, o bilateral de grados 2 a 4 y al menos un criterio clínico

niños son los mismos que en el adulto, los **criterios modificados de Nueva York** (Tabla 3). El desarrollo y validación de criterios que reconozcan las SPA juveniles con inflamación axial podría ser un paso importante para facilitar los ensayos terapéuticos en niños¹⁴.

4. Actualmente, estos criterios podrán ser completados en un futuro cercano con los **criterios del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study)**, una vez validados en niños. Estos criterios han sido desarrollados para identificar mucho más precozmente que los previos existentes, a pacientes adultos con espondiloartritis con afectación axial, periférica o ambas^{15,16}.

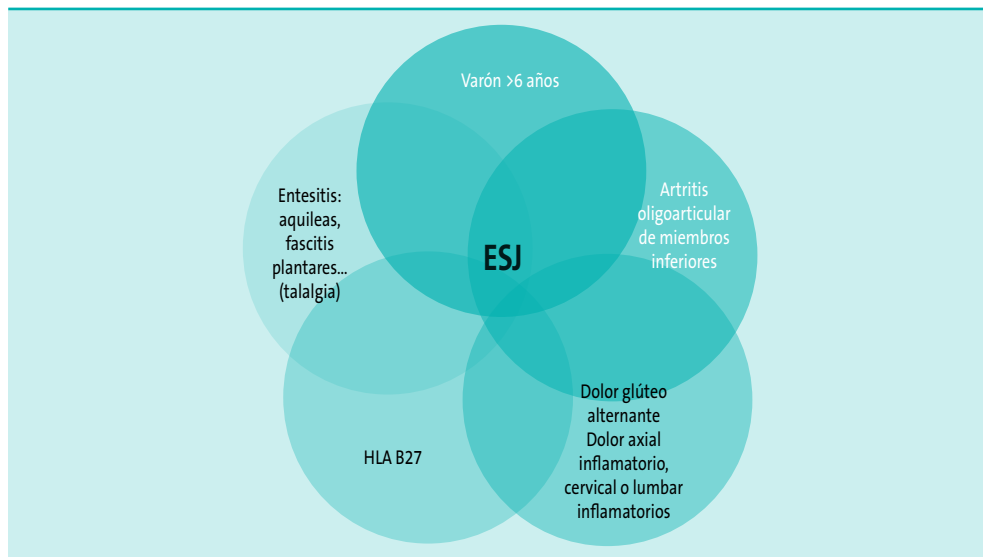
Probablemente, la aplicación de los criterios ASAS de EsA con afectación periférica sea la que mejor defina las características típicas de Esj.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS (Figura 1)^{7,17,18}

Manifestaciones articulares

Como hemos comentado, los síntomas guía de las Esj son la artritis asimétrica de miem-

Figura 1. Datos clínicos de alarma a la hora de detectar las espondiloartritis de inicio juvenil



Esj: espondiloartritis de inicio juvenil

bros inferiores y la entesitis, siendo mucho menos frecuente, aunque posible, la presencia de afectación axial al inicio¹⁹.

- **Artritis periférica:** es el síntoma más frecuente. Lo más habitual es una oligoartritis asimétrica que afecte a rodillas, tobillos o tarso del pie. La evolución es muy variable: desde un único o pocos episodios con remisiones prolongadas hasta extensión a formas poliarticulares. Con mucha menos frecuencia, la enfermedad puede debutar con cuadros poliarticulares más agudos, con síndrome constitucional, afectación de caderas y cervicalgia. La afectación de caderas resulta especialmente grave.
- **Entesitis periférica:** es el dato más característico de las espondiloartritis juveniles y el segundo síntoma en frecuencia. Al igual

que la artritis, sobre todo se localiza en miembros inferiores (pelvis, rodillas y pies), La inserción de la fascia plantar y del tendón de Aquiles en el calcáneo o las inserciones en rodillas son localizaciones muy habituales. Pueden cursar de forma autolimitada, con recurrencias, o afectación persistente, llegando a ser francamente invalidantes.

