

Artrite Idiopática Juvenil: Atualização

Amanda D. Maliki,^{1,2*} Flavio R. Sztajnbock^{2,3}

Resumo

A artrite idiopática juvenil (AIJ) atualmente não é reconhecida como uma única doença, e sim como um termo que engloba todas as formas de artrite crônica que se iniciam antes dos 16 anos de idade, com duração maior que seis semanas e de causa desconhecida. Em 1997, a Liga Internacional de Associações para a Reumatologia (ILAR, do inglês International League of Associations for Rheumatology) propôs uma nova forma de classificação, aceita mundialmente, segundo a qual a AIJ se divide em sete principais subtipos cujo tratamento e prognóstico variam de acordo com os seus diferentes fenótipos. O objetivo deste artigo é abordar os conceitos mais atuais acerca do diagnóstico e terapêutica da doença.

Descritores: Artrite idiopática juvenil; Artrite reumatoide juvenil; Diagnóstico; Tratamento; Criança.

Abstract

Juvenile Idiopathic Arthritis: Update

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is currently not recognized as a single disease, but as a term that encompasses all forms of chronic arthritis that begin before the age of sixteen, lasting more than six weeks and of unknown cause. In 1997, the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) proposed a new way of classification, according to which JIA is divided into seven subtypes, and treatment and prognosis varies in consonance with disease phenotypes. The purpose of this article is to address the most up to date concepts about the diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis; Juvenile rheumatoid arthritis; Diagnosis; Treatment; Children.

Resumen

Artritis Idiopática Juvenil: Actualización

La artritis idiopática juvenil (AIJ) no está reconocida en la actualidad como una sola enfermedad, sino como un término que abarca todas las formas de artritis crónica que comienzan antes de los 16 años de edad, que duran más de seis semanas y de causa desconocida. En 1997, la Liga Internacional de Asociaciones para Reumatología (ILAR) propuso una nueva forma de clasificación, aceptada en todo el mundo, según la cual la AIJ divide en siete principales subtipos cuyo tratamiento y pronóstico varían de acuerdo con los diferentes fenótipos de la enfermedad. El propósito de este artículo es abordar los conceptos más actuales sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: Artritis idiopática juvenil; Artritis reumatoide juvenil; Diagnóstico; Tratamiento; Niños.

1. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Setor de Reumatologia Pediátrica. Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

***Endereço para correspondência:**

Reumatologia Pediátrica, HUPE, UERJ.
Boulevard Vinte e Oito de Setembro, 109, Fundos
Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20551-030.
E-mail: adonner85@gmail.com

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2016;15(2):140-145

doi: 10.12957/rhupe.2016.28239

Recebido em 01/07/2016. Aprovado em 03/11/2016.

Introdução

A artrite idiopática juvenil (AIJ) não é uma única doença, e sim um termo que engloba todas as formas de artrite que se iniciam antes dos 16 anos, com duração maior que seis semanas e de causa desconhecida. Em 1997, com o objetivo de unificar a classificação entre Europa e EUA dos diferentes subtipos de AIJ, o International League of Associations for Rheumatology (ILAR), propôs uma nova forma de classificação, que desde então passou a ser utilizada mundialmente no lugar de Artrite Reumatoide Juvenil, termo mais utilizado nos Estados Unidos da América (EUA), e de Artrite Crônica Juvenil, termo mais utilizado nos países europeus.^{1,2,3}

Este grupo heterogêneo de doenças pode ser dividido em subtipos de acordo com os sintomas clínicos, história médica e anormalidades laboratoriais que são distintos entre si.⁴ Devido às diferenças nos mecanismos fisiopatológicos, o tratamento pode variar de forma significativa de acordo com a forma de apresentação.

