Actualización
Artritis Idiopática Juvenil

Afectación articular en la enfermedad inflamatoria intestinal

Agustín Remesal
Reumatología Pediátrica
Hospital Infantil La Paz
Valencia 9 de Mayo 2014



Hospital Universitario La Paz
SaludMadrid

Introducción

Manifestaciones extraintestinales de EII

- **Articular (periférica, axial)**
- Cutánea (eritema nodoso…)
- Ocular (epiescleritis, uveítis)
- Oral (aftas)

Cardinale S, Romano C World J Gastroenterol 2014;20;45-52

Introducción

Manifestaciones articulares

Clínica extraintestinal
más frecuente en niño con EII

16-33 %



Cardinale S, Romano C World J Gastroenterol 2014;20;45-52

Introducción

ORIGINAL ARTICLE: GASTROENTEROLOGY

Inflammatory Bowel Disease Developing in Paediatric and Adult Age

*Graziella Guariso, *Marco Gasparetto, †Laura Visonà Dalla Pozza, ‡Renata D'Incà, *Lucia Zancan, ‡Giancarlo Sturniolo, *Francesca Brotto, and †Paola Facchin

JPGN 2010;51: 698–707

Introducción

	Niños n=133	Adultos n=179
EII debut	(%)	(%)
Edad media inicio	11 a	29 a

Inflammatory Bowel Disease Developing in Paediatric and Adult Age

JPGN 2010;51: 698–707

Introducción

	Niños n=133	Adultos n=179
EII debut	(%)	(%)
Edad media inicio	11 a	29 a
Crohn	**(50)**	(36)
Colitis ulcerosa	(44)	**(55)**
Indeterminada	(6)	(8)

Inflammatory Bowel Disease Developing in Paediatric and Adult Age

JPGN 2010;51: 698–707

Introducción

	Niños n=133	Adultos n=179
EII debut	(%)	(%)
Edad media inicio	11 a	29 a
Crohn	**(50)**	(36)
Colitis ulcerosa	(44)	**(55)**
Indeterminada	(6)	(8)
Extraintestinal	**(14)**	**(7)**

Inflammatory Bowel Disease Developing in Paediatric and Adult Age

JPGN 2010;51: 698–707

Introducción

	Niños n=133	Adultos n=179
EII debut	(%)	(%)
Edad media inicio	11 a	29 a
Crohn	**(50)**	(36)
Colitis ulcerosa	(44)	**(55)**
Indeterminada	(6)	(8)
Extraintestinal	**(14)**	**(7)**
Articular	**(4,1)**	**(4,5)**

Inflammatory Bowel Disease Developing in Paediatric and Adult Age

JPGN 2010;51: 698–707

Introducción

	Niños n=133	Adultos n=179
EII debut	(%)	(%)
Edad media inicio	11 a	29 a
Crohn	**(50)**	(36)
Colitis ulcerosa	(44)	**(55)**
Indeterminada	(6)	(8)
Extraintestinal	**(14)**	**(7)**
Articular	**(4,1)**	**(4,5)**
EII acumulado		
Extraintestinal	**(50,4)**	**(35)**

Inflammatory Bowel Disease Developing in Paediatric and Adult Age

JPGN 2010;51: 698–707

Introducción

Articular acumulado en 1009 **niños** con EII

	Crohn	Colitis ulcerosa
	N=728	N=281

Dotson JL et al JPGN 2010;51;140-5

Introducción

Articular acumulado en 1009 **niños** con EII

	Crohn N=728	Colitis ulcerosa N=281
Artritis (%)	(4)	(2)
Espondilitis (%)	(0,5)	-

Dotson JL et al JPGN 2010;51;140-5

Formas clínicas

	Datos	Actividad intestinal
A periférica tipo I		
A periférica tipo II		
Espondilitis anquilosante		

Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history

T R Orchard, B P Wordsworth, D P Jewell

Gut 1998;42:387–391

Formas clínicas

	Datos	Actividad intestinal
A periférica tipo I	Oligo Asimétrica	Sí
A periférica tipo II		
Espondilitis anquilosante		

Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history

T R Orchard, B P Wordsworth, D P Jewell

Gut 1998;42:387–391

Formas clínicas

	Datos	Actividad intestinal
A periférica tipo I	Oligo Asimétrica	Sí
A periférica tipo II	Poli Simétrica	No
Espondilitis anquilosante		

Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history

T R Orchard, B P Wordsworth, D P Jewell

Gut 1998;42:387–391

Formas clínicas

	Datos	Actividad intestinal
A periférica tipo I	Oligo Asimétrica	Sí
A periférica tipo II	Poli Simétrica	No
Espondilitis anquilosante	Sacroilitis Espondilitis Entesitis	No

Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history

T R Orchard, B P Wordsworth, D P Jewell

Gut 1998;42:387–391

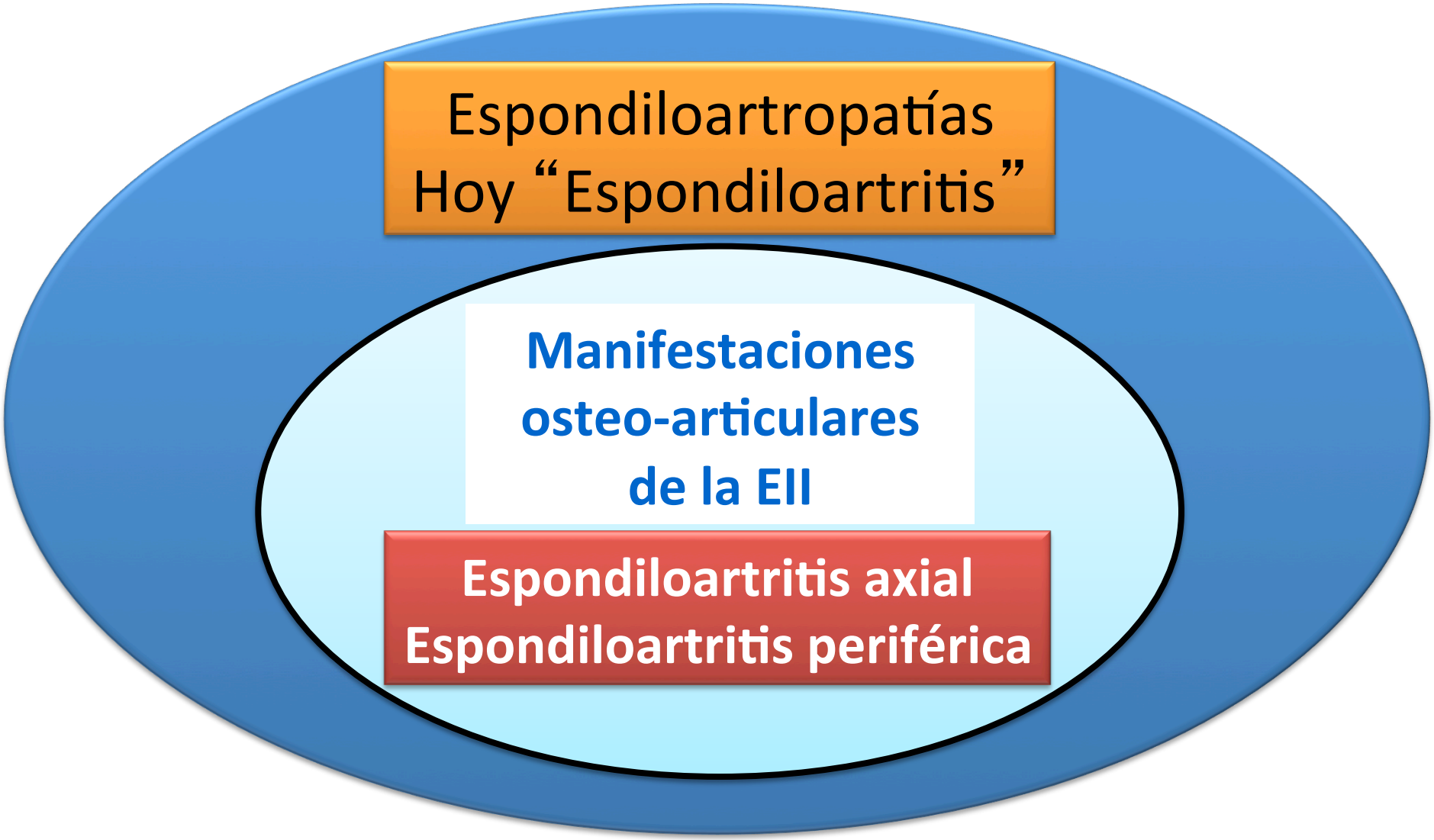
Formas clínicas

Otras manifestaciones osteo-articulares

- Artralgias
- Dolor de espalda inflamatorio aislado
- Entesitis aislada, Dactilitis
- Sacroilitis aislada

