

Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatry do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych)

Chronic inflammation of the joints – the transition from pediatric rheumatologist to adult rheumatologist. Recommendations of the Panel of Experts on National Consultant in the field of rheumatology (recommendations in the context of the conditions relating to compliance)

Lidia Rutkowska-Sak¹, Maria Majdan², Małgorzata Tłustochowicz³, Witold Tłustochowicz³

¹Klinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, leczenie w wieku dorosłym.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, therapy in adulthood.

Streszczenie

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) ma kilka postaci klinicznych. U kilkudziesięciu procent chorych na MIZS po osiągnięciu dorosłości utrzymuje się znacząca aktywność choroby, niezależnie od niskorosłości, niepełnosprawności ruchowej, osteoporozy, dysfunkcji narządów wewnętrznych i narządu wzroku. Niekiedy powikłaniem choroby jest skrobiawica. Poszczególne postaci MIZS często przybierają w wieku dorosłym obraz kliniczny swoich odpowiedników – przewlekłych zapaleń stawów sklasyfikowanych u osób dorosłych. Część postaci nieodróżnionych nadal pozostaje postacią nieodróżnioną. Odrębny obraz kliniczny przez cały okres choroby u dzieci i u dorosłych najczęściej ma postać MIZS nie-licznostawowa przetrwała z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych z zapaleniem błony naczyniowej oka lub bez niego. U dorosłych liczba leków zarejestrowanych do leczenia przewlekłych zapaleń stawów jest większa niż u dzieci. Ścisłe odgraniczenie w zapisach programów lekowych dla MIZS i dla zapaleń stawów u dorosłych utrudnia kontynuację leczenia po osiągnięciu wieku dojrzałego.

Summary

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) has many clinical manifestations. In several tens of percent of patients with JIA, significant disease activity remains in adulthood, in addition to short stature, physical disability, osteoporosis, dysfunction of internal organs and eyes. Sometimes amyloidosis is a complication of the disease. The individual forms of JIA frequently take the clinical presentation of their equivalents – chronic inflammation of joints, classified in adults. Some undifferentiated forms of JIA still remain undifferentiated. A separate clinical picture during the total disease period in children and adults usually has persistent form of oligoarthritis of JIA with the presence of antinuclear antibodies with or without uveitis. In adults the amount of medications approved for the treatment of chronic arthritis is higher than in children. Strict separation in the records of drug programs for JIA and for arthritis in adults makes it difficult to continue treatment after reaching adulthood.

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak, Klinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 74, e-mail: kiprwr@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 10.04.2013 r.

Kryteria diagnostyczne i standardy leczenia, podobnie jak kryteria klasyfikacyjne, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) wywołują liczne dyskusje i nie są jednoznaczne [1]. Obecna nazwa określająca 6 postaci klinicznych przewlekłego bólu bądź zapalenia stawów z towarzyszącymi objawami pozastawowymi lub bez nich [2] została przyjęta podczas Światowego Kongresu Reumatologicznego ILAR w Durban w 1997 r.

Do MIZS zaliczono następujące postaci choroby:

- MIZS o początku uogólnionym,
- MIZS o początku nielicznostawowym:
 - postać przetrwała,
 - postać rozszerzająca się,
- MIZS o początku wielostawowym:
 - z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym,
 - z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym,
- tłuszczowocowe zapalenie stawów,
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien,
- postaci nieodróżniane.

Obraz kliniczny poszczególnych postaci choroby przedstawiono w zaleceniach postępowania diagnostycznego i terapeutycznego opublikowanych w *Reumatologii* w 2012 r. [3].

Postaci choroby określa się w ciągu pierwszych 6 miesięcy jej trwania.