De modo geral, a AIJ causa um impacto na função motora e psicológica do paciente. Os principais objetivos do tratamento são o alívio da dor, a remissão da atividade de doença, a normalização da função motora, além de assegurar o crescimento e desenvolvimento normais e a melhora da qualidade de vida do paciente. Se não tratada, pode persistir até a idade adulta e causar morbidade significativa a longo prazo.³

Os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico e prognóstico são os anticorpos anti-nucleares (FAN) e o Fator Reumatoide (FR), sendo o primeiro marcador de desenvolvimento de uveíte crônica, e o segundo, quando positivo, marcador de pior prognóstico e envolvimento articular severo, com maior risco para o desenvolvimento de deformidades.⁴

Epidemiologia

A AIJ é a doença reumática crônica mais comum da infância, com prevalência de aproximadamente 1 para cada 1000 crianças.^{3,4} É uma doença de distribuição mundial, embora os estudos de incidência e prevalência variem entre os diferentes países, o que pode ser explicado pelas variações étnicas, susceptibilidade genética e influência ambiental nas populações em estudo.^{5,6}

Em países desenvolvidos, estudos mostraram uma variação na prevalência entre 16 e 150 para cada 100.000 pessoas. Na Austrália, por exemplo, a prevalência estimada é de 400 para cada 100.000.² Até o momento, não existem estudos epidemiológicos sobre AIJ no Brasil, mas estima-se que seja tão frequente como na Europa e EUA, que mostram incidência entre 2,6 e 12/100.000 casos/ano respectivamente, e prevalência em torno de 50-100/100.000. O sexo feminino é mais acometido do que o masculino, exceto na forma sistêmica, onde não há diferença entre os sexos, e na Artrite Relacionada a Entesite (ARE) onde predomina o sexo masculino. A faixa etária de acometimento é variável de acordo com o subtipo.⁷

Classificação

De acordo com os critérios do ILAR em 1997, a AIJ é dividida em sete subtipos: Sistêmica, Oligoartrite, Poliarticular Fator Reumatoide (FR) positivo, Poliarticular FR negativo, Artrite Psoriásica, Artrite Relacionada a Entesite (ARE) e forma indiferenciada. (Tabela 1).^{1,2}

Estes se baseiam em manifestações clínicas articulares, extra-articulares e laboratoriais, utilizando critérios de inclusão e exclusão, que serão descritos mais detalhadamente a seguir.

Forma sistêmica

Difere dos outros subtipos por não ter predominância de sexo ou faixa etária de acometimento, mas é mais frequente entre 1 e 5 anos e rara antes de 1 ano, correspondendo a 10-20% dos casos.

O diagnóstico baseia-se em presença de artrite em 1 ou mais articulações, acompanhada ou precedida de febre diária por no mínimo duas semanas (por pelo me-

nos três dias seguidos) e mais um dos seguintes critérios:

- 1) Exantema evanescente eritematoso não fixo, principalmente durante a febre;
- 2) Hepato e/ou esplenomegalia;
- 3) Linfonodomegalia generalizada;
- 4) Serosite (pericardite, pleurite, peritonite).^{2,8}

Os critérios de exclusão são a presença de psoríase no paciente ou parente de primeiro grau; artrite em menino HLA B27 após os seis anos; espondilite anquilosante (EA), ARE, sacroileíte (SII) em Doença Inflamatória Intestinal (DII), Artrite Reativa, uveíte anterior aguda ou história de alguma dessas desordens em parente de primeiro grau; e presença de FR positivo em duas ocasiões com três meses de diferença.^{1,2} A artrite é em geral simétrica e poliarticular. O laboratório mostra leucocitose importante, anemia, trombocitose, aumento de ferritina e também de provas de atividade inflamatória como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR).

Em torno de 7 a 13% dos casos de AIJ sistêmica evoluem com Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), desordem potencialmente fatal que se manifesta clinicamente por febre não remittente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, encefalopatia, coagulopatia e falência múltipla de órgãos. O laboratório mostra pancitopenia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia e aumento de transaminases.⁹ Nestes casos, o diagnóstico pode ser difícil de distinguir de recidiva de doença ou sepsse.¹⁰

Tabela 1. Critérios para classificação da AIJ.

Critérios para classificação da Aij: Durban, 1997 ¹
1. Sistêmica
2. Oligoartrite
A) Persistente
B) Estendida
3. Poliartrite (fator reumatóide negativo)
4. Poliartrite (fator reumatóide positivo)
5. Artrite psoriásica
6. Artrite relacionada a entesite
7. Artrite indiferenciada
A) não preenche nenhuma categoria
B) preenche mais de 1 categoria

Adaptado de Petty RE et al: Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *JRheumatol* 25: 1991-1994, 1998.

