

Actualización en reumatología pediátrica

R. Cimaz

Clinica Pediatrica. Fondazione Policlinico Mangiagalli. Milano. Italia. Université Lyon 1. Lyon. Francia.

Durante los últimos decenios se han efectuado numerosos avances en reumatología pediátrica, en especial en lo relativo a la clasificación, parámetros, determinación y regímenes terapéuticos. Concretamente, el esfuerzo conjunto efectuado a través de los estudios multicéntricos ha permitido mejorar el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades reumáticas infantiles poco frecuentes. A través de la estrecha colaboración entre investigadores europeos y estadounidenses, se han evaluado nuevos fármacos y estrategias terapéuticas en un elevado número de niños que presentan una reducción significativa de su calidad de vida. No obstante, las enfermedades del tejido conjuntivo siguen planteando grandes dificultades para los reumatólogos pediátricos de todo el mundo. En esta revisión se exponen de manera breve algunos de los avances más recientes en el campo de la reumatología pediátrica. Debido a las limitaciones de espacio, los autores han decidido citar únicamente los artículos que consideran más importantes, tanto por motivos de investigación o desde un punto de vista clínico, y han centrado su atención sobre la artritis idiopática juvenil y sobre las enfermedades del tejido conjuntivo más importantes (lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis y enfermedad de Kawasaki).

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

La International League of Associations for Rheumatology patrocinó en 2001 una reunión cuyo objetivo fue la definición de una serie de categorías relativamente homogéneas y excluyentes entre sí de la artritis idiopática infantil, teniendo en cuenta sus características clínicas y analíticas predominantes y con el propósito de que estas categorías fueran aplicadas tanto en estudios de investigación como en la práctica clínica¹. Actualmente, el término preferido es el de artritis idiopática juvenil (AIJ) y la clasificación de la misma ha sido aprobada recientemente por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para su aplicación en ensayos clínicos.

Entre las técnicas diagnósticas, Knight et al² han estudiado recientemente la resonancia magnética (RM)² con evaluación de los tiempos de relajación T2 de la RM en el cartílago que soporta carga localizado en la parte distal del fémur de niños sanos y de niños con AIJ. Se han detectado diferencias en la microestructura del cartílago; estas diferencias puede facilitar una detección temprana de las alteraciones del cartílago y constituyen un método objetivo y cuantitativo para controlar la progresión de la enfermedad y para guiar el tratamiento a largo plazo.

El problema de la densidad ósea baja que muestran los niños con enfermedades reumáticas, incluyendo la AIJ, está adquiriendo una importancia cada vez mayor en el seguimiento de los pacientes. Mientras que la absorciometría dual con rayos X (DXA) sigue siendo la prueba de referencia para controlar la densidad ósea, hay un interés cada vez mayor por técnicas como la ecografía ósea^{3,4}. La tomografía computarizada (TC) cuantitativa periférica, que por el momento es todavía una herramienta de investigación, se ha utilizado para determinar la densidad ósea y los parámetros geométricos en el antebrazo de 57 pacientes con AIJ poliarticular, oligoarticular y sistémica⁵. Los pacientes de todos estos grupos de enfermedad han presentado una reducción significativa de la superficie muscular transversal que se ha correlacionado estrechamente con la fuerza muscular y con las alteraciones observadas en los parámetros geométricos del hueso, incluyendo una reducción significativa del grosor cortical. La densidad trabecular sólo se ha visto afectada en el grupo de AIJ poliarticular, mientras que la densidad cortical ha sido normal en todos los subgrupos. Por tanto, el adelgazamiento de la cortical ósea podría ser un factor predisponente a las fracturas, incluso en pacientes con una densidad ósea cortical normal.

