



► Artículo original

Prevalencia y manifestaciones clínicas de la uveítis anterior crónica en pacientes mexicanos con artritis idiopática juvenil

Prevalence and clinical manifestations of chronic anterior uveitis in Mexican patients with juvenile idiopathic arthritis

Salvador López-Rubio, Gilberto Raúl López-Jaime, Lorena Lam-Franco, Juan Homar Paez-Garza, Alejandro Rodríguez-García

Servicio de Oftalmología Pediátrica. Servicio de Inmunología y Uveítis, Centro de Oftalmología, Escuela de Biotecnología y Salud del Tecnológico de Monterrey (ITESM).



Palabras clave:

Artritis idiopática juvenil, anticuerpos antinucleares, uveítis anterior, metotrexato, México.

► **Resumen**

Objetivo: Examinar las manifestaciones clínicas sistémicas y las relacionadas con uveítis crónica anterior en pacientes mexicanos con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ). **Métodos:** Estudio longitudinal y observacional que incluyó a los pacientes con diagnóstico de AIJ, entre julio 1994 y febrero 2010. Se revisaron los datos obtenidos con estadística descriptiva. Mediante análisis univariable y multivariable con regresión logística se obtuvo el riesgo relativo de desarrollar uveítis.

► **Abstract**

Objective: To analyze the systemic clinical manifestations and the anterior chronic uveitis associated, in Mexican patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA).

Methods: Longitudinal and observational study that included all patients diagnosed with JIA between July 1994 and February 2010. We reviewed data of patients with JIA with descriptive statistics. The relative risk of developing Uveitis according to arthritis characteristics was analyzed by univariate

Keywords:

Juvenile idiopathic arthritis, antinuclear antibodies, uveitis, methotrexate, Mexico.

Resultados: Se estudiaron 98 pacientes con AIJ. La prevalencia de uveítis fue del 16.3% (IC = 10.3 a 24.8). La forma oligoarticular fue más común en los casos de uveítis ($p = 0.008$). El porcentaje de pacientes con ANA (anticuerpo antinuclear) positivos fue mayor en el grupo de uveítis en comparación con el grupo sin uveítis ($p = 0.049$). Los pacientes con la forma oligoarticular tienen un riesgo mayor, RM = 4.41 (IC = 1.24 - 15.75) de desarrollar inflamación intraocular; mientras que los pacientes ANA negativos tuvieron menor riesgo de desarrollarla, RM = 0.28 (IC = 0.06 a 1.3). Las complicaciones oculares afectaron al 55.2% de los ojos con uveítis, siendo las más comunes sinequias posteriores, queratopatía en banda, catarata y glaucoma.

Conclusiones: La prevalencia de uveítis en pacientes con AIJ es similar a la reportada en la literatura. Además, la uveítis es más común en niñas con forma oligoarticular, que iniciaron con la enfermedad a edad temprana y ANA positivos. Las complicaciones oculares relacionadas a la uveítis crónica coinciden con las reportadas por otros autores.

analysis and multivariate logistic regression model.

Results: A total of 98 patients with JIA were included. The prevalence of uveitis was 16.3% (CI = 10.3 a 24.8). The oligoarticular form was more common in cases of uveitis ($P = 0.008$). The percentage of patients with positive ANA (antinuclear antibody) was higher in the uveitis group compared with those without uveitis ($P = 0.049$). Cases with oligoarticular form are at increased risk, OR = 4.41 (CI = 1.24 - 15.75) for developing intraocular inflammation; while patients with a negative ANA were at lower risk, OR = 0.28 (CI = 0.06 a 1.3). Ocular complications affected 55.2% of eyes with uveitis, the most common being: posterior synechiae, band keratopathy, cataract and glaucoma.

Conclusions: The prevalence of uveitis in Mexican JIA patients is similar to that reported in the literature. It was also found that the uveitis is more common in girls with the oligoarticular type of arthritis, who started with the first clinical manifestations of the disease in early age and had positive ANA. The ocular complications related to chronic uveitis found in this study were consistent with those reported previously by other authors.

► Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) representa un grupo heterogéneo de condiciones crónicas caracterizadas por inflamación persistente de las articulaciones, en forma de edema, dolor y limitación al movimiento que inicia antes de los 16 años de edad y persiste por más de seis semanas.¹

Esta enfermedad es una condición debilitante y seria, debido a que desde el punto de vista reumatológico, produce destrucción de las articulaciones, limitación de la función de las mismas, retraso en el crecimiento y osteoporosis. De igual o mayor importancia, puede producir alteraciones oculares que ocasionan un deterioro progresivo de la visión debido a complicaciones estructurales como la formación de cataratas, queratopatía en banda, sinequias posteriores del iris, glaucoma

secundario, hipotonía, así como maculopatía y neuropatía óptica crónica, resultado de la actividad inflamatoria intraocular crónica no controlada que generalmente ocurre posterior al inicio de las manifestaciones articulares.²

Además, la artritis idiopática juvenil puede producir efectos emocionales y sociales negativos en estos pacientes, lo que se refleja en su desempeño escolar y su relación social con sus compañeros y al igual que en otras enfermedades crónicas degenerativas, puede tener efectos en la dinámica familiar.³

Cómo su nombre lo indica, esta enfermedad afecta a pacientes en la edad pediátrica, adolescencia y edad adulta joven, iniciando generalmente entre los dos y los cinco años de edad. Según algunos informes, su prevalencia en la población general oscila entre 10 y 150 casos por cada 100 000 habitantes.⁴

Con respecto a su patogénesis, se ha encontrado que existe una asociación entre algunos antígenos leucocitarios humanos (HLA) y ciertas formas de AIJ. Se ha supuesto que la etiología y patogenia de la AIJ pueden estar relacionadas con un factor desencadenante como el trauma o por un proceso infeccioso que desencadena una reacción autoinmune que lleva a la hipertrofia sinovial e inflamación articular crónica junto con las manifestaciones extra articulares asociadas en los individuos inmunogenéticamente susceptibles.^{5,6}

