

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Νεανική σπονδυλαρθρίτιδα Τα κριτήρια που δεν επιλύουν το πρόβλημα μιας περίπλοκης διάγνωσης

Η σπονδυλαρθρίτιδα (spondyloarthritis, SpA) αντιπροσωπεύει ένα φάσμα φλεγμονωδών νοσημάτων με κοινά χαρακτηριστικά αλλά με διαφορετικούς κλινικούς φαινότυπους. Στα παιδιά, η SpA ευθύνεται για το 15–20% των περιπτώσεων αρθρίτιδας και συνήθως εμφανίζεται ως αδιαφοροποίητη, με σπανιότερη –από ό,τι στους ενήλικες– τη συμμετοχή του αξονικού σκελετού και πολύ συχνότερη την προσβολή των ισχίων και την περιφερική ενθεσίτιδα. Είναι σημαντικό ότι πολλοί από τους ασθενείς με νεανική SpA κινδυνεύουν να εμφανίσουν, σε κάποια φάση της πορείας της νόσου, αγκυλωτική σπονδυλίτιδα. Τα ταξινομικά και τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου για τα παιδιά είναι διαφορετικά από εκείνα που εφαρμόζονται στους ενήλικες. Σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια της International League of Associations for Rheumatology (ILAR) για τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, οι περισσότερες περιπτώσεις νεανικής SpA ταξινομούνται στην υποομάδα της σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα αρθρίτιδας. Παράλληλα και σε αντίθεση με την ταξινόμηση της SpA των ενηλίκων, η παρουσία ή το οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης κατατάσσουν τους ασθενείς σε διαφορετική υποομάδα της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Επίσης και κυρίως, τα παιδιά με SpA που πληρούν τα κριτήρια της αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας και αυτά με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, καθώς και η αντιδραστική αρθρίτιδα, δεν καλύπτονται από την ταξινόμηση ILAR. Για όλους αυτούς τους λόγους υπάρχει ανάγκη διαμόρφωσης ενός ενιαίου συστήματος ταξινομικών και διαγνωστικών κριτηρίων, το οποίο να καλύπτει το σύνολο των ασθενών με νεανική SpA. Ένα τέτοιο σύστημα θα διευκόλυνε την επικοινωνία και τη μετάβαση των ασθενών από τις παιδορευματολογικές νοσηλευτικές μονάδες προς εκείνες των ενηλίκων. Θα ήταν, επίσης, ιδιαίτερα χρήσιμο για την αξιολόγηση της χρήσης αντι-TNF και άλλων βιολογικών παραγόντων στην έγκαιρη αντιμετώπιση της πρώιμης αξονικής SpA.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος *σπονδυλαρθρίτιδα* (spondyloarthritis, SpA) περιγράφει ένα φάσμα φλεγμονωδών νοσημάτων με κοινά χαρακτηριστικά, τα οποία όμως εκδηλώνονται με διαφορετικούς κλινικούς φαινότυπους. Τα νοσήματα αυτά είναι η ψωριασική αρθρίτιδα (psoriatic arthritis, PsA), η σχετιζόμενη με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αρθρίτιδα, η αντιδραστική αρθρίτιδα (reactive arthritis, ReA), μια υποομάδα της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (juvenile idiopathic arthritis, JIA) και η αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (ankylosing spondylitis, AS), που είναι το πρότυπο νόσημα της συγκεκριμένης ομάδας. Κλινικά γνωρίσματα αυτών των νοσημάτων είναι η προσβολή του αξονικού σκελετού, η περιφερική αρθρίτιδα, η ενθεσίτιδα και διάφορες εξωαρ-

θρικές εκδηλώσεις, όπως η ιριδοκυκλίτιδα, η ψωρίαση και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (inflammatory bowel disease, IBD).

Η κατάταξη των εν λόγω νοσημάτων σε μια ενιαία ομάδα στηρίχθηκε από τον γεγονός ότι πολύ συχνά εμφανίζονται, ταυτόχρονα ή διαδοχικά, στον ίδιο ασθενή ή σε μέλη της οικογένειάς του και από έτερου στο ότι ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά τους, όπως η συμμετοχή των οφθαλμών και η ενθεσίτιδα, παρατηρούνται σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από την επί μέρους διάγνωση. Η οικογενής κατανομή των SpA, εν μέρει τουλάχιστον, φαίνεται ότι σχετίζεται με την υψηλή συχνότητα του HLA-B27 σε αυτές τις οικογένειες. Το γεγονός ότι τα HLA-B27 διαγονιδιακά ποντίκια αναπτύσσουν τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με SpA αποτελεί, τέλος, ισχυρή ένδειξη ότι η

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(3):286–297  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(3):286–297

### Ε. Τσιτσάμη

Μονάδα Παιδιατρικής Ρευματολογίας,  
Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο  
Παιδών «Η Αγία Σοφία», Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Αθήνα

Juvenile spondyloarthritis:  
The criteria that do not unravel  
the problem of a complicated  
diagnosis

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρητηρίου

Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα  
Αντιδραστική αρθρίτιδα  
Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα  
Σπονδυλαρθρίτιδα  
Σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα  
Ψωριασική αρθρίτιδα

Υποβλήθηκε 11.10.2013

Εγκρίθηκε 22.10.2013

ομαδοποίηση αυτή ανταποκρίνεται πράγματι σε μια κοινή βιολογική βάση.

Η SpA εμφανίζεται συνήθως κατά την τρίτη ή την τέταρτη δεκαετία της ζωής, αλλά στο 10–20% των ασθενών τα συμπτώματα αρχίζουν ήδη από την παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα στα παιδιά η SpA να αντιπροσωπεύει το 15–20% των αρθριτίδων. Στα παιδιά, η εξέλιξη της SpA σε AS είναι το ίδιο απρόβλεπτη όπως και στους ενήλικες, αν και οι συνέπειες της εν λόγω εξέλιξης φαίνεται ότι είναι πολύ σοβαρότερες στα παιδιά. Σε αντίθεση όμως με τους ενήλικες, η νεανική σπονδυλαρθρίτιδα σπάνια αρχίζει με αξονική προσβολή και, στα αρχικά της στάδια, η φλεγμονώδης οσφυαλγία δεν είναι το προεξάρχον σύμπτωμα. Συνήθως, εκδηλώνεται ως αρθρίτιδα των κάτω άκρων (με συχνότερη την προσβολή των ισχίων) συνοδευόμενη από ενθεσίτιδα.<sup>4–9</sup> Γ' αυτό και η νεανική σπονδυλαρθρίτιδα (juvenile spondyloarthritis, jSpA) θεωρείται και αναφέρεται συχνά ως *αδιαφοροποίητη SpA*. Κατ' αυτήν την έννοια, η ομάδα της jSpA περιλαμβάνει μια σειρά από αδιαφοροποίητες και διαφοροποιημένες μορφές (πίν. 1), αφού και στα παιδιά δεν παύουν να υπάρχουν περιπτώσεις όπου η jSpA εισβάλλει εξ αρχής ως AS. Στο σημείο αυτό, βέβαια, πρέπει να διευκρινιστεί ότι παλαιότερα ως jSpA αναφερόταν κάθε προσβολή των ιερολαγονίων και των άλλων σπονδυλικών αρθρώσεων στα παιδιά, ανεξάρτητα από τη φάση εξέλιξης της νόσου κατά την οποία συνέβαινε αυτό, λόγω ακριβώς της σύγχυσης με άλλες μορφές αρθρίτιδας που δημιουργούσε η προεξάρχουσα κατά τα πρώτα στάδια της νόσου περιφερική προσβολή. Η πρώτη φορά που μια μορφή παιδιατρικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς αξονικά συμπτώματα αναγνωρίστηκε ως διακριτή νοσολογική οντότητα ήταν το 1982, όταν οι Rosenberg και Petty<sup>10</sup> περιέγραψαν το *σύνδρομο οροαρνητικής ενθεσοπάθειας και αρθροπάθειας* (syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy, SEA). Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 17 ετών και χαρακτηρίζεται από ενθεσίτιδα συνοδευόμενη από αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, καθώς και από την απουσία ρευματοειδών παραγόντων

**Πίνακας 1.** Οι μορφές σπονδυλαρθριτίδων που απαντώνται στα παιδιά.<sup>60</sup>

*Αδιαφοροποίητες μορφές*

- Οροαρνητική ενθεσοπάθεια και αρθροπάθεια
- Σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα

*Διαφοροποιημένες μορφές*

- Νεανική αγκυλωτική σπονδυλίτιδα
- Ψωριασική αρθρίτιδα
- Αντιδραστική αρθρίτιδα
- Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου

(rheumatoid factors, RFs) και αντιπυρηνικών αντισωμάτων (antinuclear antibodies, ANA).

