

DERLEME REVIEW**Juvenil İdyopatik Artrit İlişkili Üveit: Tanı, Klinik Özellikler ve Tedavi****Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis: Diagnosis, Clinical Features and Treatment**

*Sibel KADAYIFÇILAR / ORCID No: 0000-0002-5238-9535

* Prof. Dr. Hacettepe ÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi/Received: 04.08.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sibel KADAYIFÇILAR, Hacettepe Erişkin Hastanesi Göz Hastalıkları Sıhhiye / Ankara

Tel./Phone: +90 312 305 3133, E-posta/E-mail: sibelkadayifcilar@yahoo.com

ÖZ

Juvenil idyopatik artrit (JİA) olgularında %3,3-38 oranında ortaya çıkan üveit en sık ekstraartiküler bulgudur. Nongranü-lomatöz kronik sinsi başlangıçlı ön üveit tablosu belirti vermediği için tanı anında komplikasyonlar sıklıkla görülür. Bu nedenle JİA olgularında üveit açısından belirli aralıklarla tarama gereklidir. Erken tanı konduğunda ilk yaklaşım topikal kortikosteroid tedavisi olup, remisyon sağlanamazsa ya da başlangıçta komplikasyon varsa immunsupresif tedavi gereklidir. Bu amaçla ilk tercih metotratsat olup ikinci basamak olarak adalimumab ya da infliksimab gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Katarakt ve glaukom gibi komplikasyonlar için cerrahi tedavi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: İmmunsupresif tedavi, juvenil idyopatik artrit, üveit.

ABSTRACT

In Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), uveitis is the most common extra articular finding, seen in 3.3-38% of the cases. As the non-granulomatous chronic anterior uveitis has an insidious onset, complications are frequently encountered at the time of diagnosis. Therefore screening for uveitis is essential in JIA cases at specified intervals. After diagnosis first approach for management is topical corticosteroid therapy, but if the inflammation cannot be controlled or if there are already complications at the time of diagnosis, immunosuppressive treatment is mandatory. First choice for this kind of treatment is methotrexate, and biologic agents like adalimumab or infliximab are the second step. Surgery is necessary for the complications cataract and glaucoma.

Keywords: immunosuppressive treatment, juvenile idiopathic arthritis, uveitis.

GİRİŞ

Juvenil idyopatik artrit (JİA) 2-20 /100000 insidans ve 16-140/100000 prevalans ile çocukluk çağıının en sık görülen romatizmal hastalığı olup üveit en sık ekstraartiküler bulgusudur.^[1] JİA denilebilmesi için hastalığın 16 yaşından önce başlaması, nedeninin bilinmemesi, artritin en az 6 hafta sürmesi gereklidir. Artrit, eklemde şişlik, ısı artışı, hareket kısıtlılığı ya da kızarıklık olarak tanımlanır, bu tabloya ağrı da eşlik edebilir. Tanı klinik olarak konur, hastalığa özgün bir laboratuvar kriteri yoktur.^[2]

JİA'nın ILAR (International League of Associations of Rheumatology) sınıflamasına göre başlıca 7 alt grubu bulunmaktadır.^[2]

1. Sistemik artrit (%5-10): Ateş ve eritematöz döküntü de eşlik eder.
2. Romatoid faktör negatif poliartrit (%20-30): Hastalığın ilk 6 ayında 5 ya da daha fazla eklemde tutulum görülür
3. Romatoid faktör pozitif poliartrit (%5-10): Hastalığın ilk 6 ayında 5 ya da daha fazla eklemde tutulum görülür
4. Oligoartrit (%40-50): Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklemde tutulum görülür

5. Uzamış oligoartrit: Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklemde tutulum görülür, ilk 6 aydan sonra 5 ya da daha fazla eklemde tutulum görülür
6. Entesit ile ilişkili artrit (%10): Artrit ya da entesitle beraber sakroilyak eklem duyarlılığı ve inflamatuvar bel ağrısı görülür.
7. Juvenil psöriatik artrit (%5-10)
8. Diğer (%5-10): Herhangi bir sınıfa sokulamayan olgular.

