

Występowanie wybranych genów HLA klasy I i II predysponujących do rozwoju młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci z idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka

The prevalence of HLA class I and II antigens predisposing to juvenile idiopathic arthritis in the course of idiopathic uveitis among children

Karol Kita¹, Stanisław Sierakowski¹, Dorota Średzińska-Kita², Alina Bakunowicz-Łazarczyk²

¹Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Okulistyki Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Słowa kluczowe: zapalenie błony naczyniowej oka, antygeny HLA, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Key words: uveitis, HLA antigen, juvenile chronic arthritis.

Streszczenie

Wstęp: Zapalenie błony naczyniowej oka (ZBNO) jest częstym objawem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) i niekiedy pierwszym, izolowanym objawem MIZS. Celem pracy była ocena częstości występowania wybranych alleli układu HLA predysponujących do rozwoju MIZS i zajęcia gałki ocznej u dzieci z idiopatycznym ZBNO.

Materiał i metody: W grupie 30 dzieci z ZBNO określono obecność wybranych alleli DRB*, DQA*, DQB*, genu B27 i przeciwciał przeciwjądrowych (ANA).

Wyniki: Średni wiek zachorowania na ZBNO wynosił 9,6 roku. Dziewczęta i chłopcy chorowali równie często. W porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono znamienne częstsze występowanie genu B27 i przeciwciał ANA, co łączyło się z nawrotowym charakterem ZBNO. Nie wykazano powiązania idiopatycznego ZBNO z obecnością alleli DRB*, DQA*, DQB*.

Wnioski: Istnieje związek idiopatycznego ZBNO z obecnością genu B27 i przeciwciał ANA. Wyniki badań sugerują obserwację dzieci z idiopatycznym ZBNO pod kątem rozwoju spondyloartropatii.

Summary

Background: Uveitis is one of the most common symptoms of juvenile idiopathic arthritis (JIA). In some cases uveitis may be an isolated feature preceding the typical onset of JIA. The aim was to determine the prevalence of human leukocyte antigens (HLA) which are known as risk factors for the development of JIA and bulb eye involvement in the course of idiopathic uveitis.

Material and methods: 30 patients with idiopathic uveitis and 30 controls were typed for HLA DRB*, DQA*, DQB* alleles, HLA B27 antigen and the presence of antinuclear antibodies.

Results: The mean age at onset of uveitis was 9.6 years. There was no gender difference in the risk of uveitis. HLA B27 was detected in 26.6% of children and ANA in 20% of children. The difference was statistically significant comparing to the controls. Patients carrying B27 antigen and ANA positive presented a recurrent form of uveitis. No associations were found between HLA DRB*, DQA*, DQB* alleles and idiopathic uveitis.

Conclusions: The study demonstrates associations between idiopathic uveitis and positivity for HLA B27 antigen and ANA. The results suggest carrying out prospective observation of children with idiopathic uveitis concerning the risk of spondyloarthropathies development.

Wstęp

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszym układowym zapalnym schorzeniem układu ruchu u dzieci. Etiologia choroby do tej pory nie

jest w pełni wyjaśniona, istnieje jednak związek rozwoju schorzenia z obecnością niektórych cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy I i II, a zwłaszcza z HLA B27, DRB*, DQA*, DQB* [1–6]. Zapalenie błony

Adres do korespondencji:

dr med. Karol Kita, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, e-mail: kitakarol@gmail.com

naczyniowej oka (ZBNO) należy z kolei do jednych z częstszych objawów MIZS. W postaci kilkustawowej występuje u ok. 20% dzieci, a u dziewczynek z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) – odsetek sięga 95%. Zagrożenie zapaleniem tęczówki jest również większe w przypadku obecności niektórych alleli układu HLA: DRB1*1104, DQA1*0501, DQB1*0301, DQB1*0201, genu B27 oraz obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). Związek z ZBNO wydaje się silniejszy wówczas, gdy kilka alleli występuje równocześnie, np. haplotyp DRB1*13, DQB1*0301 [7, 8].

