

## SYKDOMSINFORMASJON OG ANBEFALINGER FOR UTREDNING OG BEHANDLING: JUVENIL ENTESITT-RELATERT ARTRITT (ERA)

### FORORD

Dokumentet ble utarbeidet av Helga Sanner og Odd Vinje i 2009, revidert av Siri Opsahl Hetlevik og Helga Sanner i 2023. Dokumentet er godkjent av NAKBURs referansegruppe.

Det er laget et eget dokument om ERA (i motsetning til de andre JIA undergrupper). Dokumentet er primært ment som et hjelpemiddel med tanke på begrepsavklaringer rundt entesittrelatert artritt opp mot beslektede begreper brukt innen voksenrevmatologien. Det er mulig dette er mest nyttig for de med bakgrunn innen revmatologi. For innføring om juvenil idiopatisk artritt viser vi til [generell veileder i pediatri](#), og for medikamentell behandling av JIA viser vi til [behandlingsplaner ved barneleddgikt](#).

### BEGREPSAVKLARING

Entesittrelatert Artritt (ERA) er en av 7 undergrupper av Juvenil Idiopatisk Artritt (JIA). Målet med klassifikasjonssystemet som ble innført av International League of Associations for Rheumatology (ILAR) i 2004 var å definere relativt homogene kategorier av JIA basert på kliniske og biokjemiske karakteristika ila de første 6 måneder etter symptomdebut<sup>1</sup>.

### DEFINISJON AV TERMER

**Entesitt:** Inflammatorisk tilstand i entesen (festet) for sene, ligament, leddkapsel eller fascie<sup>1</sup>. I praksis inflammatorisk tilstand tilsvarende entesen verifisert med UL/MR.

**Inflammatorisk ryggsmerte:** Gradvis innsettende smerter med varierende intensitet og utbredelse, som varer utover 3 mnd i ryggstøyle/toraks/bekken/glutealt og som ofte gir tilstivning /forverring i hvile, nattlig oppvåkning, morgenstivhet og bevegelseslindring.

**Aksial spondyloartritt (SpA):** Inflammatoriske symptomer /funn fra ryggstøyle og bekken dominerer

**Perifer SpA:** Perifere artritt/entesitter dominerer

**Ankylose:** Sammenvoksninger i ledd

**Daktylitt:** Inflammasjon i ledd/seneskjeder/enteser i en eller flere fingre/tær = "pølsefinger/-tå"

### ILAR (INTERNATIONAL LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY) KRITERIENE<sup>1</sup>

- Definerer juvenil idiopatisk artritt (JIA) og klassifiserer 7 undergrupper av JIA
- Kriteriene ble utarbeidet pga behovet for internasjonalt anerkjente kriterier og brukes i Norge.
- Kriteriene er revidert to ganger, sist i 2004 og brukes internasjonalt selv om de fortsatt er *preliminære* og diskusjonen om nye klassifikasjonskriterier pågår<sup>2</sup>
- Link til [ILAR-kriteriene her](#)

### 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. Se også [pediatriveilederen](#).

### 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 predisposisjon, 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. Entesitt-relatert artritt**
7. Udifferensiert artritt

---

## ILAR KLASSIFIKASJONSKRITERIER ENTESITTRELATERT ARTRITT

Artritt og entesitt

*eller*

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

1. Tilstedeværelse av eller tidligere ømhet over iliosakral 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. Førstegradsslektning (foreldre eller søsken) med: Ankyloserende spondylitt, entesittrelatert artritt, sakroileitt med inflammatorisk tarmsykdom, Reiters syndrom eller akutt fremre uveitt

*Eksklusjonskriterier for ERA:*

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

NB! Merk også at i ILAR kriteriene er artritt hos HLA B27 positiv gutt med debut etter 6 års alder, samt forekomst av ankyloserende spondylitt, entesittrelatert artritt, sakroileitt med inflammatorisk tarmsykdom, Reiter sykdom, akutt uveitt hos pasienten eller en førstegradsslektning, eksklusjonskriterium for alle andre undergrupper av JIA.

