

L'uveite nell'artrite idiopatica giovanile

Un esempio di collaborazione tra pediatra e oculista

MARIA ELISABETTA ZANNIN, GIORGIA MARTINI, LUISA PINELLO, FRANCO ZACCHELLO, FRANCESCO ZULIAN

Servizio di Oftalmologia e di Reumatologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

L'uveite è una vasculite autoimmune, la più comune e la più insidiosa tra le complicanze dell'artrite reumatoide oligoarticolare, e nello stesso tempo una delle più importanti cause di ipovisione acquisita nei primi 18 anni di vita. Conoscerla per curarla o prevenirla.

Nonostante i significativi progressi compiuti nella diagnosi e nel trattamento delle flogosi intraoculari, l'uveite, ovvero l'infiammazione del segmento anteriore dell'occhio, è ancora una delle cause maggiori di deficit visivo in età pediatrica.

CHE COS'È L'UVEITE?

L'uveite è un processo flogistico, inizialmente vasculitico, localizzato all'uvea (suddivisa in senso antero-posteriore in iride e corpo ciliare, pars plana e coroide), che può estendersi posteriormente coinvolgendo il vitreo (vitrite) e la retina.

Sulla base dell'interessamento flogistico l'uveite si distingue in anteriore (iridociclite), intermedia (pars planite, vitrite) e posteriore (coroidite, corioritine) (Figura 1).

Il termine pan-uveite indica il coinvolgimento di tutti i segmenti oculari.

L'uveite rappresenta una frequente complicanza di varie malattie reumatiche, quali l'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG), la malattia di Behçet, forme granulomatose, tra cui sarcoidosi e granulomatosi di Wegener, la malattia di Lyme, le vasculiti, come la malattia di

UVEITIS ASSOCIATED WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

(*Medico e Bambino* 2004;23:383-388)

Key words

Juvenile idiopathic arthritis (JIA), Uveitis, Diagnosis, Complication, Immunosuppressive treatment

Summary

Uveitis is a frequent complication of rheumatic diseases, and represents one of the main causes of visual loss in the pediatric age. In 80% of the cases anterior uveitis is associated with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and is chronic and asymptomatic, with severe complications if undiagnosed. The most severe forms can be complicated by synechiae, glaucoma, cataract, band keratopathy, cystoid macular edema and ultimately loss of vision in a proportion of patients ranging from 15% to 40%. Early diagnosis and management of intraocular inflammation can reduce the incidence of complications and improve the visual outcome. The characterization of early predictors of uveitis is crucial in order to identify, at the onset of JIA, patients at high risk for developing severe uveitis and who need early initiation of immunosuppressive treatment. The role of the pediatrician in the early diagnosis of JIA and in its management through close collaboration with rheumatologists and ophthalmologists is essential to optimize treatment and improve prognosis.

Kawasaki o la CINCA (*Chronic Infant Neurological Cutaneous Articular Syndrome*).

Nell'80% dei casi l'uveite anteriore è associata all'AIG, e in oltre il 90% dei pazienti presenta un decorso cronico asintomatico, gravato da complicanze severe se la diagnosi e/o il trattamento risultano tardivi o inadeguati.

L'AIG comprende un gruppo eterogeneo di condizioni infiammatorie artico-

lari a eziologia ignota, altamente invalidanti e con esordio entro i 16 anni.

Sulla base delle caratteristiche cliniche all'esordio si possono distinguere tre sottotipi: la forma sistemica, poliarticolare (> 5 articolazioni) e oligoarticolare (< 4 articolazioni).

Il rischio di sviluppare uveite è quasi nullo nelle forme a esordio sistemico, basso in quelle a esordio poliarticolare e alto nelle forme pauciarticolari.