Zapalenie błony naczyniowej oka przebiega zazwyczaj bezobjawowo, wiąże się jednak z wystąpieniem poważnych powikłań ze strony narządu wzroku. Osłabienie ostrości wzroku poniżej 5/50 dotyczy 22% osób, zaśmę odnotowuje się u 46–64%, taśmowate zwyrodnienie rogówki u 30–60% chorych, a jaskrę wtórną u ok. 1/4 pacjentów. Zapalenie błony naczyniowej oka rozwija się zazwyczaj po wystąpieniu objawów stawowych, jednak może być także pierwszym objawem MIZS [9, 10]. U ok. 48% chorych ZBNO występuje równocześnie z ujawnieniem się zmian stawowych, natomiast u 10–13% wyprzedza pozostałe objawy MIZS [11–13].

W przypadkach idiopatycznego ZBNO u dzieci zawsze należy więc poszukiwać cech MIZS, opóźnienie w leczeniu grozi bowiem nie tylko istotnym uszkodzeniem układu ruchu, lecz także trwałym upośledzeniem narządu wzroku.

Celem pracy była ocena ewentualnego związku pomiędzy idiopatycznym ZBNO a obecnością genów układu HLA charakterystycznych dla rozwoju młodzieńczego przewlekłego zapalenia stawów i ryzyka zajęcia gałki ocznej.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 30 dzieci (15 dziewczynek i 15 chłopców) w wieku 5–17 lat. U wszystkich dzieci rozpoznano zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych dzieci dobranych pod względem płci i wieku, hospitalizowanych z powodu urazów gałki ocznej. Chore dzieci były poddane pełnemu badaniu okulistycznemu, które obejmowało ocenę ostrości wzroku do dali i bliży, widzenie barwne, pomiar ciśnienia śródgałkowego, badanie

odcinka przedniego gałki ocznej i dna oczu. Rozpoznanie idiopatycznej postaci ZBNO ustalano na podstawie wykluczenia współistnienia ognisk zapalnych w obrębie jamy ustno-gardłowej, zapalenia stawów lub cech sugerujących początek MIZS.

U wszystkich dzieci przeprowadzono odpowiednie testy w celu wykluczenia toksoplazmozy, toksokarozy, boreliozy, schorzeń pasożytniczych przewodu pokarmowego, zakażenia wirusem cytomegalii. Oznaczenia przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) dokonano metodą immunofluorescencji pośredniej przy użyciu zestawów firmy Euroimmun, zgodnie z zaleceniem producenta. Obecność antygeny HLA-B27 oznaczano testem limfocytotoksyczności przy użyciu zestawu firmy Biotest, zgodnie z zaleceniem producenta. Typowanie pozostałych wybranych alleli genów układu HLA wykonano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy PCR-SSP *phototyping* [14]. Oznaczano następujące allele genów: DRB1*0101, DRB1*0401, DRB1*0402, DRB1*0403, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*08, DRB1*11, DQA1*0501, DQB1*02, DQB1*0201, DQB1*0501, DQB1*0304.

Do analizy statystycznej częstości występowania alleli wykorzystano test χ^2 lub test Fischera. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Na procedurę badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (R-I-003/304/2003).

Wyniki

Chłopcy i dziewczynki równie często chorowali na ZBNO. Wśród 30 badanych osób u 14 dzieci proces chorobowy dotyczył obu oczu, a u 16 dzieci – jednego oka. Z wywiadu chorobowego wynikało, że najczęściej choroba pojawiała się wiosną lub jesienią. U 15 dzieci stwierdzano pierwszy rzut choroby, u 7 dzieci – 2 rzuty, u 3 dzieci – trzykrotne zachorowanie, u 4 dzieci – czterokrotne zachorowanie i u jednego dziecka – 5. rzut choroby (tab. I).