Το γεγονός ότι οι ασθενείς με SEA δεν μπορούσαν να καταταγούν σε κάποια από τις υποομάδες της «νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας» που καθορίζονταν με τα ισχύοντα τότε κριτήρια του American College of Rheumatology (ACR)<sup>11</sup> είχε ως συνέπεια τη διαμόρφωση δύο ταξινομήσεων της jSpA, δηλαδή των κριτηρίων Garmisch-Partenkirchen (πίν. 2)<sup>12</sup> και της ταξινόμησης της «άτυπης jSpA των παιδιών» (πίν. 3).<sup>13</sup> Κατά τη διαμόρφωση, όμως, της ισχύουσας σήμερα

**Πίνακας 2.** Τα κριτήρια Garmisch-Partenkirchen της jSpA.<sup>12</sup> Για τη διάγνωση της νόσου απαιτούνται δύο μείζονα κριτήρια ή ένα από τα δύο πρώτα μείζονα και δύο ελάσσονα κριτήρια.

*Μείζονα*

- Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα με συμμετοχή του ισχίου, του γόνατος ή του αστραγάλου
- Ενθεσοπάθεια
- Άλγος στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή στην περιοχή των ιερολαγονίων αρθρώσεων
- Οξεία ιριδοκυκλίτιδα

*Ελάσσονα*

- Περιφερική αρθρίτιδα ≥5 αρθρώσεων
- Ανδρικό φύλο
- Εμφάνιση νόσου μετά από την ηλικία των 6 ετών
- HLA-B27(+)
- (Υποψία) SpA στο οικογενειακό ιστορικό

jSpA: Νεανική σπονδυλαρθρίτιδα, SpA: Σπονδυλαρθρίτιδα (spondyloarthritis)

**Πίνακας 3.** Τα κριτήρια της «άτυπης jSpA των παιδιών».<sup>13</sup> Για τη διάγνωση της νόσου απαιτούνται τέσσερα μείζονα κριτήρια ή τρία μείζονα και τρία ελάσσονα κριτήρια.

*Μείζονα*

- Οικογενειακό ιστορικό SpA
- Ενθεσοπάθεια
- Αρθρίτιδα των αρθρώσεων των δακτύλων
- Ιερολαγονίτιδα
- HLA-B27(+)
- Συχνές υποτροπές της αρθρίτιδας και των αρθραλγιών

*Ελάσσονα*

- Εμφάνιση νόσου μετά από την ηλικία των 10 ετών
- Ανδρικό φύλο
- Προσβολή μόνο των κάτω άκρων
- Οξεία ιριδοκυκλίτιδα ή επιπεφυκίτιδα
- Αρθρίτιδα του ενός ή και των δύο ισχίων
- Εκδήλωση μετά από ιστορικό εντερίτιδας

jSpA: Νεανική σπονδυλαρθρίτιδα (juvenile spondyloarthritis), SpA: Σπονδυλαρθρίτιδα (spondyloarthritis)

2004 ILAR/WHO (International League of Associations for Rheumatology/World Health Organization) ταξινόμησης της JIA υπερίσχυσε το προέχον γνώρισμα της περιφερικής αρθρίτιδας που χαρακτηρίζει την εμφάνιση της πλειονότητας των περιπτώσεων jSpA και δημιουργήθηκαν δύο JIA-υποομάδες δυνητικής κατάταξής τους, η *σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα* (enthesitis-related arthritis, ERA) και η *ψωριασική αρθρίτιδα*.<sup>14</sup> Εξ αρχής, βέβαια, ήταν γνωστό ότι η 2004 ILAR/WHO ταξινόμηση δεν καλύπτει ολόκληρο το φάσμα των παιδιατρικών σπονδυλαρθρίτιδων,<sup>15</sup> ενώ, τα τελευταία χρόνια, προκύπτουν ολοένα και περισσότερες ενδείξεις, οι οποίες υποστηρίζουν τη νοσολογική ετερογένεια των ασθενών που κατατάσσονται στις δύο αυτές υποομάδες της JIA.<sup>16</sup>

Από την άλλη πλευρά, η επικράτηση των 2004 ILAR/WHO κριτηρίων οδήγησε στην εξαιρετικά περιορισμένη εφαρμογή, στη μελέτη των παιδιατρικών σπονδυλαρθρίτιδων, των κριτηρίων της SpA που έχουν διατυπωθεί και εφαρμόζονται στους ενήλικες. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να δημιουργείται η εντύπωση ότι οι διαφορές της έναρξης και των πρώτων σταδίων της jSpA αντιπροσωπεύουν ευρύτερες διαφορές σε σχέση με τη SpA των ενηλίκων, αν και συνεχώς επιβεβαιώνεται ότι δεν πρόκειται παρά για διαφορετικές εκφράσεις του ίδιου νοσήματος.<sup>17</sup> Η αμφισβήτηση των 2004 ILAR/WHO κριτηρίων, που προκύπτει από τα παραπάνω, φαίνεται να επιτείνεται τα τελευταία χρόνια μετά από τη διαμόρφωση των ταξινομικών κριτηρίων της «προ-ακτινολογικής» αξονικής SpA, τα οποία διατυπώθηκαν από την Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).<sup>18,19</sup>

Όλα αυτά, τελικά, έχουν καταλήξει να αποτελούν περιορισμούς και εμπόδια στην κατανόηση και κυρίως στην κλινική μελέτη της jSpA, με αυτονόητες συνέπειες στην αντιμετώπιση των ασθενών, ενώ παράλληλα έχουν δημιουργήσει αρκετή σύγχυση στην καθημερινή διαγνωστική πράξη.

## 2. Η ΝΕΑΝΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΩΝ 2004 ILAR/WHO ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ ΤΗΣ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Τα 2004 ILAR/WHO κριτήρια της JIA είναι ταξινομικά και ποτέ δεν έχουν επικυρωθεί (validated) για διαγνωστική χρήση. Η διαμόρφωσή τους είχε ως στόχο την αναγνώριση των κατά το δυνατόν ομοιογενέστερων ομάδων ασθενών με χρόνια αρθρίτιδα, ώστε να διασφαλίζεται η εγκυρότητα των σχετικών ερευνητικών μελετών και κυρίως των κλινικών δοκιμών (randomized clinical trials, RCTs). Ο στόχος αυτός υπαγόρευσε και τη λογική που τα διέπει, δηλαδή την ταξινόμηση των ασθενών σε αμοιβαία αποκλειόμενες

ομάδες. Στον πίνακα 4 φαίνονται τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, βάσει των οποίων ορίζονται οι υποομάδες της JIA που περιλαμβάνουν ασθενείς με jSpA.

Ο διάλογος αναφορικά με την ευαισθησία και την ειδικότητα των 2004 ILAR/WHO κριτηρίων σχετικά με την κάλυψη του νοσολογικού φάσματος της jSpA άρχισε αμέσως μετά την αρχική τους διατύπωση<sup>20</sup> και συνεχίζεται αμείωτος, καθώς οι ταξινομήσεις που αφορούν στη νόσο των ενηλίκων αναθεωρούνται συνεχώς, με στόχο την αύξηση της ευαισθησίας τους προς την κατεύθυνση της κατά το δυνατόν πιο έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης των ασθενών.

### 2.1. Η σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα

Σύμφωνα με την 2004 ILAR/WHO ταξινόμηση, ο ορισμός της ERA περιλαμβάνει τα σημαντικότερα κλινικά χαρακτηριστικά της jSpA (αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα) και, κατά συνέπεια, σ' αυτήν ακριβώς την υποομάδα της JIA εντάσσονται και μπορούν ορθά να διαγνωστούν οι περισσότεροι ασθενείς με αδιαφοροποίητη jSpA και ιδίως εκείνοι που εμφανίζονται με μεμονωμένη αρθρίτιδα, SEA ή και AS. Τα κριτήρια της ERA, εν τούτοις, εμπεριέχουν μια αντίφαση και έναν εξ ορισμού περιορισμό. Η αντίφαση έγκειται στο γεγονός ότι, ενώ το οικογενειακό ιστορικό των διαφόρων νοσημάτων που σχετίζονται με το HLA-B27 αποτελεί κριτήριο εισαγωγής, η ψωρίαση (που είναι ένα από αυτά) και το οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης είναι κριτήριο αποκλεισμού, με αποτέλεσμα οι τελευταίοι ασθενείς να κατατάσσονται στην υποομάδα της PsA. Ο περιορισμός, από την άλλη πλευρά, προέρχεται από τη συχνή συνύπαρξη στους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της ERA, χαρακτηριστικών άλλων υποομάδων της JIA, π.χ. της ολιγοαρθρίτιδας ή της RF(-) πολυαρθρίτιδας, κάτι που εξ ορισμού τους κατατάσσει στην υποομάδα της αδιαφοροποίητης JIA.<sup>21,22</sup> Στη μελέτη των Bernston et al,<sup>23</sup> για την επικύρωση των 2004 ILAR/WHO κριτηρίων, το ποσοστό των ασθενών που αποκλείονται από τη διάγνωση της ERA, λόγω ακριβώς της συνύπαρξης κριτηρίων άλλης υποομάδας, ανέρχεται στο 51,4% εκείνων που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην υποομάδα της ERA.

