



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Artículo de Revisión

Artritis idiopática juvenil: influencia de mutaciones de genes inmunorrelevantes en el desarrollo osteoarticular y bienestar socioemocional

Juvenile idiopathic arthritis: influence of relevant immunological genes mutations in bone-joint development and socio-emotional welfare

Tatiana García-Rodríguez¹, Stephany Gómez-Ramírez¹, Diego Guarniz-Huamán¹, Diego Gutiérrez-Zevallos¹, Esther Hernández-Santos¹, Andrés Herrera-Hurtado¹, María Amésquita-Cardenas², Karla García-Pérez¹, Eduardo Gil-Armas¹, Vianca Gutiérrez-Araujo¹, Miguel Gutiérrez-Rodríguez¹

1. Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo 2. Dr. En Ciencias Biomédicas: Docente del área de Biología y Genética del Departamento de Morfología Humana Facultad de Medicina- UNT.

Correspondencia Andrés Herrera-Hurtado,

Jr. Salaverry 332, 13007,
anderh021@gmail.com

RESUMEN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad reumática autoinmune que se manifiesta a edades tempranas (2-3 años) coincidiendo con el crecimiento y desarrollo osteoarticular. El objetivo de la investigación fue determinar la influencia de las mutaciones de genes inmunorrelevantes en el desarrollo osteoarticular y el bienestar socioemocional de pacientes con AIJ. Su aparición está asociada a mutaciones de genes de la familia HLA (HLA-B27, HLA-DRB1:01, HLA-DRB1:04, LA-DRB1:08 HLA-DRB1:11, HLA-DPB1:02, HLA-DQA1 y TNF- α) y NO HLA (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-11, IL-18, PTP y MIF), que generan la sobreexpresión de citocinas reguladoras de la inflamación cuya acción altera las hormonas de crecimiento y la osteoclastogénesis causando el deterioro de los componentes de las articulaciones. La inflamación crónica articular producida en AIJ causa dolor e impide la función motriz normal de niños y adolescentes afectados. Esto repercute en su bienestar socioemocional, lo que origina rechazo social y por consiguiente baja autoestima.

Palabras clave: Artritis idiopática juvenil, bienestar socioemocional, autoinmune, osteoarticular, inflamación.

SUMMARY

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an autoimmune rheumatic disease that begins before 16 years-old and it has a diffuse impact into joints tissue. The aim of the following research was to define the influence of the immunological relevant genes in the osteoarticular development and socioemotional welfare of JIA's patients. Therefore, we did a bibliographic research in several databases about JIA. It appears during young age (2-3 years-old) at the same time happens the osteoarticular growing and development. JIA is associated to some mutations of genes alleles belonging to immunologic system HLA- family (HLA-B27, HLA-DRB1:01, HLA-DRB1:04, LA-DRB1:08 HLA-DRB1:11, HLA-DPB1:02, HLA-DQA1 y TNF- α) y NO HLA (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-11, IL-18, PTP y MIF). Those mutations cause the overexpression of cytokines regulators of the inflammation. They, in JIA, release the action of the immunity cells about the structures that conform the joints, causing its damage trough alterations in the growing hormone axis and osteoclastogenesis.

The chronic inflammation of the joints causes pain and prohibit the motor function in the patients. This rebound in socioemotional welfare in kids and teenagers who are unable to do the same activities as well as the others, which origins social rejection and, consequently, low self-stem.

Key words: Juvenile idiopathic arthritis, child welfare, autoimmunity, inflammation.

INTRODUCCIÓN

La Artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad que afecta las articulaciones del organismo se presenta antes de los 16 años, con una persistencia mayor a 6 semanas. Afecta de manera difusa al tejido conectivo del sistema osteoarticular mediante la hinchazón e inflamación de las articulaciones. Desde el 2001, la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) divide a la AIJ en: Artritis sistémica, Poliartritis con factor reumatoide positivo (FR+) y con factor reumatoide negativo (FR-), Oligoartritis y Artritis psoriásica. ⁽¹⁾

Estudios realizados sobre AIJ señalan que su etiología es desconocida, sin embargo, la asocian con factores ambientales y genéticos. Así, De Benedetti *et al* ⁽²⁾ asocian la sobreexpresión de IL-6 con anomalías en el crecimiento postnatal de niños con AIJ. Además, Brabnikova *et al* ⁽³⁾ relacionan al TNF- α con el decrecimiento de la masa muscular y densidad ósea en niños con AIJ. En tanto, Tarakci *et al* ⁽⁴⁾ señalan que los afectados son propensos a la depresión y ansiedad por disminución de la actividad física, que lleva a efectos negativos en su bienestar socioemocional.

