

# Artritis idiopática juvenil sistémica

Juan Manuel Mosquera Angarita

Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Mosquera Angarita JM. Artritis idiopática juvenil sistémica. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:61-75.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

## RESUMEN

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) es una enfermedad clasificada dentro de uno de los subgrupos de artritis idiopática juvenil, sin embargo, tiene características diferentes a los otros subtipos de AIJ, situándose actualmente dentro de las enfermedades autoinflamatorias poligénicas. Se caracteriza por la inflamación sistémica, manifestándose con fiebre diaria, exantema asalmonado evanescente, serositis, visceromegalias, linfadenopatías y elevación de reactantes de fase aguda. Hasta el momento (sus nuevos criterios de clasificación actualmente están pendientes de validación), para su diagnóstico se requiere la presencia de artritis, pero hasta en el 70% de las ocasiones está ausente en el debut de la enfermedad. No existe una prueba diagnóstica específica, por lo que se requiere una alta sospecha, dado que tiene un diagnóstico diferencial amplio. Puede seguir diferentes cursos, incluso como un episodio único en hasta 40% de las ocasiones. El abordaje terapéutico usual se basa en la corticoterapia sistémica, pudiendo asociarse de manera temprana bloqueo de IL-1 o de IL-6. Existen nuevas dianas terapéuticas en investigación, como los inhibidores de janus quinasas. El síndrome de activación macrofágica es una complicación importante y potencialmente grave que se ha descrito de manera subclínica hasta en el 40% de los pacientes con AIJs.

**Palabras clave:** artritis idiopática juvenil sistémica; síndrome de activación macrofágica; enfermedades autoinflamatorias; corticoesteroides; fármacos biológicos.

## Systemic juvenile idiopathic arthritis

### ABSTRACT

Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is a disease classified as one of the subtypes of juvenile idiopathic arthritis; however, it has unique characteristics compared to the other subtypes of JIA, and it is currently considered to fall under the umbrella of the polygenic autoinflammatory diseases. It is characterized by systemic inflammation manifesting with

daily fever, a salmon-pink macular rash, serositis, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and elevation of acute phase reactants. To date, its diagnosis requires the presence of arthritis (validation of its new classification criteria is currently pending), but in up to 70% of cases, arthritis is absent at onset. There is no specific diagnostic test for its detection, which requires a high level of suspicion, as the differential diagnosis is broad. Systemic JIA has a variable course, even manifesting as a single episode in up to 40% of cases. The usual therapeutic approach is based on systemic corticosteroids, with the possible early addition of IL-1 or IL-6 inhibitors. Agents with novel therapeutic targets are currently being investigated, such as Janus kinase inhibitors. Macrophage activation syndrome is an important and potentially serious complication reported as a subclinical form in up to 40% of patients with sJIA.

**Key words:** systemic juvenile idiopathic arthritis; macrophage activation syndrome; autoinflammatory diseases; glucocorticoids; biologicals.

## 1. INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) representa un 5-15% de los diagnósticos de artritis idiopática juvenil, aunque se describe hasta en el 50% de los casos en países asiáticos. Puede aparecer en cualquier momento durante la edad infantil, con un pico de presentación entre 1 y 5 años, y sin predisposición de género<sup>1</sup>. Hay creciente evidencia que ubica a la AIJs tanto en presentación clínica como en fisiopatología de manera más cercana a las enfermedades autoinflamatorias que a la artritis idiopática juvenil, considerando que hasta 70% de los pacientes escapan a los criterios de clasificación por ausencia de manifestaciones inflamatorias articulares en el debut de la enfermedad<sup>1</sup>. Dado que la presentación clínica de AIJs es indistinguible de la enfermedad de Still del adulto, tan así que habitualmente los pacientes con sospecha de AIJs cumplen los criterios clasificatorios de dicha enfermedad, se considera que es el equivalente a la enfermedad de Still pero de presentación en la edad pediátrica, y se postula que incluso podría corresponder a

la misma enfermedad. En ese sentido existe la intención de renombrar la AIJs como enfermedad de Still para armonizar terminología con la Reumatología de adultos<sup>2-4</sup>. Se trata de un diagnóstico de exclusión tras haber descartado condiciones más prevalentes que comparten características clínicas con la AIJs.

## 2. FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la enfermedad es desconocida, pero se plantea puede asociarse con un desencadenante infeccioso en una persona genéticamente susceptible sustentado en la presentación estacional que puede verse en la enfermedad. No se ha logrado determinar ningún desencadenante ambiental a la fecha.

Actualmente se considera que la fisiopatología de la enfermedad abarca un espectro de características principalmente autoinflamatorias (con la activación del inflamósoma, vía caspasa-1, en células del sistema inmunológico innato permitiendo la activación de citocinas

inflamatorias), pero también autoinmunes (como las conocidas para los otros subtipos de AIJ con intervención de células del sistema inmune adaptativo y asociación con alelos del complejo mayor de histocompatibilidad, como el HLA-DRB1\*11 y variantes del CMH tipo II) principalmente en la fase articular crónica<sup>2,5</sup>.