El diagnóstico de la AIJ es esencialmente clínico. El punto clave para ello es el reconocimiento de la enfermedad inflamatoria articular. Esto puede ser difícil y frecuentemente inadvertido. En la historia clínica existen datos sugestivos de artritis temprana como edema, aumento de la temperatura y rigidez de las articulaciones que típicamente empeora durante el inicio del día y mejora con la actividad física. Los síntomas pueden fluctuar entre periodos asintomáticos y de malestar articular, haciendo que pase desapercibido a los padres del paciente, retrasando aún más su detección. Esta actividad inflamatoria no controlada conlleva a un daño articular substancial y permanente en muchos de los casos. La presentación tardía de la enfermedad puede estar asociada con un rango de movimiento reducido de las articulaciones, sobrecrecimiento de las extremidades y contracturas de las articulaciones afectadas con la consecuente discapacidad (**Figura 1**).⁴

Se han propuesto dos sistemas para clasificar los diferentes tipos de artritis crónica en niños; el sistema del Colegio Americano de Reumatología y el de la Liga Europea de Asociaciones de Reumatología (ACR y EULAR, respectivamente, por sus siglas en inglés). Estos dos sistemas no son intercambiables ya que las definiciones y exclusiones no son idénticas, lo que ha generado confusión en la terminología. Debido a ello, en 1998 se revisó la clasificación en el consenso de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR, por sus siglas en inglés), llevándose a cabo la última revisión en 2001,⁷ con el fin de unificar los criterios y desde entonces se propuso la nomenclatura de “artritis idiopática juvenil”. Esta clasificación evita el uso de términos como: “reumatoide” y “crónica”, sustituyéndolos por el término “idiopático”. Por lo tanto, las artritis de causa desconocida en niños se definen actualmente como artritis idiopática juvenil (**Tabla 1**).

► **Figura 1.** Flebosis en rodilla derecha con limitación a la flexión; aumento de volumen, nódulo subcutáneo y limitación al movimiento del tobillo derecho de una de nuestras pacientes con AIJ.



Con respecto al involucro ocular, la AIJ representa una de las formas más comunes de uveítis crónica en la infancia, siendo la manifestación extra-articular más común en estos pacientes.¹ La uveítis anterior crónica se presenta en 10% a 30% de los niños con AIJ, usualmente dentro de los primeros cuatro años posteriores al inicio de la artritis.^{8,9} La uveítis en estos pacientes típicamente es anterior, crónica, bilateral, no granulomatosa y asintomática. En poblaciones europeas, la oligoartritis es el subtipo más común, abarcando de 50% a 70% de los casos mientras que la poliartritis ocurre en

► **Tabla 1.** Tipos de artritis crónica en niños de acuerdo a los tres sistemas de clasificación.

Artritis juvenil reumatoidea (Clasificación ACR)*	Artritis juvenil crónica (Clasificación EULAR)**	Artritis juvenil idiopática (Clasificación ILAR)***
ARJ de inicio Sistémica	AJC de inicio Sistémico	AIJ de inicio Sistémico
ARJ Pauciarticular	AJC Pauciarticular	AIJ Oligoarticular
		·Persistente
		·Extendida
ARJ Poliarticular	AJC Poliarticular	Poliarticular FR(-)
	Artritis reumatoidea juvenil	Poliarticular FR(+)
	Artritis Juvenil Psoriática	Artritis Psoriática
	Espondilitis juvenil Anquilosante	Artritis relacionada a entesis
		Indiferenciada
		·No entra en ninguna categoría
		·Entra en más de una categoría

*ACR. Colegio Americano de Reumatología.

**EULAR. Liga Europea de Asociaciones en Reumatología.

***ILAR. Liga Internacional de Asociaciones en Reumatología.

30% de los niños con AIJ, siendo la gran mayoría, factor reumatoide (FR) negativo; la enfermedad sistémica y la artritis relacionada a entesis son diagnosticadas en aproximadamente 5% de los casos.¹

En diversos estudios se ha evidenciado que el riesgo de desarrollar uveítis varía de acuerdo al sexo, la subclasificación de la enfermedad, la presencia de anticuerpos antinucleares y la edad de inicio de la enfermedad, de tal manera que se han considerado como factores de mayor riesgo para desarrollar iridociclitis crónica asociada a AIJ: a las niñas que inician con la enfermedad articular en edades tempranas, que presentan la forma oligoarticular y con anticuerpos antinucleares en suero (ANA+).¹⁰ Sin embargo, algunas otras revisiones no encontraron diferencia alguna en el riesgo de desarrollar uveítis en base al género y al tipo de artritis: oligoarticular o poliarticular.¹¹ Además, se han identificado factores que se asocian con un pobre pronóstico visual en pacientes con uveítis y AIJ, como enfermedad ocular severa al momento del diagnóstico, uveítis previa o al momento del diagnóstico de la artritis y el género masculino.^{2,12,13}

Hoy en día, se considera necesario el abordaje terapéutico multidisciplinario del paciente con AIJ y uveítis asociada, involucrando a oftalmólogos

especialistas en inmunología ocular y reumatólogos pediatras, especialmente en casos severos de la enfermedad. Existe una gran variedad de medicamentos que se han utilizado para el tratamiento de esta patología. Tradicionalmente, se han utilizado los esteroides como piedra angular en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas; sin embargo, en los últimos años, la tendencia ha cambiado hacia el uso temprano de agentes inmunosupresores, de tal forma que se puedan prevenir las complicaciones propias de la enfermedad y las secundarias al uso crónico de corticoesteroides.¹⁴ Dentro de los agentes más utilizados para el tratamiento de uveítis secundaria a AIJ se encuentran los antimetabolitos: metotrexate, azatioprina, leflunomida y micofenolato de mofetil, y los agentes citotóxicos: ciclofosfamida y clorambucilo.^{1,14-16} Más recientemente, se han empleado una gran variedad de agentes biológicos, destacando etanercept, infliximab, daclizumab y adalimumab. Estos medicamentos se han probado en diversos estudios encontrando una respuesta terapéutica variable.^{1,15,17-19}

En México, hasta este momento no existen estudios epidemiológicos sobre la prevalencia y la incidencia de la AIJ, así como de las manifestaciones clínicas sistémicas y oculares de esta enfermedad, por lo que el presente estudio pretende otorgar

información sobre la existencia de esta patología en la población infantil mexicana, así como analizar las manifestaciones sistémicas, y la afectación ocular a manera de iridociclitis crónica, sus complicaciones y tratamiento médico y quirúrgico.

