

UVEITIS KOD JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

NENAD VUKOJEVIĆ¹, TOMISLAV JUKIĆ¹, MARIJA JELUŠIĆ²,
SANJA PERIĆ¹, MARIJAN FRKOVIĆ²

Cilj: Ukazati na značaj i posljedice prednjeg uveitisa koji se javlja kod djece oboljele od juvenilnog idiopatskog artritisa.

Metode: Pregledni rad napisan analizom recentne literature o prednjem uveitisu u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa.

Rezultati: Uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa je asimptomatska, podmulka, kronična i progresivna bolest koja na vrijeme neprepoznata i neadekvatno liječena gotovo redovito ostavlja trajne posljedice na strukturi oka djeteta, rezultirajući trajnim oštećenjem vidne funkcije. Intenzitet upale, kronicitet, sklonost komplikacijama, posljedični razvoj ambliopije i stupanj oštećenja vidne funkcije imaju veće posljedice kod djece nego kod odraslih.

Zaključak: Posljedice uveitisa kod djece oboljele od juvenilnog idiopatskog artritisa izazivaju tjelesno oštećenje djeteta, onemogućavaju normalni razvoj i sazrijevanje djeteta te izazivaju i veliki ekonomski trošak za zajednicu.

Deskriptori: UVEITIS, JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS

UVOD

Uveitis je zajedničko ime za skupinu upalnih bolesti koje su lokalizirane u srednjoj očnoj ovojnici, a javljaju se kao odgovor na različite stimuluse (1). Primarno su lokalizirane u uvealnom traktu ali s

čestim zahvaćanjem i drugih dijelova oka kao što su mrežnica, staklovina, prednja očna sobica, a ponekad zahvaća i bjeloočnicu te optički disk. Uveitisi se mogu javiti kao izolirana očna bolest ili mogu biti dio kliničke slike širokog spektra sustavnih poremećaja u čijim se temeljima nalaze infektivni, genetski, imunosni pa i čimbenici okoliša. Intraokularna inflamacija je vrlo važan uzrok stečene sljepoće i ozbiljnog oštećenja vida u Svijetu. Osobito je važan zbog činjenice da uglavnom zahvaća radno sposobnu populaciju i osim zdravstvenih, ima i velike posljedice na socioekonomskom području. Različite studije pokazuju da je uveitis uzrok za 3-7% ste-

¹Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

²Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Nenad Vukojević, izv. prof. dr. sc.

Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

E-mail: nvukojev@gmail.com

čene sljepoće, a kako su posljedice uveitisa koje izazivaju sljepoću epidemiološki često svrstane u druge skupine uzroka (mrena, glaukom, poremećaji makule...), procjenjuje se da su uveitis i njegove posljedice uzrok za 10-15% sljepoće u Zapadnom svijetu (2, 3). Zbog velike geografske i etničke varijabilnosti infektivnih bolesti, genetski determiniranih a i imunskih poremećaja, pojavnost bolesti različita je u različitim populacijama. Godišnja incidenca varira od 17-53 oboljelih na 100.000 osoba, ovisno o ispitivanoj populaciji. U literaturi se isto tako mogu naći različiti podaci za prevalencu koja varira od 28 pa do čak 620 oboljelih na 100.000 osoba. Nešto manje od 10% svih oboljelih su djeca i incidenca u dječjoj dobi je oko 4,3-6,9 oboljelih na 100.000 djece. Prevalencija uveitisa u dječjoj dobi je oko 30 oboljelih na 100.000 djece (4-9).

