

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: literature review

Kamilė Grigaitė¹, Edvardas Jukna²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Joniskis Hospital, emergency department, Joniskis, Lithuania*

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most common rheumatic diseases with onset before the age of 16 years and a prevalence of 1 in 1,000 children and Juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis (JIAU) is its most frequent extra-articular manifestation. Patients with JIAU are at high risk of developing visually impaired complications such as cataracts, glaucoma, band keratopathy, chronic cystoid macular oedema and posterior synechiae. Since JIAU is often initially asymptomatic, it tends to stay undiagnosed for extended periods of time, potentially leading to permanent vision impairment, which makes early recognition of children at risk of uveitis and providing proper treatment highly important.

Aim: to analyse the most recent scientific literature of risk factors, screening, monitoring and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.

Material and methods: recently published studies were reviewed to evaluate the latest findings in Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis risk factors, screening, monitoring and treatment. Databases from the subscription list of Lithuanian University of Health Sciences were selected: Medline (PubMed), SpringerLink and ScienceDirect. Certain keywords were used for the search of the most relevant articles.

Conclusion: Non-granulomatous inflammation of the anterior chamber of the eye is a frequent extra-articular manifestation of Juvenile idiopathic arthritis, which requires a regular ophthalmic examination because of a high risk of sight threatening complications or blindness. The main risk factors are age of onset, gender, category of JIA, anti-nuclear antibody and a genetic predisposition. Topical glucocorticoids are the first-line therapy for ocular inflammation and methotrexate is the first option of immunomodulatory therapy choice if glucocorticoids fail the management of uveitis. Biologic therapy is considered in cases when methotrexate treatment provides insufficient control of JIA-associated uveitis or is not tolerated well. Recent studies recommend to choose TNFi adalimumab as the first option in biology therapy and if the control of JIAU is not reached, then patients should try to use other monoclonal antibody from the same group, for example, infliximab. Abatacept, golimumab and rituximab are possible alternatives, however, further studies of the effectiveness and safety of these biologic agents are needed.

Keywords: juvenile, idiopathic, arthritis, uveitis, treatment.

Uveitas susijęs su jaunatviniu idiopatinium artritu: literatūros apžvalga

Kamilė Grigaitė¹, Edvardas Jukna²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Kaunas, Lietuva

²Joniškio ligoninė, skubios pagalbos skyrius, Joniškis, Lietuva

Santrauka

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA) yra viena labiausiai paplitusių reumatinių ligų, pasireiškiančių iki 16 metų 1 iš 1000 vaikų, o uveitas susijęs su jaunatviniu idiopatinium artritu (UJIA) yra pati dažniausia ekstrasąnarinė išraiška. Pacientai, sergantys UJIA, yra rizikos grupėje išsivystyti su regėjimu susijusioms komplikacijoms, kaip katarakta, glaukoma, juostinė keratopatija, lėtinė cistinė geltonosios dėmės edema ir užpakalinės sąaugos. Daugeliu atveju UJIA nesukelia jokių simptomų, todėl laiku nediagnozavus šios patologijos yra didelė tikimybė atsirasti negrįžtamam regėjimo sutrikimui. Ankstyva diagnostika ir tinkamai parinktas gydymas yra pagrindiniai uždaviniai pasiekti ilgalaikę UJIA kontrolę.

Tikslas: išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą apie uveito, susijusio su jaunatviniu idiopatinium artritu, rizikos veiksnius, diagnostiką, stebėseną ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai: literatūros apžvalga atlikta remiantis Lietuvos sveikatos mokslų universiteto mokslinėmis duomenų bazėmis: Medline (PubMed), SpringerLink ir ScienceDirect, atrenkant pastaraisiais metais paskelbtas publikacijas apie uveito, susijusio su jaunatviniu idiopatinium artritu, rizikos veiksnius, diagnostiką, stebėseną ir gydymą. Paieškai buvo naudojami tam tikri raktiniai žodžiai atrinkti aktualiausius straipsnius.

Išvados: Negrnulominis priekinės akies kameros uždegimas yra dažna ekstrasąnarinė jaunatvinio idiopatinio artrito išraiška. Tai yra pavojinga būklė, reikalaujanti reguliaraus oftalmologinio stebėjimo dėl didelės rizikos išsivystyti komplikacijoms, sukeliančioms žymų regėjimo sutrikimą ar net aklumą. Pagrindiniai rizikos veiksniai yra amžius, lytis, JIA tipas, padidėjęs antinuklearinių antikūnų (ANA) kiekis, genetinė predispozicija. Vietiniai gliukokortikoidų (GKK) lašai yra pirmos eilės terapija malšinti intraokulinį uždegimą, o metotreksatas (MTX) yra pirmo pasirinkimo imunomoduliuojantis preparatas, jei gydymas GKK yra nesėkmingas. Biologinė terapija yra indikuotina tais atvejais, kai nepavyksta pasiekti uveito kontrolės MTX arba jis yra netoleruojamas. Naujausios studijos rekomenduoja pirma skirti TNFi adalimumabą ir, jei nėra pakankamo gydymo atsako, rinktis kitą tos pačios grupės monokloninį antikūną, pavyzdžiui, infliksimabą. Abataceptas, golimumabas ir rituksimabas galėtų būti rekomenduojami pacientams, sergantiems gydymui atspariu UJIA, tačiau įvairių studijų rezultatai yra prieštaringi, todėl reikalingi tolimesni šių preparatų efektyvumo ir saugumo tyrimai.

