



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina y Cirugía

Departamento de Medicina Interna

Trabajo de investigación

**La leflunomida, una alternativa válida para el
tratamiento de la uveítis crónica anterior asociada a la
Artritis Idiopática Juvenil**

Autora:

Clara Molina Almela

Dirección:

Dra. Consuelo Modesto Caballero

Dr. Albert Selva O'Callaghan

Barcelona, Septiembre 2010

Anexo 1

CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Dra. Consuelo Modesto Caballero, médico adjunto de la Unidad de Reumatología del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

FA CONSTAR,

que el treball titulat **“La leflunomida, una alternativa válida para el tratamiento de la uveítis crónica anterior asociada a la Artritis Idiopática Juvenil** ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada **Clara Molina Almela**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 27 de agost de dos mil deu.

Annex 2

**CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR
DEL TREBALL DE RECERCA**

Dr. Albert Selva O'Callaghan, profesor y médico adjunto de la Unidad de Medicina Interna del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

FA CONSTAR,

que el treball titulat **“La leflunomida, una alternativa válida para el tratamiento de la uveítis crónica anterior asociada a la Artritis Idiopática Juvenil** ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada **Clara Molina Almela**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 27 de agost de dos mil deu.

ÍNDICE

1. **Resumen:** página 5
2. **Introducción:** páginas 6-8
3. **Material y métodos:** páginas 9-12
4. **Resultados:** páginas 13-22
5. **Discusión:** páginas 23-35
6. **Conclusiones:** página 36
7. **Bibliografía:** páginas 37-42

RESUMEN

Dada la falta de consenso ante el tratamiento de la uveítis crónica anterior (UCA) asociada a la artritis idiopática juvenil (AIJ), este trabajo tiene como objetivo valorar la posible eficacia de la leflunomida (LFN) en dicha patología.

De la cohorte de 417 pacientes con AIJ del Hospital Universitari Vall d'Hebron, 40 presentaron UCA a lo largo de su evolución clínica. 13 de ellos fueron tratados con LFN como fármaco inmunomodulador bien por la afectación articular u ocular. Se recogieron de forma retrospectiva los datos de actividad inflamatoria ocular (Tyndall, flare) y la presencia de complicaciones oculares, realizándose un estudio estadístico descriptivo de los mismos.

Ocho pacientes (61,5%) respondieron favorablemente al tratamiento, de los cuales 2 (15,4%) presentaron una mejoría moderada, 2 (15,4%) mantuvieron persistencia de la inactividad ocular inflamatoria y 4 (30,7%) pasaron de inflamación activa a inactividad completa. Cinco pacientes (38,5%) no respondieron.

Las características predominantes en el grupo respondedor fueron: subcategoría persistente de la forma oligoarticular de AIJ, sexo masculino, artritis de diagnóstico más tardío, uveítis más precoz, menor intervalo entre artritis y uveítis o aparición de uveítis previa a la artritis y mayor número de complicaciones.

Sólo en un paciente tuvo que retirarse la LFN por molestias gastrointestinales mal toleradas.

Los resultados de este trabajo sugieren que la LFN puede ser una alternativa válida en pacientes con AIJ no sólo como tratamiento de la afectación articular sino también de la afectación ocular.

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) se define, según la última revisión para la definición y clasificación de la misma, como una artritis de etiología desconocida con una duración mayor de 6 semanas cuyo comienzo ocurre antes de los 16 años de edad.¹⁻²

Esta patología no sólo es la enfermedad reumatológica más común en niños, sino también una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia, causa importante de discapacidad a corto y largo plazo.³

A lo largo de su historia, se han utilizado diferentes nombres, clasificaciones y definiciones para describir este grupo de enfermedades, incluyendo el de artritis reumatoide juvenil (American College of Rheumatology ACR) y artritis crónica juvenil (European League against Rheumatism EULAR). En el momento actual se acepta de forma casi universal la clasificación revisada por la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) en la cual se establecen las siguientes formas clínicas¹⁻²:

a) Artritis sistémica

b) Oligoartritis: Hasta 4 articulaciones afectas durante los 6 primeros meses de enfermedad. Se divide en dos subcategorías:

- 1. Persistente: afecta un máximo de 4 articulaciones durante el curso de la enfermedad.*
- 2. Extendida: afecta a más de 4 articulaciones tras los 6 primeros meses de enfermedad*

c) Poliartritis factor reumatoide (FR) negativo: Más de 4 articulaciones afectadas al inicio de la enfermedad

d) Poliartritis FR positivo

e) Artritis psoriásica

f) Artritis relacionada con entesitis

g) Artritis indiferenciadas

La uveítis es la afectación extrarticular más común en los pacientes con AIJ. En Cataluña, según los últimos datos obtenidos, se ha hallado una prevalencia de uveítis crónica anterior (UCA) asociada a AIJ del 12% y una incidencia del 4%.⁴

Dicha afectación puede presentarse como una uveítis crónica anterior, aguda recurrente, anterior aguda o anterior con vitritis, aunque cada una de estas modalidades de uveítis tiene mayor protagonismo en un subtipo específico de AIJ.⁵

La forma más característica en los pacientes con AIJ es una UCA bilateral, no granulomatosa y asintomática. No es infrecuente que derive en complicaciones como catarata, glaucoma, queratopatía en banda, sinequias posteriores y edema macular quístico. A largo plazo también se ha descrito disminución de la agudeza visual severa con una frecuencia de 18-38% según series. De hecho, la uveítis crónica anterior asociada a la AIJ continúa siendo causa de ceguera en niños en los países desarrollados.

La importancia de estas complicaciones y el hecho de que sea asintomática nos obliga a realizar controles oftalmológicos frecuentes según los factores de riesgo de cada paciente, y a emplear un tratamiento precoz y agresivo para evitar las secuelas.⁶

Los factores de riesgo clásicamente implicados son la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y la edad temprana de presentación de la artritis. Respecto al patrón de AIJ, la mayoría de los estudios refieren una mayor incidencia de uveítis en la forma oligoarticular.⁵⁻⁹

Los fármacos históricamente utilizados en el tratamiento de la UCA son los glucocorticoides, tanto en su forma tópica, sistémica o en inyecciones subtenonianas. Entre sus efectos secundarios encontramos el síndrome de Cushing, el retraso en el crecimiento, la aparición de cataratas y el glaucoma.

En un intento de ahorrar glucocorticoides y prevenir efectos secundarios, se han utilizado distintos fármacos inmunomoduladores entre los que están la ciclosporina A (en la forma tópica y sistémica), el metotrexate, la azatioprina, la ciclofosfamida, el tacrolimus y los distintos agentes anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α). Aunque se han realizado estudios que han sugerido la eficacia de fármacos modificadores de enfermedad (FAMEs) en la UCA, la mayoría de los estudios publicados consisten en casos clínicos o series de casos, mientras que apenas disponemos de estudios prospectivos. Todo esto

unido al pequeño tamaño muestral de estos estudios y a que pocos utilizan la clasificación de la ILAR, dificulta la obtención de conclusiones basadas en la evidencia dada la imposibilidad de agrupar resultados de estudios realizados con diferente metodología.

En el año 2008, el Grupo Español para el Estudio de la Uveítis asociada a la AIJ trató de establecer unas guías terapéuticas basadas en los estudios hasta ahora realizados. De forma simplificada, el algoritmo se basa en tres escalones terapéuticos. El primero sería el tratamiento con glucocorticoides (en cualquiera de sus formas), y ciclopléjicos. Si no hay mejoría tras un tiempo prudencial a criterio del oftalmólogo, se pasa a un segundo nivel, que correspondería a tratamiento con metotrexate (MTX). Si persiste la no mejoría se comenzaría tratamiento con anti-TNF α (Adalimumab o Infliximab) a criterio del equipo de Reumatología Pediátrica y Oftalmología.

Este esquema de tratamiento considera al MTX como único FAME previo al uso de anti-TNF α , con lo cual no se plantea utilizar ningún otro inmunomodulador en caso de retirada por intolerancia al fármaco. Tampoco permite en caso de ineficacia o pérdida de eficacia del metotrexate el uso de algún otro FAME previo al anti-TNF α .

La leflunomida (LFN) es un profármaco inmunomodulador de administración oral, que actúa inhibiendo la enzima dihidro-orotato-deshidrogenasa, necesaria para la síntesis de pirimidinas, lo cual conlleva secundariamente una inhibición de la proliferación celular en los linfocitos activados. El mecanismo de acción en su totalidad es todavía desconocido. Esta molécula se ha utilizado en niños y adolescentes con AIJ, habiendo demostrado su seguridad y eficacia respecto al componente articular. No nos constan estudios respecto al componente ocular.¹⁰

Por todo lo anteriormente citado, y dado que en este momento no hay una terapia óptima establecida para la UCA asociada a la AIJ, destacando la falta de consenso y la ausencia de un único protocolo de tratamiento, nuestro trabajo trata de valorar la eficacia de la leflunomida en pacientes con AIJ afectados de uveítis.

MATERIAL Y METODOS

1. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Evaluar si la LFN (leflunomida) es una alternativa válida como tratamiento de la UCA (uveítis crónica anterior) asociada a la AIJ (artritis idiopática juvenil).

2. DISEÑO

Estudio retrospectivo observacional.

3. POBLACION.

Se recogieron datos de 13 pacientes procedentes de la cohorte de 417 niños y adolescentes con AIJ, controlados por la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitari Vall d' Hebron, que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Presentar uveítis crónica anterior asociada a la AIJ
2. Haber recibido tratamiento con leflunomida a causa de la afectación articular u ocular

4. MÉTODO

Los datos se recogieron mediante el estudio de las historias clínicas estableciendo como punto de corte de recogida de datos el 01/01/2010. Debido al limitado tamaño de la muestra (N=13) se ha utilizado una estadística descriptiva.