U osnovi uveitisa je imunski odgovor oka na različite antigene. Antigeni mogu biti vanjski (infektivni i neinfektivni), te unutarnji (vlastiti antigeni, izmiješani vlastiti antigeni, tumorski antigeni, degenerativno tkivo i dr.). U oku postoji prirodna imunski privilegija, kompleksan, uravnotežen i dinamičan proces čiji je zadatak zaštita visokodiferenciranog intraokularnog tkiva od inflamacijske destrukcije i koja održava inaktivnom i prirodenu i stečenu imunost. Uveitis se javlja kada postojeća zaštita bude kompromitirana i poremećena ravnoteža između imunosupresivnih i proinflatornih čimbenika, bilo da je uzrok infektivne prirode ili prekid tolerancije na vlastite antigene. Za razliku od infektivnih uveitisa gdje uglavnom mikrobiološki uzročnik izravnom destrukcijom ili pojačanom inflamacijskim odgovorom uvećuje oštećuje intraokularno tkivo kod neinfektivnih uveitisa patogenetski mehanizam još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Eksperimentalni autoimuni uveoretinitis (EAU) izazvan na životinjskim modelima pomogao je u razumijevanju autoimune intraokularne inflamacije. Ključnu ulogu u

patogenezi ovog eksperimentalnog uveitisa izazvanog retinalnim antigenima imaju CD4+ T limfociti i makrofagi. Nekoliko radova je pokazalo da za kliničku ekspresiju uveitisa i oštećenje tkiva u uveitisu veliku odgovornost imaju makrofagi aktivirani posredovanjem s TNF α i IFN γ (10). Istraživanja u eksperimentalnom uveitisu a i u kliničkim istraživanjima su potvrdila važnu ulogu proinflatornih citokina kao što su TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-23 IFN- γ u patofiziologiji uveitisa (11-15). Razumijevanje specifičnih patofizioloških mehanizama u uveitisu, pa i u posebnim oblicima bolesti, otvorilo je mogućnost formiranja jasnih ciljeva za sintezu i primjenu novih lijekova u liječenju uveitisa. Detektirane su ključne molekule kao što su IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-23, TNF- α i određeni stanični markeri za čiju su blokadu aktivnosti sintetizirani specifični lijekovi. Zbog devastirajućeg učinka na strukturu oka, uveitis posljedično izaziva gubitak vidne funkcije i preko 20% oboljelih izgubi vid na jednom ili oba oka (16). Neinfektivni uveitisi puno su češći od infektivnih, mogu se javiti kao izolirana očna bolest a mogu biti dio kliničke slike sustavne bolesti.

Iako je uveitis u dječjoj dobi po terminologiji i klasifikaciji sličan uveitisu odraslih, kod djece bolest ima brojne posebnosti. U dječjoj dobi bolest je često asimptomatska, bez vidljivih vanjskih znakova i podmukla, što ima posljedicu u kasnoj dijagnozi. S druge strane, mala djeca, ako nešto i primjećuju, nemaju još sposobnosti i mogućnosti da izraze svoje simptome. Prva pojava uveitisa u dječjoj dobi ostaje nezamijećena u preko 80% oboljelih, a zahvaća oba oka kod 75% oboljelih. Kao posljedica kasne dijagnoze, osobito u prve 2-3 godine života kada je razvoj vida vrlo osjetljiv, razvije se slabovidnost (ambliopija) koja kasnije unatoč adekvatnom liječenju uveitisa ostaje trajan problem. Stoga je uveitis u dječjoj dobi osobito neugodan jer intenzitet upale, kronicitet, sklonost