Raktiniai žodžiai: jaunatvinis, idiopatinis, artritas, uveitas, gydymas.

1. Įvadas

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA) yra viena labiausiai paplitusių reumatinių ligų, pasireiškiančių iki 16 metų 1 iš 1000 vaikų (1), o uveitas, susijęs su jaunatviniu idiopatinu artritu (UJIA), yra pati dažniausia ekstrasąnarinė išraiška (2). Uveito dažnis tarp sergančiųjų JIA svyruoja nuo 8 iki 25% ir galimai priklauso nuo etninės bei geografinės grupės (3). JIA yra skirstomas į subtipus: sisteminį artritą, oligoartritą, RF-neigiamą poliartritą, RF-teigiamą poliartritą, psoriazinį artritą, su entezitu susijusį artritą ir kitus artritus (4). UJIA dažniausiai yra nustatomas vaikams, sergantiems oligoartritu ir RF-neigiamu poliartritu (2). Ūmus priekinis uveitas (ŪPU), kuriam būdinga staigi pradžia, akies skausmas, paraudimas, gali išsivysti pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu ar psoriazinu artritu (5). Lėtinis priekinis uveitas (LPU) beveik niekada neatsiranda vaikams su sisteminiu ar RF-teigiamu JIA (6). Remiantis tarptautine standartizuota uveito nomenklatūra (SUN), uveitas yra skirstomas pagal anatomiją, ligos laiką, eigą ir histopatologiją (7). Pagal šią klasifikaciją UJIA yra negranulominis priekinio akies segmento uždegimas, labiausiai paveikiantis rainelę ir krumplyną (8). Šios ligos eiga yra lėtinė, iš pradžių būna besimptomė, dažniausiai pažeidžiamos abi akys. (9,10). LPU atsiranda jau pirmaisiais JIA ligos metais 73 % pacientų ir net iki 90 % praėjus 4 metams nuo artrito pradžios, o 12% vaikų – dar iki artrito nustatymo (8). Dėl iš pradžių besimptomės UJIA eigos pacientams yra didelė rizika išsivysti su regėjimo sutrikimu susijusioms sunkioms

komplikacijoms, kaip glaukomai, kataraktai, juostinei keratopatijai, lėtinei cistinei geltonosios dėmės edemai, užpakalinėms sąaugoms, hipotonijai ir regos disko paburkimui (2,11). Dėl šios priežasties reguliarūs oftalmologiniai patikrinimai, gliukokortikosteroidų, sintetinių ar biologinių ligą modifikuojančių vaistų (LMV) skyrimas tinkamu laiku yra svarbūs uždaviniai pasiekti UJIA kontrolę bei išvengti galimo aklumo (12,13).

2. Rizikos veiksniai

Plačiai literatūroje aprašyti rizikos veiksniai, susiję su UJIA, yra amžius, lytis, JIA subtipas ir antinukleariniai (ANA) antikūnai (4,14). Remiantis atliktais tyrimais, jaunas amžius ir ANA yra reikšmingai susiję su uveito atsiradimu (3,15–17) bei yra įvardijami kaip nepriklausomi rizikos veiksniai (18). Nors ANA ir autoimuninio uveito ryšys žinomas jau kurį laiką, tačiau iki šiol nepavyksta tiksliai identifikuoti šių antikūnų taikinių akies audiniuose (19–21). Atliktuose tyrimuose stebima, jog uveitu yra labiau linkusios sirgti mergaitės nei berniukai (14,17,21). Tačiau kitose studijose lytis nebuvo identifikuota kaip nepriklausomas rizikos veiksnys (4,15). LPU dažniau yra nustatomas vaikams, sergantiems oligoartritu ar RF-neigiamu poliartritu (21,22). Vienas stipriausių nustatytų rizikos faktorių yra žmogaus leukocitų antigenų komplekso (HLA) genetinės variacijos (4). Būtent HLA-DRB1*11 ir HLA-DRB1*13 genų nešiotojai ypač yra siejami su padidėjusia rizika sirgti uveitu (19,23–25). Taip pat keletas studijų aptaria laboratorinių biožymenų svarbą įvertinant polinkį atsirasti UJIA, tokių, kaip eitrocitų nusėdimo greitis (ENG \geq 20-40 mm/val), kuris rodo autoimuninio proceso aktyvumą, ir serumo S100 baltymo kiekis (S100A8/A9 ir S100A12 subtipai) (15,26–28).

Tačiau šie rodikliai gali prarasti savo numatomą vertę, jeigu JIA priešuždegiminius gydymas taikomas ankstyvoje fazėje (29).

