

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL UVEITEI ASOCIATE ARTRITEI IDIOPATICE JUVENILE

I. DATE GENERALE DESPRE BOALĂ ȘI INCIDENȚA

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) este cea mai frecventă afecțiune reumatologică la copil, cu o incidență de 8,2 (7,5-9)/100.000 la populația pediatrică cu vârste sub 16 ani. Prevalența anuală este de aproximativ 70.2 (16 – 140)/100 000. Uveita este cea mai frecventă și cea mai severă manifestare extra-articulară a AIJ, reprezentând 15-67% din totalul cauzelor de uveită la copil (1,2). Uveita cronică anterioară (UCA) apare la circa 10-20% din cazurile de AIJ, în timp ce uveita anterioară acută (UAA) sau recurentă se dezvoltă la 2-4% din cazurile de AIJ (3,4).

UVEITA : DIAGNOSTIC, CLASIFICARE, SIMPTOMATOLOGIE.

Diagnosticul de uveită se realizează pe baza elementelor de inflamație decelate la examinarea cu lampă cu fantă (biomicroscop). Acestea includ prezența celulelor în camera anterioară și efectul de “flare” rezultat din drenarea proteinelor în camera anterioară, prin deteriorarea barierei dintre sânge și umoarea apoasă. Criteriile *The Standardisation of Uveitis Nomenclature (SUN)*(2) permit: a. *Definirea localizării anatomice* a uveitei : uni- sau bilaterală; anterioară, intermediară, posterioară sau panuveită; b. *Precizarea formei evolutive* : acută, subacută, cronică sau recurentă; c. *Stadializarea inflamației* intra-oculare și monitorizarea evolutivă.

Clasificare pentru celulele din camera anterioară

Grad	Celule în câmp*
0	<1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

*Dimensiunea câmpului corespunde unei fante luminoase de 1mm/1 mm

Clasificare pentru efectul de “flare” în camera anterioară

Grad	Descriere
0	Absent
1+	Ușor
2+	Moderat (detalii clare iris și cristalin)
3+	Marcat (detalii iris și cristalin neclare)
4+	Intens (umoare apoasă fibrinoasă sau plastică)

Terminologie pentru gradul de activitate al uveitei

Termen	Definiție
Inactivă	Grad 0 al celularității†
Agravarea activității	Creșterea nivelului inflamației cu două trepte (ex. Celule în camera anterioară, opacifiere vitros) sau creșterea de la gradul 3+ la 4+

Ameliorarea activității	Scăderea nivelului inflamației cu două trepte (ex. celule în camera anterioară, opacifiere vitros) sau scăderea la gradul 0
Remisie	Boală inactivă ≥3 luni după încheierea tratamentului pentru afecțiunea oculară

†Se aplică inflamației din camera anterioară

La circa jumătate din pacienții cu uveită asociată AIJ, afectarea oculară apare anterior debutului articular sau în primele 3 luni după apariția artritei (5,6,7, 8), 90% dintre acești pacienți dezvoltând uveită în primii 4 ani după debutul artritei. Afectarea oculară este bilaterală la 70-80% din cazuri (5,9,10,11,12). Pacienții cu afectare unilaterală în primul an au șanse reduse de a dezvolta uveită bilaterală după acest interval.

În majoritatea cazurilor debutul este cu uveită anterioară, dar unele cazuri pot progresa spre panuveită. Uveita asociată AIJ este de obicei anterioară, cronică/recurentă și asimptomatică, întâlnită în special în AIJ oligoarticulară (persistentă sau extinsă). Unele cazuri prezintă uveită anterioară acută simptomatică, ce apare mai frecvent la băieți cu spondilartropatii (artrită asociată entezitei sau artrită psoriatică), în asociere cu HLA-B27 pozitiv (1). UAA diferă de UCA prin caracterul episodic, unilateral, cu debut brusc, caracterizat de durere oculară, congestie conjunctivală, fotofobie, cefalee și tulburări de vedere. Până la consultul oftalmologic, simptomele sunt de obicei atribuite unei infecții acute, unui corp străin sau unei afecțiuni alergologice (8). De regulă UAA nu necesită tratament sistemic.

Diagnosticul diferențial al uveitei asociate AIJ.