komplikacijama i stupanj oštećenja vidne funkcije imaju veće posljedice kod djece nego kod odraslih. Nadalje, u dječjoj dobi se uveitis javlja uz određene sistemske bolesti koje su specifične samo za dječju dob. U prvom redu je to juvenilni idiopatski artritis (JIA), ali i drugi poremećaji kao tubulointersticijski nefritis i uveitis sindrom (TINU), obiteljska juvenilna granulopatoza (Blau sindrom) ili kronični infantilni neurološki, kožni i zglobni sindrom (CINCA/NOMID sindrom) (17-19). Uveitis kod djece i adolescenata često je i nepoznate etiologije, a može se, kao u odrasloj dobi, javiti i u brojnim drugim sistemskim bolestima kao što su spondiloartropatije, Behçetova bolest, sarkoidoza, SLE i dr. Kao i kod odraslih, kod uveitisa u dječjoj i adolescentnoj dobi postoje geografske i etničke varijacije u etiologiji i lokalizaciji uveitisa. Dok je u Turskoj i zemljama bliskog istoka niža pojavnost uveitisa u sklopu JIA a značajnija pojavnost u sklopu Behçetove bolesti, u europskim zemljama i USA velika je zastupljenost JIA i idiopatskog uveitisa. U svim studijama, s obzirom na lokalizaciju upale, prednji uveitis dominira kao oblik uveitisa, a npr. u Finskoj je zastupljen s čak 90% od svih oblika uveitisa (20-22).

PREDNJI UVEITIS U JUVENILNOM IDIOPATSKOM ARTRITISU

Najčešća neinfekcijska sustavna bolest u dječjoj dobi kod koje je uveitis dio kliničke slike je juvenilni idiopatski artritis (JIA) (8, 17). Zastupljenost uveitisa vezanog za JIA kod većine autora je oko 10-20% dok kod nekih autora doseže čak i do 40% (23, 24). Navedene raznolikosti se pripisuju na, u prošlosti, neusklađenoj definiciji i klasifikaciji kroničnog artritisa kod djece, neusklađenoj klasifikaciji uveitisa, različito definiranih populacija te geografskim specifičnostima. Uveitis se najčešće pojavi u dobi između 4. i 6. godine života. Kod polovice bolesnika unutar 6 mjeseci od pojave artritisa a kod 75% unutar prve godine od pojave artritisa (17).

Rizični čimbenici za pojavu uveitisa u JIA su ženski spol, mlađa dob pojave artritisa, oligoartikularni oblik JIA, anti-nuklearna protutijela (ANA) pozitivitet i negativan reuma faktor. Od ukupnog broja oboljelih, skoro 70-80% su ženska djeca. Kod djece oboljele od uveitisa u JIA, 70-80% ima pozitivna ANA, a kod oboljelih od JIA bez uveitisa 30-40%. Međutim razina titra ANA ne korelira s težinom uveitisa (24). Pojavnost kroničnog prednjeg uveitisa usko je vezana za podtip JIA i javlja se češće kod tri podtipa. Uz oligoartritis uveitis se javlja kod većine autora 10-40%, a kod vrlo male djece i preko 50%, uz RF negativni poliartritis kod oko 15% i uz psorijatični artritis kod oko 10% oboljelih, dok se kod RF pozitivnog poliartritisa javlja manje od 1%. Kod entezitisa uz artritis (ERA) karakteristična je akutna forma uveitisa. Rizik od pojave uveitisa se smanjuje s odrastanjem djece a najveći je kod djece kod kojih je JIA dijagnosticiran prije navršene druge godine života. Većina djece oboli od uveitisa 18-24 mjeseca nakon pojave artritisa, a otprilike 90% onih koji dobiju uveitis obole unutar 7 godina od prve pojave artritisa i taj rizik nikada ne nestane mada je kasnije bitno smanjen. Nešto manje od 10% djece dobije uveitis prije pojave upale zglobova. Ženska djeca češće oboljevaju od muške u omjeru 3-4:1 (17, 25, 26). Uveitis kod JIA je donekle i genetski determiniran. Nekoliko studija su pokazale povezanost kroničnog prednjeg uveitisa i JIA kod djece koja imaju pozitivan HLA II klase DRB1* 11 i 13 antigen (dio antigena HLA DR5) te ta djeca moraju biti posebno praćena. Djeca koja imaju pozitivan HLA B 27 antigen razviju prednji uveitis s značajkama akutne bolesti koja se bitno klinički a i prognostički razlikuje od uobičajenog oblika prednjeg uveitisa u sklopu JIA (17).

