

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LA UVEÍTIS ASOCIADA A LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

R Bou Torrent⁽¹⁾ y Grupo de la Reunión Nacional de uveítis asociada a AIJ

⁽¹⁾Coordinadora. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

Bou Torrent R y Grupo de la Reunión Nacional de uveítis asociada a AIJ. Protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil. *Protoc diagn ter pediátr.* 2014.1:57-70

INTRODUCCIÓN

La uveítis es una de las manifestaciones extraarticulares más importantes de la artritis idiopática juvenil (AIJ), apareciendo en un 10-30% de estos pacientes¹. La mayoría de uveítis en pacientes con AIJ son asintomáticas, bilaterales y recurrentes². Aparece generalmente en los cuatro primeros años del diagnóstico de AIJ, pero puede presentarse años después o incluso antes de la aparición de la artritis³.

El tratamiento de la uveítis crónica asociada a AIJ representa un reto para oftalmólogos y reumatólogos pediátricos, dada su agresividad y frecuencia de complicaciones; y es todavía una de las causas de ceguera en países desarrollados⁴.

El tratamiento inicial con gotas tópicas a menudo no es suficiente para el control de la inflamación ocular, requiriendo una segunda línea de tratamiento. En los últimos años se han publicado estudios de tratamiento de la uveí-

tis en pacientes con AIJ con diferentes inmunomoduladores y fármacos biológicos, siendo la mayoría de estudios retrospectivos o de pocos pacientes, por lo que es difícil establecer conclusiones basadas en la evidencia y ello lleva a realizar diferentes tratamientos según el oftalmólogo o reumatólogo pediátrico responsable de cada paciente.

Es por esta razón que elaboramos una propuesta de tratamiento, y de acuerdo con las modificaciones sugeridas en la I Reunión Nacional de Uveítis asociada a AIJ (Barcelona, 25 de abril de 2008) y en el 3.º Foro de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (Zaragoza, 21-22 de noviembre de 2008), se redactó un *Protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a AIJ*. Posteriormente, en la II Reunión Nacional de Uveítis asociada a AIJ (Barcelona, 1 de abril de 2011) y en la III Reunión Nacional de Uveítis asociada a AIJ (Barcelona, 18 de abril de 2013), se propusieron nuevas actualizaciones que, junto con alguna modificación adaptada de la revisión de la bibliografía más reciente, resumimos en este

nuevo *Protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a AIJ*.

Las principales modificaciones respecto al Protocolo anterior se han realizado a nivel de tratamiento: reducción del tiempo de respuesta del tratamiento tópico, alargar el tiempo de tratamiento con MTX y adaptarlo en función de los factores de mal pronóstico visual, adalimumab como primer anti-TNF de elección, adecuar el tratamiento en función de los niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco si se dispone de la determinación y opciones de tratamiento de rescate con abatacept o tocilizumab. Así mismo, se ha actualizado el manejo de las complicaciones oculares y se han modificado algunos parámetros de valoración de la uveítis y sus complicaciones, adecuándolo al grupo de trabajo internacional “JIA-Uveitis-Outcome Measures Working Group”⁵ y al “Registro Nacional de Uveítis Asociada a AIJ”.

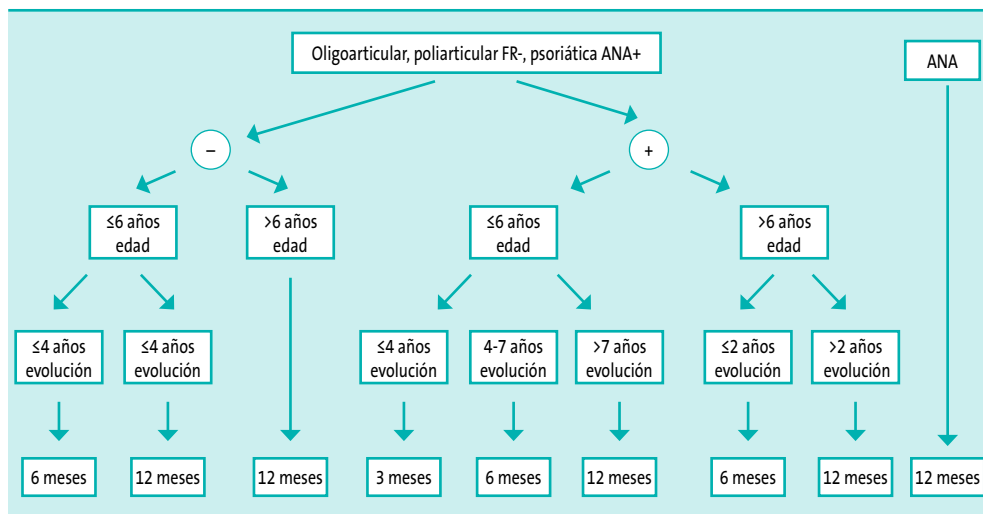
PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