Uveita anterioară izolată fără semne de afectare articulară sau sistemică necesită evaluare pentru prezența unei eventuale afectări articulare sau musculare oculte, precum și monitorizare pentru posibila apariție ulterioară a unei afectări musculo-scheletale. În acest sens colaborarea cu reumatologul pediatru este esențială. Uveita asociată cu artrită necesită diagnostic diferențial cu o multitudine de afecțiuni (8):

- Artropatia asociată bolii inflamatorii intestinale.
- Infecții: sdr. Reiter (artrită reactivă, uretrită, conjunctivită), boala "ghearelor de pisică", infecții cu Herpes simplex sau Epstein-Barr, infecție cu HIV.
- Afecțiuni reumatologice: AIJ (oligoarticulară, poliarticulară, psoriatică, artrită asociată entezitei), mai rar lupus eritematos sistemic sau poliarterită nodoasă.
- Vasculite: Kawasaki, Behcet, purpura Schonlein-Henoch, granulomatoză cu poliangiită.
- Alte afecțiuni: nefrita tubulo-interstițială cu uveită, sarcoidoză, sindromul Blau, sindromul cronic infantil neurologic, cutanat și articular (CINCA).

Unele studii au stabilit că intervalul de la debutul AIJ și până la debutul uveitei asociate a fost în medie de 1,8 ani (4). Cu toate acestea, în 8-10% din cazuri uveita poate precede diagnosticul de AIJ, astfel încât inflamația oculară asimptomatică poate evolua nediagnosticată pentru perioade semnificative de timp, afecțiunea oculară putând fi descoperită la un control oftalmologic de rutină în stadiul complicațiilor ireversibile. Alte studii au sugerat o evoluție bifazică, cu un al doilea vârf de activitate la vârsta pubertară, sugerând necesitatea monitorizării active a pacienților cu uveită pe termen lung (13).

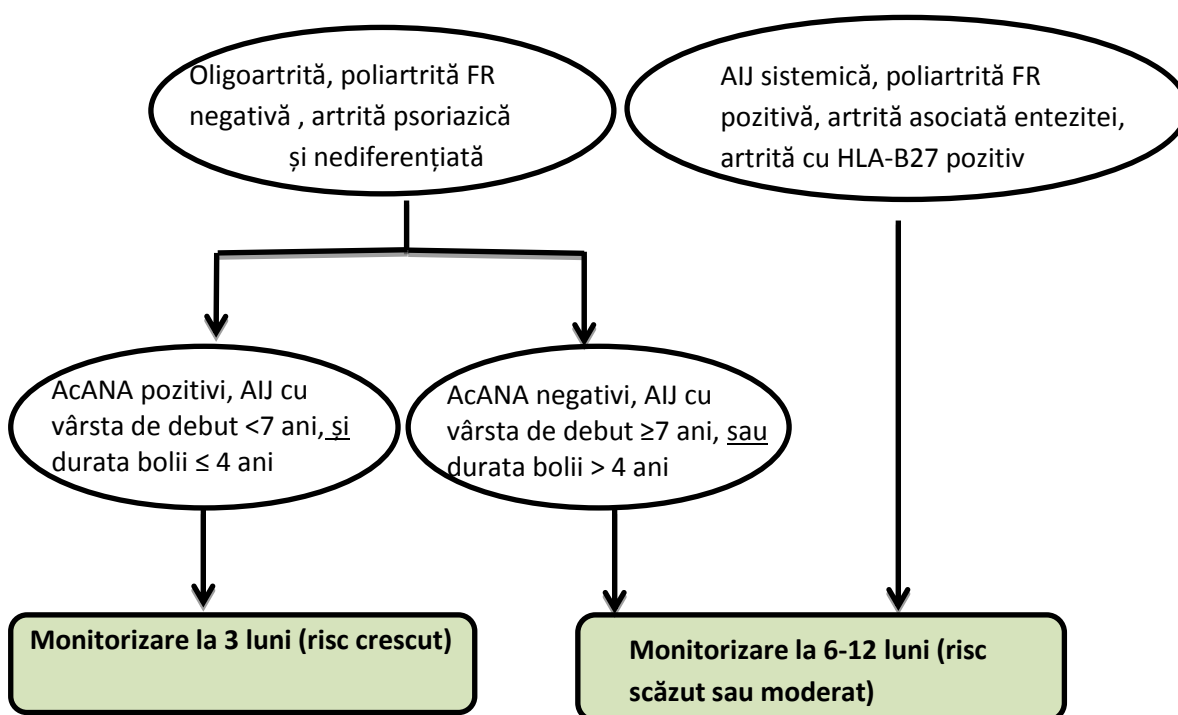
La acest moment nu se cunosc factorii care induc un debut acut sau insidios al celor două forme de uveită. Au fost identificați unii factori de risc pentru apariția uveitei asociate AIJ: sexul, tipul de AIJ, vârsta debutului, AAN pozitiv sau HLA-B27 pozitiv. Vârsta mică, sexul feminin, forma oligoarticulară și AAN pozitivi reprezintă factori de risc pentru UCA. În schimb, băieții cu HLA-B27 pozitiv și forma de artrită asociată cu entezită au risc crescut pentru UAA. (2,14,15,16,17).