**QUAL È LA PREVALENZA
DELL'UVEITE NELL'AIG?**

Le percentuali di interessamento oculare nell'AIG variano in maniera significativa nelle diverse casistiche riportate in letteratura e nel corso degli anni¹⁻¹². Se consideriamo complessivamente i tre sottotipi di AIG, la prevalenza dell'interessamento oculare, riportata in letteratura, si aggira sul 15%. Se, però, consideriamo solo le forme oligoarticolari, vediamo che l'uveite interessa fino al 40% dei bambini, rappresentando quindi una complicità

veramente temibile (*Tabella I*). Quando parliamo di uveite, ci riferiamo quasi esclusivamente ai pazienti con AIG oligoarticolare.

La diffusione degli screening per l'uveite nei pazienti con AIG rende ragione dei dati di frequenza più elevati, riportati dalle casistiche più recenti, rispetto alle segnalazioni storiche. La maggior sensibilizzazione verso le problematiche oculari associate alle patologie reumatiche e la presenza sempre maggiore di centri in cui operano équipe multidisciplinari hanno migliorato la diagnosi precoce di queste condizio-

ni e affinato l'approccio terapeutico grazie alla crescente esposizione a casi rari e complessi.

Esistono, comunque, delle reali differenze di tipo geografico, con maggior prevalenza di uveite associata ad AIG in Europa rispetto agli Stati Uniti¹⁰.

La nostra esperienza, presso il Dipartimento di Pediatria di Padova, dove da tempo è attiva una stretta collaborazione tra reumatologo e oftalmologo, conferma i dati di altri centri italiani ed europei, che indicano una percentuale di interessamento oculare, nelle forme oligoarticolari, intorno al 20%¹¹ (*Tabella I, Figura 2*).

QUANDO SI MANIFESTA L'UVEITE?

In circa il 6% dei casi l'esordio dell'uveite precede quello dell'artrite, e può protrarsi, in assenza di artrite, anche per lungo tempo. Tuttavia, il periodo in cui più spesso si riscontra è entro i 4 anni successivi alla diagnosi di artrite (90% dei casi), con un picco di rischio massimo entro i primi 2 anni e un intervallo medio di 21 mesi^{3,6}. Il rischio di sviluppare uveite si protrae fino all'età adulta, e sono descritti casi con uveite insorta anche a distanza di 20 anni dall'esordio dell'artrite.

L'uveite non segue, di solito, in parallelo l'attività dell'artrite, per cui si possono avere casi in cui questa va in remissione, ma persiste un attivo interessamento oculare o viceversa.

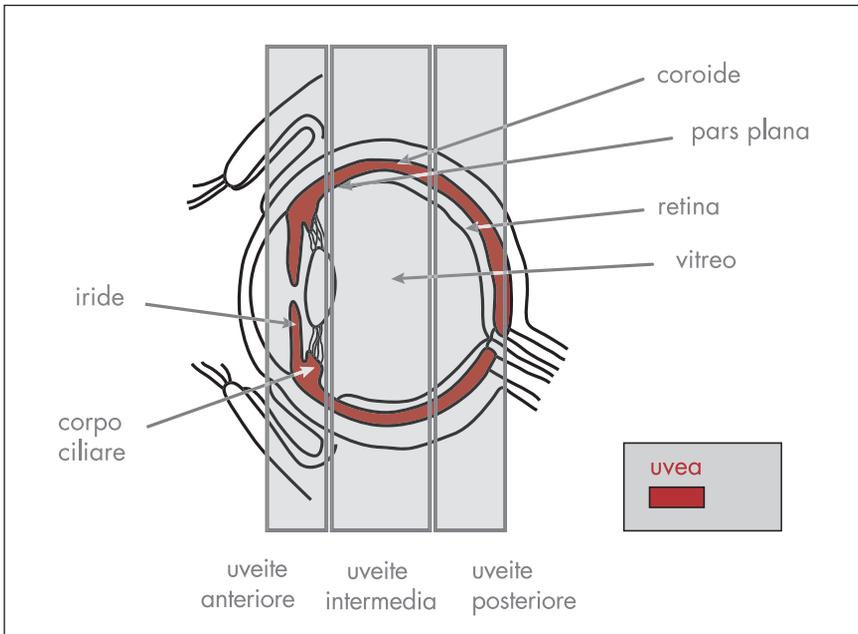


Figura 1. Classificazione anatomica dell'uveite.