Kronični prednji uveitis kod JIA je obično obostrana bolest (oko 70%), asimptomatska u početku i javlja se podmuklo, oko je bijelo bez crvenila, tipičnog simpto-

ma prednjih uveitisa. Nije rijetko da djecu prvi put vidimo s već izraženim komplikacijama uveitisa u obliku stražnjih priraslica ili mrežnice. U kasnijoj fazi bolesti otprilike četvrtina djece ima simptome prednjeg uveitisa. Proteinska eksudacija ("flare") u prednjoj očnoj sobici je glavna komponenta kronične inflamacije. Precipitati na rožnici su sitni i smješteni su u donjoj polovici rožnice. Stanice u prednjoj staklovine rjeđe se vide, ali se masivna upalna eksudacija u prednjem dijelu staklovine, cistoidni makularni edem i upala u stražnjem dijelu oka mogu javiti kod težih oblika uveitisa.

S obzirom na podmluku pojavu i asimptomatske karakteristike bolesti, dobra edukacija roditelja i periodični oftalmološki pregledi neophodni su za pravovremenu detekciju bolesti i prevenciju oštećenja vidne funkcije kod oboljele djece. Svaki roditelj treba biti educiran da pojava slabijeg vida, nenormalne zjenice, zamućenja rožnice, crvenila oka, razrokošti te svjetloplahosti, učestalog treptanja i trljanja oka djeteta može biti znak pojave bolesti i potrebe hitnog oftalmološkog pregleda. Pregled biomikroskopijom procijepnom svjetiljkom u tamnoj prostoriji provodi se u svrhu što ranije detekcije uveitisa. S obzirom na oblik JIA, genske markere, nazočnost ANA, spol i dob djeteta pri pojavi artritisa, ustanovljeni su jasni kriteriji za izdvajanje visokorizične djece i učestalost oftalmoloških pregleda u svrhu pravovremenog otkrivanja oče bolesti. Najrizičnije skupine oboljele djece pregledavaju se po ustaljenim pravilima koja se neznatno razlikuju kod različitih stručnih skupina.

Novo otkriveni bolesnik s JIA mora biti oftalmološki pregledan unutar 6 tjedana, a ako se uoče znakovi bolesti (npr. stražnje priraslice ili mrežnica) unutar 1 tjedan. Dvomjesečni pregledi rade se do 6 mjeseci od prve pojave JIA a kasnije svaka 3-4 mjeseca. Duljina praćenja ovisi o tipu JIA i dobi djeteta pri prvoj pojavi JIA.

- Oligoartikularni JIA, psorijatični artritisi i ERA bez obzira na nalaz ANA koji se jave prije 11. godine:

dob pojave JIA	praćenje
<3 godine	8 godina
3-4 godine	6 godina
5-8 godina	3 godine
9-10 godina	1 godine

- Poliartikularni oblik, ANA+, pojava JIA prije 10. godine

dob pojave JIA	praćenje
<6 godina	5 godina
6-9 godina	2 godine

- Poliartikularni oblik, ANA -, pojava JIA prije 7. godine

Svu djecu treba pratiti 5 godina.

- Djeca s prvom pojavom bolesti nakon 11. godine života

Svu djecu treba pratiti 1 godinu.

Djeca sa sustavnim oblikom bolesti te djeca s RF pozitivnim poliartritisom imaju vrlo mali rizik od uveitisa, ali inicijalni oftalmološki pregled iz nekoliko razloga bi trebao biti napravljen. Kada djeca prođu dob i potrebu za stalnim praćenjem onda je potrebno naglasiti roditeljima i djeci da provode redovita samotestiranja vida i da su sposobni da otkriju i minimalne promjene koje mogu biti znak pojave uveitisa. Kod prekida dugotrajnije sustavne terapije imunosupresivima, koja je možda suprimirala eventualnu pojavu uveitisa, sva djeca trebaju 6-0 mjesечно praćenje svaka 2 mjeseca (27).