4.1 Variables estudiadas

- a) *Datos demográficos*
- b) *Datos relacionados con la enfermedad reumática: Fecha de inicio de los síntomas de la artritis. Fecha de diagnóstico de la artritis. Subtipo de AIJ según la clasificación de ILAR (Edmonton 2001). Presencia de ANA. Presencia de HLA B27.*
- c) *Datos relacionados con la uveítis: Fecha de aparición de la uveítis. Tiempo de inicio de la uveítis respecto al tiempo de inicio de la artritis. Afectación mono o biocular. Presencia de brotes repetidos o inflamación permanente. Número de brotes presentados. Presencia de complicaciones.*

- d) *Tratamiento previo a la aparición de la enfermedad ocular.*
- e) *Tratamiento previo al inicio de LFN*
- f) *Datos relativos al tratamiento con LFN: Tiempo de tratamiento. Número de brotes presentados durante el tratamiento. Tiempo libre de enfermedad ocular. Tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta la mejoría.*

4.2 Criterios diagnósticos

4.2.1 La definición de AIJ se realizó según los criterios establecidos por ILAR, es decir como una artritis de etiología desconocida con una duración mayor de 6 semanas cuyo comienzo ocurre antes de los 16 años de edad.

El subtipo de AIJ se estableció también siguiendo la clasificación de ILAR (Edmonton 2001) que se basa en el hecho de que las categorías son mutuamente excluyentes y postula una serie de criterios de inclusión y exclusión para cada una.^{1,2}

Criterios de exclusión:

1. Psoriasis o historia de psoriasis en familiar de primer grado
2. Artritis en varón HLA-B27 que comienza tras los 6 años de edad
3. Historia personal o familiar en pariente de primer grado de espondilitis anquilopoyética, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda
4. Presencia de IgM (inmunoglobulina M) de FR en dos extracciones separadas por un intervalo de tiempo mínimo de 3 meses
5. Presentar AIJ sistémica

Subtipos de AIJ:

- a) *Artritis sistémica: artritis de una o más articulaciones acompañada o precedida de fiebre con una duración mínima de 2 semanas, que aparece diariamente (mínimo tres días consecutivos) y que se acompaña por al menos uno de los siguientes: rash eritematoso evanescente, linfadenopatías generalizadas, hepatomegalia y/o esplenomegalia, serositis.*

Son criterio de exclusión: 1,2,3,4

- b) *Oligoartritis: Hasta 4 articulaciones afectas durante los 6 primeros meses de enfermedad. Se divide en dos subcategorías:*

1. *Persistente: afecta un máximo de 4 articulaciones durante el curso de la enfermedad.*

2. *Extendida: afecta a más de 4 articulaciones tras los 6 primeros meses de enfermedad*

Son criterio de exclusión: 1,2,3,4,5

c) *Poliartritis factor reumatoide (FR) negativo: artritis que afecta a 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad siendo el FR negativo*

Son criterio de exclusión: 1,2,3,4,5

d) *Poliartritis FR positivo: artritis que afecta a 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad. FR positivo en al menos dos extracciones separadas por un intervalo de tiempo mínimo de 3 meses.*

Son criterio de exclusión: 1,2,3,5

e) *Artritis psoriásica: presencia de artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de los siguientes: dactilitis, onicolisis o piqueteado ungueal, psoriasis en un pariente de primer grado.*

Son criterio de exclusión: 2,3,4,5

f) *Artritis relacionada con entesitis: presencia de artritis y entesitis, o artritis o entesitis con al menos dos de los siguientes: 1. Presencia o historia de dolor en la articulación sacroiliaca y/o dolor lumbosacro sacro inflamatorio; 2. HLA-B27 positivo; 3. Comienzo de la artritis en un varón mayor de 6 años de edad; 4. Uveítis anterior aguda sintomática; 5. Historia familiar en pariente de primer grado de espondilitis anquilopoyética, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda*

Son criterio de exclusión: 1,4,5

g) *Artritis indiferenciadas: artritis que no cumple criterios para ninguna categoría o que los cumple para más de una.*

4.2.2 La uveítis se definió como una inflamación del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides). La presencia de Tyndall y flare se evaluó según la escala de graduación recomendada por el Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group (Grupo SUN)¹¹ asimismo se valoró la posibilidad de disminuir los glucocorticoides tópicos y el número de brotes (en aquellos pacientes que cursaban con brotes recurrentes).

Utilizando dicha metodología se establecieron los datos de actividad inflamatoria ocular, realizándose un estudio descriptivo de los mismos en base a la descripción pormenorizada del oftalmólogo responsable del paciente en cada visita.

Se consideró brote de uveítis al episodio inflamatorio separado del siguiente por al menos un control oftalmológico que verificara la ausencia de actividad.

4.2.3 El tratamiento con LFN se pautó a causa de la actividad inflamatoria articular actuando secundariamente sobre la actividad ocular, o a causa de la UCA en aquellos pacientes cuya uveítis no se controlaba con MTX o no lo toleraban, antes de iniciar tratamiento anti-TNF α .

4.3 Clasificación de la respuesta

Con los datos obtenidos, se valoró la respuesta ocular al tratamiento con LFN de forma semicuantitativa en las categorías siguientes:

1. No mejoría

Estabilidad de los parámetros de inflamación anteriormente mencionados, empeoramiento o mejoría sin alcanzar criterios de mínima mejoría.

2. Mínima mejoría.

Presentar dos criterios de los siguientes:

- a) Disminución de Tyndall en 2 grados y flare en un grado
- b) Disminución de <50% del número de brotes (en aquellos pacientes que cursaban con brotes recurrentes)
- c) Disminución de la frecuencia de administración de glucocorticoides tópicos

3. Moderada mejoría

Presentar dos criterios de los siguientes:

- a) Disminución de Tyndall > 2 grados y flare > 1 grado
- b) Disminución de >50% y < 75% del número de brotes
- c) Cambiar a un glucocorticoide tópico de menor potencia o suspensión del mismo.

4. Mejoría con mínima inflamación

Presentar dos criterios de los siguientes:

- a) Tyndall trazas (0,5+) y flare mínimo (1+)
- b) Disminución de >75% del número de brotes
- c) Suspensión de corticoide tópico

5. Inactividad inflamatoria ocular
Pasar de actividad a inactividad inflamatoria ocular completa (Tyndall 0, flare 0) tras el comienzo del tratamiento con LFN y mantenerla durante el tiempo de tratamiento que comprende el estudio (mínimo 6 meses).
6. Persistencia de la inactividad inflamatoria ocular
Ausencia de actividad inflamatoria ocular (Tyndall 0, flare 0) al inicio del tratamiento y mantenerla durante el tiempo de tratamiento que comprende el estudio.

RESULTADOS

De la cohorte de 417 niños y adolescentes con AIJ controlados por la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitari Vall d'Hebron en el momento del diagnóstico, 40 presentaron uveítis crónica anterior (UCA) a lo largo de su evolución clínica, siendo 13 de ellos tratados con leflunomida (LFN) como fármaco inmunomodulador, bien por la afectación articular u ocular.

1. Datos demográficos de los pacientes en el momento del estudio (01/01/2010)

El número total de pacientes que cumplían criterios de inclusión en nuestro trabajo era de 13 pacientes. La media de edad fue de 15 años, rango 6-28 años. Respecto al sexo, un 69,3% eran niñas frente a 30,70% de niños. (*Figura 1*)

2. Datos relacionados con la enfermedad reumática

La edad media de inicio de los síntomas de la artritis fue de 3,6 años, rango 0,73-8,56 años. La edad media de diagnóstico de la artritis fue de 4,12 años, con rango de 1,03- 8,92 años. 9 de los 13 pacientes eran menores de 4 años al realizarse el diagnóstico de la enfermedad.

En cuanto a la distribución por categorías de AIJ según la afectación articular, un 92,5% pertenecían a la categoría Oligoarticular (61,5% O. Persistente, 31% O. Extendida), mientras un 7,5% pertenecía a la artritis psoriasica. (*Figura 2*)

El 92% de los pacientes eran ANA positivo con títulos comprendidos entre 1/160 y 1/640. El HLA B27 fue positivo en 1/9 pacientes (11%).

Figura1. Distribución por sexo

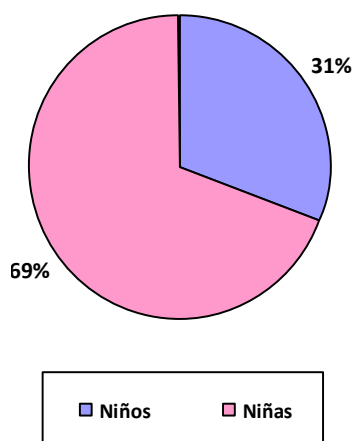
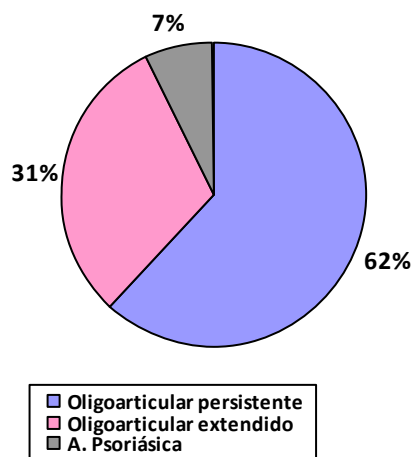


Figura 2 Distribución por categorías de AIJ.