Históricamente se ha descrito una sobreproducción de IL-6 e IL-18, así como una firma distintiva de transcripción de genes relacionados con IL-1 $\beta$ <sup>6,7</sup>. La IL-1 contribuye al desarrollo de la enfermedad a través de la mediación de la cascada inflamatoria. Otras citoquinas como IL-10, IL-17 y TNF  $\alpha$  también cumplen roles conocidos no solo en AIJs sino también en la patogénesis de otros subtipos de AIJ y AR. Los niveles más elevados de IL-6 se correlacionan significativamente con la extensión y gravedad de los síntomas articulares, anemia microcítica, retardo del crecimiento, osteopenia y trombocitosis, mientras que sus niveles circulantes disminuyen cuando el paciente entra en remisión<sup>8,11</sup>.

La IL-18 elevada está relacionada con activación de linfocitos Th-1 y macrófagos (inducción de fenotipo M2) así como con disfunción del eje IL-18/células NK<sup>8,12</sup>. Los niveles elevados de IL-18 también se corresponden con el grado de actividad de la enfermedad y se correlacionan con los niveles de proteína C reactiva (PCR), número de articulaciones activas y con los niveles de IL-6, IL-1 y antagonista del receptor de IL-1. La predominancia de expresión de IL-18 está más relacionada con el desarrollo de síndrome de activación macrofágica (SAM)<sup>13</sup>.

La etiología autoinflamatoria concuerda con algunas particularidades de AIJs como el posible debut en el primer año de vida, la presencia de fiebre y el exantema dentro de los síntomas de

enfermedad (que no son característicos de las otras categorías de AIJ), así como ausencia de anticuerpos circulantes y respuesta conocida al bloqueo de IL-1 e IL-6.

Se ha postulado que la asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo II y la diferenciación de linfocitos T podrían ser más prominentes en pacientes que finalmente terminan desarrollando artritis crónica, hallazgo no por completo dilucidado. Por tanto, se ha propuesto un modelo bifásico desde el punto de vista etiopatogénico, que comprende una fase inicial de la enfermedad en la que predominaría el sistema inmunológico innato con afectación predominantemente sistémica y una posterior intervención del sistema inmune adaptativo con sobreexpresión de células Th17 CD4+ en la artritis crónica, y del que se desprende el concepto de ventana de oportunidad en el tratamiento<sup>1,2,4</sup>.

## 2.1. Predisposición genética

Hay referencia conocida a asociaciones con variantes génicas en genes de citoquinas pro- y antiinflamatorias, principalmente en los genes relacionados con IL-1 y receptor de IL-1 (*IL-1A*, *IL-1RN*, *IL-1R2*, *IL1-F10*), que podrían sugerir un control potencialmente aberrante de la IL-1 $\beta$  y sus genes asociados, con susceptibilidad incrementada a la enfermedad. También se ha encontrado una ganancia de función en una variante promotora de IL-6 que condiciona un fenotipo de expresión elevada de la citoquina. Se ha publicado un polimorfismo identificado en el gen *MIF* (factor inhibitorio de migración de macrófagos) que induce la producción de citoquinas y quemoquinas proinflamatorias y puede contrarrestar el efecto corticoide, y que tendría un papel pronóstico en anticiparse a corticorresistencia y respuesta inadecuada. Adicionalmente

también se han encontrado polimorfismos para la citoquina IL-10 y relacionadas (IL-19, IL-20, IL-24), condicionando expresión disminuida de IL-10, y limitando entonces su papel como regulador de la inflamación. Estos hallazgos apoyan el modelo de la AIJ como una enfermedad poligénica, en la que cada alelo identificado puede contribuir en parte a la susceptibilidad para presentar la enfermedad. Por último también se han publicado un grupo de casos familiares en familias consanguíneas, inicialmente catalogados como AIJs, en los que se ha identificado un defecto monogénico correspondiente a una mutación *missense* en el gen *LACC1* que codifica para las proteínas lacasas<sup>1,7</sup>.

### 3. Manifestaciones clínicas

Clásicamente, la enfermedad asocia la presentación de fiebre diaria, exantema asalmonado evanescente, serositis, visceromegalias, linfadenopatías y elevación de reactantes de fase aguda, que, en un porcentaje, se asocia a artritis crónica. La presencia de artritis es necesaria para clasificarla según los criterios existentes, pero tan solo se encuentra en una tercera parte de los pacientes al debut de la enfermedad, por tanto, la presentación clínica de la enfermedad es variable.

#### 3.1. Fiebre

Se conoce que hasta un 98% de los pacientes presentan fiebre, sin embargo, con un patrón variable en cuanto a temporalidad. Clásicamente es de alto grado, diaria, durante más de 2 semanas, que debe ser documentada al menos en 3 días consecutivos, con retorno a temperatura basal o temperaturas bajas, preferiblemente vespertina, acompañada de escalofríos y con una importante afectación del

estado general durante el episodio febril, con posterior normalización tras alcanzar el control térmico. Puede haber mialgias o dolor abdominal durante los picos febriles.