Romatologlar tarafından yapılan bu sınıflandırmanın üveit, antinükleer antikor ve HLA-B27 pozitifliğinin kriterler arasında olmaması nedeniyle oftalmologlar tarafından daha az kullanıldığı düşünülmektedir.^[3]

JİA ilişkili üveit çeşitli pediatrik üveit serilerinde % 15-80 oranlarında bildirilmektedir.^[3-6] Ülkemizdeki serilerde ise bu oran %3,3-13,2 arasında değişmektedir.^[7,8] Bilinen JİA olgularında üveit ise %3,3-38 oranında rapor edilmektedir.^[9] Alt gruplara göre bakıldığında en sık oligoartrit grubunda üveit saptanmaktadır. JİA hastalarında üveit başlama yaşı, ilki erken çocuklukta ikincisi ise 13-14 yaş civarında olmak üzere, iki farklı zirve yapmaktadır.^[10] Üveit %75 oranında artrit sonrası ilk yılda, %90 oranında ilk 4 yılda ortaya çıkmaktadır. Artritten önce üveit ise nadir olup

%3-7 oranında bildirilmiştir.^[1] JİA olgularında üveit gelişimi için risk faktörleri arasında oligoartiküler tutulum, JİA'nın 4 yaştan önce başlaması, cinsiyetin kız olması, antinükleer antikor varlığı, anti-histon antikorları ve HLA doku grubu (HLA-DR5, HLA-DRB1*13) bulunmaktadır.^[11]

JİA ilişkili üveit non granülomatöz ön üveit tarzında olup sinsi başlangıçlı ve kronik seyirlidir. Genellikle bilateral olan tutulum iki gözde eş zamanlı ya da bir kaç ay ara ile ortaya çıkabilir. Gözde kızarıklık yapmadığı için komplikasyonlar gelişmeden çocuklarda fark edilmesi zor olabilir. Bu nedenle JİA tanısı konar konmaz üveit açısından değerlendirme yapılması gereklidir. Üveit saptanmayan olgular JİA alt grubu, antinükleer antikor durumu, JİA başlangıç yaşı ve JİA süresi göz önüne alınarak belirli aralarla üveit açısından taranmalıdır. Antinükleer antikor pozitif, JİA başlangıç yaşı 6'dan önce, JİA süresi 4 yıldan az tüm oligoartritli, romatoid faktör negatif poliartritli, psöriatik artritli ve tanımlanamayan artritli çocukların 3 ayda bir taranması önerilmektedir.^[1]

JİA üveitinde ön kamarada 1-3 pozitif hücre ve korneada alt kadranda nongranülomatöz keratik presipiteler ve endotelde ufak inflamatuvar birikintiler görülebilir. Ağır ön kamara inflamasyonunda ön vitreusta da hücre görülebilir. Ön kamarada flare kronik inflamasyon bulgusu olup komplikasyonlarla ilişkilidir.^[11,12] JİA'da sıklıkla ön üveit görülür ancak bir seride intermedier üveit (%9), arka üveit (%1) ve panüveit (%7) şeklinde tutulum da bildirilmiştir.^[13] Entesit ilişkili HLA-B 27 pozitif olgularda akut semptomatik inflamasyon görülebilmektedir.^[3,13] Kronik inflamasyona ikincil olarak bant keratopati, arka yapışıklık (sineşi), glokom, katarakt, hipotoni, epiretinal membran, makula ödemi ve optik disk ödemi gibi komplikasyonlar gelişebilir.^[3,13] Arka segment komplikasyonlarının saptanmasında optik koherens tomografi önemlidir.^[14] JİA ilişkili ön üveitin idyopatik ön üveitten ayrımında ANA pozitifliği, komplikasyonların varlığı, sürenin 3 aydan fazla olması, görme keskinliğinin 0,5'ten az olması, üveit başlangıcının 3 yaş ve öncesinde olması gibi kriterler yardımcıdır.^[15]