Todo paciente diagnosticado de AIJ debería realizar visitas periódicas en un centro con oftalmólogos especializados en el manejo de la uveítis asociada a AIJ. Es deber tanto de oftalmólogos como de reumatólogos informar a los padres de la importancia de dichas visitas de seguimiento y asegurar un buen cumplimiento.

La primera visita por Oftalmología para el **screening de uveítis** debería realizarse durante el primer mes de diagnóstico de una nueva AIJ. Las visitas de seguimiento se harán en función del grado de riesgo de uveítis^{3,6} (Figura 1):

- **Riesgo elevado** (visita cada tres meses):
 - AIJ oligoarticular, poliarticular FR- o psoriática ANA+ en paciente de edad ≤6 años y ≤4 años de evolución.

Figura 1.



- **Riesgo moderado** (visita cada seis meses):
 - AIJ oligoarticular, poliarticular FR- o psoriática ANA+ en paciente de edad ≤6 años y 4-7 años de evolución.
 - AIJ oligoarticular, poliarticular FR- o psoriática ANA+ en paciente de edad >6 años y ≤2 años de evolución.
 - AIJ oligoarticular, poliarticular FR- o psoriática ANA+ en paciente de edad ≤6 años y ≤4 años de evolución.

Tabla 1.

Al diagnóstico de nueva uveítis	Controles oftalmológicos semanales
Si grado 3+ o 4+	Controles semanales hasta mejoría
Si grado 1+ o 2+ estable en 2 visitas sucesivas	Idealmente controles cada 2 semanas; si no es posible, no más de cada 6 semanas
Si grado ≤0,5+ estable en 2 visitas sucesivas	Idealmente controles cada 6 semanas; si no es posible, no más de cada 3 meses

- **Riesgo bajo** (visita cada 12 meses):
 - AIJ oligoarticular, poliarticular FR- o psoriática ANA+ en paciente de edad ≤6 años y >7 años de evolución.
 - AIJ oligoarticular, poliarticular FR- o psoriática ANA+ en paciente de edad >6 años y >2 años de evolución.
 - AIJ oligoarticular, poliarticular FR- o psoriática ANA+ en paciente de edad ≤6 años y >4 años de evolución.
 - AIJ oligoarticular, poliarticular FR- o psoriática ANA+ en paciente de edad >6 años.
 - AIJ de inicio sistémico, artritis relacionada con entesitis, poliarticular FR+.

- Cálculo de la mejor agudeza visual corregida.
 - Biomicroscopía polo anterior.
 - Presión intraocular (PIO).
 - Funduscopía.
 - En los centros que tengan la posibilidad de realizar tomografía de coherencia óptica (OCT), se recomienda realizarla al diagnóstico de la uveítis o si hay un nuevo brote, y posteriormente cada tres meses.

Se recomienda hacer constar el grado de cada parámetro:

En el momento de detectarse la uveítis se modificará la frecuencia de visitas en función del grado de actividad y la necesidad de control del tratamiento (Tabla 1).

En cada visita a Oftalmología, se realizará:

- Mejor agudeza visual corregida para cada ojo (describir el método utilizado y adecuado a la edad del paciente).
- Actividad de la uveítis:
 - Células en cámara anterior (según el grupo SUN-Sun Uveitis Nomenclature)⁷ (Tabla 2). Valorar si es posible realizar la medición antes y después de la dilatación.

