



Türkiye İç Batı Anadolu Bölgesi'ndeki bir merkezde juvenil idiyopatik artrit

Juvenile idiopathic arthritis in a center in the Western Anatolia region in Turkey

İD Gülçin Otar Yener¹, İD Zahide Ekici Tekin¹, İD İlknur Girişgen², İD Ebru Nevin Çetin³, İD Beyza Akdağ⁴,
İD Selçuk Yüksel^{1,2}

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

⁴Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Bu konuda bilinenler

Juvenil idiyopatik artrit bölgeden bölgeye alt tiplere göre cinsiyet, tanı yaşı, tanı gecikme durumu, tedaviye yanıt açısından farklılıklar göstermektedir. Bölgesel çalışmalarla bu farklılıkların genetik ve çevresel faktörler gibi birçok nedene bağlı olduğu görülmektedir.

Çalışmanın katkısı

Bölgemizdeki juvenil idiyopatik artrit tanılı hastaların özelliklerini ulusal ve uluslararası verileri ile karşılaştırarak bölgenin yapısal farklılık ve benzerlikleri incelenmiştir. Entezit ile ilişkili artrit en sık görülen alt tip olup, tanı gecikmesi ve tedaviye yanıt açısından en kötü prognoza sahip olmasından dolayı, entezit muayenesinin fizik muayenede göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır.

Öz

Amaç: Kliniğimizde izlem ve tedavi edilen juvenil idiyopatik artrit tanılı hastaların demografik verilerini, alt gruplarına dağılımını, tedaviye yanıtlarını ve uzun dönem izlemlerini ortaya koymak, ulusal ve uluslararası veriler ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2012 ile Ocak 2018 tarihleri arasında juvenil idiyopatik artrit tanısı alarak tedavi başlanan, düzenli kontrole gelen 116 hastanın dosyası incelendi. Demografik bulgular, aldığı tedaviler, aktif/inaktif hastalık (ilaçlı ve ilaçsız) ve tedaviye yanıt durumları değerlendirildi.

Bulgular: Uluslararası Romatoloji Derneği Birliği ölçütlerine göre juvenil idiyopatik artrit alt tipleri 38 entezit ilişkili artrit, 37 oligoartiküler, 17 romatoid faktör (-) poliartiküler, 15 sistemik, 5 romatoid faktör (+) poliartiküler, 4 psöriatik juvenil idiyopatik artrit olarak değerlendirildi. Toplamda kız erkek oranı 1,5 idi. İlk yakınma ile tanı konulması arasındaki gecikme süresi ortalama 5,7±5,2 aydı. En erken tanı alan sistemik tipte hastalar, en geç tanı alan hastalar ise poliartiküler ve entezit ilişkili alt tipte olanlardı. Hastaların %32'sine yalnızca metotreksat tedavisi verilirken, %38'ine ek biyolojik ilaçlar verildi. Her iki tedavi grubunda inaktif zamana geçiş süresi en kısa oligoartiküler, en uzun entezit ilişkili artrit grubundaydı.

Abstract

Aim: To demonstrate the demographic data, subgroup distributions, responses to treatment and outcomes of long-term follow-up in patients who were followed up and treated in our clinics with a diagnosis of juvenile idiopathic arthritis, and to compare these data with national and international data.

Material and Methods: The files of 116 patients who had been diagnosed as having juvenile idiopathic arthritis, were initiated on treatment and presented for regular follow-up visits between January 2012 and January 2018, were examined. Their demographic findings, treatments, active/inactive disease states (on-medication and off-medication) and treatment response states were evaluated.

Results: According to the International League of Associations for Rheumatology criteria, the subtypes were specified as enthesitis-related arthritis (n=38), oligoarticular (n=37), rheumatoid factor (-) polyarticular (n=17), systemic (n=15), rheumatoid factor (+) polyarticular (n=5), and psoriatic juvenile idiopathic arthritis (n=4). In total, the female/male ratio was found to be 1.5. The mean delay time between the first complaint and the diagnosis was found to be 5.7±5.2 months. The patients with systemic type were diagnosed at the earliest, while the patients with polyarticular and enthesitis-related subtypes were diagnosed at the latest. Thirty-two percent of the patients were treated with methotrexate alone, and 38% were given additional biologic drugs. In both treatment groups, the time to achieve inactive disease was the shortest