## FOREKOMST AV ERA

Det er lite litteratur på forekomst av ERA, men man regner med at ca 11-16 % av barn med JIA har ERA<sup>3-5</sup>. Generelt svært ulike tall for insidens og prevalens av barneleddgikt fra ulike steder i verden, avhengig av blant annet brukte kriterier.

---

## ÅRLIG INSIDENS AV JIA

- Norge: 14 – 23/100 000<sup>3,6</sup>, dvs. ca 150 nye tilfeller av JIA i Norge i året

---

## PREVALENS AV JIA

- ~ 150/100 000 i Troms og Finnmark<sup>6</sup>
- På verdensbasis 8-400/100 000<sup>7</sup>.

## ERA - KJØNN / ALDER

- Hyppigst hos gutter som utgjør ca 65%<sup>5</sup>
- Debutalder vanligvis i andre dekad, gjennomsnittlig 11 -12 år<sup>8</sup>

## ETIOLOGI/PATOGENESE

- I hovedsak ukjent
- Genetiske faktorer viktig; HLA-B27 positiv hos 75-85%<sup>4,8</sup>. Usikkert om HLAB-27 er involvert i patogenesen, eller om det kun er et markørergen
- Infeksiøs etiologi har vært mistenkt, men ikke bekreftet
- TNF- $\alpha$  økt i affisert synovia og beinvev, synes viktig både for utvikling av entesitt og artritt<sup>9</sup>
- Assosiasjoner mellom endret tarmflora og ERA er observert<sup>10</sup>

## 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 som kan være barnets hovedplage. Typiske lokalisasjoner:

- Hæl
  - Smerter i festet av plantaraponevrosen
  - Smerter i akillessenefestet på calcaneus
- Knær (distalt på patella)
- Trokanter major
- Sittebensknuten
- Fortil toraks

### ARTRITT

- De fleste debuterer med asymmetrisk oligoartritt (73%)
- Vanligst i underekstremiteter (hofte, ankel, kne og fotrot)  
Obs. Smerte pga hofteleddsartritt kan være lokalisert til innside av lår og/eller medialt kne alene
- Ca 50% har oligoartritt gjennom hele sykdomsforløpet

### INFLAMMATORISKE RYGGSMERTER

- Natt- / morgenstivhet med bevegelseslindring er typisk
- Ileosakral (IS)-ledd og ryggaffeksjon utvikler seg ofte flere år etter sykdomsdebut<sup>11</sup>, og kan også være vanskelig å diagnostisere i barnealderen
- ERA kan utvikle seg til ankyloserende spondylitt, ofte ikke før i voksen alder

### DAKTYLITT

- Kan ses hos enkelte

## EKSTRAARTIKULÆRE MANIFESTASJONER

### UVEITT

- Akutt fremre uveitt, symptomatisk, oftest unilateral, men kan også være klinisk stum<sup>12</sup>
- Uveitt hos ca 7% av ERA-pasienter. Hyppigere hos HLAB-27 positive gutter<sup>5</sup>

## HJERTEAFFEKSJON

- Aortainsuffisiens og AV-blokk velkjent komplikasjon ved AS hos voksne (1-5%)
- Mindre kjent hos barn, symptomatisk hjerteaffeksjon svært sjelden
- Kan se asymptomatisk affeksjon i form av kardiomyopati ved ekkokardiografisk screening<sup>13</sup>

## DIFFERENSIALDIAGNOSER TIL ENTESITT-RELATERT ARTRITT

- Smerter i senefester pga overtrening
- Idiopatisk smertesyndrom
- Traume
- Bentumor (osteoid osteom med mer)
- Scheuermanns sykdom
- Enteroartritter (kan gi sakroileitt og ryggaffeksjon)
- Reaktiv artritt
- Andre former for JIA (entesitt kan også sees ved for eksempel psoriasisartritt)
- Severs sykdom (isolert smerte i akillesseenefestet på calcaneus – kan følge traksjonsskade)
- Malignitet
- Ved kne artritt: Osgood-Schlatter (fremtredende tuberositas tibia, kan også sees ved ERA)
- Ved hofteaffeksjon: Calve Legg Perthes, idiopatisk kondrolyse

