

Sykdomsinformasjon og faglige anbefalinger for utredning og behandling av:

ENTESITTRELATERT ARTRITT

Entesitt Relatert Artritt (ERA) er en undergruppe av Juvenil Idiopatisk Artritt (JIA). Begrepet ble innført av International League of Associations of Rheumatologists (ILAR) i 1995 for å gjenkjenne pasienter med *juvenil spondylartropati* ila de første 6 måneder etter symptomdebut (1;2).

Begrepsavklaring **Spondylartropatier**

Med spondylartropatier (SpAs) menes vanligvis følgende tilstander:

- Ankyloserende spondylitt (AS) - Bekhterev sykdom
- Enteroartritter (artritt ved inflammatorisk tarmsykdom)
- Reaktiv artritt / Reiter
- Psoriasis artritt (omdiskutert)
- Udifferensiert spondylartritt

Fellestrekk ved spondylartropatiene

- Inflammasjon av aksialskjelett med inflammatorisk ryggsmerte (spesielt hos voksne)
- Entesitt
- Asymmetrisk artritt
- Familiær opphopning av SpAs
- HLAB-27 assosiasjon
- Akutte iridocyclitter
- RF negative, sjeldent andre autoantistoffer

Særtrekk ved juvenile spondylartropatier (JSpAs)

Inflammatorisk ryggsmerte og I-S (iliosacral) ledds affeksjon er sjelden debut symptom ved juvenile SpAs. Disse symptomene kommer ofte ikke før etter 6-7 år. Vanligste debutsymptom er artritt i underekstremiteter med eller uten entesitt. Sykdommene kan derfor være vanskelig å skille fra andre kroniske artritt former hos barn. Dette har ført til uklar klassifisering.

Juvenil ankyloserende spondylitt

Barn / ungdom oppfyller sjeldent kriteriene for *juvenil ankyloserende spondylitt (jAS)*, som vanligvis defineres på samme måte som AS hos voksne (modifiserte New York kriterier) (3):

1. Lave ryggmerter av minst 3 måneders varighet som forbedres av trening og ikke lindres ved hvile.
2. Nedsatt bevegelighet i lumbalcolumna i sagittal- og frontalplan.
3. Nedsatt thoraxekspansjon sammenlignet med normalverdier for kjønn og alder.
4. Bilateral sacroileitt grad 2-4 eller unilateral sacroileitt grad 3-4.

Sikker ankyloserende spondylitt hvis kriterium 4 samt ett av de øvrige.

Udifferensiert SEA syndrom

Få barn oppfyller kriteriene for ankyloserende spondylitt. I 1992 ble begrepet *SEA syndrom* (seronegativ entesopati og artropati) innført (ACR). For å klassifisere pasienter som SEA syndrom, krevdes artritt eller artropati og entesitt med fravær av ANA og IgM- RF (4).

Oppfølgingsstudier har vist at utvikling av sacroileitt ved SEA hovedsakelig ble funnet hos de med artritt og HLA B27, svært sjelden hos de med entesitt og artralgi alene (5;6).

JSpAs i ulike klassifikasjonssystemer for barneleddgikt

Barneleddgikt er en heterogen sykdomsgruppe og ulike klassifikasjonskriterier har blitt brukt.

ARA (American Rheumatoid Association) kriteriene fra 1972 (7)

- Bruker begrepet *JRA* (juvenil reumatoid artritt)
- Brukt i Nord Amerika
- *Ekkluderer* JSpAs

EULAR (European League against Rheumatism) kriteriene fra 1977 (8).

- Bruker begrepet *JCA* (juvenil kronisk artritt)
- Brukt i Europa
- *Inkluderer* JSpAs (Psoriasis artritt, juvenil Bekhterev, artritt ved inflammatorisk tarm)

ILAR (International League of Associations of Rheumatologists) kriteriene fra 1995 (1)

- Bruker begrepet *JIA* (juvenil idiopatisk artritt)
- ILAR kriteriene ble utarbeidet pga behovet for internasjonalt anerkjente kriterier

- Kriteriene er revidert to ganger, sist i 2004 (1) og brukes i økende grad internasjonalt selv om de fortsatt er *preliminære*. Det er ILAR kriteriene som brukes i Norge