Komplikacije dječjeg uveitisa su slične kao kod odraslih osoba, ali zbog kasnog otkrivanja bolesti i osjetljivosti vidne

funkcije u razvoju imaju tendenciju većeg gubitka vidne oštine. Iako se u posljednje vrijeme prognoza očiju s uveitisom kod JIA bitno poboljšala i dalje postoji ozbiljna prijetnja vidnoj funkciji. Tipične komplikacije su trakasta keratopatija (i do 70% oboljelih), komplicirana mrena (10-80%), sekundarni glaukom (od 8-38%), stražnje priraslice (preko 70%), nešto rjeđe cistoidni edem makule, zamućenja staklovine, a nerijetko hipotonija pa i ftiza očne jabučice (28-31). Komplikacije uveitisa izazivaju teže oštećenje vidne funkcije kod 25-33% oboljele djece. A ponekad i u većoj mjeri, tako de Boer od 127 bolesnika nalazi navedene teže komplikacije uveitisa kod 112 oboljelih (32, 33).

Budući da su uveitisi kronične progresivne bolesti koje zahtijevaju dugotrajnu terapiju za kontrolu inflamacije, u praksi se se desetljećima javlja problem jedinstvenog koncenzusa o njihovom liječenju. U liječenju neinfekcijskih uveitisa i odraslih i djece koristi se lokalna i sistemska terapija. Lokalna terapija uglavnom je predstavljena topičkom primjenom kortikosteroidnih pripravaka u obliku kapljica i masti i ta je terapija efikasna kod prednjih uveitisa. Periokularna (regionalna) primjena kortikosteroida u obliku subkonjunktivalnih, subtenonskih ili retrobulbarnih injekcija kod intermedijarnih i stražnjih uveitisa je značajna terapijska opcija, ali je kod djece teže primjenjiva. U posljednjem desetljeću razvila se intravitrealna aplikacija kortikosteroida te se nude kao alternativna opcija sistemske primjene uz veliku koncentraciju lijeka unutar oka bez sistemskih nuspojava (34). Međutim i topička i regionalna primjena kortikosteroida ima ozbiljne nuspojave kao što su kortikosteroidna katarakta i glaukom. Sistemske kortikosteroidi u akutnom neinfekcijskom uveitisu, kao i kod brojnih neinfekcijskih upalnih bolesti, pokazuje izvanredan učinak. Najčešće se koristi u farmakološkim dozama, peroralno, 1-2 mg prednisona po kg tjelesne mase, dok se rjeđe, u posebnim indikacijama ko-

riste intravenski u pulsnim dozama kratkog trajanja, do 10 mg prednisona po 1kg tjelesne mase odraslih a i do 30 mg/kg tjelesne mase kod djece i adolescenata (35). Zbog brojnih nuspojava (kušingoidnost, smetnje rasta kod djece, šećerna bolest, hipertenzija, psihičke smetnje, osteoporozna, katarakta, glaukom...) koje nastaju zbog dugotrajne primjene, sistemske kortikosteroidi nisu pogodni za liječenje u dugotrajnoj terapiji neinfekcijskog uveitisa (36).