Ağır seyir ve kötü prognoz için başlangıçtaki risk faktörleri hastalığın küçük yaşta başlaması, erkek cinsiyet, artritli üveit arasındaki sürenin kısalığı, ANA pozitifliği ve en önemlisi başvuru anındaki üveitin ciddiyetidir.^[11] Başvuru anında arka yapışıklık saptanan olgularda %81 oranında katarakt, %77 oranında bant keratopati ve %48 oranında glokom gelişmiş ve bu olguların %58'inde görme keskinliği 0,1'in altında kalmıştır.^[16] Kötü prognoz açısından hastalık başladıktan sonra seyir sırasındaki risk faktörleri ise arka yapışıklık, persistan flare, hipotoni, glokom gibi önceki komplikasyonlar, persistan aktivite, uzun süreli remisyona sağlanamaması ya da tedavi eksikliği olarak özetlenebilir.^[11] JİA ve JİA ilişkili üveit için immunsupresyon tedavisinin uygulanmadığı 30-40 yıl öncesinde görsel prognoz çok daha kötü olduğu literatürde görülmektedir. 1990'lardan itibaren metotreksat tedavisinin JİA yönetimine girmesi ile üveit sıklığı ve ağırlığı belirgin şekilde azalmaya başlamıştır.^[11]

JİA'da üveit ve bazı komplikasyonları medikal olarak tedavi edilir ancak katarakt ve glokom için cerrahi gereklidir ve başarı için cerrahi öncesi ve sonrası inflamasyonun sıkı kontrolü önem arz etmektedir.

JİA ilişkili üveit tedavisinde basamaklı yaklaşım tercih edilmektedir. Komplikasyonu olmayan ön üveit olgularında topikal kortikosteroid ve midriatik ajan tedavisi ilk basamak tedavidir. Gerektiğinde buna 3 aydan az olmak şartı ile kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi eklenebilir.^[17] Topikal kortikosteroidler azaltıldığında üveit sık tekrarlıyorsa, sistemik kortikosteroid tedavisine rağmen remisyona sağlanamıyorsa immünomodulator

tedaviye ikinci basamak olarak geçilir. Başlangıçta komplikasyon varsa sistemik kortikosteroid tedavisiyle beraber immünomodulator tedavi verilmelidir. JİA ve JİA ilişkili üveitlerde en sık tercih edilen ajan metotreksattır. Metotreksat ile JİA ilişkili üveitte %60-82 oranında remisyona sağlanabilmektedir.^[5] Metotreksat tedavisine erken başlanıp tedavinin 3 yıldan uzun süre verildiği ve tedavi kesilmeden önce 2 yıldan uzun inaktivite dönemi elde edildiği olgularda tedavi sonrası nüks oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^[18] Metotreksat tedavisine 10-15 mg/m² olacak şekilde haftada bir kez oral olarak başlanır ve 6-8 haftada bir etkinlik durumuna göre 30 mg/m²/hafta ya kadar doz arttırılabilir.^[5] Ancak metotreksatın optimum kullanımına rağmen JİA olgularının %15-40'ında refrakter üveit nedeniyle alternatif ya da ek tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla azatioprin, siklosporin, mikofenolat mofetil ve son yıllarda tümör nekroz faktörü (TNF) alfa inhibitörleri kullanılmaktadır.^[18]