#### 3.2. Exantema

El exantema característico es asalmonado, eritematoso o macular, de curso migratorio o evanescente, acompañado de fenómeno de Koebner y relacionado con la presentación del pico febril. Compromete más frecuentemente extremidades y tronco, en menor medida cara, cuello, palmas o plantas.

#### 3.3. Artritis

Cualquier articulación puede verse comprometida al inicio de la enfermedad. La afectación articular es frecuentemente poliarticular, simétrica y de grandes articulaciones (rodillas, muñecas, tobillos, caderas), así como columna cervical. Su presentación puede ser tardía (algunos meses o incluso años). Puede estar acompañada de daño estructural con irregularidades subcondrales, esclerosis y erosiones. Ante evolución prolongada se han descrito anquilosis articulares y subluxaciones.

#### 3.4. Adenomegalias y visceromegalias

Se describen linfadenopatías móviles, no dolorosas, no adheridas a planos profundos y caracterizadas histológicamente por hiperplasia folicular. De manera menos frecuente se encuentran esplenomegalia o hepatomegalia.

#### 3.5. Serositis

Con cierta frecuencia, la enfermedad asocia serositis (pericarditis, peritonitis, pleuritis o

derrame pericárdico). De manera menos frecuente, miocarditis, valvulopatía, alteraciones coronarias o taponamiento cardiaco.

### 3.6. Otras manifestaciones

Es infrecuente la afectación del sistema nervioso central (SNC), que podría manifestarse mediante convulsiones, meningismo, irritabilidad y disminución del nivel de conciencia, siendo el compromiso de SNC altamente sugestivo de SAM.

La afectación ocular dada por uveítis es mucho menos frecuente comparada con otras formas de AIJ (<1% en comparación con 15-30% según subtipo de AIJ)<sup>14,15</sup>.

## 4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Hemograma y recuento celular: inespecífica presentación de leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis y anemia de procesos crónicos. La aparición de citopenias en el curso de la enfermedad (algunas veces en el debut de la misma) deben despertar una alta sospecha de SAM.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR: elevación inespecífica. Hay que tener en cuenta la inesperada normalización de VSG en el contexto de SAM.
- Técnicas de imagen articular (radiografía convencional, ecografía articular, resonancia magnética nuclear): útiles ante la duda sobre si hay afectación articular en la exploración en el debut o para la evaluación de la presencia de artritis en el curso crónico. Puede evaluarse mediante la presencia de

artritis dada por hipertrofia sinovial y realce posterior a la administración de contraste paramagnético en resonancia magnética (RM), o derrame articular e hipervascularización con efecto Power Doppler en ecografía articular.

- La radiografía simple puede poner de manifiesto secuelas correspondientes a artritis de evolución prolongada e insuficiente control.
- Ecografía abdominal: determinación de hepatomegalia o esplenomegalia si hay dudas en la exploración física.
- Radiografía de tórax, ecocardiografía: apoyo diagnóstico para la identificación de serositis (pleuritis o pericarditis).
- Anticuerpos antinucleares: carecen de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad. Puede encontrarse una positividad variable sin trascendencia clínica alguna, como reflejo de la distribución poblacional normal de estos anticuerpos.
- Ferritina: característicamente elevada en AIJs (usualmente  $\geq 750$   $\mu\text{g/l}$ ). Niveles francamente elevados sugieren SAM asociado.
- CD25 soluble (receptor soluble de IL-2) y CD163 soluble: el CD25s se expresa en linfocitos T activados y el CD163s en macrófagos activados, por tanto niveles elevados sugieren SAM.
- Biomarcadores: existe a día de hoy evidencia limitada sobre el uso de biomarcadores, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de AIJs, que permitan un

tratamiento mejor dirigido y personalizado redundando en una mejor evolución y pronóstico. Existe creciente evidencia que señala a las proteínas S100A8A/A9 como marcadores predictores de actividad subclínica y recaída tras retirada de medicación. No obstante, dichos marcadores no se determinan habitualmente en la práctica clínica. Se sabe que la concentración de IL-18 es, por un lado, un marcador de actividad de la enfermedad y, por otro, un predictor de riesgo de SAM cuando alcanza altas concentraciones. Sin embargo, a día de hoy tampoco es rutinaria su cuantificación. De la misma manera, existe evidencia del importante rol que la IL-6 puede tener sobre todo en AIJs con afectación articular prominente.