Tabla 2. Células en cámara anterior

Grado	Células por campo (1 x 1 mm en lámpara de hendidura)
0	<1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

- Grado de flare (según el grupo SUN) (Tabla 3). Si se dispone, se puede utilizar también el Laser Flare como parámetro independiente.
- Complicaciones estructurales:
 - Presión intraocular (hipotonía, hipertensión +/- glaucoma).
 - Formación de sinequias (Tabla 4).
 - Presencia de cataratas (según clasificación LOCS II)⁸ (Tabla 5).
 - Presencia de queratopatía en banda (especificar si es central con pérdida de visión o periférica).
 - Edema macular: por funduscopia +/- OCT.

Tabla 3. Grado de flare

Grado	Presencia de proteínas
0	Nada
1+	Trazas
2+	Moderado (detalles iris y cristalino claros)
3+	Marcado (detalles iris y cristalino turbios)
4+	Intenso (mallas de fibrina)

Tabla 4. Formación de sinequias

Grado 0	Ausencia
Grado 1	≤90°
Grado 2	90-180°
Grado 3	180-360°

- Formación de membrana epiretiniana: por funduscopia +/- OCT.
- Turbidez vítrea⁹ (Tabla 6).

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la uveítis asociada a AIJ es conseguir “ninguna célula en cámara anterior”. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, y debería ser planificado y monitorizado por el oftalmólogo y reumatólogo pediátricos, por lo que es indispensable una buena comunicación entre ambos.

En el esquema siguiente, se ha establecido una pauta terapéutica escalonada por niveles de tratamiento:

- Primer nivel: tratamiento tópico.
- Segundo nivel: metotrexato.
- Tercer nivel: adalimumab.

Tabla 5. Presencia de cataratas

	Gradación
Opalescencia nuclear	No/Leve/Moderada/Grave
Opalescencia cortical	No/Leve/Moderada/Grave
Opalescencia subcapsular posterior	No/Leve/Moderada/Grave

Tabla 6. Turbidez vítrea⁹

Grado	
0	Nula
0.5+	Mínima (polo posterior visible. Si se enfoca vítreo, células +)
1+	Leve (detalles polo posterior ligeramente turbios)
2+	Moderada (detalles polo posterior muy turbios. Solo disco óptico y vasos de primer orden)
3+	Grave (detalles polo posterior escasamente visibles. Solo disco óptico, no vasos)
4+	Muy grave (solo fulgor. No detalles de fondo)

- Cuarto nivel: infliximab.
- Quinto nivel: tratamiento de rescate.

Se ha estratificado en función del grado de uveítis y de actividad según el grupo de trabajo SUN⁷ (Tabla 7, Figura 2).

Corticoides tópicos¹⁰

Acetato de prednisolona al 1% (Pred-forte®)

- Dosificación:
 - Grado 0.5+: una gota cada 12 horas.
 - Grado 1+: una gota cada ocho horas.

Tabla 7.

Término	Definición
Inactivo	Grado 0
Empeoramiento	Aumento en 2 grados del nivel de actividad o ascenso de grado 3+ a 4+
Mejoría	Descenso en 2 grados del nivel de actividad o descenso a grado 0
Remisión	Enfermedad inactiva ≥3 meses después de suspender el tratamiento