Kryteria rozpoznania MIZS ustalone w 1997 r. są następujące:

- wiek zachorowania przed ukończeniem 16. roku życia,
- czas trwania objawów zapalenia stawów > 6 tygodni,
- wykluczenie innych przyczyn zapalenia stawów z tzw. listy wykluczeń, która obejmuje: infekcyjne, reaktywne, alergiczne i toksyczne zapalenia stawów, choroby rozrostowe, inne zapalne choroby tkanki łącznej, artropatie w chorobach krwi i chorobach metabolicznych, układowe niezapalne choroby tkanki łącznej, artropatie w chorobach immunologicznych, gościec psychogeny i fibromialgię.

Czynnikami złej prognozy w MIZS są:

- zapalenie stawu biodrowego, skokowego, nadgarstkowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego,
- utrzymujące się długotrwale podwyższone wskaźniki laboratoryjne ostrej fazy,
- radiologiczne cechy uszkodzenia stawów (zwężenie szpary stawowej, obecność nadżerek),
- obecność czynnika reumatoidalnego lub przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (*anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* – aCCP),
- gorączka,
- konieczność ogólnego leczenia glikokortykosteroidami (GKS).

U chorych z ww. objawami rzadko obserwowana jest trwała remisja.

Choroba występuje u osób wszystkich ras. Większość badań epidemiologicznych szacuje częstość występowania

MIZS na 2,6–13,9 zachorowań na 100 000 dzieci, a chorobowość na 14,8–114,4 na 100 000 dzieci [2].

Etiologia MIZS nie jest w pełni wyjaśniona. Przypuszcza się, że przewlekły proces zapalny jest uwarunkowany genetycznie (płeć, allele HLA klasy I i II, geny kodujące cytokiny, cząsteczki adhezyjne, białka przenoszące sygnały), a na rozwój choroby wpływają zaburzenia hormonalne, infekcje, urazy i inne czynniki środowiskowe. Pod wpływem tych czynników dochodzi do wyzwolenia się reakcji immunologicznych, odpowiedzialnych za pojawianie się zmian zapalnych błony maziowej stawów, tkanek okołostawowych, przyczepów ścięgniastych, a także zmian w narządach wewnętrznych i w narządzie wzroku [2].

Najnowsze badania wskazują na odrębność etiopatogenezy poszczególnych postaci MIZS wynikającą z różnic w uwarunkowaniach genetycznych, a przede wszystkim w zaburzeniach czynności układu odporności wrodzonej i nabytej. Układowa postać, w przeciwieństwie do pozostałych postaci, ma charakter choroby autozapalnej (zaburzenie genów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej) z dominującą nadprodukcją interleukiny 1 (IL-1) i IL-6 przez komórki układu odporności wrodzonej. Pozostałe postaci kliniczne MIZS spełniają kryteria klasycznej choroby z autoimmunizacji, z aktywacją limfocytów T i B oraz produkcją autoprzeciwciał. W inicjowaniu i podtrzymywaniu odpowiedzi zapalnej oraz w procesie destrukcji stawów największą rolę odgrywiają cytokiny, głównie czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF) i IL-6 [4].

W leczeniu postaci układowej wykorzystano właściwości leków neutralizujących IL-6 i IL-1, w leczeniu postaci wielostawowej – leków neutralizujących TNF.

W leczeniu postaci nielicznostawowej rozszerzającej się oraz w zapaleniu stawów z towarzyszącym zapaleniem ścięgien i w tłuszczowocowym zapaleniu stawów niekiedy również stosuje się pozarejestryjnie inhibitory TNF [5].

Strategie leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Wczesne rozpoznanie oraz agresywne leczenie zmniejszają lub eliminują aktywność choroby oraz spowalniają postęp zmian destrukcyjnych w narządzie ruchu [6–10]. W tabeli I przedstawiono zmodyfikowaną, przystosowaną do warunków polskich strategię leczenia MIZS.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u dorosłych

Jak wskazują obserwacje wielu autorów [11], u dużego odsetka chorych na MIZS po osiągnięciu dorosłości utrzymuje się wysoka aktywność kliniczna choroby (tab. II), oprócz niskorostkości, niepełnosprawności ruchowej, osteoporozy,

