Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 13/04/2020
Data de Aprovação: 13/07/2020

ARTIGO ORIGINAL

Frequência de uveíte em pacientes pediátricos com artrite idiopática juvenil em hospital terciário

Frequency of uveitis in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in a tertiary hospital

Vivian London[1], Adriana Rodrigues Fonseca[2], Rozana Gasparello de Almeida[2], Marta Cristine Félix Rodrigues[2], Sheila Knupp Feitosa de Oliveira[2], Monick Goecking[3], Flavio Sztajnbok[2], Julia Dutra Rossetto[3]

Palavras-chave:
artrite juvenil,
uveíte,
reumatologia,
oftalmologia,
manifestações oculares.

Resumo

Objetivo: Observar o perfil e a frequência da uveíte relacionada à artrite idiopática juvenil (U-AIJ) em pacientes acompanhados em hospital pediátrico terciário. **Método:** Estudo retrospectivo de pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) atendidos no ambulatório de reumatologia de janeiro a julho de 2019. **Resultados:** Foram analisados 41 pacientes, dos quais, quatro (9,75%) apresentaram uveíte, todos com o diagnóstico da AIJ antes dos 7 anos de idade e todos com a presença de complicações oculares. Quanto ao tipo de AIJ, dois pacientes apresentaram a forma oligoarticular e dois a forma poliarticular fator reumatoide negativo. Três pacientes (75%) com U-AIJ apresentavam fator antinuclear (FAN) positivo. Todos os pacientes apresentaram uveíte nos primeiros 4 anos da AIJ. **Conclusão:** Cerca de 10% dos pacientes com AIJ apresentaram uveíte no curso da doença. No grupo U-AIJ observou-se alta frequência de positividade do FAN, diagnóstico de AIJ antes dos 7 anos de idade e surgimento da uveíte nos primeiros 4 anos de doença articular. A presença de complicações oculares em todos aqueles pacientes com U-AIJ revela a gravidade e a importância da triagem para esta manifestação ocular.

Keywords:
arthritis,
juvenile,
uveitis,
rheumatology,
ophthalmology,
eye manifestations.

Abstract

Objective: Observe the profile and the frequency of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (JIA-U) in patients followed at a tertiary pediatric hospital. **Methods:** Retrospective study of patients with JIA attended from January to July 2019 at the pediatric rheumatology department. **Results:** 41 charts were reviewed, from which four (9.75%) presented uveitis, all of them being diagnosed with JIA before seven years old and all of them with ocular complications. Concerning the subtype of JIA, two patients had persistent oligoarticular subtype and two had the negative rheumatoid factor poliarticular subtype. Three patients (75%) with JIA-U were antinuclear-antibody (ANA) positive. All patients presented uveitis within the first 4 years of JIA. **Conclusion:** Around 10% of the patients with JIA presented uveitis. In the JIA-U group, the following were observed: ANA positivity, JIA diagnosis before 7 years old and development of uveitis within the first 4 years of articular disease. The presence of ocular complications in all of the patients with JIA-U reveals the severity and the importance of tracking back this ocular manifestation.

[1] Universidade Federal do Rio de Janeiro, Graduação em Medicina - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.
[2] Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira/UFRJ, Departamento de Reumatologia - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.
[3] Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira/UFRJ., Departamento de Oftalmologia - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Endereço para correspondência:
Vivian London.
Universidade Federal do Rio de Janeiro. Prédio do CCS UFRJ, Av. Carlos Chagas Filho, 373, Rio de Janeiro - RJ, Brasil. CEP: 21941-590. E-mail: vivianlond@gmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n2-296

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) representa um grupo heterogêneo de desordens, que têm em comum a manifestação clínica da artrite crônica - que dura mais de 6 semanas, de origem desconhecida e que se inicia antes dos 16 anos de idade. É a doença reumatológica crônica mais comum na infância e uma das doenças crônicas mais comuns na população pediátrica[1]. A manifestação extra-articular mais comum na AIJ é a uveíte, que é uma inflamação intraocular. A prevalência combinada de uveíte relacionada à AIJ (U-AIJ) é estimada em 11,8% (IC95%: 11,2 a 12,4%) dos pacientes[2]. A U-AIJ tem por características ser anterior e bilateral, de curso persistente ou crônico. Geralmente é assintomática e não apresenta sinais evidentes de inflamação, exceto no subtipo artrite relacionada à entesite, em que a uveíte é aguda e sintomática. Na apresentação inicial dos pacientes com U-AIJ, 30-50% dos pacientes já demonstram complicações oculares. A taxa de complicações aumenta com o tempo da doença, tendo sido reportada em até 84% dos pacientes com tempo de seguimento entre 6-10 anos[3,4]. Entre as complicações mais comuns estão a ceratopatia em faixa, a catarata, as sinéquias posteriores, o glaucoma e o edema macular cistoide - com possibilidade de perda severa da visão em até 38% destas crianças[5].