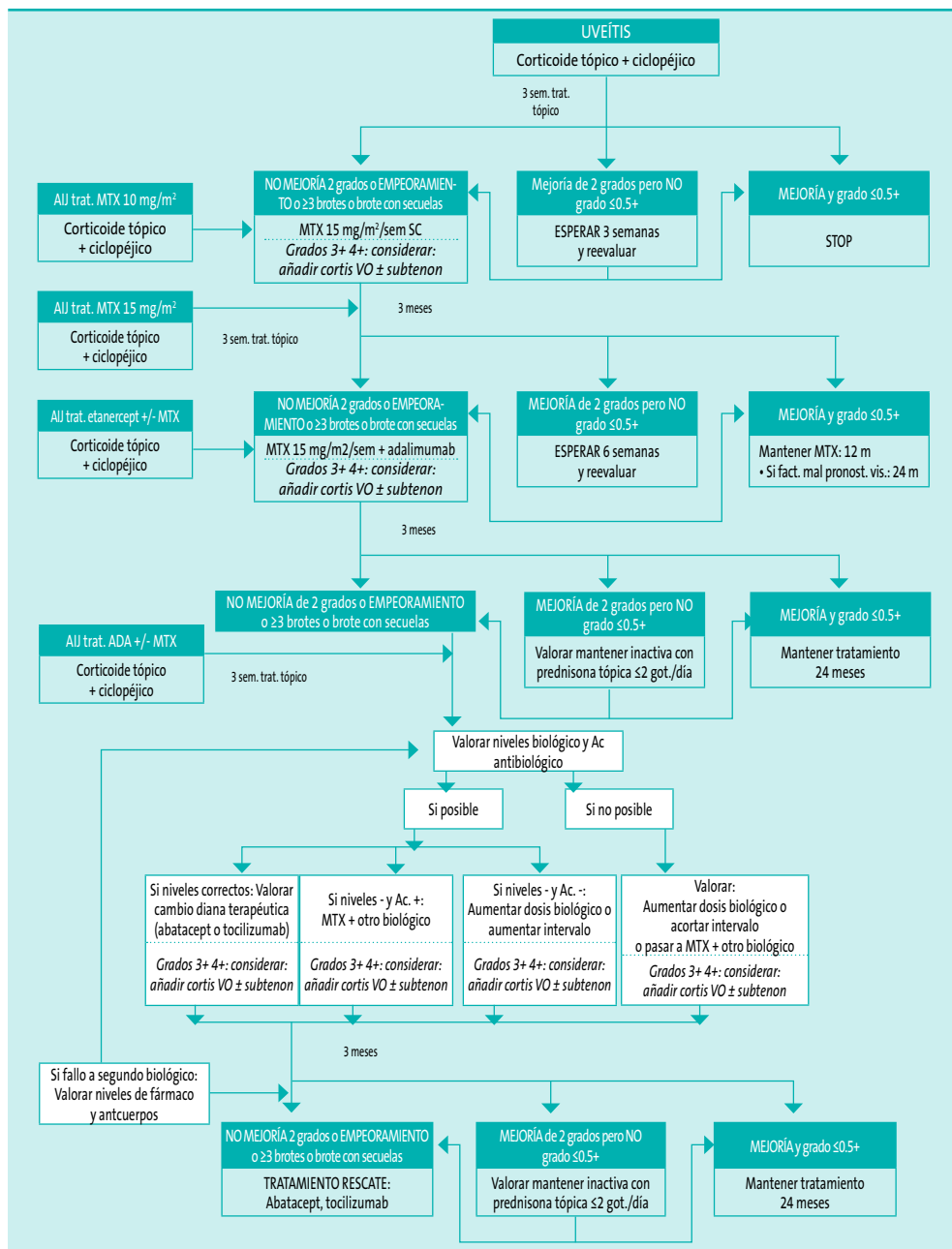
- Grado 2+: una gota cada seis horas.
- Grado 3+: una gota cada cuatro horas.
- Grado 4+: una gota cada dos horas + tomada de dexametasona por la noche.
- Tiempo de tratamiento: mientras tenga ≥0.5+ células en cámara anterior. Valorar mantener tratamiento con ≤2 gotas al día (no riesgo de cataratas)¹¹ para conseguir la uveítis inactiva, antes de cambiar tratamiento sistémico a segundo anti-TNF o tratamiento de rescate.
- Efectos secundarios: aumento de la presión intraocular, alteración del epitelio corneal, cataratas.
- Controles: controles periódicos de la presión intraocular; ajustando la frecuencia en función de la dosis.

Ciclopléjico¹²

Con el objetivo de relajar el músculo ciliar y evitar sinequias posteriores. Se administrará en uveítis sin sinequias o sinequias grado 1-2. En uveítis con sinequias grado 3 es inútil la cicloplejia.