II. SCREENING OFTALMOLOGIC (figura 1)

AIJ și risc crescut de apariție a uveitei asociate: oligoartrită, poliartrită FR negativă, artrită psoriatică sau artrită nediferențiată – la copii cu AAN pozitivi, vârstă la debut sub 7 ani, primii 4 ani de evoluție a artritei: se recomandă screening oftalmologic la fiecare 3 luni.(3)

AIJ și risc mediu sau scăzut de apariție a uveitei asociate: a. oligoartrită, poliartrită FR negativă, artrită psoriatică sau artrită nediferențiată – la copii cu AAN negativi, vârstă la debut peste 7 ani, după primii 4 ani de evoluție a artritei; b. AIJ sistemică, poliarticulară FR pozitivă, artrită asociată entezitei; c. orice formă de AIJ asociată cu genotip HLA-B27 pozitiv. La aceste categorii se recomandă screening oftalmologic la fiecare 6-12 luni, în funcție de combinația factorilor de risc (3).

Figura 1. Screening oftalmologic la pacienții cu AIJ -3



IV . TRATAMENTUL UVEITEI ASOCIATE AIJ

Definiții (3) :

Uveită controlată (inactivă): grad <1+ (sub 6-15 celule per câmp în camera anterioară) fără complicații noi secundare inflamației active (conform criteriilor SUN). Complicații secundare inflamației active (nou-apărute și care necesită tratament topic sau sistemic): sinechii periferice anterioare sau posterioare, membrane inflamatorii, edem macular cistoid. Semne suplimentare de inflamație activă: precipitate keratice recente, “flare” crescut, hipotonie. Complicații reprezentând leziuni cumulative: cataractă, glaucom/presiune intraoculară crescută, hipotonie, sechele ale precipitatelor keratice (pete hialinizate

sau precipitate keratice fantomă). Nu sunt modificări reversibile și nu reprezintă indicații de modificare a terapiei în absența inflamației active. **Pierderea controlului** : creșterea activității în camera anterioară la nivel ≥ 1 sau semne noi de inflamație/complicații ale inflamației.

Terapie sistemică: DMARDs non-biologice (Methotrexat, Leflunomid, Mycophenolat, Ciclosporină) și biologice (inhibitori TNF monoclonali - Adalimumab, Infliximab-, Etanercept, Abatacept, Tocilizumab).

Scopul principal al tratamentului uveitei asociate AIJ este de a reduce la minim pierderea de acuitate vizuală, respectiv de a avea 0 celule în camera anterioară bilateral (rareori posibil în practică). **Uveita activă asociată AIJ necesită tratament imediat.**

A. AIJ și uveită activă asociată (fig.2):

1. Corticosteroizii topici. Terapie este inițiată atunci când gradientul celulelor din camera anterioară este $> 0,5$, când există fibrină în camera anterioară și precipitate keratice cu edem cornean și scăderea acuității vizuale (2). Glucocorticoizii topici trebuie utilizați ca terapie de scurtă durată, maxim 3 luni (3). Prednisolon acetat 1% (penetrare superioară prin corneea) sau dexametazona fosfat 0,1% sunt tratamentul de primă linie pentru UCA și UAA. Dozele zilnice se stabilesc de către oftalmolog în funcție de gradul inflamației (1). Pot fi necesare doze inițiale de Prednisolon acetat 1% mai mari de 1-2 picături/ochi/zi dar riscul de complicații oculare (glaucom, cataractă) este crescut. Administrarea frecventă (la 1-2 ore) este folosită inițial cu scopul de a controla rapid inflamația iar reducerea dozelor se va face în momentul în care celularitatea camerei anterioare revine la normal. În caz de uveită activă introducerea glucocorticoizilor topici sau mărirea dozelor topice pe durată scurtă sunt de preferat introducerii corticoterapiei sistemice. Prednisolon acetat în doză de 1-2 picături/zi poate fi uneori folosit în monoterapie doar dacă nu există semne de complicații oculare (glaucom, cataractă) și dacă este posibilă urmărirea lunară de către oftalmolog (3). Administrarea injectabilă perioculară și intraoculară rămâne la latitudinea medicului oftalmolog.

2. Cicloplegicele (tropicamidă sau cyclopentolate 0.5–1 %) sunt administrate topic pentru a preveni formarea sinechiilor prin dilatarea pupilei (2).