3. Diagnostika ir stebėseną

UJIA tipiškai ligos pradžioje nesukelia jokių simptomų, tačiau jau pirmojo oftalmologinio ištyrimo metu 50-70 % pacientų turi vieną ar kelias struktūrines komplikacijas, kurių tinkamai negydant gali išsivystyti aklumas (29,30). Ligai paūmėjus ar atsiradus komplikacijoms, pacientas gali skųstis akies paraudimu, skausmu, neryškiu matymu ir fotofobija (31). Dėl besimptominės LPU eigos iki kol atsiranda struktūriniai pažeidimai oftalmologų ir reumatologų ekspertų draugija 2019 metais parengė UJIA patikros ir stebėsenos rekomendacijas (5). (1. Lentelė)

Patikra dėl uveito vaikams, sergantiems JIA, reikalauja detalaus pagal amžių oftalmologinio ištyrimo, kurio metu nustatomas regos aštrumas, intraokulinis spaudimas, atliekama biomikroskopija ir oftalmoskopija (32). Uveito diagnozė remiasi plyšinės lempos tyrimu, kurio metu vertinamas ląstelių skaičius priekinėje kameroje (PK) ir PK skysčio blizgėjimas, kuris atsiranda dėl patekusių baltymų į PK, esant kraujo-akies skysčio barjero pažeidimui (2). Intraokulinis uždegimas yra skirstomas į laipsnius remiantis SUN kriterijais, į kuriuos yra įtrauktas PK ląstelių skaičius, PK skysčio blizgėjimas ir pagal tai įvertinamas uveito aktyvumas (7). (2. Lentelė), (3. Lentelė)

1. Lentelė.

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oftalmologinės patikros rekomendacijos |
| Vaikams ir suaugusiems su JIA, kuriems yra didelė rizika išsivystyti uveitui: |
| <ul style="list-style-type: none"> oftalmologinė patikra kas 3 mėn. yra stipriai rekomenduojama (1 Rekomendacija, PICO 1) |
| Oftalmologinės stebėsenos rekomendacijos |
| Vaikai ir suaugusieji, sergantys JIA ir kontroliuojamu uveitu, kurie: |
| <ul style="list-style-type: none"> mažina ar nutraukia vietinių gliukortikoidų naudojimą, yra stipriai rekomenduojama oftalmologinį ištyrimą atlikti 1 mėn. laikotarpiu po kiekvienos dozės pakeitimo (2 Rekomendacija, PICO 2) taiko stabilią terapiją, oftalmologinis ištyrimas yra stipriai rekomenduojamas ne rečiau kaip kas 3 mėn. (3 Rekomendacija, PICO 2) mažina ar nutraukia sisteminę terapiją, oftalmologinį ištyrimą stipriai rekomenduojama atlikti 2 mėn. laikotarpiu po sisteminės terapijos pakeitimo (4 Rekomendacija, PICO 4) |

2. Lentelė.

| Ląstelės priekinėje akies kameroje | | Priekinės akies kameros skysčio blizgėjimas | |
|------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Laipsnis | Ląstelės laukelyje | Laipsnis | Apibūdinimas |
| 0 | <1 | 0 | Nėra |
| 0.5 + | 1-5 | 1+ | Silpnas |
| 1+ | 6-15 | 2+ | Vidutinis (Rainelės ir lęšiuko dalys aiškios) |
| 2+ | 16-25 | 3+ | Išreikštas (Rainelės ir lęšiuko vaizdas pro rūką) |
| 3+ | 25-50 | 4+ | Intensyvus (fibrino eksudatas) |
| 4+ | >50 | | |

3. Lentelė

| Uveito aktyvumo terminologija | |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Terminas | Apibūdinimas |
| Neaktyvus | 0 laipsnis, nėra ląstelių. |
| Paūmėjimas | 2 laipsniais padidėjęs uždegimo aktyvumas (ląstelės priekinėje kameroje, stiklakūnio vaizdas pro rūką) arba padidėjimas nuo 3+ iki 4+ laipsnio. |
| Pagerėjimas | 2 laipsniais sumažėjęs uždegimo aktyvumas arba sumažėjęs aktyvumas iki 0 laipsnio. |
| Remisija | Liga neaktyvi ≥ 3 mėn. po visiško gydymo nutraukimo. |

4. Gydymas

UJIA gydymo tikslas yra palaikyti remisiją, kurios metu priekinėje akies kameroje nebūtų ląstelių (33). Uveito gydymas priklauso nuo uždegimo laipsnio, išsivysčiusių komplikacijų ir rizikos veiksnių atsirasti regėjimo sutrikimui. Pradinę terapiją rekomenduojama pradėti, kai nustatoma $\geq 0,5$ ląstelės laukelyje PK (13).