Zapalenie błony naczyniowej oka było wykrywane przypadkowo w trakcie badań przesiewowych w szkole lub przychodni ogólnej. Żaden pacjent nie skarżył się na ból lub zaczerwienienie oczu. Średni wiek pierwszego zachorowania wynosił 9,6 roku. Rodzice określali dotychczasowy stan zdrowia swoich dzieci jako dobry.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna dzieci z zapaleniem błony naczyniowej oka
Table I. Clinical characteristics of children with uveitis

Badana grupa <i>n</i>	Płeć żeńska <i>n</i> (%)	Płeć męska <i>n</i> (%)	Średni wiek zachorowania (lata)	Zajęcie jednooczne <i>n</i> (%)	Zajęcie obuoczne <i>n</i> (%)	Kilkukrotny rzut choroby <i>n</i> (%)
30	15 (50)	15 (50)	9,6	16 (53)	14 (46,6)	15 (50)

U żadnego z badanych dzieci nie rozpoznano wcześniej żadnej z układowych chorób zapalnych.

U 3 dzieci stwierdzono znaczne upośledzenie ostrości wzroku poniżej 5/25 wg Snellena. U 10 pacjentów ostrość wzroku wahała się od 5/16 do 5/10, a u kolejnych 10 pacjentów w granicach 5/8–5/5,5 wg Snellena. U 7 pacjentów ostrość wzroku była prawidłowa (tab. II).

Po leczeniu ostrość wzroku poprawiała się, zwłaszcza u osób z wyjściową ostrością od 5/8 do 5/5,5, natomiast u pacjentów, którzy mieli kolejny rzut choroby i powikłania pozapalne w postaci zaćmy wiktającej, zrostów tylnych i wysięku w ciełe szklistym, ostrość nie ulegała zmianie lub poprawiała się tylko o jeden rząd na tablicy Snellena.

U chorych dzieci stwierdzano wiele powikłań po przebyłym zapaleniu błony naczyniowej oczu. Zaćmę wiktającą jednego oka wykazano u 2 dzieci, zaćmę obu oczu – u 2 dzieci. Jaskrę wtórną obu oczu stwierdzono u 1 dziecka, jaskrę jednego oka – u 1 dziecka. Wysięk pozapalny i zmiany proliferacyjne w ciełe szklistym obserwowano u 10 dzieci, zrosty tylne – u 7 dzieci, zez wynikający z dużego niedowidzenia – u 4 dzieci.

Dla większości ocenianych alleli układu HLA nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania między dziećmi z zapaleniem błony naczyniowej i grupą kontrolną. Dotyczy to zarówno częstszego występowania alleli charakterystycznych dla MIZS w grupie ZBNO, a więc zwiększonego ryzyka zachorowania na idiopatyczne zapalenie stawów, jak i sytuacji odwrotnej, w której zwiększona częstość występowania niektórych alleli w grupie kontrolnej miałyby charakter chroniący przed zachorowaniem na zapalenie błony naczyniowej oka.

Nie dotyczy to obecności genu HLA-B27. W grupie z ZBNO jego obecność wykazano u ponad 1/4 dzieci, tzn. w 8 przypadkach na 30 (26,6%), natomiast w grupie kontrolnej tylko w jednym przypadku. Różnica okazała się znamieną statystycznie. Wśród nosicieli genu B27 było 5 chłopców i 3 dziewczynki; dzieci te cechował nawrotowy charakter ZBNO. Obserwowano również tendencję do wcześniejszego zachorowania. Średni wiek dziecka w momencie wystąpienia pierwszego rzutu ZBNO wynosił 7,3 roku w porównaniu z 9,6 roku w całej badanej grupie.

Dzieci z ZBNO charakteryzowało także istotnie częstsze występowanie przeciwciał przeciwjądrowych. Stwierdzano je u 20% pacjentów z ZBNO, ale nie wykrywano ich wcale w grupie kontrolnej. W tej grupie u 4 dzieci (66%) rozpoznano kolejny rzut choroby (tab. III).

Dyskusja

W światowym piśmiennictwie, wg wiedzy autorów niniejszej pracy, nie ma doniesień bezpośrednio ocenia-

Tabela II. Ostrość wzroku w badanej grupie ($n = 30$) dzieci z zapaleniem błony naczyniowej oka
Table II. Results of the visual acuity test in children ($n = 30$) with uveitis

Ostrość wzroku	Liczba dzieci n (%)
< 5/25	3 (10)
5/16–5/10	10 (33,3)
5/8–5/5,5	10 (33,3)
5/5	7 (23,3)

jących idiopatyczne zapalenie błony naczyniowej oka pod kątem występowania alleli genów HLA charakterystycznych dla rozwoju MIZS. Publikowane dotychczas badania genetyczne dotyczą natomiast pacjentów z pewnym rozpoznaniem różnych postaci MIZS, w tym powikłanych wystąpieniem ZBNO.