### 2.2. Η ψωριασική αρθρίτιδα

Παρότι η σχέση αρθρίτιδας και ψωρίασης στους ενήλικες ήταν γνωστή εδώ και 200 περίπου χρόνια, οι πρώτες περιπτώσεις παιδιών με αρθρίτιδα, τα οποία στην πορεία εμφάνισαν ψωριασικές δερματικές βλάβες, ανακοινώθηκαν για πρώτη φορά το 1962 από την Barbara Ansell.<sup>24</sup> Από τότε και μέχρι σήμερα ο προσδιορισμός της νοσολογικής οντότητας της νεανικής ψωριασικής αρθρίτιδας (juvenile

**Πίνακας 4.** Τα 2004 ILAR/WHO κριτήρια για την ERA, την ψωριασική και την αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα.<sup>14</sup>

Κριτήρια εισαγωγής	Κριτήρια αποκλεισμού	
<i>Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα</i>		
Αρθρίτιδα συνοδευόμενη από ενθεσίτιδα ή	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρουσία ψωρίασης ή οικογενειακού ιστορικού ψωρίασης σε πρώτου βαθμού συγγενή</li> <li>• Παρουσία IgM RF σε δύο ελέγχους που απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 3 μήνες</li> <li>• Συστηματική JIA</li> </ul>	
Αρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα συνοδευόμενη από τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρουσία ή ιστορικό ευαισθησίας των ιερολαγονίων ή και άλγους στην οσφυοϊερά χώρα</li> <li>• HLA-B27(+)</li> <li>• Εμφάνιση αρθρίτιδας σε αγόρι &gt;6 ετών</li> <li>• Οξεία (συμπτωματική) πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα</li> <li>• Ιστορικό AS, ERA, ιερολαγονίτιδας με IBD, ReA ή οξείας πρόσθιας ιριδοκυκλίτιδας σε πρώτου βαθμού συγγενή</li> </ul>		
<i>Ψωριασική αρθρίτιδα</i>		
Αρθρίτιδα και ψωρίαση ή		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αρθρίτιδα σε HLA-B27(+) άρρενα ασθενή που άρχισε μετά από το 6ο έτος της ηλικίας</li> <li>• AS, ERA, ιερολαγονίτιδα με IBD, ReA ή οξεία πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα, ή οικογενειακό ιστορικό κάποιας από αυτές τις καταστάσεις σε πρώτου βαθμού συγγενή</li> <li>• Παρουσία IgM RF σε δύο ελέγχους που απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 3 μήνες</li> <li>• Συστηματική JIA</li> </ul>
Αρθρίτιδα και τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δακτυλίτιδα</li> <li>• Εντυπώματα των ονύχων ή ονυχόλυση</li> <li>• Ψωρίαση σε πρώτου βαθμού συγγενή</li> </ul>		
<i>Αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα</i>		
Αρθρίτιδα που δεν εμπίπτει σε κάποια από τις παραπάνω υποομάδες ή εμπίπτει σε ≥2 υποομάδες		

AS: Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (ankylosing spondylitis), ERA: Σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα (enthesitis-related arthritis), IBD: Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (inflammatory bowel disease), JIA: Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (juvenile idiopathic arthritis), ReA: Αντιδραστική αρθρίτιδα (reactive arthritis), RF: Ρευματοειδής παράγοντας (rheumatoid factor).

psoriatic arthritis, jPsA) αποτελεί ένα από τα πλέον συκκευμένα θέματα της Παιδιατρικής Ρευματολογίας.

Σύμφωνα με τα 2004 ILAR/WHO κριτήρια της JIA, ως jPsA ορίζεται η αρθρίτιδα που συνοδεύεται από ψωρίαση ή από δύο από τα παρακάτω χαρακτηριστικά ψωρίασης: Δακτυλίτιδα, εντυπώματα των ονύχων ή ονυχόλυση, ψωρίαση σε πρώτου βαθμού συγγενή. Το οικογενειακό ιστορικό της ψωρίασης είναι κριτήριο ιδιαίτερης σημασίας, επειδή τα παιδιά με PsA, κατά την εμφάνιση της νόσου, σπάνια έχουν ευρήματα από το δέρμα. Οι δερματικές βλάβες μπορεί να εμφανιστούν χρόνια μετά από την έναρξη της νόσου ή και ποτέ, εάν ο ασθενής υποβληθεί στην κατάλληλη θεραπεία.<sup>25</sup> Τα κριτήρια εξαιρούν από τη διάγνωση της jPsA τους RF(+) ασθενείς, τα ηλικίας >6 ετών HLA-B27(+) αγόρια και τα παιδιά με ERA ή οποιαδήποτε άλλη μορφή SpA ή με ιστορικό αυτών των νοσημάτων σε πρώτου βαθμού συγγενή.<sup>14</sup>

Τα τελευταία χρόνια, εν τούτοις, πληθαίνουν οι ενδείξεις ότι η εν λόγω υποομάδα της JIA είναι ιδιαίτερα ετερογενής.<sup>26-29</sup> Πιο συγκεκριμένα, η υποομάδα της PsA φαίνεται

ότι περιλαμβάνει δύο διακριτούς πληθυσμούς ασθενών: (α) Έναν πληθυσμό μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών, με λόγο αγοριών:κοριτσιών 1:1, που έχουν την τάση να παρουσιάζουν ενθεσίτιδα και αξονική νόσο, όπως και η PsA των ενηλίκων και, κατά συνέπεια, φαίνεται ότι έχουν μια μορφή SpA. (β) Έναν άλλο πληθυσμό, στην πλειονότητά του κορίτσια μικρότερης ηλικίας, που έχουν τα χαρακτηριστικά της πρώιμης ANA(+) ολιγοαρθρίτιδας, με τη διαφορά ότι σε αυτούς τους ασθενείς η νόσος έχει την τάση να συνοδεύεται από δακτυλίτιδα (εικ. 1), να προσβάλλει τους καρπούς και τις μικρές αρθρώσεις των χεριών και των ποδιών και να εξελίσσεται σε πολυαρθρίτιδα.<sup>30,31</sup> Από την άλλη πλευρά, το γεγονός ότι με τα 2004 ILAR/WHO κριτήρια αποκλείονται εξ ορισμού από τη διάγνωση της jPsA οι ασθενείς με ενθεσίτιδα, περιορίζει την αναγνώριση των παιδιατρικών ασθενών που πάσχουν από μια μορφή PsA ανάλογη εκείνης των ενηλίκων.<sup>32,33</sup> Όπως είναι γνωστό, η ενθεσίτιδα αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της PsA των ενηλίκων, αφού σε όλους σχεδόν τους ασθενείς ανιχνεύεται ακτινολογικά τουλάχιστον μία θέση ενθεσίτιδας.<sup>34</sup>



**Εικόνα 1.** Δακτυλίτιδα του τέταρτου δακτύλου του αριστερού ποδός. Ομοιογενές οίδημα ολόκληρου του δακτύλου πέραν των ορίων των αρθρώσεων.

### 2.3. Η ERA και το σύνδρομο οροαρνητικής ενθεσοπάθειας και αρθροπάθειας

Ο ορισμός της ERA στηρίχθηκε στα κριτήρια που έθεσαν οι Rosenberg και Petty για το SEA.<sup>10</sup> Εν τούτοις, στο πλαίσιο των 2004 ILAR/WHO κριτηρίων, τα συγκεκριμένα κριτήρια εφαρμόζονται διαφορετικά, με αποτέλεσμα να προκύπτουν κάποιες ουσιαστικές διαφοροποιήσεις. Η συνύπαρξη αρθρίτιδας και ενθεσίτιδας καλύπτει την κατάσταση των ασθενών στην υποομάδα της ERA, αρκεί να τηρούνται τα κριτήρια αποκλεισμού, ενώ, αν ο ασθενής έχει μόνο αρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα, πρέπει να συνυπάρχουν κάποια επιπρόσθετα χαρακτηριστικά. Αντίθετα, η ενθεσίτιδα απουσία αρθρίτιδας είναι επαρκές κριτήριο διάγνωσης του SEA. Επίσης, το ηλικιακό όριο για τη διάγνωση της ERA είναι το 16ο έτος της ηλικίας, ενώ το αντίστοιχο όριο για το SEA είναι ένα επί πλέον έτος.