ILAR kriteriene

Generell definisjon av JIA

Artritt av ukjent etiologi som begynner før fylte 16 år, og persisterer i minst 6 uker. Andre tilstander skal være utelukket

Undergrupper av JIA

Hvis en pasient oppfyller definisjonen for JIA, klassifiseres vedkommende inn i 1 av 7 undergrupper. Disse undergruppene representerer pasienter med ulikheter mht. genetiske predisposisjoner, prognose og behandlingseffekt:

1. Systemisk artritt
 2. Oligoartritt
 - a. Persisterende oligoartikulær artritt
 - b. Utvidet (extended) oligoartikulær artritt
 3. Polyartikulær artritt, Revmatoid faktor negativ
 4. Polyartikulær artritt, Revmatoid faktor positiv
 5. Psoriasisartritt
 6. *Entesittrelatert artritt*
 7. Udifferensiert artritt
- Dvs. JSpAs klassifiseres i 2/7 av JIA under gruppene (*psoriasis artritt* og *ERA*)
 - Merk at enteroartritt og reaktiv artritt ikke er spesifikt inkludert i ILAR kriteriene
 - Hvis en pasient ikke tilfredsstillter kriteriene for noen av de 6 undergruppene, eller kan plasseres i mer enn en undergruppe, klassifiseres vedkommende som udifferensiert artritt

Definisjon Entesitt Relatert Artritt, etter revisjon 2001, publisert i 2004 (1)

Artritt og entesitt

eller

Artritt *eller* entesitt med minst 2 av de følgende:

1. Tilstedeværelse av eller tidligere ømhet over iliosacral ledd og/eller inflammatorisk ryggsmerte
2. HLA-B27 antigen positiv
3. Debut av artritt hos gutt over 6 år
4. Akutt (symptomatisk) fremre uveitt

5. Ankyloserende spondylitt, entesitt relatert artritt, sacroileitt med inflammatorisk tarm sykdom, Reiters syndrom eller akutt fremre uveitt hos en første grads slektning (foreldre eller søsken)

Eksklusjonskriterier for ERA:

1. Psoriasis eller psoriasis i anamnesen hos pasient eller førstegradsslektning
2. IgM revmatoid faktor påvist minst 2 ganger med minst 3 mnd. mellomrom
3. Tilstedværelse av systemisk JIA

NB! Merk også at i ILAR kriteriene er artritt hos HLA B27 positiv gutt over 6 år eksklusjonskriterium for alle andre undergrupper av JIA.

Definisjon av termer

Artritt

Leddhevelse, eller nedsatt leddbevegelighet med leddsmerte eller ømhet, som varer i minst 6 uker, er observert av lege, og er ikke forårsaket av primært mekaniske forhold eller andre identifiserte tilstander.

Entesitt

Ømhet i festet til bein av ligament, leddkapsel eller fascie.

Inflammatorisk lumbosakral smerte

Lumbosakral ryggsmerte i hvile, med morgenstivhet, som bedres ved bevegelse.

Forekomst av ERA

Lite litteratur på forekomst av ERA, men man regner med at ca 11-16 % barn med JIA har ERA (9;10).

Generelt svært ulike tall for insidens og prevalens av barneleddgikt, avhengig av blant annet brukte kriterier.

Årlig insidens av JIA

- Norge: 14 – 23/100 000 (9;11;12), dvs. ca 150 nye tilfeller av JIA i Norge i året
- Internasjonalt gjennomsnittlig 13/100 000 (13).

Prevalens av JIA

- ~ 150/100 000 i Troms og Finnmark (12)

- På verdensbasis 8-400/100 000 (13).

ERA - kjønn / Alder

- Hyppigst hos gutter ca 65 %. Jenter mildere sykdom?
- Debutalder vanligvis i andre dekad, gjennomsnittlig 11 -12 år (14)

Etiologi/Patogenese

- Ukjent
- Genetiske faktorer viktig; HLA B27 (14;15) positiv hos 75-85% (10;14;16). Usikkert om HLAB 27 er involvert i patogenesen, eller om det kun er et markørergen (17).
- Ved jAS, er det holdepunkt for lokal inflammasjonsrespons pga antigen i ledd, selv om spesifikke mikroorganismer ikke er isolert
- TNF- α økt i affisert synovia (18) og beinvev (19), synes viktig både for utvikling av entesitt og artritt
- Vertebral osteitt i columna påvist ved MR hos alle i en liten gruppe med JSpA og ryggmerter (alder 11-20 år). Mulig er dette hyppigere ved juvenil enn ved adult AS (20).