FREQUENZA DI UVEITE NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

Autore	Paese	Anno	N° pazienti AIG			Uveite anteriore (%)		
			Oligo	Non oligo	Tot	Oligo	Non oligo	Tot
Cabral ⁵	Canada	1994	83	39	122	41	38,0	40,2
Andersson ⁶	Svezia	1995	72	52	124	11	5,7	8,9
Candell Chalom ⁷	USA	1997	381	379	760	15	5,0	9,3
Moe and Rygg ⁸	Norvegia	1998	57	52	109	19	7,7	13,8
Kotaniemi ¹⁰	Finlandia	2001	283	143	426	26,9	8,7	24,4
Zulian ¹¹	Italia	2002	214	162	376	20,1	3,1	12,8
Totale						21,1	8,2	15,5

Oligo = AIG oligoarticolare
Non oligo = AIG non oligoarticolare (poliarticolare/sistemica/spondilartropatia)

Tabella I

Presentano rischio maggiore di sviluppare uveite le bambine con AIG oligoarticolare, con età compresa fra 2 e 5 anni.

L'uveite cronica presenta una prevalenza maggiore nelle forme di AIG a esordio precoce (10-30%).

COME SI MANIFESTA L'UVEITE IN CORSO DI ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE?

L'infiammazione oculare è insidiosa e asintomatica nella maggior parte dei pazienti; mancano, infatti, sintomi e segni solitamente presenti nelle altre forme di uveite acuta quali fotofobia, lacrimazione, iperemia congiuntivale, improvviso calo del visus. In quanto

asintomatica, spesso è difficile risalire all'esatto momento del suo esordio. Nei casi in cui l'esordio di uveite preceda quello di artrite, la prognosi visiva è piuttosto severa, proprio in relazione a tale ritardo diagnostico e, dunque, alla progressione delle complicanze. Nella maggior parte dei casi l'uveite è bilaterale; nei casi a esordio monolaterale spesso si assiste a un progressivo interessamento controlaterale entro i primi 12 mesi.

L'unico modo per diagnosticare tempestivamente l'uveite è sottoporre il bambino a frequenti controlli oftalmologici, specie nei primi due anni di malattia. Le raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics del 1993, riassunte in *Tabella II*, indicano la necessità di una valutazione oftalmologica, nei bambini ad alto rischio,

ogni 3-4 mesi¹². La nostra personale esperienza e dati più recenti della letteratura indicano che, specie nei casi in cui l'esordio dell'uveite avvenga nei primi 2 anni di malattia, lo screening debba essere più ravvicinato, cioè ogni 2 mesi¹³. A conferma di ciò un recente studio caso-controllo¹⁴ su due coorti di bambini con AIG, sottoposti a screening oculistico prima e dopo il 1993, anno di pubblicazione delle linee guida¹², non ha dimostrato variazioni nella percentuale di uveiti severe all'esordio dell'uveite stessa. Questa conferma la necessità di raffinare le procedure di screening per individuare i soggetti a rischio che necessitano di una sorveglianza più stretta e di un approccio terapeutico più deciso.

L'INTERESSAMENTO OCULARE PUÒ COMPROMETTERE LA FUNZIONE VISIVA?

I casi a più elevata morbilità si possono complicare con sinechie, glaucoma, cataratta, cheratopatia a bandelletta, edema maculare cistoide e conseguente deficit visivo, grave in percentuali variabili dal 15% al 40%.

Da una revisione del Registro finlandese degli handicap visivi del 1996 è emerso che ben il 22% dei soggetti con ipovisione insorta prima dei 18 anni di età per cause acquisite risultavano affetti da patologia reumatica¹⁰.

ESISTONO DEI SEGNI IMPORTANTI AI FINI PROGNOSTICI?

