



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina División de Estudios de Posgrado

**AUDITORIA PARA DETERMINAR LAS CARACTERISTICAS DE LOS
SINTOMAS AXIALES Y LOS ESTUDIOS DE IMÁGENES EN NIÑOS /
ADOLESCENTES CON ESPONDILOARTRITIS JUVENIL / ARTRITIS
RELACIONADA A ENTESITIS DESCRITAS EN LA LITERATURA.**

T e s i s

Que para optar por el grado de:

Especialidad Reumatología

Presenta:

Dra. Ana Lenia Ortiz Peyegahud

Comité Tutor

Tutor principal: **DR. RUBEN BURGOS VARGAS**

Ciudad de México, 25 de enero de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Resumen	1
Abstract	2
Introducción.....	4
Definiciones.....	5
Resultados	8
Resultados específicos.....	9
Conclusiones... ..	18
Referencias	19

Auditoría para determinar las características de los síntomas axiales y los estudios de imágenes en niños / adolescentes con espondiloartritis juvenil / artritis relacionada a entesitis descritas en la literatura.

Ana L Ortiz-Peyegahud, Rubén Burgos-Vargas

Hospital General de México, México

Antecedentes: El diagnóstico de la Espondilitis anquilosante se basa en los síntomas axiales y sacroiliítis radiológica, pero rara vez ocurre en niños o adolescentes; aunque existe una tendencia a reproducir tales criterios y métodos de diagnóstico en los niños la información existente acerca de las características de la afección axial es escasa e inespecífica.

Objetivos: Identificar los elementos que definen la afección axial en niños y adolescentes con JOSPA/ERA.

Métodos: Se extrajo información con respecto síntomas axiales, hallazgos clínicos y estudios de imágenes de columna vertebral y sacroiliacas de serie de casos, estudios de casos y controles y de cohortes recogidos en PubMed 1966-2016.

Resultados: 34/1405 artículos mencionan datos clínicos y de imagen escasos e inespecíficos acerca de la implicación de la afección axial en niños y adolescentes que progresan a espondilitis anquilosante a lo largo de los años. Los datos más apropiados sugieren que tal vez menos el 20% de los pacientes tienen síntomas axiales en los años iniciales de la enfermedad mientras que la mayoría aparece de entre 5 y 10 años después del inicio de los signos más típicos, en este contexto, parece que la búsqueda de métodos sensibles a detectar sacroiliítis y la espondilitis podría tener un valor limitado

Abstract

Background: Peripheral arthritis and enthesitis characterize the onset and course of JoSpA/ERA. Axial symptoms (ax-symp) are rare at onset and increasingly frequent in patients at risk of ankylosing spondylitis (AS). Unfortunately, most papers, including those mentioning the distinctive term “inflammatory back pain” (IBP) lacked of precision about symptoms.

Objectives: To identify the elements that define ax-symp in children and adolescents with joSpA/ERA.

Methods: We extracted information regarding ax-symp, clinical signs, and imaging studies referring to spinal and sacroiliac joints and entheses in joSpA/ERA patients from series of cases, case-control and cohort studies appeared in PubMed from 1966 to 2016.

Results: 34/1405 articles mentioned scarce, ambiguous, and non-specific clinical and imaging data about the involvement of the spine and sacroiliac joints and entheses. Only nine studies described timing; five referred to IBP characteristics, and four to imaging data. The analysis suggests ax-symp occur within five years from onset in up to 50% of the patients; radiographic sacroiliitis is seen and AS diagnosis is made 7.5 to 15 years after onset; syndesmophytes are rare before the of 20 years. MR studies seem to add nothing new yet.

Conclusions: Few papers describe timing and characteristics of ax-symp and radiographic sacroiliitis in children with joSpA/ERA evolving to AS. In contrast, most papers, including AS, do not present enough support to confirm ax-symp in joSpA/ERA patients, including those with AS; the effect of these factors may increase the proportion of false positives in the clinic and in clinical trials.