Devamı ⇒

Cite this article as: Otur Yener G, Ekici Tekin Z, Girişgen İ, Çetin EN, Akdağ B, Yüksel S. Juvenile idiopathic arthritis in a center in the Western Anatolia region in Turkey. Turk Pediatri Ars 2020; 55(2): 157–65.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Selçuk Yüksel E-posta/E-mail: selcukyüksel@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 25.04.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.12.2019

©Telif Hakkı 2020 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.69320

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



Çalışma döneminde 38 hasta ilaçsız iyilik hali (en yüksek oran %53,3 ile sistemikte), 71 hasta ilaç iyilik hali (en yüksek oran %70,2 ile oligoartikülerde) olarak izlenmekteydi. Hastaların %94'ünde iyilik hali sağlandı.

Çıkarımlar: Entezit ilişkili artrit dikkat çekici bulgusu olan entezitin rutin fizik muayenede göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Entezit farkındalığı, entezit ilişkili artritli çocuklarda tanı gecikmesinin önlenmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar sözcükler: Antiromatizmal ilaç, juvenil idiyopatik artrit, metotrexat

in the oligoarticular group and the longest in the enthesitis-related arthritis group. In the study period, 38 patients were in remission off-medication (the highest rate (53.3%) was observed in the systemic group) and 71 patients were in remission on-medication (the highest rate (70.2%) was observed in the oligoarticular group). Remission was obtained in 94% of the patients.

Conclusion: Enthesitis which is the remarkable finding of enthesitis-related arthritis, should not be overlooked in routine physical examination. Awareness of enthesitis can contribute to the prevention of diagnostic delay in children with enthesitis-related arthritis.

Keywords: Antirheumatic drugs, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate

Giriş

Jüvenil idiyopatik artrit (JİA) çocukluk çağının en sık romatolojik hastalıkları arasında olup kronik yangısal bir sinovit olarak tanımlanır. Artrit için bilinen diğer şartlar dışlanarak, en az altı hafta boyunca devam eden ve 16 yaşından önce başlayan heterojen bir hastalıktır. Çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiş olup en sonuncusu, 2001 yılında güncellenen Uluslararası Romatoloji Derneği Birliği [International League of Associations for Rheumatology (ILAR)] tarafından: sistemik, oligoartiküler (süreklili ve uzamış), entezit ile ilişkili, poliartiküler romatoid faktör (RF) pozitif, poliartiküler RF negatif, psöriatik ve sınıflandırılmayan artrit olarak yedi alt grup olarak sınıflandırılmıştır (1). Jüvenil idiyopatik artrit yaygınlık ve sıklığı, genetik ve çevresel etmenlere bağlı olmanın yanı sıra farklı toplumlar arasında da önemli ölçüde değişiklik gösterebilmektedir. Jüvenil idiyopatik artrit yaygınlığı 1000 çocukta 0,07 ile 4,01 olarak bildirilirken, yıllık sıklık 1000 çocuk başına 0,008 ile 0,262 olarak bildirilmiştir (2).

Dünya genelinde ve Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda JİA alt tiplerinin sıklığı, tanı yaşı, cinsiyet, ilaçlara verdiği yanıtlar değişiklik göstermektedir (3–13). Bu çalışmada amacımız, ülkemiz İç Batı Ege Bölgesi (Denizli, Uşak, Afyon) ve Akdeniz Bölgesinin bazı illerinden gelen (Burdur, Isparta, Antalya) hastaların izlemine yapmakta olan Çocuk Romatoloji Kliniği'mizde JİA tanılı hastaların JİA alt sınıflarının sıklığını ve tedaviye yanıtlarını, hastaların demografik ve klinik özelliklerini irdelemektir. Hasta nüfusumuzun sonuçları ulusal ve uluslararası verileri ile karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Geriye dönük kohort çalışmada, Ocak 2012 ile Ocak 2018 tarihleri arasında JİA tanısı alarak tedavi başlanan, düzenli kontrole gelen 116 hastanın dosyası incelendi. Düzenli izlem ve tedavisi olmayan 10 hasta çalışmaya alınmadı. Hastaların tanı alma döneminde artrit neden olan diğer nedenler; yangı sonrası artrit, sistemik yangısal hastalıklar, malignite, metabolik hastalıklar dışlandı. Jüvenil idiyopatik artrit alt grup sınıflaması yapılırken tanı konulduğunda ve ilk altı ayın tamamlanmasından sonra yeniden sınıflandırılırken İLAR ölçütleri kullanıldı (1). Hasta-