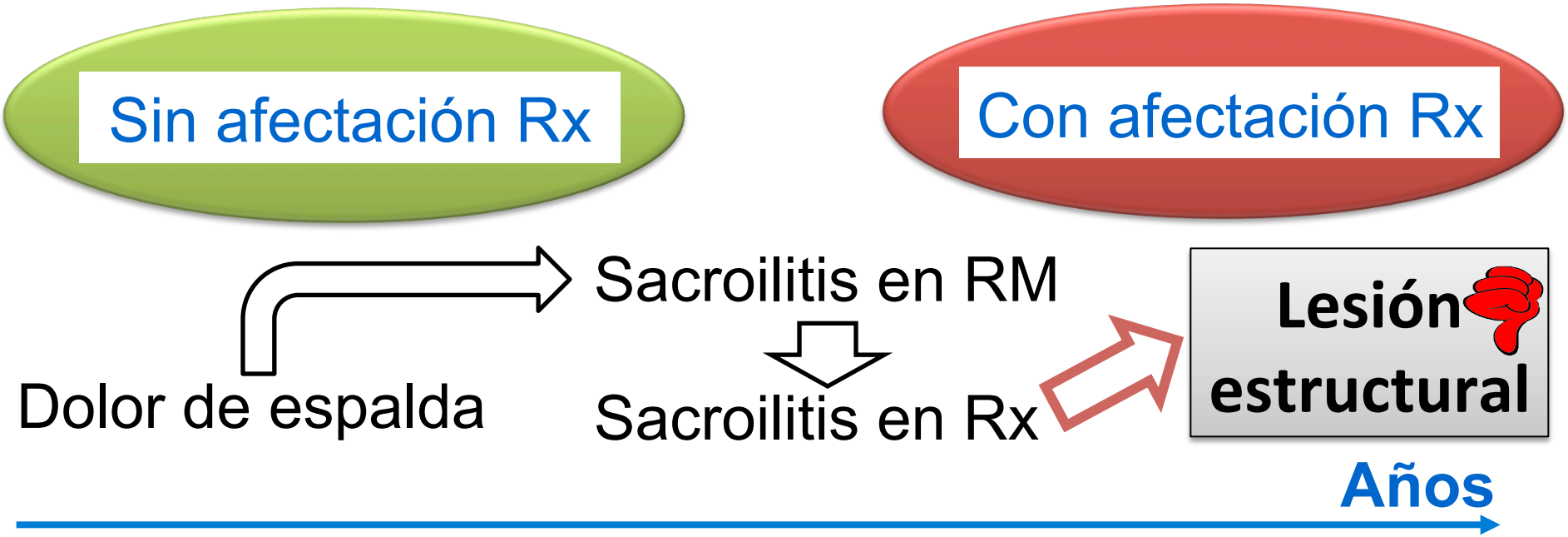
Osteonecrosis
Osteoporosis
…..

Formas clínicas: *"nuevo enfoque"*



De Vos M et al Dig Dis 2013;31;239-43

Espondiloartritis axial



Espondiloartritis periférica

De Vos M et al Dig Dis 2013;31;239-43

Conceptos importantes

1. Hacer diagnóstico "sin afectación Rx"

2. Útil RM en dolor lumbar inflamatorio en <45 a
   Detecta edema óseo (osteitis) …
   Sin esperar a esclerosis, anquilosis …

3. Anti-TNF parecen prevenir cronicidad/daño
   En los más jóvenes y < 3 años de evolución

De Vos M et al Dig Dis 2013;31;239-43

La afectación osteo-articular en la EII

Al debut

Previa al debut (10%)

Durante la evolución



Niños diagnosticados de:

AIJ Poli

AIJ Oligo

ArE

Espondilo indiferenciada

3 CASOS CLÍNICOS

Diagnóstico de **EII**

MESES O AÑOS DESPUÉS

de manifestaciones osteoarticulares



Varones, raza gitana, HLAB27 (-)

Varones, raza gitana, HLAB27 (-)