### 2.4. Περιορισμοί αναφορικά με τη νεανική αγκυλωτική σπονδυλίτιδα

Σε ένα ποσοστό 10–20% από τους ασθενείς που τελικά εκδηλώνουν AS παρουσιάζονται συμπτώματα της νόσου πριν από την ηλικία των 16 ετών.<sup>35</sup> Ορισμένοι από αυτούς, μάλιστα, πληρούν τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για την AS (modified New York criteria, mNY criteria) (πίν. 5) που ισχύουν για τους ενήλικες.<sup>36</sup> Τα mNY κριτήρια, βέβαια, δεν έχουν κατώτερο όριο ηλικίας και τα παιδιά που τα πληρούν θα μπορούσαν να ταξινομηθούν ως πάσχοντα από AS, ακόμη κι αν δεν πληρούν τα κριτήρια της ERA. Για παράδειγμα, ένας HLA-B27(+) ασθενής με ακτινολογικά διαπιστωμένη ιερολαγονίτιδα αλλά χωρίς περιφερική αρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα δεν εμπίπτει στα κριτήρια της ERA, αφού, γενικά στα 2004 ILAR/WHO κριτήρια, ο ορισμός

**Πίνακας 5.** Τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για την AS.<sup>36</sup> Για τη διάγνωση της οριστικής AS απαιτείται το ακτινολογικό κριτήριο και ένα τουλάχιστον κλινικό κριτήριο.

#### Κλινικά κριτήρια

- Χαμηλή οσφυαλγία και δυσκαμψία επί >3 μήνες, που βελτιώνεται με την άσκηση και δεν ανακουφίζεται με την ανάπαυση
- Περιορισμός της κινητικότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, τόσο προς τα εμπρός, όσο και προς τα πλάγια
- Περιορισμός της έκπτυξης του θώρακα, σε σχέση με τις φυσιολογικές για την ηλικία και το φύλο τιμές

#### Ακτινολογικό κριτήριο

- Αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού  $\geq 2$  ή ετερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 3–4

AS: Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (ankylosing spondylitis)

της αρθρίτιδας είναι αποκλειστικά κλινικός. Εν τούτοις, καλύπτει τα mNY κριτήρια και, σύμφωνα με αυτά, μπορεί να θεωρηθεί ως πάσχων από AS.

### 2.5. Περιορισμοί αναφορικά με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου

Σύμφωνα με την 2004 ILAR/WHO ταξινόμηση, η διάγνωση της IBD δεν αποκλείει την ERA, αρκεί φυσικά να πληρούνται τα κριτήρια εισαγωγής του ασθενούς στον ορισμό της τελευταίας. Το γεγονός, όμως, ότι η IBD δεν αναγνωρίζεται ως πιθανό γνώρισμα της SpA έχει, για παράδειγμα, ως αποτέλεσμα ένα αγόρι 15 ετών με IBD και αρθρίτιδα, αλλά χωρίς ενθεσίτιδα, HLA-B27 ή οικογενειακό ιστορικό SpA, να μη θεωρείται ότι έχει SpA έως ότου φθάσει στην ηλικία των 16 ετών, εκτός αν εφαρμοστούν στην περίπτωση του τα κριτήρια της αδιαφοροποίητης SpA των ενηλίκων.<sup>37</sup>

### 2.6. Ο αποκλεισμός της αντιδραστικής αρθρίτιδας

Άλλο πρόβλημα της 2004 ILAR/WHO ταξινόμησης είναι ότι τα κριτήριά της αποκλείουν τους ασθενείς με ReA. Ως ReA θεωρούνται οι καταστάσεις που εκδηλώνονται μετά από φλεγμονές σε απομακρυσμένα σημεία του οργανισμού. Η χρήση του όρου περιορίζεται συνήθως στα σχετιζόμενα με το HLA-B27 νοσήματα, η εμφάνιση των οποίων, στο 80% των περιπτώσεων, πυροδοτείται από τα λεγόμενα αρθριτογόνα βακτήρια, όπως τα *Chlamydia*, η *Salmonella*, η *Yersinia*, η *Shigella*, το *Mycoplasma pneumoniae* ή το *Campylobacter*. Η λοίμωξη μπορεί να είναι πλήρως ασυμπτωματική ή ολιγοσυμπτωματική και συνήθως προηγείται της αρθρίτιδας έως και κατά 4 εβδομάδες. Κλινικά, η ReA διαδράμει ως αδιαφοροποίητη SpA ή ως σύνδρομο Reiter (αρθρίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ουρηθρίτιδα).

Μια ιδιαίτερη μορφή ReA φαίνεται ότι είναι η μεταστρεπτοκοκκική αντιδραστική αρθρίτιδα (poststreptococcal reactive arthritis, PSRA), που έχει προταθεί ως ανεξάρτητη κλινική οντότητα, διακριτή από το ρευματικό πυρετό (acute rheumatic fever, ARF), παρ' ότι ο υποτιθέμενος αιτιοπαθογενετικός ρόλος της στρεπτοκοκκικής λοίμωξης δεν έχει τεκμηριωθεί. Παρά την κλινική ανομοιογένεια των ασθενών με PSRA, σε ορισμένους από αυτούς η νόσος διαδράμει με τα χαρακτηριστικά του ARF, ενώ σε άλλους με εκείνα της HLA-B27(+) SpA. Η αρθρίτιδα συνήθως προσβάλλει τις μεγάλες αρθρώσεις, κατά κανόνα των κάτω άκρων, και δεν είναι μεταναστευτική. Η συχνότητα της μονοαρθρίτιδας, της ολιγοαρθρίτιδας και της πολυαρθρίτιδας είναι περίπου η ίδια.<sup>38</sup>

Ο λόγος του αποκλεισμού της ReA από την 2004 ILAR/WHO ταξινόμηση έγκειται στον ορισμό της JIA, ο οποίος περιλαμβάνει μόνο «ιδιοπαθείς», δηλαδή άγνωστης αιτιολογίας αρθρίτιδες, θεωρώντας δεδομένη τη λοιμώδη αιτιολογία των ReA. Αυτό, όμως, προϋποθέτει τουλάχιστον την απομόνωση και την αναγνώριση των υπεύθυνων μικροοργανισμών, γεγονός που επιτυγχάνεται μόνο σε ένα ποσοστό μέχρι 50% των ασθενών με ReA, εξαρτώμενο κάθε φορά από την κλινική τους εικόνα και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται.<sup>39,40</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διάγνωση της ReA τίθεται σε παιδιά που εμφανίζουν σύνδρομο Reiter μετά από ένα συγκεκριμένο επεισόδιο λοίμωξης ή εφ' όσον έχουν θετικές ορολογικές δοκιμασίες έναντι των αντίστοιχων βακτηρίων, παρά το γεγονός ότι έχουν καταβληθεί αρκετές προσπάθειες διαμόρφωσης διαγνωστικών<sup>41</sup> και ταξινομικών κριτηρίων.<sup>42,43</sup>

Από την άλλη πλευρά, έχει βρεθεί ότι στα κύτταρα από αρθρικό υγρό ασθενών με AS ή αδιαφοροποίητη SpA που είχε εκδηλωθεί κατά την παιδική ηλικία και παρουσίαζε χρόνια πορεία, ανιχνεύεται βακτηριακό DNA.<sup>44</sup> Παράλληλα, είναι γνωστό ότι σε ένα ποσοστό των ασθενών, ιδιαίτερα στους HLA-B27(+), η ReA εξελίσσεται προς AS,<sup>45,46</sup> ενώ μια υποομάδα HLA-B27(+) ασθενών με PSRA φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ιερολαγονίτιδας.<sup>47</sup> Όλα αυτά συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η ReA και το σύνδρομο Reiter ανήκουν πράγματι στην ομάδα των SpA και δεν συνιστούν «αληθές» κριτήριο αποκλεισμού από τον ορισμό της ERA.

