

Espondiloartritis Juvenil: A Propósito de un Caso

Mabel Ladino R*, Paulina Quijarro S**, Marta Miranda A***

* Médico Pediatra, Depto. de Reumatología, Facultad de Medicina, Campus Occidente, Universidad de Chile

**Médico Becado Programa Pediatría, Dpto. de Pediatría, Facultad de Medicina, Campus Occidente, Universidad de Chile.

*** Médico Pediatra, Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios - Dpto. de Pediatría, Facultad de Medicina, Campus Occidente, Universidad de Chile

B.I.M., escolar de 14 años, sexo masculino.

A los 10 años de edad inicia cuadro de artralgia de tobillo izquierdo, diagnosticado como esguince. Posteriormente recibe diversas terapias “alternativas”, con respuesta parcial. Al año de evolución se agrega compromiso de tobillo derecho. Manejado en la actualidad con antiinflamatorios no esteroidales (AINE), se mantiene sin grandes cambios.

El 29-07-02 ingresa a Reumatología Infantil del Hospital San Juan de Dios. Sin antecedentes familiares de espondiloartropatías ni psoriasis. Al examen destaca buen estado general, marcha claudicante por dolor en pie izquierdo, inflamación de tobillo izquierdo, con tenosinovitis tibial; tarso con movilidad disminuida; 3er orjejo izquierdo asalchichonado, 1ª interfalángica izquierda rígida, entesitis aquiliana y test de Schöber disminuido (3,5 cm). Se plantea una Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) oligoarticular; observación Espondiloartropatía Juvenil (EAPJ), se solicita estudio e inicia tratamiento con AINE (meloxicam 7,5 mg cada 12 horas). Evoluciona con progresión del cuadro, agregándose omalgia y coxalgia derecha, con alteración funcional de ambas caderas, artritis ambos tobillos y codo derecho.

En el estudio destaca: VHS 45 mm (inicial: 38 mm); cintigrafía ósea con hiperfijación en codo, rodilla, tobillo y tarso anterior derechos, índice sacroilíaco normal. Radiografías: articulaciones sacroilíacas normales; pies: aumento de partes blandas de tobillos, osteopenia leve de retropié; tarsos con disminución de los espacios articulares y entesis astrágalo-escafoídea con hiperostosis irregular (Foto 1); erosiones en borde posterior de calcáneos; espolón plantar (Foto 2) bilateral; 5ª interfalángica distal con estrechamiento de espacio; osteolisis con apariencia de “lápiz-copa”. HLA B27 positivo.

Se indica terapia de base con sulfasalazina (SSZ) en dosis crecientes (tratamiento no realizado por pro-

blemas socioeconómicos). Se agrega actividad en carpo derecho y ambas rodillas, por lo que se inicia metotrexato (MTX) 15 mg subcutáneo semanales, apoyado con betametasona fosfato intramuscular y prednisona 10 mg vía oral como dosis de mantención y programa de rehabilitación integral. En la evolución se cambia meloxicam por indometacina 25 mg cada 8 horas. Al año de tratamiento persiste con actividad inflamatoria en codo, muñeca, hombro derecho, ambos tobillos y rodilla derecha; VHS 70, plaquetas 534.000. Se inicia terapia combinada MTX / SSZ (2 g/día). Sin embargo, su actividad inflamatoria continúa en ascenso, requiriendo betametasona parenteral en forma repetida, uso de esteroides locales en rodilla y dosis de mantención altas de prednisona (25 mg /día) para lograr respuesta satisfactoria.

La agresividad evolutiva del cuadro y la imposibilidad de asociar terapias más potentes y no tan onerosas como los anti TNF, motivó la revisión de otras alternativas terapéuticas.



Foto 1. Entesis astrágalo-escafoídea con hiperostosis irregular.

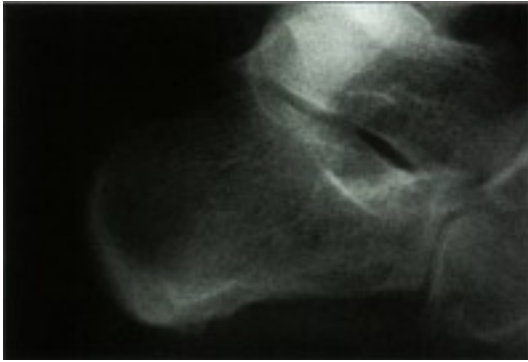


Foto 2. Erosiones en borde posterior de calcáneo y espolón plantar.