3. AINS topice sau sistemice nu au efect demonstrat în monoterapie, dar pot fi folosite ca terapie adițională (1).

Imunosupresia sistemică este recomandată din momentul diagnosticului în uveita activă asociată AIJ dacă există factori de prognostic negativ: sinechii posterioare, keratopatie în bandă, glaucom, cataractă, scăderea AV, hipotonie, edem macular, opacifiere densă a corpului vitros (1). În absența uveitei active, cataracta, glaucomul, sinechiile, sau keratopatia în bandă nu necesită tratament antiinflamator (2). De asemenea, imunosupresia sistemică are indicație în cazurile care nu răspund la terapie topică sau la care uveita se reactivează pe parcursul scăderii dozelor topice de glucocorticoizi (1).

4. Methotrexatul (MTX) este medicația de primă intenție ca și imunosupresor sistemic. Doza uzuală este cea folosită în artrita din AIJ adică 15 mg/mp/săptămână, cu suplimentarea acidului folic. La startul terapiei cu MTX se pot obține rezultate mai bune prin administrarea subcutanată (3). Indicații : a. În cazurile care nu răspund după 12 săptămâni de terapie topică; b. La pacienții care pentru controlul uveitei asociate AIJ necesită mai mult de 2 picături glucocorticoizi topic pe zi; c. Dacă sub tratament cu corticosteroizi topici inflamația progresează sau apar complicații oculare. Alte DMARDs (leflunomid, mycophenolate mofetil, tacrolimus, azathioprină, ciclosporină) sunt utilizate ca alternative, la pacienții

care nu au tolerat terapia cu MTX sau în cazuri rezistente la MTX asociat cu terapie biologică. Micofenolatul de mofetil (MMF) reprezintă o potențială alternativă la terapia biologică în cazul prezenței uveitei active, fără artrită activă (2).

5. Glucocorticoizii sistemici.

Corticoterapia sistemică este folosită cu precauție la copil și pe termen scurt datorită multiplelor efecte adverse ale cortizonului în terapia de durată (în special suprimarea creșterii și osteopenie). Glucocorticoizii sistemici sunt totuși utili în controlul rapid al inflamației intraoculare (forme severe de uveită sau edem macular). Se poate folosi Prednison 1-2 mg/kg/zi sau puls-terapie cu metil-prednisolon 20-30 mg/kg/zi timp de 1-3 zile. Controlul inflamației oculare se poate obține după 10-20 zile, din acel moment doza de cortizon sistemic urmând a fi scăzută. Reaparitia semnelor de inflamație oculară pe durata sevrajului cortizonic impune asocierea altor medicamente imunosupresive, atitudine preferabilă reluării corticoterapiei în doze mari (2).

6. Terapia biologică

Terapia biologică este indicată în situația în care terapia cu MTX sau alt DMARDs este inefficientă (nu se obține celularitate 0 în camera anterioară după 3 luni de tratament) sau rău tolerată (în acest din urmă caz se acceptă tratamentul biologic în monoterapie). Unii experți sunt de părere că în uveita cronică activă severă (cu prezența complicațiilor structurale secundare uveitei sau terapiei topice steroidiene) precum și în complicațiile care amenință cu pierderea ireversibilă a acuității vizuale este necesară din start inițierea simultană a terapiei combinate MTX + terapie biologică (18).

De elecție sunt preparatele anti-TNF (adalimumab, infliximab, golimumab). Dintre acestea majoritatea studiilor indică adalimumab ca și terapie de primă intenție în uveita asociată AIJ (1,19-31). Beneficiul clinic al etanerceptului versus preparatele anti-TNF în uveita asociată AIJ nu a fost dovedit de studii. Terapia cu etanercept a fost grevată de o rată mare a recăderilor și de risc crescut de apariție a flare-ului. Pentru aceste motive grupurile de experți nu recomandă etanerceptul ca și terapie biologică în uveita asociată AIJ (1,3).

În situația ineficienței terapiei biologice (constatată după un interval minim recomandat de 3 luni) experții recomandă dozarea nivelelor serice ale medicației și depistarea anticorpilor anti-medicație. Dacă pacientul nu are astfel de anticorpi dar prezintă nivele serice scăzute ale medicamentului, unele studii recomandă creșterea dozelor peste cele standard (de exemplu Infliximab 20 mg/kg) sau reducerea intervalului între doze (de exemplu Adalimumab săptămânal) (1,3). În cazul în care nici în această situație nu se obține răspuns terapeutic se recomandă switch-ul cu un al doilea anti-TNF. În cazul în care nici al doilea anti-TNF nu oferă răspuns, se poate opta pentru un preparat biologic cu alt mecanism de acțiune (tocilizumab, rituximab sau abatacept -1,3).