A SAM é considerada um tipo de Hemofagocitose Linfohistiocítica (HLH), que pode ser primária ou secundária. Na forma primária, ocorre defeito no controle da ativação de células T e células NK, levando a produção descontrolada de citocinas que resulta na excessiva ativação e invasão de tecidos por linfócitos T e macrófagos. Nos casos secundários, como ocorre na AIJ sistêmica, a tempestade de citocinas e hemofagocitose de células sanguíneas pelos macrófagos CD163 é a responsável pelas manifestações clínicas e laboratoriais da HLH.¹¹

Mais recentemente, a AIJ sistêmica parece ser melhor compreendida como uma doença autoinflamatória (DAT) e não autoimune. Nas doenças autoimunes clássicas, como Artrite Reumatoide e Diabetes Mellitus tipo 1, a resposta imune é o mecanismo principal, com antígenos autorreativos contra linfócitos T e altos títulos de autoanticorpos, com forte associação aos alelos MHC classe II.⁸

Por outro lado, nas DAT as principais alterações derivam da ativação do sistema inato, onde neutrófilos e monócitos são as células predominantes, e não linfócitos.¹² Inicialmente, a classificação de DAT incluía apenas doenças com mutação genética única, porém aquelas com alterações multigênicas nas quais a resposta imune inata é proeminente, também passaram a ser consideradas doenças autoinflamatórias que apresentam em comum manifestações clínicas como febre recorrente e inflamação sistêmica, afetando pele, articulações, trato gastrointestinal, olhos e, a longo prazo, amiloidose. Portanto, as manifestações da AIJ sistêmica, como febre, artrite, alterações na pele e risco aumentado de amiloidose, se encaixam nesta classificação.¹³ Além disso, na AIJ sistêmica, os mecanismos relacionados à resposta imune inata têm as interleucinas (IL) inflamatórias IL-1, IL-6 e IL-18 como os principais responsáveis.¹⁴

Forma oligoarticular

É definida como uma artrite crônica em quatro ou menos articulações nos primeiros seis meses de doença, e corresponde a 40-50% dos casos de AIJ.

Há um predomínio do sexo feminino (4:1), e o pico de incidência é entre 1 e 3 anos de idade, embora possa surgir em menores de 1 ano e adolescentes.^{1,2}

A artrite é em geral assimétrica, de grandes articulações e início precoce (antes dos seis anos), com frequência aumentada de FAN positivo (70-80%), e maior risco de iridociclite.

Reagentes de fase aguda em geral são normais ou levemente aumentados, mas em alguns casos podem

estar altamente elevados. A oligoartrite é classificada em persistente se, em 6 meses, permanecer restrita a menos de quatro articulações; ou estendida (20-30% dos casos), se neste período ultrapassar este número de articulações. Critérios de exclusão são os mesmos da forma sistêmica, incluindo este subtipo em si.^{2,15} A iridociclite acomete cerca de 30% destes pacientes, com início insidioso e assintomático, podendo afetar um ou ambos os olhos. Na maior parte dos casos, ocorre no momento do diagnóstico ou um pouco após. O curso pode ser crônico ou de recidivas, e não está associado ao acometimento articular. O diagnóstico é realizado por biomicroscopia, e a frequência de realização do exame varia de acordo com a positividade do FAN.¹⁶

Poliartrite com FR positivo

Artrite crônica que acomete cinco ou mais articulações nos primeiros 6 meses de doença e presença de FR positivo em duas ocasiões com pelo menos 3 meses de diferença. É a forma de menor incidência, correspondendo a menos de 5% das AIJ, com pico bimodal, o primeiro entre 3 e 4 anos e o segundo entre 12 e 16 anos, com predominância no sexo feminino.³ A artrite é simétrica, principalmente em pequenas articulações das mãos e dos pés. Embora as grandes articulações possam estar envolvidas, em geral são associadas ao acometimento de pequenas articulações. Tem sido considerada uma forma de apresentação da Artrite Reumatoide do adulto, mas que aparece antes dos 16 anos. Os critérios de exclusão são os acima mencionados, exceto pelo FR que deve estar presente.^{1,2}

