

Estudio de asociación entre los polimorfismos genéticos y la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil (AIJ) oligoarticular

Laura Pelegrín Colás

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
Y ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS
HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y LA
UVEÍTIS ASOCIADA A ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)
OLIGOARTICULAR**

TESIS DOCTORAL

LAURA PELEGRÍN COLÁS

DIRECTORES TESIS:
ALFREDO ADÁN CIVERA,
RICARDO CASAROLI MARANO

BARCELONA 2009

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y LA
UVEÍTIS ASOCIADA A ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)
OLIGOARTICULAR**

TESIS DOCTORAL

LAURA PELEGRÍN COLÁS

BARCELONA 2009

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
Y ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS
HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y LA
UVEÍTIS ASOCIADA A ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)
OLIGOARTICULAR**

TESIS DOCTORAL

LAURA PELEGRÍN COLÁS

DIRECTORES TESIS:
ALFREDO ADÁN CIVERA,
RICARDO CASAROLI MARANO

BARCELONA 2009

Alfredo Adán Civera, Doctor en Medicina, Director del Instituto Clínico de Oftalmología. Profesor titular de Oftalmología de la Universidad de Barcelona

CERTIFICA:

Que Laura Pelegrín Colás, licenciada en Medicina y especialista en Oftalmología, ha trabajado bajo mi dirección, habiendo obtenido y estudiado personalmente el material del trabajo titulado

“Estudio de asociación entre los polimorfismos genéticos y la uveítis asociada a Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) oligoarticular”

Estudio que termina en el día de la fecha con todo aprovechamiento, habiéndolo revisado el que suscribe y estando conforme con su presentación para ser juzgado como tesis doctoral

Y para que conste a todos los efectos, firmo la presente en Barcelona, a de de 2009

Ricardo Casaroli Marano, Doctor en Medicina, Especialista Senior del Instituto Clínico de Oftalmología. Profesor titular de Oftalmología de la Universidad de Barcelona

CERTIFICA:

Que Laura Pelegrín Colás, licenciada en Medicina y especialista en Oftalmología, ha trabajado bajo mi dirección, habiendo obtenido y estudiado personalmente el material del trabajo titulado

“Estudio de asociación entre los polimorfismos genéticos y la uveítis asociada a Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) oligoarticular”

Estudio que termina en el día de la fecha con todo aprovechamiento, habiéndolo revisado el que suscribe y estando conforme con su presentación para ser juzgado como tesis doctoral

Y para que conste a todos los efectos, firmo la presente en Barcelona, a de de 2009

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Alfredo Adán el haberme guiado en este proyecto de investigación que ha derivado en la presente tesis con sus aportaciones tanto científicas como personales. Mi más sincero agradecimiento por todas las enseñanzas que he recibido de él como oftalmólogo y persona, ya que me ha ayudado a desarrollar mis proyectos profesionales depositando en mí su confianza. Gracias por enseñarme a tomar una dirección y trabajar en ello con todas mis fuerzas. Espero que todo lo que he aprendido bajo su tutela y lo que me queda por aprender me acompañe durante toda mi carrera profesional.

Agradezco al Dr. Ricardo Casaroli el haberme guiado igualmente en esta tesis con sus aportaciones personales y científicas. Gracias por haberme dedicado tanto tiempo a lo largo de estos años y por su infinita paciencia. Así mismo, gracias por enseñarme a llevar a cabo mis proyectos de manera correcta y con la calidad profesional y personal que él les aporta.

Agradezco de igual modo a todos aquellos que han colaborado en mayor o menor medida en este proyecto tan importante para mí especialmente a:

La Dra. García de Vicuña por su inestimable ayuda a la hora de visitar a todos los pacientes y su colaboración.

Al Dr. Jordi Antón por su importantísima colaboración a la hora de realizar este proyecto y por todas las horas dedicadas desinteresadamente.

Al Dr. Nicolás Molina por las largas horas que pasamos juntos para llevar a cabo la recogida de datos, su disposición incondicional y su amistad.

Al Dr. Aróstegui y Dr. Yagüe por su compromiso y su excelente colaboración con nuestro Servicio.

A José Ríos por ser tan buen compañero y por todas las larguísimas horas que hemos pasado juntos para hacer el análisis estadístico. Sin su ayuda no hubiera sido posible.

A Montse Palacios por ser una excelente profesional sin la ayuda de la cual algunos aspectos logísticos hubieran sido imposibles.

Gracias a Núria Degollada, mi compañera y amiga, por ayudarme siempre tanto, tanto en este proyecto como en todos los que he realizado de forma incondicional.

Gracias a José María, mi marido, el compañero de mi vida que siempre me apoya incondicionalmente en todos mis proyectos personales. Gracias por todas esas horas que te he robado para llevar a cabo éste y otros tantos proyectos.

Gracias a Mari Carmen y Benito, mis padres, por haberme enseñado el valor del sacrificio y el trabajo y por su apoyo constante. A mi hermano Javi por todo su apoyo y cariño.

Y todo mi agradecimiento a todos aquellos compañeros que colaboran en mi labor del día a día, tanto a los residentes y las optometristas que me brindan todo su apoyo y ayuda en todo momento, como a los adjuntos que han colaborado y colaboran en mi continua formación, en especial al Dr. Manuel Navarro al que le debo mucho por su inestimable aportación como persona y profesional y por sus largas horas de dedicación de forma totalmente incondicional.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	16
1.1. Concepto y clasificación de la artritis idiopática juvenil	17
1.2. Datos epidemiológicos de la artritis idiopática juvenil.....	18
1.3. Manifestaciones clínicas de la artritis idiopática juvenil.....	19
1.3.1. <i>Forma de inicio sistémico</i>	19
1.3.2. <i>Forma poliarticular con factor reumatoide negativo</i>	19
1.3.3. <i>Forma poliarticular con factor reumatoide positivo</i>	20
1.3.4. <i>Forma oligoarticular persistente y extendida</i>	20
1.3.5. <i>Artritis psoriásica</i>	22
1.3.6. <i>Entesitis relacionada con artritis y otras artritis</i>	22
1.3.7. <i>Artritis indiferenciada</i>	22
1.4. Clasificación de las uveítis	22
1.4.1. <i>Uveítis anterior</i>	23
1.4.2. <i>Uveítis intermedia</i>	23
1.4.3. <i>Uveítis posterior</i>	23
1.4.4. <i>Panuveítis</i>	24
1.4.5. <i>Uveítis en la artritis idiopática juvenil oligoarticular</i>	24
1.5. Complicaciones de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil....	25
1.5.1. <i>Segmento anterior</i>	25
1.5.2. <i>Segmento posterior</i>	28
1.5.3. <i>Otras complicaciones</i>	28
1.6. Diagnóstico y cribaje de las uveítis en la artritis idiopática juvenil....	29
1.7. Tratamiento de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil	30
1.7.1. <i>Corticoides</i>	30
1.7.2. <i>Inmunomoduladores</i>	30

1.7.3. <i>Fármacos biológicos</i>	31
1.8. Genética y polimorfismos	32
1.8.1. <i>Genética y artritis idiopática juvenil</i>	33
1.8.2. <i>Factor de necrosis tumoral-α</i>	34
1.8.3. <i>Interleuquina-6</i>	35
1.8.4. <i>Interleuquina-10</i>	36
1.8.5. <i>Interleuquina-1β, IL-1Ra</i>	37
2. JUSTIFICACIÓN	39
3. HIPÓTESIS	42
4. OBJETIVOS	44
5. MATERIAL Y MÉTODOS	46
5.1. Diseño del estudio.....	47
5.2. Criterios de evaluación clínica.....	48
5.3. Parámetros analíticos y de evaluación clínica.....	49
5.3.1. <i>Datos identificadores de los pacientes</i>	49
5.3.2. <i>Clasificación clínica reumatológica de la artritis idiopática juvenil</i>	49
5.3.3. <i>Datos de laboratorio</i>	49
5.3.4. <i>Parámetros oftalmológicos</i>	49
5.3.5. <i>Tratamientos utilizados</i>	51
5.4. Obtención de muestras de sangre	50
5.5. Metodología del estudio de los polimorfismos genéticos	51
5.5.1. <i>Extracción ADN genómico</i>	51
5.5.2. <i>Reacción de amplificación</i>	51
5.5.3. <i>Purificación del producto de amplificación</i>	51

5.5.4. <i>Secuenciación bidireccional de los productos de PCR purificados</i>	52
5.5.5. <i>Genotipado de las muestras mediante sondas Taiman</i>	52
5.6. Genes diana a estudiar	52
5.7. Cálculo del tamaño muestral.....	53
5.8. Análisis estadístico.....	54
6. RESULTADO	58
6.1. Características generales de la población de estudio	59
6.1.1. <i>Características demográficas y factores biológicos</i>	59
6.1.2. <i>Descripción de las complicaciones de las uveítis</i>	59
6.1.3. <i>Descripción de los tratamientos realizados</i>	60
6.2. Análisis del valor predictivo de los ANA para la uveítis	61
6.3. Resultados del estudio de polimorfismos: estudio del valor predictivo de los polimorfismos de las citoquinas para las uveítis....	63
6.4. Estudio de las uveítis severas cuantificando polimorfismos de citoquinas	64
6.5. Análisis de variables clínicas y biológicas para las uveítis severas versus no severas.....	64
6.6. Modelos multivariantes de regresión logística.....	66
6.7. Modelo de regresión logística para la propuesta de un algoritmo de seguimiento clínico	69
7. DISCUSIÓN	71
8. CONCLUSIONES	78
9. ANEXO	80
10. BIBLIOGRAFÍA	98

ÍNDICE DE TABLAS

<u>Tabla 1:</u>	Clasificación de la artritis idiopática juvenil	18
<u>Tabla 2:</u>	Pauta de screening para la uveítis recomendada por la Academia Americana de Reumatología	30
<u>Tabla 3:</u>	Fármacos biológicos.....	32
<u>Tabla 4:</u>	Citoquinas y sus polimorfismos asociados a AIJ	38
<u>Tabla 5:</u>	Distribución de los alelos en genotipos.....	53
<u>Tabla 6:</u>	Características demográficas de la muestra.....	81
<u>Tabla 7:</u>	Características factores biológicos	82
<u>Tabla 8:</u>	Complicaciones de las uveítis	83
<u>Tabla 9.1:</u>	Tratamientos tópicos en pacientes con uveítis	84
<u>Tabla 9.2:</u>	Tratamientos quirúrgicos en pacientes con uveítis	84
<u>Tabla 9.3:</u>	Tratamientos sistémicos en pacientes con uveítis.....	85
<u>Tabla 9.4:</u>	Otros tratamientos en pacientes on uveítis.....	85
<u>Tabla 10:</u>	Estudio de los ANA.....	62
<u>Tabla 11:</u>	Sensibilidad y especificidad de la detección de ANA para el diagnóstico de uveítis	62
<u>Tabla 12:</u>	Estudio de la producción de los diferentes polimorfismos estudiados	86
<u>Tabla 13:</u>	Correcta clasificación de los polimorfismos	64
<u>Tabla 14:</u>	Estudio de los polimorfismos en uveítis severa	87

<u>Tabla 15:</u>	Evaluación clínica de las Uveítis severas y no severas en relación con la edad inicio artritis.....	88
<u>Tabla 16:</u>	Evaluación clínica de las Uveítis severas y no severas en relación con la edad inicio uveítis	89
<u>Tabla 17:</u>	Evaluación clínica de las Uveítis severas y no severas en relación con la VSG al inicio artritis	90
<u>Tabla 18:</u>	Evaluación clínica de las Uveítis severas y no severas en relación con la PCR al inicio uveítis.....	91
<u>Tabla 19:</u>	Evaluación clínica de las Uveítis severas y no severas en relación con el sexo y los ANA	92
<u>Tabla 20:</u>	Evaluación clínica de las uveítis severas y no severas en relación con la forma articular de AIJ oligoarticular	93
<u>Tabla 21:</u>	Estudio multivariante de los factores determinantes de la presencia o ausencia de uveítis	94
<u>Tabla 22:</u>	Estudio multivariante de los factores determinantes de la presencia de Uveítis severa versus presencia de uveítis no severa o ausencia de uveítis	95
<u>Tabla 23:</u>	Riesgo de padecer uveítis en función de la VSG y la edad de inicio de la artritis.....	95
<u>Tabla 24:</u>	Modelo de regresión logística: Análisis de la relación entre edad inicio artritis-uveítis-VSG	97
<u>Tabla 25:</u>	Proposición de algoritmo de seguimiento clínico en pacientes con AIJ oligoarticular	75

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Evolución de posibilidad de presencia de Uveítis relacionada con la edad de inicio de la artritis.....66

Gráfica 2: Evolución de posibilidad de presencia de Uveítis relacionada con la velocidad de sedimentación globular66

Gráfica 3: Evolución de posibilidad de presencia de Uveítis severa relacionado con la VSG68

ÍNDICE DE FIGURAS

<u>Figura 1</u>	21
<u>Figura 2</u>	22
<u>Figura 3</u>	24
<u>Figura 4</u>	26
<u>Figura 5</u>	27
<u>Figura 6</u>	27
<u>Figura 7</u>	34
<u>Figura 8</u>	35
<u>Figura 9</u>	36
<u>Figura 10</u>	37
<u>Figura 11</u>	37

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A: Adenina

ACR: American College of Rheumatology

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AGF: Angiografía Fluoresceínica

AIJ: Artritis idiopática juvenil

ANA: Anticuerpos antinucleares

AP: Artritis psoriásica

AR: Artritis reumatoide

ARN-m: Ácido ribonucleico mitocondrial

AV: Agudeza visual

C: Citosina

DE: Desviación estándar

EA: Espondilitis anquilosante

EDTA: Ácido Etilendiaminotetraacético

EULAR: European League Against Rheumatism

FDA: Food and Drug Administration

FN: Falsos negativos

FP: Falsos positivos

FR: Factor reumatoide

G: Guanina

HLA: Antígeno leucocitario de histocompatibilidad

IFN- γ : Interferón gamma

IL-1: Interleuquina 1

IL-1Ra: Receptor antagonista Interleuquina 1

IL-1 β : Interleuquina 1 beta

IL-2: Interleuquina 2

IL-6: Interleuquina 6

IL-10: Interleuquina 10

IL-13: Interleuquina 13

ILAR: International League of Associations for Rheumatology

IUSG: International Uveitis Study Group

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

NK: Natural killer

OCT: tomografía de coherencia óptica

OR: Odds ratio

PcR: Proteína C reactiva

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple

T: Timidina

Th: Linfocitos T helper

TNF- α : Tumor necrosis factor

TNFR1/2: Receptor 1/2 del factor de necrosis tumoral

VP: Verdaderos positivos

VN: Verdaderos negativos

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

VSG: Velocidad de sedimentación globular

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto y clasificación de la artritis idiopática juvenil

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumatológica crónica más frecuente en la infancia. La nomenclatura y denominación de la enfermedad ha ido evolucionando en los últimos años como enfermedad de Still¹, artropatía juvenil crónica², artritis reumatoidea juvenil³ y finalmente como artritis idiopática juvenil⁴. La enfermedad se caracteriza por la aparición de artritis de 1 o más articulaciones de más de 6 semanas de evolución en un paciente con una edad inferior a 16 años⁵. Se han descrito varios subgrupos de AIJ que difieren en sus manifestaciones clínicas, pronóstico, hallazgos específicos autoinmunes y determinantes genéticos. El término AIJ engloba un grupo de enfermedades heterogéneas que se pueden agrupar principalmente en 3 grandes tipos según su forma de presentación: la forma oligoarticular que aparece entre 40-70% de los pacientes (entre 1 y 4 articulaciones afectadas), la poliarticular en un 15-40% (si se afectan 5 ó más articulaciones) y la sistémica (cuando existe: fiebre, hepatoesplenomegalia, rash papilomacular y pericarditis) en un 5-20% de los pacientes. Cada uno de estos grupos tiene un pronóstico variable y responde de forma diferente a las terapias disponibles. En cuanto a su etiopatogenia la forma oligoarticular y la poliarticular se consideran enfermedades autoinmunes relacionadas con el antígeno leucocitario de histocompatibilidad (HLA), mientras que la forma sistémica se considera autoinflamatoria sin relación alguna con el HLA^{6,7}.

La clasificación entre los diferentes subtipos es fundamentalmente clínica y aunque los parámetros biológicos pueden ayudar, no existe ningún examen de laboratorio específico de la enfermedad. La clasificación consensuada más reciente de la AIJ se realizó en el año 1995 siguiendo los criterios de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR)⁸ y ha sido de gran ayuda para homogeneizar la nomenclatura. La clave de esta nueva clasificación se basó en unificar la heterogenicidad previa existente en la nomenclatura entre Estados Unidos (American College of Rheumatology: ACR) y Europa (European

League Against Rheumatism: EULAR). En la Tabla 1 se muestran las equivalencias entre las 3 clasificaciones⁹.

Además de las diferentes categorías al clasificar la enfermedad, la diferencia entre ellas es que la ILAR y la ACR consideran como criterio diagnóstico la duración de la artritis superior a 6 semanas mientras que según la EULAR debe ser de 3 meses.

Tabla 1. Comparación de los criterios de clasificación de la AIJ

ILAR (1995)	EULAR(1978)	ACR(1977)
Sistémica	Sistémica	Sistémica
Oligoartritis: Crónica o Extendida	Pauciarticular	Pauciarticular
Poliarticular: FR -	Poliarticular: FR -	Poliarticular
Poliarticular FR +	AR juvenil	
Artritis Psoriásica	AP juvenil	
Entesitis con artritis	EA juvenil	
Artritis indiferenciada		

AR: artritis reumatoide, EA: espondilitis anquilosante, AP: artritis psoriásica, FR -: factor reumatoide negativo, FR +: factor reumatoide positivo

1.2. Datos Epidemiológicos de la artritis idiopática juvenil

Los estudios publicados sobre la prevalencia de la AIJ en países desarrollados la sitúan entre 16 y 150 /100,000 habitantes¹⁰. Manners et al¹¹ demostraron, a partir de exámenes realizados por reumatólogos pediátricos en colegios, que su

prevalencia puede incrementarse hasta 400/100,000. Aunque en Europa y Estados Unidos la forma más frecuente de presentación de la enfermedad es la oligoarticular, en otros países como Costa Rica, India, Nueva Zelanda y Sudáfrica predomina la forma poliarticular¹².

Las tasas más elevadas de la enfermedad tienen lugar en el norte de Europa con una incidencia acumulada de 20-25% que sugieren la presencia de uveítis asociada a AIJ en 2-4/100,000 habitantes/año¹³. En España la tasa de incidencia de la enfermedad es de 3,5/100,000 habitantes/año y la prevalencia de 51,4/100,000¹⁴.

1.3. Manifestaciones Clínicas de la artritis idiopática juvenil

Según la clasificación de la ILAR⁸ la AIJ se divide en los siguientes grupos

1.3.1. Forma de inicio sistémico⁸

Esta variante de la AIJ se observa con la misma frecuencia en ambos sexos y puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente antes de los 10 años. La fiebre es el síntoma primordial con uno o dos picos al día de 39-40°C que requiere glucocorticoides para su control. La artritis, en 1 o más articulaciones, se acompaña o es precedida por fiebre de al menos 2 semanas y se asocia con uno o más de los síntomas siguientes: exantema evanescente, rosado, no fijo; linfadenopatías generalizadas; hepatomegalia o esplenomegalia y serositis. No debe realizarse el diagnóstico de AIJ sistémica si no existe componente articular, si bien puede haber pacientes en los que el componente sistémico sea el único presente durante los primeros meses del proceso inflamatorio. La evolución es variable; existen formas benignas que remiten en el curso de pocos meses con dosis moderadas de corticoides y otras prolongadas con manifestaciones sistémicas graves y artritis persistente, especialmente de caderas y columna cervical.

1.3.2. Forma poliarticular con factor reumatoide negativo⁸

La forma poliarticular seronegativa, aunque puede manifestarse a cualquier edad, presenta un pico en edades tempranas, entre 1 y 3 años. Hay un predominio

femenino, aunque no tan pronunciado como en las formas seropositivas. Se afectan 5 o más articulaciones pequeñas y grandes de forma simétrica. En los 6 meses iniciales de la enfermedad, especialmente en las edades tempranas, suele cursar con fiebre, que no llega a tener las características de la forma de comienzo sistémico. Su evolución se prolonga durante años, con periodos de actividad importantes, que suelen dejar secuelas articulares irreversibles. En algunos pacientes se autolimita antes de llegar a la edad adulta.