- **Tarsitis:** puede ser la manifestación inicial o incluso la única en estas enfermedades. Es infradiagnosticada frecuentemente o confundida con infecciones de partes blandas²⁰.
- **Dactilitis** (dedo en “salchicha”): más habitual en las formas asociadas a psoriasis.
- **Afección axial:** habitualmente ausente en los niños al inicio²¹, la sacroileitis y afectación del resto de la columna suele aparecer

durante la edad adulta. En caso de presentarla es más probable el dolor cervical y el dolor glúteo. En un gran porcentaje de los casos, la evolución natural de la enfermedad conlleva afectación axial a lo largo de los años en un tiempo muy variable (desde el inicio hasta pasados diez años), llegando a cumplir en muchos casos finalmente criterios de espondilitis anquilosante del adulto. Sin embargo, en ocasiones se encuentra desde el inicio o de forma precoz (“espondilitis anquilosante juvenil genuina”)²² o no llega nunca a presentarse, ni siquiera en la edad adulta^{23,24}. Resulta especialmente difícil realizar el diagnóstico de afectación axial en el niño, ya que es muy rara la presencia de dolor axial o la limitación de la movilidad en edades tempranas. El dolor es inflamatorio (nocturno, alivia con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y en ocasiones con ejercicio, no mejora con reposo). La detección de edema óseo en la resonancia de sacroiliacas se ha mostrado como un indicador precoz y fiable de la presencia de afectación axial.

Manifestaciones extraarticulares

A diferencia del adulto, en el niño, la presencia de manifestaciones extraarticulares asociadas a las espondiloartritis es mucho más rara, aunque posible:

- **Uveítis anterior aguda:** con fotofobia y ojo rojo. Suele aparecer en la adolescencia o en la edad adulta, pero en ocasiones se presenta en la infancia.
- **Manifestaciones cardiopulmonares:** el desarrollo de afectación restrictiva pulmonar descrita en el adulto es excepcional en el

niño. Puede darse rara vez miocardiopatía o insuficiencia aórtica²⁵.

- **Manifestaciones digestivas:** en las Esj puede haber lesiones inflamatorias inespecíficas del tubo digestivo. Sin embargo, en ausencia de síntomas o signos que hagan sospechar una enfermedad inflamatoria intestinal estas lesiones rara vez darán clínica por lo que no suelen investigarse.
- **Manifestaciones mucocutáneas:** en los casos de artritis reactivas, en ocasiones, pueden observarse conjuntivitis, uretritis, úlceras orales, queratodermia palmoplantar o balanitis. En los casos en los que la EsA es secundaria a una artritis psoriásica podremos encontrar onicopatía y psoriasis cutánea.
- **Amiloidosis:** no es una complicación de la infancia, pero formas especialmente graves pueden llegar a desarrollar amiloidosis en la edad adulta.

FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN

Podemos encontrar **formas indiferenciadas**, más comunes, que se presentan como:

- **Artritis aislada.**
- **Entesitis aislada.**
- **Coexistencia de artritis y entesitis.**

O bien **formas diferenciadas**²⁶:

- **Espondilitis anquilosante juvenil genuina:** niños con formas especialmente graves a

nivel axial y con frecuencia también a nivel periférico, que desarrollan desde el inicio afección sacroiliaca y axial cumpliendo los criterios de Nueva York. Se puede acompañar de artritis y entesitis²¹.

- **Tarsitis anquilosante:** suponen un subgrupo de pacientes que desarrollan una forma especialmente grave de daño a nivel del tarso con artritis, entesitis y osteítis a este nivel que puede determinar fusión ósea y deformidades estructuradas muy invalidantes a nivel del pie⁷. En su debut puede confundirse con procesos infecciosos locales.
- **Espondiloartritis psoriásica:** es mucho menos frecuente que las formas de afección periférica exclusivamente (que estarían englobados en el subgrupo ILAR “artritis psoriásica”), pero, sobre todo en los pacientes B27 positivos, puede desarrollarse una espondilitis.
- **Espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal:** habitualmente los niños con una EI desarrollan más artritis periférica y es menos frecuente la afección axial, generalmente asociada a la presencia de HLA B27.
- **Artritis reactiva:** cuadro de monoartritis/oligoartritis secundario a una infección gastrointestinal o genitourinaria que puede evolucionar con afección axial más tardía, sobre todo en los casos B27 positivo, o limitarse a un cuadro de artritis autolimitada. Puede cursar con mucositis (diarrea, conjuntivitis, uretritis, aftas) y lesiones cutáneas (queratodermia blenorragica, balanitis).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Debemos solicitar en los pacientes en que se sospecha una Esj:

- **Analítica** con hemograma, bioquímica, velocidad de sedimentación lobular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y orina elemental: podemos encontrar anemia y elevación de reactantes de fase aguda (sobre todo de la PCR).
- Determinación del antígeno **HLA B27, FR, ANA:** la mayoría de los pacientes presentarán HLA B27. Los ANA pueden ser positivos en algunos casos.
- **Radiografía (Rx) de sacroiliacas basal y otras articulaciones:** debemos considerar la realización al inicio de Rx de sacroiliacas donde, en caso de haber afectación, podemos encontrar irregularidad articular (difícil de interpretar en el niño) o esclerosis subcondral. Se harán también Rx de las articulaciones afectadas. En caso de afectación de la columna más tardíamente podemos encontrar cuadratura de cuerpos vertebrales, sindesmofitos y fusiones de las vértebras sobre todo en arco posterior de cervicales.
- **RNM de sacroiliacas:** recomendamos la realización de resonancia en todos los casos HLA B27 + que sea posible para la detección precoz de sacroileítis como método diagnóstico de elección, ya que se ha demostrado el edema óseo como el mejor marcador de la presencia de sacroileítis. En casos seleccionados incluso puede plantearse la realización de RNM de cuerpo entero en la localización de los sitios de inflamación²⁷⁻²⁹.

- **Rx de tórax y electrocardiograma.**
- **Ecografía:** resulta de excepcional utilidad en la detección de inflamación cuando existen dudas y en la valoración del grado de inflamación tanto de articulaciones como de entesis. Conviene recordar que debe ser realizada por manos expertas en ecografía del aparato locomotor³⁰.
- **Exploración oftalmológica basal:** aunque es estos casos la afección oftalmológica suele ser sintomática y rara vez aparece de forma precoz, es recomendable su estudio, sobre todo en caso de ANA positivos.
- En caso de presentar síntomas específicos de alguna otra localización, valorar realización de pruebas específicas (ecocardiograma, colonoscopia...).
- En los casos que existe afección axial, y en función de la edad del paciente, se deben aplicar cuestionarios más específicos como el BASFI y BASDAI que no están adaptados para niños, pero nos dan una herramienta muy útil para valorar la actividad y decidir el tratamiento.
- Los estudios metrológicos deberían incluir la realización del test de Schöber y Schöber modificado, mediciones de rotaciones cervicales, distancia dedo-suelo, expansión torácica, distancia occipucio-pared y medida de flexiones laterales del tronco, entre otras, para detectar precozmente los cuadros con afección axial y la restricción de la movilidad.

VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

En el seguimiento de la enfermedad deberemos valorar siempre que se posible:

- Niveles de reactantes de fase aguda (VSG, PCR).
- Recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas (NAD y NAT), así como de entesis dolorosas y tumefactas (NED y NET).
- Valoración de escalas analógicas visuales del dolor y del estado general.
- Valoración del grado de discapacidad mediante los cuestionarios CHAQ o el HAQ modificado para las espondiloartritis.

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico ideal que debemos perseguir en las Esj sería la remisión permanente y sin secuelas de la enfermedad. Recientemente, en el adulto se han definido unos criterios de mejoría (criterios ASAS de mejoría) y de valoración de la actividad (ASDAS) que, una vez validados en niños, deberían darnos una herramienta adicional a la hora de ver la mejoría “suficiente” o no en la enfermedad^{31,32}. En los casos con afectación solo periférica seguiremos los criterios ACR de mejoría.

El esquema terapéutico global debe asociar a los fármacos la fisioterapia necesaria y la realización de ejercicios destinados a mantener la movilidad en los casos de afectación axial. En los casos necesarios se realizará cirugía. La educación del niño y la familia resulta especialmente necesaria en esta enfermedad.

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** están indicados siempre en fase inicial y en las reagudizaciones en monoterapia en caso de escasa actividad y asociados a fármacos modificadores de la enfermedad en ocasiones para el control del dolor. Resulta útil cualquier AINE. En general en el niño pequeño se prefiere el Ibuprofeno en solución, mientras que en el niño mayor es el naproxeno el más utilizado.
- **Infiltraciones locales con glucocorticoides (GC):** indicadas en la afección mono u oligoarticular, en la tenosinovitis, bursitis y entesitis cuando no hay respuesta con los AINE. Son más efectivas cuanto menor sea el tiempo de evolución³³.
- **GC sistémicos:** cuando no es suficiente con los AINE, la asociación con dosis bajas de GC puede conseguir un control adecuado en casos seleccionados
- **Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME):** según las recientes recomendaciones del ACR se debe considerar el tratamiento con sulfasalazina (SSZ) en los casos de ArE fundamentalmente con afectación oligoarticular y/o metotrexato sobre todo en los casos con afectación poliarticular. Ambos pueden usarse asociados a AINE e infiltraciones locales. En los casos con afectación axial no resultan eficaces³⁴.
- **Fármacos anti-TNF (etanercept, adalimumab, en algunos casos infliximab):** los fármacos anti-TNF se han mostrado como los fármacos más esperanzadores en este grupo de enfermedades con gran eficacia. Son eficaces en el tratamiento de la afectación axial y periférica. Están indicados por tanto en la artritis periférica sin respuesta a FAME, en casos más individualizados, como afectación de caderas o de tarso grave, y en los casos de afección axial directamente en caso de no respuesta a los AINE, sobre todo en los casos de sacroileítis activa. Podrían utilizarse también en casos de uveitis refractarias a tratamientos clásicos³⁴⁻³⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Modesto Caballero C, Arnal Gutiérrez C. Espondiloartropatía juvenil. En: SER ed. Monografías SER: Espondiloartritis. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 311-22.
2. Flatø B, Smerdel A, Johnston V, Lien G, Dale K, Vinje O, *et al.* The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:986-94.
3. Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, Fonda C, Cimaz R, Simonini G. Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:2395-401.
4. Berntson L, Damgård M, Andersson-Gäre B, Herlin T, Nielsen S, Nordal E, *et al.* HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at

- onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:2055-61.
5. Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related Arthritis. *Arth Rheum Nov.* 2006;54:3573-82.
 6. Brown MA. Genetics and the pathogenesis of Ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:318-23.
 7. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vázquez-Mellado J. Juvenile onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:569-98.
 8. Burgos Vargas R. Juvenile onset spondyloarthropathies: therapeutic aspects. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 (supl III):iii33-9.
 9. Rosemberg A, Petty RE. A síndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy children. *Arthr Rheum.* 1982;25:1041.
 10. 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.
 11. Colbert RA. Classification of juvenile Spondyloarthritis: entesitis-related arthritis and beyond. *Nature Rev Rheum.* 2010;6:477-85.
 12. 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.
 13. 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.
 14. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.
 15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, *et al.* The Development of Assessment of Spondyloarthritis INTERNATIONAL Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
 16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, *et al.* The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25-31.
 17. Burgos-Vargas R, Pacheco Tena C, Vázquez Mellado J. Espondiloartropatías juveniles. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez Reino J (eds.). *Tratado de Reumatología Madrid: Arán; 1998. p. 2153-61.*
 18. Rodríguez Rubio S, Gámir Gámir ML. Espondiloartritis en la infancia: formas de presentación, diagnóstico y tratamiento. *Reumatol Clin.* 2007; 3 Supl 2:52-6.
 19. Burgos-Vargas R, Vázquez Mellado J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 1995; 38:835-44.
 20. Álvarez-Madrid C, Merino R, de Inocencio J, García-Consuegra J. Tarsitis as an initial manifestation of juvenile spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheum.* 2009;27:691-4.
 21. Hoffer M. Spondyloarthropathies in children-are they different from those in adults? *Best Pract Res. Clin Rheumatol.* 2006;20:315-28.

22. 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.
23. Marks SH, Beunet M, Calin A. The natural history of juvenile ankylosing spondylitis: a case control study of juvenile and adult-onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1982;9:739-41.
24. Calin A, Elswood J. The natural history of juvenile onset ankylosing spondylitis: a 24 years retrospective case control study. *Br J Rheumatol.* 1988;27:91.
25. Jiménez-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.
26. Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin N Am.* 2002;28:531-60.
27. Bollow M, Biedermann T, Kannenberg J, *et al.* Use of dynamic magnetic resonante imaging, to detect sacroiliitis in HLA-B27 positive and negative children with juvenile srthritides. *J Rheumatol.* 1998;25:256.
28. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londoño JD, Rivas-Ruiz R, Chavez J, Pacheco-Tena C, *et al.* Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:642-6.
29. Yilmaz MH, Ozbayrak M, Kasapcopur O, Kurugolu S, Kanberoglu K. Pelvic MRI findings of juvenile-onset ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1007-13.
30. Jousse-Joulin S, Breton S, Cangerni C, Fenoli B, Bressolette L, Pascal L, *et al.* Ultrasonography for detecting enthesitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care and Research).* 2011;63:849-55.
31. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1876-86.
32. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection criteria for short term improvement after anti TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1438-44.
33. Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child.* 2003;88:192-6.
34. 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.
35. Henricson M, Reiff A. Prolongued efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2055-61.
36. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthopathy. *Arthr Rheum.* 2005;52:2103-8.
37. Sulpice M, Deslandre CJ, Quartier P. Efficacy and safety of TNFalpha antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine.* 2009;76:24-7.

38. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society

(ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.