Key words for this search were Juvenile AND ankylosing spondylitis, juvenile onset AND ankylosing spondylitis, ankylosing spondylitis AND children, ankylosing spondylitis AND childhood Juvenile AND spondyloarthropathy, juvenile-onset AND spondyloarthropathy, spondyloarthropathy AND children, spondyloarthropathy AND

childhood Juvenile AND spondyloarthritis, juvenile-onset AND spondyloarthritis, spondyloarthritis AND children, spondyloarthritis AND childhood Enthesitis related arthritis AND ankylosing spondylitis, enthesitis related arthritis AND spondiloarthropathy, enthesitis related arthritis AND spondyloarthritis

Introducción:

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de las articulaciones de etiología desconocida, definida por la presencia de artritis crónica antes de los 16 años. Es la enfermedad más común tratada en clínicas de reumatología pediátrica con una prevalencia de 16 a 150 / 100,000 niños (1). Cada forma de AIJ está definida por características clínicas específicas y no específicas (2).

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades fenotípicamente distintas, pero genética y fisiopatogénicamente relacionadas, que incluye la espondilitis anquilosante (EA) (la enfermedad prototipo y mejor estudiada) la artritis psoriasica, la artritis relacionada a enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y la espondilitis indiferenciada y un grupo de pacientes comprendidos dentro de la artritis idiopática juvenil (1,3). El principio de la clasificación de Edmonton es que todas las categorías de AIJ se excluyen mutuamente, lo que se refleja en la presencia de la categoría de artritis juvenil no definida. Los pacientes con SpA juvenil (JSpA), que no cumplen con los criterios ERA o PsA se clasifican en esta última categoría (2).

Antecedentes

Se estima que la espondiloartritis de inicio en la infancia representa del 10-20% del total de artritis en niños. La espondiloartritis juvenil no es una simple analogía de su equivalente de inicio en el adulto, si no posee características especiales que la diferencian, como el predominio de artritis periférica y entesitis sobre el compromiso axial y su presentación más frecuente como formas indiferenciadas.

La afección del esqueleto axial es una de las características clínicas más importantes en pacientes con SpA cuyos síntomas empiezan en la edad adulta, en la mayoría de los pacientes se trata del área más frecuentemente afectada al inicio

de la enfermedad y sus características están definidas por tres juegos de criterios (Calin, Berlin, ASAS) que la distingue del dolor dorsolumbar “mecánico”.

En pacientes con SpA juveniles que recién se quejan de dolor dorsolumbar y/o sacroilíaco, la afección axial ocurre apenas en alrededor de 10% de los pacientes, excepcionalmente es la única manifestación clínica; en la mayoría se combina con artritis y entesitis periférica.

Desafortunadamente se desconocen las características de la afección axial en las SpA juveniles, pero la inmensa mayoría de los artículos no detalla los síntomas/signos que definen el dolor DLI a pesar que su presencia es mencionada.

Hasta el momento no se ha descrito un perfil propio en estos pacientes. Es claro que no corresponde al carácter inflamatorio de la afección en el adulto (dolor dorsolumbar de origen inflamatorio). Hasta ahora, la información es escasa, variada y controversial

DEFINICIONES

Definición de dolor DLI

1. Criterios de Calin para el dolor DLI.

Edad al inicio menor de 40 años.

Inicio insidioso.

Duración de por lo menos tres meses.

Asociación con rigidez matutina.

Mejora con el ejercicio.

Calin A, Porta J, Fries JF, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977;237:2613–14.

2.- Propuesta de nuevos criterios para el dolor DLI en adultos jóvenes de alrededor de 50 años con dolor crónico en la espalda, y su aplicación como criterios de clasificación y diagnóstico

1. Rigidez matutina > 30 minutos de duración.

2. Mejora del dolor DLI con ejercicio, pero no con descanso

3. Despertar por dolor DLI durante la segunda mitad de la noche.

4. Dolor glúteo alternante.

Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum. 2006;54:569-78

3. Parámetros del dolor DLI de acuerdo con expertos (ASAS, criterios de expertos para IBP).

1. Edad de inicio, 40 años.
2. Comienzo insidioso.
3. Mejora con el ejercicio.
4. Sin mejora con el descanso.
5. Dolor en la noche (con mejoría al levantarse)

Sieper J, van der Heijde DM, Landewé RB, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise of the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis 2009;68:784–8.