Poliartrite com FR negativo

Tem características semelhantes à forma oligoarticular, além de ausência de FR. Corresponde a 20% dos casos, com predominância no sexo feminino e pode acometer qualquer faixa etária, inclusive antes do 1º ano de vida. Critérios de exclusão são os mesmos da oligoartrite. A artrite é assimétrica, com alta frequência de FAN e risco aumentado de iridociclite. Este é o subtipo mais heterogêneo, com 3 tipos de apresentação:

- 1) Doença é semelhante à forma oligoarticular, exceto pelo número de articulações acometidas nos primeiros 6 meses, que é maior do que cinco. Também é caracterizada por artrite assimétrica, início precoce, predominância do sexo feminino, aumento da frequência de FAN e maior risco de iridociclite.
- 2) Similaridade com a artrite reumatoide FR negativo do adulto, com sinovite simétrica de pequenas

e grandes articulações, início na idade escolar, aumento de VHS, negatividade para FAN, e prognóstico variável.

- 3) Ocorre sinovite com edema insignificante, porém com contraturas, rigidez articular e VHS normal ou levemente aumentado. Esta forma tem curso destrutivo e é pouco responsiva ao tratamento.¹⁷

Artrite relacionada à entesite

Acomete principalmente sexo masculino (6:1) acima de 6 anos, sendo a maioria HLA B27 positivo (76-85%), e é caracterizada por artrite associada à entesite. Constitui 10% dos casos de AIJ. É definida por artrite e entesite ou artrite ou entesite e mais dois dos seguintes critérios:

- 1) História de dor em sacroilíacas e/ou dor inflamatória lombossacral;
- 2) HLA B27 +;
- 3) Início de artrite em menino acima de 6 anos;
- 4) Uveíte anterior aguda sintomática;
- 5) História de espondilite anquilosante, ARE, sacroileíte com doença intestinal inflamatória, Artrite Reativa ou uveíte anterior aguda em parente de primeiro grau.²

A artrite geralmente é de membros inferiores, e o quadril pode ser envolvido precocemente. Em alguns pacientes a artrite axial pode ser grave e afetar articulação sacroilíaca e coluna vertebral, levando a espondilite anquilosante.

Os critérios de exclusão são psoríase ou história de psoríase em parente de primeiro grau; presença de FR em duas ocasiões com intervalo mínimo de 3 meses; e presença de forma sistêmica.

Artrite psoriásica

É uma forma pouco frequente, com idade de início média da artrite entre 7 e 10 anos, e psoríase um pouco mais tarde, entre 9 e 13 anos. Há leve predomínio do sexo feminino. É definida por artrite e psoríase ou artrite e pelo menos dois dos seguintes:

- 1) Dactilite;
- 2) Depressões puntiformes nas unhas;
- 3) Psoríase em parente de primeiro grau.

Os critérios para exclusão são os já mencionados acima, exceto pela presença de psoríase, que é critério de inclusão.

Artrite Indiferenciada

Engloba aqueles pacientes que não se encaixam em nenhum dos seis subtipos anteriores, ou que preencheram critérios para mais de um subtipo.¹²

Formas atípicas

Crianças com AIJ podem desenvolver sintomas gastrointestinais e dificuldade de crescimento devido à própria doença ou como complicações do seu tratamento. Além disso, alguns estudos mostram que doenças gastrointestinais primárias como a Doença celíaca (DC) podem estar associadas a diferentes doenças autoimunes, entre as quais a AIJ.¹⁸

A DC é considerada uma doença sistêmica. A forma clássica de apresentação, com diarreia e síndrome de má absorção, considerada anteriormente a principal forma de apresentação clínica em crianças, está decrescendo proporcionalmente, e a forma atípica, com sintomas predominantemente extra-intestinais, está em ascensão. Isto se deve provavelmente à maior preocupação com a doença, introdução de testes sorológicos de maior acurácia e aumento do número de diagnósticos precoces.¹⁹ Existe uma forte influência genética que predispõe a DC, envolvendo genes HLA (DQ2 e DQ8) e não-HLA.²⁰ Estes marcadores genéticos são positivos em 90-95% dos casos.²¹

Considerando a, já conhecida, maior associação entre doenças autoimunes (Diabetes Tipo 1; Tireoidite Autoimune) em pacientes com DC e seus familiares em primeiro grau em relação à população geral,²² é possível que haja um subdiagnóstico desta doença em pacientes com AIJ, seja por formas atípicas, formas silenciosas, ou por manifestações intestinais, que poderiam ser confundidas com complicações do próprio tratamento da AIJ. A possibilidade de uma intervenção terapêutica dietética nestes pacientes sugere que marcadores genéticos e imunológicos para DC devam ser investigados em crianças e adolescentes com AIJ.