1.3.3. Forma poliarticular con factor reumatoide positivo⁸

La forma poliarticular seropositiva, se presenta como una artritis de 5 o más articulaciones y 2 resultados positivos para el factor reumatoide separados de un intervalo de 3 meses. Es más frecuente en niñas, a partir de los 14 años de edad. Representa el 5% de todas las formas de comienzo de la enfermedad. Desde el inicio suelen afectarse las pequeñas articulaciones de las manos y, progresivamente, rodillas, tobillos, metatarsofalángicas, hombros y codos, de forma simétrica.

Pueden aparecer otras manifestaciones extraarticulares: nódulos, pleuritis, pericarditis y vasculitis. Su evolución es similar a la de la artritis reumatoide y, habitualmente, la enfermedad persiste en la edad adulta. Las lesiones radiológicas articulares pueden aparecer al primer año de iniciarse los síntomas, lo que, junto con su carácter evolutivo persistente, implica un peor pronóstico y obliga a una actitud terapéutica más activa desde el inicio de la enfermedad.

1.3.4. Forma oligoarticular persistente y extendida⁸

La forma oligoarticular de la enfermedad se caracteriza por ser una artritis que afecta a cuatro articulaciones ó menos durante los 6 primeros meses de la enfermedad. En la clasificación de la ILAR⁸ se excluyen los pacientes que presentan: psoriasis, historia familiar de psoriasis, enfermedad asociada al antígeno de histocompatibilidad leucocitario (HLA) B27, Factor reumatoide (FR) positivo, ó si la enfermedad se presenta en un niño por encima de los 6 años. La forma oligoarticular de AIJ es específica de la edad pediátrica, sin incidencia en el adulto y típicamente en forma de artritis asimétrica, edad de presentación antes

de los 6 años, predilección por la niñas, alta frecuencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y alto riesgo de uveítis anterior crónica bilateral. La oligoartritis predominantemente afecta a las piernas sobre todo a las rodillas (Figura 1) seguidas por el talón (Figura 2) y en aproximadamente un 30-50% de las pacientes se afecta de inicio una articulación.

Figura 1: *Tumefacción de la rodilla derecha secundaria a artritis en paciente con AIJ*



En la fase aguda los reactantes son normales ó moderadamente elevados mientras que los ANA están elevados en un 70-80% de las pacientes. La clasificación de la ILAR⁸ distingue dos categorías del subtipo oligoarticular: la forma persistente en el que la enfermedad articular se localiza en cuatro ó menos articulaciones y la forma extendida de la enfermedad en los que la enfermedad se extiende a 5 o más articulaciones (entre 5 y 7) después de los 6 meses de evolución. El tratamiento de la oligoartritis suele ser inicialmente con antiinflamatorios no esteroideos, corticoides intraarticulares e inmunomoduladores como el metotrexate.

Los pacientes ANA positivos y formas oligoarticulares representan un grupo homogéneo de la enfermedad teniendo la forma de extensión articular un peor pronóstico que la persistente.

Figura 2: *Tumefacción tobillo derecho secundario a artritis en paciente con AIJ*



1.3.5. Artritis psiorásica⁸

Este tipo de artritis aparece junto con psoriasis en el mismo paciente, o bien, artritis y al menos uno de los siguientes criterios: a) dactilitis (dedo “en salchicha”); b) anomalías ungueales (pozillos/onicólisis); c) historia familiar de psoriasis en un familiar de primer grado. Puede presentarse con una gran variabilidad de formas en cuanto a la afectación articular.

Puede afectar sólo a articulaciones grandes, de forma similar a la forma oligoarticular ya descrita; sólo articulaciones pequeñas; afectación axial (columna vertebral y/o sacroilíacas); o afectación predominante de caderas. De igual modo que en la forma oligoarticular, existe un riesgo aumentado de uveítis crónica anterior, pero también, en este caso, de episodios de uveítis aguda.

1.3.6. Entesitis relacionada con artritis⁸

Se presenta como artritis asociada a dolor en puntos de inserción de tendones, ligamentos o cápsulas en el hueso (entesitis), o bien, artritis o entesitis junto con al menos dos de los siguientes criterios: a) dolor a la presión en sacroilíacas y/o dolor axial de características inflamatorias; b) presencia de HLA-B27; c) presencia de un familiar en primer o segundo grado con enfermedad relacionada con el HLA-B27; d) uveítis aguda anterior; e) comienzo de la enfermedad en un varón, por encima de los 8 años de edad.

1.3.7. Artritis indiferenciada⁸

Aquellos niños con artritis de causa no conocida que persiste después de seis semanas y que no cumplen criterios para ser incluidos en ninguno de los grupos descritos, o bien, cumplen criterios de más de uno de ellos.

1.4. Clasificación de las uveítis

Debido a la gran heterogeneidad (clínica, epidemiológica) de la uveítis, se han propuesto múltiples clasificaciones que intentan sistematizar los diferentes aspectos de la uveítis y aunque todas ellas son útiles para el clínico ninguna de ellas puede considerarse como definitiva. Por ello y con el propósito de establecer

una terminología y clasificación homogéneas, el Grupo Internacional para el Estudio de Uveítis (International Uveitis Study Group, IUSG)¹⁶, desarrolló en 1987 una serie de recomendaciones y una nomenclatura internacional común para este grupo de enfermedades que fueron publicadas en el 2005 basadas en los siguientes criterios: localización anatómica, forma de inicio, duración, actividad, patrón, daño visual y respuesta al tratamiento.

La clasificación anatómica, la más utilizada actualmente, se basa en la localización primaria del segmento ocular que se considera origen del proceso inflamatorio. Así, se distingue entre uveítis anterior, intermedia, posterior y panuveítis.

1.4.1. Uveítis anterior¹⁶

Se define como aquella que afecta al iris y/o cuerpo ciliar e incluye iritis, ciclitis y/o iridociclitis. Representa el grupo más frecuente (60%) y suele ser una enfermedad aguda y autolimitada. A su vez, se puede subdividir en granulomatosa, cuando presenta características histológicas de reacción granulomatosa (histiocitos, células epitelioides y células gigantes multinucleadas) y no granulomatosa (células pequeñas con predominio de linfocitos).

1.4.2. Uveítis intermedia¹⁶

Incluye a toda inflamación intraocular que se localiza en: a) la porción posterior del cuerpo ciliar (pars plana), dando lugar a una pars planitis y/o b) en la periferia extrema retiniana (en el espacio entre la hialoides anterior y posterior de la base del vítreo), originando vitritis. Representan el 7% del total de las uveítis.

1.4.3. Uveítis posterior¹⁶

Abarca una serie de entidades en las que la inflamación origen se localiza por detrás de la membrana hialoidea posterior y representan alrededor del 15% del total de las uveítis. Pueden afectarse la coroides, la retina y la porción posterior del cuerpo vítreo e incluye, por tanto, coroiditis, coriorretinitis, retinocoroiditis y vasculitis retiniana.

1.4.4. Panuveítis¹⁶

Bajo esta denominación se incluye la inflamación global de las tres partes de la úvea y constituyen el 20% del total de las uveítis.

1.4.5. Uveítis en AIJ oligoarticular

La AIJ puede afectar también a tejidos extra-articulares. Entre las complicaciones derivadas de la enfermedad se encuentran las deformidades óseas, el retraso en el crecimiento, la osteopenia y la uveítis. La uveítis es el elemento extraarticular más importante y característico de la AIJ oligoarticular, siendo rara en la sistémica y poliarticular. Los primeros casos de iridociclitis y queratopatía en banda en artritis crónica fueron descritos por Ohm¹⁷ en 1910 y posteriormente en 1941 Blegvad¹⁸ estableció la relación entre artritis pediátrica e iridociclitis. La uveítis afecta a un 18-40% de los pacientes con AIJ oligoarticular¹⁹⁻²³. El inicio de la uveítis suele ser insidioso y a menudo enteramente asintomático incluso sin hiperemia ciliar (Figura 3), que contrasta con la uveítis anterior aguda que aparece en los pacientes sobre los 10-15 años con artritis relacionada con entesitis HLA-B27 positivos.

La uveítis puede aparecer en cualquier edad en relación al inicio de la AIJ aunque lo más frecuente es sobre los 4 años²⁴. Puede presentarse antes de la artritis en menos de un 10% de los pacientes y en la mayoría lo hace de forma simultánea o en los 5-7 años posteriores²⁵. Han sido descritos casos de uveítis incluso 10 o 20 años tras el diagnóstico de la artritis²⁶. El curso de la uveítis suele ser crónico o con reactivaciones e independiente de la artritis²⁷.

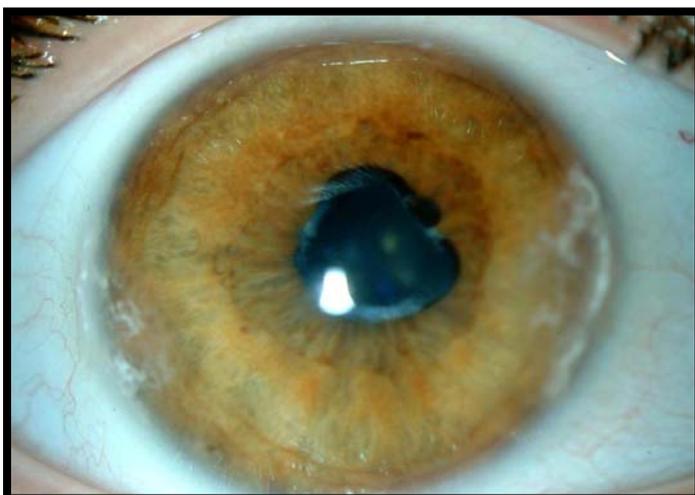


Figura 3: *Paciente AIJ con uveítis anterior crónica sin hiperemia ciliar, en contraste con las uveítis anteriores crónicas que sí la suelen presentar.*

1.5. Complicaciones uveítis asociadas a artritis idiopática juvenil

La uveítis asociada a AIJ oligoarticular produce a menudo daño estructural y complicaciones oculares que pueden ocasionar pérdida severa de la agudeza visual. A pesar de que los pacientes de sexo femenino suelen ser las que más padecen uveítis (62-85%)¹⁸ hay autores que han descrito una mayor frecuencia de uveítis severas en los pacientes de sexo masculino²⁸.

Kanski² estimó que un 25% de los pacientes con AIJ que presentaban artritis y uveítis severa, presentaban a su vez un mal pronóstico visual. Wolf et al²⁹ describieron así mismo como el grado final de pérdida de agudeza visual se correlaciona bien con la agudeza visual al inicio del brote de uveítis y el riesgo de padecer complicaciones con el grado de inflamación al inicio de la uveítis. Chalom et al³⁰ encontraron que hay un mayor riesgo de padecer uveítis en los pacientes en los cuales el intervalo de tiempo entre la aparición de la artritis y la uveítis es más corto.

Las complicaciones más frecuentes se localizan en el segmento anterior y son principalmente: catarata, que es la más frecuente, (20-70% de los casos), glaucoma (11-30%), hipotonía (0-17%), queratopatía en banda (0-70%) y edema macular quístico (3%)²⁹⁻³⁴. En la primera visita oftalmológica el 45% de los pacientes ya presentan alteraciones oftalmológicas, siendo bilaterales en el 77% de estos pacientes. El tratamiento de las complicaciones oculares también está condicionado por el riesgo de ambliopía ya que la mayoría de los pacientes tienen edades inferiores a los 7 años.

1.5.1. Segmento anterior

1.5.1.A. Catarata

La catarata es un marcador de severidad de la uveítis y aparece en pacientes con AIJ a los 2-3 años del diagnóstico de la uveítis tanto por la inflamación crónica como por el efecto del tratamiento prolongado tópico con corticoides³⁵. Este tipo de cataratas tienen unas características específicas que incluyen: la presencia de sinequias posteriores extensas y la inflamación persistente (Figura 4).

Debido a la inflamación crónica que presentan estos pacientes, el manejo quirúrgico es controvertido, ya que diversos autores se debaten sobre la necesidad de implantar lentes intraoculares. Hasta el momento, de forma mayoritaria el tratamiento quirúrgico más extendido incluye la lensectomía y vitrectomía pars plana sin implante de lente intraocular³⁶. Este tipo de abordaje quirúrgico tiene la ventaja de conseguir buenos resultados visuales a largo plazo, pero tiene como desventaja la afaquia y la necesidad de la rehabilitación visual con lentes correctoras o lentes de contacto para prevenir la ambliopía. Por otro lado, recientemente Kotaniemi et al³⁷ han publicado buenos resultados mediante cirugía con facoemulsificación e implante de lente intraocular en casos seleccionados con adecuado control de la inflamación mediante tratamiento inmunomodulador y corticoides tópicos prolongados pre y postoperatoriamente.

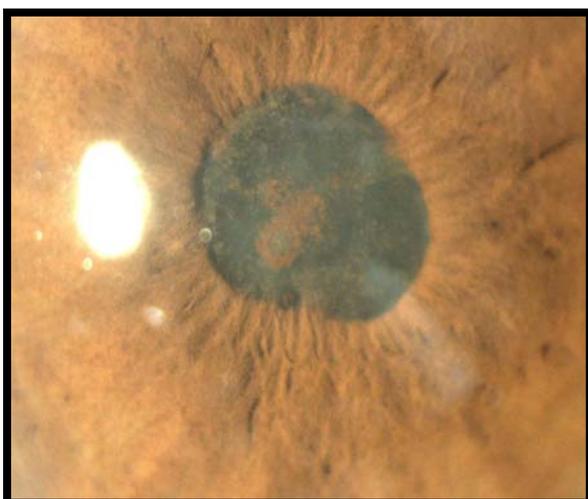
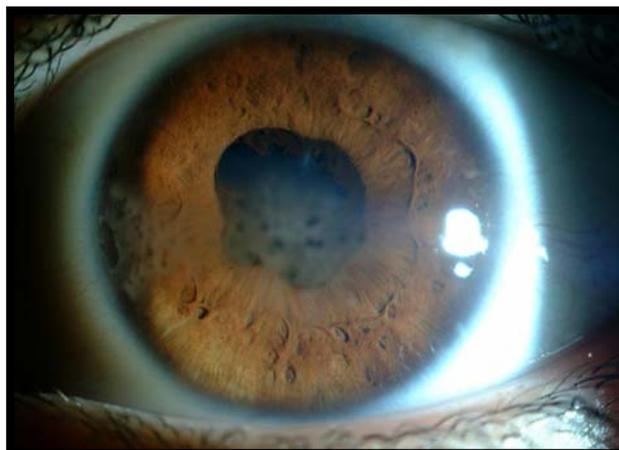


Figura 4: *Paciente AIJ con catarata y sinequias posteriores secundarias a uveítis anterior crónica*

1.5.1.B. Queratopatía en banda

La queratopatía en banda es una afección degenerativa de la córnea que se caracteriza por la progresiva aparición en el borde interpalpebral de una opacidad en banda horizontal de aspecto blanquecino-grisáceo que puede llegar a afectar la visión del paciente (Figura 5). Esta banda crece de la periferia corneal hacia el centro y, característicamente, conserva siempre una zona transparente que la separa del limbo esclero-corneal. Cuando la queratopatía entorpece la visión del paciente y/o provoca molestias está indicado el tratamiento de la misma mediante la quelación con el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

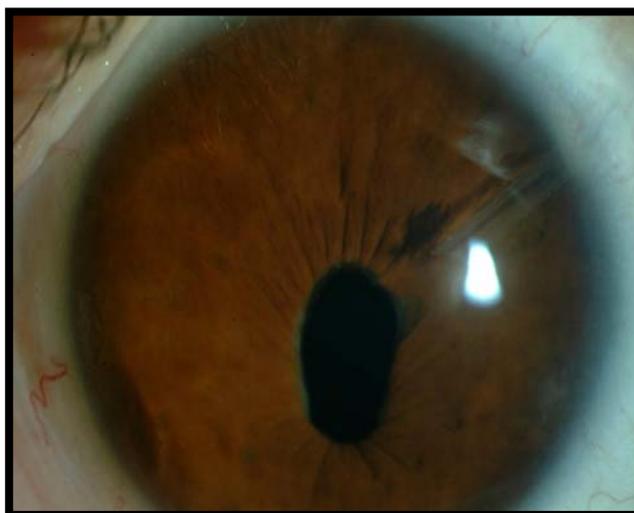
Figura 5: Queratopatía en banda en paciente con uveítis asociada a AIJ



1.5.1.C. Glaucoma

El glaucoma es otra de las causas de disminución de agudeza visual ya que responde de forma limitada al tratamiento convencional. El tratamiento inicial suele realizarse con tratamiento tópico con inhibidores de la anhidrasa carbónica³⁸. Si con éste no se obtiene respuesta pueden aplicarse colirios beta-bloqueantes (no indicado en menores de 2 años por riesgo de apnea) o un α -2 agonista (no indicado en menores de 6 años por riesgo de provocar somnolencia)³⁸. Si tras un tratamiento tópico no se obtiene respuesta se procede a realizar un tratamiento quirúrgico, hecho que suele ocurrir en la mayoría de las ocasiones, ya sea con cirugía filtrante o con la colocación de una válvula (Figura 6) con resultados visuales variables³⁹⁻⁴¹.

Figura 6. Paciente AIJ intervenido de glaucoma secundario a uveítis anterior crónica con Válvula de Ahmed situada en cámara anterior a nivel temporal superior



1.5.2. Segmento posterior

A pesar que se considere la uveítis asociada a AIJ oligoarticular como uveítis anterior crónica, el compromiso del segmento posterior es probablemente más frecuente de lo publicado y también responsable de la pérdida de agudeza visual y en consecuencia marcador de severidad de la uveítis. Hasta la fecha una baja incidencia del 12% de patología macular había sido publicada con sólo un 3% de edema macular y un 4% de membrana epirretiniana^{42,43}. Esta baja tasa se debía a que la exploración de la mácula en los pacientes pediátricos con uveítis se realizaba únicamente con biomicroscopía y/o angiografía fluoresceínica (AGF). Recientemente ha sido publicada por Ducos et al⁴⁴ una serie de pacientes en la que se describen patrones de afectación macular mediante exploración con tomografía de coherencia óptica (OCT). En este análisis se observaron 4 patrones de OCT: engrosamiento perifoveolar (74%), edema macular (48%), desprendimiento seroso macular (18%) y cambios atróficos (10%). El examen de la macula mediante OCT tiene las ventajas de ser un medio diagnóstico no invasivo y reproducible que permite el estudio del grosor macular así como de los diferentes patrones de afectación macular⁴⁵.

1.5.3. Otras complicaciones de la uveítis asociada a AIJ

Otras complicaciones de la uveítis asociada a AIJ incluyen: edema de nervio óptico en ausencia de edema macular y la hipotonía crónica, que es poco frecuente en otros tipos de uveítis. En la uveítis por AIJ podemos encontrar dos tipos de hipotonía ocular: la hipotonía ocular aguda⁴⁶ derivada de la inflamación activa que reduce la producción del humor acuoso y aumenta el drenaje úveo-escleral. Y la hipotonía crónica⁴⁶, que puede acompañarse de desprendimiento de retina exudativo, debido a la presencia de una membrana ciclítica que provoca tracción el cuerpo ciliar y aumenta el drenaje úveo-escleral provocando un daño crónico en el epitelio del cuerpo ciliar. Este tipo de hipotonía crónica puede requerir tratamiento quirúrgico mediante vitrectomía y segmentación de la membrana ciclítica⁴⁶ e incluso vitrectomía con aceite de silicona.

1.6. Diagnóstico y cribaje de las uveítis en AIJ

Al tratarse de población pediátrica, la escasa sintomatología de la uveítis y su curso crónico con celularidad persistente en cámara anterior implican en la mayoría de las ocasiones un retraso en el diagnóstico y en su tratamiento, lo que conlleva una tasa elevada de complicaciones incluso ya desde el diagnóstico inicial de la enfermedad ocular. Este hecho ha conllevado que desde el año 1993⁴⁷ se apliquen programas de cribaje de la uveítis en pacientes con AIJ. Este sistema consiste en la realización de un examen periódico con lámpara de hendidura desde el diagnóstico de la artritis con una frecuencia en función del riesgo de desarrollar uveítis y según el protocolo que estableció la American Academy of Rheumatology⁴⁷.