Las categorías de AIJ, en conjunto, presentan una incidencia y prevalencia de 2 a 20 casos por 100,000 niños y de 16 a 150 casos por 100,000 niños a nivel mundial respectivamente. ⁽⁵⁾ En Latinoamérica, los subtipos sistémica y poliarticular son los más frecuentes con una prevalencia de 0.5%, mientras que, en Perú, el Instituto Nacional del Niño detecta entre 150 a 200 casos anuales. ⁽⁶⁾

La presente investigación nos permite dar a conocer los más recientes descubrimientos acerca de AIJ. Para ello, se realizó extensa búsqueda bibliográfica que revela la influencia de mutaciones en genes inmunorrelevantes sobre

esta enfermedad y el bienestar socioemocional de niños con artritis idiopática juvenil.

GENES INMUNORELEVANTES Y SUS MUTACIONES ASOCIADAS CON AIJ

1) GENES INMUNORRELEVANTES ASOCIADOS CON AIJ

A. Genes de la familia HLA alelos asociados con AIJ

Los genes de esta familia se ubican en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.1-3) posee aproximadamente 3,500kb y expresan a tres categorías diferentes de familia de genes. Codifica una familia de genes que se pueden clasificar en tres categorías diferentes. ⁽⁷⁾

Un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) es una variación que afecta a una sola base de la secuencia de nucleótidos de los genes que expresan proteínas del HLA, muchos de estos han sido asociados con AIJ, entre estos tenemos:

a. HLA A*2: Ubicado en la región 6p22.1 y consta de 8 exones. Polimorfismos en los exones 2 y 3 son responsables de la especificidad de unión al péptido. Se le asocia a AIJ oligoarticular (AIJo) y AIJ poliarticular FR- (AIJp FR-) ⁽⁸⁾.

b. HLA B*27: Su producto posee capacidad para presentar antígenos peptídicos a otras células del sistema inmunitario, principalmente a linfocitos T CD8+. Se encontraron 8 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del HLA B*27 relacionados con AIJ: *2702, *2703, *2704, *2710, *2715, *2717 *2778 y *2705, siendo este el más común (55% de los casos relacionados con la entesitis) ⁽⁸⁾.

c. HLA DRB1:01: Ubicado en región 6p21.32. Codifica una proteína que une los péptidos generados durante el catabolismo de las proteínas localizadas en la vía endocítica y su presentación a los linfocitos T CD4+ ⁽⁹⁾. Su producto génico está asociado como factor de protección para AIJ a edades tempranas, pero como factor de riesgo asociado al incremento en la reacción inflamatoria en la niñez tardía. ⁽¹⁰⁾

d. HLA DRB1:04: Se le asocia con AIJo como factor protector capaz de disminuir la frecuencia de este subtipo en niños con el alelo. También se encontró un grado de relación aproximado del 18% con AIJp RF+. ⁽¹⁰⁾

e. HLA DRB1:08: La presencia de este alelo podría conferir un mayor riesgo de desarrollar AIJp RF- y AIJo. ⁽¹¹⁾

f. HLA-DRB1:11: Define un glutamato en la posición 58, cuya cadena lateral está dirigida lejos de la ranura de unión al péptido. El posicionamiento exterior del Glu58 puede indicar un efecto de la enfermedad en cuestión independiente de la presentación de antígenos, tal como una reacción de superantígeno ⁽¹¹⁾. Se ha planteado la posibilidad que estas moléculas participen en la patogénesis de AIJ sistémica (AIJs) a través de un mecanismo dependiente de antígeno, implicando linfocitos T CD4 + y la inmunidad adaptativa ⁽¹²⁾. También contribuye a esta a través de la desregulación de la inmunidad innata y la promoción de la

producción de citoquinas proinflamatorias por APC. ⁽¹³⁾

g. HLA-DQA1: Se encontró una fuerte asociación de DQA1:01:01 con AIJ psoriásica (AIJps) y de DQA1:03 con artritis relacionada con entesitis (ERA) ⁽¹⁴⁾.

h. TNF- α : Localizado en el cromosoma 6 (6p21.3). Varios estudios han señalado que el alelo TNF-308A raro se encuentra con mayor frecuencia en AIJp RF+ y en sujetos que presentaron un desarrollo más grave de la enfermedad, mientras que el alelo TNF-308G (encontrado en mayor proporción) se señala como un factor protector. Otros variantes importantes son -863C / A y -857C / T, donde los alelos no comunes A y T proporcionan mayor actividad promotora y alta producción de TNF- α ⁽¹⁵⁾. Otro estudio demostró que los alelos -863A, -1013C y -857T eran significativamente más frecuentes en pacientes con AIJs respecto a los controles sanos, lo cual no ocurrió en subgrupos de AIJo y AIJp y AIJps en adultos ⁽¹⁶⁾.