### 3. ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Οι περιορισμοί της 2004 ILAR/WHO ταξινόμησης ως προς την κάλυψη ολόκληρου του φάσματος της jSpA και η εστιασμένη κυρίως στα αξονικά χαρακτηριστικά της νόσου

διαμόρφωση των κριτηρίων της SpA των ενηλίκων είχαν ως συνέπεια ένα συνεχή επιστημονικό διάλογο αναφορικά με την καταλληλότητα και τον τρόπο εφαρμογής καθενός από αυτά στους παιδιατρικούς ασθενείς. Στο πλαίσιο αυτού του διαλόγου έχουν γίνει πολλές προσπάθειες προσδιορισμού της διαγνωστικής ποιότητας, τόσο των κριτηρίων που έχουν διατυπωθεί και εφαρμόζονται στους ενήλικες, όπως των κριτηρίων του European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) (πίν. 6)<sup>48</sup> και των κριτηρίων Amor (πίν. 7),<sup>49,50</sup> όσο και εκείνων που έχουν διαμορφωθεί ειδικά για την jSpA, δηλαδή των κριτηρίων Garmisch-Partenkirchen (πίν. 2)<sup>12</sup> και της ταξινόμησης της «άτυπης jSpA των παιδιών» (πίν. 3).<sup>13</sup>

Οι διαγνωστικές αξίες των εν λόγω κριτηρίων, όπως έχουν διαμορφωθεί από τις κατά καιρούς μελέτες σε δείγματα παιδιατρικών ασθενών, φαίνονται στο πίνακα 8. Σύμφωνα με τις δύο πρώτες συγκριτικές μελέτες του πίνακα,<sup>61,62</sup> τόσο τα κριτήρια Amor που αναφέρονται κατά βάση σε διαφοροποιημένες μορφές, όσο και τα κριτήρια ESSG τα οποία περιλαμβάνουν και τις αδιαφοροποίητες μορφές της νόσου, διαθέτουν χαρακτηριστικά που τα καθιστούν ικανοποιητικά εφαρμόσιμα στις RCTs για την jSpA. Αυτό οφείλεται προφανώς στο γεγονός ότι και στις δύο περιπτώσεις τα αξονικά συμπτώματα και τα σημεία της SpA δεν αποτελούν αυστηρή απαίτηση των αντίστοιχων ταξινομήσεων, με αποτέλεσμα να μπορούν να συμπεριλάβουν ασθενείς που έχουν τα κλινικά χαρακτηριστικά της jSpA. Από τον ίδιο πίνακα προκύπτει, επίσης, ότι τα κριτήρια Garmisch-Partenkirchen λειτουργούν καλύτερα από εκείνα των ενηλίκων. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ότι οι δύο σχετικές μελέτες έχουν σοβαρούς περιορισμούς, λόγω του μικρού τους δείγματος και των διαφορετικών πληθυσμών jSpA που

**Πίνακας 6.** Τα κριτήρια του ESSG για την SpA των ενηλίκων.<sup>48</sup>

---

Φλεγμονώδες άλγος της σπονδυλικής στήλης
ή
Υμενίτιδα (ασύμμετρη ή κυρίως των κάτω άκρων)
+ ένα από τα ακόλουθα:
- Οικογενειακό ιστορικό
- Ψωρίαση
- IBD
- Ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα ή διάρροια κατά τη διάρκεια του μήνα πριν από την αρθρίτιδα
- Άλγος στους γλουτούς εναλλασσόμενο μεταξύ δεξιάς και αριστερής πλευράς
- Ενθεσοπάθεια
- Αρθρίτιδα ιερολαγόνιων αρθρώσεων

---

SpA: Σπονδυλαρθρίτιδα (spondyloarthritis), IBD: Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (inflammatory bowel disease)

**Πίνακας 7.** Τα κριτήρια Amor για την SpA των ενηλίκων.<sup>49,50</sup> Ο ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από SpA, αν το άθροισμα των βαθμών είναι  $\geq 6$ .

Κριτήριο	Βαθμός
Οσφυαλγία ή ραχιαλγία κατά τη διάρκεια της νύχτας ή πρωινή δυσκαμψία της οσφύος ή της ράχης	1
Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα	2
Άλγος στους γλουτούς	1
Εναλλασσόμενο άλγος μεταξύ των δύο γλουτών	2
Δάκτυλα των χεριών ή των ποδιών δίκην «λουκάνικου»	2
Άλγος στην πτέρνα ή άλλη σαφώς προσδιορισμένη ενθεσοπάθεια	2
Ιρίτιδα	1
Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα ή τραχηλίτιδα κατά τη διάρκεια του μήνα πριν από την εμφάνιση της νόσου	1
Οξεία διάρροια κατά τη διάρκεια του μήνα πριν από την εμφάνιση της νόσου	1
Ψωρίαση, βαλανίτιδα ή IBD	2
Ακτινολογικά ευρήματα	
Ιερολαγονίτιδα, αμφοτερόπλευρη βαθμού $\geq 2$ ή ετερόπλευρη βαθμού $\geq 3$	3
Γενετικό υπόστρωμα	
HLA-B27(+) ή και οικογενειακό ιστορικό AS, ReA, ιριδοκυκλίτιδας, ψωρίασης ή IBD	2
Απάντηση στη θεραπεία	
Εμφανής βελτίωση εντός 48 ωρών μετά από τη χορήγηση NSAIDs ή άμεση υποτροπή του άλγους μετά από τη διακοπή τους	2

AS: Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (ankylosing spondylitis), IBD: Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (inflammatory bowel disease), NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs): Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ReA: Αντιδραστική αρθρίτιδα (reactive arthritis), SpA: Σπονδυλαρθρίτιδα (spondyloarthritis)

έχουν χρησιμοποιήσει.<sup>60</sup> Η τρίτη μελέτη των Prieur et al<sup>63</sup> επιβεβαιώνει με ικανή εγκυρότητα, λόγω του πολύ μεγάλου της δείγματος, την εξωτερική εγκυρότητα των κριτηρίων ESSG, όσον αφορά στην εφαρμογή τους σε RCTs για την jSpA (υψηλή ειδικότητα και αρνητική προγνωστική αξία). Ταυτόχρονα, όμως, υποδεικνύει και την πολύ περιορισμένη δυνατότητα χρήσης τους στην καθημερινή κλινική πράξη (χαμηλή ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία), γεγονός που επίσης φαίνεται να ισχύει και για τα υπόλοιπα κριτήρια του πίνακα, χωρίς να εξαιρούνται ούτε τα κριτήρια της ERA.

### 3.1. Τα ταξινομικά κριτήρια της ASAS

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, το ενδιαφέρον της κλινικής ρευματολογικής έρευνας εστιάστηκε στην έγκαιρη αναγνώριση και στη διάγνωση της AS κατά το πρώιμο φλεγμονώδες στάδιο της, δηλαδή πριν από την έναρξη της οστικής υπερπλασίας.<sup>51</sup> Στόχος αυτής της προσπάθειας ήταν η αντιμετώπιση της AS πριν από την εμφάνιση των ακτινολογικών αλλοιώσεων με τη χρήση αντι-TNF παραγόντων και η πρόληψη των απώτερων συνεπειών της νόσου. Προς την κατεύθυνση αυτή, ήταν ουσιαστική η συμβολή της μαγνητικής τομογραφίας (magnetic resonance imaging, MRI) και η ικανότητά της να εντοπίζει τη φλεγμονή των ιερολαγονίων και των σπονδυλικών αρθρώσεων. Με αυτό το σκεπτικό, η ASAS διατύπωσε πρόσφατα δύο ομάδες ανεξάρτητων κριτηρίων για την αξονική SpA<sup>19</sup> και για την περιφερική SpA (πίν. 9).<sup>52</sup>

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 9, η ταξινόμηση ASAS είναι πολύπλοκη. Η πολυπλοκότητά της, μάλιστα, επιδεινώνεται

**Πίνακας 8.** Σύγκριση των κριτηρίων που έχουν αξιολογηθεί για την SpA (στοιχεία από εργασίες).<sup>17,60</sup>

Μελέτες	%	ESSG	Amor	SEA	G-P	Άτυπη	ERA
Joos et al <sup>61</sup>	Sn	86,0	86,0	44,2	97,7	51,2	81,4
n=43 ολιγοαρθρίτιδες καθυστερημένης εμφάνισης	Sp	85,5	91,3	98,5	94,2	89,8	95,6
n=69 άλλες μορφές «νεανικής χρόνιας αρθρίτιδας»	PPV	78,7	86,0	95,0	91,3	75,8	92,1
	NPV	90,8	91,3	73,9	98,5	74,7	89,2
Kasarçopur et al <sup>62</sup>	Sn	83,9	82,3	62,9	95,2	61,3	
n=62 jSpA (νεανική AS, ReA, PsA, αρθρίτιδα σχετιζόμενη με IBD και αδιαφοροποίητη SpA) n=64 JIA (εκτός από ERA ή PsA)	Sp	87,5	95,3	92,2	78,1	98,4	
	PPV	86,7	94,4	88,6	80,8	97,4	
	NPV	84,9	84,7	72,0	94,3	72,4	
Prieur et al <sup>63</sup>	Sn	78,7					
n=2.982 παιδιά με ρευματικά νοσήματα	Sp	92,2					
	PPV	58,8					
	NPV	96,8					