São apontados na literatura como fatores de risco associados ao aparecimento da U-AIJ: oligoartrite, poliartrite (com fator reumatoide negativo), artrite psoriásica, fator antinuclear (FAN) positivo, sexo feminino, crianças menores de 7 anos de idade no surgimento dos primeiros sintomas da AIJ e a duração da AIJ menor ou igual a 4 anos[5,6].

A detecção precoce - por meio de triagens oftalmológicas com intervalo adequado e tratamento apropriado - pode melhorar o prognóstico visual da criança e prevenir complicações oculares[5]. Para o tratamento da U-AIJ, são utilizados corticosteroides tópicos como primeira linha. No entanto, a terapia crônica com esta classe de medicamento é associada a efeitos adversos indesejados, incluindo aumento da pressão intraocular e catarata. O metotrexate (MTX) é uma droga imunomoduladora que é usada como segunda linha. Outra classe de medicamentos que vem ganhando destaque no tratamento é a de biológicos, em particular os anti-TNFalfa[3].

Este trabalho teve como objetivo estudar e caracterizar a uveíte nos pacientes com AIJ atendidos na instituição e realizar uma revisão da literatura a respeito das recomendações mais atuais sobre triagem, monitoramento e tratamento da U-AIJ.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo dos dados obtidos de prontuários de um hospital pediátrico terciário. Foram avaliados prontuários de 44 crianças atendidas consecutivamente no período de janeiro a julho de 2019 com suspeita de diagnóstico de AIJ e que tiveram avaliação oftalmológica propriamente registrada em prontuário durante o curso da doença. Foram excluídos os pacientes que apresentaram quadro de uveíte idiopática sem confirmação diagnóstica da AIJ, aqueles que tiveram diagnóstico confirmado de outra doença reumatológica e aqueles cujos dados não puderam ser localizados nos prontuários.

Foram coletados dados de identificação da criança (idade e sexo), caracterização da AIJ (classificação, presença dos marcadores fator reumatoide, fator antinuclear e HLA-B27, idade ao diagnóstico da doença, tratamento, atividade de doença) e dados referentes ao aparecimento da uveíte (idade ao primeiro diagnóstico de uveíte, tipo, localização, lateralidade, recorrência, tratamento e complicações oculares associadas).

Os dados foram armazenados em uma planilha da *Microsoft Excel 2010®*, constando o número atribuído ao paciente e, assim, preservando sua identidade. Foi realizada uma análise descritiva das frequências das variáveis estudadas.

O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE: 09521419.5.0000.5264) e dispensou termo de consentimento livre e esclarecido por se tratar de trabalho retrospectivo de coleta de dados de prontuário, sem identificação dos pacientes.

RESULTADOS

Foram revisados os prontuários de 44 crianças com AIJ acompanhadas no serviço de reumatologia. Três pacientes foram excluídos do estudo por terem quadro de uveíte idiopática sem confirmação clínica ou laboratorial de AIJ.

Na Tabela 1 estão dispostos os dados referentes à idade dos pacientes ao diagnóstico de AIJ, idade atual no momento do estudo e tempo de *follow-up*, além da distribuição das formas clínicas de AIJ:

A respeito do sexo, houve a distribuição: 27 pacientes do sexo feminino (65,8%) e 14 do sexo masculino (34,1%).

Desta amostra de pacientes com AIJ estudada, 9,75% (n=4) apresentaram algum episódio de uveíte durante o acompanhamento. As características de cada um deles estão explicitadas na tabela abaixo (Tabela 2).

Dos 4 pacientes com U-AIJ, 2 (50%) apresentavam a forma oligoarticular da AIJ e 2 (50%) a forma poliarticular fator reumatoide negativo; o fator antinuclear foi positivo em 3 pacientes (75%).