El tratamiento de la AIJ está fundamentado todavía en la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, con adición de medicamentos de segunda línea en los casos de respuesta terapéutica insuficiente. Entre

Correspondencia: R. Cimaz, M.D.
Pediatrics.
Via Commenda, 9. 20122 Milano. Italia.
Correo electrónico: Rolando.Cimaz@unimi.it

Recibido en julio de 2005.
Aceptado para su publicación en julio de 2005.

los numerosos fármacos de segunda línea existentes en la actualidad, metotrexato (MTX) es aún el medicamento de elección en los pacientes con afectación poliarticular debido a su nivel de seguridad relativo, a su bajo coste económico y a que respecto al mismo existen datos de seguimiento a largo plazo. Recientemente se ha demostrado que los pacientes que no responden a la administración de 10 mg/m²/semana sí podrían presentar respuesta a dosis mayores. Sin embargo, el nivel máximo de eficacia con MTX se ha alcanzado tras la administración por vía parenteral de 15 mg/m²/semana, de forma que los incrementos de esta dosis no han dado origen a efectos terapéuticos adicionales⁶.

La introducción de los agentes biológicos (concretamente, los fármacos antifactor de necrosis tumoral α [TNF- α]) ha mejorado en gran medida el pronóstico en los casos resistentes a MTX. La eficacia de estos medicamentos en la AIJ se ha demostrado tanto en estudios con diseño abierto (respecto a infliximab)⁷ como en estudios efectuados con control (respecto a etanercept)⁸.

Recientemente, Silverman et al⁹ han evaluado en un ensayo clínico efectuado con asignación aleatoria y control la seguridad y eficacia de leflunomida en comparación con la de MTX en el tratamiento de la AIJ poliarticular. La conclusión de los autores fue que en los pacientes con AIJ poliarticular tanto MTX como leflunomida permiten obtener tasas elevadas de mejoría clínica, con una ventaja ligera respecto a MTX.

Una vez que se alcanza la remisión clínica, el problema que se plantea en todos los casos es la determinación de la cronología correcta para la interrupción de la medicación. Foell et al¹⁰ estudiaron si la duración del tratamiento con MTX tras la inducción de la remisión podía influir en la duración subsiguiente de la misma en los pacientes con AIJ, así como la utilidad de un marcador biológico (S100A8/S100A9) como factor predictivo de la estabilidad de la remisión. Los resultados que obtuvieron indicaron que la presencia de inflamación sinovial subclínica residual (determinada mediante el marcador S100A8/S100A9), y no la duración del tratamiento con MTX tras la inducción de la remisión, es el elemento que influye en la tasa de recidiva tras la interrupción de MTX. Sin embargo, el número de pacientes evaluado por estos autores fue pequeño y actualmente se está realizando un ensayo clínico con control que tiene una envergadura mayor y que ha sido diseñado específicamente para este objetivo.

La AIJ de inicio sistémico representa uno de los problemas a los que se enfrenta el clínico. Hay algunos casos que dependen totalmente de los esteroides y en los que no parece haber ninguna otra medida que dé buenos resultados. Recientemente, Pascual et al¹¹ han demostrado en un estudio con diseño abierto sobre nueve pacientes refractarios a otros tratamientos la función que desempeña la interleucina 1 (IL-1) en la patogenia de la enfermedad, así como la eficacia de un antagonista del receptor

de la IL-1 recombinante. Se obtuvo remisión completa en 7 pacientes y respuesta parcial en otros dos.

Dado que la IL-6 es también uno de los mediadores clave en este trastorno, se ha probado la administración de anticuerpos monoclonales frente al receptor (AMR) de la IL-6 humana recombinante en niños con AIJ de inicio sistémico refractaria a los corticoides administrados a dosis elevadas y a largo plazo¹². Se ha realizado un ensayo clínico con incremento de dosis sobre 11 niños con enfermedad activa. Los AMR redujeron súbitamente la actividad de la enfermedad en 10 de estos pacientes, según lo determinado por la aparición de episodios febriles o de artritis activa, por las puntuaciones obtenidas en el Childhood Health Assessment Questionnaire y por los niveles de reactantes de fase aguda. El fármaco fue bien tolerado. No obstante, son necesarios nuevos estudios de mayor envergadura y realizados con control antes de que sea posible establecer conclusiones firmes a este respecto.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) no es infrecuente en los niños debido a que aproximadamente el 15% de todos los casos se inicia en la niñez. Esta enfermedad se asocia a lesiones frecuentes en distintos órganos y sistemas, e influye en el desarrollo físico y psicológico normal de los pacientes¹³.