4.1 Pirmos pakopos gydymas

Glukokortikoidų (GKK) lašai (prednizolono acetatas 1% ar deksametazonas 0,1%) yra pirmo pasirinkimo terapija tiek lėtiniam, tiek ūminiam priekiniam uveitui (2,5). Tyrimai rodo, kad šie preparatai yra veiksmingesni nei placebo, tačiau ilgai vartojant vietinius GKK galimi šalutiniai reiškiniai, kaip, pavyzdžiui, kataraktos progresavimas, lėtinis ar epizoidinis intraokulinio spaudimo (IOS) padidėjimas, sąlygojantis antrinės glaukomos vystymąsi (34). Rizika atsirasti komplikacijoms didėja priklausomai nuo skiriamų GKK lašų skaičiaus (35,36). Analizės atskleidžia, kad pacientai, kurie yra gydomi mažomis GKK lašų dozėmis (≤ 3 lašų per dieną), galėtų sumažinti esamą kataraktos vystymosi riziką (37,38). GKK lašų naudojimo schemas rekomendacijos: 1 lašas kas 12 val. esant 0,5+ laipsniui, 1 lašas kas 8 val. esant 1+ laipsniui, 1 lašas kas 6 val. esant 2+ laipsniui, 1 lašas kas 4 val. esant 3+ laipsniui ir 1 lašas kas 2 val. esant 4+ laipsniui. Taip pat ekspertai siūlo, kad lašai turėtų būti skiriami dažniau (kas 2 val., ar kas 1 val., kuomet yra $\geq 2+$ laipsnis) pirmas tris terapijos dienas, kai nustatomas uveito paūmėjimas (13). GKK lašai turėtų būti tęsiami tol, kol PK kameroje yra nustatoma daugiau nei 0,5+ ląstelių (33), tačiau stengtis skirti vietinius GKK trumpalaikiam gydymui (≤ 3 mėn.) dėl grėšiančio nepageidaujamo poveikio (5).

Priešuždegiminis priekinio uveito gydymas turėtų būti kombinuojamas kartu su cikloplegikais tam, kad išvengti užpakalinių sąaugų formavimosi arba joms atsiradus nutraukti (39). Rekomenduojami cikloplegikai: tropikamidas 0,5-1%, kuris skiriamas 1 lašas kas 8 val. esant 3+ ar 4+ aktyvumo laipsniams, arba ciklopentolatas 1%, skiriant 1 lašą kas 8 val. esant sunkiam paūmėjimui (13). Galimi šalutiniai cikloplegikų reiškiniai yra mieguistumas, neryškus matymas, fotofobija, ambliopija, todėl rekomenduojami vartoti vakare ar prieš miegą (33).

Dėl sisteminių steroidų vartojimo gali pasireikšti tokie šalutiniai poveikiai, kaip Kušingo sindromas, augimo sutrikimas, osteoporozė, hipertenzija, dislipidemija, gastritas, padidėjusi infekcijų rizika, glaukoma ir katarakta (33,40). Dėl šios priežasties GKK neturėtų būti skiriami ilgalaikiai terapijai UJIA gydyti (41). Sistemine imunosupresija prednizolono tabletėmis 1-2 mg/kg per dieną doze paūmėjusiam priekiniam uveitui gydyti, esant komplikacijų rizikai, gali būti skiriami, kuomet vietiniai GKK yra neveiksmingi, norint nuslopinti intraokulinį uždegimą pacientams su 3+ ar 4+ laipsnio uveitu, kai reikalingos ypač didelės vietinių GKK lašų dozės, kurios galėtų sukelti didesnę žalą nei naudą, arba gali būti taikoma kaip laikinas gydymas iki paskiriant sistemine terapiją LMV (37). Steroidų dozė turėtų būti palaipsniui mažinama ne ilgiau kaip po 2 savaičių nuo vartojimo pradžios (33). Regioninis gydymas GKK, kaip periokulinės triamcinalono, betametazono injekcijos ar intravitrealiniai deksametazono implantai, gali būti naudingas pacientams su 3+ and 4+ laipsnio uveitu, kai nenustatomas pagerėjimas po 2 savaičių, vartojant sisteminius steroidus ypač tiems

asmenims, kuriems yra didelė rizika išsivystyti su regėjimu susijusioms komplikacijoms (42).

4.2 Antros pakopos gydymas

Lėtinis intraokulinis uždegimas negali būti stabilizuotas apie 40 % sergančiųjų UJIA ir reikalauja LMV terapijos (13). MTX dėl savo gerai ištirta poveikio ir saugumo pediatrijoms pacientams yra pirmos eilės pasirinkimas imunomoduliuojančiai terapijai (40). MTX gali būti naudojamas peroraliai ar poodinėmis injekcijomis, tačiau pastarosios yra labiau rekomenduojamos dėl savo didesnio bioprieinamumo (5,11). MTX skiriamas 0.5-1 mg/kg per savaitę doze ir ji gali būti didinama kas savaitę 6-8 savaites iki maksimalios 30 mg per savaitę dozės priklausomai nuo atsako į gydymą (11,40). Hepatitas, citopenija, nuovargis, silpnumas, pykinimas, pilvo skausmas, gleivinių opos, padidėjusi infekcijų rizika, nefrotoksiškumas yra galimi MTX šalutiniai reiškiniai (43,44). Reguliarūs kraujo tyrimai turi būti atliekami visiems pacientams, vartojantiems MTX. Rekomenduojama vertinti bendrą kraujo ir kepenų funkcijos laboratorinius rodiklius kas 2 savaites iki kol pasiekama pastovi MTX dozė. Vėliau šie tyrimai kartojami kas 1 mėnesį pusę metų ir po to kas 6 savaites. Kas 6 mėnesius tiriama šlapalo, kreatinino kiekis kraujyje ir elektrolitai (34). Taip pat rekomenduojama kitą dieną po skirtos MTX dozės pridėti 5 mg folio rūgšties vienkartinai (33).