2006 - 6 años **Padres primos** 2 meses: **Poliartritis MII** **Simétrica** **Fiebre ocasional** **RFA** **CE+MTX (06)** **ETN (08)** ***Evolución tórpida*** **AIJ Poli**	**2004 - 14 años** 5 años: **S-I clínica** **S-I Rx** **RFA** **CE+SSZ (04)** **ETN (05)** ***Evolución tórpida*** **Espondilitis Anq**	**2008 - 13 años** **Abuelos primos** 3 meses: **Monoartritis RD** **Diarrea ocasional** **Fiebre ocasional** **RFA** **Infiltraciones IA** ***Evolución tórpida*** **AIJ Oligo**

Varones, raza gitana, HLAB27 (-)

2009 (3 años)	2007 (3 años)	2009 (1 año)
Aftas orales	Poliartritis	Retraso talla
Epiescleritis	Entesitis	Dolor abdominal
Pérdida peso	Absceso perianal	Diarrea frecuente
Dolor abdominal	Diarrea	Fiebre frecuente
Diarrea	RFA	RFA
Fiebre frecuente		
RFA		
Endoscopia	Endoscopia	Endoscopia
Biopsia	Biopsia	Biopsia
~~AIJ Poli~~	~~Espondilitis Anq~~	~~AIJ Oligo~~
Crohn (ileal)	Crohn (colon)	Crohn (colon)

Conexión intestino-articulación



Inflamación intestinal

Inflamación articular

Conexión intestino-articulación

Clinical Manifestation of IBD

Digestive Diseases

Dig Dis 2009;27:511–515

Joint Involvement Associated with Inflammatory Bowel Disease

M. De Vos

Conexión intestino-articulación



Evidencias

- Clínicas
- Genéticas
- Inmunológicas
- Terapéuticas

De Vos M et al Dig Dis 2009;27;511-5

Conexión intestino-articulación

Evidencia CLÍNICA

Espondiloartritis

Artritis reactiva

Indiferenciada

Artritis psoriásica

Espondilitis anquilosante

Relacionada con EII

De Vos M et al Dig Dis 2009;27;511-5

Conexión intestino-articulación

Evidencia CLÍNICA

Espondiloartritis

~ 60% tienen inflamación intestinal subclínica



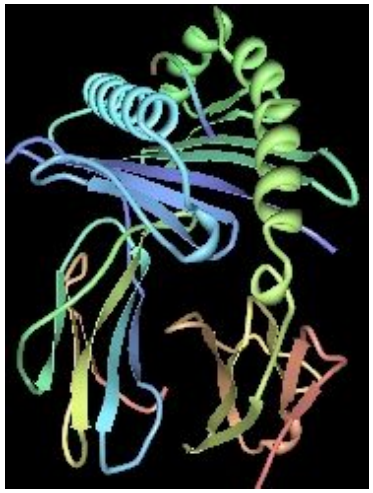
> riesgo de Crohn que población general

De Vos M et al Dig Dis 2009;27;511-5

Conexión intestino-articulación

Evidencia GENÉTICA

HLA B27



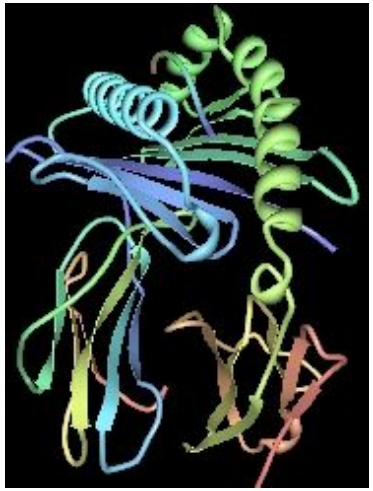
¿Plegamiento anómalo de la molécula determina persistencia intracelular de bacterias intestinales?