Il deterioramento visivo nei pazienti con uveite associata ad AIG è strettamente correlato alle complicanze, a volte già presenti all'atto della diagnosi, come le sinechie posteriori che aumentano, a loro volta, il rischio di cataratta (*Figura 3*). Purtroppo non ci sono elementi che consentano di predire, al momento dell'esordio dell'artrite, se un bambino sia a rischio o no di sviluppare un'uveite.

Sono stati identificati, invece, significativi marker clinici e laboratoristici associati alla severità dell'uveite-AIG correlata. Questi sono il breve in-

RACCOMANDAZIONI DELL'AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS PER LO SCREENING OCULISTICO NEI BAMBINI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

Rischio	Tipo	ANA	Età all'esordio	Durata della malattia
Alto	pauci o poli	+	< 7 anni	< 4 anni
Moderato	pauci o poli	+	< 7 anni	> 4 anni
	pauci o poli	-	qualsiasi	< 4 anni
	pauci o poli	+	> 7 anni	> 4 anni
Basso	sistemica	-/(+)	qualsiasi	qualsiasi
	pauci o poli	+ o -	< 7 anni	> 7 anni
	pauci o poli	+ o -	> 7 anni	> 4 anni

Rischio alto: Esame oculistico ogni 3-4 mesi
 Rischio moderato: Esame oculistico ogni 6 mesi
 Rischio basso: Esame oculistico ogni 12 mesi

Da voce bibliografica 12

Tabella II

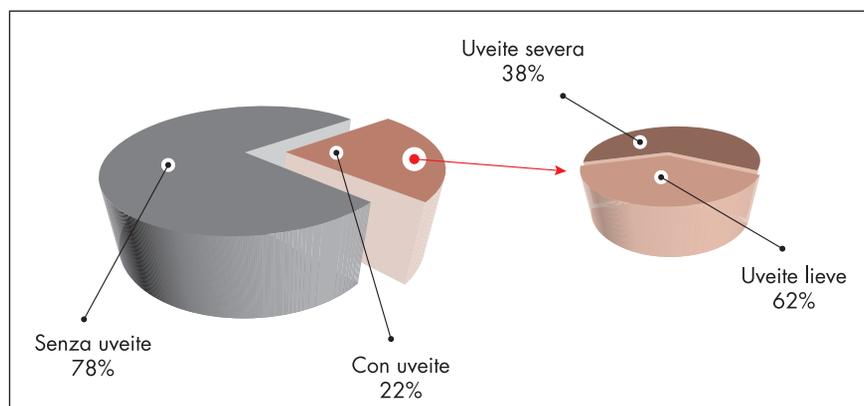


Figura 2. Prevalenza di uveite in 802 bambini con AIG oligoarticolare: studio multicentrico di survey. Dipartimento di Pediatria di Padova, Trieste "Burlo Garofolo", Firenze "Meyer", Genova "Gaslini", Napoli "Cardarelli", Palermo "Ospedale dei Bambini" (voce bibliografica 18).

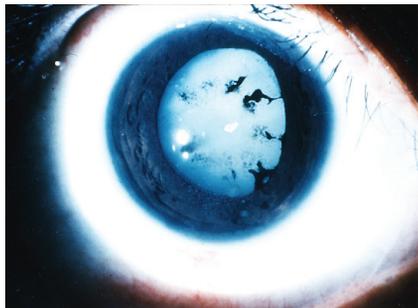


Figura 3. *Sinechie irido-lenticolari (posteriori): esito di iridociclite cronica.*

tervallo fra la diagnosi dell'artrite e quella dell'uveite^{6,11,12}, la severità dell'uveite^{15,16} o la presenza di complicanze oculari già al primo esame oculistico¹⁴, il sesso maschile^{12,16,17} e l'età all'esordio dell'uveite¹⁷.

Uno studio retrospettivo multicentrico, da noi condotto su una coorte di 366 pazienti pediatrici affetti da AIG, ha evidenziato, mediante l'analisi multivariata di numerosi parametri clinici e laboratoristici, che l'intervallo tra esordio dell'artrite e dell'uveite e l'aumento del livello sierico delle $\alpha 2$ -globuline all'esordio rappresentano i migliori predittori di severità dell'uveite¹³. Questo modello ha dimostrato, alla validazione prospettica, buona sensibilità e specificità, consentendone, inoltre, l'applicazione pratica attraverso un semplice calcolo matematico.