3. Datos relacionados con la uveítis

La edad media de aparición de la uveítis en estos pacientes fue de 4,36 años, (rango 0,94-9,14). En 9 pacientes el diagnóstico de la artritis fue previo a la uveítis, con un intervalo de 1 año y 8 meses (rango 0,35-6,65 años), en 3 pacientes la uveítis precedió a la artritis, con una diferencia de 4 años y 7 meses (rango 2,5-7,7 años) y en un paciente se diagnosticaron ambas simultáneamente.

Los controles de seguimiento de la uveítis de estos pacientes se han realizado durante una media de 14 años, con un rango de 5-27 años. Ver *tabla 1*.

4. Datos relacionados con el curso de la uveítis

Ocho pacientes (61,5%) presentaron uveítis binocular, mientras que en 5 de ellos (38,5%) la afectación fue monocular. La uveítis se manifestó en 5 pacientes (38,5%) en forma de brotes repetidos y en 8 de ellos (61,5%) se mantuvo como una inflamación permanente. Los pacientes que presentaron brotes repetidos tuvieron una media de 2,8 brotes, previamente a la utilización de LFN. Ver *tabla 2*.

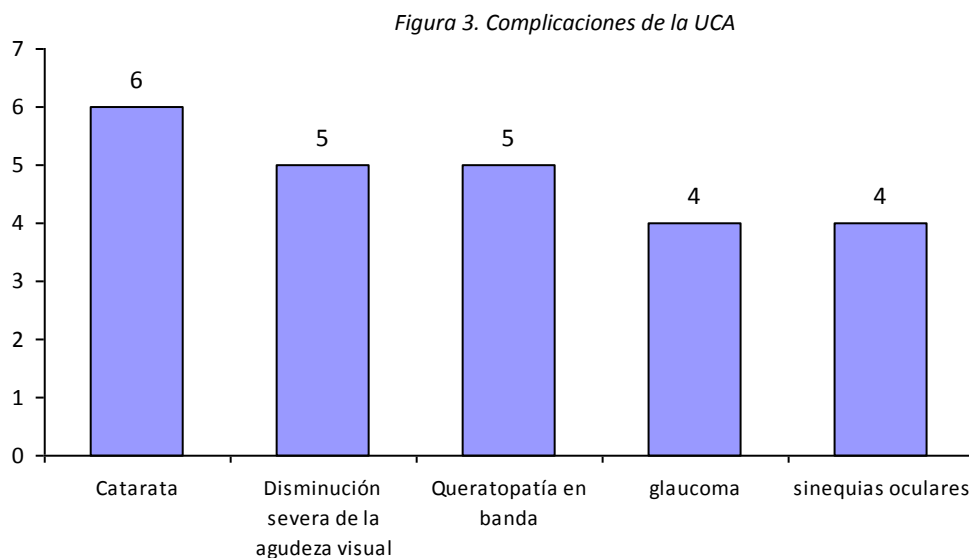
Tabla 1. Datos relacionados con la uveítis

Edad media de dx artritis	4,12 años (1,03-8,92)
Edad media de aparición uveítis	4,36 años (0,94-9,14)
Intervalo de tiempo entre artritis y uveítis	1,66 años (0,35-6,65)
Intervalo de tiempo entre uveítis y artritis	4,58 años (2,5-7,7)
Media de seguimiento de la uveítis	14 años (5-27)

Tabla 2. Datos relacionados con el curso de la uveítis

Categoría n/%	O. Persistente 8/61,5%	O. Extendida 4/31%	Psoriasica 1/7,5%
Tipo de afectación n/%	Biocular 8/61,5%	Monocular 5/38,5%	
Brotes n/%	Repetidos 5/38,5%	Inflamación permanente 8/61,5%	

Se presentaron complicaciones de la UCA en 8 pacientes con una media de 3 complicaciones por paciente (rango 1-5). La más frecuente fue la presencia de catarata posterior (6/8), seguida de la disminución severa de la agudeza visual y la queratopatía en banda (5/8). Las menos frecuentes (4/8) fueron el glaucoma y las sinequias oculares. *Figura 3.*



5. Tratamiento previo a la enfermedad ocular

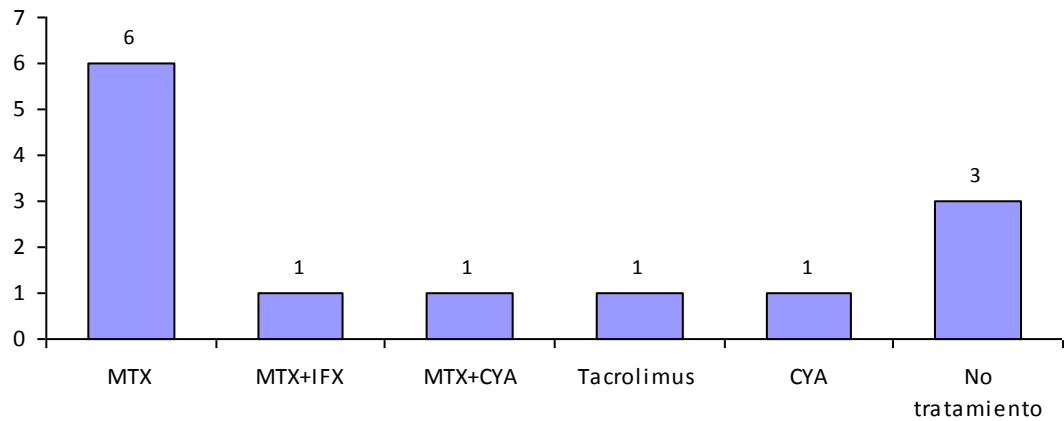
Siete pacientes (54%) se encontraban en tratamiento con Metotrexate (MTX) al presentar el primer episodio de inflamación ocular. Los otros 6 pacientes (46%) no habían recibido ningún tratamiento previo a la aparición de la uveítis.

6. Datos relativos al tratamiento con leflunomida

El tratamiento previo a LFN en 8 pacientes fue MTX, en 6 de ellos en monoterapia. Un paciente recibió MTX en combinación con Infliximab (IFX) y otro lo recibió en combinación con Ciclosporina A (CYA). Dos pacientes se encontraban en monoterapia distinta de MTX, uno con Tacrolimus y otro con Ciclosporina A. Tres pacientes (23%) no recibían tratamiento inmunomodulador. *Figura 4.*

La media de duración del tratamiento con LFN hasta el 01/01/2010 fue de 33,69 meses (rango 7-76 meses).

Figura 4. Tratamiento previo a LFN

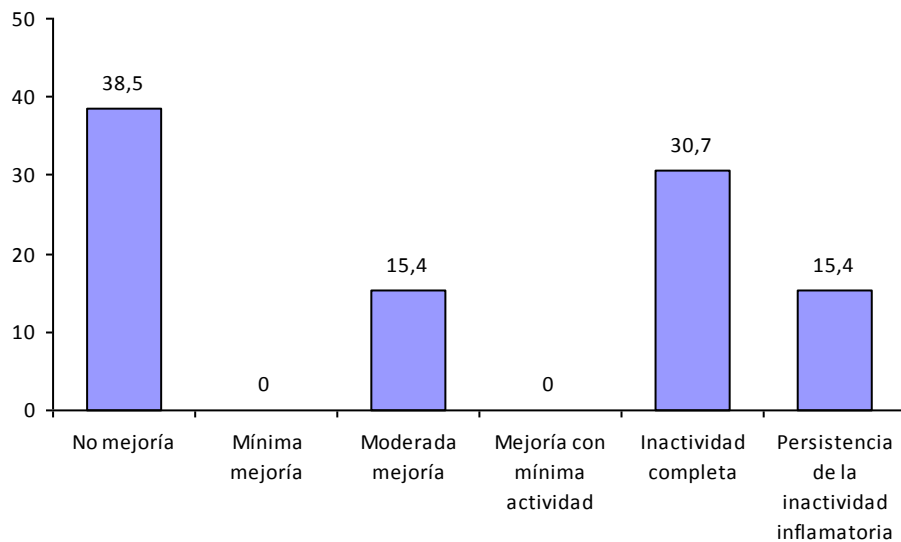


7. Respuesta al tratamiento

Como hemos mencionado anteriormente, se valoró la respuesta ocular al tratamiento con LFN de forma semicuantitativa en seis categorías.

De los 13 pacientes, 5 (38,5%) no respondieron, 2 (15,4%) presentaron una mejoría moderada, 2 (15,4%) mantuvieron persistencia de la inactividad ocular inflamatoria y 4 pacientes (30,7%) pasaron de inflamación activa a inactividad completa. Es decir, 8 pacientes (61,5%) respondieron al tratamiento frente a 5 (38,5%) que no lo hicieron. Ver figura 5.

Figura 5. Respuesta al tratamiento



8. Análisis de la respuesta

Con el propósito de realizar un análisis más ilustrativo hemos agrupado los pacientes en dos subgrupos según la respuesta:

- a) Mejoría: incluye aquellos pacientes que presentaron mejoría moderada y aquellos que pasaron de actividad ocular a inactividad completa.
- b) No mejoría

No hemos incluido los pacientes que presentaban “persistencia de la inactividad ocular” en estos subgrupos dada la imposibilidad de saber si la persistencia de la inactividad se debe al comportamiento propio de la enfermedad o al efecto del tratamiento.

a) Grupo de “Mejoría”

Este grupo estaría formado por un total de 6 pacientes, 2 que presentaron mejoría moderada y 4 que pasaron de actividad a inactividad inflamatoria ocular.