De Vos M et al Dig Dis 2009;27;511-5

Conexión intestino-articulación

Evidencia GENÉTICA

HLA B27



> 90 % de EA

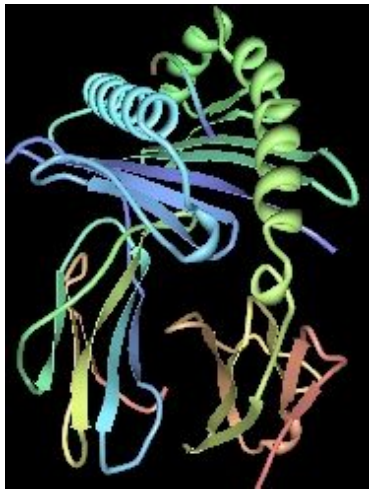
~ 60% de EII con EA

De Vos M et al Dig Dis 2009;27;511-5

Conexión intestino-articulación

Evidencia GENÉTICA

HLA B27



> 90 % de EA

~ 60% de EII con EA

El hecho de **EII + EA con HLA B27 (-)**

sugieren existencia de

OTROS FACTORES PATOGÉNICOS

De Vos M et al Dig Dis 2009;27;511-5

Conexión intestino-articulación

Evidencia GENÉTICA

EXTENDED REPORT

Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease

H Peeters, B Vander Cruyssen, D Laukens, P Coucke, D Marichal, M Van Den Berghe, C Cuvelier, E Remaut, H Mielants, F De Keyser, M De Vos

Ann Rheum Dis 2004;**63**:1131–1134

CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease

D Laukens*, H Peeters*, D Marichal, B Vander Cruyssen, H Mielants, D Elewaut,

Ann Rheum Dis 2005;**64**:930–935

Conexión intestino-articulación

Evidencia GENÉTICA

GASTROENTEROLOGY

Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease

Harald Peeters,* Bert Vander Cruyssen,† Herman Mielants,† Kurt de Vlam,‡ Séverine Vermeire,§ Edouard Louis,¶ Paul Rutgeerts,§ Jacques Belaiche¶ and Martine De Vos*

Departments of *Gastroenterology and †Rheumatology, Ghent University Hospital, Gent, Departments of ‡Rheumatology and §Gastroenterology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, and ¶Department of Gastroenterology, CHU de Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman, Liège, Belgium

Journal of Gastroenterology and Hepatology **23** (2008)