Azatioprinas, mikofenolato mofetilis ir ciklosporinas A yra alternatyvūs imunomoduliuojantys vaistai ir vartojami tuomet, kai MTX efektyvumas yra nepakankamas (40). Esant gydymui atspariam uveitui be sąnarių uždegimo, mikofenolato mofetilis gali būti naudingas vaistas, padedantis pasiekti uveito aktyvumo sumažėjimą (34) ir

palaiptiui suretinti vietinių GKK lašų poreikį (45). Mikofenolato mofetilis yra skiriamas 1200 mg/m² per dieną doze, padalijant ją į dvi dalis, o maksimali doze yra 2000 mg per dieną (13). Azatioprinas gali būti naudingas ilgalaikiai terapijai, kadangi pasižymi poveikiu, leidžiančiu palaiptiui mažinti vietinių GKK skyrimą (46), tačiau dėl itin dažnų su virškinamuoju traktu susijusių šalutinių reiškinų jam nėra teikiama pirmenybė gydant pediatriškus ligonius (40). Ciklosporinas A, kurio dozė yra 2.5–5 mg/kg per dieną, gali būti veiksmingas tais atvejais, kuomet vyrauja kortikosteroidams atsparus uždegimas (42), tačiau šis vaistas tik iš dalies yra efektyvus gydant UJIA ir turėtų būti vartojamas kartu su MTX kaip rezervinis vaistas, jei kitų terapijų metu nepasiekama uveito kontrolė ar biologinė terapija netoleruojama (13).

4.3 Biologinė terapija

Gyvūnų modeliuose nustatyta, kad tumoro nekrozės faktorius (TNF) yra svarbus autoimuninio uveito patogenezėi (47), o, remiantis patarimų metų tyrimais, galima daryti išvadą, jog TNF inhibitoriai (TNFi) gali reikšmingai pagerinti regėjimo rezultatus (48). Sergantieji UJIA, kuriems nepavyko pasiekti uveito kontrolės gydant MTX per 3 mėnesius, turėtų pereiti prie terapijos monokloniniais antikūnais, tačiau pacientams, toleruojantiems MTX, rekomenduojama toliau jį naudoti kartu su TNFi ypač, kai uveitas yra sunkus ir grėšia komplikacijos (5,11,37). Kai skiriama MTX ir TNFi kombinacija, sumažėja vaistus neutralizuojančių antikūnų kiekis, todėl galima skirti mažesnes MTX dozes su mažiausia veiksminga GKK lašų doze (≤ 2 lašai per dieną) (13).

Naujausi tyrimai, gydant UJIA biologine terapija, teikia pirmenybę adalimumabui (ADA),

žmogaus monokloniniam antikūnui (34,40,41,49,50). SYCAMORE randomizuotas, dvigubai slaptas tyrimas įrodė ADA terapinius privalumus ir naudą gydant UJIA (48). Vykdamas 5 metų SYCAMORE pacientų grupės stebėjimą, siekta nustatyti laiką, kada uveitas vėl paūmėja nutraukus ADA skyrimą, detaliau įvertinti regėjimo aštrumo pokyčius ir preparato saugumą ilgalaikiai terapijai. Ši analizė patvirtino, jog ADA yra gerai toleruojamas, pasižymi norimu efektyvumu, tačiau UJIA remisijos išlaikyti nepavyko. Nutraukus ADA skyrimą po 1-2 gydymo metų uveitas linkęs atsinaujinti (51). Kitas panašaus pobūdžio tyrimas ADJUVITE taip pat palaiko ADA skyrimą vaikams, kuriems anksti išsivysto uveitas sergant JIA, kai GKK lašai ir MTX neužtikrina reikalingos uždegimo kontrolės (52). ADA turėtų būti skiriamas poūmėmiais injekcijomis 10 mg dozėmis pacientams sveriantiems nuo 10 kg iki 15 kg, 20 mg sveriantiems nuo 15 kg iki 30 kg ir 40 mg, sveriantiems ≥ 30 kg kartą per savaitę arba kas antra savaitę (2,11,33). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra lokalsios injekcijos vietoje (skausmas, eritema, bėrimas) (53).

Jeigu pirmo pasirinkimo TNFi nepasiekė norimo rezultato didžiausiomis leistinomis dozėmis ir dažniu gydant aktyvų LPU, reumatologų ir oftalmologų ekspertų draugija labiau rekomenduoja jį keisti į kitą TNFi atstovą nei rinktis kitos grupės preparatą (5).

Kitas TNFi grupės vaistas yra infliksimabas (INF), kuris pasižymi panašiu efektyvumu kaip ir ADA gydant UJIA, bei yra veiksmingesnis už kitą grupės atstovą eternaceptą, kuris pastaruoju metu nebėra rekomenduojamas gydyti LPU (40,49). INF yra chimerinis monoklininis antikūnas. Jis skiriamas intravenine infūzija, kuri kartojama kas 2 savaites, vėliau kas 4-8 savaites

(34). Rekomenduojama pradinė doze yra 6 mg/kg, tuomet ji gali būti didinama remiantis gydymo rezultatais po 8 savaitių iki maksimalios 20 mg/kg dozės (2,11). Ashkenazy ir kt. tyrimas rodo, kad INF gali būti sėkmingai naudojamas preparatas gydymui atspariam uveitui kontroliuoti, kai prieš tai taikyta ADA terapija buvo neveiksminga (54). Nors INF rodo gerus gydymo rezultatus, tačiau pasižymi labiau pavojingais šalutiniais reiškiniais, kaip karščiavimu, dusuliu, dilgėlinės bėrimu, krūtinės skausmu, leukopenija, trombocitopenija, anemija, padidėjusia infekcijų rizika (33).