- Dosificación:
 - Uveítis con actividad leve (grado 0.5+ a 2+): tropicamida, una gota cada ocho horas.
 - Uveítis con actividad grave (grado 3+ a 4+): ciclopentolato, una gota cada ocho horas.

Figura 2.



Ac.: anticuerpos; ADA: adalimumab; fact. mal pronost. vis.: factores de mal pronóstico visual (agudeza visual inicial disminuida, hipotonía, glaucoma, catarata, edema macular y/u opacidades vítreas densas); got.: gotas; INFLIX: infliximab; MTX: metotrexato; SC: subcutáneo; sem.: semana; trat.: tratamiento; VO: vía oral.

- Efectos secundarios: somnolencia, alteración de la acomodación (visión borrosa, fotofobia), ambliopía.

Metotrexato (MTX)^{13,14}

- Dosificación:
 - 15 mg/m² subcutáneo (máx. 25 mg/semana), un día a la semana.
- Tiempo de tratamiento:
 - Si el tratamiento es efectivo, mantenerlo durante 12 meses desde que la uveítis sea inactiva.
 - Si presenta factores de mal pronóstico visual (agudeza visual inicial disminuida, hipotonía, glaucoma, catarata, edema macular u opacidades vítreas densas)¹⁵: mantenerlo durante 24 meses.
- Efectos secundarios: náuseas, vómitos, malestar gastrointestinal y aumento de transaminasas.
- Controles:
 - Asociar suplemento de ácido fólico.
 - Analítica previa al tratamiento con función hepática, virus de la hepatitis.
 - Analítica con transaminasas al mes y posteriormente cada 2-3 meses. Si aumento de transaminasas >3 veces el límite alto de laboratorio, parar el tratamiento y recomprobar transaminasas: si se normalizan, se puede reiniciar el tratamiento.

Corticoides

En los grados 3+ y 4+ que no han mejorado con corticoide tópico, se administrarán corticoides sistémicos como puente hasta que el tratamiento sistémico (MTX, anti-TNF) haga su efecto.

- Dosificación: inicialmente prednisona o equivalente, en dosis de 1-2 mg/kg/día por vía oral, disminuyendo progresivamente cuando se observe mejoría.
- Tiempo de tratamiento: dados sus efectos secundarios en tratamientos prolongados, se recomienda el mínimo tiempo posible de tratamiento.
- Efectos secundarios: síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal al suprimirlos, retraso de crecimiento, osteoporosis, hipertensión, dislipemia, hiperglucemia, gastritis, riesgo infección, glaucoma, cataratas.
- Controles:
 - En tratamientos prolongados: analítica con glucemia, perfil lipídico; tensión arterial, densitometría ósea.
 - Curva pondoestatural
 - Asociar protección gástrica: omeprazol 10-20 mg/día.
 - Suplementar con calcio + vitamina D en tratamientos prolongados.

Infiltración subtenoniana¹⁶

En los grados 3+ y 4+ que no hayan mejorado con dos semanas de tratamiento con corticoi-

des orales, especialmente en aquellos casos con factores de mal pronóstico visual asociado, se puede asociar infiltración subtenoniana de corticoide.

- Betametasona (Celestone®).
- Técnica: inyección superotemporalmente entre los músculos recto superior y recto lateral, 10 mm posterior al limbo.
- Efectos secundarios: aumento de la presión intraocular, hemorragia subconjuntival, necrosis escleral y conjuntival, hipopigmentación de la piel.
- Controles: presión intraocular cada semana.

Adalimumab (Humira®)¹⁷⁻¹⁹

De los anti-TNF, a diferencia de la artritis, parece ser que infliximab y adalimumab son más efectivos que etanercept en el tratamiento de la uveítis de pacientes con AIJ. Se ha escogido adalimumab como primer anti-TNF de elección por su mayor comodidad de administración y por estar aprobado para el tratamiento de niños ≥ 2 años con AIJ.

- Dosificación:
 - Pacientes 2-3 años: 24 mg/m² subcutáneo cada dos semanas (máximo 20 mg dosis).
 - Pacientes 4-12 años: 24 mg/m² subcutáneo cada dos semanas (máximo 40 mg dosis).
 - Pacientes ≥ 13 años: 40 mg subcutáneo cada dos semanas.