Dada la inespecificidad, por aislado, de los hallazgos clínicos y analíticos de la AIJs, se hace necesario descartar de manera concluyente otras etiologías más frecuentes como las infecciosas, neoplásicas, otras condiciones inflamatorias vasculares o del tejido conectivo, o incluso secundarias a inmunodeficiencia. Para ello debe realizarse una evaluación cuidadosa incluyendo estudios microbiológicos, de imagen, y a menudo anatomopatológicos mediante biopsia de médula ósea o ganglio linfático<sup>13,16</sup>.

## 5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico recae en una sospecha clínica unida a los hallazgos analíticos sugestivos, como elevación inespecífica de reactantes de fase aguda (PCR, VSG, recuento de leucocitos y plaquetas), así como disminución de hemoglobina y albúmina. Sin embargo, el diagnóstico es a menudo difícil en las fases iniciales dado

que la presentación clínica puede ser tan solo fiebre alta en picos, o inflamación sistémica en ausencia de fiebre u otros signos específicos que sean claves diagnósticas. Es de resaltar que en un porcentaje considerable de los casos el desarrollo de la artritis puede tardar en presentarse semanas, meses o años posterior a las manifestaciones sistémicas<sup>3,15</sup>.

### 5.1. Criterios de clasificación

La AIJ está incluida dentro de los siete subtipos de la AIJ en el que se discriminan criterios específicos para cada uno de los subtipos, establecidos por la International League for Associations of Rheumatology (ILAR) en el año 2001 (**Tabla 1**). Requiere la presencia de artritis y fiebre diaria en picos durante al menos 2 semanas, objetivada por lo menos durante 3 días, acompañada de exantema característico o adenopatías generalizadas o visceromegalias o serositis. Excluye psoriasis, artritis relacionada a positividad de HLA-B27, enfermedad inflamatoria intestinal, espondilitis anquilosante o positividad de IgM para factor reumatoide.

### 5.2. Diagnóstico genético

No se realiza en práctica clínica rutinaria un panel genético para determinación de mutaciones que pudieran estar relacionadas con el desarrollo de la enfermedad, sin embargo, en casos de incertidumbre diagnóstica o curso clínico atípico, podría ser útil la secuenciación de los genes relacionados con otras enfermedades autoinflamatorias que pudieran compartir características clínicas y analíticas. También debe tenerse en cuenta la descripción de AIJs potencialmente monogénica en familias consanguíneas con una mutación en el gen *LACC1*<sup>7,16</sup>.

**Tabla 1.** Criterios de clasificación AIJ sistémica ILAR (Edmonton 2001)

Artritis en una o más articulaciones acompañada o precedida por fiebre de al menos 2 semanas de duración, que se documenta a diario durante al menos 3 días, acompañada de **uno o más** de los siguientes:

1. Exantema eritematoso evanescente
2. Linfadenopatía generalizada
3. Hepatomegalia o esplenomegalia
4. Serositis

**Criterios de exclusión**

- Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado
- Artritis de inicio después del sexto año de vida en un varón HLA-B27 positivo
- Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en el paciente o en un familiar de primer grado
- Presencia de factor reumatoide IgM en al menos dos determinaciones separadas 3 meses entre sí

Adaptado de 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 Feb 1;31(2):390-2.

**5.3. Diagnóstico diferencial**

Muchas infecciones pueden simular todas o algunas características de AIJs. Dentro del diagnóstico diferencial se encuentran condiciones infecciosas, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, síndromes de fiebre periódica, otras conectivopatías, vasculitis y malignidad como se observa en la tabla 2<sup>11</sup>.

un episodio de enfermedad sistémica seguido por remisión clínica mantenida; policíclico (10-30%), caracterizado por episodios de enfermedad activa que se intercala con periodos de inactividad; o persistente (alrededor de 50%), en la que predomina afectación poliarticular, habitualmente refractaria, asociada o no a sintomatología sistémica y que persiste por un periodo de al menos 2 años<sup>1,2,9</sup>.

**6. CURSO, PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES**

En relación con las otras categorías de AIJ, puede comportarse de forma más grave en el corto plazo, teniendo en cuenta el compromiso sistémico y el riesgo de SAM, o en el largo plazo en aquellos casos con evolución articular crónica.

Se han realizado propuestas para aplicar índices que permitan medir la actividad de la enfermedad incluyendo diferentes parámetros clínicos y analíticos. En un estudio reciente, pendiente de validación internacional, se han planteado algunos factores que permiten discriminar actividad de la enfermedad (**Tabla 3**)<sup>17</sup>.