Vaikams ir suaugusiems, sergantiems JIA ir aktyviu LPU, kuriems nepavyko pasiekti uždegimo kontrolės su MTX ir 2 TNFi didžiausiomis leistinomis dozėmis ir dažniu, rekomenduojama taikyti abataceptą (ABA) ar tocilizumabą (TCL) kaip kitos grupės biologinės terapijos atstovus (5). Šie preparatai yra surinkę mažiau įrodymais pagrįstų išvadų, kadangi daugiausia apžvalgų atlikta mažose tiriamųjų grupėse. ABA inaktyvuoja T ląsteles jungdamasis prie CD80/CD86 ant antigenų pateikiančių ląstelių (2). Šis preparatas skiriamas intraveniškai 10 mg/kg doze pirmą, antrą ir ketvirtą savaitę atitinkamai, vėliau kas keturias savaites ir galėtų būti naudingas skiriant sunkiam gydymui atspariam UJIA (55,56). Tačiau studijų rezultatai kol kas prieštaringi, kaip, pavyzdžiui, Tappeiner ir kt. tyrimas atskleidė, kad akies uždegimo kontrolė, taikant gydymą ABA, yra silpna, o ilgalaikis poveikis retas (57). Tocilizumabas, interleukino-6 monokloninis antikūnas, paskutinių metų analizėse rodo viltigus rezultatus gydant sunkų UJIA (58–61). Jis yra skiriamas kas 2-4 savaites intraveninėmis infūzijomis nuo 12 iki 18 mg/kg pacientams, sveriantiems < 30 ir > 30 kg, atitinkamai (33). Tyrimuose identifikuotos ir registruotos galimos

ABA šalutinės reakcijos: autoimuninė citopenija, padidėję serumo aminotrasferazių kiekiai, virškinamojo trakto sutrikimo simptomai, pykinimas, galvos svaigimas, alerginės reakcijos ir padidėjusi infekcijų rizika (55,61,62). Kiti diskutuojami biologinės terapijos preparatai yra golimumabas (GLM) ir rituksimabas (RTX). Viename nedidelės apimties tyrime stebėta, kad GLM yra gerai toleruojamas ir koreliuoja su intraokulinio uždegimo kontrole 92,3 % atvejų (63). Naujesnės analizės, tiriančios GLM naudojimą gydant UJIA, taip pat teikia viltingus rezultatus mažinant intraokulinio uždegimo paūmėjimų dažnį ir išsaugant regėjimo funkciją (64,65). Skiriant RTX gydymui atspariam uveitui kontroliuoti stebimi panašūs rezultatai kaip ir naudojant GLM ir, manoma, kad RTX galėtų būti efektyvus preparatas pasiekti ilgalaikę neaktyvią uveito būseną (66), tačiau reikalingi detalesni ir didesnės apimties tyrimai patvirtinti tiek GLM, tiek RTX naudą. Chirurginis gydymas yra reikalingas tais atvejais, kuomet vien tik medikamentiniu gydymu nepavyksta kontroliuoti UJIA sukeltų komplikacijų, kaip juostinės keratopatijos, glaukomos ir kataraktos, kurioms išsivysčius dažniausiai ir yra taikama chirurginė intervencija (5,36).

5. Išvados

Negranulominis priekinės akies kameros uždegimas yra dažna ekstrasąnarinė jaunatvinių idiopatinio artrito išraiška. Tai yra pavojinga būklė, reikalaujanti reguliaraus oftalmologinio stebėjimo dėl didelės rizikos išsivystyti komplikacijoms, sukeliančioms žymų regėjimo sutrikimą ar net aklumą. Pagrindiniai rizikos veiksniai yra amžius, lytis, oligoartrito bei RF-neigiamo poliartrito tipai, padidėję ANA kiekiai ir genetinė predispozicija. Vietiniai GKK lašai

yra pirmos eilės terapija malšinant intraokulinį uždegimą, o MTX yra pirmo pasirinkimo imunomoduliuojantis preparatas, jei gydymas vien tik GKK yra nepakankamas. Biologinė terapija yra indikuotina tais atvejais, kai nepavyksta pasiekti uveito kontrolės MTX arba jis yra netoleruojamas. Naujausios studijos rekomenduoja pirma skirti TNFi adalimumabą ir, jei nėra pakankamo gydymo atsako, rinktis kitą tos pačios grupės monokloninį antikūną, pavyzdžiui, infliksimabą. Abataceptas, golimumabas ir rituksimabas yra bandomi taikyti UJIA gydyme, tačiau įvairių studijų rezultatai yra priešaringi, todėl reikalingi tolimesni šių preparatų efektyvumo ir saugumo tyrimai.