ların demografik bulguları (JİA alt tipi, yaş, cinsiyet, tanı konulan yaş, tanı gecikme süresi, izlem süresi) ve aldığı tedaviler süreleriyle birlikte kaydedildi. Anti nükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), human lökosit antijen B27 (HLA B27) varlığı tüm hastalarda incelendi. ANA immunofloresan yöntemle 1/100 titrede pozitif olarak kabul edildi. Romatoid faktör 10 ünite/L üstü değerler altı aylık zamanda iki kez üç ay arayla bakıldığında pozitif ise anlamlı kabul edildi. Human lökosit antijen B27 pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda göz doktoru tarafından altı ayda bir üveit muayenesi yapıldı. Görüntüleme yöntemleri olarak periferik eklem tutulumu olan hastalara ultrasonografi ile, enflamatuar bel ağrısı ya da sakroileit bulgusu olan hastalara manyetik rezonans görüntüleme yapılmıştır. Her hastada çocukluk çağı ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ölçütlerine göre AAA (14) sorgulandı ve MEFV gen analizi istendi, kliniği uyumlu olan hastalara kolşisin tedavisi başlandı. Her hastanın aldığı tedaviler, süreleri ve yanıtları ile birlikte değerlendirildi. Son vizitlerinde aktif hastalık ve inaktif hastalık (ilaçlı ve ilaçsız klinik iyilik hali) durumlarına bakılarak inaktif hastalığa ulaşma süresi kayıt edildi. İnaktivite durumu Wallace ölçütlerine göre (15) değerlendirildi (aktif artrit olmaması, ateş-raş-serözit-splenomegali-yaygın lenfadenopati olmaması, aktif üveit olmaması, eritrosit çökme hızı ve C-reaktif proteininin normal olması, doktor görsel analog skorun öncekine göre düşük olması, sabah tutukluğunun 15 dak. kısa olması). Hasta ilaç almakta iken en az altı ay boyunca inaktif hastalık olma durumu ilaçlı klinik iyilik hali, tedavi bittikten sonraki ilaç almadan en az 12 ardışık ay boyunca inaktif hastalık varlığı ise ilaçsız klinik iyilik hali olarak tanımlandı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun şekilde yapıldı, yerel etik kurul tarafından 30.10.2018 tarih/ 20 sayı ve 16.04.2019 tarih/ 08 sayı ile onaylandı. Çalışmanın geriye dönük tasarımından dolayı yazılı hasta onamı alınmadı.

İstatistiksel Çözümleme

Veriler SPSS 24.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp) paket programıyla çözümlendi. Sürekli değişkenler ortalaması±standart sapma, ortanca (en küçük ve en büyük değerler) ve katego-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Toplam n=116	Oligoartiküler JİA n=37	Entezit ilişkili artrit n=38	Poliartiküler JİA n=22	Sistemik JİA n=15	Psöriatik JİA n=4	p
Kız/erkek n/n	71/45	25/12	22/16	15/7	7/8	2/2	
Yaş ortalaması (yıl)	12,9±4,7	10,4±4,8	15,4±3,1	14,6±4,9	10,5±3,9	16,1±1,0	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Tanı yaşı ortalaması (yıl)	10,1±4,5	7,6±4,5	12,6±3,0	10,6±4,9	8,4±4,2	12,6±1,9	p ₁ <0,001
Tanı gecikme süresi (ay)	5,7±5,2	3,4±3,4	7,4±5,5	8,9±5,4	1,7±1,6	4,0±3,5	p ₁ <0,001
İzlem süresi (ay)	24,5±17,8	20,7±16,7	24,2±17,6	30,1±18,1	22,9±18,7	37±22,5	
Aile öyküsü pozitifliği, n (%)	13 (11,2)	4 (16,7)	7 (25)	2 (11,1)	–	–	

Psöriatik JİA ve sistemik JİA olgu sayısı az olduğu için karşılaştırılmamıştır. JİA: Juvenil idiyopatik artrit

rik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi (ikili incelemeler için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi. P<0,05 değeri istatistiksel önemli olarak kabul edildi.