Conexión intestino-articulación

Evidencia GENÉTICA

Si confirmó

Alta prevalencia sacroilitis pacientes con Crohn

Riesgo sacroilitis independiente de HLA B27

Conexión intestino-articulación

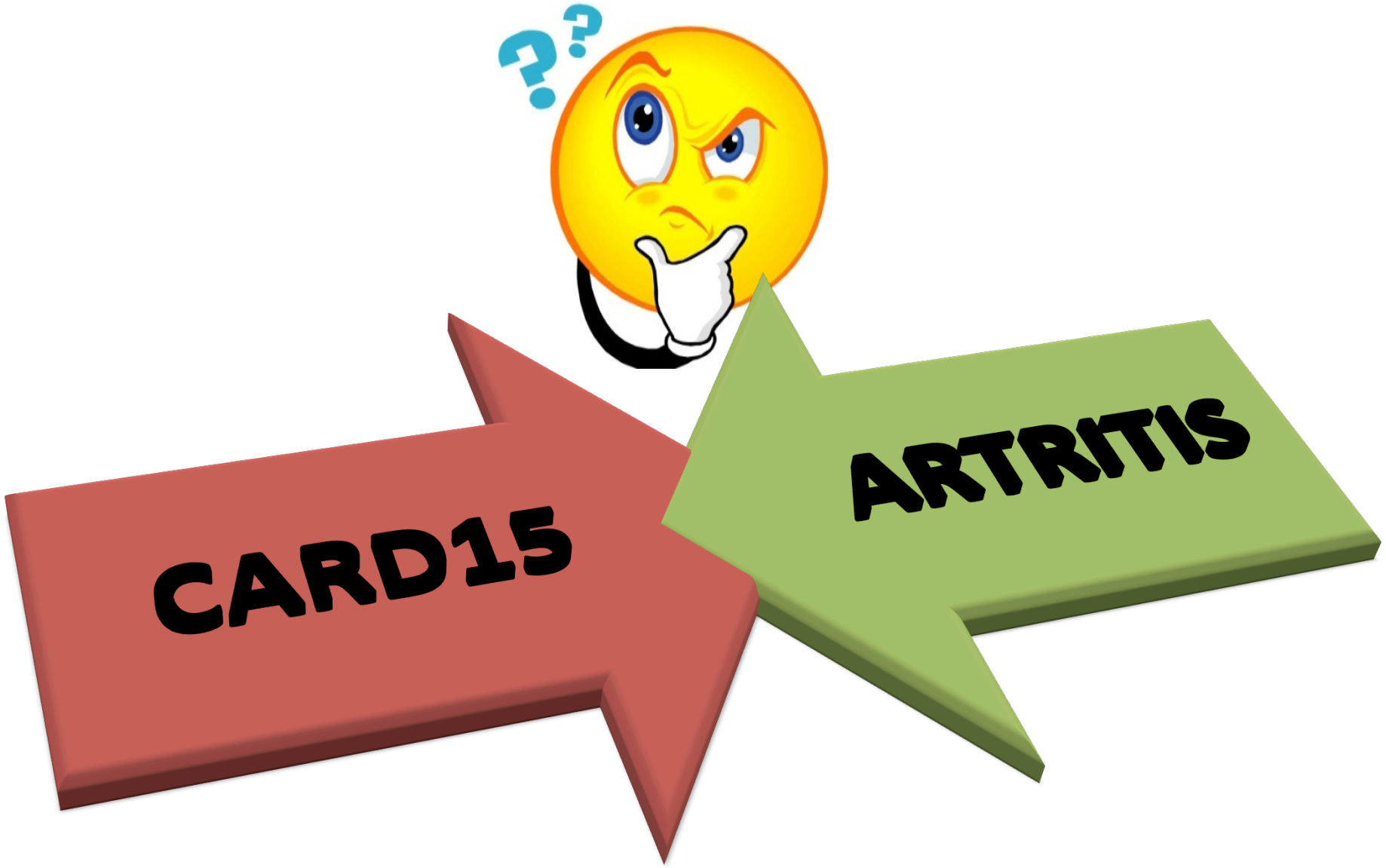
Evidencia GENÉTICA

NO confirmó

CARD15 Sacroilitis



Conexión intestino-articulación



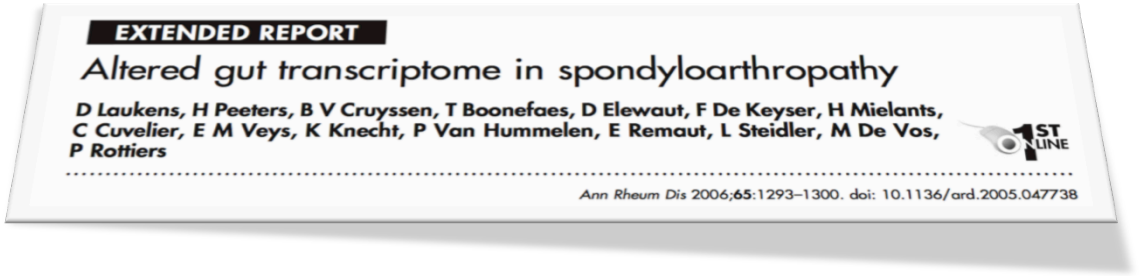
Conexión intestino-articulación

Evidencia GENÉTICA

Avances en identificación de

genes en común entre EA y EII





EXTENDED REPORT

Altered gut transcriptome in spondyloarthropathy

D Laukens, H Peeters, B V Cruyssen, T Boonefaes, D Elewaut, F De Keyser, H Mielants, C Cuvelier, E M Veys, K Knecht, P Van Hummelen, E Remaut, L Steidler, M De Vos, P Rottiers