El riesgo de desarrollar uveítis se define en función de:

- A) Tipo de artritis: más frecuente en oligoartritis
- B) Presencia de ANA ya que entre el 70-90% de los pacientes con uveítis asociada a AIJ oligoarticular tienen ANA positivo.
- C) Edad de inicio de la artritis
- D) Tiempo de evolución de la enfermedad

Se definen como de alto riesgo los pacientes con formas oligoarticulares de AIJ en niñas ANA positivas con un inicio de la enfermedad inferior a los 6 años y un tiempo de evolución de la enfermedad inferior a 4 años. Este subtipo de pacientes, requiere un examen oftalmológico con lámpara de hendidura cada 3 meses desde el diagnóstico de AIJ hasta como mínimo los 6 años de edad. Mientras que los pacientes ANA negativos mayores de 6 años y con más de cuatro años de evolución de la enfermedad tienen un riesgo bajo y precisan exámenes cada 12 meses. No obstante, aunque con el cribaje para la uveítis ha disminuido significativamente la tasa de pérdida de visión severa, éste tiene limitaciones. A continuación se muestra en la Tabla 2 la pauta de cribaje recomendada por la American Academy of Rheumatology (AAR) modificada en el año 2006⁴⁸.

Tabla 2. Pauta de screening para la uveítis recomendada por la AAR (2006)⁴⁸

TIPO ARTRITIS	ANA	EDAD INICIO	DURACIÓN ARTRITIS	RIESGO	FRECUENCIA EXPLORACIÓN
OLIGOARTRITIS O POLIARTRITIS	+	≤6	≤4	Alto	3 meses
	+	≤6	>4	Moderado	6 meses
	+	≤6	>7	Bajo	12 meses
	+	>6	≤4	Moderado	6 meses
	+	>6	>4	Bajo	12 meses
	-	≤6	≤4	Moderado	6 meses
	-	≤6	>4	Bajo	12 meses
	-	>6	NA	Bajo	12 meses
ENF SISTÉMICA	NA	NA	NA	Bajo	12 meses

NA: no aplicable.. ENF: enfermedad

1.7. Tratamiento de la uveítis asociada a AIJ

1.7.1. Corticoides

Los corticoides tópicos junto a los midriáticos son la primera línea de tratamiento de la uveítis asociada a la AIJ oligoarticular, pero sólo un 40% de los pacientes responden a este tratamiento⁴⁹. Los corticoides subtenonianos, inyectados usualmente a 10 mm entre el recto superior y el recto lateral o el recto lateral y el recto inferior, se utilizan en las formas persistentes de inflamación⁵⁰. Tanto los corticoides tópicos administrados crónicamente como los subtenonianos participan en el desarrollo de cataratas y glaucoma. Los corticoides orales⁵¹ son a menudo el tratamiento de elección a largo plazo en la uveítis secundaria a AIJ, pero tienen un gran porcentaje de complicaciones en la edad pediátrica, fundamentalmente el retraso en el crecimiento.

1.7.2. Inmunomoduladores

El metotrexate se utiliza en base a su seguridad en relación a los efectos secundarios y la experiencia que en general tienen en su uso los reumatólogos

pediátricos y se indica tanto para el control de la enfermedad articular como de la uveítis. Los estudios sugieren que entre un 50-60% de los pacientes responden rápidamente al tratamiento con metotrexate en base a la reducción de células en la cámara anterior y la necesidad de corticoides^{52,53}. No obstante, Samson et al⁵⁴ han descrito hasta un 25% de recurrencias en los pacientes tratados con metotrexate y corticoides. También han sido utilizados otros inmunomoduladores como la ciclosporina A aunque su nefrotoxicidad es una limitación importante y no se ha mostrado tan efectiva⁵⁵.

En los casos en los que la inflamación no se controla con los corticoides después de 3 meses se utiliza el tratamiento con inmunomoduladores⁴⁹, principalmente el metotrexate.

1.7.3. Fármacos biológicos

En los pacientes refractarios al tratamiento inmunomodulador se indica el tratamiento con anticuerpos monoclonales bloqueadores del factor de crecimiento de necrosis tumoral alfa (antiTNF- α). Este tratamiento se basa en el papel que esta citoquina tiene en la etiopatogenia de las uveítis autoinmunes y los buenos resultados obtenidos en los casos de artritis reumatoidea del adulto con mala respuesta al metotrexate⁵⁶.

Etanercept (Embrel®), es una proteína dimérica que bloquea el receptor de superficie que se administra por vía subcutánea. Fue el primer fármaco antiTNF utilizado en la uveítis asociada a AIJ aunque con resultados variables⁵⁷. En el único estudio randomizado⁵⁸ realizado hasta el momento, no se pudo observar en 12 pacientes con uveítis asociada a AIJ una reducción de la inflamación intraocular tras 6 meses de tratamiento.

Infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal quimérico de administración intravenosa, que se une a las formas solubles y los receptores de membrana del TNF- α neutralizando así su acción biológica. Han sido publicadas diferentes series de pacientes, aunque retrospectivas⁵⁹⁻⁶², que fueron refractarios a varios tratamientos, en los cuales, Infliximab mostró su eficacia en la uveítis asociada a la AIJ. No obstante no está definida la dosis, el intervalo de las infusiones ni la

duración del tratamiento⁶³. Tynjälä et al^{64, 65} mostraron la superioridad de Infliximab frente a Etanercept, consiguiendo en un 70% de los pacientes una reducción del 50% de la dosis de corticoides en comparación al 53% en los casos de Etanercept. La explicación a este hecho probablemente sea la capacidad de Infliximab de bloquear el receptor de membrana además de su forma soluble.

Adalimumab (Humira®) es un anticuerpo monoclonal humanizado de administración subcutánea de acción antiTNF- α , aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en febrero del 2008 para el tratamiento de la AIJ⁶⁶. Adalimumab⁶⁷ se ha mostrado efectivo hasta en el 88% de los casos de uveítis asociada a AIJ con mala respuesta a Infliximab, aunque los estudios publicados son retrospectivos^{68,69}.

A continuación en la Tabla 3 se muestra un resumen de los fármacos biológicos y sus características.

Tabla 3. Fármacos Biológicos

FÁRMACO	P. ACTIVO	TIPO	ACCIÓN	VIA ADMIN
Embrel®	Etanercept	Proteína dimérica	Bloq R superficie	Subcutánea
Remicade®	Infliximab	Ac monoclonal quimérico	Bloq R solubles y membrana	Endovenosa
Humira®	Adalimumab	Ac monoclonal humanizado	Bloq R superficie	Subcutánea

Bloq: bloquea, R: receptores, Ac: anticuerpo

1.8. Genética y polimorfismos

Los genes pueden existir en diferentes estados o formas. Los genetistas se refieren a las diferentes formas de un gen como variantes alélicas o alelos.

Cuando un alelo específico ocurre en al menos 1% de la población, se dice que es un gen polimórfico.

El genoma está compuesto de una cadena linear de nucleótidos presentes en una molécula de doble cadena. La secuencia linear de nucleótidos de una de las cadenas codifica para aminoácidos en forma de tripletes de codones. Muchas variantes alélicas involucran cambios de uno de los cuatro nucleótidos (A, T, G, C) entre sí. Estos cambios alteran el triplete de codones que codifican para un aminoácido. Debido a la redundancia del triplete de codones algunos de estos codones cambian la secuencia de codificación para el mismo aminoácido. Aunque algunas variantes alélicas alteran la composición de aminoácidos del producto génico. El cambio de nucleótido en algunas ocasiones puede inducir la aparición de una mutación génica. En contraste a la mutación, el polimorfismo genético es usualmente considerado como variantes normales del gen en la población.

1.8.1. Genética y AIJ

Las investigaciones recientes en la AIJ oligoarticular se han dirigido hacia el estudio de los factores genéticos relacionados con la enfermedad, como por ejemplo la asociación de los polimorfismos genéticos con la inflamación.

Las citoquinas, polipéptidos secretados por las células del sistema inmune, son unos de los moduladores principales del sistema inmunitario. Podemos encontrar citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleuquina-1 β (IL-1 β) o la interleuquina-6 (IL-6), así como antiinflamatorias tales como la interleuquina 10 (IL-10) y su receptor soluble IL-1Ra que son algunos de los factores responsables de mantener el equilibrio en el sistema inmune⁷⁰. De forma coordinada modulan la respuesta inflamatoria, pero si se producen de forma inapropiada, puede derivar en resultados adversos para diferentes órganos y sistemas. De esta forma, la producción alta de TNF- α empeora el pronóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis reumatoidea⁷¹.

Para el estudio de los polimorfismos de estas citoquinas se emplean los polimorfismos de nucleótido simple (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) que son cambios aislados de bases que pueden influenciar la actividad promotora del

Ácido Desoxirribonucleico (ADN) o en la conformación del Ácido Ribonucleico mensajero (ARN-m), jugando un papel directo o indirecto en la expresión fenotípica⁷². Así mismo, algunos de estos SNPs pueden provocar variaciones en la transcripción o síntesis de proteínas afectando al proceso inflamatorio y el curso de diferentes enfermedades. En consecuencia, la generación de citoquinas se produce de forma programada y está influenciada por los SNPs, fundamentalmente cuando se localizan en la región promotora del gen. Estos SNP tienen como resultado y de forma individual producir niveles de citoquinas altos, bajos ó intermedios^{73, 74}.

Las investigaciones realizadas en pacientes con uveítis realizadas por Sijssens et al⁷⁵ demostraron niveles elevados de citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión en el humor acuoso de los pacientes pediátricos con uveítis. Así mismo, objetivaron niveles altos de citoquinas asociadas con células T helper 1 (IL-2, IFN- γ , TNF- α), T helper 2 (IL-13) y células T reguladoras de la respuesta (Tr; IL-10) en estos pacientes. Otros autores han demostrado la implicación etiopatogénica de la producción de citoquinas a nivel local en las articulaciones de pacientes con AIJ⁷⁶.⁷⁷ Es razonable, en consecuencia, pensar que estos cambios en los SNP que codifican para la producción de citoquinas puedan afectar a la evolución y a la respuesta terapéutica en enfermedades con una base inflamatoria como en el caso de la uveítis asociada a la AIJ oligoarticular

1.8.2. Factor de necrosis tumoral- α

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria que juega un papel central en la inmunidad del huésped con actividad antitumoral y antimicrobiana⁷⁸ entre otras muchas funciones. El aumento de sus niveles se ha relacionado con la patogénesis de enfermedades asociadas al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), especialmente aquellas con un componente inflamatorio y autoinmune como la artritis reumatoide⁷⁹, el lupus eritematoso sistémico⁸⁰ y en las enfermedades inflamatorias intraoculares como la Enfermedad de Behçet⁸¹. Su efecto en la uveítis asociada a la AIJ oligoarticular se ha demostrado ya que se comprobó que sus niveles pueden estar elevados tanto en suero como en humor acuoso y líquido sinovial de estos pacientes⁷⁶.

El TNF es secretado principalmente por células del sistema inmune, como los monocitos, macrófagos, neutrófilos, células NK y linfocitos T CD4+. Así mismo, actúa mediante su unión a los receptores específicos de superficie celular (TNFR1 y TNFR2), y la señal a través de estos receptores induce la proliferación de células T y una respuesta proinflamatoria. El locus para el gen del TNF está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (Figura 7) en la región central de los genes del MHC de clase III entre los loci HLA-B y HLA-D. El gen TNF- α tiene un tamaño de 3,6 Kb y está conformado por 4 exones; el primero se encarga de codificar una proteína precursora de 233 aminoácidos, mientras que los otros tres restantes codifican para cada uno de los monómeros que conforman la proteína activa. Además este gen posee tres intrones cuya función es desconocida.

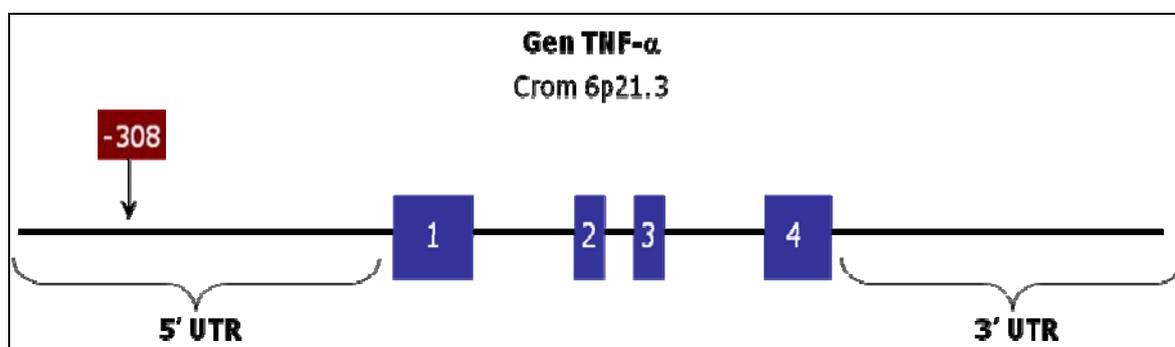


Figura 7. Gen del TNF- α situado en el brazo corto del cromosoma 6.

El gen del TNF- α es altamente pleomórfico ya que las diferencias en su producción y su síntesis puede estar afectada por polimorfismos genéticos. Se han descrito hasta 19 polimorfismos ubicados tanto en regiones promotoras como en sitios de transcripción y en regiones no transcritas. Wilson et al⁸² describieron el primer polimorfismo SNP del gen promotor del TNF- α que se localiza en la base -308, y en el cual el cambio G/A parece crucial para tener una susceptibilidad elevada a padecer varias enfermedades anteriormente mencionadas⁸³.

1.8.3. Interleuquina-6

La IL-6 es un citoquina pleiotropica que regula la respuesta inmune, la hematopoesis, las respuestas de fase aguda, y la inflamación^{84, 85}. En modelos animales con enfermedades inflamatorias crónicas, la IL-6 parece ser la citoquina proinflamatoria mayormente implicada en el retraso del crecimiento de estos

animales, así mismo, han sido publicados estudios en pacientes AIJ en los que el crecimiento se ve afectado a causa de niveles elevados de IL-6⁸⁶. Del mismo modo, niveles elevados circulantes en sangre y en el líquido sinovial de IL-6 han sido demostrados en pacientes con AIJ y están relacionados con variables clínicas y de laboratorio de actividad de la enfermedad^{87, 88}.

La IL-6, el locus de la cual se encuentra en el brazo corto del cromosoma 7 (Figura 8), ha demostrado que niveles elevados de esta citoquina están directamente asociados con la aparición de la AIJ de inicio sistémico, provocando síntomas clínicos como la fiebre, artritis, rash y serositis^{89,90} así como otras enfermedades autoinmunes^{91,92}. Massod et al⁹³ han demostrado también la influencia proinflamatoria a nivel intraocular del polimorfismo -174G/C otros procesos inflamatorios intraoculares en relación con la aparición de edema macular secundario a la inflamación intraocular derivada de la cirugía de cataratas.

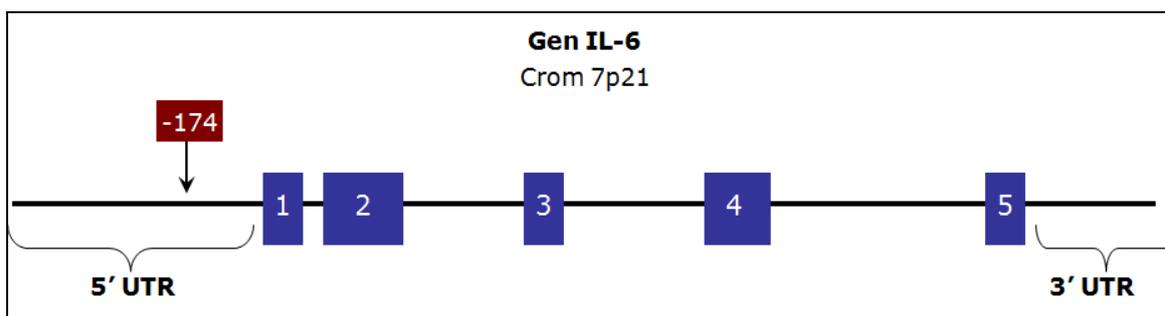


Figura 8. Gen de la IL-6 situado en el brazo corto del cromosoma 7.

1.8.4. Interleuquina-10

La IL-10 es una citoquina reguladora con acción predominantemente antiinflamatoria y que actúa inhibiendo la producción de otras citoquinas proinflamatorias incluyendo la IL-1 y la IL-6⁹⁴. También regula los receptores TNFR1 y TNFR2 por lo que inhibe la respuesta del TNF- α . Se ha demostrado que la IL-10 suprime la inflamación en diferentes enfermedades inflamatorias, incluida la uveítis en la AIJ⁷⁷ inhibiendo la producción de mediadores proinflamatorios⁹⁵. La inyección intravenosa de IL-10 en modelos animales, reduce la infiltración celular en la uveítis inducida experimentalmente con endotoxinas.

El gen de la IL-10 se localiza en el cromosoma 1 (q31-q32) y es altamente polimórfico (Figura 9), habiéndose descrito en la región promotora al menos 11 SNP.

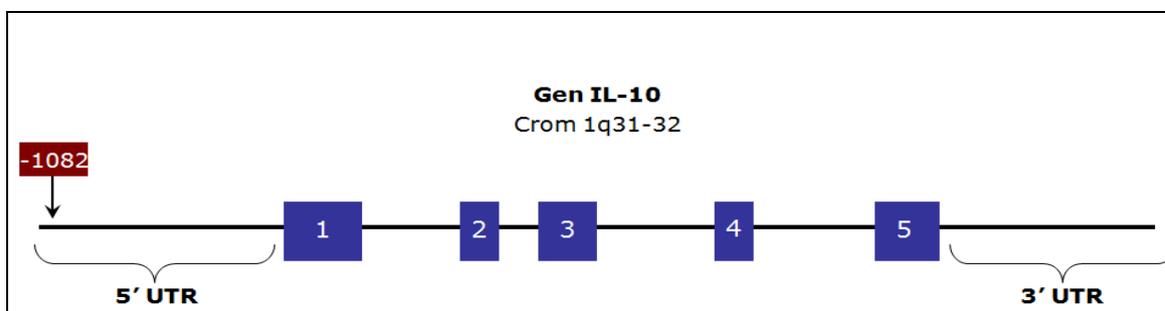


Figura 9. Gen de la IL-10 situado en el brazo largo del cromosoma 1.

Los SNPs ubicados en las posiciones -1082G/A, -819C/T y -592C/A fueron los más estudiados. El polimorfismo -1082G/A se ha relacionado con la producción alta/baja de IL-10⁹⁶. Además, el polimorfismo -1082G/A se ha asociado a recurrencia en casos de oftalmía simpática⁹⁶, lo que sugiere que esta citoquina tiene un papel en la inflamación intraocular habiéndose asociado a diferentes enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea⁹⁷, y lupus eritematoso sistémico⁹⁸.

1.8.5. Interleuquina-1 β y su receptor IL-1Ra

El gen de la IL-1 está localizado en el brazo largo del cromosoma 2 y contiene tres genes que codifican las citoquinas proinflamatorias IL-1 α , IL-1 β (Figura 10) y su receptor específico antagonista el IL-1Ra⁹⁹ (Figura 11). La citoquina proinflamatoria IL-1 es producida por el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide y juega un papel importante en el patrón destructivo asociada a esta enfermedad¹⁰⁰. Niveles elevados de IL-1 β han sido relacionados con la actividad de la artritis reumatoide y su progresión¹⁰¹.

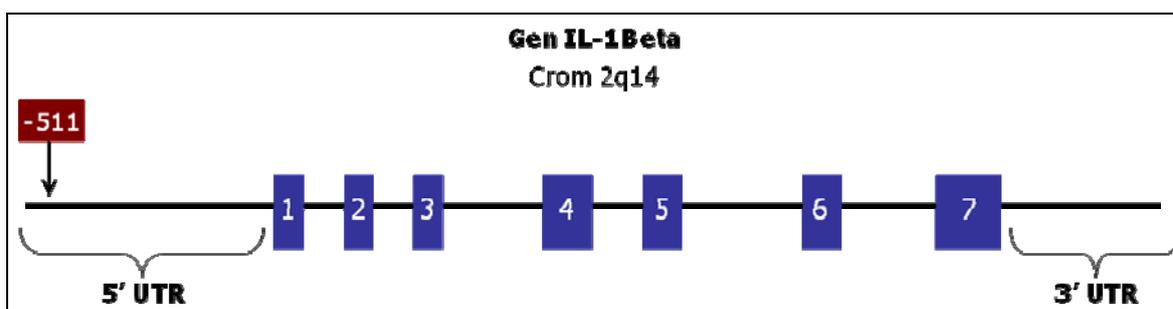


Figura 10. Gen de la IL-1 β se encuentra en el cromosoma 2.