► Métodos

Estudio longitudinal y observacional en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil (AIJ), evaluados por el Servicio de Inmunología y Uveítis del Centro de Oftalmología, Escuela de Biotecnología y Salud del Tecnológico de Monterrey (ITESM), entre julio de 1994 y febrero de 2010. El diagnóstico y la clasificación de la enfermedad se llevaron a cabo con base en los criterios de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR).⁷ Se recopilaron los datos mediante la revisión retrospectiva de los expedientes clínicos. Los datos incluyeron características demográficas generales, tipo de artritis, edad de inicio de la artritis, articulaciones involucradas, resultados de los exámenes serológicos, edad a la primera consulta oftalmológica y tratamiento de la enfermedad. Se consideró la prueba de ANA positivo con una dilución igual o superior a 1:80, mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta y empleando como sustrato a células Hep-2.

La valoración oftalmológica se realizó de forma longitudinal y observacional y en ésta se incluyó la agudeza visual mejor corregida con la cartilla de Snellen en la primera y última consulta (convertida a LogMAR para análisis estadístico). Se detectó la frecuencia de pobre agudeza visual en la valoración inicial. Se estableció el punto de corte de 20/50 o peor como criterio de baja visión y 20/200 o peor como ceguera legal de acuerdo a las recomendaciones del Grupo de Estandarización en la Nomenclatura de la Uveítis.²⁰

Se realizó examen externo y biomicroscopía del segmento anterior en todas las visitas. Se evaluó la presencia de celularidad en la cámara anterior y se clasificó en base a la publicación del Grupo de Estandarización en la Nomenclatura de la Uveítis.²⁰ Se realizó medición de la presión intraocular con tonómetro de Goldman y fundoscopia bajo dilatación pupilar con oftalmoscopio indirecto y lente de 28D y con lentes de 78D y 90D empleando lámpara de hendidura.

Se registró la presencia de complicaciones oculares en los pacientes con AIJ que presentaban

uveítis, incluyendo para el estudio: la presencia de queratopatía en banda cálcica, la formación de sinequias anteriores y posteriores del iris, la presencia de membranas pupilares, la formación de cataratas ($\geq 1+$, esclerosis nucleares, opacificación cortical o subcapsular posterior), la elevación de la presión intraocular (≥ 21 mmHg), hipotonía (≤ 5 mmHg), edema macular (engrosamiento del área macular con o sin cambios quísticos), membranas epirretinianas y edema o atrofia del nervio óptico. Los hallazgos del fondo de ojo fueron corroborados y analizados mediante angiografía fluorescente de la retina y/o tomografía óptica de coherencia en todos aquellos casos en los que fue posible de acuerdo a la edad y condiciones particulares de cada caso.

Se documentó el uso de esteroides tópicos, perioculares y sistémicos, agentes inmunosupresores y biológicos empleados en el tratamiento de la AIJ y la uveítis, así como intolerancia y reacciones adversas a los mismos. En pacientes que recibieron agentes inmunosupresores se realizó monitoreo terapéutico cada cuatro a seis semanas mediante examen clínico completo, así como la realización de biometrías hemáticas y pruebas de función hepática y renal. Se utilizaron agentes biológicos en los casos en los que hubo falla en el tratamiento, con al menos dos agentes inmunosupresores o el control de la enfermedad sólo se lograba a expensas de la aparición de efectos adversos por el uso crónico de esteroides, previa verificación de las contraindicaciones y precauciones que se deben tomar por el uso de estos medicamentos, de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología.²¹ Se realizó monitoreo terapéutico cada dos a cuatro semanas con evaluación clínica completa, dirigida principalmente en busca de tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias; además de biometría hemática, pruebas de función hepática y química sanguínea. En los pacientes con inflamación intraocular se llevó el seguimiento de igual forma cada cuatro a seis semanas. Finalmente, se definió remisión como ausencia de la inflamación articular u ocular por más de seis meses sin tratamiento alguno.

Para evaluar los resultados, se dividió al grupo general en aquellos pacientes con y sin uveítis. Las características basales de ambos grupos se expresaron como medias y desviación típica o medianas y sus respectivos rangos intercuartiles dependiendo

de la distribución normal o no de las variables continuas. Se hizo primero un análisis univariable donde las medianas se compararon mediante la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney para variables que no sigan una distribución normal o la *t* Student en caso de encontrar variables con distribución normal. Los datos categóricos fueron evaluados mediante la prueba exacta de Fisher en tablas de contingencia. La significancia estadística se definió cuando el valor de $p < 0.05$. Posteriormente se llevó a cabo un análisis multivariado mediante regresión logística binaria (método forward LR) tomando como variable dependiente la presencia o no de uveítis. Mediante ésta se obtuvieron los valores de razón de momios (Odds ratio), con sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

Finalmente, se realizó un análisis estadístico descriptivo para los datos demográficos, la agudeza visual (convertida a logMAR), la presencia de uveítis y sus complicaciones, los estudios serológicos y el tratamiento de la enfermedad.

► Resultados

Se obtuvieron datos de 98 pacientes con diagnóstico de AIJ, de los cuales 16 desarrollaron uveítis, lo que supone una prevalencia de 16.3%, en esta población (Intervalo de Confianza [IC] 95% = 10.3 a 24.8). El resto de los pacientes no presentaron inflamación intraocular en ningún momento del seguimiento. La edad, el sexo, tipo de artritis y las características serológicas se muestran en las **Tablas 2 y 3**. La edad promedio de inicio de las primeras manifestaciones clínicas en general fue de 7.3 años (Desviación estándar [DE] = ± 4.1) y la mediana fue de siete años (Rango Intercuartil [RIC] = 1 a 13). A pesar de no alcanzar significancia estadística, la edad de inicio de la AIJ fue menor en pacientes con inflamación intraocular ($p = 0.057$). En el grupo con uveítis la media fue de 5.7 años (DE = ± 4.9) y la mediana de tres años (IC 95% = 3 a 8.4) en comparación con el grupo de no uveítis con media de 7.6 años (DE = 3.9) y mediana de siete años (IC 95% = 6.7 a 8.45).