REVISION DE LA LITERATURA

Espondiloartritis juvenil

La espondiloartritis juvenil (EAJ) está constituida por un grupo heterogéneo de síndromes inflamatorios asociados al antígeno leucocitario humano HLA B27. Estos síndromes se presentan en menores de 16 años, produciendo un continuo de síntomas hasta la edad adulta, siendo su característica principal la artropatía de predominio en extremidades inferiores, asimétrica, asociada a entesopatía relevante. Todas son seronegativas para factor reumatoideo (FR) y anticuerpos antinucleares (ANA).

Respecto a su epidemiología, en nuestro medio existen cifras de incidencia estimada para Artritis Idiopática Juvenil de 5,6 casos por 100.000 niños menores de 15 años (1). En una muestra de 75 niños portadores de AIJ se encontraron porcentajes elevados de artropatías seronegativas (47%), que incluían diversos tipos de espondiloartropatías (2). En un centro de referencia de Canadá, de una selección de pacientes portadores de artritis crónicas seronegativas, se encontró una incidencia anual estimada para todas las formas de artritis idiopática juvenil de 4,08/100.000 y una incidencia de 1,44/100.000 niños menores de 15 años (3). Debe considerarse que existe subdiagnóstico por desconocimiento, por confusión diagnóstica y por expresión sintomática leve. Sin embargo, en los últimos años ha habido un mayor consenso en lo que respecta a definición de la nomenclatura, criterio diagnóstico y clasificación.

El diagnóstico se basa en criterios de clasificación establecidos, existiendo dos grupos: el de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) (4) (Tabla 2) y el European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (5), este último realizado para adultos, pero validado en niños (Tabla 3).

Dentro de los 7 grupos de AIJ (Tabla 1) se encuentran las artritis relacionadas a entesitis, que corresponden a las expresiones clínicas infantiles de las espondiloartropatías del adulto

TABLA 1
ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL
(ILAR, Durban 1997)

1. Sistémica
2. Oligoartritis (persistente y extendida)
3. Poliartritis FR (-)
4. Poliartritis FR (+)
5. Artritis Psoriática
6. Artritis relacionada a Entesitis
7. Otras artritis.

TABLA 2
DEFINICION: ARTRITIS RELACIONADA A ENTESITIS
(ILAR, Durban 1997 modificado)

- Artritis y entesitis
o
Artritis o Entesitis, con 2 o más criterios:
- a) Sensibilidad sacroiliaca y/o lumbago inflamatorio
 - b) HLA B27 (+)
 - c) Historia familiar: enfermedad asociada a B27, confirmada por médico, en parientes de primer o segundo grado
 - d) Uveítis anterior, asociada a ojo rojo, dolor o fotofobia
 - e) Inicio de artritis en niño mayor de 8 años.

TABLA 3
CRITERIOS ESPONDILOARTROPATIAS
(ESSG 1991)

Lumbago inflamatorio o sinovitis asimétrica o predominantemente de extremidades inferiores y uno o más de los siguientes criterios:

1. Historia familiar positiva
2. Psoriasis
3. Enfermedad inflamatoria intestinal
4. Uretritis, cervicitis o diarrea aguda dentro de un mes previo a artritis
5. Dolor glúteo alternante
6. Entesopatía
7. Sacroileítis

PATOGENIA

La etiología de la EAJ es desconocida, pero varios factores han sido implicados en su patogénesis, incluyendo la interacción entre factores infecciosos e inmunogenéticos (6).

Como factor infeccioso, se ha asociado con infecciones por *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella*, *Chlamydia* y *Campylobacter* (7); como factor de susceptibilidad genética destaca la asociación con HLA B27, encontrándose en un 60% - 90% de las EAJ, con una mayor frecuencia el subtipo HLA B27*05 (8).