## UTREDNING

### KLINISK UNDERSØKELSE

- Orienterende klinisk undersøkelse inkludert høyde, vekt, orienterende organstatus
- Full perifer leddstatus, hyppigst funn av asymmetrisk oligoartritt i underekstremitet
  - Hofter, knær, ankel, fotrot, MTP1
- Entesitt gir ofte distinkt ømhet, funn støttes vanligvis av anamnesen. Entesitt vanligst i underekstremiteter
  - **Kne** – markert ømhet over kantene på patella
  - **Fot** – typisk ved senefestene på calcaneus og i festet av plantaraponevrosen (plantarfasceitt)
  - Trokanter major (femur)
  - Hoftekammen (spina iliaca anterior superior)
  - Symfysen
  - Sitteknutene
  - Kostosternal overgangene

### RYGGUNDERSØKELSE

Ved ERA er symptomer fra rygg ikke nødvendigvis til stede ved starten av sykdommen. Patologisk ryggundersøkelse kan imidlertid være tilstede i fravær av kliniske symptomer.

### IS-LEDD

- Direkte trykk over IS-ledd
- Kompresjon av bekken
- Krysset hoftefleksjonstest

Kliniske tester har lav spesifisitet, direkte trykk trolig best sensitivitet.

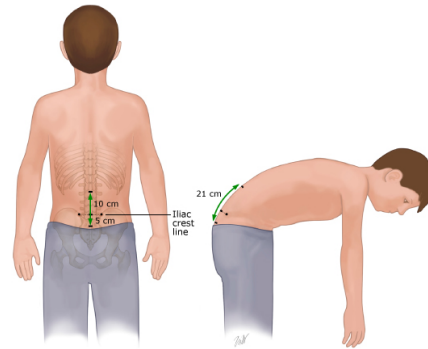
- Tap av normal lumbal lordose
- Økt torakal kyfose
- Nedsatt sidefleksjon
- Manglende hyperekstensjon

- Nedsatt lumbal fleksjon

#### MODIFISERT SCHOBERS TEST

- 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 og strake knær
- Resultatet av Schober er *økningen* i avstanden mellom A og B
- Store individuelle forskjeller, ulike målesteder benyttet i litteratur
- Unormal Schober < 6 cm. Vær oppmerksom på at hos de yngste barna, kan disse cut-off-verdiene bli for store

Modified Schober test



This test measures lumbar flexion and is used to diagnose ankylosing spondylitis. Have the patient stand upright and place marks at the level of the sacral dimples on both sides (the lumbosacral junction). A horizontal line is drawn connecting these 2 points (iliac crest line). Marks are then placed midline (over the spine) 5 cm below and 10 cm above the iliac crest line. Have the patient bend forward as far as possible without bending at the knees (maximum lumbar flexion) and measure the distance between the top and bottom point. The distance between these 2 marks should increase from 15 cm standing to at least 20 cm with maximum flexion. A distance <20 cm is abnormal.

UpToDate®

#### Thoraks ekspansjon

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

### Supplerende undersøkelser

#### LABORATORIEPRØVER

- Se også pediatriveilederen «[artritt hos barn](#)»
- Generelle (hematologi, inflammasjonsmarkører, nyre- og leverfunksjonsprøver)
- Tyroideastatus. Elektrolytter, vitamin D
- Infeksjonsutredning: Epstein-Barr (EBV), parvovirus B19, hepatitt B og C, Varicella IgG
- Immunologi
  - Revmatoid faktor og anti-CCP – negativ
  - ANA - negativ
  - HLA B-27 - oftest positiv
- Fekaltest vurderes, spesielt ved symptomer fra mage/tarmsystemet, høy grad av systemisk inflammasjon, uttalt anemi, allment redusert pasient