Del total de pacientes, 71 eran niñas (72.5%) y 27 niños (27.5%); relación mujer/hombre = 2.6:1. El porcentaje de niñas fue mayor en los pacientes del grupo con uveítis comparado con el grupo no uveítico, aunque esta diferencia no resultó significativa ($p = 0.14$).

De acuerdo a la clasificación de la ILAR, el tipo más común de AIJ encontrado en esta población mexicana fue la oligoarticular (44.9%), seguida de la poliarticular (36.8%), la sistémica (16.4%) y la indiferenciada (1.9%), (**Tabla 2**). Se obtuvo el factor reumatoide de 21 pacientes con el tipo poli-articular, de los cuales sólo en cuatro fue positivo (19.2%). De la totalidad de los casos, la articulación involucrada con mayor frecuencia fue la rodilla, seguida del tobillo y la muñeca (**Tabla 4**).

En pacientes con uveítis, se encontró que la forma oligoarticular es más frecuente ($p = 0.008$), esta diferencia fue estadísticamente significativa. En el grupo sin uveítis resultó ser más común la forma poliarticular ($p = 0.28$), la sistémica ($p = 0.053$) y la indiferenciada ($p = 0.52$).

Respecto a los anticuerpos antinucleares (ANA), se obtuvo el título en 95/98 pacientes, con resultado positivo en 55.8% de los casos. Se documentó también el porcentaje de ANA positivos de acuerdo al tipo de artritis (**Tabla 2**). En el grupo con uveítis, 80% resultó con ANA positivo comparado con el 51.25% del grupo sin uveítis. Esta diferencia reveló valores estadísticamente significativos ($p = 0.049$).

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística para determinar variables que signifiquen factores de riesgo o factores protectores para el desarrollo de uveítis en pacientes con AIJ. Las variables estudiadas fueron la edad de inicio, género femenino, tipo de artritis y la presencia de ANA positivo. Se determinó que los pacientes con la forma oligoarticular tienen mayor riesgo de presentar uveítis (Razón de momios [RM] = 4.41, IC 95% = 1.24 a 15.75). Además se encontró una disminución del riesgo para desarrollar inflamación intraocular en pacientes con ausencia de anticuerpos antinucleares (RM = 0.28, IC 95% = 0.06 a 1.3).

La inflamación ocular afectó a un total de 16 niños (29 ojos). La afectación fue bilateral en 81.2% de los casos. En 18.8% se encontró una uveítis anterior granulomatosa, con presencia de precipitados retroqueráticos gruesos y nódulos en iris (**Tabla 5**). La edad media al diagnóstico de la uveítis fue de 11.75 años. En dos pacientes (12.5%), el diagnóstico de la uveítis antecedió a la aparición de la enfermedad articular.

Las complicaciones oculares relacionadas a la inflamación crónica se presentaron en 16 ojos (55.2%). La complicación más frecuente fue la

► **Tabla 2.** Distribución demográfica por grupos de AIJ y porcentaje de uveítis.

Tipo de enfermedad articular (ILAR)	N° pacientes (%)	Distribución por género F/M (Relación F/M)	Edad media inicio artritis (años)	ANA+ (%) (n=95)	N° Casos uveítis (%)
Sistémica	16 (16.4)	9/7 (1.2/1)	7.7	6 (40)	0 (0.0)
Oligoarticular	44 (44.9)	33/11 (3/1)	6.1	25 (58.1)	12 (27.2)
Poliarticular	36 (36.8)	29/7 (4.1/1)	8.9	20 (57.2)	4 (11.1)
Indiferenciada	2 (1.9)	0/2	8.0	2 (100)	0 (0.0)
Rel. a entesis	0	NA	NA	NA	NA
Psoriásicas	0	NA	NA	NA	NA
Total de pacientes	98	71/27 (2.6/1)	7.3	53 (55.8)	16 (16.3)

NA: no aplica.

► **Tabla 3.** Características de pacientes con AIJ.

	Total pacientes con AIJ n = 98		
	Con uveítis (n = 16)	Sin uveítis (n = 82)	P
Edad inicio de artritis (años) (mediana)	3 (IC: 3 - 8.4)	7 (IC: 6.7 - 8.45)	0.057
Género femenino	14 (87.5%)	57 (69.5%)	0.14
Poliarticular (%)	4 (25%)	32 (39%)	0.28
Oligoarticular (%)	12 (75%)	32 (39%)	0.008*
Sistémica (%)	0	16 (19.5%)	0.053
Indiferenciada (%)	0	2 (2.5%)	0.52
Pacientes con ANA+ (n = 95)	12 (80%)	41 (51.25%)	0.049*

presencia de sinequias posteriores, seguidas por queratopatía en banda, glaucoma y formación de catarata (Tabla 5).

La agudeza visual promedio en la valoración inicial de los pacientes con uveítis y sin uveítis fue de 0.8 y 0.1 (escala LogMar) respectivamente, que equivale a 20/120 y 20/25 en la escala de Snellen. En los pacientes con inflamación intraocular, se documentaron 10 ojos con baja visión y seis ojos con ceguera legal, de acuerdo al punto de corte establecido por el Grupo de Estandarización en la Nomenclatura de la Uveítis (Tabla 5).

Respecto al tratamiento, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) fueron los medicamentos que con mayor frecuencia se emplearon para el tratamiento de la AIJ en un total de 68 pacientes (69.3%). Dentro de los agentes inmunosupresores, el más utilizado fue el metotrexato en 57 (58.2%)

pacientes en dosis de 7.5 a 25 mg/semana de acuerdo a la edad del paciente y a la actividad inflamatoria de la enfermedad. Los esteroides orales se emplearon en 23 pacientes (23.5%) para el control inicial de la enfermedad o en episodios agudos de afectación severa articular u ocular, que fueron refractarias a los antiinflamatorios no esteroideos y a los inmunosupresores. La dosis empleada fue de 0.5 – 1mg/kg/día. En sólo cinco pacientes fue necesaria la aplicación de esteroides intra-articular para el control de la artritis. En 24 pacientes (24.5%) se necesitó el uso de agentes biológicos como tratamiento adyuvante de la AIJ en combinación con esteroides orales, agentes inmunosupresores o AINE. El más frecuentemente utilizado (19 pacientes) fue el etanercept en dosis de 25-50 mg/semana. Otros agentes empleados fueron el infliximab (un paciente) y el adalimumab (cuatro pacientes)

► **Tabla 4.** Articulaciones involucradas en pacientes con AIJ.