La media de edad en el momento de la recogida de datos fue de 16,5 años, rango 9-28 años, superior a la encontrada en el grupo de “No respuesta”. Respecto al sexo, había 4 mujeres (66%) frente a 2 varones (33%). *Figura 6.*

La edad media de diagnóstico de la artritis en este grupo fue de 4,72 años, con rango de 1,02-8,9 años. Respecto a la clasificación de AIJ, 4 pacientes (66%) pertenecían a la categoría de Oligoarticular persistente, 1 paciente (17%) Oligoarticular extendida y otro (17%) a Artritis Psoriásica. *Figura 7.*

Figura 6. Sexo

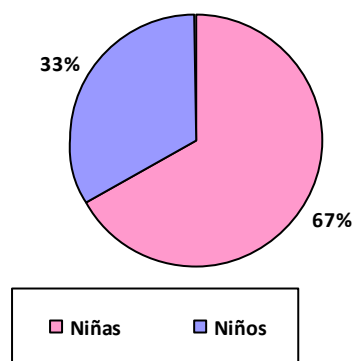
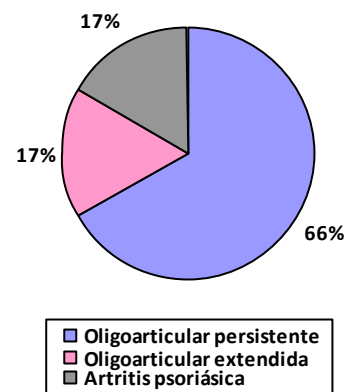


Figura 7. Categorías de AIJ



Un 83% de los pacientes (5/6) eran ANA+. 4/6 pacientes eran HLA B27 negativos, 1/6 era HLA-B27 positivo y en un paciente carecemos de la información.

La edad media de aparición de la uveítis fue de 4,10 años, rango 0,96-6,38. En 2 pacientes, la uveítis precedió a las artritis, con una media de 3 años de diferencia. En 1 paciente aparecieron simultáneamente. En 3 pacientes el diagnóstico de artritis se realizó previo a la aparición de la uveítis con una media de 10 meses. La media de duración de la uveítis fue de 12,7 años, rango de 4-23 años. El 50% de los pacientes presentaba afectación binocular. Cuatro pacientes (67%) presentaron afectación en forma de inflamación permanente y dos (33%) en forma de brotes repetidos. Estos últimos habían presentado 3 brotes antes del tratamiento con LFN. *Tablas 3 y 4.*

Respecto al número de complicaciones, los 6 pacientes respondedores presentaban un total de 12 complicaciones. Dos pacientes no desarrollaron ninguna. *Ver tabla 5.*

Tabla 3. Datos relacionados con la uveítis. Grupo de respuesta

Edad media de dx artritis	4,72 años (1,02-8,9)
Edad media de aparición uveítis	4,10 años (0,96-6,38)
Intervalo entre artritis y uveítis	10 meses
Intervalo entre uveítis y artritis	3 años
Media de seguimiento de la uveítis	12,7 años (4-23)
Duración media del tto con LFN	38,6 meses (16-76)

Tabla 4. Datos relacionados con el curso de la uveítis. Grupo de respuesta

Categoría n/ %	O. Persistente 4/ 66%	O. Extendida 1/ 17%	A Psoriasica 1/ 17%
Tipo de afectación n/ %	Biocular 3/ 50%	Monocular 3/ 50%	
Brotes n/ %	Repetidos 2/ 33%	Inflamación permanente 4/ 67%	

Tabla 5. Complicaciones presentadas por los pacientes respondedores

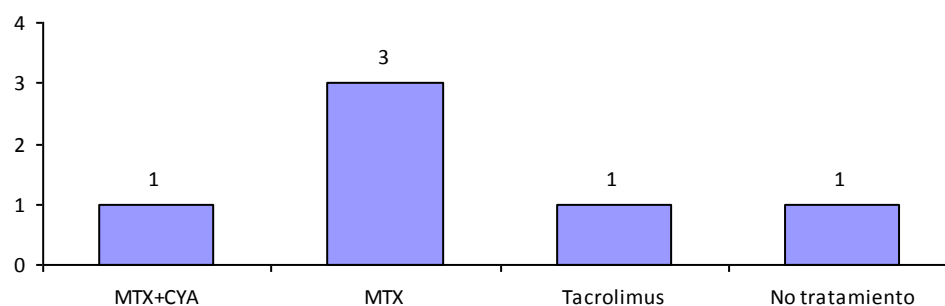
Complicaciones	Número de complicaciones	
Paciente 1	4	Catarata Disminución agudeza visual Glaucoma Queratopatía en banda
Paciente 2	4	Catarata Disminución agudeza visual Sinequias Queratopatía en banda
Paciente 3	3	Catarata Disminución agudeza visual Glaucoma
Paciente 4	1	Catarata
Paciente 5 y 6	0	

Dos pacientes estaban recibiendo tratamiento con MTX al inicio de la enfermedad ocular, 4 se encontraban sin tratamiento inmunomodulador.

El tratamiento inmediatamente anterior a LFN en un paciente fue la terapia combinada de MTX junto con CYA. Tres pacientes estaban en monoterapia con MTX. Un paciente se encontraba con Tacrolimus. Un paciente no recibía ningún tratamiento inmunodepresor en ese momento. *Figura 8.*

La duración media del tratamiento con LFN fue de 38,6 meses (rango 16-76 meses).

Figura 8. Tratamiento inmediatamente anterior a LFN



Si incluyéramos los datos de los dos pacientes que presentaron persistencia de la inactividad inflamatoria ocular en el grupo de mejoría, no hallaríamos cambios significativos, excepto por el hecho de que ambos sean varones. Ver *tabla 6*.

Tabla 6. Datos relacionados con la uveítis incluyendo pacientes que presentaron persistencia de la inactividad ocular

Edad media de dx artritis	4,98 años (1,02-8,9)
Edad media de aparición uveítis	3,80 años (0,94-6,38)
Intervalo entre artritis y uveítis	12 meses
Intervalo entre uveítis y artritis	3,5 años
Media de seguimiento de la uveítis	13,3 años (4-23)
Duración media del tto con LFN	42,4 meses (16-76)

b) Grupo de “No mejoría”:

De los 5 pacientes pertenecientes a este grupo, 3 pertenecían a la categoría oligoarticular extendida (60%) y 2 (40%) a la oligoarticular persistente. La edad media de diagnóstico de la artritis fue de 2,75 años, rango de 2-3,75 años. Todos eran ANA+. Tenemos información del HLA-B27 en 3/5 pacientes siendo negativo en todos ellos.

Todas las pacientes eran niñas. La media de edad en el momento de la recogida de datos era de 13 años, el rango de 6-21 años.

La edad media de aparición de la uveítis era de 5,35 años, rango 3-9 años. Respecto al intervalo entre la aparición de la artritis y la uveítis, la media era de 2,61 años, rango de 0,6-6,6 años. En todos los pacientes la artritis precedió a la uveítis. La media de la duración de la uveítis era de 8 años, (rango 2-12). Tres pacientes presentaron afectación en forma de inflamación permanente y dos en forma de brotes repetidos. Estos últimos habían presentado una media de 2,5 brotes previos al tratamiento con LFN. Tres presentaban afectación binocular y 2 monocular. *Tablas 7 y 8*.

Respecto al número de complicaciones, los 5 pacientes no respondedores presentaban un total de 7 complicaciones. Dos pacientes no desarrollaron ninguna. Ver *tabla 9*.

Tabla 7. Datos relacionados con la uveítis. Grupo de no respuesta

Edad media de dx artritis	2,75 años (2-3,75)
Edad media de aparición uveítis	5,35 años (3-9)
Intervalo entre artritis y uveítis	2,61 años (0,6-6,6)
Media de duración de la uveítis	8 años (2-12)
Duración media del tto con LFN	17 meses (7-25)

Tabla 8. Datos relacionados con el curso de la uveítis. Grupo de no respuesta

Categoría n/%	Oligoarticular persistente 2/ 40%	Oligoarticular extendida 3/ 60%
Tipo de afectación n/%	Biocular 3/ 60%	Monocular 2/ 40%
Brotes n/%	Repetidos 2/ 40%	Inflamación permanente 3/ 60%

Tabla 9. Complicaciones. Grupo de no respuesta

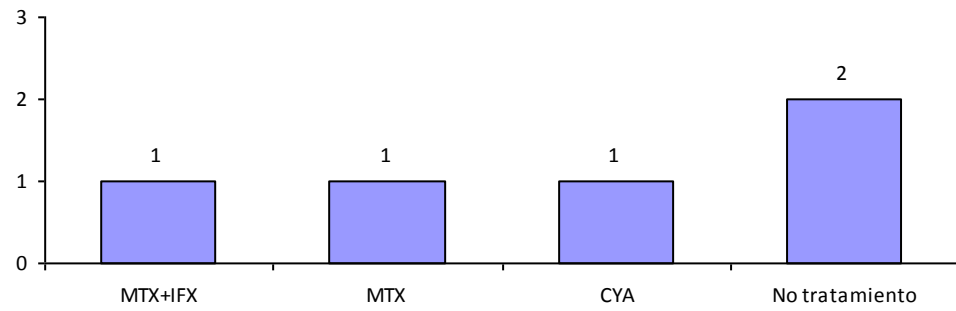
Complicaciones	Número de complicaciones	
Paciente 1	5	Catarata Disminución agudeza visual Glaucoma Queratopatía en banda Sinequias
Paciente 2	1	sinequias
Paciente 3	1	Queratopatía en banda
Pacientes 4 y 5	0	

Al inicio de la enfermedad ocular cuatro pacientes estaban en tratamiento con Metotrexate. Uno se encontraba sin tratamiento.