CLINICA

Los hallazgos clínicos fundamentales son: la entesopatía y la artropatía de las articulaciones periféricas, particularmente de las extremidades inferiores. De acuerdo a la presencia o no de cambios estructurales, manifestaciones extraarticulares y hallazgos de laboratorio, se distinguen dos grupos de EAJ: indiferenciadas y diferenciadas (9), siendo las primeras las más frecuentes en Pediatría.

EVOLUCION

La EAJ puede remitir en forma completa después de uno o dos episodios de actividad o seguir un curso de episodios recurrentes de entesitis y artritis, extendiéndose el compromiso a la articulación sacroiliaca y columna; otras siguen un curso crónico, caracterizado por aumento progresivo del número de articulaciones y entesis comprometidas, y, por último, algunos evolucionan con inflamación persistente y severas secuelas precoces (9).

El diagnóstico es esencialmente clínico. Sin embargo, los avances de la RNM y de la histopatología en etapas tempranas de la enfermedad han aclarado el significado de la inflamación dentro de la médula ósea del hueso subcondral como un componente de la lesión primaria, tanto en la articulación sacroiliaca como en la entesis (10-12). Estas técnicas permitirán realizar un diagnóstico más precoz sin tener que esperar el compromiso radiológico, que es demasiado tardío y excepcional de ver en la edad pediátrica.

TRATAMIENTO

No hay evidencia de que exista tratamiento que pueda modificar la progresión de la enfermedad. El tratamiento en niños deriva de los estudios realizados en AIJ y Espondiloartritis (EA) del adulto. Entre las drogas

utilizadas en EAJ se encuentran los AINE, sulfasalazina, corticoides, metotrexato, ciclosporina A, anti-TNF, talidomida y pamidronato (aminobifosfonato) (9).

La actividad de la enfermedad está asociada a un aumento del recambio óseo subcondral y un exceso en la reabsorción ósea que lleva a una osteoporosis prematura (13).

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato, utilizados en enfermedades del metabolismo óseo. En EA se han utilizado aquellos bifosfonatos que contienen nitrógeno en la cadena lateral R2, denominados aminobifosfonatos (14). Su acción es a nivel intracelular, siendo la molécula incorporada por endocitosis, principalmente a nivel de células como osteoclastos y macrófagos, que poseen una alta actividad endocitótica (15). Varios estudios *in vitro* sugieren un efecto antiinflamatorio traducido por inhibición en la presentación de antígenos por los monocitos, asociado a disminución en la producción de IL-1b; inhibición del crecimiento, migración, viabilidad y diferenciación de los macrófagos; inhibición de enzimas a nivel de la vía del mevalonato, como la enzima farnesyl difosfato sintetasa, lo que lleva a disminución de las proteínas de unión del GTP de los grupos Ras, Rac y Rho. La superfamilia Ras es fundamental en la transducción de señales proinflamatorias, desde los receptores de citoquinas de la superficie celular al núcleo (16-19).

Los aminobifosfonatos endovenosos inducen efectos clínicos e inmunológicos no producidos con la administración por vía oral. El pamidronato es el bifosfonato más potente disponible en preparación endovenosa, y sus efectos adversos son bien tolerados y han sido estudiados particularmente en enfermedad de Paget y osteoporosis (20).

La mayoría de los estudios muestran que el uso de pamidronato endovenoso en la fase precoz de la enfermedad sería de mayor utilidad que en la etapa tardía. Además, puede poseer propiedades antiinflamatorias al usarlo en forma prolongada (21, 22). Hasta el momento no existen estudios en niños portadores de EAJ. Sin embargo, en Pediatría han sido utilizados con excelente margen de seguridad y escasos efectos adversos en: osteogénesis imperfecta, osteomielitis multifocal recurrente crónica y el síndrome SAPHO (sinovitis-acné-pustulosis-hiperostosis-osteítis) (23-25).