Kod neinfekcijskog uveitisa u dječjoj dobi u sklopu JIA, ako se ne postigne zadovoljavajući učinak za 12 tjedana terapije s topičkim kortikosteroidima primijenjenim manje od 2 puta dnevno, indicirana je sistemska imunosupresija jednim od nesteroidnih antireumatika (DMARD). Najčešće se primjenjuje metotrexat, obično u dozi 15 mg/m², jedanput tjedno (37-39). Metotrexat u prosjeku za 4-5 mjeseci postigne zadovoljavajuću supresiju bolesti i uspješan je kod oko 70% oboljelih od uveitisa od JIA. Uspjeh se vidi i u smanjenju komplikacija bolesti i terapije. Primjena metotrexata smanjuje potrebu za operacijom mrene s 64% kod bolesnika koji nikada nisu liječeni, na 29% kod onih koji su liječeni metotrexatom (40, 41). Drugi nesteroidni imunosupresijski lijekovi, kao što su mykophenolat mofetil, azatioprin, ciklosporin A i takrolimus koriste se, mada rjeđe, kod uveitisa kod djece s JIA. Ponekad i u kombinaciji dva imunosupresiva, npr. metotrexat i mykophenolat mofetil (42). Unatoč sistemskom liječenju, uz poštenu dozu lokalnih kortikosteroida, često primarni cilj u supresiji intraokularne inflamacije nije postignut kroz 3-4 mjeseca ili dođe do relapsa bolesti, onda po stručnim preporukama potrebno je uvesti biološku terapiju (17, 43, 44). Brojne nekontrolirane serije slučajeva, nerandomizirane retrospektivne studije kao i prospektivne studije su pokazale efikasnost anti TNF- α lijekova u liječenju neinfekcijskog uveitisa. Podatci ovih studija favoriziraju adalimumab i infliximab u odnosu na etanrecept

koji je pokazao slabiju efikasnost u kontroli inflamacije kod uveitisa. Navedene studije koje su pokazale efikasnost anti TNF- α lijekova, a i neujednačenost u terapijskom pristupu neinfekcijskom uveitisu navele su američki ekspertni tim za uveitis da objavi preporuke za korištenje anti TNF- α lijekova u različitim inflamacijskim bolestima oka. Infliximab i adalimumab su preporučeni za drugu liniju terapije kod uveitisa vezanog za juvenilni idiopatski artritis (45). Najuvjerljiviji objavljeni podaci o liječenju i nuspojavama liječenja neinfekcijskog prednjeg uveitisa vezanog za JIA kod djece i adolescenata u randomiziranom prospektivnom istraživanju SYCAMORE gdje je korišten adalimumab u kombinaciji s metotrexatom pokazao je povoljan efekt adalimumaba u odnosu na placebo. Definitivno je potvrđena kombinaciji anti TNF α lijekova u kombinaciji s antimetabolitima kao drugu liniju terapije u liječenju prednjeg uveitisa kod JIA (46, 47) Proučavajući rizične čimbenike za relaps autoimunog uveitisa kod djece nakon prekida sistemske terapije, Simonini i ostali nalaze da je rizik za relapsom bolesti kod djece koja su liječena anti TNF α značajno niži nego kod djece liječene antimetabolitima (48). Definitivno, i infliximab i adalimumab su bolji od etanrecepta u liječenju uveitisa kod djece. Iako je infliximab u nekim studijama pokazao čak i bolju kontrolu bolesti od adalimumaba, druge studije govore o uspješnosti adalimumaba u kontroli uveitisa kod oko 80% bolesnika s vrlo brzim odgovorom na terapiju - u prosjeku 6 tjedana. Isto tako, jednom dosegnuta remisija bolesti, stabilnija je u dulje održana kod bolesnika liječenih adalimumabom (49).

Unatoč brzom djelovanju i visokom postotku smirivanje bolesti, još uvijek dio bolesnika nema adekvatnu kontrolu uveitisa i ne dosiže željeni cilj biološkom terapijom. Kod takvih bolesnika postoji mogućnost zamjene jednog anti TNF α lijeka drugim, što pokazuje povoljan efekt u praksi (50).

Liječenje neinfekcijskog uveitisa predstavljalo je i dalje će predstavljati izazov za kliničare. U tijeku su istraživanja o efikasnosti bioloških lijekova kod uveitisa, npr. secukinaba (anti IL-17 monoklonskog protutijela), tocilizumaba (interleukin-6 blokator), voclosporina (inhibitor T stanica), ustekinumaba (IL-12/IL-23 blokator) i gevokizumaba (anti IL-1 monoklonsko protutijelo). U budućnosti će nesumnjivo biti još novih lijekova koje će poboljšati ishode liječenja i prognozu kod neinfekcijskog uveitisa.