Symptomer og kliniske funn ved ERA

- Obs. Skade eller fysisk aktivitet kan trigge symptomene hos enkelte
- Allmennsymptomer kan sees i starten, men sjelden uttalte

Muskel / skjelett

Entesitt

Gir ofte uttalt smerte, og kan være barnets hovedplage.

Typiske lokalisasjoner:

- Hæl
 - Smerter i festet av plantaraponevrosen vanligst
 - Smerter i akillessenefestet på calcaneus
- Knær
- Trochanter major
- Sitteknuten
- Fortil thorax

Artritt

- De fleste debuterer med asymmetrisk oligoartritt (73%)

- Vanligst i underekstremiteter (obs hofte, ankel, kne og fotrot)
Obs. Smerte pga hofteleddsartritt kan være lokalisert til innside av lår og/eller mediant kne alene)
- Ca 50% har oligoartritt gjennom hele sykdomsforløpet

Inflammatoriske rygg smerter

- Natt- / morgenstivhet med bevegelseslindring er mest typisk
- I-S ledd og ryggaffeksjon kommer typisk 5-10 år etter sykdomsdebut (21), og ERA kan utvikle seg til ankyloserende spondylitt

Annet

Uveitt

- Akutt, symptomatisk oftest unilateral, svært sjelden klinisk stum
- Uveitt hos 7% i en studie som inkluderte >300 ERA pasienter etter median 3 års sykdomsvarighet (22), 75% av disse var HLA B-27 positive, 75% gutter
- Ved jSpA er det funnet uveitt hos 10 - 27% (23;24)

Hjerteaffeksjon

- Aortainsuffisiens eller AV blokk velkjent komplikasjon ved AS hos voksne (1-5%)
- Mindre kjent hos barn, symptomatisk hjerteaffeksjon svært sjelden
- Kan se asymptomatisk affeksjon ved jAS i form av kardiomyopati ved ecco cor screening (25).

Lungeaffeksjon

- Parenkym sykdom kan sees ved AS hos voksne (lungetopper), men ikke hos barn
- Påvist nedsatt lungefunksjon i fravær av interstitiell lungesykdom hos 1/3 av jAS pasienter (26).

Differensialdiagnoser til entesitt relatert artritt

- Smerter i senefester pga overtrening
- Idiopatisk smertesyndrom
- Traume
- Ben tumor (osteoid osteom med mer)
- Scheuermanns sykdom
- Psoriasisartritt (ser ofte entesitt)
- Enteroartritter (kan gi sacroileitt og ryggaffeksjon)

- Reaktiv artritt
- Andre JIA former (entesitt kan også sees ved andre JIA former og SLE)
- Severs sykdom (isolert smerte i akillessenefestet på calcaneus – kan følge traksjons skade)
- Malignitet (27)
- Ved kne artritt: Osgood Schlatter (fremtredende tuberositas tibia) (kan også sees ved ERA)
- Ved hofteaffeksjon: Calve Legg Perthe, osteoid osteom, idiopatisk kondrolyse
- Ved primære plager fra I-S ledd: Mistenk infeksjon

Utredning

Generelt inntrykk av gange og stående posisjon.

Klinisk undersøkelse av muskel / skjelett

Entesitt

Gir ofte distinkt ømhet, funn støttes vanligvis av anamnesen. Entesitt vanligst i underekstremiteter!

Kne

Markert ømhet over kantene på patella

- Klokka 10 og 2 (feste for quadriceps på patella)
- Klokka 6 (feste for patellarligamentet til patella)
- Over tuberositas tibia (feste av patellarligamentet) og pes anserinus

Fot

- Feste for plantaraponeurosen til calcaneus (vanligst)
- Feste for akillessenen til calcaneus
- Feste av plantarfascien til metatars-hodene

Andre lokalisasjoner (sjeldnere tidlig i sykdomsforløpet)

- Trochanter major (femur)
- Hoftekammen (spina iliaca anterior superior)
- Symfysen
- Sitteknutene
- Costosternal overgangene

Artritt

Vanligst asymmetrisk oligoartritt i underekstremiteter.