El curso de la enfermedad puede ser monofásico o monocíclico (30-40%) caracterizado por

Como complicaciones se ha identificado clásicamente **amilooidosis** con depósito renal, hepático, gastrointestinal o cardiaco. Hoy en día

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de artritis idiopática juvenil sistémica<sup>11</sup>

Infecciones bacterianas
Malaria
Infecciones víricas
Leucemia
Neuroblastoma
Enfermedad de Kawasaki
Síndromes de fiebre recurrente hereditarios y otros síndromes autoinflamatorios de inicio temprano (FMF, TRAPS)
Síndrome de Blau
Síndrome de Sweet
Síndrome PFAPA
Enfermedad de Takayasu
Conectivopatías
Fiebre reumática
Enfermedad de Behçet
Poliarteritis nodosa
Enfermedad de Castleman
Enfermedad inflamatoria intestinal

**Tabla 3.** Factores clínicos y analíticos de actividad de AIJs<sup>17</sup>

Valor en Escala Visual Análoga (EVA) de actividad de la enfermedad para el médico
≥2 articulaciones afectas por artritis
≥1 día de exantema característico documentado por el médico o referido por los padres en las últimas 2 semanas
≥2 días de fiebre atribuidos a la enfermedad en las últimas 2 semanas
EVA >0,4 cm de actividad de la enfermedad para el paciente
EVA >0,9 cm de actividad de la enfermedad para los padres
PCR >5,5 mg/l
VSG >23 mm/h
Hemoglobina <119 g/l

es una complicación infrecuente en pacientes tratados, pero históricamente ha sido descrita en hasta el 16% de los pacientes. Suele manifestarse con la presencia de proteinuria no previamente evidenciada, hipertensión arterial, visceromegalias o dolor abdominal. La amiloidosis puede ser reversible tras controlar el proceso inflamatorio<sup>11,14,16</sup>.

El **SAM** es una complicación grave que potencialmente pone en riesgo la vida y que presenta manifestaciones clínicas en 10% de los pacientes con AIJs, aunque de manera subclínica puede afectar hasta el 40% de estos pacientes<sup>1,2,18</sup>.

El SAM es una respuesta inflamatoria grave secundaria a una respuesta inmune disfuncional y descontrolada que condiciona activación y expansión de linfocitos T y macrófagos de manera continuada, con producción masiva de citoquinas proinflamatorias (“tormenta de citoquinas”), pudiendo representar una mortalidad del 8-20%<sup>7</sup>.

Puede ser desencadenado o favorecido por un estímulo, como por ejemplo el debut o exacerbación de una enfermedad reumatológica, neoplasia o inmunodeficiencia, una infección (predominantemente virus de la familia herpesvirus como el virus de Epstein Barr y citomegalovirus), así como al uso de algunos fármacos en un paciente con una predisposición para una desregulación inmunológica.

En el año 2016 se publicaron unos criterios clasificatorios de SAM como complicación de AIJs (**Tabla 4**) que incluyen la presencia de fiebre e hiperferritinemia (>684 ng/ml), asociado con trombocitopenia ≤181000 cel/μl, aspartato aminotransferasa (AST) >48 U/l, triglicéridos >156 mg/dl y/o fibrinógeno ≤360 mg/dl<sup>18,19</sup>.

**Tabla 4.** Criterios clasificatorios de síndrome de activación macrofágica<sup>19</sup>

**Paciente febril con AIJs sospechada o conocida se clasifica como síndrome de activación macrofágica si:**

Ferritina >684 ng/ml

**y 2 de las siguientes:**

- Recuento de plaquetas  $\leq 181 \times 10^9/l$
- Aspartato aminotransferasa >48 unidades/l
- Triglicéridos >156 mg/dl
- Fibrinógeno  $\leq 360$  mg/dl

Clínicamente y analíticamente puede sospecharse su desarrollo por una combinación de hallazgos, como el descenso en los niveles de VSG, siendo estos paradójicamente normales para la situación clínica, así como el descenso en los valores de leucocitos, plaquetas y fibrinógeno, unido a la elevación marcada de los niveles de ferritina, elevación de enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa, triglicéridos, PCR, dímero D, CD163 soluble, CD25 soluble (receptor soluble de IL-2), y prolongación de tiempo de protrombina y tromboplastina tisular; en un paciente con deterioro clínico dado por cambio en el patrón de la fiebre que se hace persistente, visceromegalias, linfadenopatías, e incluso compromiso de SNC, cardiológico o renal que hacen pensar en un fallo orgánico multisistémico<sup>18</sup>.

La **artritis erosiva** es una complicación frecuente de la enfermedad, con compromiso principalmente de rodillas, tobillos y muñecas, columna cervical y caderas. En la era prebiológica se daba en aproximadamente el 30% de los pacientes en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad. Como factores de riesgo para progresión temprana a artritis erosiva se han identificado un mayor recuento de articulaciones afectas, historia de pleuritis o pericarditis y edad menor a 18 meses al debut<sup>11</sup>.

La **osteoporosis** también es una complicación conocida de la enfermedad y que está relacionada con inflamación sistémica crónica, uso de glucocorticoides, disminución de la movilidad, pobre ingesta de calcio y vitamina D, disminución de la fotoexposición y pobre nutrición. Por tanto, se hace necesaria la evaluación de los factores de riesgo, suplementación adecuada de calcio y vitamina D, y medición de la densidad mineral ósea basal previa a corticoterapia prolongada<sup>11</sup>.