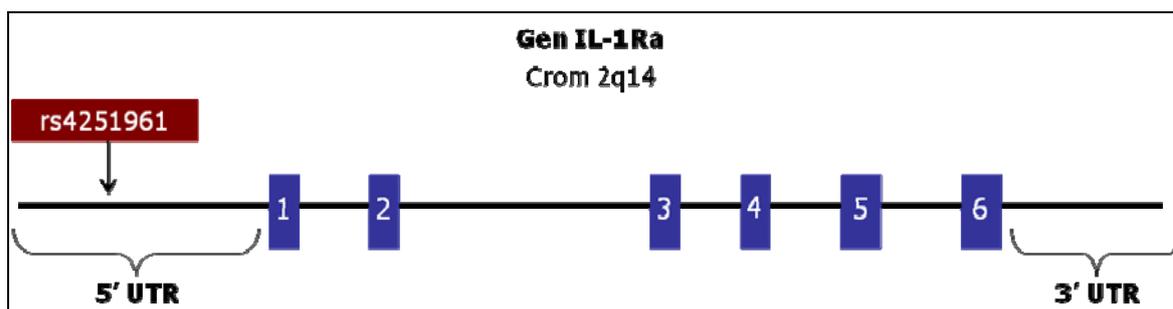


Figura 11. Gen de la IL-1Ra se encuentra en el cromosoma 2.

La familia de la IL-1 tiene una crucial función en el sistema inmune innato que regula las funciones del sistema inmune adaptativo ya que el balance entre IL-1 y IL-1Ra en los tejidos locales parece que puede ser clave en el desarrollo de inflamación y daño estructural. El exceso de IL-1 condiciona inflamación y en modelos animales se ha comprobado que la inyección intraocular de IL-1Ra disminuye la respuesta inflamatoria en la uveítis anterior causada por la inyección intravítrea de IL-1¹⁰². El gen IL-1 β contiene varios SNP, el -511C/T se encuentra en la región promotora y se ha descrito asociado a un incremento al riesgo de padecer enfermedades inflamatorias¹⁰³. La actividad biológica de la IL-1Ra consiste en modular la actividad inflamatoria tanto de la IL-1 α como de la IL-1 β y su secreción está modulada por el polimorfismo rs4251961¹⁰⁴.

A continuación se muestra en la Tabla 4 un resumen de las citoquinas con sus genes y polimorfismos correspondientes.

Tabla 4. Citoquinas y sus polimorfismos asociados con AIJ

LOCALIZACIÓN	CITOQUINA	POLIMORFISMO
Cromosoma 6p21	TNF- α	-308G/A
Cromosoma 7p21	IL-6	-174G/C
Cromosoma 1q31-32	IL-10	-1082G/A
Cromosoma 2q14	IL-1 β	-511C/T
Cromosoma 2q14	IL-1Ra	rs425196

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACION

La uveítis asociada a la AIJ oligoarticular engloba a prácticamente el 75% de las uveítis anteriores en la edad pediátrica y es la enfermedad sistémica que con mayor frecuencia se encuentra asociada a uveítis en esta edad¹⁰⁵. Su prevalencia está comprendida entre un 13 y un 45%, variando en función de factores geográficos, estructuras de los centros y las vías de referencia de los pacientes¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. La uveítis es más frecuente en niñas y en los pacientes que presentan ANA positivo con un título superior a 1/80⁷⁵. Los ANA son actualmente los únicos marcadores de riesgo biológico de la uveítis y entre un 18-45% de los pacientes con AIJ oligoarticular y ANA positivo presentan uveítis¹⁰⁹.

El pronóstico de la enfermedad ocular ha mejorado de forma significativa en los últimos años debido a la puesta en marcha de los programas de cribaje precoz y a los avances en el tratamiento médico y quirúrgico^{110,111}. No obstante, las complicaciones se presentan hasta en un 20-40% de los pacientes y pueden ocasionar un déficit severo de la agudeza visual^{112, 113}.

En series como la de Paroli et al¹¹⁴ un 90,5% de los ojos presentan complicaciones (64% catarata y 25% glaucoma) y Thorne et al¹¹⁵ en un 65% en el diagnóstico inicial de la uveítis. Aunque esta tasa de complicaciones estará en relación al tipo de centro, en estudios epidemiológicos también se eleva hasta un 45%¹¹⁶. Al mismo tiempo, en series recientes publicadas con seguimiento a largo plazo la pérdida severa de agudeza visual, definida como la agudeza visual inferior a 20/200, se presenta en un 15% de los pacientes^{28, 117,118} y ceguera como mínimo en un ojo después de un año de tratamiento agresivo sistémico en un 6-25%% de los pacientes¹¹⁹, siendo estos porcentajes mucho más elevados que en otros tipos de uveítis. Las secuelas visuales se producen por lo general debido a un retraso en el diagnóstico y por tratamiento tardío e inadecuado.

En cuanto al manejo terapéutico, Foster et al¹²⁰ han comprobado que la instauración de tratamiento precoz y agresivo, en las formas más graves de uveítis, especialmente con los nuevos fármacos modificadores de la respuesta biológica, de acción antiTNF- α puede mejorar el pronóstico visual a largo plazo.

Este tipo de abordaje terapéutico es una tendencia en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias en la actualidad: instaurar tratamientos más selectivos de entrada en lugar de hacer un tratamiento escalonado ya que el tratamiento inicial puede marcar el pronóstico visual final^{121, 122}.

La uveítis asociada a AIJ, al ser una enfermedad mediada por el sistema inmune, se caracteriza por la infiltración celular por células T y el daño tisular consiguiente. El curso clínico de la uveítis asociada a la AIJ, en consecuencia, puede estar influenciado por el balance entre citoquinas proinflamatorias y supresoras de la inflamación¹²³. Los niveles de producción de citoquinas por las células en cada individuo se han asociado con polimorfismos en los genes promotores de las citoquinas^{73, 74}. Debido a que los niveles de la expresión de los genes de las citoquinas están determinados parcialmente a través de los SNP, aquéllos que afectan a la secuencia codificante o reguladora del gen pueden producir cambios importantes en la estructura de la proteína o en el mecanismo de regulación de la expresión⁷². Todo ello, puede influenciar en la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad inflamatoria y su severidad. Por otra parte, el estudio de determinados polimorfismos genéticos en genes inflamatorios podría permitir un avance en el conocimiento de la respuesta a los diferentes fármacos, especialmente los de acción antiTNF- α .

En consecuencia, el estudio de investigación de los polimorfismos de citoquinas puede ser útil para profundizar en nuevos métodos y determinar factores predictores que permitan identificar precozmente tanto el riesgo de desarrollar uveítis en la AIJ oligoarticular como la severidad de ésta. Estos factores podrían a su vez permitir individualizar el tratamiento en función del riesgo potencial de pérdida de agudeza visual y profundizar en el mejor entendimiento de la etiopatogenia de la enfermedad.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Nuestras hipótesis de trabajo son:

1. Los pacientes con uveítis asociada a AIJ oligoarticular presentan una mayor prevalencia de polimorfismos de genes proinflamatorios en relación a los pacientes con AIJ oligoarticular que no presentan uveítis.
2. La presencia de polimorfismos de citoquinas inflamatorias se asocia a la aparición de formas más severas de uveítis en pacientes con AIJ oligoarticular.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es el de **analizar el papel de los polimorfismos de las citoquinas pro y antiinflamatorias en la presentación clínica y severidad de la uveítis en pacientes con AIJ oligoarticular**. Para abordar dicho objetivo hemos establecido los siguientes apartados:

1. Determinar la asociación de los polimorfismos genéticos de 5 citoquinas pro y antiinflamatorias: TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 e IL-1Ra en este grupo de pacientes en relación a la susceptibilidad y severidad de la uveítis asociada a la AIJ oligoarticular añadiendo a las técnicas habituales el estudio de polimorfismos de genes inflamatorios.
2. Establecer un perfil de riesgo con variables demográficas, oftalmológicas, reumatológicas y biológicas con el objetivo de poder identificar de manera precoz los pacientes con mayor susceptibilidad de presentar uveítis en la AIJ oligoarticular.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

La población de estudio la constituyen pacientes diagnosticados de AIJ oligoarticular. En nuestro caso se emplearon como pacientes susceptibles de participar a aquellos provenientes de los Servicios de Oftalmología y/o Reumatología del Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital de Sant Joan de Déu respectivamente, ambos pertenecientes a la Corporación Sanitaria Clínic de Barcelona. Se ha diseñado un estudio transversal analítico con el fin de valorar factores predictores de uveítis en pacientes con AIJ oligoarticular.

Se han incluido pacientes clasificados como AIJ oligoarticular en base a los criterios de la International League of Association for Rheumatology (ILAR)⁸ descritos con anterioridad. El estudio ha sido aprobado por los Comités Éticos y de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona y del Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona.

El estudio ha sido realizado de acuerdo con las Guidelines for Good Clinical Practice in Clinical Trials (MRC, 1998) y los preceptos encontrados en la Declaración de Helsinki (MRC, Appendix 1, 1998) sobre los principios éticos para la investigación que involucra a seres humanos. Cada paciente y sus familiares han sido informados detalladamente de los objetivos y propósitos del estudio y se ha obtenido el consentimiento informado para su participación.

Se han definido los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- A. Pacientes con una edad inferior a los 16 años y formas de AIJ oligoarticular independientemente del resultado de los ANA, incluyendo también a aquellos que han evolucionado a formas extendidas.
- B. Pacientes con una edad superior a los 16 años con uveítis e historia de AIJ oligoarticular con independencia de su resultado de ANA

- C. Haber firmado el consentimiento informado, o bien el mismo paciente o su representante legal.

Criterios de exclusión

- A. Uveítis asociadas a otras formas de AIJ descritas en la clasificación de la ILAR⁸
- B. Uveítis de curso agudo HLA-B27 positivas asociadas a AIJ
- C. Uveítis anterior crónica en pacientes ANA positivo con una edad inferior a los 16 años sin evidencia de ningún episodio de artritis de menos de 4 articulaciones
- D. Pacientes de más de 16 años con uveítis anterior crónica ANA positivo y sin historia de artritis de menos de 4 articulaciones

5.2. Criterios de evaluación clínica

El tipo de uveítis se diagnosticó de acuerdo a la definición del Internacional Uveitis Study Group Recommendations¹⁶:

- -Uveítis anterior aguda se define como inflamación en la cámara anterior de inicio brusco y de duración menor a 3 meses
- -Uveítis anterior crónica se define como inflamación en la cámara anterior de más de 3 meses de duración
- -Uveítis anterior recurrente se define como inflamación en la cámara anterior de menos de 3 meses de duración pero de forma repetida con intervalos entre éstos de más de 3 meses sin medicación

Se han definido como **formas severas de la uveítis** aquellas que requieren para el control de la misma, tratamiento sistémico ya sea con fármacos inmunomoduladores o biológicos y/o se les ha realizado cirugía a causa de la uveítis.

Los pacientes han sido seleccionados para el estudio según los criterios de selección y sometidos a evaluaciones clínicas obedeciendo estrictamente al

protocolo clínico previamente establecido. Para la recogida y análisis de los datos obtenidos se ha elaborado una hoja individual de recogida de datos especialmente diseñada para el ensayo. Todos los pacientes han sido sometidos a evaluación reumatológica y oftalmológica completa. Se han preseleccionado pacientes diagnosticados de AIJ oligoarticular en el Hospital de San Joan de Déu de Barcelona obteniendo las variables que se definen a continuación.

5.3. Parámetros analíticos y de evaluación clínica

5.3.1. Clasificación clínica reumatológica de la AIJ

Datos de identificación general como edad actual y sexo. Se recogió la edad al diagnóstico de la artritis, edad del debut de la uveítis, intervalo de tiempo desde el diagnóstico de la uveítis y la artritis y la uni/bilateralidad de la uveítis.

5.3.2. Clasificación clínica reumatológica de la AIJ

Se realizó una exploración reumatológica completa por parte del Servicio de Reumatología del Hospital de Sant Joan de Déu. En la recogida de datos se incluyeron el tipo de AIJ oligoarticular, crónica ó extendida, basándonos en los criterios de clasificación de la ILAR⁸.

5.3.3. Datos de laboratorio

Títulos de ANA (se considera positivo si $> 1:80$) al diagnóstico de la AIJ, HLA-B27, VSG y Proteína C reactiva (PcR) al diagnóstico de la AIJ.

5.3.4. Parámetros oftalmológicos

Para cada paciente incluido en el estudio se ha realizado una exploración oftalmológica:

A. Determinación de agudeza visual en mayores de 2 años con la escala de Snellen y en menores de 2 años con la escala de Teller. Para realizar el análisis de la agudeza visual se consideraron la agudeza visual al debut y la tomada en la última visita. Así mismo, se analizaron aquellos pacientes en los que la agudeza visual era al menos en un ojo inferior a 20/200 y aquellos en

los que la agudeza visual en alguno de sus ojos era de no percepción de luz, para valorar cuantos pacientes presentaban baja visión a causa de la enfermedad.

- B. Medición de la presión intraocular mediante tonometría de aplanación. Se definió hipertensión ocular si la presión intraocular era $> 21\text{mmHg}$ e hipotonía ocular cuando era $< 5\text{mmHg}$.
- C. Biomicroscopía del segmento anterior valorando: reacción inflamatoria de la cámara anterior, presencia de sinequias, precipitados queráticos, catarata y queratopatía en banda.
- D. Funduscopia bajo midriasis farmacológica pupilar con oftalmoscopia indirecta y exploración de la mácula con lente de 90D.
- E. En los casos que presentaron uveítis y que fue posible se realizó examen de la mácula mediante OCT (Stratus OCT3, Carl Zeiss Meditec, Dublín CA) con un mapa de 6 cortes radiales (Fast Macular) y de dos líneas de 6mm con el programa Cross Hair.
- F. Registro de las complicaciones debidas a la uveítis: sinequias (diferenciando focales y extensas), presencia de catarata, queratopatía en banda, hipertensión ocular, hipotonía, edema macular, papilitis y desprendimiento de retina.
- G. Se registraron las cirugías oftalmológicas realizadas: principalmente lensectomía con vitrectomía pars plana, facoemulsificación e implante de lente intraocular y cirugía del glaucoma como trabeculectomía, esclerectomía no perforante o implante de válvula de Ahmed.

5.3.5. Tratamiento utilizado

Se han registrado el tipo de tratamientos sistémicos desde el diagnóstico de la enfermedad para la artritis incluyendo corticoides orales e intraarticulares, aines, inmunomoduladores y fármacos biológicos. Así mismo, han sido registrados los tratamientos realizados para la uveítis incluyendo: corticoides tópicos, corticoides perioculares, colirios midriáticos, inmunomoduladores y fármacos biológicos.

Respecto a los tratamientos sistémicos se registró si la indicación terapéutica era para la uveítis, la artritis o ambas.

5.4. Obtención de muestras de sangre

En los grupos de pacientes con AIJ con edades inferiores a 16 años se les extrajeron 8 ml de sangre por venopunción: 4 ml fueron conservados en tubos con cierre hermético sin anticoagulante (sangre coagulada) y los 4ml restantes en un tubo con EDTA, ambos conservados a temperatura ambiente. Al grupo de pacientes con edades superiores a 16 años se les extrajeron 20 ml de sangre por venopunción; se conservaron 5 ml en un tubo con cierre hermético sin anticoagulante y los 15 ml restantes en un tubo con EDTA. Las muestras sanguíneas fueron remitidas el mismo día al Servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona donde fueron procesadas.

5.5. Metodología del estudio de los polimorfismos genéticos

5.5.1. Extracción de ADN genómico

Con la finalidad de analizar el ADN de los pacientes se han empleado leucocitos totales de sangre periférica obtenidos por venopunción y anticoagulados con EDTA.

El sistema que se ha empleado para la extracción del ADN es el kit QIAamp DNA blood Mini kit (QIAgen). El resto de las muestras obtenidas se han almacenado a -80°C para futuras investigaciones.

5.5.2. Reacción de amplificación

Se han diseñado oligonucleótidos específicos para cada uno de los genes a estudiar, para llevar a cabo su amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con el propósito de obtener muestras de ADN que puedan ser empleadas como controles de los diferentes genotipos.

5.5.3. Purificación del producto de amplificación

Se ha llevado a cabo mediante el kit QIAquick PCR purification kit

5.5.4. Secuenciación bidireccional de los productos de PCR purificados

Se ha realizado mediante el reactivo comercial ABI BigDye Terminators v3,1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) para obtener los genotipos de las muestras que podrán ser usadas como controles.

5.5.5. Genotipado de las muestras mediante sondas Taiman

La determinación de los genotipos de todos los polimorfismos en todas las muestras incluidas en el estudio se ha llevado a cabo mediante la tecnología Taqman. Dicha tecnología combina las técnicas de amplificación mediante PCR de una secuencia génica determinada por oligonucleótidos específicos con la discriminación alélica a nivel del polimorfismo a estudiar mediante el empleo de sondas de hibridación internas marcadas con fluorocromos. El proceso se lleva a cabo en un termociclador a tiempo real con capacidad de discriminación de fluorescencia (ABI 7500 Sequence Detection System o similar).

5.6. Elección de los genes diana y polimorfismos a estudiar

Se han seleccionado los genes a estudiar que reunían las siguientes características:

- A. Genes claramente pro-inflamatorios o bien anti-inflamatorios
- B. Genes con polimorfismos funcionales, es decir, que generen diferencias cuantitativas o cualitativas en función del genotipo
- C. Genes que puedan tener relación bien directamente con la AIJ o bien con autoinmunidad o autoinflamación.

De entre los diversos genes candidatos se han seleccionado aquellos que presentaban una asociación documentada para la producción de citoquinas además de su implicación en enfermedades de base inflamatoria. Los genes escogidos y sus SNPs fueron:

TNF- α : polimorfismo-308G/A⁸²

IL-1 β : polimorfismo -511C/T¹⁰³

IL-6: polimorfismo -174G/C⁹¹

IL-10: polimorfismo -1082G/A⁹⁵

IL-1Ra: polimorfismo rs425196¹⁰⁴

Los pacientes se clasificaron de acuerdo a la posesión de homocigosis para alelos de producción de citoquinas. Así pues, se determinaron aquellos homocigotos que codifican para una alta producción de citoquinas como aquellos que codifican para una baja producción de citoquinas. Los pacientes con heterocigosis en estos alelos codifican una producción intermedia de citoquinas. La metodología en la distribución de los alelos en genotipos de alta producción, intermedia ó baja producción se ha descrito con anterioridad^{73, 74}.

En el caso de los genes estudiados y sus polimorfismos se muestra a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5. Distribución de los alelos en genotipos

GEN	PRODUCTORES ALTOS	PRODUCTORES INTERMEDIOS	PRODUCTORES BAJOS
TNF- α	A-A	G-A	G-G
IL-1 β	T-T	T-C	C-C
IL-6	G-G	G-C	C-C
IL-10	G-G	G-A	A-A
IL-1Ra	T-T	T-C	C-C

5.7. Cálculo del tamaño muestral

El objetivo principal del estudio es mejorar la identificación de los pacientes con AIJ oligoarticular y el mayor riesgo de éstos para desarrollar uveítis. Por lo tanto, sabiendo que en el mejor de los casos con el estudio únicamente de ANA positivos obtenemos un porcentaje limitado de aciertos de pacientes con uveítis (33%). Con un tamaño de muestra de 87 casos, teniendo en cuenta que la tasa

de ANA positivo está alrededor del 80% de los casos AIJ oligoarticulares, dispondremos de unos 70 casos ANA positivo, de los que sólo un 33%, según nuestra experiencia clínica en la población de referencia y los datos de la literatura, resultarán presentar uveítis^{13, 26,33}. Con estos datos, y con un error de tipo I del 5% y un poder del 80%, estudiando 70 casos ANA positivo podríamos establecer diferencias estadísticamente significativas si mejoramos la proporción de pacientes correctamente diagnosticados de uveítis del 33% hasta el 53,6%.