Oštećenje vida u ranoj dječjoj dobi zbog uveitisa i komplikacija, ambliopija koja je česta kod rane pojave uveitisa izazivaju nesposobnost djeteta za normalnim funkcioniranjem, školovanjem, ranu invalidnost te su uz liječenje a i zbog nemogućnosti jednog od roditelja da normalno rade, veliki ekonomski izdatak i za obitelj a i za zajednicu općenito. Liječenje je dugotrajno, zahtijeva različite lokalne i sistemski primijenjene lijekove, a komplikacije se liječe uglavnom kirurški, često u više navrata. Nerijetko se u ranoj životnoj dobi javlja teško i trajno oštećenje vidne funkcije i bolesna djeca imaju značajan invaliditet te zaslužuju materijalnu naknadu države koju primaju cijeli život. S obzirom na tjelesno oštećenje oboljeli ne mogu zajednici doprinosti kasnije kao zdrave osobe, te još zbog dugotrajnosti liječenja i materijalne pomoći za invaliditet, bolesnici s ekonomske strane predstavljaju veliki ekonomski izdatak za zajednicu. Stoga je neophodno znati da pravovremenim otkrivanjem i adekvatnim liječenjem uveitisa u sklopu JIA možemo prevenirati teže oštećenje vidne funkcije, izbjeći invaliditet i velike ekonomske troškove, te omogućiti normalni razvoj i funkcioniranje djeteta.

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*

Nema/*None*

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*

Nije potrebno/*None*

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Michel SS, Foster CS. Definition, Classification, Etiology and Epidemiology. In: Foster CS and Vitale AT. editors, *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. 2nd edition. New Delhi: Jypee-Highlights Medical Publishers, 2013; 21.
2. Suttorp-Schulten MSA, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *British Journal of Ophthalmology* 1996; 80: 844-8.
3. Tran VT, Auer C, Guex-Crosier, Pittet N, Herbert CP. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocular Immunology and Inflammation* 1994; 2: 169-76.
4. Miettinen R. Incidence of uveitis in northern Finland. *Acta Ophthalmol* 1977; 55: 252-60.
5. London NJS, Rathinam SR, Cunningham Jr ET. The epidemiology of uveitis in developing countries. *Int Ophthalmol Clin* 2010; 50 (2): 1-17.
6. Nisha R, Acharya. MD, Vivien M, Tham, MD, Elizabeth Esterberg MS et al. Incidence and Prevalence of Uveitis. Results From the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131 (11): 1405-12.
7. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004; 111 (3): 491-500.
8. Paivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 84-8.
9. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology*. 2005; 112 (7): 1287-92.
10. Khera TK, Copland DA, Boldison J. Tumour necrosis factor-mediated macrophage activation in the target organ is critical for clinical manifestation of uveitis. *Clinical & Experimental Immunology* 2012; 168 (2): 165-77.
11. Okada AA, Sakai J, Usui M, Mizuguchi J. Intraocular cytokine quantification of experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Ocul Immunol Inflamm*. 1998; 6 (2): 111-20.
12. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF-alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Prog Retin Eye Res* 2004; 23: 617-37.
13. El-Asrar AM, Struyf S, Kangave D, Al-Obeidan SS, Opdenakker G. Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis. *Clin Immunol* 2011; 139: 177-84.
14. Pérez-Guijo V, Santos-Lacomba M, Sánchez-Hernández M, Castro-Villegas Mdel C, Gallardo-Galera JM. Tumour necrosis factor-alpha levels in aqueous humour and serum from patients with uveitis: the involvement of HLA-B27. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 155-7.
15. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, Huang X, Kijlstra A. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49 (7): 3058-64.
16. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Treffers WF, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 332-6.
17. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 92-100.
18. Smith JA, Mackensen F, Sen HN et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2009; 116: 1544-51.
19. Hettinga YM, Verhagen FH, van Genderen M et al. Characteristics of childhood uveitis leading to visual impairment and blindness in the Netherlands. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92: 798-804.
20. Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. *J Ophthalmic Vis Res* 2011; 6: 259-69.
21. Paivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2000; 78: 84-8.