O diagnóstico de AIJ foi estabelecido antes dos 7 anos de idade em todos os pacientes e todos tiveram o diagnóstico da manifestação ocular nos primeiros 4 anos de evolução da doença articular. A respeito da caracterização da uveíte, observou-se: 3 (75%) com uveíte anterior crônica bilateral e 1 (25%) com sequelas de uveíte unilateral ao exame na lâmpada de fenda. Todos os pacientes apresentaram complicações oculares da U-AIJ, com a seguinte distribuição: ceratopatia em faixa (n=2; 50%), sinéquias posteriores (n=2; 50%), catarata (n=1; 25%), presença de pigmento no cristalino (n=1; 25%).

DISCUSSÃO

A partir dos dados obtidos desta amostra de pacientes com AIJ (n=41) acompanhada regularmente no ambulatório de reumatologia, foram identificadas 4 (9,75%) crianças que apresentaram uveíte como manifestação extra-articular no curso da doença. A prevalência de U-AIJ encontrada nesta população foi próxima às prevalências estimadas na literatura[7]. A U-AIJ tem por características, surgir nos primeiros anos de doença articular

Tabela 1. Dados sobre idade ao diagnóstico, idade atual, tempo de follow-up e formas de AIJ entre os 41 pacientes com e sem uveíte.

	Sem Uveite		Com Uveite	
	Médio (anos)	**Desvio Padrão**	**Médio (anos)**	**Desvio Padrão**
Idade média ao diagnóstico de AIJ	5,22	3,63	3,75	1,48
Idade média atual no momento do estudo	10,14	4,26	14,5	4,03
Média do tempo de follow up dos pacientes	4,92	3,87	10,75	3,49
Forma de AIJ	**Sem Uveite**		**Com Uveite**	
	N	**%**	**N**	**%**
Sistêmica	14	34,1	0	0,00
Poliarticular fator reumatoide negativo	12	29,2	2	4,8
Oligoarticular	8	19,5	2	4,8
Artrite psoriásica	2	4,8	0	0,00
Poliarticular fator reumatoide positivo	1	2,4	0	0,00

Tabela 2. Características de cada paciente com U-AIJ da amostra estudada.

Patiente	sexo	Idade ao Diagnóstico de AIJ (anos)	Tempo até 1º episódio de uveíte (anos)	Forma de AIJ	FAN	Introdução de agente biológico para tratamento	Tipo de uveíte	Complicações oculares
1	M	6	4	Oligoarticular	+	Sim	Uveíte anterior crônica bilateral	pigmento na cápsula anterior
2	F	2	4	Poliarticular FR	+	Sim	Uveíte anterior crônica bilateral	ceratopatia em faixa
3	F	3	1	Oligoarticular	+	Não	Sinais de uveíte prévia unilateral	sinéquias posteriores
4	F	4	1	Poliarticular FR	-	Sim	Uveíte anterior crônica bilateral	Catarata, ceratopatia em faixa, sinéquias posteriores

Legenda: U-AIJ=uveíte relacionada à artrite idiopática juvenil; FAN = fator antinulear; M = masculino; F = feminino; FR = fator reumatoide.

e, por ser assintomática e causar complicações oculares pode, infelizmente, vir a ser diagnosticada apenas quando já há perda visual estabelecida. Nos pacientes com uveíte severa, 50 a 75% das crianças vão desenvolver baixa visual secundária a complicações[4].

De acordo com os critérios estabelecidos por Jabs et al. (2005)[8] para a padronização da nomenclatura da uveíte, a inflamação ocular associada à AIJ geralmente tem como características ser anterior, não granulomatosa, bilateral e persistente, que consiste em uma inflamação com duração superior a 3 meses. Seu curso pode ser recorrente - com períodos de remissão, sem tratamento, superiores ou iguais a 3 meses - ou crônico - com períodos de remissão, sem tratamento, inferior a 3 meses. Mesmo com o diagnóstico precoce e o seguimento adequado do tratamento, muitos pacientes não terão remissão do quadro de uveíte, que pode persistir na idade adulta[9].