5.8. Análisis estadístico

Para la recogida y análisis de los datos obtenidos se elaboró un cuaderno de recogida de datos anónimo con el doble objetivo de estandarizar entre las diversas áreas participantes los datos para su análisis y preservar el total anonimato de los pacientes. Los cuadernos se introdujeron en un soporte informático especialmente ideado para el estudio en el que se podían rellenar con los datos recogidos en los cuadernos tras su monitorización.

Los datos informatizados se capturaron directamente con un programa específico de análisis estadístico de datos, SPSS en su versión 14 para Windows. Las variables cuantitativas se describen como N válida, Media, Desviación Estándar (DE) y, si así se requiere, mediante un intervalo de confianza bilateral al 95%. Las variables cualitativas son descritas como frecuencia absoluta y porcentaje sobre el total válido. El estudio estadístico se ha efectuado en la Unidad de Soporte Estadístico y Metodológico del Hospital Clínic de Barcelona.

A. Evaluación inferencial de los posibles factores cualitativos y cuantitativos asociados a Uveítis y ANA

La relación entre un posible factor explicativo cualitativo y su relación con la presencia de ANA positivo o de Uveítis se ha analizado mediante la prueba exacta de Fischer. Para la búsqueda de posibles factores cuantitativos asociados a la severidad de la Uveítis, clasificada por tanto en no presencia, Uveítis no severa y uveítis severa se han empleado modelos de Análisis de la Varianza (ANOVA) de una vía. En el caso de presentar significación estadística, el

contraste 'a posteriori' empleado para el estudio de las diferencias concretas entre los grupos fue el de Scheffé.

En todo caso el nivel de Error de Tipo I fue del 5% bilateral.

B. Evaluación de los factores estudiados como pruebas diagnósticas

La correcta clasificación que pueden ofrecer el estudio de los polimorfismos, así como los factores demográficos y analíticos, se han caracterizado mediante la proporción de los correctamente clasificados y su intervalo de confianza al 95%.

Para la evaluación de la producción de citoquinas o de TNF- α de los polimorfismos como posibles pruebas diagnósticas, así como el uso de variables demográficas o analíticas, se han utilizado la Sensibilidad, definida como la proporción de verdaderos positivos (VP) entre los enfermos

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{\text{Enfermos}}$$

Y la Especificidad, definida como la proporción de los verdaderos negativos (VN) entre los no enfermos con el fin de caracterizarlas.

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{\text{No - Enfermos}}$$

Para definir su posible uso como prueba diagnóstica en una población de similar prevalencia de Uveítis entre los AIJ, mediante el Valor Predictivo Positivo (VPP), definido como la proporción de los VP entre el total de casos que dio positivo a la prueba y el Valor Predictivo Negativo (VPN) definido como la proporción de los VN entre los casos que dio negativa la prueba. Siendo estas medidas las que, en la práctica habitual, se usan para el diagnóstico de la patología de estudio ya que el VPP estima la proporción de los casos positivos que finalmente se podrían confirmar como realmente enfermos, mientras que el VPN estima la proporción de aquellos pacientes en los que, habiendo dado negativo, no se podrá confirmar la enfermedad.

$$VPP = \frac{VP}{\text{Positivos}}$$

$$VPN = \frac{VN}{\text{Negativos}}$$

Por otro lado, las estimaciones de medidas de riesgo se han realizado mediante el cálculo de la Odds Ratio (OR) con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. La OR se define como la razón entre la Odds de enfermos (VP /Falsos Negativos) y la Odds de los no enfermos (Falsos Positivos/VN), es decir, cuanto más alejado de la unidad (1) esté la OR más posibilidades hay de encontrar un Enfermo entre los positivos, a la vez que más posibilidades hay de encontrar un negativo entre los no enfermos.

$$OR = \frac{\text{Odds(Enfermos)}}{\text{Odds(No - enfermos)}} = \frac{\frac{VP}{FN}}{\frac{FP}{VN}}$$

C. Estudio multivariante de los posibles factores analizados como predictores de la enfermedad

Se estudiaron, de manera multivariante, la influencia de posibles factores predictivos de la presencia de Uveítis (versus la no presencia) y la presencia de Uveítis severa (versus la no presencia o la presencia de Uveítis no severa)

Para este estudio multivariante, en ambas clasificaciones de la enfermedad, se emplearon 2 modelos multivariados de regresión logística exploratorios con el fin de caracterizar las OR asociadas a los supuestos factores pronósticos con su intervalo de confianza al 95%.

Un modelo exploratorio global, en el que se consideraban como posibles factores asociados el género, la edad al inicio de la artritis, así como la forma de AIJ, el estudio de ANA, la evaluación de los parámetros VSG y PcR así como el estudio de los cinco polimorfismos estudiados. Un segundo modelo, el modelo final, se concretó en el estudio únicamente de los cinco polimorfismos.

Derivado de estos dos modelos descritos se propone uno final en el que se hallen aquellos factores que presenten una significación estadística $\leq 0,10$. Con el fin de evaluar hasta qué punto estos factores seleccionados pueden afectarse mutuamente en la magnitud de efecto se estudiarán también los modelos crudos de los mismos.

Utilizando los modelos crudos, y desde un punto de vista gráfico, se evaluó la probabilidad estimada de la presencia de la enfermedad en función de los valores de los factores seleccionados.

Una vez evaluada la plausibilidad clínica de los factores de mal pronóstico se procedió a categorizarlos mediante criterios bibliográficos preestablecidos o por corte en la mediana si no había un criterio alternativo fiable. Con esta categorización se evaluó de nuevo el modelo de regresión logística multivariante con el fin de ofrecer estimaciones de probabilidad de enfermedad que sirvan para la propuesta final de un nuevo algoritmo de cribaje de esta población.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Características generales de la población de estudio

6.1.1. Características demográficas y factores biológicos

Las características demográficas y clínicas de la población de estudio se recogen en la Tabla 6, Anexo 1. Para el estudio se ha dividido a los pacientes en los que son ANA positivo y ANA negativo y entre los que presentan uveítis o no presentan uveítis. Se han analizado un total de 86 pacientes que cumplían los criterios de inclusión establecidos, de los que 59 presentaban AIJ oligoarticular sin uveítis y 27 con uveítis lo que representa una prevalencia del 31,3% de uveítis entre los pacientes con AIJ oligoarticular.

Sesenta y siete pacientes eran de sexo femenino (77,9%) y 19 de sexo masculino (22,1%). En el grupo de las uveítis 21 eran del sexo femenino (77,8%) y 6 de sexo masculino (22,2%). Con respecto a la forma articular de AIJ oligoarticular en el grupo de las uveítis, en 20 pacientes era crónica (74,1%) y 7 eran formas extendidas (25,9%). La edad media de inicio de la uveítis fue de 3,97 años (DE 3,43), mientras que la edad de inicio de la artritis fue de 2,43 años (DE 1,36) en el grupo de uveítis frente a 4,27 (DE 3,30) en el grupo de no uveítis.

Las características de los factores biológicos se describen en la Tabla 7, Anexo 2. La VSG media al diagnóstico de la artritis en el grupo de las uveítis fue de 52mm/h (DE 32) frente a 24mm/h (DE 20) de los que no presentaban uveítis. La Pcr al debut de la artritis fue de 27,12mg/mL (DE 37,02) en el grupo de los pacientes con uveítis frente a 13,53mg/mL (DE 17,84) en los pacientes sin uveítis. El HLA-B27 fue negativo en 25 de los pacientes con uveítis (92,6%).

6.1.2. Descripción de las complicaciones de las uveítis

Las complicaciones de las uveítis se encuentran recogidas en la Tabla 8, Anexo 3. Se recogió como positivo si los pacientes presentaban en alguno de los dos ojos la complicación estudiada. La uveítis fue bilateral en 20 pacientes, de los que 16 casos fueron simultáneos en ambos ojos. Las complicaciones podemos dividir las entre las que afectan al polo anterior y al polo posterior. La complicación

más frecuente que afecta al polo anterior fue la aparición de sinequias la cual tuvo lugar en 23 ojos (85,2%), de los cuales 19 casos presentaron sinequias extensas (70,4%) y 4 casos focales (14,8%). La segunda complicación en frecuencia fue la aparición de cataratas en 18 casos (66,7%), seguida de la queratopatía en banda que apareció en 15 ojos (55,6%)

En cuanto a la tensión intraocular los hallazgos fueron variables; seis ojos (22,2%) presentaron hipertensión ocular y por el contrario, 4 ojos (14,8%) presentaron hipotensión ocular. En cuanto a las complicaciones del segmento posterior, la más frecuentemente hallada fue el edema macular quístico que se presentó en 8 casos (29,6%), seguido en igualdad de frecuencia por el desprendimiento de retina exudativo en 4 casos (14,8%) y papilitis en otros 4 casos (14,8%). Menos frecuentemente se identificó la presencia de membrana epirretiniana macular en 1 caso (3,7%).

En cuanto a la valoración de agudeza visual, únicamente 2 pacientes fueron excluidos para el análisis por ser menores de 2 años y no ser comparables las escalas de Teller y Snellen. Seis pacientes (22,2%) presentaron en uno de los ojos una agudeza visual inferior a 20/200 y no percepción de luz en uno de los ojos en 2 casos (7,4%), por lo tanto un porcentaje no despreciable de los pacientes presentan una baja agudeza visual residual. En conclusión, en un 95,7% de los pacientes con uveítis, 22 casos, presentaban alguna complicación de las anteriormente indicadas.

6.1.3. Descripción de los tratamientos realizados

Los tratamientos realizados en los pacientes con uveítis asociada a AIJ oligoarticular se analizan a continuación subdividiéndose en tratamiento tópico, sistémico y quirúrgico. En cuanto al tratamiento tópico (Tabla 9.1, Anexo 4) se utilizaron corticoides tópicos (100%) en todos los pacientes con uveítis para el tratamiento de la inflamación intraocular, colirios midriáticos en 26 casos (96,3%) para relajar el músculo ciliar e hipotensores oculares en 6 casos (22,2%) en los que la presión intraocular fue elevada. En 7 casos (25,9%) en los que los que no se controló la inflamación intraocular con tratamientos tópicos, se aplicaron inyecciones subtenonianas de corticoides depot.

Los pacientes que presentaron complicaciones secundarias a la uveítis y requirieron cirugía intraocular fueron el 100% de los pacientes (Tabla 9.2, Anexo 4). A catorce pacientes (51,9%) se les realizó cirugía de catarata mediante vitrectomía vías pars plana y lensectomía y en 3 casos (11,1%) la extracción de la catarata fue mediante cirugía de facoemulsificación con implante de lente intraocular. En otros 2 casos se requirió cirugía de glaucoma que consistió en la realización de trabeculectomía.

En cuanto al tratamiento sistémico (Tabla 9.3, Anexo 4): en 26 de los pacientes con uveítis se instauró el tratamiento con metotrexate, en 12 casos (46,2%) por la patología articular y la uveítis de manera simultánea y en 7 casos (26,9%) sólo exclusivamente debido a la uveítis. En 6 casos de pacientes con uveítis se indicó tratamiento con infliximab, en cuatro casos (66,7%) por la uveítis y en dos casos (33,3%) por la artritis y la uveítis simultáneamente. En 4 de los pacientes con uveítis se indicó tratamiento con etanercept, 2 casos (50%) para la artritis y la uveítis simultáneamente y en 1 caso únicamente para la uveítis. En la tabla 9.4, Anexo 4 se exponen otros tratamientos sistémicos complementarios realizados en los pacientes con uveítis como antiinflamatorios no esteroideos y corticoides orales.

6.2. Análisis del valor predictivo de los ANA para la uveítis

Son muchos los estudios en la literatura que consideran a los ANA un buen factor pronóstico de uveítis en las AIJ oligoarticulares. Hemos analizado el valor predictivo de los ANA en nuestro estudio en relación con la presentación o no de uveítis (Tabla 10). Por un lado, 23 pacientes de los 27 diagnosticados de uveítis presentaban ANA positivo, lo que representa un 85,2% del total. Pero por otro lado, de los 59 pacientes que no presentaban uveítis, 47 pacientes dieron como resultado ANA positivo, lo que representa un 79,7% del total. Así mismo, se ha llevado a cabo, la estimación de riesgo de presencia de uveítis asociado al resultado de ANA mediante el análisis de la Odds Ratio (OR) obteniendo una OR de 1,47 (IC95% 0,43; 5,06) mostrando así que los ANA carecen de relevancia a la hora de un posible carácter predictivo. Realizamos esta afirmación dado que el Intervalo de confianza para esta estimación de riesgo de presencia de la

enfermedad incluye la unidad, por lo que es posible concluir, en nuestra muestra, que el estudio de ANA no permitiría un pronóstico fiable para la uveítis.

Tabla 10 .Estudio de los ANA

		Uveítis		
		No	Sí	Total
ANA	Negativo	12 (20,3%)	4 (14,8%)	16 (18,6%)
	Positivo	47 (79,7%)	23 (85,2%)	70 (81,2%)
Total		N=59	N=27	N=86
OR: 1,47 (IC95% 0,43; 5,06)				

Hemos realizado el estudio sobre la sensibilidad y especificidad de los ANA, así como su VPP y VPN (Tabla 11). Los ANA presentan un VPP del 32,8%, lo que implica una alta tasa de falsos positivos. Por lo tanto, si se utilizase como prueba diagnóstica única para la uveítis en los pacientes con AIJ oligoarticular sin otro factor clínico o biológico asociado, tendríamos un alto porcentaje de pacientes supuestamente predispuestos a padecer uveítis sin realmente llegar a estarlo. Por otro lado, el VPN fue de un 75%, con lo que un 25% de los pacientes que tendrían el riesgo de padecer uveítis no serían detectados mediante este tipo de prueba diagnóstica. Además, como medida general, los ANA únicamente sirvieron en nuestra muestra para clasificar correctamente a un 40,7% de nuestros pacientes.

Tabla 11. Sensibilidad y especificidad de la detección de ANA para el diagnóstico de uveítis

Sensibilidad	85,19%
Especificidad	20,34%
VPP	32,86%
VPN	75,00%
Correctamente clasificados	40,7%

VPP valor predictivo positivo. VPN valor predictivo negativo

Dado que no se aprecia una asociación clara de riesgo de uveítis para los pacientes ANA positivo y que, además, como prueba diagnóstica no presenta un VPP que permita su utilización de forma fiable para el diagnóstico de la uveítis y que la proporción de falsos negativos ha resultado excesivamente elevada, la evaluación de ANA no parece ser un buen indicador de pronóstico de uveítis para pacientes con AIJ oligoarticular.

6.3. Resultados del estudio de polimorfismos: estudio del valor predictivo de los polimorfismos de citoquinas para la uveítis.

Se ha realizado el análisis de los polimorfismos de las citoquinas, tanto pro como antiinflamatorias, así como su sensibilidad para diagnosticar la presencia de uveítis, su especificidad, valor predictivo positivo y negativo (Tabla 12, Anexo 5). Ninguno de los polimorfismos analizados muestran por sí solos, como hemos comentado anteriormente con los ANA, buenos valores para el pronóstico de la uveítis ya que todos tienen un VPP bajo. Tampoco presentan un resultado claramente fiable para el descarte de la enfermedad, ya que todos los polimorfismos, así como los ANA, tienen un VPN bajo, mostrando como ninguno de ellos sirve claramente para su utilización de forma aislada como cribaje inicial de uveítis en la población con AIJ oligoarticular. En el estudio bivariado, realizado con la prueba exacta de Fisher, se muestra como los diferentes polimorfismos estudiados para las citoquinas no se muestran como posibles factores pronóstico para la presencia de uveítis. Se ha realizado el estudio de los porcentajes para la correcta clasificación de los polimorfismos de las citoquinas estudiados (Tabla 13) con sus Intervalos de Confianza al 95%. Los polimorfismos han mostrado valores poco adecuados para identificar y clasificar bien a los pacientes con uveítis asociada a AIJ oligoarticular. El polimorfismo asociado a la producción de IL-1Ra ha sido el mejor clasificador de todos ellos a expensas de su carácter antiinflamatorio, siendo aún así un mal clasificador. Finalmente ningún polimorfismo presenta un valor predictivo y clasificador que supere a los ANA.

Tabla 13. Correcta clasificación de los polimorfismos

Tipo prueba	Bien clasificados	IC 95%
Prod IL-1 β	45,9%	(30% a 56%)
Prod IL-6	40,4%	(30% a 50%)
Prod TNF- α	37,6%	(20% a 47%)
Prod IL-1Ra	58,9%*	(40% a 69%)
Prod IL-10	50,6%*	(40% a 61%)

*Asociado con baja producción.

6.4. Estudio del valor predictivo de los polimorfismos para las uveítis severas.

Se ha realizado el análisis de los polimorfismos de las citoquinas, tanto pro como antiinflamatorias, así como su sensibilidad para diagnosticar la presencia de uveítis severa, su especificidad, valor predictivo positivo y negativo (Tabla 14, Anexo 6). Ninguno de los polimorfismos analizados muestran por sí solos buenos valores para el pronóstico de la uveítis severa ya que todos tienen un VPP bajo. Tampoco presentan un resultado claramente fiable para el descarte de la uveítis severa, ya que todos los polimorfismos tienen un VPN bajo. Por lo tanto, ninguno de los polimorfismos estudiados sirve claramente para su utilización de forma aislada como cribaje inicial de uveítis severa en la población con AIJ oligoarticular.

6.5. Análisis de variables clínicas y biológicas y su relación con las uveítis severas versus no severas

Se ha llevado a cabo el análisis de las diferentes variables clínicas estudiadas como la edad de inicio de la artritis, la edad de inicio de la uveítis, el sexo y la forma de afectación articular, así como el análisis de las variables biológicas

como los ANA, VSG al inicio de la artritis y la Pcr al debut de la enfermedad articular en relación con la aparición de uveítis y uveítis severa.

En el análisis realizado sobre la edad de inicio de la artritis mediante el test de ANOVA (Tabla 15, Anexo 7) se constatan diferencias significativas globales (ANOVA, $p=0,025$) entre los tres grupos (no uveítis, uveítis y uveítis severa) para la edad al debut de la AIJ en relación con la presencia y severidad de la uveítis. En el contraste a posteriori de Scheffé se observan diferencias entre la edad de aparición de la AIJ de los pacientes que no presentan uveítis versus los que presentan uveítis severa ($p < 0,035$), con un incremento en edad de diagnóstico de 1,89 años (IC95% 0,11; 3,67) para los que no presentan uveítis en relación con las uveítis severas.

En relación al análisis realizado con el test de ANOVA entre la edad de inicio de la uveítis y la presencia de uveítis o uveítis severa (Tabla 16, Anexo 8), al contrario de lo que ocurría con la edad al diagnóstico de la AIJ, la edad a la que se diagnostica la uveítis, en este tipo de pacientes, no muestra diferencias entre los tres grupos (no uveítis, uveítis y uveítis severa) con una $p = 0,984$.

El estudio realizado, mediante el test de Fisher (Tabla 17, Anexo 9), sobre la relación entre la presencia de uveítis o uveítis severa y la forma articular de la AIJ muestra que la forma extendida articular se asocia de forma significativa con uveítis bien sea considerando la severidad de la misma (valor de $p = 0,016$) o bien sin considerarla (valor de $p = 0,031$). Así pues, la presencia de uveítis en nuestra muestra, independientemente de su severidad, se presenta en un 25,9% de los casos. En particular se aprecia como la proporción de uveítis severa con forma extendida (31,8%) es superior a los casos de no uveítis (6,8%) En cuanto al análisis de la relación entre sexo y la presencia de uveítis o uveítis severa realizado mediante el test exacto de Fisher (Tabla 18, Anexo 10) no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,616$).

El análisis de las variables biológicas como la VSG al debut de la artritis mediante el test de ANOVA (Tabla 19, Anexo 11) muestra como a pesar de no encontrar una significación estadística clara global (valor de $p = 0,984$) si analizamos la posible influencia que podría presentar entre los tres grupos de pacientes (no

uveítis, uveítis y uveítis severa), los diagnosticados como uveítis severas presentan una VSG mayor en promedio de 29,90mm/h (IC95% 13,82;45,98) en relación con los pacientes que no presentan Uveítis lo cual tiene una significación estadística. En el análisis realizado mediante los modelos de ANOVA (Tabla 20, Anexo 12) entre la PcR al debut de la artritis y la relación con los tres grupos anteriormente mencionados no se observan diferencias globales estadísticamente significativas ($p=0,984$). Tampoco se observan indicios de posible relación entre grupos los tres grupos como ocurría con la VSG con el test a posteriori de Scheffé ($p > 0,10$ en todos los casos).