22. Zierhut M, Michels H, Stubiger N. Uveitis in children *International Ophthalmol Clin* 2005; 45: 135-56.
23. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K: Review of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21: 180-91.
24. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K: Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. A prospectivestudy. *Ophthalmology* 2001; 108: 2071-5.
25. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S et al. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13: 19.
26. 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* 2007; 46: 1015-9.
27. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14 (1): 27.
28. Sijssens KM, Rothova A, Berendschot TTJM, de Boer JH. Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 853-9.
29. De Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 879-84.
30. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of paediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004; 111: 2299-306.
31. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology*. 1997; 104: 236-44.
32. Hettinga YM, Verhagen FH, van Genderen M et al. Characteristics of childhood uveitis leading to visual impairment and blindness in the Netherlands. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92: 798-804.
33. de Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *The British journal of ophthalmology* 2003; 87: 879-84.
34. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129 (5): 545-53.
35. Reed JB, Morse LS, Schwab IR. High-dose intravenous pulse methylprednisolone hemisuccinate in acute Behcet retinitis. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 409-11.
36. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel *Am J Ophthalmol*. 2000; 130 (4): 492-513.
37. Bou R, Adan A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. 2015; 35 (5): 777-85.
38. Hawkins MJ, Dick AD, Lee RJ, Ramanan AV, Carreño E, Guly CM et al. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2015. doi:10.1016/j.survophthal.2015.10.005.
39. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32 (5): 1121-33.
40. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32 (2): 362-5.
41. Sijssens KM, Rothova A, Van De Vijver DA, Stilma JS, De Boer JH. Risk factors for the development of cataract requiring surgery in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144 (4): 574-9.
42. Amin RM, Miserocchi E, Thorne JE, Hornbeak D, Jabs DA, Zierhut M. Treatment options for juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015; 1-10.
43. Bou R, Adan A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. 2015; 35 (5): 777-85.
44. Simonini G, Druce K, Cimaz R et al. Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66 (7): 1073-84.
45. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van, Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders *Ophthalmology*. 2014; 121 (3): 785-96.

46. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials*. 2014; 15: 14.
47. Ramanan AV, Dick AD, McKay A, Jones AP, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1637-46.
48. Simonini G, Bracaglia C, Cattalini M, Taddio T, Brambilla A, de Libero C. Predictors of relapse after discontinuing systemic treatment in autoimmune chronic uveitis *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; 12 (1): 6.
49. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, Miseroocchi E, Pontikaki I, Paroli MP 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 (1): 74-9.
50. Simonini G, Katie D, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Does switching anti-TNF α biologic agents represent an effective option in childhood chronic uveitis: the evidence from a systematic review and meta-analysis approach. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44 (1): 39-46.

Summary

UVEITIS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Nenad Vukojević, Tomislav Jukić, Marija Jelušić, Sanja Perić, Marijan Frković

Objective: To point out the significance and consequences of anterior uveitis in children suffering from juvenile idiopathic arthritis.

Methods: A review article written by analyzing the recent literature on anterior uveitis in juvenile idiopathic arthritis

Results: Uveitis within juvenile idiopathic arthritis is asymptomatic, subside, chronic and progressive disease, which is often unrecognized and inadequately treated almost permanently, leaving durable effects on the child's eye structure, resulting in permanent visual impairment. Inflammation intensity, chronicity, tendency to complications, consequent development of ambliopia, and degree of visual function impairment have a greater impact on children than adults.

Conclusion: The consequences of uveitis in children suffering from juvenile idiopathic arthritis cause bodily harm to a child, prevent the normal development and maturation of the baby, and cause great economic cost to the community.

Descriptors: UVEITIS, JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS