

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL EN MEXICO

*María Amparo Faure Fontenla**
*Andrea Ellis Irigoyen**
*Arturo Berber Eslava***
*Gustavo Acosta Altamirano**

INTRODUCCION

Desde el siglo XIX se reportaron algunos casos que presentaban las características del cuadro de artritis reumatoide juvenil (ARJ), la primera descripción sistemática se debe a George Frederick Still quien reunió una serie de 19 pacientes y realizó el primer intento de clasificación.¹ Debido a ello, el epónimo más común de la ARJ es el de enfermedad de Still, pero ocasiona confusiones pues algunos incluyen en este término a cualquier causa de artritis de la infancia mientras otros sólo consideran a la ARJ de inicio sistémico.

En el presente estudio se utilizan los criterios de la Asociación Americana de Reumatismo (ARA) que considera a la ARJ como una artritis persistente de una o más articulaciones cuando

menos durante seis semanas, cuando las otras causas de artritis se han descartado. Los subtipos de la ARJ se determinan por las características exhibidas durante los primeros seis meses de la enfermedad; así, la ARJ de inicio sistémico se caracteriza por fiebre intermitente y persistente (39°C o más diariamente) con o sin exantema o participación de otros órganos; la ARJ de inicio pauciarticular implica la artritis de cuatro articulaciones o menos y la de inicio poliarticular corresponde a artritis de cinco o más articulaciones.

Las manifestaciones más frecuentes de la ARJ incluyen fiebre, exantema, iridociclitis, carditis, nódulos, rigidez articular, tenosinovitis, artritis de la columna cervical, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, alteración del crecimiento, anemia, leucocitosis, hepato y esplenomegalia.² Una característica importante es la presencia de complejos inmunes en la articulación, con la consiguiente activación de complemento y acumulación de neutrófilos que fagocitan complejos inmunes y liberan mediadores de la inflamación.

* Laboratorio de Inmunología y Reumatología; Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Dr. Márquez 162, Col. Doctores, 06720 México, D.F. México.

** El coautor agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) la beca concedida.

La incidencia de la ARJ en las distintas series publicadas en el extranjero varía de 3.5 a 9.2 casos por 100 000 habitantes^{3,4} mientras que la prevalencia es de cerca de 50 pacientes por 100 mil habitantes.⁵ Además reportan predominio del sexo femenino. En México no se cuenta con este tipo de estadísticas, pero se estima que la ARJ constituye el 17% de las artritis en la infancia según estudios de Freati en 1980.⁶

En nuestro medio existen dos series publicadas^{7,8} que señalan diferencias con la literatura internacional ya que no se encuentra prevalencia del sexo femenino y la forma de inicio poliarticular fue la más frecuente.

Las alteraciones patológicas de la ARJ son similares a las que se encuentran en la artritis reumatoide del adulto, y sin embargo la evolución y las formas de presentación son distintas por lo que es probable que la patología sea también diferente.⁹

En teoría, la sinovitis crónica de los pacientes, puede representar una respuesta inmunitaria a un estímulo que en la actualidad es desconocido. Este estímulo puede ser endógeno y exógeno. Entre los exógenos se ha implicado a virus como el del Epstein-Barr que según varios trabajos probablemente tenga algún papel etiológico.¹⁰ Sin embargo, a pesar de que existen algunos datos muy sugestivos como el reciente aislamiento del virus de la rubéola en cultivos de células mononucleares de líquido sinovial y sangre periférica de pacientes de ARJ¹¹ se ha dado una demostración absolutamente convincente. Se ha implicado al microplasma o componentes no viables del mismo en el campo de la artritis experimental.¹² También se ha inducido artritis en animales con colágena nativa

tipo II y con paredes celulares de bacterias resistentes o lisozima y ricas en ramnosa (estreptococo grupo A y varias cepas de *Lactobacillus casei*). Estos modelos animales sugieren la alternativa de que la sinovitis reumatoide constituye un síndrome que se presenta en respuesta a múltiples agentes etiológicos.