En lo que se refiere a su etiopatogenia, se ha demostrado que el interferón α (IFN- α) desempeña un papel importante; no se han observado diferencias sustanciales entre los niños y los adultos respecto a los perfiles de expresión de los genes leucocitarios. Blanco et al¹⁴ propusieron la posibilidad de que la enfermedad podría ser debida a alteraciones en las funciones de las células dendríticas (CD). Así, se observó que los monocitos de la sangre de los pacientes con LES actúan como células presentadoras de antígeno *in vitro* y que el suero de los pacientes con LES inducía la diferenciación de los monocitos normales hacia CD. La capacidad del suero de pacientes con LES para inducir la diferenciación hacia CD se correlacionó con la actividad de la enfermedad y mostró dependencia con los efectos del IFN- α .

En la actualidad, la supervivencia de los niños en los que se establece el diagnóstico de LES es mayor que en épocas pasadas y la causa principal de muerte en el momento presente son las infecciones, más que la insuficiencia renal como ocurría anteriormente. Mientras que en épocas pasadas se consideraba un objetivo satisfactorio la supervivencia del 80-85% de los pacientes a lo largo de un período de seguimiento de 5 a 10 años, el objetivo que se plantea con los nuevos tratamientos es la obtención de una supervivencia mayor y de una incidencia menor de lesión de órganos y sistemas. En los niños con LES el problema principal lo constituye la afectación renal y cerebral, de manera que puede ser necesario un abordaje terapéutico activo desde el inicio con objeto de

reducir el grado de morbilidad y mortalidad. En este sentido, no parece haber diferencias de evolución entre niños y niñas¹⁵.

Azatioprina se ha utilizado durante al menos 30 años como agente de segunda línea, aunque en los niños no se han efectuado ensayos clínicos con control a este respecto. En varias publicaciones de casos aislados se ha señalado que ciclosporina puede facilitar la reducción de la dosis de esteroides y un control más adecuado de la actividad de la enfermedad; no obstante, la hipertensión y el incremento de la concentración sérica de creatinina limitan su uso en los niños con afectación renal. En la actualidad, el tratamiento de primera línea en la nefritis lúpica grave es la administración de ciclofosfamida en embioladas¹⁶; en adultos se han obtenido resultados prometedores con micofenolato mofetilo (MMF), un agente inmunosupresor nuevo. La inexperiencia en niños se limita a un estudio con un pequeño número de casos¹⁷. A pesar de que no existen datos de seguimiento a largo plazo, MMF parece ser un fármaco prometedor en el tratamiento del LES juvenil grave. Wulffraat et al¹⁸ realizaron trasplante autólogo de células progenitoras y consiguieron un control sostenido de la actividad de la enfermedad sin necesidad de ningún tipo de medicación en dos adolescentes que presentaban un cuadro que no respondía a otros tratamientos. Sin embargo, es necesario el seguimiento a largo plazo y la consideración de criterios estrictos para la selección de los pacientes debido al elevado riesgo que conlleva el procedimiento en sí mismo. Entre los nuevos tratamientos biológicos que se aplican en pediatría, el agente anti-CD20 rituximab parece ser el más adecuado¹⁹. Hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos.