B. Genes de la familia NO HLA y sus alelos relacionados con AIJ

Los genes NO HLA expresan citocinas, fundamentales para la respuesta inflamatoria aguda, que a la vez regulan la expresión del HLA. Dentro de estos genes, tenemos:

a. Interleucina 1 (IL-1): Localizada en el cromosoma 2 (2q12-q21). Codifica una interleucina proinflamatoria, relacionada a células de la inmunidad natural como monocitos, macrófagos y linfocitos T helper 1 (Th1), cuya acción

sobre los linfocitos T es inducir la liberación de IL-2⁽¹⁷⁾. Se encontró que el genotipo CC de IL-1Ra en la posición Mspa-I 11100 es más frecuente en pacientes sanos⁽⁹⁾. En otras investigaciones, en el tratamiento a pacientes con AIJ usando receptor asociado a IL-1 (IL-1 Ra), que inhibe la actividad de la IL-1, muestra excelentes resultados, comprobando, así, la relevancia del IL1 en la manifestación del AIJ⁽¹⁸⁾.

b. Interleucina 2 (IL-2): Se localiza en el cromosoma 4 (4q26-28). Su producto es codificado por la población de Th1 que tiene función reguladora en la respuesta de los linfocitos T mediante su acción sobre los linfocitos T reguladores.⁽¹⁹⁾ La relación más fuerte de IL-2 con AIJ se encontró con el SNP rs2104286, presente en el intrón 1 de la IL2RA/CD25 y asociado con AIJo en el sexo femenino.⁽²⁰⁾ Otros estudios sugieren que IL-2 -330 genotipo GG junto a IL-2 (-33-, +166) haplotipo GT confieren susceptibilidad a AIJ, mientras que IL-2 -330 genotipo GT actúa como un factor protector⁽²¹⁾.

c. Interleucina 6 (IL-6): Se localiza en el cromosoma 7 (7p21-p14). Su producto actúa como amplificador de la señal inflamatoria de IL-1 y TNF α , y es el principal mediador de las consecuencias sistemáticas de la inflamación⁽²²⁾. IL-6 -174 GG e IL-6 (-174, +565) haplotipo GG confieren susceptibilidad a AIJ⁽²³⁾.

d. Interleucina 10 (IL-10): Se localiza en el cromosoma 1 (1q31-q32) y es altamente polimórfico. Su producto

suprime la inflamación inhibiendo la producción de mediadores proinflamatorios y la generación de moléculas coestimuladoras. Los SNP rs1878672 y rs1800896 en el intrón 3 mostraron fuerte asociación con AIJo persistente (AIJOp) y AIJs.⁽²⁴⁾

e. Interleucina 18 (IL-18): Se localiza en el cromosoma 11 (11q23.1). Su producto realiza diversas funciones y actúa en varios tipos de células. Es de tipo proinflamatoria y miembro de la familia de la IL-1.⁽²⁵⁾ Se encontraron niveles séricos elevados de IL-6 / IL-18 en pacientes AIJs que posteriormente desarrollaron síndrome de activación macrofágica (MAS)⁽²⁶⁾.

C. Mutaciones en genes no relacionados a interleucinas

a) Gen de la proteína Tirosina fosfatasa no receptora 22 (PTPN22): Está localizado en el cromosoma 1 (1p13.3-13.1). Codifica una enzima que regula negativamente los linfocitos T y está asociada a AIJ oligoarticular y poliarticular FR-⁽⁸⁾.

b) Gen del factor inhibidor de macrófagos (MIF): Expresa cofactor que activa los linfocitos T y posee actividad pro-inflamatoria, que incluye la secreción de citocinas pro-inflamatorias. Los polimorfismos en el gen MIF se han asociado con diversas formas de AIJ, incluyendo a oligoarticular y poliarticular FR-. Niños con AIJ oligoarticular y el alelo MIF-173*C son más propensos a recaídas durante su tratamiento⁽⁸⁾.