Articulación involucrada	Número pacientes con articulación afectada
Rodilla	68
Tobillo	39
Muñeca	30
Cadera	17
Codo	16
MCF *	16
Hombro	14
MTF *	12
Cuello	6
IFP *	5
Sacroiliaco	5
Columna	5

*MCF: metacarpofalángicas.

*MTF: metatarsofalángicas.

*IFP: Interfalángicas proximales.

en dosis de 3 mg/kg/8 semanas y 20-40 mg/15 días, respectivamente.

De los 57 pacientes en tratamiento con metotrexato, se documentaron cinco (8.7%) pacientes con reacciones secundarias. En dos (3.5%) casos se presentó elevación de las enzimas hepáticas (elevación igual o mayor al doble de la cifra normal) la cual se corrigió con la suspensión del medicamento. Otros efectos adversos que se registraron con este medicamento fueron enfermedad ácido péptica en dos pacientes (3.5%) y reacción de hipersensibilidad tipo-I manifestada como urticaria en sólo un caso (1.7%).

De los pacientes que estuvieron tratados con etanercept (19 casos), en sólo dos de ellos (10.5%), se presentaron reacciones alérgicas manifestadas como prurito y urticaria. Todos los pacientes con uveítis (16 casos), recibieron tratamiento con esteroides tópicos y cicloplégicos, con una frecuencia determinada de acuerdo a la severidad de inflamación de acuerdo a la clasificación del Grupo de Estandarización en la Nomenclatura de la Uveítis aunado al tratamiento sistémico con esteroides orales, antiinflamatorios no esteroideos, agentes inmunosupresores o biológicos. En pacientes con glaucoma se utilizaron hipotensores tópicos. En un paciente con queratopatía en banda en ambos ojos

► **Tabla 5.** Complicaciones oculares en pacientes con uveítis y AIJ.

Número de pacientes	16
No. pacientes con uveítis no granulomatosa (%)	13 (81.2)
No. de pacientes con uveítis granulomatosa (%)	3 (18.8)
No. de pacientes con uveítis bilateral (%)	13 (81.2)
No. de pacientes con uveítis unilateral (%)	3 (18.8)
Media de seguimiento (años)*	2

* Desde el comienzo de la uveítis.

Número de ojos con uveítis	29
Número de ojos con complicaciones (%)	16 (55.2)
Sinequias posteriores (%)	9 (56.2)
Queratopatía en banda (%)	8 (50)
Catarata (%)	5 (31.2)
Glaucoma (%)	5 (31.2)
Agudeza visual inicial promedio en uveítis y AIJ	20/120
Ojos con baja visión (%) AV: 20/50 - 20/200	10 (34.5)
Ojos con ceguera legal (%) AV: \leq 20/200	6 (20.7)
Agudeza visual final promedio en uveítis y AIJ	20/100
Ojos con baja visión (%) AV: 20/50 - 20/200	6 (20.7)
Ceguera legal (%) AV: \leq 20/200	6 (20.7)

se realizó queratectomía superficial en ojo derecho combinada con fotoqueratectomía terapéutica (PTK por sus siglas en inglés) en ambos ojos. En tres pacientes (cuatro ojos), con cataratas secundarias, se realizó lensectomía con capsulectomía completa y vitrectomía anterior, sin implante de lente intraocular, previo esquema inmunosupresor y con al menos 12 semanas sin actividad inflamatoria intraocular.

Se estableció un estado de remisión en 15 (15.3%) de los 98 pacientes con AIJ en un tiempo promedio de dos años. De estos sólo dos (2.1%) habían presentado inflamación intraocular.

► Discusión

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad inflamatoria crónica e incapacitante que afecta primordialmente las articulaciones y en hasta 30% de los casos, a los ojos de pacientes en edad pediátrica.^{8,9} Esta enfermedad representa un reto

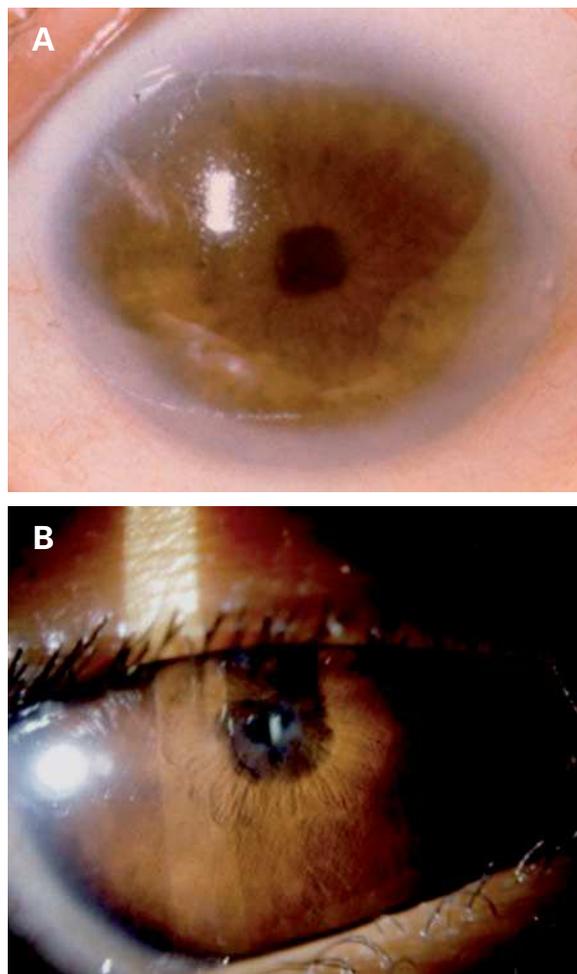
diagnóstico, tanto para el pediatra quien es el médico de primer contacto con estos pacientes, así como para el oftalmólogo general, quién en ocasiones puede enfrentar la presencia de una uveítis anterior, bilateral y crónica en un infante sin manifestaciones sistémicas previas. Más aún, si reconocemos que la iridociclitis asociada a la AIJ es una enfermedad insidiosa y asintomática, que no produce hiperemia ocular, dolor, visión borrosa de manera inicial o fotofobia y que además, la única manera de detección es bajo observación cuidadosa del segmento anterior empleando la lámpara de hendidura en busca de células en cámara anterior, depósitos de calcio sobre la membrana de Bowman, precipitados retro-queráticos finos, sinequias posteriores del iris y opacidades del cristalino que hagan sospechar su existencia (**Figura 2**).