Entre las complicaciones a corto y largo plazo, la osteopenia y la osteoporosis constituyen un riesgo importante debido a la disminución en la exposición al sol, a la actividad de la enfermedad inflamatoria y al uso de corticoides²⁰. La administración de bisfosfonatos a pacientes con una densidad ósea baja ha incrementado significativamente la masa ósea²¹. Otro problema importante es la aterosclerosis acelerada con aumento del grosor de las capas media e íntima de la carótida²² y con alteraciones en la oxidación de las lipoproteínas²³. Soep et al²⁴ investigaron los factores de riesgo para la aterosclerosis y la función endotelial en pacientes con LES pediátrico. Se determinaron las lipoproteínas, las características de la oxidación, los niveles de autoanticuerpos frente a las lipoproteínas de densidad baja oxidadas, y la función endotelial (reactividad en la arteria braquial). Los pacientes presentaron niveles significativamente disminuidos de lipoproteínas de densidad alta-colesterol y de apolipoproteína A-I, en comparación con los controles. Debido al riesgo de coronariopatía aterosclerótica, en todos los niños con LES es necesaria la evaluación del perfil de lípidos plasmáticos con objeto de prevenir un infarto miocárdico en edad temprana. Las mejores estrategias de

prevención son la eliminación del consumo de cigarrillos, el consumo de una dieta con contenido bajo en grasas y el ejercicio físico. La función hipolipemiente de los antipalúdicos es conocida en los adultos pero no se han realizado estudios a este respecto en niños.

DERMATOMIOSITIS JUVENIL

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son infrecuentes en los niños y muestran un patrón menos heterogéneo que en los adultos. La dermatomiositis juvenil (DMJ) con las características alteraciones cutáneas y musculares representa la forma más frecuente en los niños²⁵. Recientemente, Méndez et al²⁶ evaluaron la incidencia de DMJ en Estados Unidos; la cifra anual de incidencia estimada osciló entre 2,5 y 4,1 casos por cada millón de niños. Los resultados de este estudio demuestran la existencia de diferencias de género y posiblemente raciales en el riesgo de DMJ en Estados Unidos, de manera que las niñas muestran una afectación más frecuente que los niños (cociente, 2,3:1) y los niños y niñas de orígenes no hispano y afroamericano una afectación más frecuente que los de origen hispano.

La etiología de la DMJ sigue siendo desconocida: a pesar de la evidencia serológica de infección por el virus coxsackie B, la búsqueda de genomas víricos en las células de los pacientes con DMJ mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa no ha sido fructífera. Por el contrario, en la dermatomiositis juvenil se han efectuado avances tanto en los procedimientos diagnósticos como en los abordajes terapéuticos.

En un estudio reciente se ha demostrado la utilidad de la RM como parámetro cuantitativo de la inflamación muscular y se ha observado una buena correlación con los parámetros de la actividad de la enfermedad. Los tiempos de relajación T2 de la RM en los músculos del muslo fueron significativamente mayores en los pacientes con DMJ activa, en comparación con los pacientes con DMJ inactiva y con los niños sanos, lo que indica un incremento detectable de la inflamación en el interior de los músculos²⁷. También se han observado correlaciones estrechas entre las puntuaciones RM y las determinaciones de la fuerza y la función musculares, aunque sin correlación entre la RM y las enzimas musculares.

Se ha efectuado un estudio con microscopía óptica y análisis inmunohistoquímico de biopsias musculares correspondientes a 10 pacientes con DMJ temprana, con objeto de evaluar la expresión de los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase I²⁸. Se observó expresión excesiva de genes de clase I en las fibras musculares de todas las muestras, incluso en las de una biopsia que había sido informada como normal en el estudio histológico convencional. La expresión excesiva de los genes del MHC clase I es un acontecimiento temprano en la DMJ y puede aparecer en ausencia de infiltración linfocitaria y de lesión muscular.