RESPUESTA AUTOINMUNE Y DETERIORO DEL SISTEMA OSTEOARTICULAR

1. Respuesta inmunitaria

La respuesta inmunitaria adaptativa es iniciada por las células presentadoras de antígenos (APC), quienes alertan la presencia de patógenos mediante dos vías: la inmunidad celular, donde el antígeno es expuesto en la superficie de la APC por la molécula del HLA clase I, para ser reconocido por el linfocito T CD8+, que destruye la célula infectada; y la inmunidad humoral, donde a partir de la fagocitosis por la APC se expone el péptido extraño en su superficie a través de complejo antígeno-HLA clase II y es reconocido por los linfocitos T CD4+. Después de ello, el linfocito T activa otras células como linfocitos, neutrófilos, macrófagos, sinoviocitos, osteoclastos, etc. directamente o por secreción de citocinas. (9)

2. Proceso inflamatorio-inmunitario en AIJ

La AIJ es clasificada como una enfermedad autoinmune que se fundamenta en una respuesta inmunitaria ante antígenos propios del organismo. Este proceso se puede dar por:

- **Alteración en la activación de las APC**, que supera los mecanismos reguladores y produce una hiperactivación de linfocitos T, posiblemente por polimorfismos en HLA de clase II, que inducen a un reconocimiento de un autoantígeno de naturaleza aún no descrita. (27)
- **Mutaciones en genes de citocinas**, por SNPs a nivel de sus genes reguladores que causan sobreproducción de interleucinas.

3. Inflamación de la articulación sinovial

El desarrollo de una articulación depende de los condrocitos y sinoviocitos ubicados en el

cartílago de la superficie articular y membrana sinovial respectivamente. Dentro del equilibrio articular se requiere la igualdad de tres acciones: formación, remodelación y reparación del tejido sinovial (28).

La inflamación aguda es la vía principal por la que el sistema inmunitario se enfrenta a infecciones y lesiones tisulares mediante citocinas. Estas provocan un aumento del flujo sanguíneo debido a la dilatación vascular, el aumento de la adhesividad de los leucocitos circulantes al endotelio de vénulas y de la permeabilidad capilar a proteínas y plasma.

La IL-17 estimula la angiogénesis en zonas que rodean la membrana articular formando el tejido pannus que se infiltrará en la cavidad intraarticular. La sobreproducción de TNF α / β e IL-10 activa la respuesta inflamatoria de los sinoviocitos,

La inflamación aguda es seguida de una reestructuración de tejidos y acumulación de líquido sinovial que desencadenan una inflamación crónica, principal manifestación clínica de AIJ. Dicha inflamación puede causar deformidades en las articulaciones debido al estiramiento de los ligamentos periarticulares y tendones. Además, la liberación de enzimas por las células inflamatorias dentro de la membrana sinovial o líquido sinovial puede resultar en la degradación del colágeno y de la matriz del cartílago articular. La activación de los osteoclastos que resultan de la producción de citocinas por las células dentro de la masa de tejido inflamatorio es probablemente la vía final de la desmineralización ósea yuxtaarticular y erosiones óseas (29).

4. Deterioro del cartílago articular

La activación de monocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales aumenta la secreción de

IL-1, IL-6, TNF- α y otros mediadores inflamatorios e induce la expresión de moléculas de adhesión para reclutar células adicionales, las cuales sintetizan metaloproteinasas de matriz que destruyen el cartílago.

La primera citocina secretada, IL-1 β , induce reacciones inflamatorias en la sinovial que median la pérdida gradual de la articulación cartilaginosa bloqueando la síntesis de proteínas estructurales como colágeno tipo II y agregano, además de metaloproteinasas involucradas en la proteólisis de agregano ya existente. Por otra parte, estimulan la expresión de metaloproteinasas como colagenasa intersticial (MMP-1) y colagenasa 3 (MMP-13), que poseen un efecto destructivo en componentes del cartílago. Otras citocinas implicadas son la IL-6 y el TNF- α , con mecanismos similares ⁽³⁰⁾.