#### BILLEDDIAGNOSTIKK VED DIAGNOSTIKK / OPPFØLGING

I henhold til ILAR-kriteriene er ikke billeddiagnostikk nødvendig for å stille diagnosen ERA, men i praksis bruker man ikke sette diagnosen uten påvist artritt, entesitt, sakroileitt eller skade etter gjennomgått artritt vist med en form for billeddiagnostikk

### 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 (ofte langstående sykdom)
- Kan påvise erosjoner samt beinnyddanning 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
- Røntgenologiske forandringer i IS-ledd og aksialt kommer sent i forløpet. Kan være nyttig med rtg kolumna differensialdiagnostisk mtp Mb. Scheuermann

### Ultralyd

- Anbefales i vid bruk
- Verifisere artritt
- Verifisere entesitt (bløtdelshevelse og power Doppler ved senefester, kan være vanskelig)
- Mer sensitiv enn klinisk undersøkelse for å påvise leddvæske, synovialfortykkelse og synovialcyster
- UL er bedre enn røntgen til å detektere kortikale erosjoner<sup>14</sup>

### MR

- Utelukke andre tilstander, spesielt ved monoartritter (eks Osgood-Schlatter)
- Verifisere perifere artritter (høysignalområder i synovia)
- Verifisere entesitt (diffust benødem ved festene, økt signalintensitet i ligament eller bursa). Entesitt kan være vanskelig å detektere uten MR
- MR IS-ledd ved mistanke om IS-leddsaffeksjon
- MR kolumna ved mistanke om aksial affeksjon

## BEHANDLING

### MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Viser til NAKBURs behandlingsplaner for JIA – [se lenke](#)

For barn og unge med JIA med sakroileitt jfr ACR/AF 2009 guidelines<sup>15</sup>

- Behandling med NSAIDs anbefales **sterkt** over ingen behandling med NSAIDs
- Ved vedvarende sacroileitt til tross for NSAIDs anbefales **sterkt** å legge til anti-TNF
- Bruk av metotreksat i monoterapi **frarådes** da medikamentet ikke har effekt på sakroileitt
- Sulfasalazine kan vurderes ved kontraindikasjoner med anti-TNF eller manglende effekt av anti-TNF. Bemerk at sulfasalazin brukes lite i klinisk praksis i Norge i dag
- Glukokortikoider kan brukes kortvarig (<3 mnd) som «bridging therapy»
- Intraartikulær glukokortikoidinjeksjon i IS-ledd kan vurderes (conditionally recommended). Brukes ikke i klinisk praksis i Norge

For barn med JIA og entesitt jfr ACR/AF 2019 guidelines<sup>15</sup>:

- NSAIDs
- Anti-TNF anbefales over metotreksat og sulfasalazin ved utilstrekkelig effekt av NSAIDs

- Kortvarig kur med glukokortikoider kan vurderes som bridging

Fra 2023 i Norge: IL-17- hemmeren sekukinumab (Cosentyx) kan tas i bruk til behandling av ERA og juvenil psoriasisartritt hos pasienter fra 6 år

## IKKE-MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Viktig med tverrfaglig tilnærming, og fysisk aktivitet/fysioterapi/trening spiller en viktig rolle ved alle typer JIA, men har spesielt godt dokumentert effekt ved aksial affeksjon.

Fysioterapi

- Hos barn/unge kan artrittene være en større utfordring enn plager fra kolumna
- Øvelser for mobilitet i bryst og rygg
- Såler med utsparring hæl er hos de med hælsmarter pga plantar entesitt.

[Faglige anbefalinger for fysioterapi ved JIA](#)

[Faglige anbefalinger for ergoterapi ved JIA](#)

## PROGNOSE

Begrenset litteratur om prognose ved ERA. I de fleste studier om prognose ved JIA, er gruppen med ERA liten, og det er ingen enighet som remisjonskriterier. De fleste studier med langtidsoppfølging inkluderer pasienter som ble syke før anti-TNF var hyppig i bruk og dette har sannsynligvis betydning for prognosen, som er noe dårligere enn for andre former for JIA<sup>16</sup>.