În conformitate cu protocolul terapeutic L039M al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate a bolii și a necesității instituirii/ modificării tratamentului biologic de către un medic pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Tîrgu Mureș, Constanța) sau de către medicii pediatri (cadre didactice universitare) nominalizați din următoarele spitale universitare: Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-

Rusescu” București, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca, Spitalul clinic județean de urgență Craiova, Spitalul clinic de urgență pentru copii “Sfânta Maria” Iași, Spitalul clinic județean de urgență Târgu Mureș, Spitalul clinic de urgență pentru copii “Louis Țurcanu” Timișoara.

B. Pacienții cu AIJ și UAC care necesită perioade lungi (minim 3 luni) 1–2 pic/zi de prednisolon acetat 1% (sau echivalent) pentru controlul uveitei asociate AIJ (3) – figura 2:

Dacă pacienții beneficiază până la acel moment doar de tratament topic, se va iniția terapia sistemică (MTX) pentru a permite renunțarea la corticoterapia topică (dozele mari și curele prelungite de cortizon intraocular prezintă risc crescut de glaucom și cataractă).

Dacă pacienții sunt deja sub terapie sistemică, se recomandă schimbarea terapiei imunosupresoare sistemice sau escaladarea dozelor preparatului deja administrat.

C. Pacienți care dezvoltă pusee de activitate a UCA sub terapie sistemică stabilă:

În cazul unei reactivări de scurtă durată a unei uveite controlate nu este recomandată în primă fază escaladarea dozelor sau switchul de terapie sistemică. În această situație se pot adăuga sau crește dozele de corticosteroizi topici, pe perioade scurte. Episoadele de AAU sunt de obicei de scurtă durată și pot fi bine controlate cu corticoizi topici, păstrând terapia imunosupresoare anterioară. În cazul în care reactivările sunt frecvente sau există dependență de corticoterapia topică se poate lua în discuție oportunitatea schimbării preparatului biologic (3).

D. Recomandări de reducere a dozelor:

La momentul actual nu există o definiție unanim acceptată a bolii inactive valabilă pentru uveita asociată AIJ. Scopul principal al tratamentului este dispariția celulelor în camera anterioară. Cu toate acestea, prezența edemului macular, a hipotoniei oculare sau rubeosis iridis poate necesita tratament anti-inflamator chiar în absența celulelor din camera anterioară (1).

Durata de menținere a terapiei sistemice (DMARDs/terapie biologică) nu a fost stabilită. Majoritatea consensurilor indică minim 2 ani de uveită inactivă (care să nu necesite nici corticoterapie topică) și artrită inactivă înainte de renunțarea la terapia sistemică (2,3).

La pacienții cu AIJ și UCA controlată cu terapie sistemică dar dependentă de steroizi topici, reducerea dozelor de steroizi topici (risc crescut de complicații locale) este prioritară în fața reducerii terapiei sistemice (risc mai mare de recidivă) (3).