5. Impacto de citocinas en el eje hormona de crecimiento-factor de crecimiento similar a insulina 1 (GH/IGF-1)

Los huesos aumentan en longitud debido al crecimiento del cartílago en la placa epifisiaria, mediado por factores como la acción conjunta de la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1). ⁽³⁾ La GH induce la amplificación de IGF-1, el cual regula el crecimiento endocondral posnatal controlando la proliferación, síntesis de matriz ósea, diferenciación, hipertrofia y supervivencia celular en condrocitos. ⁽³¹⁾

El eje GH/IGF1 es el mayor regulador del crecimiento longitudinal del hueso. La GH actúa directamente en los condrocitos de la placa de crecimiento, estimulando su proliferación; e indirectamente al estimular la producción de IGF-1 en el hígado para la hipertrofia de condrocitos necesaria en la osificación endocondral. Las citocinas sobreexpresadas pueden suprimir el crecimiento longitudinal del

hueso disminuyendo los niveles de IGF-1 aún con la producción normal de GH. La IL-6, TNF- α y la IL-1 β actúan en la placa de crecimiento disminuyendo la proliferación e hipertrofia de condrocitos, así como las dos últimas incrementan su apoptosis (*Figura 1*). ⁽³²⁾

6. Efecto de la AIJ en la osteoclastogénesis

La resorción se realiza por dos tipos principales de células: los **osteocitos**, mediadores de la respuesta clastogénica, y los **osteoclastos**, que reabsorben el hueso dañado o viejo ⁽³³⁾. El proceso inicia cuando los osteocitos reclutan osteoclastos en los sitios de resorción ósea mediante la inducción de la expresión de RANKL (*Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*) en células del microentorno local ⁽³⁴⁾. Una vez expresado, T RANKL se puede unir a RANK (*Receptor Activator for Nuclear Factor κ B*) en monocitos e inducir la osteoclastogénesis mediante NF κ B y la proteína de activación AP-1. RANKL está controlado por osteoprotegerina (OPG) ⁽³⁵⁾.

La vía de la osteoclastogénesis depende del factor estimulador de colonias de macrófagos 1 (CSF-1) y del RANKL. Sin embargo, estudios recientes plantean una vía alternativa que podría activarse durante la AIJ, lo que implica la participación de citocinas en procesos patológicos, independiente de RANKL. ⁽³⁵⁾ Estudios señalan que la sobreexpresión de IL-1R en macrófagos de médula ósea es suficiente para conducir la osteoclastogénesis mediante el bloqueo de RANKL con una proteína de fusión RANK-Fc, lo que sugiere que IL-1 también puede actuar independientemente de RANKL ⁽³⁶⁾.

Las citocinas osteoclastogénicas que podrían sustituir a RANKL son comúnmente liberadas por los macrófagos M1. Por el contrario, los macrófagos M2 son generalmente anti-inflamatorios y producen altos niveles de

antagonistas de IL-10 e IL-1R21⁽³³⁾ (**Figura 1**). Por ejemplo, la IL-33, que se ha descrito para amplificar la polarización de los macrófagos M2, inhibe la destrucción ósea mediada por TNF in vivo e inhibe directamente la osteoclastogénesis temprana inducida por RANKL in vitro⁽³⁷⁾.

El TNF- α , producido por monocitos, macrófagos y células T e inducida por patógenos, endotoxinas o sustancias relacionadas, se considera que actúa aumentando directamente la expresión de RANK en macrófagos y RANKL en células estromales. Además, es el mediador clave de la inflamación de las articulaciones y la destrucción ósea en la artritis idiopática juvenil, donde aumenta el número de precursores de osteoclastos de médula ósea⁽³⁸⁾.

BIENESTAR SOCIOEMOCIONAL DE PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Diferentes aspectos como el sexo, la edad de inicio de la enfermedad, el tipo de articulación afectada, los síntomas generales, la evolución, complicaciones y tratamiento de la enfermedad, determinan el bienestar socioemocional de los pacientes con AIJ presentando, con frecuencia, problemas psicológicos que incluyen miedo, culpa, vergüenza, depresión y ansiedad. En relación a la competencia social, la imposibilidad de un paciente con AIJ de realizar las mismas actividades que su grupo de iguales, es el principal factor que origina problemas de índole social. Estudios acerca del bienestar emocional de pacientes con AIJ señalan que estos pueden experimentar mayor ansiedad, estado de ánimo deprimido y problemas relacionados con la apariencia física y competencia atlética. A pesar de las limitaciones motoras, en la mayoría de casos, el paciente con AIJ requiere una mayor cantidad de horas de sueño (10 horas por la