É interessante pontuar que um dos pacientes excluídos apresentava uveíte e quadro de artrite sistêmica com painel imunológico, que confirmou o diagnóstico de síndrome de Blau. Também chamada de granulomatose autossômica juvenil, é uma condição autossômica dominante caracterizada por inflamação granulomatosa da pele, olhos e articulações. Os pacientes apresentam *rash* papular eritematoso, que pode ser transitório. A artrite se desenvolve na primeira década de vida, geralmente envolvendo punhos, tornozelos, joelhos e/ou cotovelos com contraturas em flexão progressivas dos quirodáctilos (camptodactilia). A biópsia usualmente revela granulomas sinoviais. A uveíte granulomatosa pode ocorrer na evolução natural da doença. Manifestações atípicas incluem febre, neuropatias cranianas, arterite e envolvimento granulomatoso de órgãos viscerais[10].

Na população estudada, 3 pacientes (75%) foram diagnosticados com a forma clássica de apresentação da uveíte no curso da AIJ - a uveíte anterior crônica bilateral e 1 paciente (25%) foi diagnosticado após o curso agudo da uveíte, apresentando ao exame sinais de uveíte prévia unilateral. A respeito dos tipos de AIJ, é descrito na literatura que a U-AIJ pode ser observada mais frequentemente em pacientes com oligoartrite de curso estendido (incidência cumulativa de 25-30%), seguida do tipo oligoarticular de curso persistente (16-18%), poliartrite com fator reumatoide negativo (4-14%) e artrite psoriásica (10-12%). A uveíte também pode ocorrer na AIJ sistêmica, mas é rara[9]. No estudo em questão, a forma oligoarticular não foi majoritária naqueles que apresentaram uveíte (n=2; 50%).

Os resultados obtidos não foram compatíveis com os dados encontrados na literatura, visto que a uveíte nos pacientes com a forma oligoarticular teve prevalência igual a daqueles com a forma poliarticular com fator reumatoide negativo (50%). Este dado se deve provavelmente ao pequeno número de casos avaliados neste trabalho. Houve, no estudo, relação entre a positividade do fator antinuclear (FAN) e o aparecimento da U-AIJ (n=3; 75%). Ainda houve relação importante entre o diagnóstico de AIJ antes

dos 7 anos de idade (n=4; 100%) e o surgimento da uveíte. Todos os pacientes manifestaram e foram diagnosticados com U-AIJ nos primeiros 4 anos de doença articular. A artrite tipicamente precede a uveíte, mas em 3-7% dos casos o quadro oftalmológico pode preceder o articular.

A U-AIJ tem apresentação oligossintomática, podendo passar despercebida pelos familiares. Quando sintomática, a turvação visual é a principal queixa, sendo a dor ocular infrequente, porém, vale ressaltar que a percepção de turvação visual só costuma ocorrer em crianças mais velhas. Os sinais são discretos e geralmente imperceptíveis à ectoscopia, sendo imprescindível a avaliação pelo exame de biomicroscopia anterior com lâmpada de fenda para a detecção da uveíte anterior, que é caracterizada por reação inflamatória na câmara anterior do olho[9].

A avaliação oftalmológica destas crianças é mandatória e deve ser realizada o mais breve possível, preferencialmente em até 6 semanas do diagnóstico de AIJ; dela constam o exame de acuidade visual monocular, a biomicroscopia na lâmpada de fenda, a aferição da pressão intraocular e o exame de fundo de olho. A inflamação na câmara anterior do olho, se presente, é avaliada pelo exame de lâmpada de fenda e é caracterizada pela presença de células inflamatórias neste compartimento. A quantificação destas células foi recentemente estabelecida como a medida mais sensível para avaliar a resposta ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes. Também é correlacionada com a presença de complicações oculares e o risco aumentado de perda visual[7].

A biomicroscopia à lâmpada de fenda também permite a identificação das complicações oculares, como ceratopatia em faixa (depósito de cálcio na córnea; Figura 1), catarata (opacificação do cristalino) e sinéquias posteriores (aderência da íris ao cristalino), o que vai prejudicar a acomodação visual, principalmente à noite e para longe. O fundo de olho é importante por contribuir no diagnóstico diferencial de outras causas de uveíte e por permitir a visualização do edema macular cistoide. Estas complicações da uveíte citadas são as mais comuns[11].

No estudo em questão, as complicações oculares estiveram presentes em todas as crianças que apresentaram uveíte e um paciente apresentava mais de uma complicação. A ceratopatia em faixa foi a sequela mais encontrada (n=2; 50%) e também a presença de sinéquias posteriores (n=2; 50%), seguidas de catarata (n=1; 25%) e presença de pigmento no cristalino (n=1; 25%).