Pratsidou-Gertsis i wsp. objęli badaniami 223 pacjentów [15]. Stwierdzili, że allele DRB1* nie wykazują związku z rozwojem MIZS. Wykazali natomiast taki związek z obecnością allelu DQA1*0501. Wystąpienie ZBNO wiązało się z allelem DPB1*0201 oraz DRB1*13 i efekt był potęgowany, gdy oba allele występowały wspólnie. Dodatkowo w postaci kilkustawowej MIZS zagrożenie zapaleniem błony naczyniowej oka zwiększało się przy obecności allelu DQB1*0301. Autorzy stwierdzili także obecność przeciwciał ANA u 69 pacjentów, co stanowi ok. 30% badanej populacji. Wyniki niniejszej pracy są zbliżone do wyników uzyskanych przez innych badaczy co do częstości występowania przeciwciał ANA i potwierdzają brak udziału niektórych alleli DRB1* w rozwoju zapalenia błony naczyniowej oka.

Według badań Hasa i wsp. zagrożenie zapalenia tęczęwki nie ma związku z allelem DRB1*1104, a efekt protekcyjny wywołuje obecność allelu DRB1*01 [16]. Badania te były wykonane w grupie 200 pacjentów. Tymczasem wg Melina-Aldana ryzyko zapalenia błony naczyniowej oka jest wyraźnie związane z obecnością wspomnianego wcześniej allelu DRB1*1104, a także alleli DQA1*0501 i DQB1*0301 [17]. Te badania wykonano na równie licznej grupie dzieci, z których u 47% stwierdzono zapalenie błony naczyniowej oka. Dodatkowo autorzy ci stwierdzili, że u chorych z haplotypem HLA DRB1*1104 i DQB1*0201 ryzyko przewlekłego zapalenia błony naczyniowej oka wzrasta siedmiokrotnie. Powyższe zestawienie badań Hasa i Melin-Aldana z przeciwstawnymi wynikami dotyczącymi udziału DRB1*1104 dobrze odzwierciedla trudności, jakie napotykali autorzy w interpretacji publikowanych wyników. Różnice te mogą wynikać z kilku powodów. Przede wszystkim należy wziąć pod uwagę odmienności genotypowe badanych

Tabela III. Częstość występowania wybranych alleli układu HLA i przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) u dzieci chorych na zapalenie błony naczyniowej oka ($n = 30$) w porównaniu z grupą kontrolną ($n = 30$)

Table III. The prevalence of HLA class I and II antigens and anti-nuclear antibodies (ANA) in children with uveitis ($n = 30$) and in the control group ($n = 30$)

Oznaczone allele	Chorzy na zapalenie błony naczyniowej oka n (%)	Grupa kontrolna n (%)	Poziom istotności statystycznej p
DRB1*0101	9 (30)	5 (16,6)	NS
DRB1*0401	5 (16,6)	2 (6)	NS
DRB1*0402	2 (6)	0	NS
DRB1*0403	0	1 (3)	NS
DRB1*0404	1 (3)	1 (3)	NS
DRB1*0405	0	0	NS
DRB1*08	0	0	NS
DRB1*11	5 (16,6)	8 (26,6)	NS
DQA1*0501	9 (30)	9 (30)	NS
DQB1*02	7 (23,3)	6 (20)	NS
DQB1*0201	3 (10)	4 (13,3)	NS
DQB1*0501	8 (26,6)	14 (46)	NS
DQB1*0304	0	0	NS
B27	8 (26,6)	1 (3)	< 0,05
ANA	6 (20)	0	< 0,05

NS – brak znamienności statystycznej

populacji. Chorzy pochodzący z Polski mogą różnić się pod względem występowania poszczególnych alleli od populacji pochodzącej z Wysp Brytyjskich, Niemiec, Grecji czy Bliskiego Wschodu [1, 6, 12, 15]. Dodatkowo część autorów ogranicza te badania do określonych form MIZS, np. tylko do postaci kilkustawowej [1]. Różny był także zakres typowania poszczególnych alleli genów układu HLA klasy II.