Diagnóstico por imagem

Recentemente, Colebatch-Bournet e colaboradores desenvolveram níveis de evidências científicas para os exames de imagem como parte do diagnóstico da AIJ. Embora estas considerações sejam baseadas em estudos observacionais e apresentem um grau de recomendação C, estes autores ressaltam que os pontos a seguir merecem discussão pela sua significância na prática clínica.²³

- 1) A ultrassonografia (US) e a Ressonância Magnética (RM) são superiores à avaliação clínica no diagnóstico de inflamação articular.
- 2) Quando houver dúvida diagnóstica baseada nos sinais clínicos, radiografias (RX), US ou RM podem ser utilizadas para auxiliar na certeza do diagnóstico de AIJ.

Artigo de revisão

- 3) Se houver necessidade de detecção de anormalidades estruturais ou destruição articular, o RX pode ser utilizado, mas a RM ou US podem detectar estas alterações mais precocemente.
- 4) Na AIJ, exames de imagem podem ser mais benéficos que a avaliação clínica para determinar inflamação em determinadas articulações, como o uso da RM na articulação temporo-mandibular (ATM) ou axial.
- 5) A imagem na AIJ pode ser utilizada como indicador prognóstico. O dano no RX pode ser usado como preditor de dano articular subsequente. Do mesmo modo, o achado de inflamação persistente no US ou RM pode ser preditivo de dano articular subsequente.
- 6) Na AIJ, US e RM podem ser utilizados para monitorar atividade de doença devido a maior sensibilidade destes métodos radiológicos sobre exame clínico. RM deve ser considerada para monitorar atividade de doença em ATM e envolvimento axial.
- 7) A avaliação periódica de dano articular deve ser considerada. A modalidade de imagem é dependente da articulação.
- 8) O US pode ser usado para melhor acurácia da injeção de corticoide intra articular.
- 9) US e RM podem detectar inflamação quando doença inativa está clinicamente presente; e isto pode ter implicações na monitorização da doença.

Tratamento

O tratamento e o prognóstico variam de acordo com o subtipo e curso do subtipo. A AIJ pode levar a redução da qualidade de vida, mas raramente é fatal. A abordagem terapêutica evoluiu muito nas últimas décadas, e dispõe atualmente de uma ampla gama de medicamentos que vão desde o clássico uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINES), corticosteroides até medicamentos biológicos.^{2,3}

O tratamento da AIJ deve ser multidisciplinar, onde atuam em equipe o pediatra, reumatologista, fisioterapeuta, oftalmologista, ortopedista, psiquiatra além da participação ativa da família do paciente. Os principais objetivos do tratamento são alívio da dor, inibição da atividade de doença e recuperação da amplitude de movimento, quando existe limitação. A remissão ocorre quando há completa supressão da inflamação. Os medicamentos devem ser ajustados a cada 3 meses até que o objetivo seja alcançado.²⁴

Há décadas, os AINES são as drogas mais utilizadas, sendo o ibuprofeno, naproxeno e indometacina utili-

zados em crianças abaixo de 12 anos com AIJ.^{2,24} Eles têm efeito analgésico em baixas doses e efeito anti-inflamatório em doses elevadas. Em geral, não são eficazes como monoterapia, e há necessidade de associação com outros medicamentos.²⁴ A monoterapia por 1 ou 2 meses se ainda houver atividade não é recomendada.

A injeção de corticosteroide intra-articular (triancinolona hexacetonida) promove terapia efetiva local e duradoura, além de rápido alívio dos sintomas e prevenção de deformidades.² É recomendada como terapia de primeira linha.