La AIJ es una enfermedad poco reportada en la literatura mexicana. En la literatura biomédica mundial, a pesar de una gran variedad de números informados, la incidencia oscila entre 0.8 a 22.6 casos por cada 100 000 niños por año.²² De manera similar, existe un amplio rango en la prevalencia, la cual se reporta entre siete y 400 por cada 100 000 niños.²³

Se ha descrito previamente que la edad media de inicio de la enfermedad es 6.1 años²⁴ en comparación con la de esta población mexicana, en la que el inicio en promedio fue a los 7.3. En estudios publicados, se ha observado que en pacientes que desarrollan uveítis, el inicio de la AIJ es en edades más tempranas en comparación con los que no desarrollan inflamación intraocular como lo mencionó Kanski, en el que los pacientes con uveítis comenzaron con las primeras manifestaciones de la enfermedad a los 3.7 años²⁴ y Kotaniemi y colaboradores, en la que la edad media de inicio en pacientes sin uveítis fue 7.3 años y con uveítis 4.8 años.¹¹ Esto corresponde a lo descrito en esta serie de pacientes, en los que la edad media de inicio de la AIJ en casos con uveítis fue menor a la de los pacientes que no la presentaron con 5.7 años y 7.8 años respectivamente. En un estudio realizado en España por García Consuegra y colaboradores, con una casuística similar a la nuestra, se encontró también esta diferencia en la edad media a la que inicia la enfermedad con 3.8 años en pacientes con uveítis y siete años, sin uveítis.²⁵

En este estudio, la AIJ se presentó con mayor frecuencia en mujeres, con una relación mujer-hombre 2.6:1, similar a la observada en pacientes

► **Figura 2.** Complicaciones oculares presentes en pacientes mexicanos con uveítis anterior crónica asociada a artritis idiopática juvenil. **A.** Depósitos de calcio sobre la membrana de Bowman (queratopatía en banda); **B.** Formación de sinequias posteriores del iris a 360° y catarata.



que no presentaron uveítis, mientras que en los que desarrollaron uveítis la relación aumenta a 7:1. Estos datos corresponden a lo señalado previamente en la bibliografía, en la que la enfermedad es más frecuente en mujeres en general y la relación mujer-hombre se hace mayor en aquellos que presentan uveítis.^{2, 24,26} Sin embargo, cabe mencionar que en un estudio prospectivo de 426 niños finlandeses con artritis crónica juvenil en el que se incluyeron pacientes con espondiloartropatías

seronegativas juveniles e indiferenciados, no se encontró diferencia en la relación mujer-hombre de pacientes con AIJ que presentaron o no inflamación intraocular.¹¹

Recientemente se ha encontrado que ciertos alelos del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) de clase I y clase II, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar diferentes subtipos de AIJ.³³ Por ejemplo, se ha reconocido que el haplotipo HLA-B27 pudiera estar asociado con el riesgo de desarrollar enfermedad oligoarticular, particularmente en niños que con el tiempo pueden desarrollar características típicas de espondiloartropatía. Asimismo los antígenos de clase II: HLA-DR1 y DR4 han sido asociados con las formas poliarticulares, específicamente, el DRB1*0401 con formas poliarticulares y factor reumatoide positivas, que representan una enfermedad similar a la de los adultos. A su vez, se ha documentado que los antígenos: HLA-A2, DR8, DR5 y DPB1*0201 confirieren una susceptibilidad aumentada para las formas oligoarticulares de la enfermedad.

La oligoartritis es el subtipo más común de AIJ que se reporta, comprende de 50% a 70% de los casos, seguido de la poliartitis hasta en 30% (la mayoría factor reumatoide negativo) y posteriormente la sistémica y relacionada a entesis en alrededor de 5% de los pacientes.^{1,11,23,26} Estas cifras coinciden con nuestra casuística, en la que la oligoartritis fue el subtipo más común, seguido de la forma poliarticular, la sistémica y la indiferenciada. En los pacientes con poliartitis en los que se obtuvo el factor reumatoide, 80% resultó negativo (**Tabla 2**).

Respecto a los pacientes con AIJ que desarrollan uveítis, la forma oligoarticular es la más frecuentemente reportada con 70% a 90% de los casos, seguida de la poliarticular en 10% a 25% y la sistémica hasta en 2%.^{11,24,25,27} En el grupo aquí incluido, prevalece que 75% de los pacientes con uveítis tenían la forma oligoarticular y 25% la poliarticular (**Tabla 3**). Existen series, como en esta población, en las que no se señalan casos de uveítis en pacientes con la forma indiferenciada o relacionada a entesis.²⁴ Sin embargo, en algunas otras, el porcentaje que alcanzan la forma psoriásica, indiferenciada y relacionada a entesis es de hasta 5% en pacientes con uveítis y AIJ.^{11,27}

El marcador serológico más común en pacientes con AIJ es la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en 30% a 40% de los casos.^{11,25,28}

En el presente estudio, el porcentaje en el total de pacientes con AIJ, fue más alto que lo descrito previamente con presencia de ANA en poco más de 50%. Se ha establecido, a diferencia de los pacientes de esta población, que la forma oligoarticular es la que presenta en mayor proporción títulos de ANA+, seguido de la forma poliarticular.²⁹ En esta serie, alrededor de la mitad de los pacientes con la forma oligoarticular y poliarticular fueron ANA+ (**Tabla 2**). La presencia de ANA en pacientes con AIJ está relacionada al papel central que representan los linfocitos-T en la patogénesis de la enfermedad, los cuales promueven la liberación de citoquinas proinflamatorias que, a su vez, causan aumento en la presencia de autoanticuerpos como los anticuerpos antinucleares.³³

En los casos de AIJ con uveítis, Kanski señaló que 76% y 73% de los pacientes con la forma oligoarticular y poliarticular, respectivamente, tenían ANA positivos,²⁴ lo que difiere a lo observado en nuestra población con uveítis y AIJ, en la que 90% de la forma oligoarticular fueron ANA positivos y, similar a lo reportado en la forma poliarticular con 67% de ANA positivos.