Existen numerosos estudios que aportan datos sobre la susceptibilidad genética a este padecimiento. La presencia de algunos antígenos del sistema principal de histocompatibilidad se relaciona con las diferentes formas de la enfermedad. Por ejemplo, el HLA-DR₄, se asocia con la artritis poliarticular seropositiva; los HLA-DR₅, DR₆ y DR₈ pueden asociarse con ARJ pauciarticular tipo I e iridociclitis y el HLA-B₂₇ se asocia con la forma pauciarticular tipo II.^{13,14}

Los objetivos del presente estudio fueron:

- 1) Revisar la experiencia del Hospital Infantil de México.
- 2) Conocer algunas de las características de la población con ARJ en nuestro medio durante los últimos diez años.
- 3) Comparar los resultados con los obtenidos en otros estudios.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de pacientes que egresaron del Hospital Infantil de México con el diagnóstico de ARJ, de enero de 1972 a diciembre de 1982.

Se recopilaron los siguientes datos: edad y forma de inicio del padecimiento, signos y síntomas, datos de laboratorio reportados, articulaciones afecta-

das y alteraciones radiológicas según la clasificación de Cassidy.¹⁵

RESULTADOS

El grupo de pacientes con ARJ estuvo constituido por 34 pacientes, 18 de sexo masculino y 16 del femenino. La edad de inicio varió de 6 meses a 11 años (4.7 ± 3.6 años), la moda se encontró a los 3 años como se muestra en la tabla I.

TABLA I. EDAD DE LOS PACIENTES CON ARJ AL INICIO DE SU SINTOMATOLOGIA

Edad	Número de pacientes	Porcentaje
1 año	3	8.8
de 1 a 2 años	3	8.8
de 2 a 3 años	3	8.8
de 3 a 4 años	9	26.5
de 4 a 5 años	5	14.7
de 5 a 6 años	3	8.8
de 6 a 7 años	1	2.9
de 7 a 8 años	2	5.9
de 8 a 9 años	2	5.9
de 9 a 10 años	2	5.9
de 10 a 11 años	1	2.9

La mayor incidencia se encontró en el grupo de 3 a 4 años. En la sintomatología destacan la fiebre, linfadenopatía y, en menor proporción la espondilitis cervical y exantema, como se muestra en la tabla II.

La forma de inicio predominante fue la sistémica en 31 de 34 pacientes que representa un 91% y sólo 3 (8.8%) presentaron inicio poliarticular sin que se registraran casos con inicio pauciar-ticular.

TABLA II. FRECUENCIA DE DATOS CLINICOS EN LOS PACIENTES CON ARJ

Síntoma o signo	Número de pacientes	Porcentaje
Fiebre	32	94
Linfadenopatía	24	70.5
Espondilitis Cervical	13	38.2
Exantema	13	38.2
Hepato y/o esplenomegalia	9	26.4
Rigidez articular	8	23.5
Ataque al estado general	8	23.5
Carditis	5	14.7
Nódulos subcutáneos	3	8.8
Dedos en uso	2	5.8
Crisis convulsivas	2	5.8
Edema palpetral	2	5.8
Tenosinovitis	1	2.9
Disartria	1	2.9

De acuerdo a los datos de somatometría obtenidos y relacionándolos al estudio descrito por Ramos Galván,¹⁶ el 78.5% de los pacientes estaban por abajo de su peso ideal y 18.1% tenían estatura inferior a lo esperado. Aunque las alteraciones en el crecimiento y desarrollo son características de ARJ aun antes del inicio de la enfermedad,¹⁷ estos datos no son valorables en este estudio, ya que la mayoría de la población que acude al Hospital Infantil de México proviene de medio socioeconómico bajo en el que existe un porcentaje importante de desnutrición.

La afección articular fue generalmente bilateral y simétrica e implicó con mayor frecuencia rodillas, tobillos, interfalángicas y muñecas según se muestra en la tabla III.