American Uveitis Society uzman paneli JİA ilişkili üveitlerde metotreksat sonrasında ikinci basamak olarak TNF alfa blokörleri olan infliksimab ve adalimumab kullanımını önermektedir.^[19] Adalimumab + metotreksatın plasebo+ metotreksat ile karşılaştırıldığı çok merkezli randomize kontrollü Faz III SYCAMORE çalışmasında adalimumab ile belirgin inflamasyon kontrolü sağlanmış olup bu çalışma sonrasında adalimumab JİA üveiti için ruhsat almıştır.^[20] Ülkemizde JİA üveiti endikasyonunda geri ödemesi vardır. Adalimumaba vücut ağırlığı 30 kilo altında olan hastalarda 40 mg ile başlanmakta, 1. haftada ve daha sonra 2 haftada bir 20 mg subkutan olarak devam edilmektedir. Vücut ağırlığı 30 kilo ve üzerinde olan çocuklarda ise 80 mg başlangıç, 1. ve 3. haftalarda ve daha sonra iki haftada bir 40 mg verilmesi önerilmektedir. İnfliksime ise intravenöz olarak uygulanmaktadır. Refrakter JİA olgularında infliksimab ile erken dönemde başarılı sonuçlar görülmüş, ancak uzun dönemde direnç geliştiği de bildirilmiştir.^[5]

Sonuç olarak görsel prognoz açısından erken tanı ve yeterli tedavi JİA ilişkili üveitlerde çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review for disease of the year: Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: The probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(3):180-91.
2. Makay BB, Sözeri B, Özen S, Kasapçopur Ö. Juvenil idyopatik artrit klinik bulgular ve sınıflama. Juvenil idyopatik artrit tedavi uzlaşma rehberi. Çocuk Romatoloji Derneği Yayın No :1, Deomed 2013, s: 3-15.
3. Tuğal-Tutkun İ, Quartier P, Bodaghi B. Disease of the Year: Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis-Classification and diagnostic approach. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22(1): 56-63
4. Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):27.
5. Oray M, Tuğal-Tutkun İ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Turk J Ophthalmol* 2016;46(2):77-82.
6. Foster CS. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14(6):395-8.
7. Soylu M, Ozdemir G, Anli A. Pediatric uveitis in southern Turkey. *Ocul Immunol Inflamm* 1997;5(3):197-202.
8. Kadayifçılar S, Eldem B, Tümer B. Uveitis in childhood. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40(6):335-40.
9. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, Rouster-Stevens K, Kennedy C, Ponder L, et al. Race and other risk markers in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2013;40(12):2088-96.

10. Hoeve M, Kalinina Ayuso V, Schalijs-Delfos NE, Ros LI, Rothova A, de Boer JH. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(6):852-856
11. Vitale AT, Graham E, de Boer JH. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: Clinical features and complications, risk factors for severe course, and visual outcome. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(6):478-85.
12. Tappeiner C, Heinz C, Roesel M, Heiligenhaus A. Elevated laser flare values correlate with complicated course of anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(6):521-7.
13. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K; German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):1015-9.
14. Paroli MP, Spinucci G, Fabiani C, Pivetti-Pezzi P. Retinal complications of juvenile idiopathic arthritis-related uveitis: a microperimetry and optical coherence tomography study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(1):54-9.
15. Heinz C, Mingels A, Goebel C, Fuchsluger T, Heiligenhaus A. Chronic uveitis in children with and without juvenile idiopathic arthritis: differences in patient characteristics and clinical course. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1403-7.
16. Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology*. 1987;94(10):1242-8.
17. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2):217-22.
18. Abu Samra K, Maghsoudlou A, Roohipour R, Valses-Navarro L, Lee S, Foster S. Current treatment modalities of JIA-associated uveitis and its complications: Literature review. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(4):431-9.
19. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014;121(3):785-96.
20. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Campeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2017;376(17):1637-46.



Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. Uzmanlık eğitimini de aynı fakültede almıştır. 1995-1998 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında çalışmıştır. Eylül 1998'den beri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalışmaktadır. Kasım 2000'de Doçent, Nisan 2006'da Profesör unvanını almıştır. 1998'den beri Hacettepe Göz kliniğinde başlıca Retina ve Uvea alanlarında çalışmaktadır. Çok merkezli ulusal ve uluslararası pek çok çalışmada aktif olarak görev almaktadır.