Quando não há controle adequado da artrite, até que a terapia com os medicamentos de segunda linha tenha efeito, podem-se utilizar corticosteroides sistêmicos em baixas doses a fim de reduzir a dor e a rigidez nos casos de poliartrite severa. Na forma sistêmica, o corticosteroide é usado na forma oral ou intravenosa em altas doses, principalmente para controle das manifestações sistêmicas.

Os medicamentos considerados como segunda linha são medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), entre eles, o Metotrexato (MTX), a Sulfassalazina e a Leflunomida, de acordo com o subtipo. Quando não há resposta com estas medicações após três meses de uso, deve-se considerar o emprego de medicamentos biológicos, agentes de terceira linha que foram desenvolvidos nas últimas décadas com o objetivo de diminuir sequelas da artrite crônica.^{2,24}

Alguns dos biológicos utilizados inicialmente são os anti- Fator de necrose Tumoral (TNF), como Infliximabe, Etanercepte e Adalimumabe. Outros são o Canakinumabe, que é um anticorpo monoclonal anti-Interleucina 1 (IL-1), e o Abatacepte, uma proteína de fusão humana CTLA-4. O Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IL6 utilizado principalmente na AIJ sistêmica, sendo seu uso recentemente liberado na AIJ poliarticular.²⁴

São muitas as opções para o tratamento dos subtipos da AIJ, e devido à heterogenicidade na sua fisiopatologia, a escolha do medicamento deve ser avaliada cuidadosamente.

Conclusão

A AIJ é uma doença ainda não totalmente conhecida, e critérios diagnósticos provavelmente serão modificados com a aquisição de novos conhecimentos, principalmente no que se refere ao subtipo sistêmico. Associações com outras doenças autoimunes são cada vez mais estudadas, e certamente no futuro serão mais conhecidas. É importante estar atento sobre a possibili-

dade de Síndrome de Ativação Macrofágica na abertura do quadro da AIJ sistêmica e também durante o seu tratamento.

Referências

- 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;31:2.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet*. 2007;369:767-78. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60363-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60363-8)
- 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*. 2011;63(4):465-482. <http://doi.org/10.1002/ACR.20460>
- Duurland CL, Wedderburn LR. Current developments in the use of biomarkers for juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:406. <http://doi.org/10.1007/s11926-013-0406-3>
- Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin. Arthritis Rheu*. 1996;26:575-591.
- Andersson B. Juvenile arthritis—who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin. Exp. Rheumatol*. 1999;17:367-374.
- Bernston L, Anderson GB, Fasth A, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries: a population-based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol*. 2003;30:2275-82.
- Beukelman T. Treatment advances in systemic juvenile idiopathic arthritis. *F1000Prime Reports* 2014; 6:21. <http://doi.org/10.12703/P6-21>
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146:598-604. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001; 85:421-6.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007;166:95-109. <http://doi.org/10.1007/s00431-006-0258-1>
- Masters S, Simon A, Aksentijevich I, et al. *Horror autoinflammaticus*: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:621-68. <http://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627>
- Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*; 2011: 416-26. <http://doi.org/10.1038/nr-rheum.2011.68>
- Boom V, Anton J, Lahdenne P, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*; 2015: 13-55. <http://doi.org/10.1186/s12969-015-0055-3>
- Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, et al. Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1805-10.
- Petty RE, Smith JR, Rosebaum JT, et al. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:879-84.
- Ostrov BE. What is the significance of dry synovitis? *Pediatr Rheumatol online J*. 2004;2:114-8.
- AL-Mayouf SM, AL-Mehaidib AI, Alkaff MA. The significance of elevated serologic markers of celiac disease in children with juvenile rheumatoid arthritis. *The Saudi J Gastroenterol*. 2003;9(2):75-8.
- Celiloglu C, Karabiber H, Selimoglu MA. Atypical presentations of celiac disease. *Turk J Pediatr*. 2011;53(3):241-9.
- Molberg, Oyvind, McAdam, et al. Role of Tissue Transglutaminase in Celiac Disease. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2000;30:232-40.
- Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(41):6585-93.
- Robazzi TC, Adan LF, Pimentel K, et al. Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 310-317.
- Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, et al. EULAR- PReS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann RheumDis* 2015;(74):1946-1957. <http://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2015-207892>
- Kasapçopur O, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *TurkPedArs* 2015; 50: 1-10. <http://doi.org/10.5152/tpa.2015.2229>