Nuestro caso índice, un adolescente varón, B27 (+), sin antecedentes personales ni familiares de psoriasis, debutó a los 10 años con una oligoartritis asimétrica. En su evolución posterior hizo un curso poliarticular, manteniendo su patrón asimétrico y de predominio en extremidades inferiores, con entesitis destacada. En el último tiempo, se agregó lumbago de carácter inflamatorio. A la fecha no existe compromiso radiológico

de sacroiliacas. Con lo descrito, cumple criterios para una espondiloartropatía, según clasificación ILAR como ESSG. La psoriasis en la clasificación ILAR se encuentra entre uno de los seis grupos que la constituyen, a diferencia de la segunda clasificación, que se encuentra implícita en sus conceptos. Dentro de los cinco grupos clásicos de artropatía psoriática, la forma con “Sacroileítis y Espondilitis” es la que se asocia frecuentemente a compromiso articular periférico, afectación de extremidades inferiores como superiores, compromiso de retropié como de antepié, con imágenes radiológicas sui generis y su alta asociación con HLA B27. El diagnóstico final lo determinará el tiempo.

En relación con su tratamiento, lleva tres meses de terapia combinada metotrexato-sulfasalazina, se ven algunos resultados favorables, pero mantiene aún altos sus requerimientos de esteroides, con las consecuencias habituales, sumado a las implicancias de su uso en un niño que no ha terminado su crecimiento y desarrollo.

La severidad de su expresión nos motivó a revisar las diferentes alternativas terapéuticas actuales. Dado su debut en la infancia, queda por delante una larga evolución y seguramente más de algunas de estas terapias serán planteadas a futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Miranda M, Talesnik E, González B, Quezada A, Aránguiz P, Navarrete CL, Toso MS, Lira L, Villarreal L. Enfermedades Reumáticas y del Tejido Conectivo en niños de Santiago. *Rev Chil Pediatr* 1996; 67(5):200-205.
- González O., Miranda M., Vargas N. Artritis reumatoidea juvenil y espondiloartropatías: estudio comparativo. *Rev Chil Pediatr* 1995; 66(5):241-245.
- Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Disease Registry. *J Rheumatol* 1996; 23:1981-7.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. Revision of the proposed classification for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol* 1998; 25:1991-4.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218-27.
- Keat A. Infections and the immunopathogenesis of seronegative spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4:494-9.
- Pacheco-Tena C, Alvarado de la Barrera C, Lopez-Vidal Y et al. Bacterial DNA in synovial fluid cells patients with juvenile onset spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2001; 40:920-7.
- Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vasquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol* 1997; 23:569-98.
- Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28:531-60.
- Maksymowych WP. Ankilosyng Spondylitis – At interface of cartilage and bone. *J Rheumatol* 2000; 27:2295-301.
- Braum J, Bollow M, Eggens U et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1039-45.
- Mcgonagle D, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imagin enthesal changes of knee synovitis in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998; 41:694-700.
- Gratacos J, Collado A, Pons F et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis. A follow-up study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2319-24.
- Monkkonen J, Simila J, Rogers MJ. Effects of tiludronate and ibandronate on the secretion of proinflammatory cytokines and nitric oxide from macrophages in vitro. *Life Sciences* 1998; 62:95-102.
- Rogers M, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Biphosphonates. *Cancer* 2000; 88:2961-78.
- Cecchini MG, Felix R, Fleisch H, Copper PH. Effect of Bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow-derived macrophages. *J Bone Miner Res* 1987; 2:135-42.
- Stevenson PH y Stevenson JR. Cytotoxic and migration inhibitory effects of biphosphonates on macrophages. *Calcif Tissue Int* 1986; 38:227-33.
- Sansoni P, Passeri G, Fagnoni F et al. Inhibition of antigen-presenting cell function by alendronate in vitro. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1719-25.
- Van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing biphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264:108-11.
- Haibel H, Braun J, Maksymowych WP. Biphosphonates – Targeting bone in the treatment of spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(Suppl 28):162-166.
- Maksymowych WP, Jhangri GS et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001; 28:144-55.
- Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S et al. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998; 25:714-7.
- Van der Horst-Bruinsma I.E, Clegg D.O, Dijkmans B.A.C. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drug. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(Suppl.28): S67-S70.
- Salvarani C, Cantini F, Olivieri I. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(Suppl 28):S71-S75.
- Furst D.E. Combination DMARD therapy-Beyond the Date. *Reumatología* 2003; 19(2):105-107.