Otra complicación de la enfermedad es la **disminución en la velocidad del crecimiento y talla baja**, que están relacionadas tanto con el proceso inflamatorio crónico de la enfermedad como con el uso crónico de corticoesteroides<sup>11</sup>.

Igualmente, la inflamación crónica se ha relacionado con un riesgo aumentado de **morbilidad cardiovascular**. En AIJs en particular, los factores de riesgo que se han visto específicamente implicados son los niveles disminuidos de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) e incremento de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)<sup>11</sup>.

Recientemente se ha reconocido la afectación pulmonar como complicación asociada en los pacientes con AIJs en forma de **hipertensión arterial pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial**. También se han descrito **meningitis séptica y glomerulonefritis**<sup>11</sup>.

Se han identificado como factores de riesgo para desarrollar un curso persistente la presencia de fiebre y artritis activa durante más de 3 meses del debut, necesidad de corticoesteroides durante más de 6 meses y persistencia de la elevación de VSG (>26 mm/h) durante más de 6 meses<sup>18</sup>.

Como factores pronósticos de evolución desfavorable, se han descrito la fiebre persistente, dependencia de corticoides, trombocitosis, poliartritis, afectación de cadera y daño articular temprano en los primeros 6 meses de enfermedad. Se conoce que los pacientes con debut antes de los 18 meses asocian un curso más grave, con serositis, visceromegalias, activación macrofágica, fallo de medro y artritis erosiva. La actividad inflamatoria persistente cuando existe un insuficiente control de la enfermedad se correlaciona con un peor pronóstico funcional en el futuro<sup>11</sup>.

## 7. TRATAMIENTO

Los objetivos generales del tratamiento son el control sintomático, el control del proceso inflamatorio subyacente, así como lograr y mantener una remisión sostenida con los mínimos posibles efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

La intención actual es incorporar una estrategia de tratamiento por objetivos (*treat to target*). Dentro de estos, se pretende en los primeros 7 días alcanzar la resolución de la fiebre y disminuir al menos en el 50% el valor de la PCR (objetivo 1); en las primeras 4 semanas obtener una mejoría de la valoración global para el médico de al menos el 50% con reducción del recuento de articulaciones activas en al menos 50%, o JADAS-10 < 5.4 (objetivo 2); alcanzar inactividad sin corticoides en los primeros 6-12 meses (objetivo 3); y por último obtener la remisión clínica (objetivo 4)<sup>4</sup>.

Una reciente publicación alemana fundamentada en estrategias basadas por consenso plantea pautas escalonadas de tratamiento según

la obtención o no de los objetivos planteados (Figura 1)<sup>4</sup>. Existe variedad en cuanto a abordajes terapéuticos según varios factores, como son el curso heterogéneo y en parte impredecible de la enfermedad, la experiencia adquirida en el tratamiento y hasta hace algunos años la falta de ensayos clínicos y guías basadas en la evidencia que homogeneizaran la conducta.

### 7.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

En los primeros días de presentación clínica y estudio diagnóstico, habitualmente los pacientes reciben antiinflamatorios no esteroideos. Los AINE, si bien representan alguna mejoría sintomática, no controlan la sintomatología articular ni sistémica. Tradicionalmente se han usado sobre todo al debut de la enfermedad, cuando aún los estudios diagnósticos están en proceso. Los más empleados son ibuprofeno a dosis de 30-40 mg/kg/día, naproxeno a dosis de 10-20 mg/kg/día o indometacina a dosis de 1,5-3 mg/kg/día<sup>11,15,16,20</sup>.

### 7.2. Glucocorticoides

Los corticoides orales o endovenosos se usan habitualmente como primera línea de tratamiento según la gravedad de la presentación, pero no parecen modificar la duración de la enfermedad ni la evolución a largo plazo. Asimismo, su perfil de seguridad hace que no sean ideales para el tratamiento prolongado y, por tanto, se precisa asociar medicaciones que permitan controlar de manera efectiva la enfermedad. Dentro de los agentes terapéuticos más frecuentemente usados están bolos de metilprednisolona de 30 mg/kg endovenosos por 3-5 días consecutivos o prednisona oral en dosis de 1-2 mg/kg/día. Los corticoides intraarticulares pueden asociarse ante persistencia