Las principales alteraciones en las pruebas de laboratorio realizadas fue-

TABLA III. FRECUENCIA DE ARTICULACIONES AFECTADAS EN PACIENTES CON ARJ

Articulaciones	Número de pacientes	Porcentaje
Rodilla derecha	33	97
Rodilla izquierda	28	82.3
Tobillo derecho	27	79.4
Tobillo izquierdo	28	82.3
Interfalángicas derechas	16	47.0
Interfalángicas izquierdas	15	44.1
Muñeca derecha	15	44.1
Muñeca izquierda	15	44.1
Codo derecho	13	38.2
Codo izquierdo	9	26.4
Cadera derecha	6	17.6
Cadera izquierda	5	14.7
Hombro derecho	5	14.7
Hombro izquierdo	3	8.8
Temporo mandibular	3	8.8

ron: aumento en la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y anemia. Las dos primeras, representativas de un proceso inflamatorio crónico como en el caso de las enfermedades reumáticas. Estos hallazgos se comparan con los de otros estudios en la tabla IV.

Se practicó estudio radiológico en 25 de los pacientes y en 14 de ellos se encontraron alteraciones compatibles con ARJ en estadio I lo que representa un 56% y con estadio II 7 de 25 (28%).

El grado de alteración radiológica se correlaciona con el tiempo de evolución del padecimiento antes de ser vistos en el hospital. De los pacientes, 20 de 34 (58.8%) acudieron al hospital de 15 días a un año a partir del inicio de su padecimiento, nueve (26.5%) de uno a dos años y sólo cinco (14.7%) con dos años o más de evolución, con un promedio de 1.4 años.

DISCUSION

En las series extranjeras se señala un predominio del sexo femenino,^{18,19,20,21} pero en nuestros resultados, igual que en otras series nacionales,^{7,8} no se encontraron diferencias en la incidencia por sexo. Cabe destacar que habitualmente la forma de inicio sistémico afecta por igual a ambos sexos.

Los datos del presente estudio muestran distribución unimodal de los 3 a los 4 años y no la bimodal de 2 y 9 años

TABLA IV. FRECUENCIA DE ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON ARJ Y COMPARACION CON OTROS ESTUDIOS

Prueba alterada	Autor	Mallet %	Towner %	ESTA SERIE	
				Núm. pacientes	Porcentaje
Aumento en la velocidad de sedimentación globular		83.3	—	27/30	90
Proteína C reactiva		41.7	—	25/29	83.3
Anemia		58.3	27	25/34	73.3
Leucocitosis		58.3	26	16/34	47.0
Factor reumatoide		50.0	2	6/34	17.6
Anticuerpos antinucleares		16.7	—	2/34	5.8

reportada por Sullivan³ o de 3 y 12 por Towner.¹⁵ En las series de Mallet,⁷ Martínez Cairo,⁸ Calabro,²² y Stillman¹⁸ se encontró mayor frecuencia de forma poliarticular. En la tabla V se comparan las formas de inicio del padecimiento en diferentes series estudiadas.

En nuestra casuística destaca la ausencia de casos con afección pauciarticular.

De modo análogo, las manifestaciones clínicas más frecuentes de nuestra serie fueron sistémicas, y comparadas

con las descritas por otros autores (tabla VI), son muy similares a la serie de Mallet,⁷ mientras que los autores extranjeros citan menor incidencia de éstas.^{19,22,23,24}

Las diferencias entre la sintomatología reportada en otras series y la presente se puede atribuir a la predominancia de la forma de inicio sistémico en nuestros pacientes. El orden de frecuencia de las articulaciones implicadas en la enfermedad siguió básicamente el patrón descrito en otras series,^{7,8,18,25} destaca la afección de la rodilla.