El tratamiento inmediatamente anterior a LFN en un paciente fue la terapia combinada de MTX junto con IFX. Dos pacientes se encontraban en monoterapia, uno con MTX y el otro con ciclosporina A (CYA). Otros dos pacientes no estaban con ningún tratamiento inmunomodulador. La duración media del tratamiento con LFN fue de 17 meses (rango 7-25 meses).

Ver figura 9

Figura 9. Tratamiento inmediatamente anterior a LFN. Grupo no respondedor.



9. Efectos adversos

Respecto a los efectos adversos de la medicación, sólo en un paciente tuvo que retirarse la LFN por molestias gastrointestinales mal toleradas. No hubo ningún caso de hepatotoxicidad

No tenemos conocimiento de que se hayan publicado estudios hasta la fecha sobre el uso de leflunomida (LFN) en uveítis crónica anterior (UCA) asociada a la artritis idiopática juvenil (AIJ). Mientras que la experiencia sobre el componente articular está sólidamente documentada, respecto al ocular tan sólo disponemos de estudios experimentales en ratones y algún caso aislado publicado en humanos.

1. Patogenia

Todavía no está clara la patogenia de la uveítis en pacientes con AIJ. El ojo es un órgano muy complejo e inmunológicamente privilegiado. La presencia de una barrera hematoacuosa restringe el paso de sustancias del plasma circulante al humor acuoso, por lo que, normalmente, hay poca transferencia de proteínas (incluyendo las inmunoglobulinas) o de células entre ambos. Además, la presencia de mediadores inmunodepresores como pueden ser el TGF- β (factor de crecimiento transformador) o α -MSH (hormona estimuladora de α melanocitos), contribuyen a prevenir la entrada ocular de linfocitos no activados. Esta situación puede cambiar en presencia de inflamación. Linfocitos activados extraocularmente pueden retornar al ojo y producir anticuerpos en respuesta a los antígenos encontrados desencadenando una respuesta inflamatoria intraocular.^{12,13}

Rahi y Garner demostraron que células y proteínas plasmáticas pueden atravesar los vasos de la parte anterior de la úvea hacia el intersticio más fácilmente que los de la retina y el tracto uveal posterior. Esta observación se basa en el hecho de que los vasos del tracto uveal anterior no tienen las uniones tan estrechas y limitantes como los retinianos. Los autores refieren que es posible, por tanto, que la respuesta inmune celular o humoral a antígenos que en realidad se sitúan fuera del tracto uveal, como el cristalino, el vítreo o el tracto uveal posterior, sólo se haga patente en la parte anterior de la úvea.¹⁴

a) Modelos animales

De momento no se ha conseguido encontrar un modelo animal satisfactorio que remede el comportamiento de la UCA asociada a la AIJ.

Se ha logrado inducir en diversos modelos animales una uveítis autoinmune experimental (UAE) que se comporta de forma aguda y recidivante y está mediada fundamentalmente por linfocitos T. Esta UAE es un buen modelo que asemeja la uveítis aguda característica de las espondiloartropatías.^{13,15}

Dicha uveítis se puede provocar tanto mediante la inyección intraocular de componentes inmunogénicos, como mediante la inmunización a distancia con antígenos no uveales, de los cuales los mejor conocidos son el Antígeno S y el IRBP (interphotoreceptor retinoid-binding protein), siendo ambos componentes de la retina. Es destacable que en el año 1984 Petty et al demostraron ya respuesta inmune humoral al antígeno-S en niños con UCA asociada a la AIJ.^{16,17}

Todavía existe la duda de si la respuesta inmune se produce contra diferentes antígenos que se encuentran en el organismo, (por ejemplo en la articulación) y en la úvea de forma soluble, o si lo que se produce es una reacción cruzada entre antígenos similares. Wildner et al, en el trabajo publicado en el año 2008 respecto a un modelo animal de UAE con roedores, defienden esta última. Los autores refieren que una respuesta autoinmune que provoque inflamación intraocular tiene que tener forzosamente un origen extraocular, y postulan una reacción cruzada a antígenos no presentes en el ojo que active los linfocitos T (mimetismo molecular). Estos linfocitos T activados pueden atravesar la barrera hematoacuosa siendo reactivados en el ojo por reacción cruzada con antígenos retinianos.¹³

b) Inmunohistopatología

Como ya hemos comentado, la patogenia de la UCA asociada a la AIJ no está aún bien definida. Los pocos trabajos publicados respecto a la histología refieren una patología marcada por inflamación crónica no granulomatosa en el iris y cuerpo ciliar. En el caso publicado por Parikh et al en el año 2008 se describe la inmunohistoquímica del ojo derecho de un niño de 12 años con UCA secundaria a su AIJ de afectación pauciarticular ANA+ que requirió enucleación por pérdida de humor acuoso y enoftalmos. En el infiltrado celular predominaban células plasmáticas, linfocitos plasmocíticos y cuerpos de Russell, con pocos linfocitos T. Los

agregados focales de los procesos ciliares y la *pars plana* ciliar estaban compuestos principalmente por células CD20+, con algunas CD3+ y CD8+, y ocasionalmente se encontraban CD4+ y CD68+. El infiltrado del iris estaba formado fundamentalmente por células positivas para inmunoglobulina (Ig) G, y ocasionalmente aparecían células positivas para Ig A e Ig M. La cámara anterior era principalmente positiva para Ig G e Ig A. Los autores concluyen que en consonancia con la bibliografía publicada los hallazgos inmunohistoquímicos sugieren que la UCA asociada a la AIJ es un proceso mediado mayoritariamente por linfocitos B.¹⁸⁻²⁰

c) Antígeno de histocompatibilidad (HLA)

La AIJ es una enfermedad compleja cuya asociación con genes situados en el cromosoma 6p21.3 del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) es bien conocida.

El HLA-A19, B22 y DR9, se han relacionado con la presencia de uveítis en AIJ oligoarticular^{21,23}. Donn et al, en su estudio de 43 pacientes con AIJ encontraban asociación entre el alelo HLA-DRB1*1301 y la positividad de los ANA, factor de riesgo reconocido para el desarrollo de uveítis.²² Zeggini et al, refieren la relación entre el HLA-DRB1*13 y la susceptibilidad a presentar uveítis en niños con AIJ.²³

2. La Leflunomida (LFN)

Como ya hemos comentado anteriormente, la LFN es un profármaco no citotóxico de administración oral. El mecanismo de acción exacto es todavía desconocido.

Principalmente actúa inhibiendo la enzima dihidro-orotato-deshidrogenasa, necesaria para la síntesis de los nucleótidos pirimidínicos de las células en división activa, por lo que provoca una inhibición de la proliferación de estas células y la detención del ciclo celular en la fase G1, atenuando tanto la respuesta inmunológica celular como humoral. También ha demostrado bloquear la adhesión celular e interferir en la síntesis de inmunoglobulinas.

LFN puede considerarse más como un inmunomodulador que como un fármaco inmunosupresor dado que no afecta la fagocitosis por parte de los granulocitos humanos ni inhibe la síntesis de linfocinas en linfocitos T murinos.²⁴

Esta molécula se utiliza en niños y adolescentes con AIJ, habiendo demostrado su seguridad y eficacia respecto al componente articular. Silverman et al. en un

estudio prospectivo sobre la seguridad y eficacia de LFN en 27 pacientes con AIJ de afectación poliarticular, refieren encontrar los siguientes efectos adversos frecuentes de intensidad leve: cefalea, alopecia, infecciones (tracto respiratorio, rinitis, faringitis), aftas orales y molestias gastrointestinales. Se observó hipertensión arterial leve al menos en una ocasión en 21/27 pacientes que se resolvió sin requerir medidas adicionales. Un paciente presentó hipertensión arterial (178/111 mm Hg) requiriendo suspensión de la LFN y retirada del estudio. Nueve pacientes sufrieron alteración de la función hepática transitoria requiriendo interrupción temporal de la medicación en 2 de ellos. Tres pacientes tuvieron efectos adversos graves atribuidos a la LFN que obligaron a la retirada de la misma: celulitis, gastritis severa, fractura de estrés y rash cutáneo. Los autores concluyen que la LFN demuestra ser un fármaco seguro y eficaz en este grupo de pacientes.²⁵ En un segundo estudio publicado ese mismo año, compara la respuesta al tratamiento con LFN o MTX de dos cohortes de 47 niños cada una con AIJ de curso poliarticular. Concluye que ambos tratamientos presentan una alta tasa de respuesta siendo el MTX ligeramente más efectivo.²⁶

Smolen et al, en su estudio multicéntrico randomizado a doble ciego en el que valoraban la eficacia y seguridad de la LFN comparada con Salazopirina (SLZ) y placebo (PLA) en población adulta con artritis reumatoide refieren acontecimientos adversos de intensidad leve a moderada que obliga a la retirada de la medicación en el 14% (LFN), 19% (SLZ) y 7% (PLA). Los acontecimientos adversos graves sucedieron en el 5% de los pacientes tratados con LFN y PLA, y en el 7% de los que recibían tratamiento con SLZ.²⁷ Strand et al registran acontecimientos adversos graves en el 1.1% de los pacientes que recibieron LFN, así como en el 2.7% de los tratados con MTX y en el 1.7% de los tratados con placebo.²⁸

3. Estudios realizados con otros FAMES

Como ya hemos comentado anteriormente, aunque se han realizado estudios que sugieren la eficacia de FAMES como el metotrexate, la ciclosporina A o la azatioprina en el tratamiento de la UCA, la mayoría del material publicado consiste en casos clínicos o series de casos, mientras que tan sólo hemos hallado un estudio prospectivo en la bibliografía, el

realizado por Gerloni et al. respecto a la eficacia y seguridad de la ciclosporina A (CYA). Todo esto unido al pequeño tamaño muestral y a que pocos utilizan la clasificación de ILAR, dificulta la obtención de conclusiones basadas en la evidencia.²⁹

A continuación presentaremos un breve resumen de los estudios realizados con los distintos FAMES hasta el momento.

a) Metotrexate:

Es un agente análogo del ácido fólico que actúa inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa, inhibiendo por tanto la producción de tetrahidrofolato, necesario para la replicación del ADN y transcripción del ARN. Actúa principalmente sobre los linfocitos B y T y otras células inmunes de división rápida. A bajas dosis actúa más como antiinflamatorio que como antimetabolito.