Resultados

34/1405 artículos mencionan datos clínicos y de imagen ambiguos e inespecíficos acerca de afección de las articulaciones y entesis de la columna vertebral y sacroilíacas.

Tabla 1. Estudios incluidos en el análisis.

Autor	Tipo de estudio	Autor	Tipo de estudio
Jimenez,	Retrospectivo	Burgos-Vargas, 1995	Retrospectivo
Schaller, 1969	Retrospectivo	Burgos-Vargas, 1996	Controlado, Retrospectivo
Ladd, 1971	Retrospectivo	Bollow, 1998	Prospectivo
Riley, 1971	Controlado, Retrospectivo	Aggarwal, 2005	Controlado, Retrospectivo
Edmons, 1974	Retrospectivo	Flato, 2006	Controlado, Retrospectivo
Schaller, 1976	Controlado, Retrospectivo	Ozgoçmen, 2009	Controlado Retrospectivo
Jacobs, 1982	Retrospectivo	Oshea, 2009	Controlado, Retrospectivo
Rosenberg, 1982	Retrospectivo	Nazarina, 2009	Controlado, Retrospectivo
Marks, 1982	Retrospectivo	Aggarwal, 2009	Retrospectivo
Garcia- Morteo, 1983	Controlado, Retrospectivo	Stoll, 2010	Prospectivo
Hall 1987	Retrospectivo	Pagnini, 2010	Retrospectivo
Mielants, 1987	Retrospectivo	Weiss, 2011	Retrospectivo
Sherrin, 1988	Retrospectivo	Vendhan, 2014	Controlado, Retrospectivo
Calin, 1988	Retrospectivo	Lin, 2014	Retrospectivo
Hussein, 1989	Controlado, Retrospectivo	Herregods, 2015	Controlado, Retrospectivo
Burgos-Vargas, 1989	Controlado, Retrospectivo	Kim, 2016	Retrospectivo
Mielants, 1993	Retrospectivo	Weiss, 2016	Prospectivo

Resultados específicos

Tabla 2. Artículos que definen diagnóstico en base a criterios de clasificación propuestos.

Criterios de clasificación	
Criterios	n (%)
New York, 1966	17 (50)
New York modificados, 1984	4 (11.76)
Amor, 1991	1 (2.94)
ESSG, 1991	1 (2.94)
ERA, 2001	6 (17.64)
Otros.	4 (11.76)

Tabla 3. Total de artículos que reportan momento de aparición de síntomas y/o diagnóstico.

Edad y duración de la enfermedad	
	n (%)
Edad al inicio de los síntomas axiales	2 (5.82)
Edad al diagnóstico de EA	5 (14.7)
Al inicio de los síntomas axiales.	4 (11.7)
Al momento del diagnóstico	8 (23.52)

Tabla 4. Numero de artículos que reportan sitio de inicio de los síntomas axiales.

Afección axial y sacroilíaca al inicio de los síntomas axiales.	
	n (%)
Cervical	8 (23.52)
Dorsal.	3 (8.82)
Lumbar	13 (38.23)
Sacroilíaco	12 (35.29)

Tabla 5. Numero de artículos que describen síntomas relacionados a dolor lumbar inflamatorio.

Componentes de los criterios de dolor DLI	
	n (%)
Mejora con el ejercicio	5 (14.70)
No mejora con el reposo	1 (2.94)
Rigidez matinal	9 (26.47)
Dolor en las articulaciones sacroilíacas	1 (2.94)

Tabla 6. Numero de artículos que describen otros síntomas relacionados a dolor lumbar inflamatorio.

Otros síntomas	
	n (%)
Aparece durante el descanso	2 (5.88)
Aparece durante la actividad	5 (14.70)
Inicio agudo	2 (5.88)
intermitente	2 (5.88)
Otros	15 (44.11)

Tabla 7. Número de artículos que mencionan exploración física.

Exploración física.	
	n (%)
Disminución, flexión lumbar anterior	14 (41.17)
Flexión lumbar lateral	0
Schober	12 (35.29)
0-10 cm	2 (5.88)
-5-10 cm	1 (2.94)
Reducción de la expansión torácica.	3 (8.82)
Signo de Patrick	2 (5.88)
Signo de Gaensel	1 (2.94)

Tabla 8. Numero de artículos que detallan hallazgos radiográficos.