- Tiempo de tratamiento: mantener el tratamiento con adalimumab durante 24 meses de inactividad de la uveítis.

- Estudio de inmunogenicidad²⁰: si no hay mejoría con el tratamiento con adalimumab (fallo primario), o si hay un empeoramiento tras una buena respuesta inicial (fallo secundario); si se dispone, se pueden determinar los niveles de fármaco y anticuerpos antiadalimumab:
 - Si niveles correctos: valorar cambio de di-
na terapéutica (abatacept o tocilizumab).
 - Si niveles bajos y anticuerpos positivos: cambio a infliximab.
 - Si niveles bajos y anticuerpos negativos: aumentar la dosis de adalimumab o acortar el intervalo a una semana.

- Efectos secundarios: reacciones locales leves en el lugar de la inyección, riesgo infecciones.
- Controles:
 - Realizar PPD \pm *screening* de infección tuberculosa en sangre (QuantIFERON, T-Spot) y radiografía de tórax antes de iniciar tratamiento con adalimumab.
 - Controles analíticos cada 2-3 meses.

- Efectos secundarios: reacciones locales leves en el lugar de la inyección, riesgo infecciones.

- Controles:

- Realizar PPD \pm *screening* de infección tuberculosa en sangre (QuantIFERON, T-Spot) y radiografía de tórax antes de iniciar tratamiento con adalimumab.
- Controles analíticos cada 2-3 meses.

Infliximab (Remicade®)^{21,22}

- Dosificación: inicialmente 6 mg/kg endovenoso en infusión de cuatro horas, a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada ocho semanas.

- **Tiempo de tratamiento:** mantener el tratamiento con infliximab + MTX (asociar tratamiento con MTX para intentar la disminución de aparición de anticuerpos anti-TNF) durante 24 meses desde la remisión de la uveítis.
- **Estudio de inmunogenicidad:** si no hay mejoría con el tratamiento con infliximab (fallo primario), o si hay un empeoramiento tras una buena respuesta inicial (fallo secundario), si se dispone, se pueden determinar los niveles de fármaco y anticuerpos antiinfliximab:
 - Si niveles correctos: valorar cambio de diana terapéutica (abatacept o tocilizumab).
 - Si niveles bajos y anticuerpos positivos: cambio al siguiente nivel terapéutico (abatacept o tocilizumab).
 - Si niveles bajos y anticuerpos negativos: aumentar dosis de infliximab o acortar el intervalo a 6-4 semanas.
- **Efectos secundarios:** reacciones infusionales (fiebre, dificultad respiratoria, urticaria, dolor torácico...), leucopenia, trombopenia, anemia, riesgo infecciones.
- **Controles:**
 - Realizar PPD ± QuantiFERON y radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con infliximab.
 - Control analítico previo a cada infusión.

Terapia de rescate

Existen otros fármacos que se han utilizado en pacientes con uveítis, con eficacia variable, que se pueden ensayar en aquellos pacientes que continúen presentando actividad de la uveítis a pesar del tratamiento descrito hasta ahora.

- **Abatacept (Orencia®)²³:**
 - Dosificación: 10 mg/kg endovenoso a las 0, 2 y 4 semanas, y posteriormente cada cuatro semanas.
 - Efectos secundarios: riesgo de infección, reacciones infusionales leves.
- **Tocilizumab (RoActemra®)^{24,25}:**
 - Dosificación: pacientes con peso <30 kg: 12 mg/kg en infusión endovenosa cada dos semanas; pacientes con peso >30 kg: 8 mg/kg en infusión endovenosa cada dos semanas.
 - Efectos secundarios: aumento de transaminasas, neutropenia, plaquetopenia, reacciones alérgicas, riesgo de infección.
- Existen otros tratamientos que han demostrado su eficacia en pequeñas series de casos. Se debería individualizar en función de la experiencia personal, evolución de la artritis, disponibilidad y perfil de efectos adversos:
 - Rituximab²⁶.
 - Combinación de tratamientos: azatioprina, micofenolato, ciclosporina.