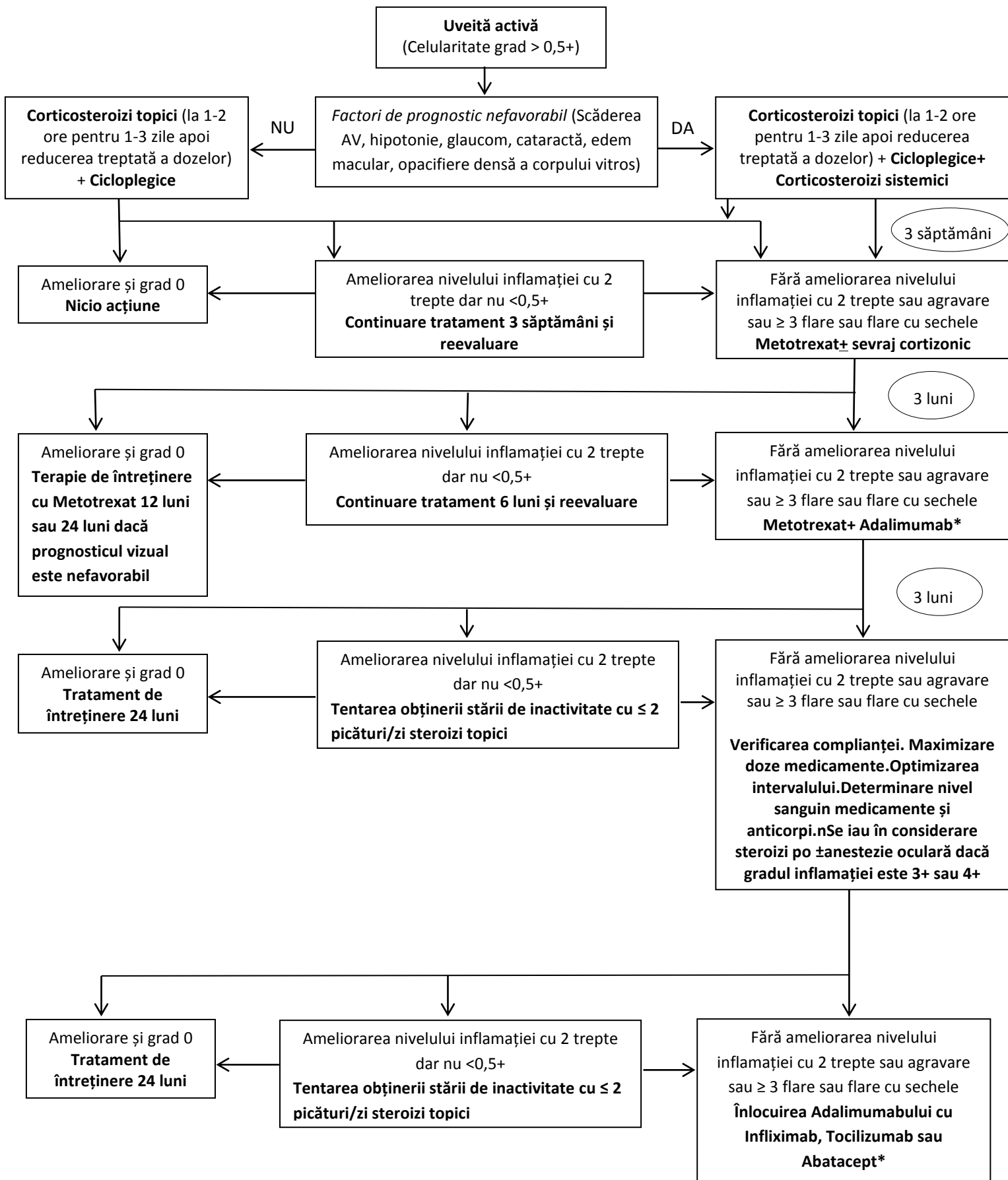


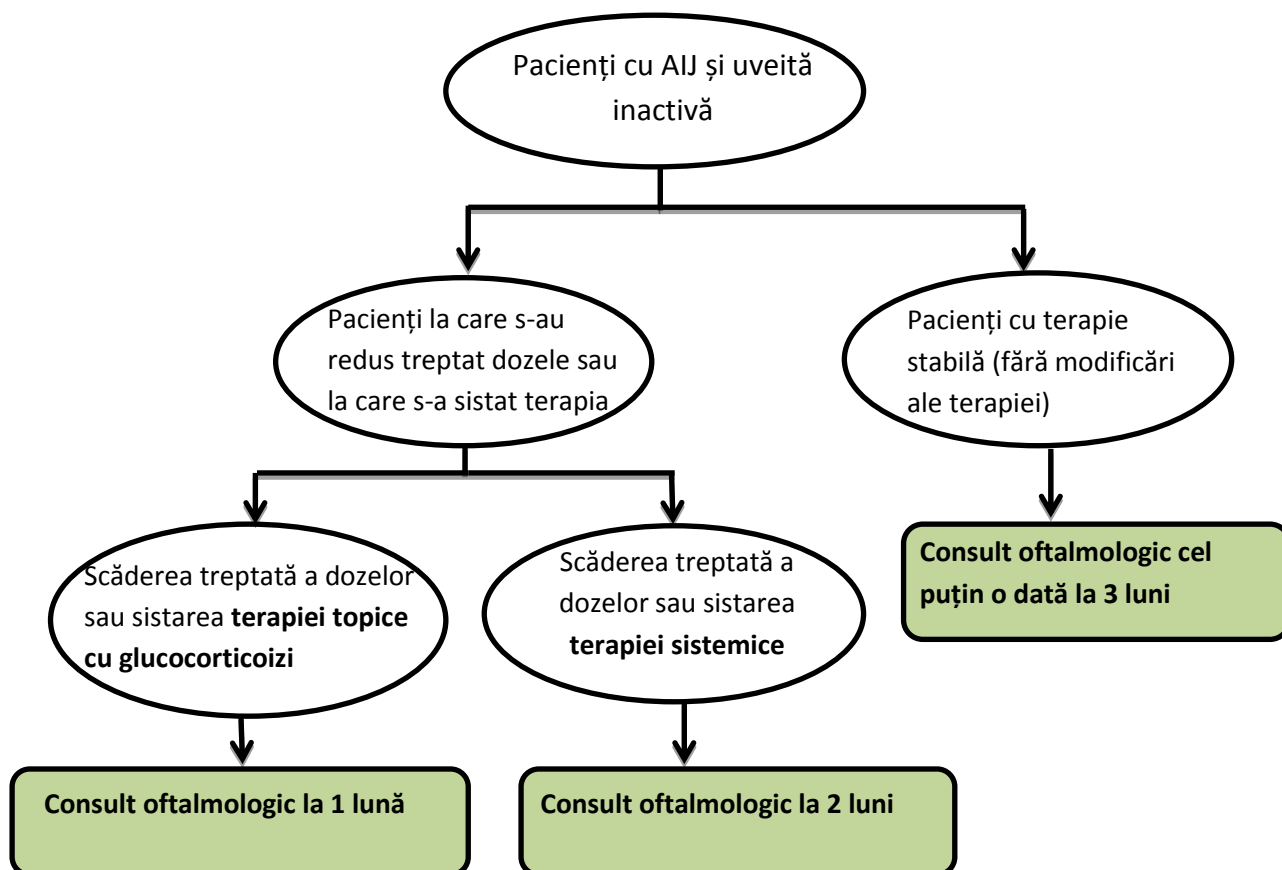
Figura 2. Algoritm de tratament pentru uveita cronică anterioară asociată AIJ(2).