Rayos X.	
	n (%)
Sacroiliitis, no especifica criterios	28 (82.35)
Sacroilitis, criterios de New York	6 (17.64)
Espondilitis radiográfica.	4 (11.76)
Encuadramiento vertebral	1 (2.94)
Sindesmofitos.	5 (14.70)
Esquinas brillantes	1 (2.94)
Puentes óseos	2 (5.88)
Anquilosis	10 (29.41)

Tabla 9. Numero de artículos que detallan hallazgos en resonancia magnética.

Resonancia magnética.	
	n (%)
Sacroiliacas	5 (14.70)
Supresión de la grasa	3 (8.82)
Post gadolínico	5 (14.70)
Columna vertebral.	2 (5.88)
Supresión de la grasa.	2 (5.88)
Post gadolínico.	2 (5.88)
Pelvis	2 (5.88)
Supresión grasa.	2 (5.88)
Post gadolínico.	2 (5.88)

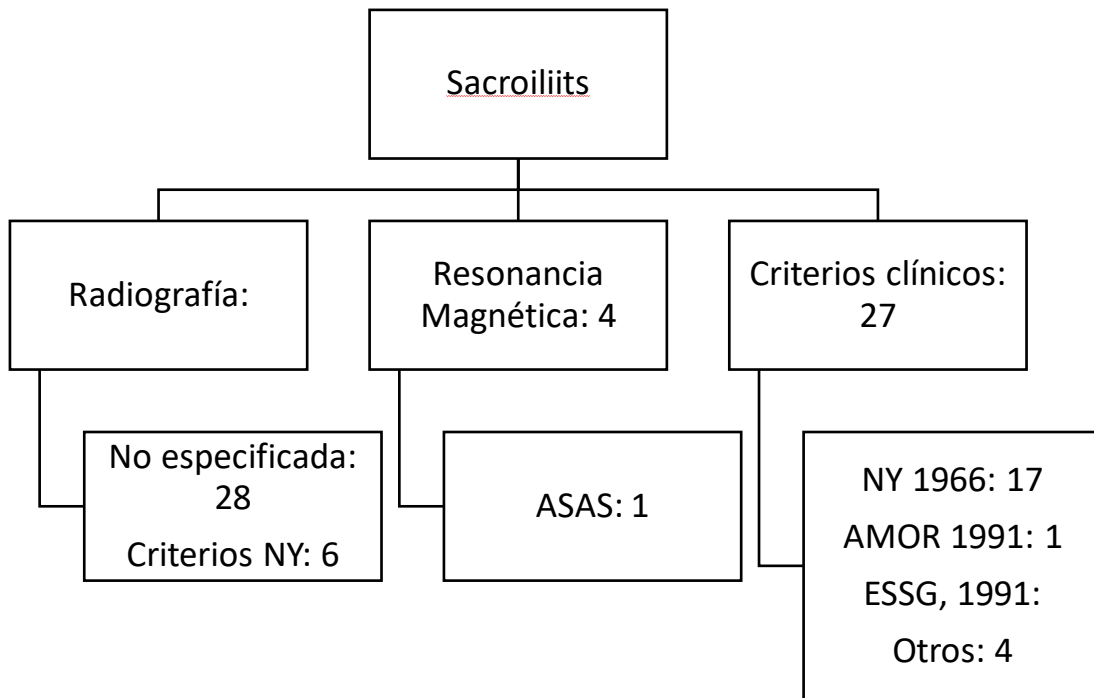


Fig 1 Numero de artículos que describen características relacionadas a presentación de sacroilítis.

Descripciones mas detalladas de artículos específicos.

Afección axial

Tabla 10. Burgos-Vargas, 1989.