La evolución de la enfermedad ha mejorado espectacularmente desde la introducción de los corticoides, con una disminución importante de la mortalidad. El régimen convencional es la administración de prednisona por vía oral (2 g/kg/día en 2-4 dosis), de metilprednisolona en emboladas (30 mg/kg, hasta un máximo de 1 g/día) o de ambos, hasta que tiene lugar la disminución de las concentraciones séricas de las enzimas musculares, con reducción gradual de la dosis a partir de ese momento. Dado que no todos los niños responden al tratamiento con esteroides, en los casos refractarios se han utilizado gammaglobulina intravenosa (IVIG), MTX y ciclosporina A, tanto de manera aislada como en combinación. En un estudio retrospectivo de revisión efectuado sobre 12 pacientes con DMJ refractaria grave, tras 6 meses de tratamiento con ciclofosfamida intravenosa (0,5-1 g/m²) administrada mensualmente, 10 pacientes mostraron una mejora significativa en la función muscular determinada mediante la Childhood Myositis Assessment Scale, la fuerza muscular, la puntuación de afectación extramuscular global, la gravedad de la afectación cutánea y las concentraciones de lactato deshidrogenasa (LDH)²⁹. La mejoría clínica se mantuvo tras la interrupción de la ciclofosfamida (duración del seguimiento, 0,5-7 años) y no se observaron efectos adversos.

La calcinosis es una de las complicaciones más graves de la DMJ y todavía hoy en día se observan calcificaciones de carácter incapacitante en aproximadamente la tercera parte de los pacientes. La enfermedad activa de larga evolución, el retraso en la administración del tratamiento inicial apropiado y la duración breve del tratamiento con esteroides se consideran factores asociados al desarrollo de la calcinosis, mientras que el tratamiento activo puede dar origen a una disminución de su incidencia³⁰. La patogenia de la calcinosis no ha sido bien definida, pero su asociación con la inflamación es apoyada por la presencia de citocinas (IL-6, IL-1 y TNF- α) en el líquido lechoso obtenido a partir de los depósitos de calcio³¹. Los abordajes terapéuticos en el tratamiento de esta complicación se refieren únicamente a publicaciones de casos aislados; además, hay que tener en cuenta que en aproximadamente la mitad de los casos la calcinosis puede remitir de manera espontánea y que, por tanto, cualquier nuevo posible éxito terapéutico podría ser debido a la evolución natural de la enfermedad. Este problema sólo se podría resolver mediante ensayos clínicos efectuados con control placebo, pero para demostrar una superioridad estadísticamente significativa de cualquier régimen terapéutico sería necesaria la participación de un elevado número de pacientes en los mismos.

El efecto de los corticoides sobre la densidad mineral ósea (DMO) ha sido evaluado en 15 niños con DMJ y con valores bajos de la DMO determinados mediante DXA en la mayor parte de los casos, con osteopenia persistente o agravada en los pacientes con enfermedad activa

progresiva³². Los bisfosfonatos, un grupo de agentes anti-reabsorción que han demostrado ser eficaces en la osteogénesis imperfecta, han dado buenos resultados también en este grupo de pacientes²¹.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad de Kawasaki es la vasculitis sistémica infantil más frecuente después de la púrpura de Henoch-Shönlein y representa la causa principal de cardiopatía adquirida infantil en Reino Unido y en Estados Unidos; además, puede ser un factor de riesgo para la cardiopatía isquémica en el adulto. A pesar de los numerosos esfuerzos efectuados, aún no hay una prueba diagnóstica para la enfermedad de Kawasaki y el diagnóstico está fundamentado en los criterios clínicos tras la exclusión de otras enfermedades que cursan con fiebre elevada y persistente. Aunque desde el punto de vista clínico no se han efectuado recientemente avances importantes, los últimos descubrimientos respecto a la patogenia merecen un comentario.