TABLA V. COMPARACION DE FORMAS DE INICIO EN DISTINTAS SERIES DE ARJ

Autor \ Forma de inicio	Mallet	Martínez (%)	Calabro (%)	Stillman (%)	Towner (%)	Mc Cormick (%)	Presente estudio
Sistémica	33.3	28.3	20.0	18.6	14.0	19.6	91.1
Poliarticular	58.3	46.6	48.0	41.2	12.0	29.4	8.8
Pauciarticular	8.3	26.1	32.0	40.2	74.0	50.9	0.0

TABLA VI. FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES CLINICAS EN DISTINTAS SERIES DE ARJ

Autor \ Manifestación clínica	Mallet (%)	Martínez (%)	Calabro (%)	Stillman (%)	Towner (%)	Esta serie
Fiebre	83.3	60.6	20.0	32.0	16	94.1
Exantema	30.0	6.5	44.0	12.0	10	38.0
Irodiciclitis	—	—	9.0	—	4	—
Carditis	—	—	2.0	4.0	—	14.7
Nódulos subcutáneos	0.1	—	8.0	—	2	8.8
Rigidez articular	91.6	—	—	—	—	23.5
Tenosinovitis	—	—	—	—	—	2.9
Espondilitis cervical	—	—	—	39.0	22	38.2
Hepato-esplenomegalia	25.0	6.5	—	—	6	26.4
Adenomegalias	50.0	4.2	43.0	—	10	70.5

La baja incidencia de alteraciones de las pruebas de laboratorio en la serie de Towner se explica por el alto porcentaje de pacientes con inicio pauciarticular de la enfermedad.

La frecuencia de la positividad del factor reumatoide en las diferentes series representa probablemente el predominio de distintas formas de inicio. Los hallazgos de alteraciones radiológicas en esta serie coinciden con los reportados por Cassidy¹⁵ y Mallet⁷. La mayoría de los pacientes (56%) presentó alteraciones tipos I y el 16% sin alteración. Esto correlaciona con el tiempo de evolución limitada (58.8% con un año o menos y 26.5% entre uno y dos años antes de ingresar en el hospital).

Se han planteado diferencias raciales en la incidencia de la ARJ,²¹ pero en la población negra esto no parece real.²⁶ El presente estudio da una idea de la incidencia y prevalencia de ARJ en México, ya que no existen estudios estadísticos adecuados. En cambio se debe subrayar la alta frecuencia de la forma de inicio sistémico y la ausencia de casos de inicio pauciarticular. Este predominio puede explicar que no existe disparidad en la incidencia por sexo. Además, en edades tempranas no existen síntesis y liberaciones de hormonas sexuales, la distribución unimodal de la edad de inicio alrededor de los 3 años en contraste con la bimodal de 3 y 12 años es atribuible a la baja incidencia de forma de inicio poliarticular y la ausencia de forma de inicio pauciarticular ya que estas dos formas se manifiestan principalmente después de los 10 años.²¹

Por las mismas razones, la frecuencia de los signos y síntomas acordes con el sistema tipo, mostraron alto porcentaje. Asimismo los datos de laboratorio ha-

bitualmente son indicativos de inflamación aguda.

El pequeño porcentaje de pacientes con factor reumatoide positivo y anticuerpos antinucleares positivos puede deberse a dificultad para detectar anticuerpos de clase IgG o IgA, o a que estos anticuerpos estén formando complejos inmunes.

El tipo de articulaciones afectadas y el daño evaluado radiológicamente coincidieron con otros reportes pese a la distinta incidencia de formas de inicio.

Los pacientes con AR presentan grandes variaciones en su evolución, respuesta al tratamiento, grados de daño osteoarticular y otras manifestaciones clínicas. Se ha tratado de correlacionar esta variabilidad con los hallazgos histopatológicos en la sinovial y con las alteraciones de la respuesta inmunitaria; se pudo establecer algunos grupos de pacientes que reúnen ciertas características comunes. Por ejemplo, según la biopsia sinovial puede haber pacientes que presentan infiltración linfocítica de alta intensidad o de baja intensidad. La respuesta proliferativa de células mononucleares periféricas a antígenos solubles permite dividir a los pacientes en anérgicos (sin respuesta) y no anérgicos (con respuesta normal). Los de alta infiltración linfocítica sinovial se correlacionan con anergia.