Figura 1. Ceratopatia em faixa.

A respeito do tratamento da U-AIJ, o objetivo principal é o controle da inflamação ocular com a prevenção de recorrências e complicações oculares.

Dentre os 4 pacientes estudados, foi observada a necessidade de introdução de um agente biológico sistêmico para o controle da uveíte em 3 (75%), indicando a gravidade dos casos e a refratariedade ao uso de outras medicações. O agente biológico mais prescrito para o controle da doença foi o adalimumab (n=2; 50%), seguido do etanercepte (n=1; 25%). Um paciente (25%) não foi tratado com nenhuma das classes indicadas para a uveíte, porque foi diagnosticado quando havia apenas sequelas de um evento inflamatório agudo anterior.

Segundo as diretrizes para a triagem, monitoramento e tratamento da uveíte associada à AIJ definidas pelo Colégio Americano de Reumatologia, em 2019[5], o tratamento inicial para U-AIJ ativa deve ser a administração ocular de corticoide tópico, seguida de retirada gradual assim que a reação de câmara anterior estiver sob controle. A droga de escolha é o acetato de prednisolona a 1% em gotas, devido à melhor penetração na câmara anterior. A associação de medicamento cicloplégico é também indicada a fim de minimizar os danos das sinéquias que podem ocorrer durante o processo inflamatório[12]. Nas últimas diretrizes acerca do tratamento da U-AIJ, o uso do corticosteroide sistêmico é muito menos indicado que nas anteriores, devido aos efeitos colaterais decorrentes do seu uso a longo prazo[12]. A princípio, não há necessidade de alterar a terapia sistêmica com o aparecimento da uveíte, salvo quando o controle da inflamação ocular não for alcançado com o tratamento local continuado por 3 meses. Nestes casos, é recomendada a introdução ou intensificação da terapia sistêmica, com redução gradual do corticoide tópico[5]. Nos pacientes com U-AIJ crônica grave ativa e com complicações oculares que ameaçam a visão, é recomendado o início imediato de terapia combinada de MTX com um agente biológico anti-TNF. Entre os anti-TNF, é preferível o uso do adalimumabe ou infliximabe em relação ao etanercepte. Naqueles pacientes refratários a este tratamento, é preconizado utilizar a dose máxima do agente anti-TNF de escolha antes de trocar a classe de imunossupressor. Ao atingir o controle da U-AIJ, é recomendada a redução da terapia tópica antes da redução da terapia sistêmica. Esta diminuição do tratamento sistêmico deve ser realizada após pelo menos 2 anos de controle da atividade da uveíte, devido à chance de recaída da uveíte com a sua retirada precoce[5].

O fluxograma referente ao tratamento da U-AIJ está representado abaixo (Figura 2):

A triagem oftalmológica periódica é a principal ferramenta na profilaxia secundária da U-AIJ. Ela deve ser realizada preferencialmente em até 6 semanas do diagnóstico da AIJ. A frequência da avaliação oftalmológica é determinada conforme