Tabela I. Strategie terapeutyczne w MIZS [zmodyfikowane wg 5]**Table I.** Therapeutic strategies in JIA [acc. to 5]

Postać	Leki pierwszego rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg
nielicznostawowa: – przetrwała forma	IAS ± NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX , możliwa konieczność zastosowania anty-TNF przy czynnikach złej prognozy
– rozszerzająca się		jak w wielostawowej
– wielostawowa	MTX , ± IAS, ± NLPZ	anty-TNF, możliwa konieczność podania innego LMPCh (SSA, CsA, AZT), ± IAS, ± prednizon
układowa: – z dominującymi objawami narządowymi	anty-IL-1*, anty-IL-6, MTX , prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid**, przeszczep komórek macierzystych szpiku
– z dominującymi objawami stawowymi	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów	analogicznie jak w przypadku postaci wielostawowej
z towarzyszącym <i>enthesitis</i>	IAS i NLPZ	MTX lub SSA, możliwa konieczność podania anty-TNF
łuszczycowe zapalenie stawów	MTX, NLPZ, IAS	anty-TNF
wszystkie	chlorochina lub hydroksychlorochina – możliwość zastosowania w monoterapii lub leczeniu skojarzonym przeszczep komórek macierzystych szpiku – w każdej postaci choroby przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia	
W przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby		

IAS – iniekcje dostawowe kortykosteroidów, MTX – metotreksat, CsA – cyklosporyna A, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, SSA – sulfasalazyna, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby, IL – interleukina, TNF – czynnik martwicy nowotworów, IVIG – immunoglobuliny i.v., AZT – azatiopryna

*lek niezarejestrowany w Europie

**lek niezarejestrowany

Tabela II. Utrzymywanie się objawów MIZS u chorych dorosłych [wg 31]**Table II.** Persistent symptoms of JIA in adult patients [acc. to 31]

Postać MIZS	Częstość występowania < 18. roku życia* (%)	Rokowanie co do trwania choroby > 18. roku życia	
		remisja	predyktory przewlekłej choroby
układowa	~10	33% w ciągu 10 lat od początku choroby	utrzymywanie się objawów układowych przez pierwsze 6 miesięcy, zapalenie wielostawowe z zajęciem stawów biodrowych
nielicznostawowa	50–60	50%	?
wielostawowa RF–	20–30	30%	symetryczne zapalenie stawów
wielostawowa RF+	5–10	krótkotrwałe okresy remisji	choroba przewlekłe postępująca
z zapaleniem przyczepów ścięgniastych	10	zagrożenie przejściem w ZZSK	pleć męska, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i/lub biodrowych
łuszczycowe zapalenie stawów	< 10	60%	?
niezróżnicowana	2–23	?	?

MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, RF – czynnik reumatoidalny, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

* wg Nistala et al. Kelley's Textbook of Rheumatology 2009.

dysfunkcji narządów wewnętrznych i narządu wzroku [12–14]. Niekiedy powikłaniem choroby jest skrobiawica.

Według Nordal i wsp. [15] postaci nie zróżnicowane MIZS ulegają remisji u ok. 40% osób w wieku dorosłym.

Konsekwencje i dalszy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w wieku dorosłym

Z długoletnich obserwacji wynika, że 60% dorosłych chorych na MIZS (zwłaszcza z postacią uogólnioną) z powodu zajęcia procesem chorobowym stawów kowadełkowo-kostkowych i kowadełkowo-strzemiączkowych ma zaburzenia słuchu [16]. Stopień tych zaburzeń koreluje z aktywnością choroby.

W przetrwałej chorobie Stilla (postać uogólniona MIZS w wieku dorosłym) obserwowano przypadki tamponady serca obarczone dużą śmiertelnością [17].

Aż u 30% chorych dorosłych z tą postacią choroby stwierdzono upośledzenie funkcji narządów wewnętrznych, a u 41% – niskorosłość. Zaobserwowano także, że zmiany zapalne w narządzie wzroku utrzymywały się mimo leczenia, zwłaszcza w postaci nielicznostawowej MIZS, u 75% chorych po 7 latach i prawie u 50% po 24 latach trwania choroby. Z czasem trwania choroby ryzyko wystąpienia zaćmy zwiększało się do 50%, a ryzyko rozwoju jaskry do ponad 20% [11, 12].