Conoscendo il valore delle $\alpha 2$ -globuline all'esordio e l'intervallo (in mesi) tra esordio dell'artrite e primo episodio di uveite, è possibile calcolare la probabilità di sviluppare uveite severa in un paziente già al primo episodio. Sono in corso ulteriori studi prospettici al fine di validare questo modello e consentirne, quindi, una più diffusa applicazione nella pratica clinica.

COME SI PUÒ MIGLIORARE LA PROGNOSI DELL'UVEITE?

La prognosi visiva migliora in relazione alla precocità della diagnosi. Nei casi in cui il bambino venga valutato precocemente presso un Centro di Reumatologia Pediatrica e l'esame ocu-

lare sia tempestivo, la prognosi è buona nel 75% dei casi. Il restante 25% dei pazienti risponde in modo insufficiente alla terapia medica, richiedendo spesso un intervento chirurgico per le complicanze (cataratta e/o glaucoma). Questo gruppo è caratterizzato da elevato rischio di deficit visivo, e può presentare una morbilità maggiore a livello oculare che articolare.

In altre parole, il controllo della flogosi oculare, ottenuto precocemente durante il decorso della malattia, può ridurre la frequenza delle complicanze e, quindi, l'outcome funzionale visivo a lungo termine^{18,19}.

Sui criteri di attività dell'uveite non esiste a tutt'oggi, però, un uniforme consenso tra i vari specialisti, il che pregiudica l'ottimale monitoraggio del trattamento²⁰.

Nei bambini più piccoli il rischio di ambliopia, legato all'opacità dei mezzi diottrici (per cataratta, cheratopatia a bandelletta o edema maculare cistoide), peggiora, d'altro canto, la prognosi funzionale, e condiziona, di conseguenza, l'orientamento terapeutico nella gestione delle complicanze.

LA TERAPIA

La scelta della terapia appropriata dell'uveite presenta ancora oggi difficoltà decisionali in relazione alla carenza, nella letteratura scientifica, di specifiche e chiare linee guida terapeutiche. Questo è in larga parte dovuto alla mancanza di trial clinici randomizzati e controllati sia nel bambino che nell'adulto.

Il trattamento dell'uveite AIG-correlata, in particolar modo, rappresenta una delle maggiori sfide per il pediatra e per l'oftalmologo.

Terapia topica. L'applicazione di colliri, pomate o gel oftalmici a base di corticosteroidi, in combinazione con agenti cicloplegici, costituisce il primo passo nel trattamento dell'uveite anteriore ed è in grado, da sola, di controllare l'infiammazione oculare nei casi moderati. Spesso, però, risulta difficile applicare, nella fascia d'età più critica (fra i 2 e i 5 anni), i farmaci topici con la posologia giornaliera richiesta per il

controllo della flogosi.

Corticosteroidi per via sistemica. Tradizionali capisaldi del trattamento dell'uveite, gli steroidi non sono particolarmente maneggevoli nelle forme associate ad AIG, per la frequente comparsa di effetti collaterali, sia locali (cataratta, glaucoma) che sistemici (rallentamento di crescita, osteoporosi, aspetto cushingoide ecc.) peculiari in età pediatrica. È stato dimostrato, inoltre, che tale trattamento non riesce, comunque, a controllare la flogosi oculare in circa il 30% dei casi²¹.

Con l'obiettivo, dunque, di impedire lo sviluppo delle complicanze e gli effetti collaterali locali e sistemici della terapia steroidea, si sta diffondendo sempre più la tendenza a introdurre gli *immunosoppressori sistemici* più precocemente, cioè prima che la funzione visiva risulti irreversibilmente compromessa.