W badaniach prezentowanych w niniejszej pracy nie wykazano związku idiopatycznego ZBNO z układem cząstek HLA klasy II DRB*, DQA*, DQB*. W badanej grupie nie stwierdzono częstszego występowania alleli antygenów łączonych z zachorowaniem na MIZS lub zwiększonym ryzykiem zapalenia tęczówki. Prawdopodobnie wynika to z niewielkiej liczby badanej grupy chorych i niewielkiego odsetka dzieci, u których objawy ZBNO wyprzedzają ujawnienie się zapalenia stawów. Możliwe jest również, iż dopiero określony haplotyp, zawierający określone allele HLA nieocenione w badaniu, predysponuje do zapalenia błony naczyniowej oka.

Spodziewany i zgodny z piśmiennictwem jest natomiast związek zapalenia błony naczyniowej oka z obecnością genu HLA-B27 i przeciwciał przeciwjądrowych. W badaniach własnych wykazano znamienne częstsze nosicielstwo genu B27 i występowanie przeciwciał ANA u dzieci z ZBNO. Przeciwciała ANA stwierdzano u 20% badanych dzieci, natomiast HLA-B27 – u 26%. Według danych z piśmiennictwa obecność genu B27 nierozdzielnie łączy się z młodzieńczą formą spondyloartropatii i ZBNO. Obecność omawianego genu stwierdzono u prawie 90% chorych, a zapalenie błony naczyniowej oka dotyczy ok. 1/4 chorych i w prawie połowie przypadków może wyprzedzać pozostałe objawy zapalenia stawów [18, 19].

Kotaniemi i wsp. jako nieliczni obserwowali pod tym kątem dzieci z idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka [20]. W grupie 6 pacjentów (3 dziewczynki i 3 chłopców) występowanie HLA-B27 stwierdzono u 5 dzieci, z czego u 4 dodatkowo były obecne przeciwciała ANA. Nie oceniano innych genów układu HLA. Zapalenie błony naczyniowej oka było bezobjawowe i obu-

oczne we wszystkich przypadkach. Średni wiek dziecka podczas pierwszego rozpoznania *uveitis* wynosił 8,4 roku, a w trakcie 6-letniej prospektywnej obserwacji ZBNO pozostawało nadal aktywne.

Podobne wyniki w grupie chorych z rozpoznaniem MIZS uzyskali inni autorzy [12, 21]. Według Berka i wsp. czynnikami ryzyka zajęcia gałki ocznej jest obecność ANA oraz postać kilkustawowa MIZS, natomiast płeć dzieci nie wpływa na częstość występowania ZBNO [21]. Identyczne obserwacje poczynili badacze włoscy [22]. Zapalenie błony naczyniowej oka, niezależnie od płci, dotyczyło ponad 87% chorych z postacią kilkustawową MIZS, a wśród nich u 92% dzieci stwierdzono obecność w surowicy ANA.

W niniejszej pracy obecność ANA łączyła się z nawrotowym charakterem zapalenia błony naczyniowej oka, co dotyczyło równie często chłopców, jak i dziewcząt. Podobne wyniki u pacjentów z MIZS uzyskali inni autorzy, dlatego też uznali obecność przeciwciał przeciwjądrowych za czynnik rokowniczy zajęcia gałki ocznej w przebiegu MIZS [9, 20, 21, 23]. Autorzy ci nie stwierdzili przewagi płci żeńskiej w tej grupie chorych ani obuocznego ZBNO. Charakterystyczny był natomiast bezobjawowy początek choroby. Obserwowano u chorych typowe powikłania w postaci trwałego zmniejszenia ostrości wzroku, zrostów tylnych, zaćmy wiktającej i jaskry wtórnej.