AS: Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (ankylosing spondylitis), ERA: Σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα (enthesitis-related arthritis), IBD: Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (inflammatory bowel disease), jSpA: Νεανική σπονδυλαρθρίτιδα (juvenile spondyloarthritis), PsA: Ψωριασική αρθρίτιδα (psoriatic arthritis), ReA: Αντιδραστική αρθρίτιδα (reactive arthritis), SpA: Σπονδυλαρθρίτιδα (spondyloarthritis), ESSG: Κριτήρια της European Spondyloarthropathy Study Group, SEA: Σύνδρομο οροαρνητικής ενθεσοπάθειας και αρθροπάθειας (syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy), G-P: Κριτήρια Garmisch-Partenkirchen, Άτυπη: Ταξινόμηση της «άτυπης jSpA των παιδιών», Sn: Ευαισθησία (sensitivity), Sp: Ειδικότητα (specificity), PPV: Θετική προγνωστική αξία (positive predictive value), NPV: Αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value)

**Πίνακας 9.** Τα ταξινομικά κριτήρια ASAS.<sup>17,19,52</sup>

Αξονική SpA		Περιφερική SpA	
Άτομα <45 ετών με οσφυαλγία για >3 μήνες		Άτομα με αρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα ή δακτυλίτιδα	
Ιερολαγονίτιδα (MRI/ ακτινογραφία)	HLA-B27(+)		
<i>Πρόσθετα κριτήρια που απαιτούνται για την ταξινόμηση</i>			
Τουλάχιστον ένα	Τουλάχιστον δύο	Τουλάχιστον ένα	Τουλάχιστον δύο
Φλεγμονώδης οσφυαλγία		Ιριδοκυκλίτιδα	Αρθρίτιδα
Αρθρίτιδα		Ψωρίαση	Ενθεσίτιδα (άλγος στην πτέρνα)
Ενθεσίτιδα (άλγος στην πτέρνα)		IBD	Δακτυλίτιδα
Ιριδοκυκλίτιδα		Προηγούμενα λοίμωξη	Φλεγμονώδης οσφυαλγία (οποτεδήποτε)
Δακτυλίτιδα		HLA-B27	Οικογενειακό ιστορικό SpA
Ψωρίαση		Ιερολαγονίτιδα απεικονιστικά	
IBD			
Καλή απάντηση στα NSAIDs			
Οικογενειακό ιστορικό SpA			
HLA-B27			
Αυξημένη CRP			

IBD: Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (inflammatory bowel disease), MRI: Μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging), NSAIDs: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (non-steroidal antiinflammatory drugs), SpA: Σπονδυλαρθρίτιδα (spondyloarthritis)  
 - Η ταξινόμηση στην *αξονική SpA* προϋποθέτει την παρουσία και των δύο κριτηρίων επιλεξιμότητας της συγκεκριμένης ταξινόμησης (ηλικία εμφάνισης και διάρκεια οσφυαλγίας), μετά από τα οποία μπορεί να ακολουθηθούν δύο διαφορετικές επιλογές (MRI ή HLA-B27). Αν ακολουθηθεί η πρώτη, απαιτείται τουλάχιστον ένα από τα αντίστοιχα πρόσθετα κριτήρια, ενώ αν ακολουθηθεί η δεύτερη, απαιτούνται τουλάχιστον δύο  
 - Η ταξινόμηση στην *περιφερική SpA* προϋποθέτει την παρουσία τουλάχιστον ενός από τα τρία κριτήρια επιλεξιμότητας της συγκεκριμένης ταξινόμησης (αρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα ή δακτυλίτιδα) και ένα ή δύο από τα πρόσθετα κριτήρια, ανάλογα με τη διαγνωστική τους αξία.

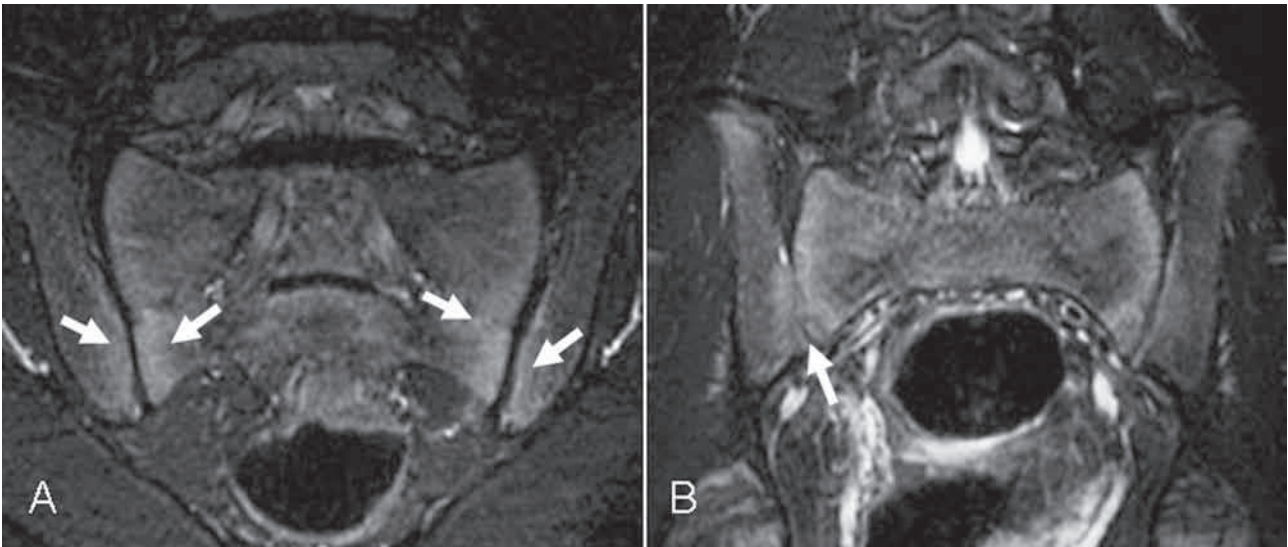
λαμβάνοντας υπ’ όψη ότι συνοδεύεται από λεπτομερείς ορισμούς των επί μέρους κριτηρίων, οι οποίοι, επί πλέον, είναι διαφορετικοί εφ’ όσον ορισμένα από αυτά είναι κοινά στις περιπτώσεις της αξονικής και της περιφερικής SpA. Ο βαθμός κατά τον οποίο η ταξινόμηση ASAS θα επιτύχει το στόχο της διαμόρφωσής της, θα κριθεί από την εφαρμογή της. Ανεξάρτητα όμως από αυτό, έχει ήδη αναπτυχθεί ένας έντονος επιστημονικός διάλογος σχετικά με τη δυνατότητά της να επιλύσει τα προβλήματα των προγενέστερων ταξινομήσεων της jSpA, που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια.

Σε πρόσφατο άρθρο του,<sup>17</sup> ο Burgos-Vargas, ένθερμος υποστηρικτής της άποψης ότι η SpA των παιδιών και των ενηλίκων είναι μια ενιαία νόσος, προβάλλει την αντίληψη της νοσολογικής συνέχειας της SpA που διέπει τη διαμόρφωση των κριτηρίων ASAS, σε αντίθεση ειδικά με τη λογική του αποκλεισμού, σύμφωνα με την οποία έχουν διατυπωθεί τα 2004 ILAR/WHO κριτήρια. Πάνω σε αυτή τη βάση, επιχειρηματολογεί υπέρ της δυνατότητας και της καταλληλότητας της χρήσης των κριτηρίων ASAS στη διάγνωση της jSpA. Η τοποθέτηση βέβαια αυτή του Burgos-Vargas έρχεται σε αντίθεση με τη μετριοπαθέστερη θέση που διατυπώνουν οι Petty και Cassidy,<sup>53</sup> ότι δηλαδή «θα χρειαστούν ακόμη δεκαετίες παρατήρησης και αξιολό-

γησης για να καταλήξουμε οριστικά αν η AS, η ERA και το SEA είναι απλά πιο πρώιμες ή μεταγενέστερες, ηπιότερες ή βαρύτερες μορφές του ίδιου νοσήματος, όσο κι αν αυτό φαίνεται πολύ πιθανό».