El riesgo de desarrollar uveítis varía de acuerdo al sexo, el tipo de artritis, la presencia de anticuerpos antinucleares y la edad de inicio de la enfermedad. Se han considerado como factores de mayor riesgo el género femenino, el inicio en edades tempranas, la forma oligoarticular y los ANA positivos.¹⁰ Sin embargo, algunas otras revisiones no encontraron diferencia en el riesgo de desarrollar uveítis en base al género y al tipo de artritis: oligoarticular o poliarticular.¹¹ En esta población, el riesgo de desarrollar uveítis es alrededor de cuatro veces mayor en los casos con la forma oligoarticular y además se encontró disminución del riesgo para desarrollar inflamación intraocular en pacientes con ausencia de anticuerpos antinucleares.

La uveítis crónica en pacientes con AIJ presentó una prevalencia de 16.3%, lo que corresponde a lo informado previamente por diversos autores que mencionan una prevalencia entre 10% a 30%.^{8,11,25} En la mayoría de los casos (87.5%), el diagnóstico se realizó posterior al inicio de la enfermedad articular, lo cual fue similar a lo mencionado en la literatura en la que hasta 94% de los pacientes la uveítis se desarrolla posterior al inicio de la enfermedad articular.³⁰

Típicamente la uveítis asociada a AIJ se describe como una iridociclitis bilateral no granulomatosa

con precipitados retroqueráticos pequeños en la mitad inferior de la córnea, diversos grados de celularidad y efecto Tyndall en cámara anterior; sin embargo, se ha descrito que hasta 28% de los pacientes pueden presentar inflamación granulomatosa con presencia de precipitados retroqueráticos en grasa de carnero y fantasmas, así como nódulos en el iris.³¹ En esta serie, se evidenció uveítis granulomatosa en 18.8% de los pacientes. En cuanto a la afectación se ha reportado que llega a ser bilateral hasta en 60-90% de los pacientes,^{2,8,11,31} lo que corresponde a lo encontrado en nuestra población, en la que la afectación fue bilateral en la mayoría de los casos.

La inflamación crónica activa de la uveítis anterior puede resultar en alteraciones estructurales permanentes de los tejidos oculares tanto en el segmento anterior como el posterior.¹ Dentro de las complicaciones descritas con mayor frecuencia se encuentran la formación de cataratas, el glaucoma secundario, la queratopatía en banda y la formación de sinequias posteriores del iris.^{8,11,25,27} Las complicaciones presentadas en nuestra población se describen en la **Tabla 6** y se comparan con informes previos. Similar a lo observado en este estudio, Thorne, Woreta y colaboradores encontraron como complicación más frecuente la presencia de queratopatía en banda en 31% de los ojos afectados, sinequias posteriores en 27%, catarata en 23% y glaucoma secundario en 15%.^{2,27} Esto contrasta con lo observado en el estudio hecho por Kump y colaboradores, en el que la formación

de catarata es la complicación que con mayor frecuencia se presenta, con un 64% de ojos afectados. En pacientes con uveítis y AIJ existen una gran variedad de factores que conllevan a la formación de cataratas, por ejemplo, la inflamación crónica en la cámara anterior, la formación de sinequias posteriores a la cápsula anterior del cristalino y la terapia con esteroides tópicos.^{1,11,32} Relacionado con esto, existe una diversidad de causas que conllevan a la elevación de la presión intraocular como son bloqueo del flujo del humor acuoso debido a inflamación de la malla trabecular o la presencia de sinequias anteriores, bloqueo pupilar por la presencia de sinequias posteriores, cierre secundario del ángulo iridocorneal y el tratamiento con esteroides tópicos.^{1,13}

El objetivo del tratamiento de los pacientes con AIJ es prevenir el daño a las articulaciones, promover el desarrollo y crecimiento de los niños y, en la enfermedad activa, promover la resolución de la inflamación crónica.³⁴ En el caso del tratamiento de la uveítis relacionada a AIJ, el objetivo es eliminar por completo la inflamación intraocular y, por ende, prevenir la aparición de complicaciones y pérdida de visión.¹⁵ Se han propuesto una gran variedad de medicamentos para el tratamiento de la AIJ, todos ellos actuando en diversos puntos de la enorme y compleja cascada de la inflamación. Adams y colaboradores describieron que los linfocitos T juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, liberando citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa

► **Tabla 6.** Complicaciones oculares: comparación con otros estudios.

Complicaciones oculares: comparación con otros estudios					
Estudio	Dana y cols. ³⁸	García-Consuegra y cols. ²⁵	Kump y cols. ⁸	Thorne y cols. ²	López y cols.
	1997 (n=43)	2000 (n=17)	2006 (n=89)	2007 (n=75)	2010 (n=16)
Complicaciones oculares	No. Ojos (%) (n=76)	No. Ojos (%) (n=28)	No. Ojos (%) (n=165)	No. Ojos (%) (n=132)	No. Ojos (%) (n=29)
Sinequias posteriores	ND	12 (43)	96 (58)	36 (27)	9 (56)
Queratopatía en banda	48 (64)	5 (18)	76 (46)	41 (31)	8 (50)
Glaucoma	16 (21)	2 (7)	33 (20)	20 (15)	5 (31)
Catarata	53 (70)	7 (25)	105 (64)	30 (23)	5 (31)

(TNF- α) además de las interleucinas IL-6 e IL-1, favoreciendo así las respuestas de linfocitos co-operadores tipo 1 (Th1) en el proceso inflamatorio; estas anomalías humorales incluyen un aumento de la presencia de autoanticuerpos, principalmente anticuerpos antinucleares, inmunoglobulinas, presencia de complejos inmunes y activación del sistema del complemento.³³

En este grupo de pacientes, el tipo de medicamento inmunosupresor que se utilizó con mayor frecuencia fue el metotrexato, el cual ha demostrado ser seguro y eficaz en el control de la manifestaciones articulares y oculares de la AIJ.^{15,34,35} Este medicamento inhibe la migración celular de los monocitos a los tejidos inflamados y, a su vez, disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , IL2 e IL8.¹⁵