- Hofter (sjelden synlig hevelse, obs passiv bevegelsesinnskrenkning)
- Knær
- Ankel
- Fotrot (obs!)
- MTP 1

Ryggundersøkelse

Ved ERA er symptomer fra rygg sjelden i starten av sykdommen.

Patologisk ryggundersøkelse kan imidlertid være tilstede i fravær av kliniske symptomer.

I-S ledd

- Direkte trykk over I-S ledd
- Kompresjon av pelvis
- Krysset hoftefleksjonstest

Testene har lav spesifisitet, direkte trykk trolig best sensitivitet.

Inspeksjon av ryggens kurver i oppreist stilling

- Tap av normal lumbal lordose
- Økt thoracal kyfose

Inspeksjon av lumbalcolumna under bevegelse

- Nedsatt sidefleksjon
- Manglende hyperekstensjon
- Nedsatt lumbal fleksjon

Spesifikke tester

Modifisert Schobers test (28)

- Mål på lumbal fleksjon
- Finn "smilehull" (tilsvarer omtrentlig lumbosacralovergang)
- Marker 5 cm nedenfor (A) og 10 cm overfor (B) = 15 cm mellom punkt A og B
- Mål punktene ved maksimal lumbal fleksjon (strake knær)
- Resultatet av Schober er *økningen* i avstanden mellom A og B
- Store individuelle forskjeller, ulike målesteder benyttet i litteratur
- Schober <5,5 hos jenter og <6.5 cm hos gutter patologisk? (29).
- Testen best til å følge tilstivningen hos en enkelt pasient.

Finger–gulv avstand

- Vanskelig reproduserbar, korrelerer dårlig med Schober
- Måler også hoftefleksjon

Bakhode-til-vegg avstand

- Pasienten står med rygg mot vegg, mål avstanden mellom bakhodet og veggen
- Sjelden >0 før voksen alder

Thorax ekspansjon

- Mål på tilstivning i thorax
- Måler forskjell i thoraxvidde mellom maksimal ekspirasjon til maksimal inspirasjon
- Mål i 4. interkostalrom
- Finnes ikke normalområder for barn, <ca 5 cm patologisk?

Evt. henvisning fysioterapeut / ergoterapeut.

NB (Her kommer mer info samt link til eget fysio / ergo dokument).

Supplerende undersøkelser

LAB

- HB (kan se anemi)
- Blodplater (kan være forhøyet)
- Hvite (kan være forhøyet, normal differensialtelling)

Ofte er rutineblodprøver, inkl. inflammasjonsmarkører normale.

- Reumatoid faktor – negativ
- ANA - negativ
- HLA B-27 - ofte positiv

Billeddiagnostikk ved diagnostikk / oppfølging

Billeddiagnostikk *ikke* nødvendig for å stille diagnosen ERA (jfr. ILAR kriteriene), men er ofte nyttig ved diagnosetidspunkt for å utelukke andre tilstander. Også nyttig for å verifisere klinisk mistanke om entesitt eller artritt, samt ved erkjent sykdom for å følge sykdomsprogresjon.

Perifere ledd

Røntgen:

- Aktuelt for å utelukke andre tilstander ved diagnosetidspunktet (for eksempel traume, tumor, dysplasier, med mer)

- Kan vise bløtdelshevelse, andre røntgenologiske forandringer ved artritt kommer sent
- Artritt kan gi periartikulær osteoporose, avsmalning av leddspalten
- I hofte og tarsalledd, kan det sees erosjoner eller ankylose.