In quest'ottica e sulla scia dell'esperienza sviluppata nell'ambito dell'interessamento articolare dell'AIG, il *methotrexate* rappresenta il più comune e maneggevole immunosoppressore usato in campo pediatrico. Somministrato a basse dosi settimanali (10-15 mg/m², pari a 7,5-15 mg alla settimana), è stato inizialmente ritenuto il farmaco di scelta nel trattamento dell'uveite cronica resistente ai corticosteroidi topici. Studi più recenti, tuttavia, hanno fornito risultati variabili e controversi in termini di efficacia e sicurezza. Si deve tuttavia sottolineare il fatto che si tratta per lo più di studi retrospettivi e limitati nella numerosità^{22,23}.

La *ciclosporina A* (alla dose di 3-5 mg/kg/die) rappresenta una valida alternativa al methotrexate nelle uveiti croniche cortico-resistenti in età pediatrica^{24,25}. Anche qui l'efficacia non è uniformemente provata e tuttavia sembra dipendere dalla complementare associazione con altri immunosoppressori (methotrexate, azatioprina ecc.).

Recentemente si sono aperte nuove frontiere nel trattamento farmacologico delle patologie autoimmuni. In particolare, nel campo dei farmaci cosiddetti "biologici", l'*etanercept* (inibitore del recettore cellulare del TNF), di-

mostratosi efficace e sicuro nel trattamento dell'AIG poliarticolare farmaco-resistente²⁶, è stato testato anche nel trattamento dell'uveite cronica.

Uno studio prospettico²⁷ su 10 bambini con uveite cronica associata ad AIG oligoarticolare a esordio precoce, trattati con etanercept dopo che le terapie corticosteroidi sistemiche e topiche non erano riuscite a controllare il decorso dell'uveite, ha dimostrato una buona efficacia nel ridurre le complicanze oculari, consentendo un risparmio di terapia steroidea in circa il 60% dei casi.

Segnalazioni molto recenti, d'altro canto, hanno messo in relazione l'utilizzo di etanercept con lo sviluppo "ex novo" o la riacutizzazione di uveite cronica in fase quiescente, sollevando giustificate perplessità sul suo utilizzo²⁸.

Un altro farmaco di particolare interesse nel trattamento dell'uveite è il *mofetilmicofenolato* (MMF), un inibitore del metabolismo purinico, comunemente utilizzato nella prevenzione del rigetto nei trapianti d'organo. Questo farmaco, usato da solo o in associazione alla ciclosporina, è risultato efficace nel trattamento di pazienti affetti da patologie oculari autoimmuni refrattarie agli steroidi, quali il penfigoide cicatriziale o il rigetto di trapianto corneale²⁹.

Evidenze cliniche sempre maggiori suggeriscono l'efficacia del MMF nell'arrestare la flogosi oculare o ridurre, comunque, drasticamente il numero di recidive in pazienti con uveite anteriore, intermedia o posteriore non controllata con altri immunosoppressori³⁰⁻³³.

Ancora, più recenti esperienze con gli *anticorpi monoclonali anti-TNF* hanno valutato i risultati a breve termine dell'*infliximab* nel trattamento di uveiti posteriori croniche refrattarie ad altri immunosoppressori³⁴, nonché dell'uveite AIG-correlata³⁵, con risultati incoraggianti.

Sono necessari, però, studi su casistiche numericamente più significative, periodi più prolungati di follow-up e veri e propri trial clinici, per poter confermare l'effettiva portata dei risultati a lungo termine delle diverse terapie immunosoppressive.

IL RUOLO DEL PEDIATRA NELLA SORVEGLIANZA AL BAMBINO CON AIG

Il primo passo è costituito dalla diagnosi precoce di AIG. Per questo il pediatra è coinvolto in prima linea nel sospettare una patologia articolare cronica in presenza di tumefazione articolare insolita, persistente o associata a rigidità mattutina. Se questi sintomi compaiono in un bambino prima dei 5 anni, il sospetto di una AIG oligoarticolare diventa particolarmente forte e la valutazione oculistica, associata agli altri esami di primo livello, si impone.