Tratamiento adaptado en función de la artritis

La pauta de tratamiento para la uveítis se adecuará también en función de la actividad de la artritis: en pacientes con uveítis inactiva pero con actividad articular, se pasará al siguiente nivel terapéutico.

Asimismo, se ha añadido un eslabón para que pacientes con AIJ que ya están en tratamiento sistémico por la artritis (con MTX o anti-TNF), al presentar un brote de uveítis, puedan incorporarse al esquema terapéutico:

- En pacientes con MTX a dosis <15 mg/m², se adecuará la dosis de MTX subcutáneo y se iniciará tratamiento tópico (corticoide tópico y ciclopléjico). A partir de aquí se seguirá con el esquema terapéutico descrito.
- En pacientes con MTX a 15 mg/m², se iniciará tratamiento tópico (corticoide tópico y ciclopléjico), y si a las tres semanas no hay mejoría, se pasará al siguiente nivel terapéutico.
- En pacientes en tratamiento con etanercept + MTX, se cambiará a adalimumab y se iniciará tratamiento tópico (corticoide tópico y ciclopléjico). A partir de aquí se seguirá con el esquema terapéutico descrito.
- En pacientes en tratamiento con etanercept en monoterapia, se cambiará a adalimumab y se añadirá MTX. Se iniciará tratamiento tópico (corticoide tópico y ciclopléjico) y a partir de aquí se seguirá con el esquema terapéutico descrito.

Tratamiento de los brotes de uveítis recurrentes

El esquema terapéutico escalonado está destinado a aquellas uveítis persistentes, ya sea porque no se ha conseguido llegar a la inactividad o porque presentan brotes repetidos de uveítis pero sin alcanzar un periodo de inactividad sin tratamiento tópico de tres meses como mínimo.

Aquellos pacientes con uveítis recurrente (según grupo SUN: episodios repetidos de uveítis separados por periodos de inactividad sin tratamiento tópico de cómo mínimo tres meses), si no presentan secuelas oculares, se esperará al tercer brote de uveítis para pasar al siguiente nivel terapéutico. Si los brotes están separados entre ellos de un año o más, si no hay secuelas, se puede valorar no escalar tratamiento.

PROTOCOLO DE MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

Cataratas^{27,28}

Es importante escoger muy bien el momento de intervenir una catarata e implantar una lente intraocular, asegurando un periodo mínimo de 4-6 meses en el que el ojo esté tranquilo. Valorar la posibilidad de administrar *bolus* de corticoides endovenosos o corticoides intraoculares en el momento de la intervención.

En aquellas uveítis agresivas y con difícil control, es mejor no implantar la lente intraocular.

Glaucoma^{29,30}

Tratamiento tópico

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica (Trusopt®):
 - Dosificación: una gota cada ocho horas.
 - Efectos secundarios:
 - Visión borrosa.
 - Irritación y prurito ocular.
- Beta-bloqueantes (Timolol®):
 - Dosificación: una gota cada 12 horas.
 - Efectos secundarios:
 - Visión borrosa, irritación ocular.
 - Bradicardia.
 - Broncoespasmo.
 - En <2 años riesgo de apnea. Precaución en pacientes asmáticos, bloqueo cardiaco.
- Simpaticomimético (Brimonidina®):
 - Dosificación: una gota cada 12 horas.
 - Efectos secundarios:
 - Irritación ocular.
 - Somnolencia, astenia.
 - Contraindicado en <6 años.

Cirugía

- Trabeculectomía + mitomicina.
- Implantación de válvula de Ahmed.

Queratopatía en banda³¹

- Cirugía: queratectomía superficial + quela-do con colirio de EDTA al 0,35%.
- Trasplante de membrana amniótica.

Edema macular quístico³²⁻³⁴

El edema macular quístico puede ser signo de actividad, por lo que se debe intentar mejorar el control de la uveítis.