Εκτός όμως από τον παραπάνω αντίλογο, είναι γεγονός ότι αξονική νόσος αναμένεται να εμφανιστεί στο 50% των ασθενών με ERA, περίπου 2–3 χρόνια μετά από τη διάγνωση.<sup>54</sup> Αυτό, αλλά και πολλά άλλα ερευνητικά δεδομένα επιβεβαιώνουν, ολοένα και εντονότερα, ότι η προσκόλλησή στα 2004 ILAR/WHO κριτήρια αποκλείει σημαντικό ποσοστό των ασθενών με jSpA από την έγκαιρη διάγνωση και τα δυναμικά πλεονεκτήματα της έγκαιρης θεραπείας. Η απουσία της MRI και του προσδιορισμού του HLA-B27 από τα 2004 ILAR/WHO κριτήρια φαίνεται να ευθύνεται για μεγάλο τμήμα αυτού του αποκλεισμού. Η MRI έχει δειχθεί πλέον ότι και στα παιδιά μπορεί να αποκαλύψει μεταβολές συμβατές με πρώιμη και υποκλινική ιερολαγονίτιδα<sup>55,56</sup> (εικ. 2). Επίσης, με τη χρήση της MRI έχει δειχθεί ότι, κατά την έναρξη της ERA, φλεγμονώδης νόσος της σπονδυλικής στήλης υπάρχει στο 1/3 των περιπτώσεων, ενώ στο 10% των ασθενών MRI-ευρήματα σπονδυλικής νόσου υπάρχουν ακόμη και επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων.<sup>57</sup> Αξίζει, μάλιστα, στο σημείο αυτό να αναφερθούν και τα ανάλογα πλεονεκτήματα ως προς τη διάγνωση της ERA που επίσης

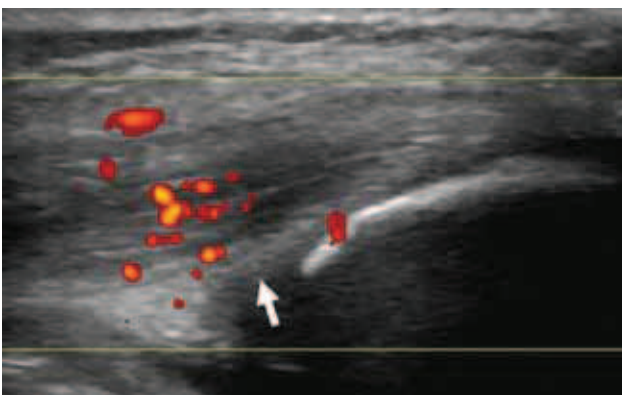




**Εικόνα 2.** Ιερολαγονίτιδα. (Α) Σε στεφανιαία τομή τεχνικής STIR απεικονίζεται οστικό οίδημα στο υποχονδριακό οστό των λαγονίων, καθώς και στο ιερό οστό, αντίστοιχα με τις ιερολαγονίες αρθρώσεις (βέλη). (Β) Σε στεφανιαία τομή T2 προσανατολισμού υποσημαίνεται στένωση της δεξιάς ιερολαγονίας άρθρωσης κατά το κατώτερο τμήμα της (βέλος).

παρέχει ο υπερηχογραφικός έλεγχος (εικ. 3). Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι ο αριθμός σημείων ενθεσίτιδας που ανιχνεύεται σε ασθενείς με ERA με τον υπερηχογραφικό έλεγχο είναι περίπου διπλάσιος από εκείνον που μπορεί να προσδιοριστεί κλινικά.<sup>58</sup>

Είναι σημαντικό ότι οι παραπάνω εξελίξεις φαίνεται να καταρρίπτουν την κλασική άποψη ότι η ERA αρχίζει με περιφερική αρθρίτιδα και ενθεσίτιδα, ενώ τα αξονικά συμπτώματα εμφανίζονται μόνο μετά από πολλά χρόνια. Αντίθετα, σήμερα υποστηρίζεται ότι στην πραγματικότητα υπάρχουν δύο διακριτοί κλινικοί φαινότυποι της νόσου.<sup>54,57,59</sup> Ο πρώτος, ο οποίος χαρακτηρίζεται από πρώιμη αξονική νόσο που συνοδεύεται συχνά από αρθρίτιδα του ισχίου



**Εικόνα 3.** Ενθεσίτιδα του τένοντα του τετρακέφαλου. Το έγχρωμο υπερηχογράφημα γόνατος, σε επιμήκη τομή, απεικονίζει αυξημένη αιμάτωση εντός του τένοντα του τετρακέφαλου (βέλος) στην περιοχή κατάφυσης του στην επιγονάτιδα, εύρημα χαρακτηριστικό ενθεσίτιδας.

και περιφερική αρθρίτιδα, προσβάλλει μεγαλύτερα παιδιά και συνδέεται ισχυρότερα με την παρουσία HLA-B27. Και ο δεύτερος, που διαδράμει ως περιφερική νόσος με αρθρίτιδα (συνήθως των αστραγάλων) και ενθεσίτιδα, δεν παρουσιάζει αξονική προσβολή, προσβάλλει μικρότερης ηλικίας παιδιά και συνδέεται ασθενέστερα με το HLA-B27.

Προς το παρόν, βέβαια, η εφαρμογή της MRI στην ταξινόμηση της jSpA αντιμετωπίζει το πρόβλημα της απουσίας τεχνικών αναφοράς. Για την ακρίβεια, υπάρχουν ακόμη δυσκολίες ως προς την εκτίμηση των αλλαγών που παρατηρούνται στις ιερολαγονίες αρθρώσεις και στη διάκριση μεταξύ αυτών που αντιπροσωπεύουν όντως ενεργό νόσο και εκείνων που σχετίζονται με την ανωριμότητα του σκελετού των παιδιών και των εφήβων. Ορμώμενος ίσως και από αυτό το γεγονός, ο Burgos-Vargas θεωρεί ότι η εφαρμογή των κριτηρίων ASAS της περιφερικής SpA είναι αρκετή για να καλύψει τις ανάγκες ταξινόμησης της jSpA. Υποστηρίζει μάλιστα αυτή του την άποψη, παραθέτοντας τον επιπολασμό καθενός από τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά στις διάφορες μορφές της jSpA που απαντώνται στα παιδιά και αναφερόμενος στον απαραίτητο προσδιορισμό των διαγνωστικών τους αξιών που έχει πραγματοποιηθεί από άλλους στο παρελθόν.

Ένα τελευταίο πλεονέκτημα της πιθανής εφαρμογής των κριτηρίων ASAS στην jSpA θα ήταν και η διασφάλιση μεγαλύτερης ομοιογένειας στις υποομάδες της ERA, της PsA ή ενδεχομένως και της αδιαφοροποίητης JIA, αφού κάτι τέτοιο θα εξαιρούσε το ποσοστό εκείνο των ασθενών που σήμερα κατατάσσονται σε αυτές, ενώ ουσιαστικά πρόκειται για jSpA.

ABSTRACT

**Juvenile spondyloarthritis: The criteria that do not unravel the problem of a complicated diagnosis**

E. TSITSAMI

*Pediatric Rheumatology Unit, First Department of Pediatrics, "Aghia Sophia" Children's Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(3):286–297*

Spondyloarthritis (SpA) encompasses a group of inflammatory joint diseases with overlapping features that accounts for up to 15–20% of cases of arthritis in children. In children, SpA at onset is often undifferentiated and is less likely to involve the axial skeleton but more likely to affect the hips and peripheral entheses than in adults. Many patients with juvenile SpA are at risk of developing ankylosing spondylitis during the course of their disease. Currently, the classification of SpA is approached differently in adults and in children. Using the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) system for juvenile idiopathic arthritis, most childhood SpA is classified as enthesitis-related arthritis, but in contrast to adult SpA, the presence or a family history of psoriasis dictates a separate category of juvenile idiopathic arthritis. The ILAR system, however, does not specifically address children who are diagnosed with SpA by fulfilling the criteria for ankylosing spondylitis, those who have coexisting conditions such as inflammatory bowel disease or those with reactive arthritis. For this reason, a single diagnostic or classification system that covers the full juvenile SpA spectrum is needed. Refining the classification and diagnostic criteria of juvenile SpA will improve communication and the transition of patients from pediatric to adult clinics. It will be particularly important in the evaluation of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors and other biological agents as indices of early axial SpA.

**Key words:** Ankylosing spondylitis, Enthesitis-related arthritis, Juvenile idiopathic arthritis, Psoriatic arthritis, Reactive arthritis, Spondyloarthritis

**Βιβλιογραφία**

- DOUGADOS M, BAETEN D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011, 377:2127–2137
- HAMMER RE, MAIKA SD, RICHARDSON JA, TANG JP, TAUROG JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: An animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990, 63:1099–1112
- MANNERS PJ, BOWER C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis: Why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002, 29:1520–1530
- O'SHEA FD, BOYLE E, RIAHR R, TSE SM, LAXER RM, INMAN RD. Comparison of clinical and radiographic severity of juvenile-onset versus adult-onset ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1407–1412
- OZGOCMEN S, ARDICOGLU O, KAMANLI A, KAYA A, DURMUS B, YILDIRIM K ET AL. Pattern of disease onset, diagnostic delay, and clinical features in juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009, 36:2830–2833
- BURGOS-VARGAS R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:531–560
- HOFER M. Spondylarthropathies in children – are they different from those in adults? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, 20:315–328
- LIN YC, LIANG TH, CHEN WS, LIN HY. Differences between juvenile-onset ankylosing spondylitis and adult-onset ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc* 2009, 72:573–580
- BAEK HJ, SHIN KC, LEE YJ, KANG SW, LEE EB, YOO CD ET AL. Juvenile onset ankylosing spondylitis (JAS) has less severe spinal disease course than adult onset ankylosing spondylitis (AAS): Clinical comparison between JAS and AAS in Korea. *J Rheumatol* 2002, 29:1780–1785
- ROSENBERG AM, PETTY RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum* 1982, 25:1041–1047
- BREWER EJ Jr, BASS J, BAUM J, CASSIDY JT, FINK C, JACOBS J ET AL. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum* 1977, 20(Suppl 2):195–199
- HÄFNER R. Juvenile spondyloarthritis. Retrospective study of 71 patients. *Monatsschr Kinderheilkd* 1987, 135:41–46
- HUSSEIN A, ABDUL-KHALIQ H, VON DER HARDT H. Atypical spondyloarthritis in children: Proposed diagnostic criteria. *Eur J Pediatr* 1989, 148:513–517
- PETTY RE, SOUTHWOOD TR, MANNERS P, BAUM J, GLASS DN, GOLDENBERG J ET AL. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004, 31:390–392
- BURGOS-VARGAS R, RUDWALEIT M, SIEPER J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 2002, 29:869–874