**Figura 1.** Pautas escalonadas de tratamiento según la obtención o no de los objetivos<sup>4</sup>

Terapia inicial	Opción 1 <b>Glucocorticoides a altas dosis:</b> prednisona 1-2 mg/kg/d (máx. 80 mg) ± metilprednisolona EV x 3 d	Opción 2 <b>Anakinra</b> 2-4 mg/kg/d (máx. 8 mg/kg/d-300 mg/d)	Opción 3 <b>Canakinumab</b> 4 mg/kg (máx. 8 mg/kg-600 mg cada 4 semanas)	Opción 4 <b>Tocilizumab</b> Si ≥30 kg: 8 mg/kg (máx. 800 mg) Si <30 kg: 12 mg/kg EV cada 2 semanas
¿Objetivo 1 alcanzado (7 días)?	Sí: Disminución de glucocorticoides y/o: continuar biológico		No: Aumentar glucocorticoides y/o biológico o añadir a glucocorticoides: biológico o añadir a biológico: glucocorticoides o cambiar biológico	
¿Objetivo 2 alcanzado (4 semanas)?	Sí: Disminución de glucocorticoides y/o: continuar biológico		No: Aumentar glucocorticoides y/o biológico o añadir a glucocorticoides: biológico o añadir a biológico: glucocorticoides o cambiar biológico	
¿Objetivo 3 alcanzado (6-12 meses)?	Sí: Suspender glucocorticoides Considerar disminuir o suspender biológico		No: Aumentar biológico o cambiar biológico No (poliartritis sin actividad sistémica): considerar anti-TNF o abatacept	
Objetivo 4 alcanzado (+12 meses) ¿Remisión clínica?	Sí: Considerar disminuir o suspender biológico		No: modificar terapia	

de actividad articular pese al tratamiento con corticoides sistémicos<sup>11,15,16,20</sup>.

### 7.3. Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME)

Los FAMEs como metotrexato a dosis de 15-20 mg/m<sup>2</sup> en AIJs conservan un lugar como fármacos ahorradores de corticoides. No hay evidencia que haya demostrado mejoría

significativa en el control de la artritis ni de las manifestaciones sistémicas en esta enfermedad<sup>15</sup>.

### 7.4. Terapia biológica

Múltiples ensayos clínicos recientes con fármacos biológicos inhibidores de IL-1 e IL-6 (anakinra, canakinumab, tocilizumab) han demostrado eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.

### 7.4.1. Bloqueo de IL-1

El bloqueo de IL-1 no solo controla las afectaciones tempranas mediadas por inmunidad innata como fiebre, exantema y sinovitis, sino que podría interferir en los mecanismos reguladores de la inmunidad adaptativa.

#### Anakinra

Es un antagonista recombinante del receptor humano para IL-1, que inhibe la liberación de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Ha demostrado una marcada respuesta en pacientes con AIJs con mejoría tanto de la sintomatología clínica como de los marcadores inflamatorios, permitiendo alcanzar en muchos casos la remisión de la enfermedad. Se ha observado en el seguimiento a largo plazo una pérdida de eficacia de la medicación requiriendo incremento progresivo de dosis. Según se ha publicado, los pacientes con menor afectación articular y mayor compromiso sistémico responderían mejor al bloqueo de IL-1; también se ha postulado recientemente que la introducción temprana de terapia biológica con bloqueo de IL-1 podría conducir a una mejoría de la evolución y el pronóstico de la enfermedad (“ventana de oportunidad”).

Anakinra tiene indicación aprobada para niños, lactantes y adolescentes a partir de los 8 meses de edad con peso corporal  $\geq 10$  kg para el tratamiento de la enfermedad de Still, incluida AIJs con manifestaciones sistémicas activas de moderadas a graves de la enfermedad tras tratamiento con AINE o glucocorticoides. Se usa en dosis de 1-4 mg/kg/día, aunque dependiendo de la gravedad de los síntomas se pueden requerir dosis mayores<sup>15,16,21</sup>.

### Canakinumab

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une a IL-1 $\beta$  bloqueando la interacción con su receptor. Ha demostrado permitir una rápida reducción de la actividad de la enfermedad, facilitar la rebaja de corticoides y retrasar las recaídas, con eficacia mantenida de forma prolongada y con un buen perfil de seguridad. Se usa a dosis de 4 mg/kg cada 4 semanas (máximo 300 mg). Cuenta con aprobación para el tratamiento de AIJs activa en niños mayores a 2 años en Europa y Estados Unidos<sup>15,16,21</sup>.

### 7.4.2. Bloqueo de IL-6

El bloqueo de IL-6 es otra diana ampliamente estudiada con efectividad demostrada para el tratamiento de la enfermedad. Los niveles séricos elevados de IL-6 se correlacionan con la severidad de la afectación articular y la trombocitosis.

#### Tocilizumab

Es un anticuerpo humanizado contra el receptor de IL-6 que ha demostrado una rápida reducción de la actividad de la enfermedad. Cuenta con indicación aprobada por la EMA y la FDA para el tratamiento de AIJs activa en pacientes de al menos 2 años con respuesta inadecuada a terapia previa con AINE y corticoides sistémicos.

La dosis intravenosa aprobada varía según peso, siendo en  $< 30$  kg de 12 mg/kg y en  $\geq 30$  kg de 8 mg/kg cada 2 semanas.

Canakinumab, tocilizumab y anakinra tienen eficacia y seguridad comparable en estudios realizados de manera paralela y comparados

con placebo<sup>21</sup>. Es indispensable tener estudios multicéntricos, doble ciegos, abiertos, controlados con placebo, en poblaciones más extensas que permitan confirmar eficacia y seguridad en el largo plazo, y establecer si la terapia biológica debe ser introducida de manera estandarizada como terapia de primera línea.