Años antes del inicio de la afección axial*	n=28
< 2	3 (10.7)
2 – 3	4 (14.3)
3 – 4	12 (42.8)
4 – 5	21 (75.0)
>5	28 (100.0)
Sacroilitis radiográfica	
Antes de los 3	4/20 (20.0)
Entre los 3 y 4	8/17 (47.1)
Antes de los 5	12/16 (75)
Después de los 5 años.	11/12 (92.3)
Burgos-Vargas R, Clark P: Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1989;16:192-197	

*Dolor lumbar / rigidez y / o disminución de la flexión lumbar anterior

Tabla 11. Burgos-Vargas, 1995.

Patrón de la enfermedad en 35 pacientes con EA juvenil a los 6, 12 meses y 10 años después del inicio.			
	6 meses n (%)	12 meses n (%)	10 años n (%)
Pauciartritis	19 (54.3)	7 (20.0)	4 (11.4)
Poliartritis	10 (28.6)	28 (80.0)	31 (88.6)
Extremidades superiores	29 (82.9)	34 (97.1)	35 (100.0)
Extremidades inferiores	7 (20)	13 (37.1)	17 (48.6)
Entesopatía	29 (82.9)	31 (88.6)	31 (88.6)
Dolor cervical y torácico	5 (14.3)	8 (22.9)	26 (74.3)
Dolor lumbar y sacroiliaco	4 (11.4)	5 (14.3)	35 (100.0)
Dolor y rigidez lumbar	4 (11.4)	5 (14.3)	32 (91.4)
Reducción de la flexión anterior lumbar	0 (0)	2 (13.3)	30 (85.7)
Reducción en la expansión torácica.	0 (0)	0 (0)	6 (17.1)
Sacroilitis radiográfica	0 (0)	0 (0)	35 (100.0)
Diagnóstico de EA definida	0 (0)	1 (6.7)	35 (100.0)

La afectación axial fue rara en el primer año de la enfermedad. 20% tenían anomalías clínicas o radiográficas a los 2 años y medio después del inicio. Entre 7½ y 10 años después de la aparición (media ± desviación estándar, 7,3 ± 2,0) la mayoría de los pacientes presentaban dolor lumbar y rigidez, valores reducidos de flexión espinal anterior y sacroiliitis radiográfica.

Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J: The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:835-844.

Tabla 12. Riley, 1971.

Manifestaciones radiológicas en pacientes con EA juvenil	
	A los 10 años, n (%)
Cuello	
Romanus	7 (29)
Puentes óseos y sindesmofitos	13 (54)
Afección articulaciones apofisiarias	11 (46)
Dorsolumbar lateral	
Encuadramiento y Romanus	9 (35)
Dorsolumbar postero-anterior	
Sindesmofitos	16 (53)
Riley MJ, Ansell BM, Bywaters EG. Radiological manifestations of ankylosing spondylitis according to age at onset. Ann Rheum Dis. 1971;30:138-48.	

No se encontraron datos específicos tanto de síntomas de inicio o datos clínicos de las características de las manifestaciones axiales en 18/34 artículos. 26/34 (89.6%) de ellos hacían mención de los criterios de clasificación para JOSPA; de los cuales, el más utilizado fueron criterios new york 1966 apareciendo en un total de 17/34 artículos (50%) y los menos reportados en la literatura para la definición de la enfermedad fueron los criterios amor y criterios ESSG, con mención en un solo artículo (2.94%) para cada uno. se encontró también un total de 4/34 artículos (11.76%) que utilizo criterios de definición propios diferentes a los establecidos.

Para la clasificación del dolor lumbar inflamatorio en su mayoría no se reportaron criterios estandarizados, encontrando mención de criterios ASAS en 2/34 (5.88%) y criterios de Calín en 1/34 (2.94%).

Los componentes o síntomas de los criterios de dolor lumbar inflamatorio incluidos más reportados fue rigidez matinal 9/34 (26.47%) y mejora con el ejercicio 5/34 (14.70%) siendo en su mayoría síntomas catalogados como “otros” a los referidos 15/34 (35.29%)

La edad de inicio de los síntomas se reportó en 8/34(23.52%) de los artículos. El sitio de dolor axial más referido fue región lumbar 13/34 (38.23%) y sacroilíaco 12/34 (35.29%). el dato en exploración física más reportado fue la disminución de la flexión anterior de la columna lumbar en 14/34 (41.17%).