El grupo anérgico tiene una relación de linfocitos OKT4/OKT8 menor de lo normal y un número aumentado de células portadoras de antígeno HLA-DR. Así, el estado anérgico puede quizá resultar de una frecuencia mayor de células activadas *in vivo* en la población de células mononucleares. Estudios similares en niños podrían llegar a establecer diferencias inmunitarias que correlacionaran y explicaran

las diversas formas de inicio de la artritis reumatoide juvenil. Los resultados del presente estudio señalan la necesidad de un estudio prospectivo multicéntrico que refleje con exactitud la magnitud y consecuencia de esta enfermedad en México.

RESUMEN

Se realizó el estudio retrospectivo de 34 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide juvenil (ARJ) de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Reumatismo, de enero de 1972 a enero de 1982.

En base a los tipos de inicio, la forma sistémica prevaleció en el 91.2% y la de inicio poliarticular en un 8.8%. No se detectaron casos pauciarticulares ni hubo predominancia de sexo y la mayor incidencia se encontró a los 3 años de edad.

El 94% de los pacientes cursó con fiebre, 70.5% con linfadenopatía y 38.2% con espondilitis cervical y exantema.

Las articulaciones más afectadas fueron las rodillas, tobillos e interfalángicas. Las pruebas de laboratorio presentaron alteraciones en la velocidad de sedimentación globular (90%), presencia de proteína C reactiva (83.3%), anemia (73.3%), leucocitosis (47%). El factor reumatoide fue positivo en sólo un 17.6% de los pacientes. El 84% del total tuvieron alteraciones radiológicas, en tanto que 56% mostraron anomalías radiológicas grado I y 18% del grado II de acuerdo a los criterios de Cassidy.

La proporción de sexos, distribución etaria, frecuencia de los tipos de inicio

y hallazgos clínicos y de laboratorio no coinciden con otras series descritas de ARJ. Sin embargo, los clinicorradiológicos y de laboratorio concuerdan con las características habituales de la forma de inicio sistémico que fue la predominante.

SUMMARY

A retrospective study of 34 patients with the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) according to the American Rheumatism Association (ARA) criteria was analyzed from January 1972 to January 1982. There was no sex predominancy, maximal incidence was found at 3 years of age. On the basis of onset types systemic incidence was 91.2% and polyarticular onset incidence was 8.8%. No pauciarticular cases were detected. The most of the patients had fever (94%), lymphadenopathy (70.5%) cervical spondylitis and exanthema (38.2%). The most affected joints were knees, ankles and interphalangeal. The laboratory features were increased sedimentation rate (90%), C reactive protein (83.3%), anemia (73.3%), and leukocytosis (47%). The positive test for rheumatoid factor was positive in only 17.6% of the patients. Sixteen percent of the patients had no radiological abnormalities, 56% of the patients had grade I radiological abnormalities and 18% of the patients had grade II radiological abnormalities according to Cassidy criteria.

The findings in this study may be explained by the systemic onset predominancy.

Sex ratio, age distribution, onset types frequency and clinical and laboratory finding do not agree with other previous series of JRA.