Yu et al³⁰, publicaron un estudio retrospectivo en el que analizaron una cohorte de 23 pacientes con UCA asociada a la AIJ que no habían respondido al tratamiento con glucocorticoides tópicos y sistémicos. Estos pacientes recibieron tratamiento con MTX semanal. Si el MTX no conseguía controlar totalmente la enfermedad se sustituía o añadía un agente de 2º línea como eran la CYA, micofenolato mofetilo (MMF), azatioprina (AZA), clorambucil, inmunoglobulinas endovenosas y ciclofosfamida endovenosa. El MTX controló la uveítis en monoterapia en el 48% de los casos (11 pacientes). En un 4% se requirió añadir CYA. En el 48% (10 pacientes) dada la persistencia de la inflamación se retiró el MTX y se controló con los otros FAMES mencionados.

Weiss et al³¹ presentaron en el año 1998 una serie de 7 pacientes con UCA asociada a la AIJ que respondieron favorablemente a MTX. Estos pacientes presentaban una uveítis activa de al menos un año de evolución, no controlada con el tratamiento con glucocorticoides tópicos (gotas e inyecciones perioculares), y tenían catarata o glaucoma relacionados con el tratamiento. Todos eran de sexo femenino, ANA positivo y de afectación pauciarticular según los criterios del "American College of Rheumatology". En este trabajo se habla de una tasa de respuesta de 6/7 pacientes. Al analizarlo con más detalle destaca que realmente se llegó a lograr inactividad ocular en un único paciente, aunque en 5 de estos niños se consiguió disminuir la dosis de

glucocorticoides tópicos y/o sistémicos. No se especifica el grado de ahorro de tratamiento o de mejoría alcanzado. También hay que destacar que el tiempo de seguimiento de estos pacientes no supera el año y que el periodo de remisión documentada está entre 6 y 12 meses. Respecto a los efectos adversos presentados, en 3 pacientes (43%) se tuvo que retirar el MTX por toxicidad hepática. Las dosis de MTX utilizadas estaban entre 0,5 y 1 mg/kg de peso sin superar los 25 mg/semanales, de administración subcutánea. Estas dosis, en el límite alto de lo normalmente utilizado, pueden explicar tanto la alta tasa de eficacia como el elevado número de efectos adversos (43%).

Heiligenhaus et al³² en su cohorte retrospectiva de 35 pacientes referían mejoría de la uveítis en 25 de ellos en tratamiento con MTX (21 con glucocorticoides tópicos asociados, 4 sin ellos). Dicha mejoría estaba definida como una disminución de 2 grados de Tyndall y Flare respecto al obtenido previo al estudio. Los pacientes sólo habían llevado tratamiento con corticoides tópicos (gotas) antes de comenzar con MTX. Todos los pacientes presentaron recurrencia de la uveítis durante el seguimiento (27.6 meses) a pesar del tratamiento inmunodepresor.

Foeldvari y Wierk³³, en su estudio retrospectivo observacional a partir de historias clínicas de 25 pacientes tratados con MTX, referían respuesta en 21/25, sin especificar el grado de mejoría. Sólo de 6 pacientes se recoge que lograran entrar en remisión completa definida como inactividad inflamatoria durante 12 meses y en 4 de estos pacientes se pudo retirar el tratamiento sin recaída posterior. Cuatro pacientes no presentaron ninguna mejoría tras la introducción de MTX.

b) Ciclosporina A

Es un fármaco inmunomodulador no citotóxico que actúa a través de la inhibición de la calcineurina actuando de forma selectiva y reversible sobre los linfocitos T helper CD4, influyendo sobre la respuesta inmune tanto humoral como celular. Gran parte de su acción se debe a que la inhibición de la transcripción del ARN mensajero también inhibe la síntesis de IL-2 (interleucina 2) y otras linfocinas producidas por los linfocitos T activados como IL-1 (interleucina 1), TNF (factor de necrosis tumoral) e INF- α (interferon α). A pesar de haberse utilizado con éxito en el tratamiento de la uveítis

(fundamentalmente media y posterior), su uso se encuentra limitado por los frecuentes efectos adversos, entre los que se encuentran: nefrotoxicidad (aunque en menor medida que en los adultos dado el mejor aclaramiento renal de los niños), hipertensión arterial, hepatotoxicidad, anemia, hipercolesterolemia, hiperplasia gingival, hipertrichosis, náusea, vómitos y temblor^{34, 35}.

Gerloni y colaboradores³⁶ realizaron un estudio prospectivo evaluando la eficacia y seguridad de la CYA en 41 niños con AIJ que no respondieron a tratamiento conservador con corticoides o MTX. 34 de estos pacientes recibieron el tratamiento a causa de su AIJ sistémica y los otros 7 a causa de la UCA asociada a AIJ (subtipo artritis pauciarticular según la clasificación de EULAR). La media de seguimiento de la uveítis en estos pacientes fue de 2,4 años (rango 0,8-8,1 a). La duración del tratamiento fue de 1,4 años (rango 1 semana-7,2 años). Sólo un paciente entró en remisión, definida como inactividad inflamatoria mantenida durante un año de seguimiento. No mejoraron 3/7 pacientes (43%). Hubo una ineficacia inicial en 2 pacientes; en el tercero, tras control de la uveítis al inicio, a los 9 meses se tuvo que retirar la medicación por rebrote persistente. Presentaron mejoría 4/7 pacientes de los cuales 3 lograron reducción del Tyndall y de la dosis de corticoide tópico requerida y un paciente entró en remisión. En ningún paciente se logró retirar los corticoides tópicos.

En el año 2009, Tappeiner et al³⁷ publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico en Alemania que valoraba la respuesta a CYA en 82 niños con UCA asociada a la AIJ. Utilizando la CYA en monoterapia se logró inactividad de la uveítis en 6/25 pacientes (24%) durante una media de 2 años de seguimiento, consiguiendo una escasa reducción de los requerimientos corticoideos. En biterapia combinando CYA con otros inmunomoduladores como MTX o AZA entre otros, se logró inactividad de la uveítis en 35/72 pacientes (48,6%) durante una media de seguimiento de 3,3 años. Se tuvo que interrumpir el tratamiento en 9 pacientes (11%) debido a efectos secundarios.

Dado que la UCA asociada a la AIJ parece ser un proceso mediado fundamentalmente por linfocitos B, como ya hemos comentado, a diferencia

de la uveítis aguda de las espondiloartropatías, no resulta sorprendente la pobre respuesta que presenta la CYA en esta patología.

De todas formas, aunque no se considera un fármaco de primera línea, podría ser eficaz como terapia adyuvante en algunos pacientes seleccionados.

c) Azatioprina

Es un inhibidor competitivo en la síntesis de las purinas que actúa interfiriendo con la replicación del ADN y la transcripción del ARN, inhibiendo por tanto la división linfocitaria .

Goebel et al ³⁸ publicaron el año 2010 un estudio retrospectivo multicéntrico en el que incluían a 41 niños con UCA asociada a la AIJ. Durante el periodo de tratamiento con AZA (26 meses) se logró inactividad de la uveítis en 16/26 pacientes (61,5%) con monoterapia y en 10/15 al combinarlo con otro inmunodepresor. Se tuvo que interrumpir el tratamiento en 3 niños a causa de los efectos secundarios (nausea y dolor abdominal). Hay que destacar que un 70% de estos pacientes sólo habían llevado previamente tratamiento con glucocorticoides tópicos y nunca habían recibido inmunomoduladores.

La AZA no es un fármaco que se utilice de forma rutinaria en la uveítis de los niños dada la alta tasa de efectos adversos que presenta, siendo algunos de ellos potencialmente graves como es el mayor riesgo de aparición de linfoma y cánceres no linfoproliferativos (sobretudo carcinoma cutáneo, sarcoma y cáncer de cérvix *in situ*). En comparación con la población general, el tratamiento con AZA parece que puede producir un riesgo 10 veces mayor de desarrollar trastornos linfoproliferativos, con un caso de linfoma por 1000 pacientes-año de tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes encontrados a las dosis utilizadas en Reumatología son molestias gastrointestinales, mielosupresión e infecciones. ³⁹⁻⁴⁴ Por todo esto se prefiere utilizar otras alternativas menos tóxicas en niños.

4. Estudios realizados con Anti- TNF α

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citocina inflamatoria cuyos niveles se han hallado elevados en humor acuoso y suero de pacientes con uveítis⁴⁵. Los tres anti-TNF α comercializados son: Infliximab (IFX),

Adalimumab (ADA) y Etanercept (ETN). Mientras que los tres tienen una eficacia similar para la AIJ, el ETN ha demostrado ser el menos efectivo respecto a la uveítis o incluso inducirla en pacientes previamente asintomáticos. Esto se atribuye a su diferente mecanismo de acción, dado que el IFX y el ADA se unen al TNF tanto unido a la membrana como a la molécula soluble, mientras que el ETN solo se une al TNF soluble. Todo esto se traduce en diferencias en la activación del complemento y en la apoptosis de las células de estirpe macrofágica y linfocitos activados resultante. También es posible que influya el diferente comportamiento farmacocinético.⁴⁶⁻⁵⁰

Respecto a los estudios realizados, no nos consta que se hayan realizado estudios prospectivos.