Autorzy niniejszej pracy, z uwagi na małą liczebność badanej grupy, wskazują, że otrzymane wyniki badań i wyciągnięte wnioski wymagają potwierdzenia na większej populacji chorych.

Wnioski

1. Przeprowadzone badania genetyczne wykazały znacznie częstsze występowanie genu HLA-B27 u dzieci z idiopatycznym ZBNO.
2. Nie stwierdzono związku z pozostałymi badanymi allelami genów HLA DRB*, DQB*, DQA* i zachorowaniem na ZBNO.
3. Istnieje związek występowania idiopatycznego ZBNO z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych, co prawdopodobnie łączy się z nawrotowym charakterem schorzenia.
4. Wyniki badań sugerują obserwację dzieci z idiopatycznym ZBNO pod kątem rozwoju zapalnej spondyloartracji.

Podziękowania

Autorzy dziękują prof. dr. hab. Adamowi Krętowskiemu z Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (kierownik Kliniki: prof. dr. hab. M. Górska) za umożliwienie wykonania części badań genetycznych.

Piśmiennictwo

1. Alsaied K, Haider MZ, Sharma PN, et al. The prevalence of human leukocyte antigen (HLA DR/DQ/DP) alleles in Kuwaiti children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 224-228.
2. Haas JP, Nevinny-Stickel C, Schoenwal U, et al. Susceptible and protective major histocompatibility complex class II alleles in early-onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Human Immunol* 1994; 4: 225-233.
3. Forre O, Smerdel A. Genetic epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 123-128.
4. Murray K, Thompson S, Glass D. Pathogenesis of juvenile chronic arthritis: genetic and environmental factors. *Arch Dis Child* 1997; 77: 530-534.
5. Vargas-Alarcon G, Londono JD, Hernandez-Pacheco G, et al. Effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of spondyloarthropathies in Mexican patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 714-717.
6. Thomson W, Barret JH, Donn R, et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1183-1189.
7. Preiur AM, Chedeville G. Czynniki rokownicze w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów. *Curr Opin Rheumatol Rep (wyd. polskie)* 2002; 2: 3-10.
8. Falcini F, Cimaz R. Młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów. *Curr Opin Rheumatol Rep (wyd. polskie)* 2001; 1: 1-6.
9. Kotaniemi K, Savolainen A, Aho K. Severe uveitis without overt arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 395-398.
10. Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1987; 94: 1242-1248.
11. BenEzra D, Cohen E, Behar-Cohen F. Uveitis and juvenile idiopathic arthritis: A cohort study. *Clin Ophthalmol* 2007; 14: 513-518.
12. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a populations-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology* 2007; 46: 1015-1019.
13. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 647-657.
14. Krętowski A, Kinalska I. Geny DQA1 i DQB1 HLA jako markery cukrzycy insulinozależnej w populacji polskiej. *Pol Arch Med Wew* 1999; 3: 205-210.
15. Pratsidou-Gertsis P, Kanakoudi-Tsakalidon F, Spyropoulou, et al. Nationwide collaborative study of class II associations with distinct types of juvenile chronic arthritis (JCA) in Greece. *Eur J Immunogenet* 1999; 26: 299-310.
16. Haas JP, Truckenbrodt H, Paul C, et al. Subtypes of HLA DRB1* 03, *08, *11, *13 and *14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 suppl 10: S7-S10.
17. Melin-Aldana H, Giannini EH, Taylor J, et al. Human leukocyte antigen DRB1*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992; 121: 56-60.

18. Fernandez-Melon J, Munoz-Fernandez S, Hidalgo V. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2004; 31: 524-527.
19. Burgos-Vargas R. Juvenile onset spondyloarthropathies: therapeutic aspects. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl III): 33-39.
20. Kotaniemi K, Savolainen A, Aho K. Severe childhood uveitis without overt arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 395-398.
21. Berk AT, Kocak N, Unsual E. Uveitis in juvenile arthritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001; 9: 243-251.
22. Paroli MP, Speranza S, Marino M, et al. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13: 616-621.
23. Kotaniemi K, Kautainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. *Ophthalmology* 2001; 108: 2071-2075.