Notă. La toate gradele scopul este minimizarea steroizilor topici la ≤ 2 picături/zi în același timp menținând celularitate camera anterioară ≤ 0.5+.

V. MĂSURAREA ACTIVITĂȚII BOLII SI MONITORIZARE OFTALMOLOGICĂ (figura 3)

Pentru o monitorizare corectă a evoluției uveitei asociate AIJ este esențială colaborarea strânsă între oftalmolog și pediaterul reumatolog care vor decide de comun acord dacă evoluția este favorabilă sau dacă este necesară escaladarea terapiei. Pacienții cu AIJ și uveită controlată la care se scade sau se oprește corticoterapia topică sau terapia sistemică prezintă risc major de recidivă chiar după perioade lungi de remisie. Monitorizarea oftalmologică se va efectua la cel puțin 2 luni, timp de minim 1 an de la oprirea terapiei (ulterior intervalele se spațiază). Nu există recomandări ferme în cazul pacienților cu uveită anterioară cronică necontrolată (3).

Fig. 3 Monitorizare oftalmologică



V .EVOLUȚIA UVEITEI ASOCIATE AIJ. COMPLICAȚII. PROGNOSTIC.

Activitatea uveitei poate fi independentă de cea a artritei asociate (32) , uveita putând debuta chiar și în faza de remisie articulară. Evoluția pe termen lung a UCA este variabilă, (durată de la câteva luni la peste 10 ani), în unele cazuri boala persistând și la vârsta adultă. În lumina noilor terapii evoluția poate fi scurtată semnificativ dacă uveita inițială este tratată agresiv, cât mai aproape de momentul debutului (8). UCA necontrolată poate conduce în 25-50% din cazuri la complicații severe (sinechii, cataractă, glaucom) și în 10-20% din cazuri la cecitate (3). Datorită prezenței simptomatologiei, UAA este de obicei tratată prompt, de aceea sechelele pe termen lung sunt rare iar prognosticul acestei forme este bun.

Complicațiile soldate cu tulburări cronice de vedere (uneori ireversibile) pot fi secundare atât evoluției bolii necontrolate (adesea constatate chiar în momentul stabilirii diagnosticului) cât și secundare

tratamentului (ex. corticoterapie topică pe durată lungă). Complicațiile structurale includ: cataractă, glaucom, keratopatie în bandă, membrane epiretiniene, edem macular, ambliopie, hipotonie, sechele ale precipitatelor keratice (2).

Factori de prognostic negativ al uveitei asociate AIJ. Au fost sugerați mai mulți factori de risc pentru evoluția severă a uveitei, grevată de apariția complicațiilor: sexul masculin, vârsta mică la debutul uveitei, debut al uveitei anterior sau la scurt timp după debutul artritei, prezența sinechiilor în momentul diagnosticului, inflamație oculară cronică slab responsivă la tratamentul cu DMARDs (2,33,34).

La copiii și adolescenții cu AIJ este foarte importantă educația privind semnele și simptomele (dureri oculare, hiperemie, fotofobie) ce pot apărea în caz de uveită. Scopul este evitarea întârzierilor în inițierea tratamentului ceea ce permite scăderea importantă a riscului de complicații ireversibile (3). Efectele pe termen lung ale uveitei asociate AIJ pot avea impact semnificativ asupra calității vieții la acești pacienți (35).

ABREVIERI

AC = camera anterioară, AIJ = artrită idiopatică juvenilă, FR = factor reumatoid, ANA = anticorpi anti-nucleari, AV = acuitate vizuală, DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs, MTX = Metotrexat, TNF = tumor necrosis factor, UCA = uveită cronică anterioară, UAA = uveită acută anterioară.