Dentro del grupo de agentes biológicos, el etanercept fue el más utilizado en esta población, seguido del adalimumab y el infliximab. Estos medicamentos inhiben de distintas formas el TNF- α , una citoquina proinflamatoria que, como se mencionó previamente, juega un rol importante en la persistencia de la inflamación que se observa en niños con AIJ.³³ En diversos estudios se han encontrado respuestas variables al tratamiento con estos medicamentos, sin embargo, el etanercept ha sido efectivo en el tratamiento de la AIJ-poliarticular que es resistente al metotrexate hasta en 80% de los casos.³⁶ En cuanto a la inflamación intraocular, en un estudio prospectivo, no controlado, Reiff y colaboradores demostraron que el etanercept puede mejorar el curso de la uveítis crónica en pacientes con AIJ.³⁷

El tratamiento local en los pacientes con uveítis es de suma importancia para el control de la inflamación y evitar complicaciones; típicamente se inicia con esteroides y cicloplégicos tópicos. La frecuencia del esteroide se determina de acuerdo al grado de celularidad en cámara anterior y se disminuye hasta alcanzar ausencia de células. Generalmente en estos pacientes, el tratamiento local es adyuvante al tratamiento sistémico con esteroides, inmunosupresores o agentes biológicos de acuerdo a la severidad de la enfermedad.¹⁵

Como se mencionó previamente, el tratamiento de los pacientes con artritis idiopática juvenil y uveítis asociada debe ser multidisciplinario, en el que se involucren oftalmólogos especialistas en inmunología ocular y reumatólogos pediatras, especialmente en casos severos de la enfermedad.

Finalmente es importante enfatizar la importancia de realizar exploraciones oftalmológicas periódicas en pacientes con AIJ, especialmente en niñas con formas oligoarticulares o poliarticulares de comienzo temprano y asociadas a anticuerpos antinucleares, ya que la detección y tratamiento oportunos de la inflamación intraocular disminuye el número de complicaciones y, como resultado, mejora el pronóstico visual.

Referencias

1. Kotaniemi K, Savolainen A, Karma A, Aho K. Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis. *Surv Ophthalmol* 2003;48:489-502.
2. Thorne J, Woreta F, Dunn J, Jabs D. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Incidence of Ocular Complications and Visual Acuity Loss. *Am J Ophthalmol* 2007;143:840-846
3. Connelly T. Family functioning and hope in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Maternal/Child Nursing* 2005;30:245-250.
4. Tattersall R, Rangaraj S. Diagnosing juvenile idiopathic arthritis. *Paediatrics and Child Health* 2008;18:85-89
5. Giannini E, Malagon C, Van Kerckhove C. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1394-7.
6. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999;42:2261-8.
7. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
8. Kump L, Castañeda R, Foster C. Visual Outcomes in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Ophthalmology* 2006;113:1874
9. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Foster CS. Referral Patterns of Uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996;114:593-599.
10. Gori S, Broglia AM, Ravelli A. Frequency and complications of chronic iridocyclitis in ANA-positive pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Int Ophthalmol* 1995;18:225-8.
11. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophtalmol* 2001;108:2071-5.
12. Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophtalmol* 1987;94:1242-1248.
13. Edelsten C, Lee V. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol* 2002;86:51-56.
14. Holland G, Stiehm R. Special Considerations in the Evaluation and Management of Uveitis in Children. *Am J Ophthalmol* 2003;135:867-878.
15. Heiligenhaus A, Heinz C, Michels H. Treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based approach. *Contemporary Ophthalmol* 2009;8:19.
16. Sobrin L, Christen W, Foster S. Mycophenolate Mofetil after Methotrexate Failure or Intolerance in the Treatment of Scleritis and Uveitis. *Ophtalmol* 2008;115:1416-1421.
17. Galor A, Lowder C. Differential Effectiveness of Etanercept and Infliximab in the Treatment of Ocular Inflammation. *Ophtalmol* 2006;113:2317-2323.
18. Kahn P, Weiss M, Levy D. Favorable Response to High-Dose Infliximab for Refractory Childhood Uveitis. *Ophtalmol* 2006;113:860-864.
19. Nida S, Levy-Clarke G, Nussenblatt R. High-dose Daclizumab for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Active Anterior Uveitis. *Am J Ophthalmol* 2009;148:696-703.
20. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-516.
21. Burgos-Vargas R. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. *Reumatol Clin* 2006;2:78-89.
22. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of Juvenile Arthritis: Why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520-30.
23. Andersson B. Juvenile arthritis. Who gets it and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:367-74.
24. Kanski JJ. Screening for uveitis in juvenile chronic arthritis; *Br J Ophthalmol* 1989;73:225-228.



25. García-Consuegra Molina J, Tapia R, et al. Uveítis y artritis idiopática juvenil. *An Esp Pediatr* 2001;54:255-259.
26. Martínez L, Fernández JM, Solís G, et al. Estudio epidemiológico de artritis idiopática juvenil en el Principado de Asturias: presentación de la casuística en los últimos dieciséis años. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:24-30.
27. Woreta F, Thorne J, Jabs D, et al. Risk Factors for Ocular Complications and Poor Visual Acuity at Presentation Among Patients With Uveitis Associated With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Am J Ophthalmol* 2007;143:647-655.
28. Leak AM, Ansel BM, Burman SJ. Antinuclear antibody studies in juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child* 1986;61:168-72.
29. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children: a pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol* 2003;135:879-884.
30. Kanski J. Uveitis in juvenile chronic arthritis: Incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988;2:641-5.
31. Keenan JD, Tessler HH, Goldstein DA. Granulomatous inflammation in juvenile idiopathic arthritis-associates Uveitis; *J AAPOS* 2008;12:546-550.
32. Urban RC Jr, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31:102-10.
33. Adams A, Lehman TJ. Update on the pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:612-6.
34. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:279-300.
35. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:362-365.
36. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638-1644.
37. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistance uveitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1411-1415.
38. Dana MR, Merayo-Llones J, Schaumberg DA, Foster CS. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Ophthalmol* 1997;104:236-44.