Ultralyd

- Anbefales i vid bruk
- Verifisere artritt, spesielt i hofteledd
- Mer sensitiv enn klinisk undersøkelse for å påvise leddvæske, synovialfortykkelse og synovialcyster
- UL er bedre enn røntgen til å detektere kortikale erosjoner (30)

MR med kontrast

- Utelukke andre tilstander, spesielt ved monoartritter
- Verifisere artritt (høysignalområder i synovia) (30)
- Inflammatoriske forandringer i bein kan påvises med MR, før det dannes røntgenologiske erosjoner (30)

Senefester

Røntgen

- Kan påvise erosjoner samt beinnydanning på festet til bein (av ligament, leddkapsel eller fascie) på f. eks. talus, calcaneus og tuberositas tibia
- Særlig hyppig sees erosjoner ved festet for plantaraponeurosen

Ultralyd

- Kan påvise bløtdelshevelse ved entesitter
- UL med farge doppler anbefales i vid bruk for å påvise inflammasjon

MR

- Utelukke andre tilstander, for eksempel Osgood-Schlatters sykdom
- Påvisning av diffust beinødem ved festene, økt signal intensitet i ligament eller bursafestene (etter kontrast)
- Sees mest typisk på plantarfascie, akillessenefestet, samt rundt patella

IS ledd

Røntgenologiske IS-leddforandringer (vanlig røntgen) er nødvendig for diagnosen jAS (New York kriteriene), men ikke nødvendig for diagnosen ERA.

Røntgen IS-ledd med skråbilder

- Røntgen forandringene kommer sent

MR IS-ledd

- Mer sensitiv enn røntgen og CT

- Kan også vise akutt inflammasjon der røntgen IS-ledd er negativt (margødem)
- Ingen strålebelastning

CT IS-ledd

- Brukes for å påvise erosiv sacroileitt etter 13-16 års alder
- Kan være vanskelig å vurdere forandringer hos barn i vekst
- Obs høy stråledose, foretrekker derfor MR i denne aldersgruppen.

Scintigrafi

- Generelt lite spesifikt under vekstperioden, brukes lite ved denne problemstillingen

Rygg

Røntgen

- Forandringene kommer oftest senere enn IS-ledd forandringer, predileksjon Th-L overgangen
- "Shining corners" og/eller "squaring" kan sees
- Syndesmofyttutvikling / "bamboo spine" svært sjelden hos barn/ungdom, men kan sees i voksen alder hos de med jAS

MR

- Viser forandringer før røntgen
- Påvisning av vertebral osteitt, med ødem og hyperemi som ved inflammatorisk proliferasjon (20). Tidlig korrelat til "shining corners"?
- Utelukke discitt

Behandling

Ingen behandlingsskensus for ERA.

Finnes guidelines for barn og voksne med diagnostisert ankyloserende spondylitt.

Medikamentell behandling

NSAIDS

- Subjektiv effekt på leddsmerte og ubehag i rygg hos mange.
- Ingen påvirkning på sykdomsprogresjon
- Rask virkning

Glukokortikoider

- Intraartikulære steroider ved perifere artritt er trygt og effektivt også ved ERA, inkludert i subtarledd (31)
- Sjelden behov for systemiske steroider

DMARDS

Sulfasalazine

- Generelt dårlig effekt, kan prøves hvis ikke tilstrekkelig respons på NSAIDs (32)

Methotrexate

- Forsøkes før anti-TNF hvis perifere artritt dominerer
- Ingen virkning på inflammasjon i columna inkludert I-S ledd.

TNF- α blokkere (33-36)

- Kan indusere remisjon, påvirker inflammasjon i columna og ledd
- Også meget god virkning på entesitter
- Før anti-TNF hadde vi ingen medikamenter som kunne påvirke inflammasjon i columna i noen vesentlig grad
- Studier på voksne med AS, indikerer utprøving av anti-TNF som tidlig behandlingsalternativ ved JSpA med utilstrekkelig effekt av NSAIDs

Det finnes også små TNF α blokade studier ved ERA.

- 10 ERA pasienter: 8 fikk infliximab, 2 etanerecept: Effekt på artritt og entesitt (pasientene hadde ikke respondert på DMARD) (33)
- 20 pasienter: 3 fikk infliximab, 19 fikk etanerecept, 1 fikk adalimumab. Remisjon hos 70% etter 12 mnd (disse pasientene hadde kun fått NSAIDs først) (36)
- 8 pasienter: "Open label", etanerecept, 2 års data, vedvarende effekt (37)
- Beskrevet radiografisk bedring etter etanerecept ved ERA i en case report (38)

Ikke medikamentell behandling

Viktig med tverrfaglig tilnærming.

Fysioterapi

- Hos barn/unge kan artrittene være en større utfordring enn plager fra columna
- Øvelser for mobilitet i bryst og rygg

Såler med utsparring hærer hos de med hælsmarter pga plantar entesitt.

(Link til eget fysio- og ergo-dokument kommer)

Prognose

Ulike studier har brukt ulike remisjonskriterier.

Det er utviklet preliminære kriterier for klinisk remisjon ved JIA gjennom internasjonalt samarbeid (39). Kriteriene klassifiserer pasientene i de med:

- Inaktiv sykdom
- Klinisk remisjon *med* medikamenter
- Klinisk remisjon uten medikamenter

Kriteriene er imidlertid ikke spesielt tilpasset ERA, de inkluderer ikke tegn på aksial affeksjon og trenger videre validering for ERA.

Begrenset litteratur om prognose ved ERA. I de fleste studier om prognose ved JIA, er gruppen med ERA liten.

Norsk studie med langtidsoppfølging (median sykdomsvarighet 15.3 år) av 55 ERA pasienter viser (14):

- Lavere fysisk funksjon, dårligere fysisk helse og mer smerter enn friske kontroller, men også sammenlignet med polyartikulær eller oligoartikulær JIA
- 55% remisjon (målt med preliminære kriterier), prediktorer for vedvarende aktiv sykdom: Familiær AS og ankelartritt ila første 6 mnd.
- 35% utviklet sacroileitt, prediktorer: Vedvarende forøyet SR, hofteartritt ila første 6 mnd
- Nedsatt ryggfleksjon hos 75%, prediktor: Mannlig kjønn

I en studie av JIA pasienter fulgt opp etter median 16 år (ERA: n=33):

- 39% utviklet sikker ankyloserende spondylitt (AS)
- 36% utviklet mulig AS (6) (tilsvarer tall som tidligere er rapportert ved SEA syndrom)

The Juvenile Arthritis Damage Index (JADI) er et nylig utviklet outcome mål ved JIA. Det måler leddskade og ekstraartikulær skade (JADI-E). I en studie av 49 pasienter ERA pasienter fulgt opp i median 5 år (40) hadde:

- 50% leddskade
- 10% ekstraartikulær skade

Påvist dårligere funksjonell utkomme hos de med juvenil AS (n=326) sammenlignet med voksen AS (n=2021) (41).

Holdepunkt for at HLA B27 positivitet er assosiert med en alvorligere prognose.

Oppfølging

Rutinekontroll kontroll hver 12 mnd hos øyelege ved diagnostisert ERA.

ICD-10 koding av ERA

ERA er ikke en egen undergruppe i ICD-10, og koding har vært praktisert ulikt.

Forslag til koding:

- Juvenil ankyloserende spondylitt (hos pasienter som oppfyller kriteriene for dette, se s.2) - M08.1
- Entesitt relatert artritt (pasienter som ikke oppfyller kriteriene for juvenil ankyloserende spondylitt) - M08.8 - (annen spesifisert JIA) + M76 eller M77 (kode for entesopati) avhengig av lokalisasjon.

Reference List

- (1) 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 Feb;31(2):390-2.
- (2) Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995 Aug;22(8):1566-9.
- (3) van der LS, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984 Apr;27(4):361-8.
- (4) Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum* 1982 Sep;25(9):1041-7.
- (5) Flato B, Smerdel A, Johnston V, Lien G, Dale K, Vinje O, et al. The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 Apr;46(4):986-94.
- (6) Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 Sep;46(9):2392-401.
- (7) Brewer EJ, Jr., Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum* 1977 Mar;20(2 Suppl):195-9.
- (8) Wood P. Special meeting on: Nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthe E, editor. *The care of rheumatic children*. Basle: Eular Publisher; 1978. p. 42-50.
- (9) Berntson L, Fasth A, Andersson-Gare B, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, et al. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. *International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. J Rheumatol* 2001 Dec;28(12):2737-43.
- (10) Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE, et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002 Oct;41(10):1183-9.
- (11) Berntson L, Andersson GB, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol* 2003 Oct;30(10):2275-82.
- (12) Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1998 Jan;16(1):99-101.
- (13) Oen K, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Seminars Arthritis Rheum*. 1996. p. 575-91.
- (14) Flato B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Forre O, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum* 2006 Nov;54(11):3573-82.
- (15) Ploski R, Flato B, Vinje O, Maksymowych W, Forre O, Thorsby E. Association to HLA-DRB1*08, HLA-DPB1*0301 and homozygosity for an HLA-linked proteasome gene in juvenile ankylosing spondylitis. *Hum Immunol* 1995 Oct;44(2):88-96.
- (16) Berntson L, Damgard M, Andersson-Gare B, Herlin T, Nielsen S, Nordal E, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008 Oct;35(10):2055-61.
- (17) Cassidy JT, Petty RE. Juvenile Ankylosing Spondylitis. *Textbook of Pediatric Rheumatology*.

5 th ed. 2005. p. 308.

- (18) Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996 Oct;39(10):1703-10.
- (19) Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995 Apr;38(4):499-505.
- (20) Kurugoglu S, Kanberoglu K, Kanberoglu A, Mihmanli I, Cokyuksel O. MRI appearances of inflammatory vertebral osteitis in early ankylosing spondylitis. *Pediatr Radiol* 2002 Mar;32(3):191-4.
- (21) 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(2):192-7.
- (22) Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Jun;46(6):1015-9.
- (23) Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. A short-term follow-up of enthesitis and arthritis in the active phase of juvenile onset spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol* 2002 Sep;20(5):727-31.
- (24) Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1995 Oct;42(5):1051-70.
- (25) Jimenez-Balderas FJ, Garcia-Rubi D, Perez-Hinojosa S, Arellano J, Yanez P, Sanchez ML, et al. Two-dimensional echo Doppler findings in juvenile and adult onset ankylosing spondylitis with long-term disease. *Angiology* 2001 Aug;52(8):543-8.
- (26) Camiciottoli G, Trapani S, Ermini M, Falcini F, Pistolesi M. Pulmonary function in children affected by juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1999 Jun;26(6):1382-6.
- (27) Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999 Jan;134(1):53-7.
- (28) Macrae IF, Wright V. Measurement of back movement. *Ann Rheum Dis* 1969 Nov;28(6):584-9.
- (29) Burgos-Vargas R, Lardizabal-Sanabria J, Katona G. Anterior spinal flexion in healthy Mexican children. *J Rheumatol* 1985 Feb;12(1):123-5.
- (30) Gardner-Medwin JM, Irwin G, Johnson K. MRI in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Ann N Y Acad Sci* 2009 Feb;1154:52-83.
- (31) Marti P, Molinari L, Bolt IB, Seger R, Saurenmann RK. Factors influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr* 2008 Apr;167(4):425-30.
- (32) Huang JL, Chen LC. Sulphasalazine in the treatment of children with chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 1998;17(5):359-63.
- (33) Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol* 2004 Oct;31(10):2055-61.
- (34) Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005 Jul;52(7):2103-8.
- (35) Sieper J, Rudwaleit M, Braun J. Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Pharmacother* 2007 Apr;8(6):831-8.
- (36) Sulpice M, Deslandre CJ, Quartier P. Efficacy and safety of TNFalpha antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2009 Jan;76(1):24-7.
- (37) Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol* 2004 Oct;31(10):2055-61.
- (38) Tse SM, Laxer RM, Babyn PS, Doria AS. Radiologic Improvement of juvenile idiopathic arthritis-enthesitis-related arthritis following anti-tumor necrosis factor-alpha blockade with etanercept. *J Rheumatol* 2006 Jun;33(6):1186-8.
- (39) Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004 Nov;31(11):2290-4.
- (40) Sarma PK, Misra R, Aggarwal A. Outcome in patients with enthesitis related arthritis (ERA): juvenile arthritis damage index (JADI) and functional status. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008;6:18.
- (41) Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovic D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005 Jun 15;53(3):445-51.

Helga Sanner, cand.med.

Klinisk stipendiat

Odd Vinje

Seksjonsoverlege

Rikshospitalet august 2009.