#### 7.4.3. Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), dada la fisiopatología de la enfermedad, son menos efectivos en las formas con predominante afectación sistémica con respuestas variables entre el 24-33%, pero con frecuentes recaídas. Su papel actual recae en el control de la afectación articular crónica<sup>16</sup>.

#### 7.4.4. Abatacept

Inhibidor de la coestimulación de linfocitos T vía CD80/86, demostró alguna eficacia en pacientes con poliartritis persistente posterior a la resolución de sintomatología sistémica en combinación con anakinra, con el potencial de reducir las dosis necesarias de anakinra y corticoides. Esta respuesta sugiere un posible papel de los linfocitos T en la AIJs refractaria<sup>15,16</sup>.

#### 7.4.5. Otras dianas en desarrollo

##### Anticuerpos monoclonales contra el interferón $\gamma$

En evaluación también se encuentra la eficacia de emapalumab, anticuerpo monoclonal contra el interferón  $\gamma$ , cuyos niveles se encuentran incrementados solo en el SAM y no así en la AIJs sin signos de SAM, así como la utilidad potencial de tadekinig alfa, un **análogo de la proteína de fusión de IL-18**, interleucina

de la que se han encontrado niveles elevados en AIJs y relacionada con riesgo de SAM<sup>2</sup>.

#### 7.4.6. Bloqueo de IL-17

Se ha planteado el beneficio potencial del **bloqueo de IL-17**, considerando el rol patogénico que podría jugar en la fase crónica articular de la enfermedad<sup>2</sup>. **Secukinumab**, un anticuerpo humano que se une a la IL-17A inhibiendo la interacción con el receptor de IL-17, está indicado en el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la artritis reumatoide en adultos.

### 7.5. Inhibidores de janus quinasas

Los inhibidores de janus quinasas bloquean la transcripción genómica resultante de la interacción entre las citoquinas y sus receptores en superficie celular disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF $\alpha$ . **Tofacitinib** (inhibidor de janus quinasas 1 y 3) y **baricitinib** (inhibidor de janus quinasas 1 y 2) se encuentran bajo evaluación con esta indicación<sup>2,15</sup>. Actualmente, un estudio fase III con tofacitinib en AIJs y un estudio fase III con baricitinib en AIJ, incluyendo formas sistémicas, se encuentran reclutando pacientes.

#### 7.6. Otras terapias

Ante casos de refractariedad a las opciones terapéuticas planteadas, se han usado de manera ocasional ciclofosfamida, talidomida, tacrolimus, rituximab, gammaglobulinas y plasmaféresis con evidencia principalmente proveniente del uso anecdótico en épocas en las que no se disponía de terapias dirigidas.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos puede ser considerado en situaciones refractarias y graves.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol*. 2015;159(1):72-83.
2. Canny S, Mellins E. New frontiers in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *F1000Research*. 2017;6(0):971.
3. Giancane G, Minoia F, Davi S, Bracciolini G, Consolaro A, Ravelli A. IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pharmacol*. 2016;7(Dec):1-8.
4. Hinze CH, Holzinger D, Lainka E, *et al*. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1):7.
5. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2138-49.
6. Cepika A-M, Banchereau R, Segura E, *et al*. A multidimensional blood stimulation assay reveals immune alterations underlying systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Exp Med*. 2017;jem.20170412.
7. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(9):931-4.
8. Mellins ED, MacAubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: Some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):416-26.
9. Nigrovic PA. Autoinflammation and autoimmunity in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(52):15785-6.
10. Xu LY, Zhang WM, Xia M, Cao LF. Potential Effects of Interleukins on the Pathogenesis of Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(5):396-401.
11. Woerner A, Von Scheven-Gête A, Cimaz R, Hofer M. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: Risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(5):575-88.
12. Put K, Avau A, Brisse E, *et al*. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: Tipping the balance between interleukin-18 and interferon- $\gamma$ . *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(8):1507-17.
13. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, *et al*. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2016;160(2):277-81.
14. Kumar S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr*. 2016;83(4):322-7.
15. Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. 2017:125-135.
16. Shenoi S, Wallace CA. Diagnosis and Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr*. 2016;177:19-26.
17. Limenis E, Feldman BM, Achonu C, *et al*. Proposed Core Set of Items for Measuring Disease Activity in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(1):115 LP-121.
18. Correll CK, Binstadt BA. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res*. 2014;75(1-2):176-83.
19. Ravelli A, Minoia F, Davi S, *et al*. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome

- me Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):481-9.
20. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, *et al.* 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among C. *Arthritis Care Res.* 2013;65(10):1551-63.
21. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, *et al.* Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatol (United Kingdom).* 2016;55(4):669-79.
22. Kimura Y, Grevich S, Beukelman T, *et al.* Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15(1):1-8.