Postać nielicznostawowa z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych charakteryzuje się wprawdzie nieco innym przebiegiem, ale u 50% chorych, zwłaszcza w przypadku zmian zapalnych w stawie skokowym bądź nadgarstkowym, przechodzi w postać wielostawową [18]. U 53% chorych na MIZS następuje znaczna progresja zmian w stawach skroniowo-żuchwowych [19] i stawy te są zajęte u prawie 70% chorych dorosłych [20]. W postaci nielicznostawowej choroby często obserwowane są przetrwałe miejscowe zaburzenia wzrastania, w postaci wielostawowej u 11% dorosłych chorych występuje niskorosłość [13].

Młodzieńcza postać łuszczycowego zapalenia stawów w wieku dorosłym powoduje niższą jakość życia chorych niż omówione poprzednio postaci nieliczno- i wielostawowa [21]. Zarówno niektóre przypadki nielicznostawowej postaci MIZS, jak i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem ścięgien po latach mogą przejść w pełnoobjawowe zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) [22–24], z częstszym niż u chorych dorosłych zajęciem stawów obwodowych przy podobnej aktywności choroby mierzonej BASDAI [25, 26]. U większości dorosłych chorych z MIZS w badaniu DEXA wykazano obniżoną gęstość mineralną kości, głównie w szyjce kości udowej, niezależnie od aktywności choroby w chwili badania [14]. Po 19 latach trwania MIZS u ok. 28% chorych wykonano alopastykę, a po 40 latach choroby aż u 75%, wśród nich 41% przeżyło ją wielokrotnie [27].

Mimo kilku postaci klinicznych, w tym postaci nie zróżnicowanych, na podstawie wieloletnich obserwacji udowodniono, że postępujące narastanie objawów MIZS pozwala w wieku dorosłym nie tyle na zmianę rozpoznania, ile na jego uzupełnienie. Nie ma wątpliwości, że postać wielostawowa serododatnia bądź seroujemna może być w wieku dorosłym traktowana jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), podobnie jak rozszerzająca się postać nielicznostawowa. Postać układowa (dawna nazwa – choroba Stilla) ma u dorosłych swój odpowiednik i jest dalej chorobą Stilla, jeżeli w obrazie dominują gorączki, wysypki i zajęcie narządów wewnętrznych. Jeżeli w przebiegu choroby przeważają objawy stawowe, postać ta najczęściej ma obraz RZS. Łuszczycowe zapalenie stawów pozostaje łuszczycowym zapaleniem stawów. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgienistych, a także niektóre przypadki nielicznostawowej postaci MIZS (starsi chłopcy, HLA-B27+, z nawracającym zapaleniem tęczówki) często w wieku dorosłym mają obraz kliniczny ZZSK. Postać nielicznostawowa przetrwała z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych, z zapaleniem błony naczyniowej oka lub bez niego, najczęściej ma odrębny obraz kliniczny, przez cały okres choroby u dzieci i u dorosłych. Część postaci nie zróżnicowanych przybiera obraz zdefiniowanej postaci choroby, część nadal pozostaje u osób w wieku dorosłym postacią nie zróżnicowaną.

Wskaźniki aktywności choroby u dzieci i dorosłych

Stwierdzono, że w przypadku wielostawowej postaci MIZS kryteria aktywności choroby ACR wg Gianniniego dobrze korelują z kryteriami aktywności DAS, DAS 28, CDAI, SDAI, stosowanymi u dorosłych [28]. W przypadku młodzieńczej postaci ZZSK czy ŁZS można stosować takie kryteria aktywności jak u dorosłych, podobnie jest z oceną jakości życia i uszkodzenia stawów, a także zmian pozastawowych, co ułatwia monitorowanie dziecięcej choroby u dorosłych.