A pesar de los numerosos estudios realizados al respecto, la causa de la enfermedad de Kawasaki sigue siendo desconocida. La epidemiología de la enfermedad en los brotes detectados en Japón y en América del Norte sugiere fuertemente la implicación de un elemento infeccioso que induce la enfermedad en las personas con susceptibilidad genética, dado que los brotes señalados se diseminan de manera similar a los causados por las infecciones víricas y bacterianas. La incidencia máxima durante la primera niñez y la ausencia virtual de la enfermedad de Kawasaki en el adulto indican que el posible agente causal podría ser un microorganismo frente al cual el adulto adquiere inmunidad. La rareza de la enfermedad en los lactantes durante los primeros meses de vida sugiere la existencia de una protección pasiva fundamentada en los anticuerpos transferidos por la madre. La enfermedad de Kawasaki tiene algunas similitudes con las enfermedades mediadas por toxinas tanto desde el punto de vista clínico como desde la perspectiva inmunológica. En la etiología de la enfermedad de Kawasaki se ha propuesto la participación de uno o más superantígenos capaces de estimular un elevado número de linfocitos T por parte de ciertas cepas de *Staphylococcus* o *Streptococcus*, aunque no se ha alcanzado un consenso general a este respecto. Tras las primeras publicaciones realizadas por Abe et al^{33,34} en las que se describía una expansión selectiva de los linfocitos T V β 2+ y V β 8.1+ en pacientes con enfermedad de Kawasaki aguda, se han publicado algunos otros estudios de características similares con resultados positivos y negativos respecto a la evidencia de la participación de un superantígeno³⁵⁻³⁷. Se ha considerado que las citocinas proinflamatorias desempeñan una función en la patogenia de la enfermedad y hay datos preliminares que indican que en los pacientes con enfermedad de Kawasaki hay una predisposición genética

frente a valores elevados de TNF- α ³⁸. Una hipótesis interesante es la que se refiere a la función que desempeñan las células plasmáticas productoras de IgA detectadas en las paredes vasculares de los pacientes con enfermedad de Kawasaki; se ha demostrado un patrón oligoclonal congruente con una respuesta inmunitaria iniciada por antígeno^{39,40}. Sin embargo, todavía se desconoce la naturaleza de este antígeno.

En lo que se refiere al pronóstico, se acepta en la actualidad que los pacientes que sufrieron enfermedad de Kawasaki durante la niñez pueden presentar alteraciones a largo plazo tal como la disfunción vascular y la aterosclerosis prematura⁴¹⁻⁴⁴. Los únicos avances recientes respecto al tratamiento se refieren a algunas publicaciones de casos aislados o de pequeños grupos de casos en los que se describe la respuesta clínica con corticoides y, recientemente, con agentes anti-TNF⁴⁵, en pacientes que no muestran respuesta con la IVIG. En el momento presente no se dispone todavía de los resultados de los ensayos clínicos realizados con control que se están efectuando actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;31:390-2.
- Knight AC, Dardzinski BJ, Laor T, Graham TB. Magnetic resonance imaging evaluation of the effects of juvenile rheumatoid arthritis on distal femoral weight-bearing cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004;50:901-5.
- Falcini F, Bindi G, Ermini M, Galluzzi F, Poggi G, Rossi S, et al. Comparison of quantitative calcaneal ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry in the evaluation of osteoporotic risk in children with chronic rheumatic diseases. *Calcified Tissue Int*. 2000;67:19-23.
- Falcini F, Bindi G, Simonini G, Stagi S, Galluzzi F, Masi L, et al. Bone status evaluation with calcaneal ultrasound in children with chronic rheumatic diseases. A one year follow-up study. *J Rheumatol*. 2003;30:179-84.
- Roth J, Palm C, Scheunemann I, Ranke MB, Schweitzer R, Dannecker GE. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1277-85.
- Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulfraat N, De Oliveira SK, Falcini F, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2191-201.
- Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Desiati F, Lupi E, Lurati A, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: Results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:548-53.
- Lovell DJ, Giannini ED, Reiff A, Cawkwell G, Silverman ED, Nocton JJ, et al. for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;342:763-9.
- Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2005;352:1655-66.
- Foell D, Frosch M, Schulze zur Wiesch A, Vogl T, Sorg C, Roth J. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: When is the right time to stop? *Ann Rheum Dis*. 2004;63:206-8.
- Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Bancherau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005;201:1479-86.
- Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:818-25.
- Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B, Maldonado-Velázquez MR, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A multicentre cohort study. *Arthritis Care Research*. 2003;49:501-7.
- Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*. 2001;294:1540-3.
- Miettunen PM, Ortiz-Álvarez O, Petty RE, Cimaz R, Malleson PN, Cabral DA, et al. Gender and ethnic origin have no effect on long-term outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31:1650-4.
- Lehman TJA, Onel KB. Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal toxicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2000;136:243-7.
- Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:2103-8.
- Wulfraat NM, Sanders EA, Kamphuis SS, Rijkers GT, Kuis W, Lillen M, et al. Prolonged remission without treatment after autologous stem cell transplantation for refractory childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:728-31.
- Edelbauer M, Jungraithmayr T, Zimmerhackl LB. Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression: Case report. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:811-3.
- Lilleby V, Lien G, Frey Frosle K, Haugen M, Flato B, Forre O. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2051-9.
- Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Buoncompagni A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1960-6.
- Falasci F, Ravelli A, Martignoni A, Migliavacca D, Sartori M, Pistorio A, et al. Nephrotic range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1405-9.
- Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldana G, et al. High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:160-5.
- Soep JB, Mietus-Snyder M, Malloy MJ, Witzum JL, Von Scheven E. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;51:451-7.
- Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:833-7.

26. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998; results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin disease Registry. *Arthritis Rheum.* 2003;49:300-5.
27. Maillard S, Jones R, Owens C, Pilkington C, Woo P, Wedderburn LR, et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology.* 2004;43:603-8.
28. Li CK, Varsani H, Holton JL, Gao B, Woo P, Wedderburn L. MHC class I overexpression on muscles in early juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2004;31:605-9.
29. Riley P, Maillard S, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington C. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis: A review of efficacy and safety. *Rheumatology.* 2004;43:491-6.
30. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:505-11.
31. Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis. A study of composition and treatment. *J Pediatr.* 2001;138:763-6.
32. Stewart WA, Acott PD, Salisbury SR, Lang BA. Bone mineral density in juvenile dermatomyositis: Assessment using dual X-ray absorptiometry. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2294-8.
33. Abe J, Kotzin BL, Judo K, Melish ME, Glode MP, Koshaka T, et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:4066-70.
34. Abe J, Kotzin BL, Meissner C, Melish ME, Takahashi M, Fulton D, et al. Characterization of T-cell repertoire changes in acute Kawasaki disease. *J Exp Med.* 1993;177:791-6.
35. Choi IH, Chwae YJ, Shim WS, Kim DS, Kwon DH, Kim JD, et al. Clonal expansion of CD8+ T cells in Kawasaki disease. *J Immunol.* 1997;159:481-6.
36. Pietra BA, De Inocencio J, Giannini EH, Hirsch R. T cell receptor V beta family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease. *J Immunol.* 1994;153:1881-8.
37. Leung DYM, Meissner HC, Shulman ST, Mason WH, Gerber MA, Glode MP, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2002;140:742-6.
38. Quasney MW, Bronstein DE, Cantor RM, Zhang Q, Stroupe C, Shike H, et al. Increased frequency of alleles associated with elevated Tumor Necrosis Factor alpha levels in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2001;49:686-90.
39. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol.* 2001;166:1334-43.
40. Rowley TF, Al-Shamkhani A. Stimulation by soluble CD70 promotes strong primary and secondary CD8+ cytotoxic T cell responses in vivo. *J Immunol.* 2004;172:6039-46.
41. Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, Kawasaki T. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: Existence of cardiac sequelae elevated the mortality. *J Epidemiol.* 2000;10:372-5.
42. Silva AA, Maeno Y, Hashmi A, Smallhorn JF, Silverman ED, McCrindle BW. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: A case-control study. *J Pediatr.* 2001;138:400-5.
43. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: Vascular wall morphology and function. *Heart.* 2000;83:307-1.
44. Tsuda E, Kamiya T, Kimura K, Ono Y, Echigo S. Coronary artery dilatation exceeding 4.0 mm during acute Kawasaki disease predicts a high probability of subsequent late intima-medial thickening. *Pediatr Cardiol.* 2002;23:9-14.
45. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohlley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr.* 2005;146:662-7.