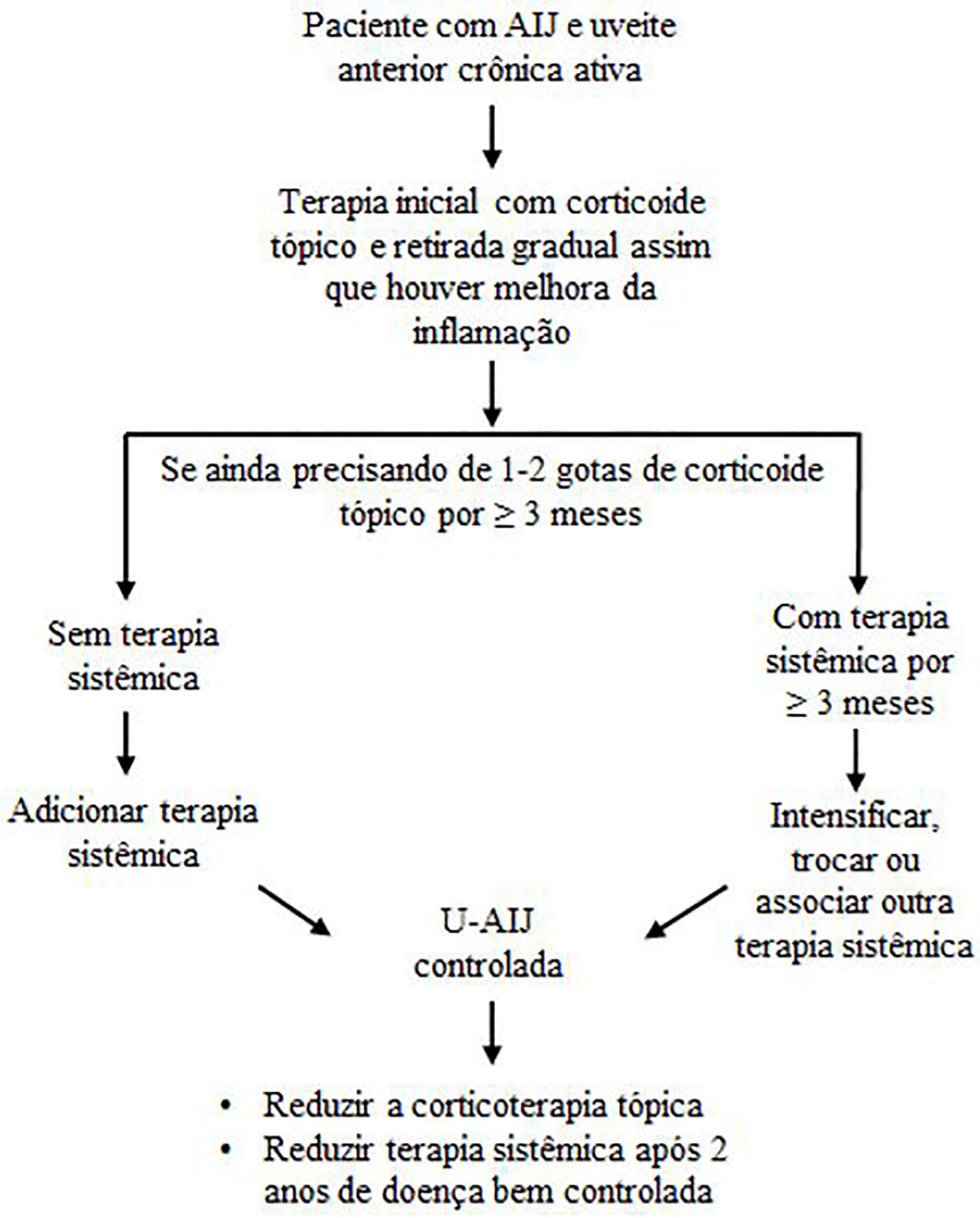


Figura 2. Fluxograma: tratamento da U-AIJ.

o risco para o desenvolvimento de uveíte[5]. As recomendações estão dispostas no fluxograma abaixo (Figura 3):

É importante ressaltar que a avaliação periódica deve ser feita mesmo que o quadro articular esteja em remissão.

Enfatizamos a importância dos cuidados no acompanhamento oftalmológico destes pacientes, de modo a estabelecer precocemente o diagnóstico de uveíte e a prevenir eventuais complicações oculares. O pediatra e/ou o reumatologista pediátrico que manejam o paciente com AIJ devem estar atentos a este aspecto da assistência e saber indicar corretamente o encaminhamento ao oftalmologista.