En cuanto al análisis de la relación entre el valor de ANA y la presencia de uveítis o uveítis severa realizado mediante el test exacto de Fisher (Tabla 18, Anexo 10) no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,719$).

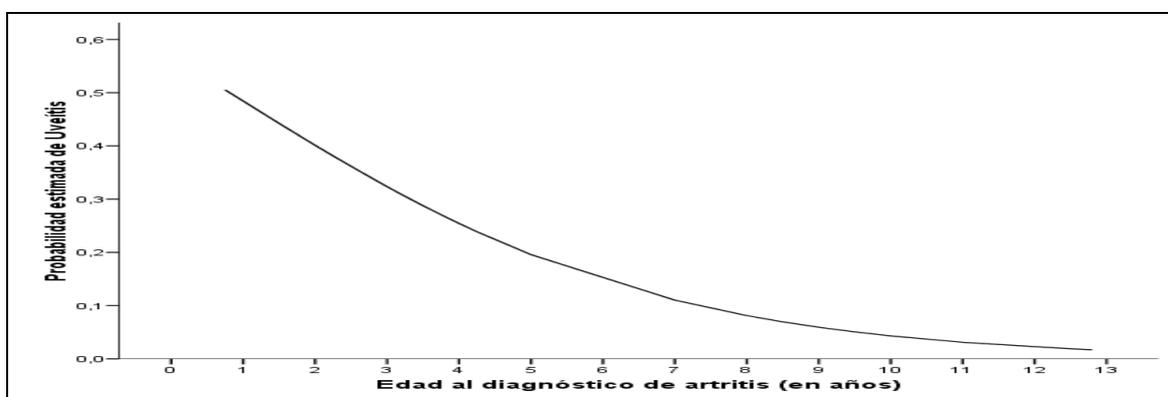
6.6. Modelos multivariantes de regresión logística

En el estudio de factores predictivos para la presencia de uveítis se evaluaron varios modelos exploratorios (Tabla 21, Anexo 13). Primero se evaluó un modelo global que incluye los posibles factores que a priori eran susceptibles de predecir la presencia de uveítis, basándonos en datos bibliográficos o nuestra propia experiencia, tales como el sexo, la edad al diagnóstico de la artritis, la forma de artritis y el resultado positivo de ANA, a éstos posibles factores predictivos se añadieron los resultados de las citoquinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-1Ra e IL-10) y los resultados de VSG y PcR al diagnóstico de la artritis por ser marcadores inflamatorios que mostraban una cierta plausibilidad biológica^{82,91,95,103,104}. En dicho modelo se aprecia que, únicamente el resultado de la VSG y la edad al diagnóstico de la artritis se relacionan con la probabilidad de presencia de uveítis en estos pacientes.

Así mismo, se realizó un modelo de análisis exclusivo para las cinco citoquinas nombradas anteriormente, parámetros principales que motivaban la realización de nuestro estudio, no pudiendo constatar ninguna relación de tipo predictivo en relación con su alta o baja producción y la aparición de uveítis en el transcurso de la enfermedad.

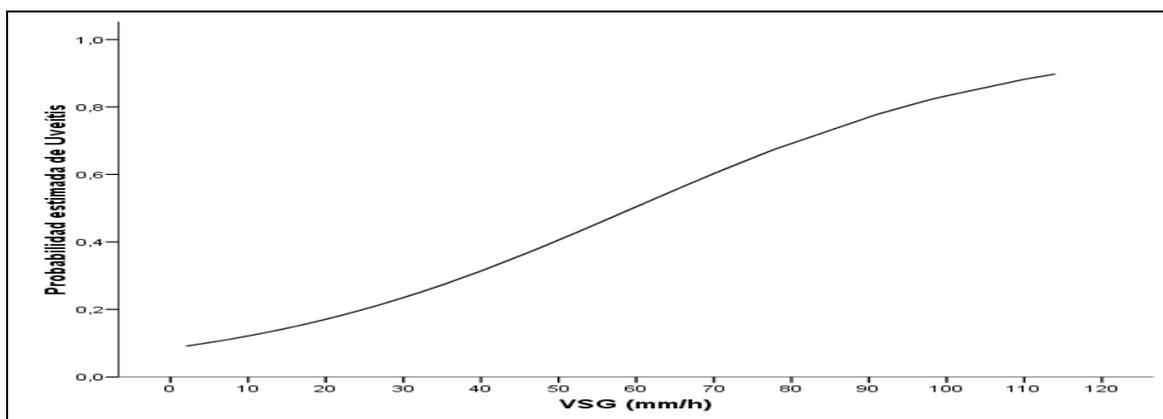
Finalmente, el modelo de análisis de regresión logística multivariante propuesto incluyó la VSG y la edad de inicio de la artritis por ser aquellos que mostraban tener un efecto que indicase, cuanto menos, una tendencia (valor de $p < 0,1$) en el modelo global y haber mostrado algún tipo de capacidad discriminadora, aunque leve en el caso de la VSG, en los modelos de ANOVA mostrados anteriormente. El modelo resultante incluye la VSG y la edad al debut de la AIJ. La VSG presentó una OR de 1,04 (IC95% 1,01; 1,06) y la edad al diagnóstico de la artritis una OR de 0,69 (IC 95% 0,49; 0,98). Los resultados indican que la VSG elevada podría ser un buen factor predictor de riesgo para la aparición de uveítis y que el hecho de ser diagnosticado de artritis a edades muy tempranas podría actuar como un factor de pronóstico para la aparición de uveítis.

Cabe observar que la magnitud de los efectos (OR) y sus intervalos de confianza de ambos factores permanecen poco variables en el modelo global, en sendos modelos sin ajustar (modelos crudos) y en el modelo final propuesto. Esto podría indicar una consistencia de estos dos factores como buenos predictores de aparición de uveítis en pacientes con AIJ.



Gráfica 1. Evolución de posibilidad de presencia de Uveítis relacionado con la edad de inicio de la artritis

En la Gráfica 1 se muestra como pacientes diagnosticados de artritis al año de edad tienen un 50% de probabilidades estimadas de padecer uveítis en un futuro, por el contrario, en los pacientes diagnosticados de artritis a los 6 años de edad la probabilidad estimada de padecer uveítis en un futuro desciende hasta un 15% de probabilidades y así sucesivamente, a mayor edad menos probabilidad de padecer uveítis.



Gráfica 2. Evolución de posibilidad de presencia de Uveítis relacionado con la velocidad de sedimentación globular (VSG).

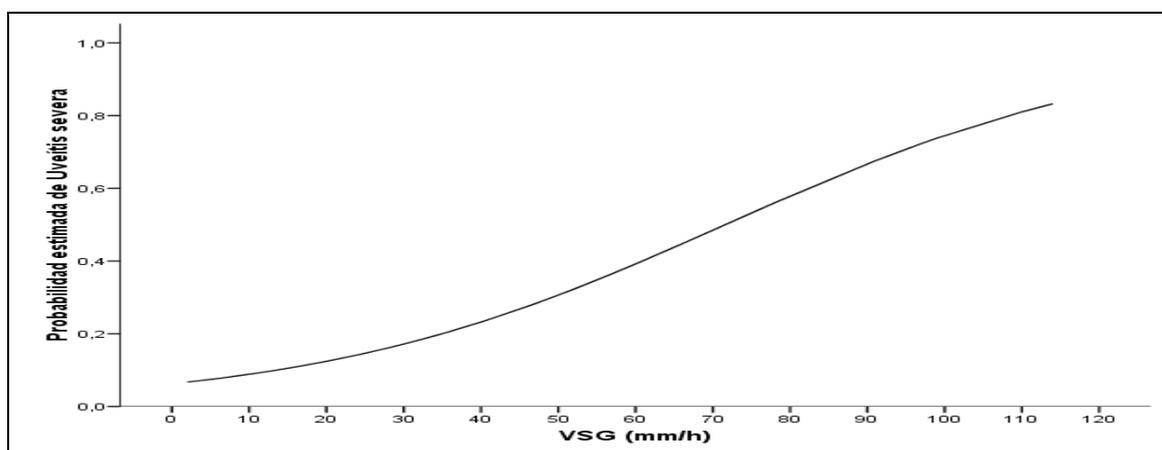
En el Gráfico 2 se muestra como la relación de la presencia de uveítis con la VSG se expresa como una curva sigmoidea donde a mayores niveles de VSG al diagnóstico mayor probabilidad estimada de padecer uveítis a lo largo del transcurso de la enfermedad de base. Pacientes con una VSG de 70mm/h al debut de la artritis podrían tener una estimación del 60% de probabilidades de presentar uveítis.

Con el objetivo de analizar la severidad de la uveítis, se realizó un estudio multivariante, mediante modelos de regresión logística, con las mismas características del estudio anteriormente mencionado (Tabla 22, Anexo 14). En el modelo global incluyó: el sexo, la edad al diagnóstico de la artritis, la forma de artritis y el resultado positivo de ANA, las citoquinas IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-1Ra e IL-10, VSG y PcR al diagnóstico de la artritis. En dicho modelo se aprecia que únicamente el resultado de la VSG se relacionó de forma estadísticamente significativa, con una posible aparición de uveítis en el transcurso de la enfermedad cuando la VSG estaba elevada al debut de la AIJ, mientras que la edad, con un valor de $p=0,06$, mostraba una leve tendencia que permitía considerarla en el modelo multivariante final. En el análisis exclusivo realizado para las cinco citoquinas, no se observó ninguna relación de tipo predictivo con referencia a su alta o baja producción y la aparición de uveítis en el transcurso de la enfermedad.

Finalmente, el modelo de regresión logística multivariante propuesto incluyó la VSG y la edad de inicio de la artritis. La VSG mostró una OR de 1,03 (IC95% 1,01; 1,06) lo que indica que la VSG elevada podría ser un buen factor predictor

de riesgo para la presencia futura de uveítis severa tal y como ocurría con la presencia de uveítis en el análisis anterior. Por el contrario, la edad de inicio de la artritis no presenta un valor predictivo estadísticamente significativo en relación a la presencia de uveítis severa ($p=0,092$) pero sí mantiene el sentido y magnitud comparada con el modelo anterior de predicción de uveítis.

En este caso, igual que anteriormente, la magnitud del efecto (OR) y el intervalo de confianza de la VSG permanece poco variable en el modelo global, en sendos modelos sin ajustar (modelos crudos) y en el modelo final propuesto. Además se aprecia como estos dos parámetros mantienen la magnitud como factores pronósticos comparados con el modelo para la predicción de uveítis en general, lo que refuerza la idea de su uso para cribaje en pacientes con AIJ oligoarticular.



Gráfica 3. Evolución de posibilidad de presencia de Uveítis severa relacionado con la velocidad de sedimentación globular (VSG).

En el Gráfico 3 se muestra como la relación de la presencia de uveítis severa con la VSG se expresa como una curva sigmoidea donde mayores niveles de VSG al diagnóstico mayor probabilidad estimada de padecer uveítis a lo largo del transcurso de la enfermedad. Pacientes con una VSG de 70mm/h al debut de la artritis tienen alrededor de un 50% de probabilidades de presentar uveítis severa.

6.7. Modelo de regresión logística para la propuesta de un algoritmo de seguimiento clínico.

Basándonos en los resultados obtenidos en el apartado anterior, hemos creído apropiado proponer un algoritmo de seguimiento clínico incluyendo los parámetros que han mostrado una relación estadísticamente significativa y una

plausibilidad biológica en relación a la aparición de uveítis. La edad de inicio de la artritis ha sido incluida como parámetro biológico y la VSG como parámetro analítico. Con la intención de hacer más práctico este algoritmo se decidió categorizar las variables obtenidas como relevantes anteriormente. En el caso de la edad al debut de la AIJ se propone como punto de corte 3 años de edad siguiendo recomendaciones bibliográficas²⁸ y en el caso de la VSG, a falta de un criterio claramente establecido, se optó por crear un punto de corte basado en la mediana de nuestra muestra. En este análisis hemos obtenido que los pacientes con VSG mayor de 22mm/h presentan una OR de 5,28 (IC95% 1,67; 16,73) lo que implicaría más de cinco veces la posibilidad de desarrollar uveítis en comparación con aquellos que tengan VSG menor de 22mm/h.

Los pacientes con edad inferior a 3 años presentan 3,8 veces más posibilidades de desarrollar uveítis que los mayores a 3 años (OR 3,8 con IC95 1,09; 13,29) como se muestra en la Tabla 23, Anexo 15.

En función del valor de la VSG y la edad al debut de la artritis el riesgo de padecer uveítis es más elevado cuanto más elevada está la VSG y menor es la edad del niño. Así pues, podemos subdividir nuestra muestra según podemos observar en la Tabla 24, Anexo 16 en cuatro grupos. Aquellos pacientes de muy alto riesgo que presentan al debut de la enfermedad articular una VSG ≥ 22 mm/h y una edad < 3 años, aquellos con un riesgo alto con una VSG ≥ 22 mm/h y una edad ≥ 3 años, aquellos un riesgo medio con una VSG < 22 mm/h y una edad < 3 años y por último aquellos con un bajo riesgo que presentan una VSG < 22 mm/h y una edad ≥ 3 años.

Los pacientes de muy alto riesgo presentan una estimación del 54% de probabilidades de presentar uveítis al debut de la artritis, así pues, cabría la posibilidad de que uno de cada dos niños desarrollase uveítis en el transcurso de la enfermedad. Los pacientes de alto riesgo, por su parte, podrían presentar un 24% de probabilidades de desarrollar uveítis, los de riesgo medio un 18% y los de bajo riesgo un 6% de probabilidades.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La uveítis es la manifestación ocular que más secuelas ocasiona en la AIJ oligoarticular. Un primer aspecto relevante en el diseño de trabajos de investigación sobre AIJ es la homogeneización en la clasificación de la enfermedad siguiendo las directrices de la ILAR⁸ reseñada con anterioridad en el presente trabajo de investigación. Numerosos trabajos publicados sobre uveítis en AIJ basan su clasificación en los criterios de la ACR o la EULAR o considerando de forma global los casos de AIJ sin analizarlo por subgrupos, lo que dificulta la extrapolación de resultados, ya que la prevalencia y pronóstico de la uveítis es muy variable según el subtipo de AIJ. Todos los pacientes que fueron incluidos en el presente estudio como AIJ oligoarticular fueron seleccionados según los criterios de la ILAR⁸.

La prevalencia en la población de la uveítis asociada a AIJ oligoarticular oscila entre el 13 y 45%. En nuestra serie es del 31,3% lo que es comparable a otros estudios similares europeos^{106,110,111}. En el presente trabajo de investigación la prevalencia es alta, hecho que puede deberse a las características de hospital terciario del Hospital de Sant Joan de Déu lo que implica que se remitan pacientes con complicaciones, en muchos casos, subsidiarias de tratamiento quirúrgico. Hemos podido constatar como la enfermedad ocular sigue causando secuelas visuales importantes, ya que en nuestra serie la agudeza visual inferior a 20/200 en unos de los ojos apareció en un 22,2% de los pacientes, mientras que la no percepción de luz en alguno de los dos ojos se observó en un 7,4%. Estos porcentajes son también comparables a los descritos en series recientes que han publicado que entre un 15 y 40% de los pacientes pueden presentar en uno de los ojos una AV inferior a 20/200^{118,119}. El mal pronóstico visual se debe a la alta incidencia de complicaciones, incluso desde el diagnóstico inicial de la uveítis. En nuestra serie hasta un 95,7% de los pacientes presenta en alguno de los dos ojos alguna complicación. Las complicaciones más frecuentes son la presencia de sinequias extensas (70,4%), catarata (66,7%), queratopatía en banda (55,6%), hipertensión ocular (22,2%) e hipotensión ocular (14,8%) que corroboran los resultados de estudios realizados anteriormente^{26, 113}.

Las uveítis han sido descritas típicamente como más frecuentes en niñas y en los pacientes que presentan ANA positivo que son los únicos marcadores de riesgo biológico de la uveítis hallados hasta el momento. En diferentes series ha sido publicado que entre un 18 y un 45% de los pacientes con AIJ oligoarticular y ANA positivos presentan uveítis¹⁰⁹. Así mismo, entre los pacientes con uveítis asociada a AIJ oligoarticular la presencia de ANA positivo es de hasta un 86% siendo en nuestra serie del 85,7% que es similar a lo publicado por otros autores¹⁰⁸. En la práctica diaria, los ANA son utilizados como marcadores de riesgo biológico para la aparición de uveítis al debut de la enfermedad articular. Al inicio de los años 90, algunas publicaciones⁴⁷ aconsejaron la necesidad de efectuar un estudio oftalmológico adecuado para una detección precoz de la uveítis en las formas oligoarticulares de la AIJ en niños basándose en la presencia de positividad para los ANA. No obstante, en la actualidad, el cribaje para la aparición de uveítis basado exclusivamente en los ANA no se ha comprobado que haya tenido un gran impacto en disminuir las secuelas visuales y es motivo de controversia. Al mismo tiempo este método de cribaje tiene limitaciones, así por ejemplo no permite pronosticar la severidad de la enfermedad ocular. De este modo, en ocasiones pueden presentarse pacientes con AIJ oligoarticular y ANA positivos con formas de uveítis rápidamente progresivas causando diferentes daños estructurales severos a nivel ocular. Contrariamente, pueden presentarse pacientes igualmente con formas oligoarticulares de AIJ y ANA positivos que nunca presentarán uveítis. Esto supone un seguimiento clínico idéntico entre ambos tipos de pacientes con un mismo resultado en cuanto a la positividad de los ANA, lo que implica un tiempo entre controles inapropiadamente largo para aquellos casos severos de rápida evolución y un seguimiento excesivamente estrecho para aquellas formas poco severas.

Nuestros resultados muestran que la presencia de ANA se asocia a la uveítis en la AIJ oligoarticular ya que un 85,2% de los pacientes con uveítis eran ANA positivos, pero al mismo tiempo un 79,7% de los pacientes ANA positivos no han presentado uveítis. En consecuencia, el hecho de presentar ANA positivos no implicó un incremento de probabilidad de presentar uveítis. Así mismo, en nuestra serie, los ANA sólo han permitido clasificar bien a pacientes AIJ oligoarticulares ANA positivos que desarrollaron uveítis, en un 40,7% de los casos con un

intervalo de confianza del 95%. La determinación de los títulos de ANA presentó un valor predictivo positivo (VPP) bajo del 32,86% y un valor predictivo negativo (VPN) también bajo del 75% por lo que según nuestros resultados tiene un valor muy limitado para determinar el riesgo de presentar uveítis en los pacientes con AIJ oligoarticular.

Hemos realizado un estudio de la posible asociación de diferentes SNP de los genes de las citoquinas IL-1Ra, IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF- α en pacientes con AIJ oligoarticular respecto al riesgo de desarrollar uveítis para determinar si pueden influir en un mejor diagnóstico precoz de la enfermedad ocular, ya que los polimorfismos genéticos pueden influir directamente en la variabilidad interindividual en cuanto a la magnitud de producción de citoquinas y su respuesta. En relación a los polimorfismos estudiados, ninguno de éstos por separado o realizándose un análisis multivariante ha mejorado los resultados pronósticos, en comparación con el estudio de los ANA. Así mismo, no hemos objetivado diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los polimorfismos estudiados en relación a la presencia de uveítis o uveítis severa.

Ninguno de los polimorfismos analizados muestran por sí solos, buenos valores para el pronóstico de la uveítis ya que todos tienen un VPP bajo. Tampoco presentan un resultado claramente fiable para el descarte de la enfermedad, ya que todos los polimorfismos, tienen un VPN bajo, mostrando como ninguno de ellos sirve claramente para su utilización de forma aislada como cribaje inicial de uveítis en la población con AIJ oligoarticular. Para la obtención de unos mejores resultados y la confección de perfiles de riesgo para estos pacientes, en estudios futuros podría contemplarse la posibilidad de estudiar un grupo más amplio de citoquinas así como más de un polimorfismo por citoquina.

El modelo de análisis de regresión logística multivariante realizado en nuestro estudio para la VSG, ha mostrado que este marcador es un buen predictor para la aparición de uveítis y uveítis severa. Así mismo, la edad del paciente al diagnóstico de la artritis también se presenta como un buen factor pronóstico de riesgo para la presencia futura de uveítis, hecho que condiciona que pacientes

diagnosticados de artritis a edades muy tempranas podrían presentar un mayor riesgo de padecer uveítis.