Najbardziej prawdopodobne obrazy kliniczne MIZS u osób w wieku dorosłym (z uzupełnieniem rozpoznania) zestawiono w tabeli III.

Podobny punkt widzenia prezentuje Alberto Martini z Uniwersytetu w Genui, prezes *Paediatric Rheumatology European Society* [29].

Długoterminowa terapia modyfikująca przebieg choroby u dzieci i możliwości jej kontynuacji w wieku dorosłym

Udowodniono znacznie wolniejszą progresję choroby w przypadkach, w których wcześniej rozpoczęto intensywne

Tabela III. Możliwość transformacji różnych postaci MIZS w różne postaci zapaleń stawów u dorosłych a rozpoznania na potrzeby programów terapeutycznych

Table III. The possibility of transformation of various forms of JIA in various forms of arthritis in adults and changes in diagnosis for treatment programs

Dzieci	Dorośli
Jednostka chorobowa: MIZS	Jednostka chorobowa
postać wielostawowa serododatnia bądź seroujemna	reumatoidalne zapalenie stawów
rozszerzająca się postać nielicznostawowa	reumatoidalne zapalenie stawów
postać układowa (dawniej – choroba Stilla)	objawy ogólne: choroba Stilla dorosłych tylko objawy stawowe: RZS
łuszczycowe zapalenie stawów	łuszczycowe zapalenie stawów
zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (też: starsi chłopcy, HLA B27+, z nawracającym zapaleniem tęczówki)	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
postać nielicznostawowa przetrwała z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych z zapaleniem błony naczyniowej oka lub bez niego	odrębny obraz kliniczny, przez cały okres choroby u dzieci i u dorosłych
postaci nieodróżnicowane MIZS	pozostają w wieku dorosłym postaciami nieodróżnicowanymi zapaleń stawów

leczenie immunosupresyjne lekami modyfikującymi przebieg choroby, zwłaszcza metotreksatem, a w przypadku bardzo dużej aktywności choroby – lekami biologicznymi. Obowiązujące w Polsce programy lekowe Narodowego Fundusza Zdrowia (NFZ) dla MIZS obejmują refundacją jedynie 2 leki biologiczne: etanercept od 4. roku życia (rejestracja leku od 2. roku życia dla postaci wielostawowej choroby) i adalimumab od 13. roku życia (rejestracja od 2. roku życia dla postaci wielostawowej choroby).

W Polsce, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, można stosować te leki także w innych postaciach MIZS, m.in. w postaci skąpostawowej rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy mimo leczenia metotreksatem, oraz w innych uzasadnionych przypadkach (np. zapalenie błony naczyniowej oka bez równoczesnego zapalenia stawów). Są to wskazania pozarejestrowane dla tych leków. W Polsce do leczenia MIZS zarejestrowane są jeszcze, nieujęte w programach lekowych: tocilizumab od 2. roku życia dla postaci układowej i abatacept od 6. roku życia dla postaci wielostawowej.

Ścisłe odgraniczenie w zapisach programów NFZ dla MIZS i programów dla zapaleń stawów u dorosłych może powodować, przy utrzymywaniu się objawów aktywnej choroby, kłopoty z kontynuacją leczenia po osiągnięciu przez chorego wieku dojrzałego. U osób dorosłych liczba leków syntetycznych i biologicznych dopuszczonych w leczeniu zapaleń stawów jest znacznie większa.

Co można poprawić, by zapewnić optymalną opiekę młodym dorosłym przechodzącym od reumatologa pediatry pod opiekę reumatologa dorosłych?

U osób po ukończeniu 18. roku życia MIZS nadal postępuje, często z dużą aktywnością, i nawet w dobie leczenia biologicznego ciągle jest obciążone większą niż w populacji ogólnej śmiertelnością [30], a 42,9% chorych jest niepełnosprawnych.