Una volta formulata la diagnosi di AIG, diventa fondamentale una stretta collaborazione fra il pediatra, il reumatologo e l'oculista, in modo da ottimizzare follow-up e trattamento di questa complessa patologia cronica. La consapevolezza, da parte del pediatra, del rischio di interessamento oculare nelle diverse forme di AIG avvalorata il suo ruolo di mediatore fra le esigenze di gestione e sorveglianza delle complicanze oculari e le aspettative, le risorse e le preoccupazioni da parte del bambino e dei suoi genitori.

Poiché l'uveite si presenta in forma subdola e asintomatica, nella maggior parte dei casi, risulta indispensabile eseguire con regolarità i controlli di screening anche in assenza di segni o sintomi apprezzabili. Il pediatra ha l'importante ruolo di motivare il bambino e i genitori a seguire il programma di controlli, soprattutto nei casi a rischio elevato di complicanze.

Le patologie croniche, e in particolare quelle a eziologia ignota, inducono spesso al rischio di fuga dalle terapie tradizionali verso quelle cosiddette "alternative", e questo può comportare anche lunghe interruzioni del programma di follow-up con progressione, spesso inesorabile, delle complicanze oculari.

Al pediatra spetta il difficile compito di rassicurare e sostenere la famiglia a far fronte a queste patologie specie nei momenti di ricaduta e di motivare il rispetto delle scadenze

MESSAGGI CHIAVE

- L'uveite complica il 20-40% dei casi di artrite giovanile oligoarticolare, che a sua volta è la forma più comune di artrite reumatoide giovanile.
- I casi più severi di uveite possono dare un deficit visivo in percentuali variabili dal 15 al 40%. L'uveite è la causa del 22% dei casi di ipovisione acquisita giovanile.
- L'uveite è quasi sempre asintomatica o oligosintomatica all'esordio. L'unico modo di riconoscerla tempestivamente è il controllo periodico oculistico (ogni 2-4 mesi).
- Il trattamento cortisonico topico è efficace nella maggior parte dei casi all'esordio.
- Quando questo tipo di trattamento risulta insufficiente, sono efficaci tutti i farmaci immunosoppressivi che usualmente non trovano indicazione nell'artrite monoarticolare (che in genere è controllata bene con i soli FANS e/o con le infiltrazioni steroidee intra-articolari).
- In particolare sono stati utilizzati, in esperienze non controllate, gli steroidi sistemici, il methotrexate, la ciclosporina A, i farmaci cosiddetti biologici (etanercept, infliximab) e il mofetilmicofenolato, da soli o in associazione.

del follow-up clinico sia oftalmologico che reumatologico.

Anche in termini di compliance alla terapia il pediatra gioca un ruolo di primo piano nel fornire un'adeguata informazione sull'importanza del trattamento locale e sistemico, sui possibili effetti collaterali ad essi correlati e talvolta anche sulla necessità di adottare terapie anche sperimentali.

A questo proposito è auspicabile che la collaborazione tra gli operatori del territorio e i Centri di Reumatologia e Oftalmologia Pediatrica consenta la realizzazione di trial clinici multicentrici, nell'ambito dei quali spetterà al pediatra di fiducia il delicato compito di motivare e verificare l'adesione al programma terapeutico nonché sorvegliare e segnalare eventuali possibili effetti collaterali ad esso correlati.

QUALI LE PROSPETTIVE FUTURE?

Da quanto sinora detto, risulta evidente l'importanza di individuare dei marcatori precoci che consentano di selezionare, all'esordio dell'AIG, i soggetti a rischio di sviluppare un interessamento oculare e di quantizzarne la possibile severità, per avviarli a un trattamento immunosoppressivo precoce e mirato.

Al fine di poter porre le indicazioni e di definire l'utilizzo della terapia sistemica più appropriata sono dunque oggi necessari studi prospettici, controllati e randomizzati, che mettano a confronto l'efficacia e la sicurezza di diversi protocolli terapeutici.

Premessa essenziale per poter intraprendere questi studi è la definizione dei criteri di attività e severità che, nel caso dell'uveite AIG-correlata, non sono ancora uniformemente riconosciuti.