La media de la edad de inicio de la uveítis en nuestra muestra fue de 3,97 (DE 3,4) años mientras que la media de edad de inicio de la artritis fue 2,43 (DE 1,36) años en el grupo de las uveítis frente a 4,27 (DE 3,3) años en el grupo de las no uveítis. La baja capacidad diagnóstica de los ANA para la aparición de uveítis frente a la edad de inicio de la artritis y los valores de VSG al debut de la enfermedad articular, podrían representar un cambio en el algoritmo de seguimiento clínico de estos pacientes. Los pacientes con muy alto riesgo de padecer uveítis (VSG > 22 y edad de inicio de la artritis < 3 años) deberían seguir controles oftalmológicos mensuales, por el contrario pacientes con un bajo riesgo de padecer uveítis (VSG < 22 y edad de inicio de la artritis > 3 años) podrían seguir controles anuales como se muestra en la Tabla 25 a continuación.

Tabla 25. Algoritmo de cribaje para seguimiento clínico en pacientes con AIJ oligoarticular.

RIESGO	VSG	EDAD	REVISIÓN
Muy alto	≥ 22	< 3	Cada mes
Alto	≥ 22	≥ 3	Cada 3 meses
Medio	< 22	< 3	Cada 6 meses
Bajo	< 22	≥ 3	Cada 12 meses

En cuanto al análisis de las variables clínicas, tal y como ya describieron Sim et al ¹²⁴, hemos analizado las formas clínicas de AIJ, comprobándose que las formas extendidas de AIJ oligoarticular se asocian de forma significativa tanto a uveítis como a uveítis severas. En modelos de análisis exploratorio se ha comprobado como los niveles elevados de VSG estaban relacionados con la forma extendida de la AIJ. En nuestros modelos finales propuestos para el cribaje de la

enfermedad consideramos más efectivo el uso de la VSG en comparación con los ANA como factor pronóstico por resultar un mejor predictor para la aparición de uveítis en los pacientes con AIJ oligoarticular.

En resumen, consideramos que los datos obtenidos del presente trabajo de investigación tienen una relevancia clínica y un interés práctico. Ya que deberíamos considerar pacientes con perfil de riesgo de desarrollar uveítis, incluso severas, a los pacientes con AIJ oligoarticular, con una edad de inicio de la artritis **inferior a los 3 años** y que presenten una **VSG elevada por encima de 22mm/h**. Todo ello tendría como fin detectar de una forma precoz a los pacientes con riesgo de desarrollar uveítis y uveítis severas y mejorar el pronóstico visual de éstos pudiendo instaurar un tratamiento precoz.

Por lo tanto, tras una validación externa, podría proponerse un nuevo modelo algorítmico con garantías suficientes para el seguimiento de estos pacientes paralelo al comentado al inicio de este estudio, en el que se incorporara como factor pronóstico de riesgo los valores de la VSG al inicio de la artritis, parámetro que ha mostrado su poder predictivo en pacientes con uveítis y uveítis severas en nuestra muestra. Esto nos debe hacer reflexionar sobre la utilización de métodos diagnósticos sencillos como la determinación de la VSG, parámetro ya utilizado en otras enfermedades como la Arteritis de Horton¹²⁵, que nos pueden aportar valores pronósticos de la enfermedad y pueden realizarse incluso en centros de atención primaria. Así, en nuestro estudio ha mostrado la gran utilidad como posible parámetro pronóstico de la aparición de uveítis superando a los ANA.

Finalmente, la principal limitación de nuestro estudio es el tamaño de la muestra. Aunque los resultados que hemos obtenido tienen suficiente poder estadístico, una *n* mayor permitiría aumentar la potencia del análisis estadístico y ampliar los resultados obtenidos.

En un futuro sería interesante la realización de estudios multicéntricos analizando otros polimorfismos y otras citoquinas que permitan establecer un perfil fiable de riesgo y severidad junto a los predictores clínico-biológicos hallados en este estudio. Recientemente ha tenido lugar la primera reunión multidisciplinaria de oftalmólogos y reumatólogos sobre uveítis asociada a la AIJ. En este encuentro

se consensuó un protocolo diagnóstico y de actuación terapéutica a nivel nacional, así como una hoja de recogida de datos para estos pacientes. Bajo la coordinación del Hospital de Sant Joan de Déu, está en marcha un proyecto de recogida de muestras de pacientes con uveítis asociado a AIJ a fin de poder caracterizar perfiles genéticos en estudios futuros similares al realizado en el presente trabajo. De esta manera se podrá desarrollar esta estrategia longitudinal para la evaluación de posibles marcadores diagnósticos y pronósticos, además de poder corroborar, mediante una validación externa, los factores pronósticos evidenciados en el presente estudio.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados observados en la presente investigación, se puede concluir que:

1. Una edad de inicio de la artritis inferior a 3 años se mostró como factor de riesgo para la presentación de uveítis en pacientes con AIJ oligoarticular.
2. Una VSG elevada > 22mm/h en el momento del debut de la enfermedad articular se ha mostrado como factor de riesgo para presentar tanto uveítis como uveítis severa en pacientes con AIJ oligoarticular
3. El estudio de los polimorfismos de los genes TNF- α (-308G/A), IL-6 (-174G/C), IL-10 (-1082G/A), IL-1Ra (rs4251961) y IL-1 β (-511C/T) no mejoraron la detección precoz de la uveítis y no se asociaron a severidad de la uveítis en la presente serie de pacientes con AIJ oligoarticular.

9. ANEXO

Anexo 1:**Tabla 6 - Características demográficas de la muestra**

		ANA		Uveítis		Total N=86
		Negativo N=16	Positivo N=70	No N=59	Sí N=27	
Edad actual (años)		11,19 (7,94)	9,83 (6,29)	8,59 (4,49)	13,33 (9,03)	10,08 (6,6)
Sexo	Femenino	11 (68,8%)	56 (80%)	46 (78%)	21 (77,8%)	67 (77,9%)
	Masculino	5 (31,3%)	14 (20%)	13 (22%)	6 (22,2%)	19 (22,1%)
Edad inicio artritis		5,36 (4,07)	3,31 (2,52)	4,27 (3,3)	2,43 (1,36)	3,69 (2,95)
Forma	Crónica	14 (87,5%)	61 (87,1%)	55 (93,2%)	20 (74,1%)	75 (87,2%)
	Extendida	2 (12,5%)	9 (12,9%)	4 (6,8%)	7 (25,9%)	11 (12,8%)
Edad inicio uveítis		7,63 (7,27)	3,31 (1,85)		3,97 (3,43)	3,97 (3,43)
Años con Artritis		5,83 (7,5)	6,51 (6,3)	4,32 (3,61)	10,91 (8,83)	6,39 (6,5)
Años con Uveítis		11,13 (6,98)	9,06 (8,96)		9,38 (8,6)	9,38 (8,6)
Años hasta uveítis		3,63 (5,09)	1,15 (1,8)		1,53 (2,58)	1,53 (2,58)

Datos representados como Media (Desviación Estándar) o Frecuencia (Porcentaje)

Anexo 2:**Tabla 7 - Características factores biológicos**

	ANA		Uveítis		Total
	Negativo	Positivo	No	Sí	
VSG inicial	N=15	N=67	N=59	N=23	N=82
	24(28)	34(26)	24(20)	52(32)	32(27)
	T-Test, valor de p= 0,595		T-Test, valor de p= 0,002		
PcR inicial	N=13	N=62	N=58	N=17	N=75
	10,48(14,02)	17,89(25,46)	13,53(17,84)	27,12(37,02)	16,61(23,96)
	T-Test, valor de p= 0,154		T-Test, valor de p= 0,015		
HLAB27	N=16	N=69	N=58	N=27	N=85
Negativo	10(62,5%)	59(85,5%)	44(75,9%)	25(92,6%)	69(81,2%)
Positivo	6(37,5%)	10(14,5%)	14(24,1%)	2(7,4%)	16(18,8%)
	Fischer, valor de p= 0,069		Fischer, valor de p= 0,080		

Datos representados como Media (Desviación Estándar) o Frecuencia (Porcentaje)

Anexo 3:**Tabla 8 - Complicaciones de la uveítis**

		ANA		Uveítis		Total
		Negativo	Positivo	No	Sí	
Sinequias	No		4(17,4%)		4(14,8%)	4(14,8%)
	Focales		4(17,4%)		4(14,8%)	4(14,8%)
	Extensas	4(100,0%)	15(65,2%)		19(70,4%)	19(70,4%)
QB	No	14(87,5%)	57(81,4%)	59(100,0%)	12(44,4%)	71(82,6%)
	Sí	2(12,5%)	13(18,6%)		15(55,6%)	15(17,4%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
Bilateralidad	No	1(25%)	5(22,7%)		6(23,1)	6(23,1)
	Sí		4(18,2%)		4(15,4%)	4(15,4%)
	Simultanea	3(75%)	13(59,1%)		16(61,5%)	16(61,5%)
EMQ	No	14(87,5%)	64(91,4%)	59(100%)	19(70,4%)	78(90,7%)
	Sí	2(12,5%)	6(8,6%)		8(29,6%)	8(9,3%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
DR	No	15(93,8%)	67(95,7%)	59(100%)	23(85,2%)	82(95,3%)
	Sí	1(6,3%)	3(4,3%)		4(14,8%)	4(4,7%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
Papilitis	No	15(93,8%)	67(95,7%)	59(100%)	23(85,2%)	82(95,3%)
	Sí	1(6,3%)	3(4,3%)		4(14,8%)	4(4,7%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
Catarata	No	12(75,0%)	55(78,6%)	58(98,3%)	9(33,3%)	67(77,9%)
	Sí	4(25,0%)	15(21,4%)	1(1,7%)	18(66,7%)	19(22,1%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
HTO	No	14(87,5%)	66(94,3%)	59(100%)	21(77,8%)	80(93,0%)
	Sí	2(12,5%)	4(5,7%)		6(22,2%)	6(7,0%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
Hipotonía	No	15(93,8%)	67(95,7%)	59(100%)	23(85,2%)	82(95,3%)
	Sí	1(6,3%)	3(4,3%)		4(14,8%)	4(4,7%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
AV < 20/200	No	15(93,8%)	64(91,4%)	56(98,3%)	21(77,8%)	78(91,8%)
	Sí	1(6,3%)	6(8,6%)	1(1,7%)	6(22,2%)	7(8,1%)
	Total	N=16	N=70	N=57	N=27	N=84
NPL	No	16(100%)	68(97,1%)	57(100%)	25(92,6%)	84(97,7%)
	Sí		2(2,9%)		2(7,4%)	2(2,3%)
	Total	N=16	N=70	N=57	N=27	N=84
MEM	No	16(100%)	69(98,6%)	59(100%)	26(96,3%)	85(98,8%)
	Sí		1(1,4%)		1(3,7%)	1(1,2%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86

Datos representados como Número de pacientes (Porcentaje).

QB: queratopatía en banda, EMQ: edema macular quístico, HTO: hipotensión ocular, AV: agudeza visual, NPL: no percepción de luz, MEM: membrana epirretiniana

Anexo 4:**Tabla 9.1 - Tratamientos tópicos en pacientes con uveítis**

		ANA		Uveítis		Total
		Negativo	Positivo	No	Sí	
Corticoides tópicos	No	12(75,0%)	47(67,1)	59(100%)		59(68,6%)
	Sí	4(25,0%)	23(32,9%)		27(100%)	27(31,4%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
Midriáticos	No	12(75,0%)	48(68,6%)	59(100%)	1(3,7%)	60(69,8%)
	Sí	4(25,0%)	22(31,4%)		26(96,3%)	26(30,2%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
Hipotensores oculares	No	14(87,5%)	66(94,3%)	59(100%)	21(77,8%)	80(93,0%)
	Sí	2(12,5%)	4(5,7%)		6(22,2%)	6(7,0%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86

Datos representados como Número de pacientes (Porcentaje)

Anexo 4:**Tabla 9.2. Tratamientos quirúrgicos en pacientes con uveítis**

		ANA		Uveítis		Total
		Negativo	Positivo	No	Sí	
Corticoides subtenon	0			59(100%)	20(74,1%)	
	1 o >				7(25,9%)	
	Total			N=59	N=27	N=86
VPP lensectomía	No	13(75,0%)	48(68,6%)	59(100%)	1(3,7%)	60(69,8%)
	Sí	4(25,0%)	22(31,4%)		26(96,3%)	26(30,2%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
Faco + LIO	No	15(93,8%)	68(97,1%)	59(100%)	24(88,9%)	83(96,5%)
	Sí	1(6,3%)	2(2,9%)		3(11,1%)	3(3,5%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86
Cir.glaucoma	No	15(93,8%)	69(98,6%)	59(100%)	25(92,6%)	84(97,7%)
	Sí	1(6,3%)	1(1,4%)		2(7,4%)	2(2,3%)
	Total	N=16	N=70	N=59	N=27	N=86

Datos representados como Número de pacientes (Porcentaje)

Anexo 4:**Tabla 9.3.** Tratamientos sistémicos en pacientes con uveítis

		ANA		Uveítis		Total
		Negativo	Positivo	No	Sí	
Metotrexate	Ambos	3(23,1%)	9(16,7%)		12(46,2%)	12(17,9%)
	Artritis	9(69,2%)	39(72,2%)	41(100%)	7(26,9%)	48(71,6%)
	Uveítis	1(7,7%)	6(11,1%)		7(26,9%)	7(10,4%)
	Total	N=13	N=54	N=41	N=26	N=67
Etanercept	Ambos		2(25,0%)		2(50,0%)	2(18,2%)
	Artritis	3(100%)	5(62,5%)	7(100%)	1(25,0%)	8(72,7%)
	Uveítis		1(12,5%)		1(25,0%)	1(9,1%)
	Total	N=3	N=8	N=7	N=4	N=11
Infliximab	Ambos		2(33,3%)		2(33,3%)	2(28,6%)
	Artritis		1(16,7%)	1(100%)		1(14,3%)
	Uveítis	1(100%)	3(50,0%)		4(66,7%)	4(57,1%)
	Total	N=1	N=6	N=1	N=6	N=7

Datos representados como Número de pacientes (Porcentaje)

Anexo 4:**Tabla 9.4 -** Otros tratamientos realizados en pacientes con uveítis

		ANA		Uveítis		Total
		Negativo	Positivo	No	Sí	
Otros	AINES	7(70,0%)	37(77,1%)	35(92,1%)	9(45,0%)	44(75,9%)
	AINES,corticoides		2(42,2%)		2(10,0%)	2(3,4%)
	AINES,sulfasalacina	1(10,0%)	2(4,2%)	2(5,3%)	1(5,0%)	3(5,2%)
	AINES,tacrolimus		1(2,1%)		1(5,0%)	1(1,7%)
	Leflunomida	1(10,0%)	2(4,2%)		3(15,0%)	3(5,2%)
	Corticoides	1(10,0%)	4(8,3%)	1(2,6%)	4(20,0%)	5(8,6%)
	Total	N=10	N=48	N=38	N=20	N=58

Datos representados como Número de pacientes (Porcentaje)
 AINES: antiinflamatorios no esteroideos

Anexo 5:**Tabla 12.** Estudio de la producción de los diferentes polimorfismos estudiados

		ANA		Uveítis		Total
		Negativo	Positivo	No	Sí	
Prod IL1β	Baja	7 (46,7%)	31 (44,3%)	25 (43,1%)	13 (48,1%)	38 (44,7%)
	M-A	8 (53,3%)	39 (55,7%)	33 (56,9%)	14 (51,9%)	47 (55,3%)
Fisher's exact test p			1,000		0,815	
Sens/Esp/VPP/VPN**				51,8 / 43,1 / 29,7 / 65,7		
Prod IL6	Baja	2 (13,3%)	12 (17,4%)	11 (19%)	3 (11,5%)	14 (16,7%)
	M-A	13(86,7%)	57 (82,6%)	47 (81%)	23 (88,5%)	70 (83,3%)
Fisher's exact test p			1,000		0,533	
Sens/Esp/VPP/VPN**				88,4 / 18,9 / 32,8 / 78,5		
Prod TNF	Baja	0 (0%)	15 (21,4%)	10 (17,2%)	5 (18,5%)	15 (17,6%)
	M-A	15 (100%)	55 (78,6%)	48 (82,8%)	22 (81,5%)	70 (82,4%)
Fisher's exact test p			0,062		1,000	
Sens/Esp/VPP/VPN**				81,4 / 17,2 / 31,4 / 66,6		
Prod IL1RA	Baja	2 (13,3%)	12 (17,1%)	11 (19%)	3 (11,1%)	14 (16,5%)
	M-A	13(86,7%)	58 (82,9%)	47 (81%)	24 (88,9%)	71 (83,5%)
Fisher's exact test p			1,000		0,533	
Sens/Esp/VPP/VPN**				11,1 / 81 / 21,4 / 66,1		
Prod IL10	Baja	4 (26,7%)	29 (41,4%)	24 (41,4%)	9 (33,3%)	33 (38,8%)
	M-A	11(73,3%)	41 (58,6%)	34 (58,6%)	18 (66,7%)	52 (61,2%)
Fisher's exact test p			0,386		0,633	
Sens/Esp/VPP/VPN**				33,3 / 58,6 / 27,2 / 65,3		

**Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN). Se han calculado teniendo en cuenta el signo del uso. M-A: media-alta.

Anexo 6:**Tabla 14 - Estudio de los polimorfismos en uveítis severa**

		Uveítis Severa			
		No Uveítis	No	Sí	Total
Prod IL-1β	Baja	25 (43,1%)	3 (60%)	10 (45,5%)	38 (44,7%)
	Media-Alta	33 (56,9%)	2 (40%)	12 (54,5%)	47 (55,3%)
Fisher's exact test, p-value= 0,809					
Prod IL-6	Baja	11 (19%)	1 (20%)	2 (9,5%)	14 (16,7%)
	Media-Alta	47 (81%)	4 (80%)	19 (90,5%)	70 (83,3%)
Fisher's exact test, p-value= 0,596					
Prod TNF	Baja	10 (17,2%)	0 (0%)	5 (22,7%)	15 (17,6%)
	Media-Alta	48 (82,8%)	5 (100%)	17 (77,3%)	70 (82,4%)
Fisher's exact test, p-value= 0,626					
Prod IL-1Ra	Baja	11 (19%)	0 (0%)	3 (13,6%)	14 (16,5%)
	Media-Alta	47 (81%)	5 (100%)	19 (86,4%)	71 (83,5%)
Fisher's exact test, p-value= 0,691					
Prod IL-10	Baja	24 (41,4%)	1 (20%)	8 (36,4%)	33 (38,8%)
	Media-Alta	34 (58,6%)	4 (80%)	14 (63,6%)	52 (61,2%)
Fisher's exact test, p-value= 0,698					

Anexo 7:**Tabla 15** - Evaluación clínica de las Uveítis severas y no severas en relación con la edad inicio artritis

	Uveítis Severa			Total n= 86
	No Uveítis n=59	Uveítis no severa n= 5	Uveítis severa n= 22	
Edad inicio artritis	4,27 (3,3)	2,6 (1,08)	2,39 (1,44)	3,69 (2,95)
ANOVA. Valor de p= 0,025				
No Uveítis		1,67 (-1,65; 4,99) 0,457*	1,89 (0,11; 3,67) 0,035*	
Uveítis no severa			0,21 (-3,32; 3,74) 0,989*	

Datos mostrados como media (DE) o bien Media de las diferencias entre grupos (IC al 95%)

*Contraste post-hoc de Scheffé

Anexo 8:**Tabla 16** - Evaluación clínica de las uveítis severas y no severas en relación con la edad de inicio de la uveítis

	Uveítis Severa		
	Uveítis no severa	Uveítis severa	Total
	n= 5	n= 21	n= 26
Edad inicio uveítis	4,0 (1,62)	3,96 (3,76)	3,97 (3,43)
ANOVA. Valor de p= 0.984			

Datos mostrados como media (DE)

Anexo 9:**Tabla 17** - Evaluación clínica de las uveítis severas y no severas en relación con la forma articular de AIJ oligoarticular

		Uveítis			
		No uveítis	Uveítis	Total	
Forma de AIJ	Crónica	55 (93,2%)	20 (74,1%)	75 (87,2%)	
	Extendida	4 (6,8%)	7 (25,9%)	11 (12,8%)	
Prueba exacta de Fisher, valor de $p = 0,031$					
		No Uveítis	Uveítis no severa	Uveítis severa	Total
Forma de AIJ	Crónica	55 (93,2%)	5 (100,0%)	15 (68,2%)	75 (87,2%)
	Extendida	4 (6,8%)	0 (0%)	7 (31,8%)	11 (12,8%)
Prueba exacta de Fisher, valor de $p = 0,016$					

Anexo 10:**Tabla 18** - Evaluación clínica de las uveítis severas y no severas en relación con el sexo y los ANA

		Uveítis Severa			Total
		No Uveítis	No	Sí	
Sexo	Femenino	46 (78,0%)	5 (100,0%)	16 (72,7%)	67 (77,9%)
	Masculino	13 (22,0%)	0 (0,0%)	6 (27,3%)	19 (22,1%)
Fisher's exact test, p-value= 0,616					
ANA	Negativo	12 (20,3%)	0 (0%)	4 (18,2%)	16 (18,6%)
	Positivo	45 (79,7%)	5 (100%)	18 (81,8%)	70 (81,4%)
Fisher's exact test, p-value= 0,719					

Anexo 11:**Tabla 19** - Evaluación clínica de las uveítis severas y no severas en relación con la VSG al diagnóstico de la artritis.