Posibilidades de manejo del EMQ:

- Corticoides intraoculares:
 - Triamcinolona subtenoniana, 20 mg; triamcinolona intravítrea, 4 mg → riesgo de aumento de la presión intraocular, catarata...
 - Dispositivo de liberación retardada de dexametasona: Ozurdex® → menor tasa de aumento de presión intraocular y mayor duración que triamcinolona intravítrea. Especialmente indicado en pacientes con hipertensión ocular secundaria a corticoides y vitrectomizados. Complicaciones: migración del dispositivo a cámara anterior.
- Bevacizumab: anti-VEGF intravítreo (2,5 mg, Avastin®).

- Corticoides sistémicos.
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos.
- Gas intravítreo/taponamiento con aceite de silicona.
- Disección membrana ciclítica o segmentación membrana.

Hipotonía³⁵

Vitrectomía pars plana y alguna de las siguientes:

- Corticoides sistémicos.
- Triamcinolona intravítrea 4 mg.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;244:281-90.
2. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J. AAPOS.* 2008;12:539-45.
3. 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;46:1015-9.
4. De Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:879-84.
5. Heiligenhaus A, Foeldvari I, Edelsten C, Smith JR, Saurenmann RK, Bodaghi B, *et al.* Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1365-72.
6. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006;117:1843-5.
7. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:509-16.
8. Chylack LT, Leske MC, McCarthy D, Khu P, Kashiwagi T, Sperduto R. Lens opacities classification system II (LOCS II). *Arch. Ophthalmol.* 1989;107:991-7.
9. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology.* 1985;92:467-71.
10. Samudre SS, Lattanzio FA, Williams PB, Sheppard JD. Comparison of topical steroids for acute an-

- terior uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004;20:533-47.
11. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology.* 2010;117:1436-41.
 12. Lovasik JV. Pharmacokinetics of topically applied cyclopentolate HCl and tropicamide. *Am J Optom Physiol Opt.* 1986;63:787-803.
 13. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:362-5.
 14. Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C, Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:743-8.
 15. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:1121-33.
 16. Ferrante P, Ramsey A, Bunce C, Lightman S. Clinical trial 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;32:563-8.
 17. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, Miserocchi E, Pontakaki I, Paroli MP, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol.* 2013;40:74-9.
 18. Kotaniemi K, Säilä H, Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1425-9.
 19. Díaz-Llopis M, Salom D, García-de-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortego N, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology.* 2012;119:1575-81.
 20. Mok CC, van der Kleij D, Wolbink GJ. Drug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy of the anti-TNF α biologics in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1429-35.
 21. Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, Atkinson TP, Cron RQ, Stoll ML. High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40:1749-55.
 22. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, Lauer AK, Wertheim MS, Kurz DE, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:819-22.
 23. Zulian F, Balzarini M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:821-5.
 24. Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, Heiligenhaus A. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol.* 2012;39:1294-5.
 25. Adán A, Mesquida M, Llorenç V, Espinosa G, Molins B, Hernández MV, et al. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:2627-32.

26. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1390-4.
27. Heiligenhaus A. When should intraocular lenses be implanted in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated iridocyclitis? *Ophthalmic Res*. 2006;38:316-7.
28. Grajewski RS, Zurek-Imhoff B, Roesel M, Heinz C, Heiligenhaus A. Favourable outcome after cataract surgery with IOL implantation in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:657-62.
29. Bohnsack BL, Freedman SF. Surgical outcomes in childhood uveitic glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:134-42.
30. Kotaniemi K, Sihto-Kauppi K. Occurrence and management of ocular hypertension and secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: An observational series of 104 patients. *Clin Ophthalmol*. 2007;1:455-9.
31. Najjar DM, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. EDTA chelation for calcific band keratopathy: results and long-term follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:1056-64.
32. Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina*. 2008;28:41-5.
33. Cervantes-Castañeda RA, Giuliari GP, Gallagher MJ, Yilmaz T, MacDonell RE, Quinones K, *et al*. Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:622-9.
34. Adán A, Pelegrín L, Rey A, Llorenç V, Mesquida M, Molins B, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2013;33:1435-40.
35. Yu EN, Paredes I, Foster CS. Surgery for hypotony in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15:11-7.