Bulgular

Yüz on altı JİA olgusunun 38'i entezit ile ilişkili artrit (EİA), 37'si oligoartiküler, 17'si RF(-) poliartiküler, 15'i sistemik, 5'i RF (+) poliartiküler, 4'ü psöriatik JİA olarak sınıflandırıldı. Tanının ilk altı ayının tamamlanması ile kesin alt tip sınıflaması tekrar yapıldı ve iki hastada alt tipte değişim saptanarak oligoartrit iken genişlemiş oligoartrit tipine dönüştüğü gözlemlendi. Psöriatik JİA dışındaki alt gruplarda kız cinsiyet hâkimiyeti belirgindi. Hastaların tanı yaşı ortalaması 10,1±4,5 yıl, ortalama izlem süreleri 24,5±17,8 ay ve kız cinsiyet daha fazlaydı (kız/erkek: 1,57). Tanı anında en yüksek yaş ortalaması EİA hastalarındaydı, bu hasta grubunu sırasıyla poliartiküler, oligoartiküler, ve en düşük sistemik JİA izlemekteydi (Tablo 1). Alt grupların tanı yaşları birbirinden anlamlı olarak farklıydı (p<0,001). Tanı anında bakılan ortalama eritrosit çökme hızı değerleri en yüksek sistemik grupta (78,2 mm/saat) iken, en düşük EİA grubunda (48,2 mm/saat) saptandı. Ortalama tanı gecikme süresi 5,7±5,2 aydı. Bu açıdan en erken tanı alabilen alt grup sistemik iken, en geç tanı alan alt grubun poliartiküler ve EİA alt grubundaki hastalarda olduğu belirlendi (Tablo 1). Bununla birlikte alt grupların tanı gecikme süresi kendi aralarında da birbirinden anlamlı olarak farklıydı (p<0,001). İzlem süresi en uzun poliartiküler JİA, en kısa oligoartiküler JİA tipindeydi (Tablo 1). Aile öyküsü hastaların %11,2'sinde saptanmış olup, alt tiplere göre en fazla aile öyküsü varlığı EİA'lı hastalarındaydı (%25) (Tablo 1).

Anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği %62,2 ile oligoartiküler grubunda en yüksekken, tüm hasta grubunda ise bu oran yaklaşık %44 saptandı. Poliartiküler tanılı hastaların %22,7'sinde RF pozitifliği. Entezit ile ilişkili artrit tanılı hastaların %21,1'inde HLA B27 pozitifliği. Üveit üç hastada (%2,6) gelişti ve bu hastalarda ikisi oligoartiküler JİA tanılı iken biri RF negatif poliartiküler JİA tanılıydı. Ailevi Akdeniz Ateşi ön tanısıyla 62 hastaya MEFV gen mutasyonu bakıldı, 16'sı (%13,7) çocuk AAA ölçütlerine göre kliniği uyumlu olduğu için ek olarak kolşisin tedavisi başlandı. Bu hasta grubunda en sık bulunun gen mutasyonu M694V homozigot olarak altı hastada saptandı (Tablo 2). Oligoartiküler JİA grubunda en sık tutulan eklem %73 oranında diz eklemi olurken, ikinci sırada ayak bileği tutulumuydu (%10,8). Radyografik inceleme olarak oligoartiküler JİA tanılı hastalarda aktif artrit olanlar eklem ultrasonografi ile değerlendirildi. Entezit ile ilişkili artrit tanısı enflamatuvar bel ağrısı ya da sakroileit bulgusu olan hastalarda manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirildi.