Norsk studie med langtidsoppfølging (median sykdomsvarighet 15.3 år) av 55 ERA pasienter viser<sup>8</sup>:

- 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 sakroileitt, prediktorer: Vedvarende forhøyet 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)<sup>17</sup>:

- 39% utviklet sikker ankyloserende spondylitt (AS)
- 36% utviklet mulig AS

Nordisk studie som inkluderte barn med sykdomsdebut mellom 1997-2000 fant at blant 510 pasienter hadde de med ERA høyest median JADAS (juvenile arthritis disease activity score) og lavere andel med remisjon i langtidsoppfølging sammenlignet med andre JIA kategorier<sup>18</sup>

## OPPFØLGING

Alle barn med ERA skal til øyelegeundersøkelse så snart som mulig etter diagnose og deretter screenes regelmessig i henhold til NAKBUR sine [retningslinjer for uveitt ved barneleddgikt](#)

## 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 - M08.1
- Entesittrelatert artritt - M08.8 - (annen spesifisert JIA) + M76 eller M77 (kode for entesopati) avhengig av lokalisasjon.

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. Feb 2004;31(2):390-2.
2. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *The Journal of rheumatology*. Feb 2019;46(2):190-197. doi:10.3899/jrheum.180168
3. Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, 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. *The Journal of rheumatology*. Oct 2003;30(10):2275-82.
4. Thomson W, Barrett JH, Donn R, et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. Oct 2002;41(10):1183-9. doi:10.1093/rheumatology/41.10.1183
5. Walscheid K, Glandorf K, Rothaus K, et al. Enthesitis-related Arthritis: Prevalence and Complications of Associated Uveitis in Children and Adolescents From a Population-based Nationwide Study in Germany. *The Journal of rheumatology*. Feb 2021;48(2):262-269. doi:10.3899/jrheum.191085
6. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. *Clinical and experimental rheumatology*. Jan-Feb 1998;16(1):99-101.
7. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Seminars in arthritis and rheumatism*. Dec 1996;26(3):575-91. doi:10.1016/s0049-0172(96)80009-6
8. 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 and rheumatism*. Nov 2006;54(11):3573-82. doi:10.1002/art.22181
9. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, 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 and rheumatism*. Oct 1996;39(10):1703-10. doi:10.1002/art.1780391013
10. Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis research & therapy*. Nov 30 2014;16(6):486. doi:10.1186/s13075-014-0486-0
11. Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. Feb 1989;16(2):192-7.
12. Rypdal V, Glerup M, Songstad NT, et al. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: 18-Year Outcome in the Population-based Nordic Cohort Study. *Ophthalmology*. Apr 2021;128(4):598-608. doi:10.1016/j.ophtha.2020.08.024



13. Jiménez-Balderas FJ, García-Rubi D, Pérez-Hinojosa S, et al. Two-dimensional echo Doppler findings in juvenile and adult onset ankylosing spondylitis with long-term disease. *Angiology*. Aug 2001;52(8):543-8. doi:10.1177/000331970105200806
14. Jindal G, Bansal S, Gupta N, Singh SK, Gahukar S, Kumar A. Comparison of Ultrasonography and X-Rays for the Diagnosis of Synovitis and Bony Erosions in Small Joints of Hands in Early Rheumatoid Arthritis: a Prospective Study. *Maedica (Bucur)*. Mar 2021;16(1):22-28. doi:10.26574/maedica.2020.16.1.22
15. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis care & research*. Jun 2019;71(6):717-734. doi:10.1002/acr.23870
16. Youn-Soo H. Enthesitis-related Arthritis. *J Rheum Dis*. 2018;25(4):221-230. doi:10.4078/jrd.2018.25.4.221
17. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Sep 2002;46(9):2392-401. doi:10.1002/art.10444
18. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, et al. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis care & research*. 2020;72(4):507-516. doi:<https://doi.org/10.1002/acr.23853>