Saurenmann et al, realizaron una revisión retrospectiva de historias clínicas de 21 niños con uveítis y tratamiento con anti-TNF. Doce de ellos tenían AIJ. Todos ellos habían recibido tratamiento previo con al menos un inmunodepresor. La respuesta se definió como buena si era posible disminuir en un 50% los requerimientos tanto de glucocorticoides e inmunodepresores. Moderada si la disminución del 50% era sólo en uno de los dos tratamientos. Insuficiente si la disminución era de menos del 50% en ambos. La tasa de respuesta a IFX fue: buena 38%, moderada 54%, insuficiente 8%. Respecto a ETN fue: buena 27%, moderada 27%, insuficiente 45%. Según estos resultados los autores concluyen que la respuesta a IFX fue significativamente mejor que a ETN.⁵¹

El ADA está considerado en este momento el anti TNF más eficaz para la uveítis en niños.⁵² Tynjälä et al, en su estudio retrospectivo observacional refiere una respuesta positiva en 7/20 niños (35%), 1 (5%) empeoramiento de la actividad ocular y en 12 pacientes (60%) no se observó ningún cambio. Aquellos que respondieron eran más jóvenes y presentaban menor duración de la enfermedad. Hay que destacar que estos pacientes eran refractarios a tratamientos previos y que 19/20 habían recibido anteriormente tratamiento con IFX. Siete pacientes abandonaron el tratamiento, 6 por ineficacia y 1 por remisión de la uveítis.⁵³

Biester et al⁴⁶, analizaron de forma retrospectiva la respuesta a ADA de 18 niños con UCA asociada a AIJ. Se consideraba buena respuesta a la inactividad

ocular o a reducir los brotes en 2 menos que previo al inicio del tratamiento. Mediana respuesta se definía como la reducción en un brote de la situación previa al tratamiento. Encontraron buena respuesta en 16/18 y moderada respuesta en 1/18. No respondió 1 paciente. Las diferentes tasas de respuesta entre este trabajo y el anterior radican por un lado, en la distinta definición de mejoría, siendo este último menos exigente, y por otro, en las características de la población, dado que esta última era más *naïve* a tratamiento inmunodepresor, de hecho sólo 5/18 habían llevado IFX, lo que contrasta con los 19/20 del estudio anterior. Todas estas características los hacen poco comparables entre sí.

5. Estudios realizados con Leflunomida

Robertson y Lang investigaron la capacidad de la LFN de mejorar la clínica ocular en un modelo animal. Indujeron UAE inyectando Antígeno-S en las patas de ratas Lewis. Se administró LFN o el compuesto de referencia CYA de forma oral o tópica (en un ojo) diariamente a partir del día de la inyección. La eficacia del fármaco se valoró según la supresión de signos clínicos de inflamación ocular y se confirmó por histología. Tanto el tratamiento oral como el tópico lograron suprimir los signos y síntomas de enfermedad ocular, aunque la LFN demostró mayor potencia. Además la LFN, a diferencia de la CYA, demostró eficacia sobre la respuesta humoral inhibiendo la producción de anticuerpos contra el Antígeno-S tanto en su forma oral como tópica, lo cual reviste gran interés si tenemos en cuenta que, a diferencia de los modelos animales cuya inflamación se ha visto mediada por células T, la UCA se piensa que es una patología fundamentalmente mediada por linfocitos B.⁵⁴

6. Leflunomida y uveítis asociada a AIJ

En nuestra cohorte de 13 pacientes 8 (61,5%) respondieron favorablemente al tratamiento con LFN, mientras que 5 (38,5%) no lograron una respuesta satisfactoria. Si excluyéramos aquellos pacientes que mantuvieron persistencia de la inactividad ocular (n=2), dada la imposibilidad de saber si dicha inactividad se debe al comportamiento propio de la enfermedad o al efecto del tratamiento, encontraríamos respuesta en 6/11 pacientes (54,5%) y no respuesta en 5/11 (45,5%).

Actualmente el MTX es el fármaco inmunodepresor de 1ª elección en la UCA asociada a la AIJ. El manejo de estos niños cuando no responden a MTX o no lo toleran, representa un reto para los facultativos, obligándoles muchas veces a pasar directamente al siguiente escalón terapéutico, a los fármacos biológicos.

A pesar de que la distinta metodología utilizada y las diferentes características de las poblaciones hacen difícilmente comparables entre sí muchos de los estudios que hemos mencionado, podemos inferir que los resultados de nuestro trabajo son superiores a los reflejados en los estudios sobre CYA, y similares al de la AZA, con la ventaja de no presentar una tasa tan elevada de efectos adversos ni el peligro subyacente de neoplasia. Ambos, la CYA y la AZA, están considerados agentes de 2ª línea válidos en el tratamiento de la UCA asociada a la AIJ.

Respecto al MTX, nuestros resultados son equivalentes a los obtenidos por Yu et al³⁰ en su estudio retrospectivo de 23 pacientes, con una tasa de respuesta de 52%, y no respuesta de 48%.

Foeldvari y Wierk³³, en su estudio retrospectivo observacional, refieren respuesta en 21/25 pacientes (84%). Este estudio, sin embargo, como hemos comentado, no sería comparable con el nuestro dada la distinta metodología utilizada. Entre otras cosas destaca la diferencia en la valoración de la respuesta, dado que ellos la miden en base al intervalo de tiempo en meses total acumulado libre de enfermedad, mientras que nosotros utilizamos los parámetros recomendados por el grupo SUN (ya descritos anteriormente), para valorar la respuesta individualizada de cada paciente. Ambos hemos utilizado sin embargo, el mismo concepto para la remisión completa, definida como inactividad ocular durante 12 meses. Esto nos permite comparar el número de pacientes que alcanzaron dicha remisión en el estudio de Foeldvari: 6/25 pacientes (24%), frente a 4/11 (36%) en nuestro estudio.

Por todo esto, basándonos en el análisis de los datos de este estudio retrospectivo de 13 pacientes y con una tasa de respuesta de 61,5%, planteamos la LFN como una alternativa válida al MTX para la UCA asociada a la AIJ.

7. Características de nuestra población:

Al comparar las características de los pacientes respondedores frente a aquellos que no respondieron (ver *tablas 3-4 y 7-8*), destaca que aquellos pacientes que respondieron pertenecían en su mayoría a la categoría de AIJ Oligoarticular Persistente, presentaban una artritis de aparición más tardía, una uveítis más precoz y un intervalo menor entre artritis y uveítis o incluso el diagnóstico de uveítis se había establecido previo al de la artritis. Todos los varones del estudio se encontraban en este grupo, como también estaba la única paciente ANA negativo.

No encontramos diferencias en las características de la uveítis (presentación en brotes repetidos o inflamación permanente, monocular o binocular).

Llama la atención, sin embargo, que el grupo respondedor presenta mayor número de complicaciones y más graves (12/6 vs 7/5 complicaciones/pacientes). Encontramos en 3 pacientes de este grupo disminución severa de la agudeza visual frente a tan sólo un paciente del grupo no respondedor.

A pesar de que está mayoritariamente aceptado en la bibliografía el hecho de que los niños con AIJ ANA+ tienen mayor riesgo de desarrollar uveítis, no se conoce en qué medida la positividad de los ANA puede influir en el curso de la enfermedad. Chalom et al⁵⁸ sugieren una peor evolución en niños con ANA-, mientras Sendagorta et al refieren que los títulos de ANA no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad ocular.⁸

Algunos autores consideran el sexo masculino como factor de riesgo para el desarrollo de uveítis más grave y con mayor frecuencia de complicaciones.^{55,56} También se ha considerado factor de mal pronóstico el corto intervalo de tiempo entre la aparición de la artritis y la uveítis.^{9,10} Podría ser objeto de controversia el hecho de que en nuestro trabajo, estos factores se encuentran presentes en los niños que respondieron al tratamiento con LFN. Esto y la presencia de un mayor número de complicaciones y más graves, nos llevan a pensar que quizá la respuesta a LFN no venga condicionada por la gravedad de

la enfermedad ocular en sí. Es decir, es posible que no se correlacionen los hasta ahora considerados pacientes de mal pronóstico de la uveítis con la respuesta al tratamiento con LFN. El mayor conocimiento de la patogenia de esta enfermedad quizá permita resolver en un futuro los interrogantes que hoy nos planteamos.

La LFN, como ya hemos mencionado, es un fármaco seguro con pocos efectos adversos y de intensidad leve, a diferencia de otros FAMEs como la AZA o los fármacos biológicos (a los que además se suma su elevado coste). En nuestro estudio la LFN fue bien tolerada teniéndose sólo que suspender el tratamiento en un paciente por molestias gastrointestinales.

Las principales limitaciones de este estudio, en nuestra opinión, radican en el hecho de tratarse de un trabajo retrospectivo y en el limitado tamaño de la muestra ($n=13$), que no permite realizar estadística analítica, debiendo sacar conclusiones de los datos obtenidos tan sólo mediante estadística descriptiva. Además, al no haber uniformidad en la valoración de la actividad de la uveítis en los distintos estudios publicados (dado que no hay ninguna escala validada) resulta difícil la comparación de los resultados. La recogida de datos de la actividad inflamatoria ocular se realizó de forma retrospectiva a partir de las exploraciones realizadas por los oftalmólogos. Esto podría haber afectado a la precisión de los datos, y explicaría, por ejemplo, la baja frecuencia de sinequias encontradas en este estudio en comparación con otros, debido a que quizá, este dato no se haya recogido siempre en la historia oftalmológica.