BIBLIOGRAFIE

1. Tamas Constantin, Ivan Foeldvari, Jordi Anton, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1107–1117. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213131.
2. Sarah L. N. Clarke, Ethan S. Sen and Athimalaipet V. Ramanan. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatric Rheumatology* (2016)14:27, doi 10.1186/s12969-016-0088-2.
3. Sheila T. Angeles-Han, Sarah Ringold, Timothy Beukelman, Daniel Lovell, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Arthritis Care & Research*, Vol. 0, No. 0, Month 2019, pp 1–14, DOI 10.1002/acr.23871.
4. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS*. 2008;12(6):539–45.
5. J.T. Cassidy, D.B. Sullivan, R.E. Petty. Clinical patterns of chronic iridocyclitis in children with juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*. 20 (Suppl.) (1977) 224–227.
6. A. Heiligenhaus, M. Niewerth, G. Ganser, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany suggested modification of current screening guidelines, *Rheumatology* 46 (2007) 1015–1019.
7. E.H. Giannini, C.N. Malagon, C. van Kerkhove, et al. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol*. 18 (1991) 1394–1397.
8. Ross E. Petty, Ronald M. Laxer, Carol B. Lindsley, Lucy R. Wedderburn. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, ed. 7, ed. Elsevier (2016): 274-284.
9. K. Kotaniemi, H. Kautiainen, A. Karma, et al. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. A prospective study. *Ophthalmology*, 108 (2001): 2071–2075.

10. G.N. Holland, C.S. Denove, F. Yu. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications, *Am. J. Ophthalmol.* 47 (2009) 667–678.
11. J.A. Smith, F. Mackensen, H.N. Sen, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis, *Ophthalmology* 116 (2009) 1544–1551.
12. M.R. Dana, J. Merayo-Loves, D.A. Schaumberg, et al., Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis, *Ophthalmology* 104 (1997) 236–244.
13. Hoeve M, Kalinina Ayuso V, Schalijs-Delfos NE, Los LI, Rothova A, de Boer JH. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(6):852–6.
14. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 244(3):281–90.
15. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(3):180–91.
16. Moradi A, Amin RM, Thorne JE. The role of gender in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmol.* 2014; 2014:461078.
17. Qian Y, Acharya NR. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21(6):468–72.
18. Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, Lerman MA, Abramson L, Cooper AM, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for juvenile idiopathic arthritis– associated and idiopathic chronic anterior uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:482–91.
19. Kotaniemi K, Säilä H, Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:1425–9.
20. García-de-Vicuña C, Díaz-Llopis M, Salom D, et al. Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm* 2013; 2013:1–6.
21. Magli A, Forte R, Navarro p, et al. Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251:1601–6.
22. Zholobova E, Galstian L, Nikolaeva M. et al. Effectiveness of adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis. *Pediatric Rheumatology* 2014; 12(Suppl 1):05.
23. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Prevention of flare recurrences in childhood refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res* 2011; 63:612–8.
24. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-tNF- α therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr. Rheumatol .Online J* 2013; 11:16.
25. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian registry. *J Rheumatol* 2013; 40:74–9.
26. William M, Faez S, Papaliadis Gn, et al. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012; 2:231–3.
27. Trachana M, Pratsidou-Gertsis P., Pardalos G, et al. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2011; 40:101–7.
28. Díaz-Llopis M, Salom d, Garcia-de-Vicuña C, et al. treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 2012; 119:1575–81.
29. Lerman MA, Burnham JM, Chang PY, et al. Response of pediatric uveitis to tumor necrosis factor- α inhibitors. *J Rheumatol* 2013; 40:1394–403.
30. Heiligenhaus A, Foeldvari I, Edelsten C, Smith JR, Saurenmann RK, Bodaghi B, et al. Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood. *Arthritis Care Res.* 2012;64(9):1365–72.
31. A. Heiligenhaus, H. Michels, C. Schumacher et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis *Rheumatol Int* (2012) 32:1121–1133 DOI 10.1007/s00296-011-2126-1.

32. A.M. Rosenberg, K.G. Oen. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis, *Arthritis Rheum.* 29 (1986) 797–800.
33. V. Kalinina Ayuso, H.A. Ten Cate, P. van der Does, et al. Male gender and poor visual outcome in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, *Am. J. Ophthalmol.* 149 (2010) 994–999.
34. E.C. Chalom, D.P. Goldsmith, M.A. Koehler, et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol.* 24 (1997) 2031–2034.
35. S.T. Angeles-Han, K.W. Griffin, T.J.A. Lehman, et al. The importance of visual function in the quality of life of children with uveitis, *J. AAPOS* 14 (2010) 163–168.