Pocos estudios de seguimiento reportan el patrón de la enfermedad a lo largo del tiempo, como lo encontrado en Burgos-Vargas R, 1995 Las manifestaciones clínicas más frecuentes al inicio de la enfermedad descritas son; oligoartritis de extremidades inferiores y entesopatía. La afectación axial fue rara en el primer año de la enfermedad, 20% tenían anomalías clínicas o radiográficas a los 2 años y medio después del inicio y 100% entre 7½ y 10 años después del inicio de los síntomas.

Datos en relación a sacroilítis radiográfica no fueron bien especificados en 28/34 (82.35%) de los artículos, en cuanto hallazgos en columna vertebral la anquilosis fue la más reportada en 10/34 (29.41%) seguido por sindesmofitos y puentes óseos con 14.70% y 5.88% respectivamente.

Conclusiones: Pocos trabajos describen sincronización y características de los síntomas axiales y sacroileítis radiológica en niños con JOSPA / ERA que evolucionan a AS. En contraste, la mayoría de los trabajos, incluyendo AS, no presentan suficiente apoyo para confirmar síntomas axiales en pacientes JOSPA / ERA, incluyendo aquellos con AS; el efecto de estos factores puede aumentar la proporción de falsos positivos en la clínica y en ensayos clínicos. Los datos más apropiados sugieren que quizá el 20% de los pacientes tienen síntomas axiales en los primeros años de la enfermedad, sin embargo, la mayoría inicia a los 5 y 10 años después del inicio.

Referencias

1. Weiss PF. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis. *Adolesc Health Med Ther.* 2012;2012:67–74.
2. Tubergen AV, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis : identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:253–61.
3. 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 Rheum Online J.* 2012;10:14.
4. Jimenez J, Mintz G. The onset evolution and final stages of juvenile ankylosing spondylitis are different from those of adult ankylosing spondylitis.
5. Schaller J, Bitnum S, Wedgwood RJ. Ankylosing spondylitis with childhood onset. *J Pediatr.* 1969 Apr;74(4):505-16. PubMed PMID: 5767339.
6. Ladd JR, Cassidy JT, Martel W. Juvenile ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1971 Sep-Oct;14(5):579-90. PubMed PMID: 5315295.
7. Riley MJ, Ansell BM, Bywaters EG. Radiological manifestations of ankylosing spondylitis according to age at onset. *Ann Rheum Dis.* 1971 Mar;30(2):138-48. PubMed PMID: 5569434; PubMed Central PMCID: PMC1005741.

8. Edmonds J, Morris RI, Metzger AL, Bluestone R, Terasaki PI, Ansell B, Bywaters EG. Follow-up study of juvenile chronic polyarthritis with particular reference to histocompatibility antigen W. 27. *Ann Rheum Dis.* 1974 Jul;33:289-92.
9. Schaller JG, Ochs HD, Thomas ED, et al: Histocompatibility antigens in childhood-onset arthritis, *J Pediatr* 88:926,1976.
10. Jacobs JC, Berdon WE, Johnston AD. HLA-B27-associated spondyloarthritis and enthesopathy in childhood: clinical, pathologic, and radiographic observations in 58 patients. *J Pediatr.* 1982 Apr;100:521-8.
11. Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum.* 1982 Sep;25:1041-7.
12. Marks SA, Barrett M Calvin A: A case controlled study of juvenile and adult onset ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 95: 739, 1982.
13. García-Morteo O, Maldonado-Cocco JA, Suárez-Almazor ME, Garay E. Ankylosing spondylitis of juvenile onset: comparison with adult onset disease. *Scand J Rheumatol.* 1983;12:246-8.
14. Hall MA, Burgos Vargas R, Ansell BM. Sacroiliitis in juvenile chronic arthritis. A 10-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 1987;5 Suppl 1:S65-7.

15. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, De Vos M, Proot F. Late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis: relation to gut inflammation. *J Rheumatol.* 1987 Jun;14:459-65.
16. Sheerin KA, Giannini EH, Brewer EJ Jr, Barron KS. HLA-B27-associated arthropathy in childhood: long-term clinical and diagnostic outcome. *Arthritis Rheum.* 1988 Sep; 31:1165-70.
17. Calin A, Elswood J. The natural history of juvenile-onset ankylosing spondylitis: a 24-year retrospective case-control study. *Br J Rheumatol.* 1988 Apr;27(2):91-3.
18. Hussein A, Abdul-Khaliq H, von der Hardt H. Atypical spondyloarthritis in children: proposed diagnostic criteria. *Eur J Pediatr.* 1989 Apr;148:513-7. Review.
19. Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1989 Feb;16:192-7.
20. Burgos-Vargas R, Naranjo A, Castillo J, Katona G. Ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo: patterns of disease according to age at onset. *J Rheumatol.* 1989 Feb;16:186-91.

21. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, Maertens M, Joos R. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy--a prospective study. *J Rheumatol.* 1993 Sep;20:1567-72.
22. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38:835-44.
23. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Cassis N, Duarte C, Casarín J, Cifuentes M, Lino L. Genuine ankylosing spondylitis in children: a case-control study of patients with early definite disease according to adult onset criteria. *J Rheumatol.* 1996 Dec;23:2140-7.
24. Bollow M, Biedermann T, Kannenberg J, Paris S, Schauer-Petrowski C, Minden K, Schöntube M, Hamm B, Sieper J, Braun J. Use of dynamic magnetic resonance imaging to detect sacroiliitis in HLA B27 positive and negative children with juvenile arthritides. *J Rheumatol.* 1998 Mar;25:556-64.
25. Aggarwal A, Hissaria P, Misra R. Juvenile ankylosing spondylitis--is it the same disease as adult ankylosing spondylitis? *Rheumatol Int.* 2005 Mar;25:94-6.
26. Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54:3573-82.

27. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Kamanli A, Kaya A, Durmus B, Yildirim K, Baysal O, Gur A, Karatay S, Altay Z, Cevik R, Erdal A, Ersoy Y, Sarac AJ, Tekeoglu I, Ugur M, Nas K, Senel K, Ulusoy H. Pattern of disease onset, diagnostic delay, and clinical features in juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009 Dec;36:2830-3.
28. O'Shea FD, Boyle E, Riarh 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 Sep;68:1407-12.
29. Nazarinia MA, Ghaffarpasand F, Heiran HR, Habibagahi Z. Pattern of ankylosing spondylitis in an Iranian population of 98 patients. *Mod Rheumatol*. 2009;19:309-15.
30. Stoll ML, Bhore R, Dempsey-Robertson M, Punaro M. Spondyloarthritis in a pediatric population: risk factors for sacroiliitis. *J Rheumatol*. 2010 Nov; 37:2402-8.
31. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Feudtner C, Keren R. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Sep;63:1307-12.
32. Vendhan K, Sen D, Fisher C, Ioannou Y, Hall-Craggs MA. Inflammatory changes of the lumbar spine in children and adolescents with enthesitis-

related arthritis: magnetic resonance imaging findings. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66:40-6

33. Lin C, MacKenzie JD, Courtier JL, Gu JT, Milojevic D. Magnetic resonance imaging findings in juvenile spondyloarthritis and effects of treatment observed on subsequent imaging. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Jul 11;12:25.
34. Herregods N, Dehoorne J, Pattyn E, Jaremko JL, Baraliakos X, Elewaut D, Van Vlaenderen J, Van den Bosch F, Joos R, Verstraete K, Jans L. Diagnostic value of pelvic enthesitis on MRI of the sacroiliac joints in enthesitis related arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Nov 10;13:46.
35. 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 Nov;37:2395-401.
36. Weiss PF, Xiao R, Biko DM, Chauvin NA. Assessment of Sacroiliitis at Diagnosis of Juvenile Spondyloarthritis by Radiography, Magnetic Resonance Imaging, and Clinical Examination. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Feb;68:187-94.
37. Kim TJ, Shin JH, Sung IH, Lee S, Song Y, Kim TH. Comparison on radiographic progression for 5 years between juvenile onset ankylosing spondylitis and adult onset ankylosing spondylitis: an observational study of

the Korean SpondyloArthropathy Registry (OSKAR) data. Clin Exp Rheumatol. 2016 Jul-Aug;34:668-72.