È attualmente in corso in Italia un progetto collaborativo tra i Centri di Reumatologia e Oftalmologia Pediatrica che si propone di definire e validare tali criteri, un importante punto di partenza per la futura programmazione di trial clinici a livello nazionale e internazionale.

Bibliografia

1. Smiley WK. The eye in juvenile rheumatoid arthritis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1974;94: 817-29.
2. Chylack LT Jr. The ocular manifestations in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20:217-23.
3. Cassidy JT, Sullivan DB, Petty RE. Clinical patterns of chronic iridocyclitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20 Suppl:224-7.
4. Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988;2:641-5.
5. Cabral DA, Petty RE, Malleson PN, et al. Visual prognosis in children with chronic anterior uveitis and arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21:2370-5.
6. Andersson GB, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: A population based cohort study. 1. Onset and disease process. *J Rheumatol* 1995;22:295-307.
7. Candell Chalom E, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, Keenan GF. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:2031-4.
8. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: A ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:99-101.
9. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1858-65.
10. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a perspective study. *Ophthalmology* 2001;108: 2071-75.
11. Zulian F. Registry of Rheumatic Diseases in children. Padua, 2002; personal communication.
12. American Academy of Pediatrics Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology. Guidelines for ophthalmologic examinations in children with rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1993;92:295-6.
13. Zulian F, Martini G, Falcini F, Gerloni V, Zannin ME, Pinello L, Fantini F, Facchin P. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2446-53.
14. Chia A, Lee V, Graham EM, Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(6):757-62.
15. Davis JL, Dacanay LM, Holland GN, et al. Laser flare photometry and complications of chronic uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2003;135:763-71.
16. Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1987;94(10): 1242-8.
17. Edelsten C, Lee V, Bentley CR, Kansky JJ, Graham EM. 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;86:51-6.
18. Dana MR, Merayo-Llones J, Schaumberg DA, Foster CS. Visual outcome prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 1997;104:236-44.
19. Holland GN, Stiehm ER. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(6):867-78.
20. Zannin ME, Campa L, Falcini F, et al. Is there a consensus for activity and severity criteria of uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)? *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4):538.
21. Nguyen QD, Foster CS. Saving the vision of children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *JAMA* 1998;280:1133-4.
22. Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998;133:266-8.
23. Bom S, Zamiri P, Lightman S. Use of methotrexate in the management of sight-threatening uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001;9(1):35-40.
24. Walton RC, Nussenblatt RB, Whitcup SM. Cyclosporine therapy for severe sight-threatening uveitis in children and adolescents. *Ophthalmology* 1998 Nov;105 (11):2028-34.
25. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology* 2001;40(8):907-13.
26. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000; 342:763-9.
27. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, Gallagher K, Stout T. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1411-5.
28. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2003; 87(7): 925.
29. Reis A, Reinhard T, Sundmacher R, Althaus C, Voiculescu A, Kutkuhn B. Mycophenolatemofetil in ocular immunological disorders. A survey of the literature with 3 case reports. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1998;213(5):257-61.
30. Larkin G, Lightman S. Mycophenolate mofetil. A useful immunosuppressive in inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 1999; 106(9):1645.
31. Kilmartin DJ, Fletcher ZJ, Almeida JA, et al. CD69 expression on peripheral CD4+ T cells parallels disease activity and is reduced by mycophenolate mofetil therapy in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42 (6):1285-92.
32. Zierhut M, Stubiger N, Aboalchamat W, et al. Immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil (Cellcept) in treatment of uveitis. *Ophthalmology* 2001;98 (7):647-51.
33. Greiner K, Varikkara M, Santiago C, Forrester JV. Efficiency of mycophenolate mofetil in the treatment of intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 2002;99(9):691-4.
34. Joseph A, Raj D, Dua HS, et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003;110(7):1449-53.
35. Kotaniemi K, Pohjankoski H, Savolainen A. Short-term effect of infliximab on uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4):542.