16. PRAKKEN B, ALBANI S, MARTINI A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011, 377:2138–2149
17. BURGOS-VARGAS R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol* 2012, 10:14
18. RUDWALEIT M, LANDEWÉ R, VAN DER HEIJDE D, LISTING J, BRANDT J, BRAUN J ET AL. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:770–776
19. RUDWALEIT M, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, LISTING J, AKKOC N, BRANDT J ET AL. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:777–783
20. PETTY RE, SOUTHWOOD TR, BAUM J, BHETTAY E, GLASS DN, MANNERS P ET AL. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998, 25:1991–1994
21. HOFER MF, MOUY R, PRIEUR AM. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J Rheumatol* 2001, 28:1083–1090
22. FOELDVARI I, BIDDE M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 2000, 27:1069–1072
23. BERNTSON L, FASTH A, ANDERSSON GARE B, KRISTINSSON J, LAHDENNE P, MARHAUG G ET AL. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: A population based incidence study from the Nordic countries. International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. *J Rheumatol* 2001, 28:2737–2743
24. ANSELL BM, BYWATERS EG. Diagnosis of “probable” Still’s disease and its outcome. *Ann Rheum Dis* 1962, 21:253–262
25. SCOFIELD RH, SESTAK AL. Juvenile spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2012, 14:395–401
26. PRAKKEN B, ALBANI S, MARTINI A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011, 377:2138–2149
27. MARTINI A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2012, 71:1437–1439
28. FITZGERALD O, DOUGADOS M. Psoriatic arthritis: One or more diseases? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, 20:435–450
29. FLATØ B, LIEN G, SMERDEL-RAMOYA A, VINJE O. Juvenile psoriatic arthritis: Long-term outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009, 36:642–650
30. STOLL ML, ZURAKOWSKI D, NIGROVIC LE, NICHOLS DP, SUNDEL RP, NIGROVIC PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum* 2006, 54:3564–3572
31. MEASE PJ. Psoriatic arthritis: Update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis* 2011, 70(Suppl 1):i77–i84
32. STOLL ML, LIO P, SUNDEL RP, NIGROVIC PA. Comparison of Vancouver and International League of Associations for rheumatology classification criteria for juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 59:51–58
33. STOLL ML, PUNARO M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: A tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol* 2011, 23:437–443
34. TAN AL, BENJAMIN M, TOUMI H, GRAINGER AJ, TANNER SF, EMERY P ET AL. The relationship between the extensor tendon enthesitis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis – a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46:253–256
35. GOMEZ KS, RAZA K, JONES SD, KENNEDY LG, CALIN A. Juvenile onset ankylosing spondylitis – more girls than we thought? *J Rheumatol* 1997, 24:735–737
36. 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, 27:361–368
37. COLBERT RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6:477–485
38. MOORTHY LN, GAUR S, PETERSON MG, LANDAY YF, TANDON M, LEHMAN TJ. Poststreptococcal reactive arthritis in children: A retrospective study. *Clin Pediatr (Phila)* 2009, 48:174–182
39. FENDLER C, LAITKO S, SÖRENSEN H, GRIPENBERG-LERCHE C, GROH A, UKSILA J ET AL. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2001, 60:337–343
40. SIEPER J, RUDWALEIT M, BRAUN J, VAN DER HEIJDE D. Diagnosing reactive arthritis: Role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum* 2002, 46:319–327
41. KINGSLEY G, SIEPER J. Third International Workshop on Reactive Arthritis: An overview. *Ann Rheum Dis* 1996, 55:564–570
42. PACHECO-TENA C, BURGOS-VARGAS R, VÁZQUEZ-MELLADO J, CAZARÍN J, PÉREZ-DÍAZ JA. A proposal for the classification of patients for clinical and experimental studies on reactive arthritis. *J Rheumatol* 1999, 26:1338–1346
43. SIEPER J, BRAUN J. Problems and advances in the diagnosis of reactive arthritis. *J Rheumatol* 1999, 26:1222–1224
44. PACHECO-TENA C, ALVARADO DE LA BARRERA C, LÓPEZ-VIDAL Y, VÁZQUEZ-MELLADO J, RICHAUD-PATIN Y, AMIEVA RI ET AL. Bacterial DNA in synovial fluid cells of patients with juvenile onset spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40:920–927
45. YLI-KERTTULA T, TERTTI R, TOIVANEN A. Ten-year follow up study of patients from a *Yersinia pseudotuberculosis* III outbreak. *Clin Exp Rheumatol* 1995, 13:333–337
46. LEIRISALO-REPO M, HELENIUS P, HANNU T, LEHTINEN A, KREULA J, TAAVITSAINEN M ET AL. Long-term prognosis of reactive *Salmonella* arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997, 56:516–520
47. MACKIE SL, KEAT A. Poststreptococcal reactive arthritis: What is it and how do we know? *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43:949–954
48. DOUGADOS M, VAN DER LINDEN S, JUHLIN R, HUITFELDT B, AMOR

- B, CALIN A ET AL. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991, 34:1218–1227
49. AMOR B, DOUGADOS M, MIJIYAWA M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990, 57:85–89
50. AMOR B, DOUGADOS M, LISTRAT V, MENKES CJ, DUBOST JJ, ROUX H ET AL. Evaluation of the Amor criteria for spondylarthropathies and European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2,228 patients. *Ann Med Interne (Paris)* 1991, 142:85–89
51. RUDWALEIT M, VAN DER HEIJDE D, KHAN MA, BRAUN J, SIEPER J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:535–543
52. 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
53. PETTY RE, CASSIDY JT. Enthesitis-related arthritis (juvenile ankylosing spondylitis). In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds) *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Saunders-Elsevier, Philadelphia, PA, 2011
54. FISHER C, IOANNOU Y, HALL-CRAGGS M, SEN D. Enthesitis-related arthritis; a new era of understanding. *Ann Paediatr Rheum* 2012, 1:8–16
55. BOLLOU M, BRAUN J, BIEDERMANN T, MUTZE S, PARIS S, SCHAUER-PETROWSKAJA C ET AL. Use of contrast enhanced MR imaging to detect sacroiliitis in children. *Skeletal Radiol* 1998, 27:606–616
56. BOLLOU M, BIEDERMANN T, KANNENBERG J, PARIS S, SCHAUER-PETROWSKI C, MINDEN K ET AL. Use of dynamic magnetic resonance imaging to detect sacroiliitis in HLA B27 positive and negative children with juvenile arthritides. *J Rheumatol* 1998, 25:556–564
57. FISHER C, IOANNOU J, SEN D. Enthesitis related arthritis – 2 distinct clinical phenotypes? *Pediatr Rheumatol* 2011, 9(Suppl 1):151
58. JOUSSE-JOULIN S, BRETON S, CANGEMI C, FENOLL B, BRESSOLETTE L, DE PARSCAU L ET AL. Ultrasonography for detecting enthesitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011, 63:849–855
59. 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, 37:2395–2401
60. TSE SM, LAXER RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012, 8:269–279
61. JOOS R, DEHOORNE J, HOFFMAN I, MIELANTS H, VERBRUGGEN G, ELEWAUT D. Sensitivity and specificity of criteria for spondyloarthritis in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis as well as their characteristics. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27:870–876
62. KASAPÇOPUR O, DEMIRLI N, OZDOĞAN H, APELYAN M, CALIŞKAN S, SEVER L ET AL. Evaluation of classification criteria for juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2005, 25:414–418
63. PRIEUR AM, LISTRAT V, DOUGADOS M, AMOR B. Criteria for classification of spondylarthropathies in children. *Arch Fr Pediatr* 1993, 50:379–385

*Corresponding author:*

E. Tsitsami, Pediatric Rheumatology Unit, First Department of Pediatrics, “Aghia Sophia” Children’s Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: elena@tsitsamis.gr