1ST LINE

Ann Rheum Dis 2006;65:1293–1300. doi: 10.1136/ard.2005.047738

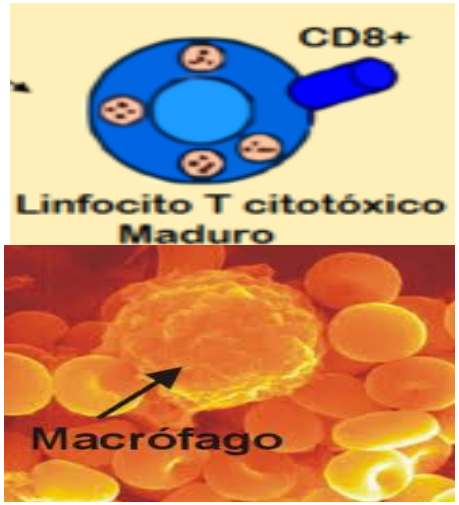
Conexión intestino-articulación

Evidencia INMUNOLÓGICA

Se han observado elevados simultáneamente en **intestino y sinovial**

Linfocitos T CD8 activados

Macrófagos que expresan CD163



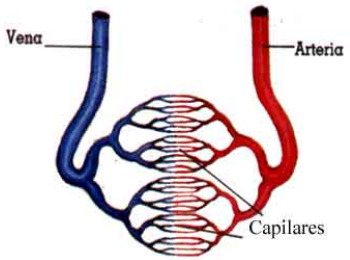
De Vos M et al Dig Dis 2009;27;511-5

Modificado y reducido de Sheth T et al J Clin Gatroenterol 2014

Epitelio intestinal

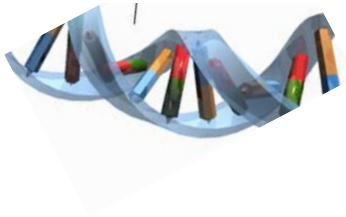
INFLAMACIÓN INTESTINAL





Bacterias intestinales

Situación genética

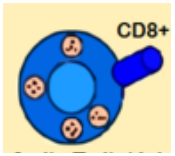




Cél inflamatorias en torrente sanguíneo

INFLAMACIÓN SINOVIAL



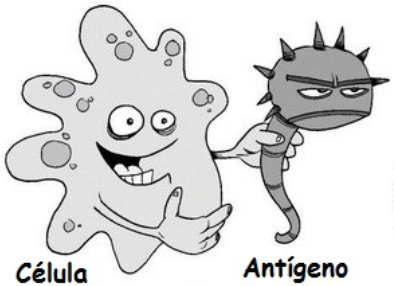


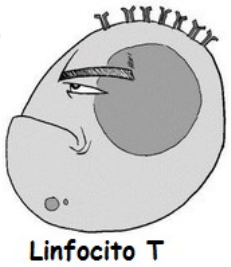


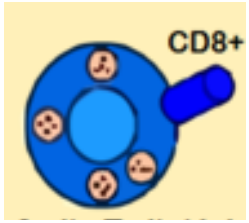
Células inflamatorias



Y otras citocinas proinflamatorias







Tráfico aberrante del intestino a la sinovial

Conexión intestino-articulación

Evidencia TERAPÉUTICA

Intestinal



Articular

Anti-TNF

De Vos M et al Dig Dis 2009;27;511-5

Tratamiento

Papel del reumatólogo

"ayudar en el control de las manifestaciones osteo-articulares de la EII"



Tratamiento: artritis periférica

- AINEs
- Infiltración articular
- MTX
- Sulfasalazina

Tratamiento: artropatía axial

Anti-TNF

INFLIXIMAB

ADALIMUMAB

Tratamiento: *literatura reciente*

Review

New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease

Shilan Mozaffari, Shekoufeh Nikfar, Amir Hossein Abdolghaffari & Mohammad Abdollahi†

†*Tehran University of Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, and Pharmaceutical Sciences Research Center, Tehran, Iran*

Expert Opin Biol Ther ***2014***;*14:583-600*

Mozaffari S et al New biologics therapeutics for ulcerative colitis and Crohn'disease. Expert Opin Biol Ther 2014;14:583-600

Revisión de 46 ensayos controlados de fármacos biológicos - placebo

Mozaffari S et al New biologics therapeutics for ulcerative colitis and Crohn'disease. Expert Opin Biol Ther 2014;14:583-600

1. Si Tto convencional (CE, SSZ, AZA…) fracasa

2. **Infliximab**

- 1er anti-TNF que mostró su eficacia
- Ha demostrado su eficacia y tolerabilidad en inducción y mantenimiento de la remisión
- Principales inconvenientes:
  - Ac anti-IFX y consiguiente pérdida de eficacia
  - Reacciones de hipersensibilidad

Mozaffari S et al New biologics therapeutics for ulcerative colitis and Crohn'disease. Expert Opin Biol Ther 2014;14:583-600

3. **Otros anti-TNF**:

- Adalimumab similar a IFX
- Certolizumab pegol resultó eficaz incluso en fallos de IFX
- Golimumab parece unirse a TNF-α con > afinidad que ADA
- Etanercept y Onercept = placebo (se sugiere > dosis)

Mozaffari S et al New biologics therapeutics for ulcerative colitis and Crohn'disease. Expert Opin Biol Ther 2014;14:583-600

4. **Otros biológicos**:

- Inhibidores selectivos de las moléculas de adhesión:
  Vedolizumab **>** Natalizumab
- Rituximab / Abatacept = placebo

Mozaffari S et al New biologics therapeutics for ulcerative colitis and Crohn'disease. Expert Opin Biol Ther 2014;14:583-600

Análisis de riesgo-coste-beneficio