6. Literatūra

1. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell DJ, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res.* 2019 Jun;71(6):717–34.
2. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol.* 2020 Feb 1;211:108322.
3. Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, Aalto K, Berntson L, Fasth A, et al. Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr Rheumatol.* 2017 Aug 18;15(1):66.
4. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review for Disease of the Year: Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis and its Associated Uveitis: The Probable Risk

- Factors. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013 Jun 1;21(3):180–91.
5. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Arthritis Care Res.* 2019;71(6):703–16.
 6. Petty RE, Zheng Q. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *World J Pediatr.* 2020 Dec 1;16(6):562–5.
 7. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep 1;140(3):509–16.
 8. Foeldvari I. Ocular Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification and Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Dec 1;49(3):271–7.
 9. Walscheid K, Hennig M, Heinz C, Wasmuth S, Busch M, Bauer D, et al. Correlation between disease severity and presence of ocular autoantibodies in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Apr 24;55(6):3447–53.
 10. Kalinina Ayuso V, Makhotkina N, van Tent-Hoeve M, de Groot-Mijnes JDF, Wulffraat NM, Rothova A, et al. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown. *Surv Ophthalmol.* 2014 Sep 1;59(5):517–31.
 11. Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, Lerman MA, Abramson L, Cooper AM, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. *Arthritis Care Res.* 2019;71(4):482–91.
 12. Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, Heiligenhaus A, Minden K, Klotsche J. Impact of Antiinflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database. *Arthritis Care Res.* 2016 Jan;68(1):46–54.
 13. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Aug 1;49(1):43–55.
 14. Moradi A, Amin RM, Thorne JE. The Role of Gender in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *J Ophthalmol.* 2014;2014:461078.
 15. Tappeiner C, Klotsche J, Sengler C, Niewerth M, Liedmann I, Walscheid K, et al. Risk Factors and Biomarkers for the Occurrence of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken Nj.* 2018 Oct;70(10):1685–94.
 16. Papadopoulou M, Zetterberg M, Oskarsdottir S, Grönlund MA. Assessment of the outcome of ophthalmological screening for uveitis in a cohort of Swedish children with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2017;95(7):741–7.
 17. Campanilho-Marques R, Bogas M, Ramos F, Santos MJ, Fonseca JE. Prognostic value of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis and anterior uveitis. Results from a systematic literature review.

- Acta Reumatol Port. 2014 Jun;39(2):116–22.
18. Lee JY, Duffy CM, Guzman J, Oen K, Barrowman N, Rosenberg AM, et al. Prospective Determination of the Incidence and Risk Factors of New-Onset Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: The Research in Arthritis in Canadian Children Emphasizing Outcomes Cohort. *Arthritis Care Res.* 2019;71(11):1436–43.
 19. Wildschütz L, Ackermann D, Witten A, Kasper M, Busch M, Glander S, et al. Transcriptomic and proteomic analysis of iris tissue and aqueous humor in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Autoimmun.* 2019 Jun 1;100:75–83.
 20. Ayuso VK, Dijk MR van, Boer JH de. Infiltration of Plasma Cells in the Iris of Children With ANA-Positive Anterior Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Oct 1;56(11):6770–8.
 21. Cosickic A, Halilbasic M, Selimovic A, Avdagic H. Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis, our Observations. *Med Arch.* 2017 Feb;71(1):52–5.
 22. Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umabayashi H, Iwata N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):15.
 23. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, Jang SR, Jenkins K, Cope S, et al. HLA Associations in a Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Sep;56(10):6043–8.
 24. Vastert SJ, Bhat P, Goldstein DA. Pathophysiology of JIA-associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014 Oct 1;22(5):414–23.
 25. Haasnoot A-MJW, Schilham MW, Kamphuis S, Muller PCEH, Heiligenhaus A, Foell D, et al. Identification of an Amino Acid Motif in HLA-DR β 1 That Distinguishes Uveitis in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(7):1155–65.
 26. Walscheid K, Heiligenhaus A, Holzinger D, Roth J, Heinz C, Tappeiner C, et al. Elevated S100A8/A9 and S100A12 Serum Levels Reflect Intraocular Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Results From a Pilot Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Dec 1;56(13):7653–60.
 27. Heiligenhaus A, Klotsche J, Niewerth M, Horneff G, Ganser G, Haas J-P, et al. Similarities in clinical course and outcome between juvenile idiopathic arthritis (JIA)-associated and ANA-positive idiopathic anterior uveitis: data from a population-based nationwide study in Germany. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):81.
 28. Haasnoot AJW, van Tent-Hoeve M, Wulffraat NM, Schalijs-Delfos NE, Los LI, Armbrust W, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate as Baseline Predictor for the Development of Uveitis in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Am J Ophthalmol.* 2015 Feb 1;159(2):372-377.e1.
 29. Heiligenhaus A, Klotsche J, Tappeiner C, Sengler C, Niewerth M, Liedmann I, et al. Predictive factors and biomarkers for the 2-year outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: data from the Inception