	Uveítis Severa			Total n= 82
	No Uveítis n=59	Uveítis no severa n= 5	Uveítis severa n= 22	
VSG inicial	24 (20)	43 (9)	54 (46)	32 (27)
ANOVA. Valor de p= 0,984				
No Uveítis		-18,51 (-46,32;9,31) 0,258*	-29,90 (-45,98; 13,82) 0,000*	
Uveítis no severa			11,40 (-18,80; 41,58) 0,644*	

Datos mostrados como media (DE) o bien Media de las diferencias entre grupos (IC al 95%)

* Contraste post-hoc de Scheffé

Anexo 12:**Tabla 20** - Evaluación clínica de las uveítis severas y no severas en relación con la PcR al diagnóstico de la artritis

Uveítis Severa				
	No Uveítis n=59	Uveítis no severa n= 5	Uveítis severa n= 22	Total n= 86
PcR	13,53 (17,84)	27,8 (22,09)	26,91 (41,29)	16,61 (23,96)
ANOVA. Valor de p= 0,984				
	No Uveítis	-14,24 (-44,75; 16,21)	-13,38 (-31,72; 4,72)	
		0,508*	0,189*	
	Uveítis no severa		0,89 (-32,82; 34,61)	
			0,998*	

Datos mostrados como media (DE) o bien Media de las diferencias entre grupos (IC al 95%)

* Contraste post-hoc de Scheffé

Anexo 13:**Tabla 21** - Estudio multivariante de los factores determinantes de la presencia o ausencia de Uveítis.

Modelos	Factor	Odds Ratio	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Global	Sexo(niña)	2,78	(0,38; 20,0)	0,317
	VSG	1,05	(1,01; 1,09)	0,019
	PcR	1,01	(0,98; 1,05)	0,432
	ANA(Positivo)	0,74	(0,06; 9,5)	0,819
	Edad (años)	0,59	(0,37; 0,93)	0,023
	Forma AIJ (Extendida)	0,08	(0; 13,73)	0,338
	P_IL-1B (Medio-alto)	0,87	(0,19; 4,05)	0,855
	P_IL-6 (Medio-alto)	4,97	(0,55; 44,59)	0,152
	P_TNF (Medio-alto)	2,88	(0,29; 28,51)	0,366
	P_IL-1Ra (Bajo)	0,13	(0,01; 2,01)	0,146
	P_IL-10 (Bajo)	0,69	(0,15; 3,26)	0,638
	Polimorfismos	P_IL-1B (Medio-alto)	0,74	(0,29; 1,9)
P_IL-6 (Medio-alto)		1,76	(0,43; 7,16)	0,428
P_TNF (Medio-alto)		0,86	(0,26; 2,88)	0,813
P_IL-1Ra (Bajo)		0,58	(0,14; 2,35)	0,448
P_IL-10 (Bajo)		0,71	(0,27; 1,89)	0,492
Modelo final	VSG	1,04	(1,01; 1,06)	0,005
	Edad (años)	0,69	(0,49; 0,98)	0,04
Resultado crudo	VSG	1,04	(1,02; 1,06)	0,0003
Resultado crudo	Edad (años)	0,71	(0,54; 0,94)	0,015

VSG, PcR y edad al inicio de la artritis al debut de la AIJ

Anexo 14:**Tabla 22** - Estudio multivariante de los factores determinantes de la presencia de Uveítis severa versus presencia de uveítis no severa o ausencia de uveítis

Modelos	Factor	Odds Ratio	Intervalo de confianza al 95%	p-valor
Global	Sexo(niña)	1,07	(0,16; 7,14)	0,938
	VSG	1,04	(1,002; 1,08)	0,037
	PcR	1,01	(0,97; 1,04)	0,685
	ANA(Positivo)	0,41	(0,03; 5,64)	0,505
	Edad (años)	0,63	(0,39; 1,02)	0,06
	Forma AIJ (Extendida)	0,34	(0,01; 18,34)	0,593
	P_IL-1B (Medio-alto)	1,05	(0,2; 5,6)	0,951
	P_IL-6 (Medio-alto)	6,41	(0,47; 87,49)	0,163
	P_TNF (Medio-alto)	0,998	(0,11; 8,9)	0,998
	P_IL-1Ra (Bajo)	0,33	(0,03; 4,27)	0,399
	P_IL-10 (Bajo)	0,84	(0,17; 4,3)	0,838
Polimorfismos	P_IL-1B (Medio-alto)	0,88	(0,32; 2,4)	0,802
	P_IL-6 (Medio-alto)	2,32	(0,46; 11,75)	0,309
	P_TNF (Medio-alto)	0,58	(0,17; 1,98)	0,386
	P_IL-1Ra (Bajo)	0,89	(0,21; 3,66)	0,868
	P_IL-10 (Bajo)	0,87	(0,31; 2,45)	0,792
Modelo final	VSG	1,03	(1,01; 1,06)	0,01
	Edad (años)	0,72	(0,48; 1,06)	0,092
Resultado crudo	VSG	1,04	(1,02; 1,06)	0,0005
Resultado crudo	Edad (años)	0,71	(0,53; 0,97)	0,029

VSG, PcR y edad al inicio de la artritis al debut de la AIJ

Anexo 15:

Tabla 23. Riesgo de padecer uveítis en función de la VSG y la edad de inicio de la artritis

Factor	Odds Ratio (IC al 95%)
VSG > 22 mm/h	5,28 (1,67, 16,73), valor de p=0,0047
Edad inicio artritis <3a	3,81 (1,09, 13,29), valor de p=0,0356

Anexo 16:**Tabla 24 - Modelo de regresión logística: Análisis de la relación entre edad inicio artritis-uveítis-VSG**

				Predicción de probabilidad	Uveítis	
					No	Sí
VSG inicial (mm/h)	<22	Edad inicio artritis	>= 3a	0,06	19 (51,35%)	2 (40%)
			< 3a	0,18	18 (48,65%)	3 (60%)
			Total	0,12 (Min= 0,06 , max= 0,18)	37 (100%)	5 (100%)
	>=22	Edad inicio artritis	>= 3a	0,24	10 (45,45%)	2 (11,11%)
			< 3a	0,54	12 (54,55%)	16 (88,89%)
			Total	0,45 (Min= 0,24 , max= 0,54)	22 (100%)	18 (100%)
Total	Edad inicio artritis	>= 3a	0,12 (Min= 0,06 , max= 0,24)	29 (49,15%)	4 (17,39%)	
		< 3a	0,39 (Min= 0,18 , max= 0,54)	30 (50,85%)	19 (82,61%)	
VSG inicial (mm/h)	<22			37 (62,71%)	5 (21,74%)	
	>=22			22 (37,29%)	18 (78,26%)	
Edad inicio artritis < 3a	>= 3 ^a			29 (49,15%)	6 (22,22%)	
	< 3a			30 (50,85%)	21 (77,78%)	
Total				0,28 (Min= 0,06 , max= 0,54)	59 (100%)	27 (100%)

10 BIBLIOGRAFÍA

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Smiley WK. The eye changes in Still's disease. *Proc Roy Soc Med* 1957;51:597-600
2. Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988;2:225-228
3. Nguyen QD, Foster CS. Saving the vision of children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *JAMA* 1998;280:1133-1134
4. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4
5. Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of pediatric rheumatology*. Philadelphia W.B. Saunders, 2001
6. Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;305:127-60.
7. Thompson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1183-9
8. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31:390-392
9. Ciaran MD, Robert AC, Ronald ML, Laura ES, Suzanne LB. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis. Time for a change? *Arth & Rheumat* 2005;52: (2) 382-5
10. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:575-591
11. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year children in urban Australia. *Pediatrics* 1996;98:84-90
12. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369: 767-778
13. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology* 2001;108:2071-2075
14. Martínez Mengual L, Fernández Menéndez JM, Solís Sánchez G, Fernández Díaz M, Fernández González N, Málaga Guerrero S. Epidemiological study of juvenile idiopathic arthritis in the last sixteen years in Asturias (Spain). *An Pediatr (Barc)* 2007; 66:24-30
15. Minden K, Niewerth M. Z. Juvenile idiopathic arthritis--clinical subgroups and classification] *Rheumatol*. 2008 Mar;67(2):100, 102-6, 108-10.
16. Jabs DA, Nussenblatt RN, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data: results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-516
17. Ohm J. Bandföermige Hornhauttrübung bei einem neunjährigen Mädchen und ihre Behandlung mit subkonjunktivalen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1910;48:243-246
18. Blegvad O. Iridocyclitis and disease of the joints in children. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1941;19:219-236

19. Kanski JJ. Anterior uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1794-1797
20. Cassidy JT, Sullivan DB, Petty RE. Clinical pattern of chronic iridocyclitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20:224-226
21. Kotaniemi K, Savolainen A, Karma A, Aho K. Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis. *Surv Ophthalmol* 2003; 48:489-502
22. Rosenberg AM. Uveitis associated with childhood rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:542-547
23. Zierhut M, Michels H, Stubiger N et al. Uveitis in children. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45 :135-136
24. Rosenberg AM. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: envisioning. *J Rheumatol* 2002;28:2253-2259
25. Rosenberg AM, Oen KG. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. *Arthritis Rheum* 1986;29:797-800
26. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nationwide study in Germany: suggested modification of the current guide lines. *Rheumatology* 2007;46:1015-1019
27. Grassi A, Corona F, Casellato A et al. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in relation to articular disease. *J Rheumatol* 2007; 34:1139-1145
28. Edlsten C, Lee V, Bentley CR et al. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol* 2002;86:51-56
29. Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1987;94:1242-1247
30. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:2031-2034
31. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis. *Ophthalmology* 1997;104:236-244
32. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002;41:1428-1435
33. Cabral DA, Petty RE, Malleson PN et al. Visual prognosis in children with chronic anterior uveitis and arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:2370-2375
34. Ozdal PC, Vianna RN, Deschenes J. Visual outcomes of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in adults. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13:33-38
35. Sijssens KM, Rothova A, Van de Vijver A et al. Risk factors for the development of cataract requiring surgery in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2007;144:574-579

36. Foster CS, Barrett F. Cataract development and cataract surgery in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. *Ophthalmology* 1993;100:809-817
37. Kotaniemi K, Penttilä. Intraocular lens implantation in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmic Res* 2006;38:318.-323
38. Glaucoma in childhood uveitis] Heinz C, Schlote T, Dietlein T, Pillunat L. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2007 Jun;224(6):511-5
39. Sijssens KM, Rothova A, Berendschot TTJM, de Boer JH. Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis. *Ophthalmology* 2006;113:853-859
40. Foster CS, Havrlikova K, Baltazis S. Secondary glaucoma in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:576-579
41. Kok H, Barton K. Uveitic glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:375-387
42. Rosenberg AM. Uveitis associated with childhood rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:542-547
43. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A paediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol* 2003;135:879-884
44. Ducos de Lahite et al. Maculopathy in uveitis juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2008 Jan;92(1):64-9
45. Hee MR, Puliafito CA, Wong C et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019-1029
46. Ellen N Yu et al. Surgery for hypotony in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15:11-17
47. American Academy of Paediatrics Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology. Guidelines of ophthalmologic examinations in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics* 1993;92:295-296
48. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis.; Section on Rheumatology; Section on Ophthalmology. *Pediatrics.* 2006 May; 117(5):1843-5
49. Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Smith JA. Management of chronic pediatric uveitis. *Curr Opinion Ophthalmol* 2005;16:281-288
50. Ferrante P et al. Clinical to compare efficacy and side effects of injection of posterior sub-tenon triamcinolone versus orbital floor methylprednisolone in the management of posterior uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32(6):563-8
51. Falcini F, Taccetti G, Trapani S, Tafi L, Volpi M Growth retardation in juvenile chronic arthritis patients treated with steroids. *Clin Exp Rheumatol.* 1991 Jan-Feb;9 Suppl 6:37-40. Review.
52. Yu EN, Meniconi ME, Tufail F, Baltatzis S, Foster CS. Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic arthritis-associated chronic iridocyclitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13:353-360
53. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders. *Am J Ophthalmol* 2000;130:492-513

54. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic non-infectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology* 2001;108:1134-1139
55. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 1998;82:737-742
56. Smolen Js et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with metotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis* 2008, 7 Epub
57. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1008-1111
58. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM et al. A randomized placebo-controlled, double mask clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:18-23
59. Foeldvari I, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J et al. Tumor necrosis factor α blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *Journal of Rheumatol* 2007;34:1146-1149
60. Khan P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favourable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006;113:860-864
61. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S et al. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology* 2006;113:860-864
62. Ardoin ST, Kredich D, Rabinovich E et al. Infliximab to treat chronic non-infectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007;144:844-849
63. Sharma S, Ramanan A, Riley P, Dick AD. Use of infliximab in juvenile onset rheumatological disease-associated refractory uveitis: efficacy in joint and ocular disease. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 840-841
64. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006;113:2317-2323
65. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:548-550
66. Ilowite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Sep;20(5):613-8. Review
67. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. P. Tynjälä et al. *Rheumatol* 2008;47:339-344
68. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman JA. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006;149:572-575
69. Biester S, Deuter C, Michels H et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91:319-324
70. Kim EY, Moudgil KD. Regulation of autoimmune inflammation by pro-inflammatory cytokines. *Immunol Lett* 2008, 30; 120 (1-2):1-5.

71. Abuzakouk M et al. Tumor necrosis factor blocking agents: a new therapeutic modality for inflammatory disorders. *Br J Biomed Sci.* 2002;59(3):173-9
72. Pitarque M, von Richter O, Oke B, Berkkan H, Oscarson M, Ingelman-Sundberg M. Identification of a single nucleotide polymorphism in the TATA box of the CYP2A6 gene: impairment of its promoter activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Jun 8;284(2):455-60
73. Bidwell J, Keen J, Gallagher G et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on line databases. *Genes Immun* 1999;1:3-19
74. Bidwell J, Keen J, Gallagher G et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on line databases, supplement 1. *Genes Immun* 2001;2:61-70
75. Sijssens KM, Rijkers GT, Rothova A et al. Cytokines, chemokines and soluble adhesion molecules in aqueous humour of children with uveitis. *Exp Eye Research* 2007;85(4):443-9. Epub 2007.
76. Cimaz R, Cazalis MA, Reynaud C, Gerloni V, Zulian F, Biggioggero M, Martini G, Pontikaki I, Fantini F, Mouglin B, Miossec P. IL1 and TNF gene polymorphisms in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):900-4. Epub 2007 Feb 26
77. Rooney M, Varsani H, Martin K, Lombard PR, Dayer J-M, Woo P. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology* 2000;39:432-438
78. Aggarwal B, Vilcek J. (Eds.) 1991. Tumour necrosis factors: structure, function and mechanism. Marcel Dekker Publishers, New York.
79. Tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a metaanalysis. Lee YH, Ji JD, Song GG. *J Rheumatol.* 2007 Jan;34(1):43-9. Epub 2006 Nov 15.
80. Meta-analysis of TNF-alpha promoter -308 A/G polymorphism and SLE susceptibility. Lee YH, Harley JB, Nath SK. *Eur J Hum Genet.* 2006 Mar;14(3):364-71.
81. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behçet's disease. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, Marr JE, Kanawati CA, Stanford MR. *Tissue Antigens.* 1999 Sep;54(3):264-72.
82. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3195-3199
83. Verweij CL. Tumour necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999 Nov;58 Suppl 1:120-6. Review
84. Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 1997;15:797-819.
85. Yokota S. Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:581-6.
86. Souza LS, Machado SH, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM. Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2008 Nov;35(11):2265-71. Epub 2008 Oct 1.

87. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* 1995;38:211-20.
88. Ou LS, See LC, Wu CJ, Kao CC, Lin YL, Huang JL. Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2002;21:52-6.
89. Yokota S. Interleukin-6 as a pathogenic factor of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2008;31(2):99-103
90. Yokota S. Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumat* 2003;15(5):581-6
91. Fishman D, Faulds G, Jeffery R et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels. *J Clin Invest* 1998;102:1369-1376
92. Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J et al. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjogrens syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:656-661
93. Masood , Negi A, Vernon SA, Comeglio P , Child AH. The -174G/C interleukin-6 promoter polymorphism influences the development of macular oedema following uncomplicated phacoemulsification surgery. *Eye*. 2007;21(11):1412-5
94. Moore KW, De Waal R, Coffman RL et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765
95. Turner DM, Williams DM, Sankaran D et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997;24:1-8
96. Atan D, Turner SJ, Kilmartin DJ et al. Cytokine polymorphisms in sympathetic ophthalmia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4245-4250
97. Ates O, Hatemi G, hamuryudan V, Topal-Sarikaya A. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene promoter polymorphisms in Turkish rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2008;27(10):1242-8
98. Rosado S et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with systemic lupus erythematosus from the Canary Islands. *Int J Immunogenet* 2008;35(3):235-42
99. Arend WP. The balance between IL-1 and IL1-Ra in disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2002;13:323-340
100. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:151-160.
101. North J, Situnayake, RD, Ticky M, et al. Interleukin 1 beta, hand and foot bone mineral content and the development of joint erosions in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53: 543-546
102. Rosenbaum JT, Boney RS. Use a soluble interleukin-1 receptor to inhibit ocular inflammation. *Curr Eye Res* 1991;10:1137-1139
103. Zienolddiny S, Ryberg D, Maggini V et al. Polymorphism of the interleukin-1 β gene are associated with increased risk of non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2004;109:353-356

104. Rafiq S, Stevens K, Hurst AJ et al. Common genetic variation in the gene encoding interleukin-1 receptor antagonist (IL1-RA) is associated with altered circulating IL1RA levels. *Genes and Immunity* 2007;8:344-351
105. Foster CS. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:395-398
106. Kotaneimi K, Kiapiainen-Seppänen O.A. Population-based study on uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:234-235
107. Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 1990;34:253-267
108. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:281-290
109. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S et al. Patients with anti-nuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogenous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:826-832
110. Oren B, Sehgal A, Simon JW et al. The prevalence of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *JAAPOS* 2001;5:2-4
111. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nationwide study in Germany: suggested modification of the current guide lines. *Rheumatology* 2007;46:1015-1019
112. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002;41:1428-1435
113. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004;111:2299-2306
114. Paroli MP, Speranza S, Marino M et al. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:616-621
115. Thorne JE, Woreta F, Kedhar S et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007;143:840-846
116. Heiligenhaus A, Niewerth M, Mingels A et al. Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222:993-1001
117. Chia A, Franco A, LeeV, Graham EM, Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol* 2003;135:757:762
118. Kump LI, Cervantes Castañeda RA et al. Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 2006;113:1874-1877
119. De Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 2003;87:879-884
120. Foster CS, Gallagher M, Quinones K, Cervantes-Castañeda RA, Yilmaz T. Biologic response modifier therapy for refractory childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1341-1344

121. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:362-365
122. Edelstein C. Reconsidering treatment options in childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91:133-134
123. Sakaguchi M, Sugita S, Sagawa K et al. Cytokine production by T cells infiltrating in the eye of uveitis patients. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:262-268
124. Sim KT, Venning HE, Barrett, Gregson, Amoaku W. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA-associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14:353-357
125. Lopez-Diaz MJ, Llorca J, Gonzalez-Juanatey C, Peña-Sagredo JL, Martin J, Gonzalez-Gay MA The erythrocyte sedimentation rate is associated with the development of visual complications in biopsy-proven giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Oct;38(2):116-23. Epub 2008 Jan 25