noche y 1-2h por el día). Esto ocasiona obstáculos en su vida diaria como la imposibilidad de realizar actividades propias y características de su edad. Factores como la movilidad restringida, cansancio, dolor, efectos secundarios de la medicación, ira e incapacidad de controlar los propios sentimientos, deseo de ser tratado como un adulto y tensión familiar, dificultades para controlar los pensamientos que causan malestar, incertidumbre ante la posibilidad de futuras recidivas o brotes y sensación de ser diferente, en niños y adolescentes con enfermedades crónicas, están asociados con un mayor riesgo de desarrollar alteraciones y problemas a nivel conductual, emocional y social. Así, el afrontamiento emocional de la enfermedad requiere, por parte de toda la familia, un complejo y dinámico proceso de adaptación. Los adolescentes varones, aunque en menor medida que en el caso de las mujeres, presentan también problemas de ajuste psicosocial. Los niños muestran en mayor medida una conducta de externalización del malestar psicológico, es decir, conductas de ruptura de normas y agresividad. De este modo, los niños y niñas mostrarían patrones distintos en la manifestación del estrés emocional y el malestar psicológico. Las adolescentes, somatizan más su dolor y preocupación que los hombres y también se sienten más depresivas y ansiosas⁽³⁹⁾.

Esta enfermedad provoca una importante discapacidad tanto a corto como a largo plazo por lo que el tratamiento que se les administra busca minimizar el dolor y la inestabilidad articular, mejorando su calidad de vida. A pesar de que los niños con AIJ tienen actividad física limitada, la realización de actividades aeróbicas mejora sus habilidades. La ayuda profesional facilita el desenvolvimiento de los pacientes con AIJ en su entorno social como en el colegio, donde disponen de ayudas técnicas en el

material escolar o se les facilita el acceso a ordenadores, especialmente a aquellos niños con gran afectación en las muñecas, en las articulaciones de la mano o en los dedos ⁽⁴⁰⁾.

De acuerdo a la revisión bibliográfica se concluyó que:

- Las mutaciones de genes inmunorrelevantes en los alelos HLA-A2, -B27, -DRB1:01, -DRB1:08, -DRB1:11, -DPB1:02, -DQA1, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-18, PTPN22 y MIF son los más relacionados con la artritis idiopática juvenil.
- La alteración en la etapa de presentación del antígeno produce la captación de un autoantígeno, lo que conlleva a la sobreproducción de citocinas involucradas en el proceso de inflamación, la regulación del crecimiento longitudinal del hueso mediante la acción del eje GH-IGF-1 y en la osteoclastogénesis, produciendo inflamación crónica, retraso del crecimiento y aumento de la resorción ósea.
- La artritis idiopática juvenil imposibilita a los niños y adolescentes realizar las mismas actividades que los demás, lo cual origina rechazo social, causando disminución de su bienestar socioemocional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petty R, Southwood T, Manners P, Baum J, Glass D, 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.

2. De-Benedetti F. The impact of chronic inflammation on the growing skeleton: lessons from interleukin-6 transgenic mice. *Horm Res*. 2009;72(1):26-29.
3. Brabnikova K. Secondary Osteoporosis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Journal of Osteoporosis*. 2011; 2011:1-7.
4. Tarakci E, Yeldan I, Mutlu E, Nilay S, Kasapcopur O. The relationship between physical activity level, anxiety, depression, and functional ability in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(11):1415-1420.
5. Morel Z. Artritis Idiopática Juvenil. *Pediatr (Asunción)*. 2009; 36(3):223-231.
6. Delgado A, Martin J, Granados J, Anaya J. Epidemiología de la artritis reumatoide juvenil: ¿Qué esperar de América Latina? *Biomédica*. 2006; 26(4):562-584.
7. Garavito G, Iglesias A, Egea E, Jaraquemada D, Martínez P, Egea E. Una aproximación al significado biológico del polimorfismo del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. El modelo de la asociación HLA y ARJ. *Salud Uninorte*. 2002, 16: 53-72.
8. Hersha A, Prahald S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review *J. Autoimmun*, 2015; 64: 113–124.
9. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*. 7 st ed. España, Barcelona: Elsevier; 2012.
10. Hollenbach J, Thompson S, Bugawan T, Ryan M, Sudman M, Marion M, et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:1781–1791.
11. Stanevicha V, et al. HLA B27 allele types in homogeneous groups of juvenile idiopathic arthritis patients. *Latvia Pediatric Rheumatology*. 2010; 8(1):26-34.
12. Martini A. sistémica de la artritis idiopática juvenil. *Autoimmun Rev*. 2012; 12 (1): 56-59.
13. Ombrello M, Remmers E, Tachmazidou I, Grom A, Foell D, Haas J et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *National Academy of Sciences*. 2015;112(52):15970-15975.
14. Thomson W, Barrett J, Donn R, Pepper L, Kennedy L, Ollier W, et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology*. 2002; 41:1183–1189.
15. Scardapane A, Breda L, Lucantoni M, Chiarelli F. TNF- α Polymorphisms in Juvenile Idiopathic Arthritis: Which Potential Clinical Implications? *International Journal of Rheumatology*. 2012; 1(1): 1-16.
16. Ho-Lee Y, Bae S, Gyu-Song G. TNF promoter -308A/G polymorphisms and juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis. *Mol Bio Rep*. 2012; 39: 8497-8503.

17. Ziaee V, Maddah M, Harsini S, Rezaei A, Sadr M, Zoghi S, et al. Association of interleukin-1 family gene polymorphisms with juvenile idiopathic arthritis in Iranian population. *Allergologia et immunopathologia*. 2016.
18. Sebastiaan J, Jager W, Noordman B, Holzinger D, Kuis W, et al. Effectiveness of First-Line Treatment With Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist in Steroid-Naive Patients With New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. 2013; 4:66.
19. Hinks A, Ke X, Barton A, Eyre S, Bowes J, Worthington J, et al. Association of the IL2RA/CD25 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 60(1):251-257.
20. Angeles-Han S, Prahalad S. The Genetics of Juvenile Idiopathic Arthritis: What Is New in 2010? *Current Rheumatology Reports*. 2010; 12(2):87-93.
21. Maddah M, Harsini S, Rezaei A, Sadr M, Zoghi S, Moradinejad M et al. Association of Interleukin-2, but not Interferon-Gamma, single nucleotide polymorphisms with juvenile idiopathic arthritis. *Allergologia et Immunopathologia*. 2016;44(4):303-306.
22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 en la inflamación, la inmunidad, y la enfermedad. *Cold Spring Harbor Perspectivas de la Biología*. 2014; 6 (10): a016295
23. Ziaee V, Maddah M, Moradinejad M, et al. Association of interleukin-6 single nucleotide polymorphisms with juvenile idiopathic arthritis *Clinical Rheumatology*. 2016; 35:1-5.
24. Omoyinmi E, Forabosco P, Hamaoui R, et al. Asociación de la IL-10 familia de genes locus en el cromosoma 1 con artritis idiopática juvenil. *ONE*. 2012; 7 (10): e47673.
25. Dávalos A, et al. Interleucina-18 en síndrome metabólico. *El Residente*. 2015; 10 (3): 118-124.
26. Put K, et. al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon- γ . *Rheumatology*. 2015; 54: 1507-1517.
27. Sullivan K. Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2007; 33: 365-388.
28. Goldring K. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(3):224.
29. Grom A. Juvenile idiopathic arthritis: Epidemiology and immunopathogenesis. *UptoDate*. 2016.
30. Wojdasiewicz P, Poniatowski L, Szukiewicks L. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*. 2014; 1(1):1-19
31. Ahmed S, Farquharson C. The effect of GH and IGF1 on linear growth and skeletal development and their modulation by SOCS proteins. *Journal of Endocrinology*. 2010; 206(3):249-259.
32. Sederquist B, Fernández-Vojvodich P, Zaman F, Sävendahl L. Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2014; 53(1): T35-T44.
33. Adamopoulos I, Mellins E. Alternative pathways of osteoclastogenesis in inflammatory arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014; 11(3):189-194.
34. Kohli S, Kohli V. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011; 15(3):175.
35. Schett G. Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011; 41(12):1361-1366.
36. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross F, Teitelbaum S. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J. Clin. Invest*. 2005; 115: 282-290.
37. Uribe J. Artritis Idiopática Juvenil. *Revista Médica MD*, 2016; 7(3): 209
38. Itaura H, Kimura K, Ishida M, Kohara H, Yoshimatsu M, Takano T. Immunological Reaction in TNF- α -Mediated Osteoclast Formation and Bone Resorption In Vitro and In Vivo. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013; 2013:1-8.
39. Coscollá A, Caro I, Calvo I, López B. Estado psicológico de los adolescentes con enfermedades reumáticas. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*. 2008; 13(1):97-109.
40. López Y. AIJ: Revisión bibliográfica sobre la eficacia de la terapia física en la mejora del estado funcional y calidad de vida de los pacientes. *Universidad de Valladolid*; 2015.