- Cohort of Newly diagnosed patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019 Jun;58(6):975–86.
30. Vitale AT, Graham E, Boer JH de. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Clinical Features and Complications, Risk Factors for Severe Course, and Visual Outcome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013 Dec 1;21(6):478–85.
31. Habet-Wilner Z, Tiosano L, Sanchez JM, Shulman S, Barequet D, Rahat O, et al. Demographic and Clinical Features of Pediatric Uveitis in Israel. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jan 2;28(1):43–53.
32. Rutkowska-Sak L, Gietka P. Uveitis associated juvenile idiopathic arthritis – presentation of recently published international recommendations for diagnostic and therapeutic procedures. *Reumatologia*. 2020;58(5):277–81.
33. Bou R, Adán 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 May 1;35(5):777–85.
34. Hawkins MJ, Dick AD, Lee RJW, Ramanan AV, Carreño E, Guly CM, et al. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2016 Mar 1;61(2):197–210.
35. Batu ED. Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2019 Jan 1;39(1):13–27.
36. Samra KA, Maghsoudlou A, Roohipoor R, Valdes-Navarro M, Lee S, Foster CS. Current Treatment Modalities of JIA-associated Uveitis and its Complications: Literature Review. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Jul 3;24(4):431–9.
37. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom-Guillaume S, Edelsten C, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug;77(8):1107–17.
38. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids. *Ophthalmology*. 2020 Apr;127(4S):S21–6.
39. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):27.
40. Oray M, Tuğal-Tutkun İ. Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Turk J Ophthalmol*. 2016 Apr;46(2):77–82.
41. Gueudry J, Touhami S, Quartier P, Bodaghi B. Therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(3):179-186.
42. Amin RM, Miseroocchi E, Thorne JE, Hornbeak D, Jabs DA, Zierhut M. Treatment Options for Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Jan 2;24(1):81–90.
43. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem*. 2018 Oct 5;158:502–16.
44. Jabs DA. Immunosuppression for the Uveitides. *Ophthalmology*. 2018 Feb;125(2):193–202.
45. Chang PY, Giuliari GP, Shaikh M, Thakuria P, Makhoul D, Foster CS. Mycophenolate

- mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis. *Eye*. 2011 Apr;25(4):427–35.
46. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol*. 2011 Feb;95(2):209–13.
47. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF- α) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Prog Retin Eye Res*. 2004 Nov 1;23(6):617–37.
48. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1637–46.
49. Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. 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*. 2014 Jul;66(7):1073–84.
50. Choe S, Heo JW, Oh B-L. Quiescence and Subsequent Anterior Chamber Inflammation in Adalimumab-treated Pediatric Noninfectious Uveitis. *Korean J Ophthalmol KJO*. 2020 Aug;34(4):274–80.
51. Horton S, Jones AP, Guly CM, Hardwick B, Beresford MW, Lee RW, et al. Adalimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: 5-Year Follow-up of the Bristol Participants of the SYCAMORE Trial. *Am J Ophthalmol*. 2019 Nov 1;207:170–4.
52. Quartier P, Baptiste A, Despert V, Allain-Launay E, Koné-Paut I, Belot A, et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul;77(7):1003–11.
53. Duica I, Voinea L-M, Mitulescu C, Istrate S, Coman I-C, Ciuluvica R. The use of biologic therapies in uveitis. *Romanian J Ophthalmol*. 2018;62(2):105–13.
54. Ashkenazy N, Saboo US, Abraham A, Ronconi C, Cao JH. Successful treatment with infliximab after adalimumab failure in pediatric noninfectious uveitis. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019 Jun 1;23(3):151.e1-151.e5.
55. Gaggiano C, Sota J, Gentileschi S, Caggiano V, Grosso S, Tosi GM, et al. The current status of biological treatment for uveitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Aug;16(8):787–811.
56. Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, Cimaz R, Miserocchi E, Dubko M, et al. Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis. *J Rheumatol*. 2016 Nov;43(11):2068–73.
57. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, Kotaniemi K, Mackensen F, Gerloni V, et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Apr;42(4):706–11.
58. Jung J-Y, Kim M-Y, Suh C-H, Kim H-A. Off-label use of tocilizumab to treat non-juvenile idiopathic arthritis in pediatric rheumatic patients: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;14;16(1):79.
59. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, Anton J, Ramanan AV, Carreno E, et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in

- Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016 Dec;43(12):2183–8.
60. Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, González-Fernández MI, López-Montesinos B, Mesquida M, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017 Mar;69(3):668–75.
61. Tsang AC, Roth J, Gottlieb C. Tocilizumab for Severe Chronic Anterior Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis in a Pediatric Patient. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014 Apr 1;22(2):155–7.
62. Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2016 Sep;94(6):e400-406.
63. Cordero-Coma M, Calvo-Río V, Adán A, Blanco R, Álvarez-Castro C, Mesquida M, et al. Golimumab as Rescue Therapy for Refractory Immune-Mediated Uveitis: A Three-Center Experience. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:717598.
64. Palmou-Fontana N, Calvo-Río V, Martín-Varillas JL, Fernández-Díaz C, Mesquida M, Adán A, et al. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Aug;36(4):652–7.
65. Tosi GM, Sota J, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Aug;37(4):680–3.
66. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jun;100(6):782–6.