Sin embargo, la carencia de estudios en este campo da especial valor a nuestro trabajo. Como ya hemos mencionado anteriormente, el único estudio prospectivo del que tenemos constancia, es el realizado por Gerloni et al. sobre la eficacia y seguridad de la CYA, con un tamaño muestral de 7 pacientes con UCA asociada a AIJ. El resto de los estudios en otros fármacos son retrospectivos y por tanto presentan las mismas limitaciones que nuestro trabajo. Además hay que destacar que no hemos encontrado ningún otro estudio que valore el papel de la LFN en esta patología.

CONCLUSIONES

1. Los resultados obtenidos en este trabajo apoyan el uso de LFN como una alternativa válida en pacientes con AIJ no sólo como tratamiento de la afectación articular sino también de la afectación ocular.
2. Los pacientes que respondieron al tratamiento pertenecían en su mayoría a la categoría de AIJ Oligoarticular Persistente, presentaban una artritis de aparición más tardía, una uveítis más precoz y un intervalo menor entre artritis y uveítis o incluso el diagnóstico de uveítis se había establecido previo al de la artritis. Todos los varones del estudio se encontraban en este grupo, como también estaba la única paciente ANA negativo. Además estos pacientes presentaban mayor número de complicaciones y más graves.
3. Debido a que se trata de un estudio retrospectivo, serían necesarios estudios prospectivos, controlados y randomizados con poblaciones de mayor tamaño muestral, que ratificaran nuestros resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur AM. *J Rheumatol*. 1998 Oct;25(10):1991-4.
2. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.
3. Cassidy JT, Petty RE. Introduction to the Study of Rheumatic Diseases in Children. James T.Cassidy, Ross E.Petty, editors. *TextBook of Pediatric Rheumatology*. 2005. Philadelphia, Elsevier Saunders. (pag 206)
4. Artritis Idiopática Juvenil: Estudio de la Incidencia y Prevalencia en Catalunya . B Rodríguez, C Modesto, A Selva. Tesis Doctoral Oct 2009.
5. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. *Ophthalmology*. 1997 Feb;104(2):236-44.
6. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, Lahdenne P. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):339-44. Epub 2008 Jan 31.
7. Uveitis and idiopathic juvenile arthritis in Spain. Epidemiological and therapeutic aspects] Sendagorta E, Peralta J, Romero R, García-Consuegra R, Abelairas J, Ortega I *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009 Mar;84(3):133-8.
8. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, Martini G, Alessio M, Orsoni JG, Breda L, Rigante D, Cimaz R, Zulian F. *Acta Ophthalmol*. 2009 Dec 21. [Epub ahead of print]

9. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. Zulian F, Martini G, Falcini F, Gerloni V, Zannin ME, Pinello L, Fantini F, Facchin P. *J Rheumatol*. 2002 Nov;29(11):2446-53
10. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, Duffy C, Howard P, Strand V. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):554-62.
11. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509-16. Review.
12. Uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. Rosenberg AM. *Semin Arthritis Rheum*. 1987 Feb;16(3):158-73. Review.
13. Rat models of autoimmune uveitis. Wildner G, Diedrichs-Mohring M, Thureau SR. *Ophthalmic Res*. 2008;40(3-4):141-4. Epub 2008 Apr 18. Review.
14. Immunopathology of the eye. Rahi AHS, Garner A. Oxford Blackwell, 1976.
15. Primate model of uveoretinitis and vasculitis/experimental autoimmune uveoretinitis induced in cynomolgus monkeys by retinal s antigen. LeHoang P, Sterkers M, Thillaye B, de Kozak Y, Coscas G, Faure JP. *Ophthalmic Res*. 2008;40(3-4):181-8. Epub 2008 Apr 18.
16. Immunity to ocular and collagen antigens in childhood arthritis and uveitis. Petty RE, Hunt DW. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1989;89(1):31-7.
17. Immunity to ocular and collagen antigens in childhood arthritis and uveitis. Petty RE, Hunt DW. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1989;89(1):31-7.
18. Immunohistochemical study of chronic nongranulomatous anterior uveitis in juvenile idiopathic arthritis. Parikh JG, Tawansy KA, Rao NA. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):1833-6. Epub 2008 May 21.
19. Ocular histopathology in juvenile rheumatoid arthritis. Sabates R, Smith T, Apple D. *Ann Ophthalmol*. 1979 May;11(5):733-7.

20. Early-onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. A histopathologic study. Merriam JC, Chylack LT Jr, Albert DM. Arch Ophthalmol. 1983 Jul;101(7):1085-92.
21. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. Zulian F, Martini G, Falcini F, Gerloni V, Zannin ME, Pinello L, Fantini F, Facchin P. J Rheumatol. 2002 Nov;29(11):2446-53.
22. Antinuclear antibodies in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (JCA) are associated with HLA-DQB1*0603: a possible JCA-associated human leucocyte antigen haplotype. Donn RP, Thomson W, Pepper L, Carthy D, Farhan A, Ryder C, Southwood T, Holt L, Ollier W. Br J Rheumatol. 1995 May;34(5):461-5.
23. Association of HLA-DRB1*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets. Zeggini E, Packham J, Donn R, Wordsworth P, Hall A, Thomson W; BSPAR Study Group. Rheumatology (Oxford). 2006 Aug;45(8):972-4. Epub 2006 Feb 22.
24. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. Prakash A, Jarvis B. Drugs. 1999 Dec;58(6):1137-64.
25. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, Duffy C, Howard P, Strand V. Arthritis Rheum. 2005 Feb;52(2):554-62.
26. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V; Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. N Engl J Med. 2005 Apr 21;352(16):1655-66.
27. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, Loew-Friedrich I, Oed C, Rosenberg R. Lancet. 1999 Jan 23;353(9149):259-66.

28. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I. Arch Intern Med. 1999 Nov 22;159(21):2542-50.
29. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. Simonini G, Cantarini L, Bresci C, Lorusso M, Galeazzi M, Cimaz R. Autoimmun Rev. 2010 Aug;9(10):674-83. Epub 2010 May 26.
30. Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy in patients with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic arthritis-associated chronic iridocyclitis. Yu EN, Meniconi ME, Tufail F, Baltatzis S, Foster CS. Ocul Immunol Inflamm. 2005 Sep-Oct;13(5):353-60.
31. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD. J Pediatr. 1998 Aug;133(2):266-8.
32. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C, Ganser G. Eur J Ophthalmol. 2007 Sep-Oct;17(5):743-8.
33. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Foeldvari I, Wierk A. J Rheumatol. 2005 Feb;32(2):362-5.
34. Chronic cyclosporine-associated nephrotoxicity in bone marrow transplant patients. Dieterle A, Gratwohl A, Nizze H, Huser B, Mihatsch MJ, Thiel G, Tichelli A, Signer E, Nissen C, Speck B. Transplantation. 1990 Jun;49(6):1093-100.
35. Nephrotoxicity and hypertension in patients with autoimmune disease treated with cyclosporine. Dieterle A, Abeywickrama K, von Graffenried B. Transplant Proc. 1988 Jun;20(3 Suppl 4):349-55.
36. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Gerloni V, Cimaz R,

- Gattinara M, Arnoldi C, Pontikaki I, Fantini F. *Rheumatology* (Oxford). 2001 Aug;40(8):907-13.
37. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. *Eye* (Lond). 2009 May;23(5):1192-8. Epub 2008 Jun 13
38. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jun
39. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SJ. *Ann Rheum Dis*. 1988 Dec;47(12):988-92.
40. Association between azathioprine therapy and lymphoma in rheumatoid disease. Pitt PI, Sultan AH, Malone M, Andrews V, Hamilton EB. *J R Soc Med*. 1987 Jul;80(7):428-9.
41. Manual SER de las enfermedades reumáticas. Sociedad Española de Reumatología. Editorial Médica Panamericana. Pag 149-150
42. Kelley Tratado de Reumatología. 7º Edición 2006. Elsevier. Pag 1781
43. Ficha técnica de Azatioprina. Ministerio de Sanidad Español y Agencia Europea del medicamento. Julio 2008.
44. Does long term treatment with azathioprine predispose to malignancy and death in patients with systemic lupus erythematosus? Nero P, Rahman A, Isenberg DA. *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar;63(3):325-6.
45. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor alpha in clinical uveitis. Lacomba MS, Martin CM, Galera JMG, et al. *Ophtalmic Res* 2001; 33;251-255.
46. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, Zierhut M. *Br J Ophthalmol*. 2007 Mar;91(3):319-24. Epub 2006 Oct 11.

47. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. Jap A, Chee SP. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Nov;19(6):535-40. Review.
48. Biologics in the treatment of uveitis. Imrie FR, Dick AD. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Nov;18(6):481-6. Review
49. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2317-23. Epub 2006 Sep 25.
50. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):548-50. Epub 2006 Oct 26.
51. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, Parker S, Rabinovitch T, Tyrrell PN, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Aug;45(8):982-9
52. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Mansour AM. *Br J Ophthalmol*. 2007 Mar;91(3):274-6.
53. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, Lahdenne P. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):339-44.
54. Leflunomide: inhibition of S-antigen induced autoimmune uveitis in Lewis rats. Robertson SM, Lang LS. *Agents Actions*. 1994 Oct;42(3-4):167-72
55. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. Chia A, Lee V, Graham EM, Edelsten C. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jun;135(6):757-62.
56. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. Edelsten C, Lee V, Bentley CR, Kanski JJ, Graham EM. *Br J Ophthalmol*. 2002 Jan;86(1):51-6.

57. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, Keenan GF. J Rheumatol. 1997 Oct;24(10):2031-4.