Hastaların yaklaşık %10'u nonsteroid antiinflamatuvar tedaviden yarar gördü. Eklem içi enjeksiyon yapılan hasta sayısı 25, ikinci kez eklem içi enjeksiyon yapılan hasta sayısı 11 idi. Yirmi bir hastaya steroid tedavisi başlanma gereksinimi oldu. Bu hastalardan dördü oligoartiküler JİA, yedisi EİA, ikisi poliartiküler JİA, sekizi sistemik JİA idi. Yüksek doz steroid gereksinimi olan dokuz hastanın sekizi hasta sistemik JİA, biri poliartiküler JİA idi. Metotreksat toplam 108 hastaya kullanıldı. Tüm hastaların yaklaşık %32'sine yalnızca metotreksat tedavisi verildi. Yalnızca metotreksat ile tedavi edilen hastalar arasında inaktif zamana geçiş süresi en kısa sistemik JİA grubunda iken, en uzun EİA grubunda idi. İstatistiksel olarak oligoartiküler JİA ile EİA arasında anlamlı fark vardı (Tablo 3). Hastaların %38,2'sine (38) biyolojik ilaç kullanıldı. Biyolojik ilaç kullandıktan sonra inaktif hastalığa

Tablo 2. Juvenil idiyopatik artrit ve ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastaların MEFV mutasyonları

	Entezit ilişkili artrit	Oligoartiküler JİA	Poliartiküler JİA	Psöriatik JİA
M694V homozigot	4	2	–	–
M694V heterozigot	1	1	1	1
M680I heterozigot	1	–	–	–
M694V heterozigot ve M680I heterozigot (Bileşik heterozigot)	1	–	–	–
V726A heterozigot	–	1	–	–
E148Q heterozigot	2	–	–	–
R202Q heterozigot	1	–	–	–
Toplam	10	4	1	1

JİA: Juvenil idiyopatik artrit

Tablo 3. İlaç kullanımı ve süreleri

	Toplam n=116	Oligoartiküler JİA n=37	Entezit ilişkili artrit n=38	Poliartiküler JİA n=22	Sistemik JİA n=15	Psöriatik JİA n=4	p
Yalnızca metotreksat kullananlar, n (%)	81 (69,8)	27 (72,9)	28 (73,6)	19 (86,3)	7 (46,6)	4 (100)	
Biyolojik ilaç kullanmayan hastalarda inaktif hastalığa geçiş zamanı (ay) ^{abc}	4,2±3,5	3,1±2,9	5,6±4,3	4,6±3,4	2,5±0,5	3,5±0,7	*p<0,001
Biyolojik kullanan hasta sayısı, n (%)	38 (32,7)	10 (27)	12 (31,6)	9 (40,9)	5 (33,3)	2 (50)	
Biyolojik ilaç kullanım sonrası inaktif hastalığa geçiş zamanı (ay)	2,1±1,1	1,5±0,5	2,3±0,8	2,0±0,7	2,0±0,7	4,0±4,2	
Biyolojik ilaç kullanım süresi (ay), Ortalama (Ortanca)	14,3±12,5 (10,0)	10,1±9,0 (5,0)	15,9±13,8 (10,5)	20,6±14,8 (20,0)	9,2±9,6 (6,0)	11,0±9,0	

a: Sistemik JİA olgularından metotreksat kullanan hasta sayısı az olmasından dolayı karşılaştırılmamıştır; b: Psöriatik JİA olgu sayısı 4 olduğu için karşılaştırılmamıştır; c: Biyolojik ilaç kullanmayanlarda inaktif hastalığa geçiş zamanı; JİA: Juvenil idiyopatik artrit; *p: Oligoartiküler JİA-entezite ilişkili artrit

geçiş süresi en kısa oligoartiküler JİA grubunda iken, en uzun EİA grubunda idi (Tablo 3). Biyolojik ilaç değişimine dört hastada gereksinim duyuldu (üç poliartiküler JİA, bir psöriatik JİA). Poliartiküler JİA'lı hastalarda daha uzun süreli (ortanca 20 ay) biyolojik ilaç kullanma zorunluluğu ortaya çıkmasına rağmen, sistemik JİA'lı hastalarda bu süre (ortanca 6 ay) daha kısaydı. Biyolojik ilaçlardan en sık etanercept 21, adalimumab 11, anakinra ve kanakinumab üç, tosilizumab iki, infliksimab bir hastada kullanıldı.