BIBLIOGRAFIA

1. Still, G. F.: "On a form of Chronic Joint Disease in Children". *Med. Chir. Tr.*, **80**: 47, 1897.
2. Brewer, E.J., J. Bass, J. Baum, J.T. Cassidy, C. Fink, J. Jacobs, V. Manso, J.E. Levinson, J. Schiller y J.S. Stillman: "Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the diagnostic and Therapeutic Criteria Comitee of the American Rheumatism Association Section of the Arthritis Foundation." *Arthritis Rheum.* **20**: 195, 1977.
3. Sullivan, D.B., J.T. Cassidy y R.E. Petty: "Pathogenic implications of age of onset in juvenile rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum.* **18**: 251, 1975.
4. Laa Ksosen, A.L.: "A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatr. Scand.* 166 (Suppl): 7 1966.
5. Gewanter, M.L., K.J. Royhmann y J. Baum: "The prevalence of juvenile arthritis." *Arthritis Rheum.*, **26**: 599, 1983.
6. Frati, A.C., M. Ayala y S. Martínez-Cairo: "Causas de artritis en la infancia. Relación con la edad, sexo y articulaciones afectadas." *Bol. Med. Hosp. Infant. (Méx.)* **37**: 153, 1980.
7. Mallet, A., L. Rangel y A. Espinosa: "Artritis reumatoide juvenil." *Bol. Med. Hosp. Infant. (Méx.)*, **33**: 1505, 1976.
8. Martínez-Cairo, S., D.A. Ocampo y A. Frati: "Artritis reumatoide juvenil." *Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.)*, **35**: 711, 1978.
9. Robbins, S.L., R.S. Contran y V. Kumar: *The Musculoskeletal System in Pathological Basis of Disease*, 3a. Ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company, 1984.
10. Kahan, A., B. Amor y C.J. Menkes: "Different defects of Cell regulation of Epstein-Barr virus induced B Cell activation in Rheumatoid Arthritis." *Arthritis Rheum.*, **28**: 961, 1985.
11. Chantler, J.K., A.J. Tingle y R.E. Petty: "Persistent Rubella virus infection with chronic arthritis in children." *N. Engl. J. Med.*, **313**: 1117, 1985.
12. Washburn, L.R., B.C. Cole y J.R. Ward: "Chronic arthritis of rabbits induced by mycoplasmas III. Induction with nonviable *Mycoplasma arthritis antigens*." *Arthritis Rheum.*, **25**: 937, 1982.
13. Hall, P.J., S.J. Burman y cols.: "Genetic susceptibility to early onset pauciarticular juvenil chronic arthritis: a study of HLA and complement markers in 158 British patients." *Ann. Rheum. Dis.*, **45**: 464, 1986.
14. Morling, N., J. Frils y cols.: "HLA antigen frequencies in juvenil chronic arthritis." *Scand. J. Rheumatol.*, **14**: 209, 1985.
15. Cassidy, J.T., et. al.: "Juvenile rheumatoid arthritis: clinicoradiologic correlations." *Arthritis Rheum.*, **20**: 2075, 1977.
16. Ramos-Galván R. y cols.: "Somatometría en 3 000 niños de la ciudad de México." *Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.)* **21**: 45, 1964.
17. Bernstein, B.H., D. Stobie, B.H. Singsen, et. al.: "Growth retardation in juvenile rheumatoid arthritis (JRA)." *Arthritis Rheum.*, **20**: 212, 1977.
18. Calabro, J.J., y J.J. Marchesano: "The early natural history of juvenile rheumatoid arthritis." *Med. Clin. N.A.*, **52**: 567, 1968.
19. Towner, S.R., C.J. Michet, et al.: "Epidemiology of Juvenile Arthritis in Rochester Minnesota 1960-1979." *Arthritis Rheum.*, **26**: 1208, 1983.
20. Schaller, J.G.: "Juvenile Rheumatoid Arthritis." *Pediatr. Ann.*, **11**: 375, 1982.
21. Kredich, D.W.: "Chronic Arthritis in Childhood." *Med. Clin. N.A.*, **70**: 305, 1986.
22. Stillman, B.: "Juvenile Rheumatoid Arthritis: Series 2" *Arthritis Rheum.*, **20**: 171, 1977.
23. McCormick, M.C., M.M. Stemmler y B.M. Athreya: "The Impact of Childhood Rheumatic Diseases on the family". *Arthritis Reum.*, **29**: 872, 1986.
24. Calabro, J.J.: "Juvenile Rheumatoid Arthritis." In *Arthritis and Allied Conditions*. McCarty, Ed Philadelphia, Lea Febiger, 1979.
25. Ansell, B.M.: "Joint manifestations in children with juvenile chronic polyarthritis." *Arthritis Rheum.*, **20**: 2045, 1977.
26. Hoehberg, M.C., M.S. Linet y E.M. Sills: "The Prevalence and Incidence of Juvenile Rheumatoid Arthritis in an Urban Black Population." *Am. J. Public Health*, **73**: 1202, 1983.