Aby pozostać w zgodzie z aktualnymi zapisami programów terapeutycznych, zaleca się, by po osiągnięciu przez dziecko wieku 18 lat uzupełnić (ewentualnie zweryfikować) rozpoznanie na podstawie kryteriów rozpoznania poszczególnych jednostek chorobowych stosowanych u dorosłych. Chorego należy dalej leczyć zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami oraz stosować do oceny aktywności choroby zasady przyjęte dla dorosłych. U pozostałych chorych, którzy nie spełniają kryteriów rozpoznania jednostek występujących u osób dorosłych, zaleca się pozostawienie dotychczasowego rozpoznania i leczenia. Takie postępowanie daje reumatologom dorosłych możliwość leczenia tych chorych większą liczbą leków biologicznych.

Wymaga to dostosowania aplikacji komputerowej, w której zarejestrowani są chorzy na MIZS przekazywani do dalszej opieki przez reumatologów pediatrów.

Konieczne jest też opracowanie standardowej karty informacyjnej przekazania chorego na MIZS do reumatologa doro-

stych uwzględniającej informację o przebiegu choroby i stosowanym leczeniu, z sugestiami co do możliwości jej transformacji w określoną inną postać zapalenia stawów oraz z informacją o statusie rejestracji w programie leczenia [31].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Rutkowska-Sak L. Młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów – meandry klasyfikacji. *Reumatologia* 2011; 49: 351-353.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
- Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M i wsp. Reumatologia wieku rozwojowego. *Reumatologia* 2012; 50: 142-161.
- De Benedetti F, Schneider R Systemic juvenile idiopathic arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). Elsevier, Philadelphia 2011; 236-248.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 465-482.
- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1093-1101.
- Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 935-942.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006.
- Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 718-722.
- Tuková J, Chládek J, Nemcová D, et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 1047-1053.
- Camuglia JE, Whitford CL, Hall AJ. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in adults: a case series. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17: 330-334.
- Skarin A, Elborgh R, Edlund E, Bengtsson-Stigmar E. Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a cohort study. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17: 104-108.
- Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009; 72 Suppl 1: 20-25.
- Hämäläinen H, Arkela-Kautiainen M, Kautiainen H, et al. Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 219-222.
- Nordal E, Zak M, Aalto K, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2809-2818.
- Parvez N, Carpenter JL. Cardiac tamponade in Still disease: a review of the literature. *South Med J* 2009; 102: 832-837.
- Muszyński P, Składzień J, Reroń E, et al. Transient evoked otoacoustic emission in children with juvenile idiopathic arthritis. *Otolaryngol Pol* 2007; 61: 972-978.
- Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 826-832.
- Arvidsson LZ, Flatø B, Larheim TA. Radiographic TMJ abnormalities in patients with juvenile idiopathic arthritis followed for 27 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 114-123.
- Arvidsson LZ, Smith HJ, Flatø B, Larheim TA. Temporomandibular joint findings in adults with long-standing juvenile idiopathic arthritis: CT and MR imaging assessment. *Radiology* 2010; 256: 191-200.
- Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 642-650.
- Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 835-844.
- Sheerin KA, Giannini EH, Brewer EJ Jr, Barron KS. HLA-B27-associated arthropathy in childhood: long-term clinical and diagnostic outcome. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1165-1170.
- Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1989; 16: 192-197.
- O'Shea FD, Boyle E, Riarh R, et al. Comparison of clinical and radiographic severity of juvenile-onset versus adult-onset ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1407-1412.
- Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, et al. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS Cohort. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 233-237.
- Malviya A, Johnson-Lynn S, Avery P, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood and orthopaedic intervention. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1411-1417.
- Ringold S, Chon Y, Singer NG. Associations between the American College of Rheumatology pediatric response measures and the continuous measures of disease activity used in adult rheumatoid arthritis: a secondary analysis of clinical trial data from children with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3776-3783.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1437-1439.
- Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 599-608.
- Zimmermann-Górska I. Kontynuacja monitorowania przebiegu chorób reumatycznych u osób po 18. roku życia – spojrzenie internisty. *Reumatologia* 2013; 51, 1: 46-50