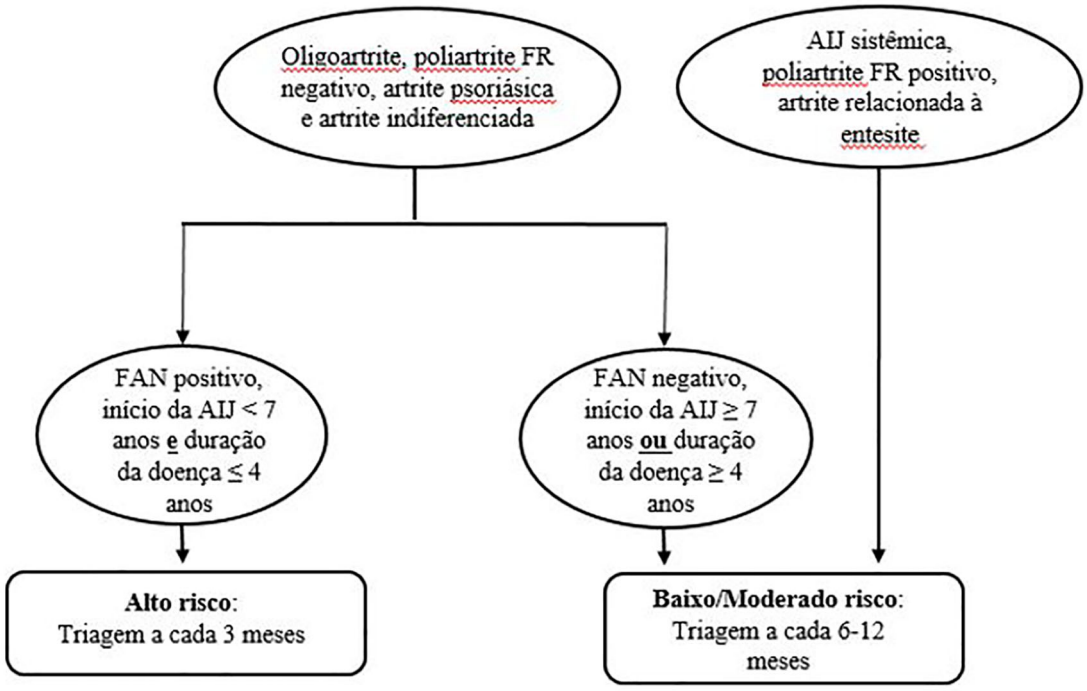


Figura 3. Fluxograma: recomendações.

CONCLUSÃO

Este estudo apresentou limitações importantes, como ter sido um estudo retrospectivo, de revisão de prontuários, com um período de abrangência curto e com número pequeno de pacientes. Tais limitações devem ser levadas em consideração na avaliação dos resultados. Na população estudada, conclui-se que o aparecimento de U-AIJ foi significativo, com destaque para a necessidade de introdução de um agente biológico para o seu tratamento e para a alta prevalência de complicações oculares. Foi identificado como principal agente biológico utilizado no tratamento, o adalimumab, indicado de acordo com a gravidade e refratariedade do quadro aos outros tratamentos. Uma vez definida a importância da uveíte como principal manifestação extra-articular da AIJ e a sua associação a sequelas visuais graves, mesmo com o estabelecimento do tratamento adequado, cabe, então, a instituição de protocolos que orientem o seu monitoramento, de modo a reduzir as chances de prejuízos oculares a estas crianças.

Concluímos que é de vital importância o rastreio da U-AIJ, com avaliação oftalmológica periódica em pacientes com AIJ, tanto de alto quanto de baixo risco, é imprescindível para o seu diagnóstico e tratamento precoces, com o objetivo de promover a remissão rápida e duradoura da inflamação e evitar as suas complicações.

REFERÊNCIAS

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2011 Jun;377(9783):2138-49.
2. Jari M, Shiari R, Salehpour O, Rahmani K. Epidemiological and advanced therapeutic approaches to treatment of uveitis in pediatric rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2020;15:41.
3. Morelle G, Gueudry J, Uettwiller F, Wouters C, Bader-Meunier B, Robert MP, et al. Chronic and recurrent non-infectious paediatric-onset uveitis: a French cohort. RMD Open. 2019;5(2):e000933. DOI: https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000933
4. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). Trials. 2014;15:14.
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 (Hoboken). 2019 Jun;71(6):713-6.
6. Moradi A, Amin RM, Thorne JE. The role of gender in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. J Ophthalmol. 2014;2014:461078. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/461078
7. Foeldvari I, Klotsche J, Simonini G, Edelsten C, Angeles-Han ST, Bangsgaard R, et al. Proposal for a definition for response to treatment, inactive disease and damage for JIA associated uveitis based on the validation of a uveitis related JIA outcome measures from the Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood (MIWGUC). Pediatr Rheumatol Online J. 2019 Out;17(1):66.

8. 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 Set;140(3):509-16.

9. 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;21(3):180-91.

10. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis and rash. J Pediatr. 1985 Nov;107(5):689-93.

11. Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, Dunn JP, Jabs DA. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. Am J Ophthalmol. 2007 May;143(5):840-6.

12. en ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017 Ago;31(4):517-34. DOI: https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.01.002

13. Henderson LA, Zurakowski D, Angeles-Han ST, Lasky A, Rabinovich CE, Lo MS. Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. Pediatr Rheumatol. 2016 Fev;14:9. DOI: https://doi.org/10.1186/s12969-016-0069-5