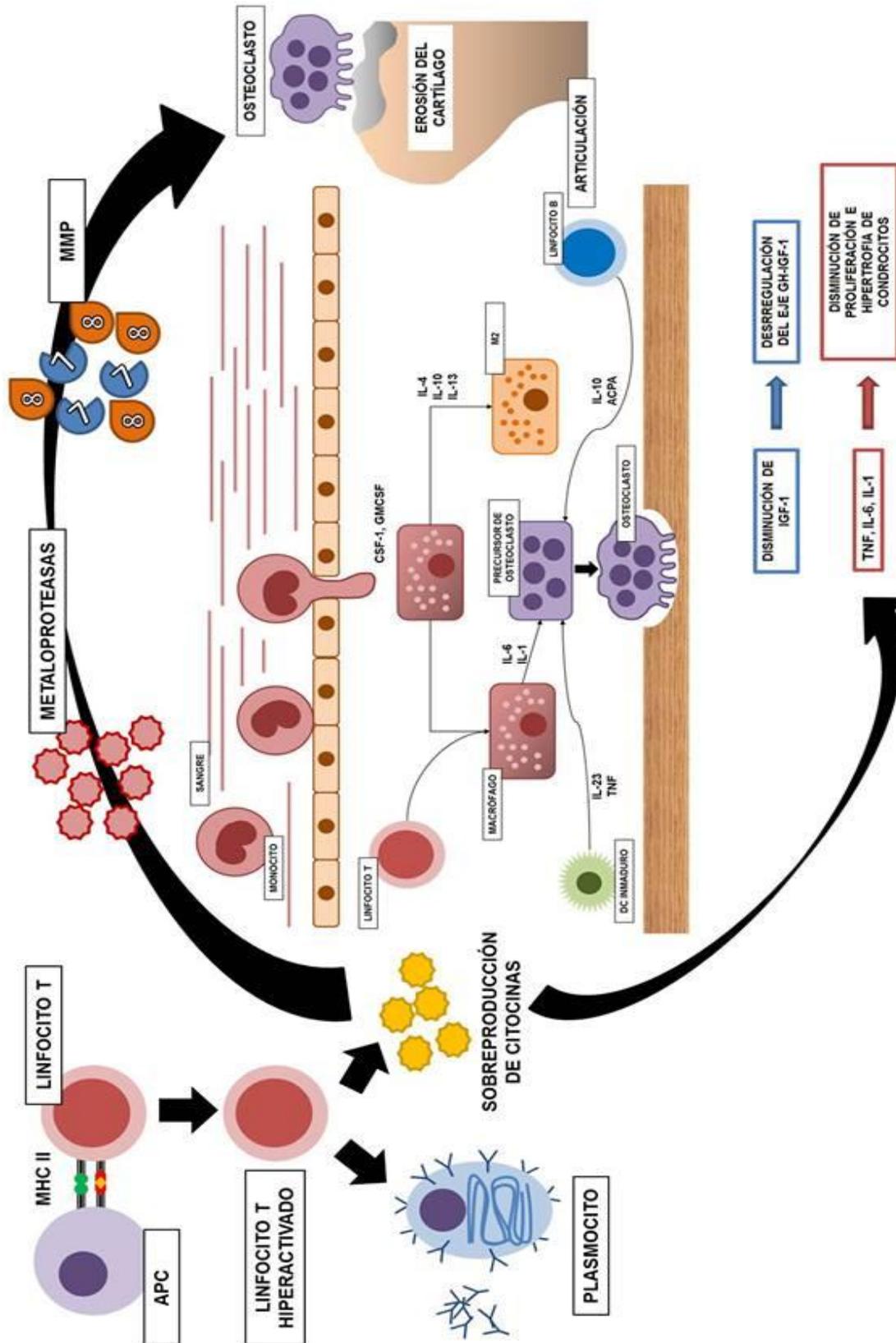


Figura 1. Esquema de la alteración de la respuesta inmune y sus efectos sobre el sistema osteoarticular, entre los cuales tenemos el deterioro del cartilago articular, la desregulación del eje GH-IGF-1 y de la vía de osteoclastogénesis. Modificado (32. 33).