Hastaların %35'inde izlem sırasında hastalık tekrarı görüldü (Tablo 4). Hastaların tedavi sonrası son değerlendirilmelerinde 109'unda (%94) ilaçlı veya ilaçsız iyilik

hali sağlandı. Aktif dönemdeki yedi hastanın dördü oligoartiküler JİA, üçü EİA grubundaydı. Çalışma esnasında tedavi bitiminden sonraki ilaç almadan en az 12 ardışık ay boyunca inaktif hastalık varlığı (ilaçsız iyilik hali) 38 hastada (%32,7) bulunurken, sistemik JİA grubunda bu oran (%53,3) diğer gruplardan daha fazlaydı. Son muayenede 71 hasta ilaç almakta iken en az altı ay boyunca inaktif hastalık olma durumu (ilaçlı iyilik hali) devam ederken, oligoartiküler JİA hasta grubunda bu oran (%70,2) diğer gruplardan daha yüksekti (Tablo 4).

Çalışma grubumuzda sistemik JİA'ya bağlı makrofaj aktivasyon sendromu yalnızca bir hastada gelişti, hastalık yüksek doz steroid ve ardışık steroid ile kontrol altına alındı. Amiloidoz hiçbir olguda gelişmedi.

Tablo 4. Hastalık tekrarı, aktif hastalık ve ilaçlı/ilaçsız iyilik hali oranları

	Toplam n=116	Oligoartiküler JİA n=37	Entezit ilişkili artrit n=38	Poliartiküler JİA n=22	Sistemik JİA n=15	Psöriatik JİA n=4
Hastalık tekrarı görülenler, n (%)	41 (35,3)	17 (45,9)	9 (23,7)	7 (31,8)	5 (33,3)	3 (75)
İlaçsız iyilik hali, n (%)	38 (32,7)	9 (24,3)	12 (31,6)	7 (31,8)	8 (53,3)	2 (50)
İlaçlı iyilik hali, n (%)	71 (61,2)	26 (70,2)	21 (55,2)	15 (68,2)	7 (46,7)	2 (50)
Aktif hastalık, n	7	4	3	–	–	–

JİA: Juvenil idiyopatik artrit

Tablo 5. Türkiye'de yapılan çalışmalarda demografik özellikler ve juvenil idiyopatik artrit alt tiplerinin karşılaştırılması

	Çalışmamız (Denizli)	Çakan ve ark. (İstanbul) (13)	Demirkaya ve ark. (Ank.-İst.-İz.) (10)	Yılmaz ve ark. (Adana) (11)	Şen ve ark. (Diyarbakır) (12)	Kasapçopur ve ark. (İstanbul) (9)
Hasta sayısı (n)	116	265	634	196	213	198
Ortalama tanı yaşı (yıl)	10,1±4,5	9,9±4,9	11,8±4,6	6,9±3,7	11±3,9	6,6±4,1
Kız/erkek oranı	1,57	1,05	1,2	0,92	1	0,86
Üveit oranı (%)	2,6	4,5	15,7	2	4,2	10,1
JİA subtipleri oranı (%)						
Oligoartiküler JİA	31,9	32,9	41	34,1	37,1	23,2
RF pozitif poliartiküler JİA	4,3	3,8	3,2	6,6	10,8	3,5
RF negatif poliartiküler JİA	14,7	13,5	20,3	30,6	31,5	17,2
Entezit ilişkili artrit	32,8	32,9	18,9	10,3	10,8	21,7
Psöriatik JİA	3,4	1,9	2,1	1	0,9	5,6
Sistemik JİA	12,9	13,2	7,3	15,3	8,9	26,3

Ank.: Ankara; İst.: İstanbul; İz.: İzmir; JİA: Juvenil idiyopatik artrit; RF: Romatoid faktör

Tartışma

Dünya çapında yapılan çalışmalarda JİA tanılı hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı gibi demografik bulguların dağılımında ve alt tiplerinin sıklığında farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Bunun nedenleri arasında genetik, sosyal durum, yaşam ortamları, son zamanlarda tanı ölçütlerinin daha ayrıntılı tanımlanması sayılabilir (2). Oligoartiküler JİA Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık görülen alt tip olmasına karşın, EİA'nın Asya ve Orta Doğu ülkelerinde en yaygın alt tip olduğu gözlenmiştir (3–5). Bu durum özellikle genetik ve çevresel etmenlerin etkili olduğunu göstermektedir. Türkiye'de İLAR ölçütlerine göre Kasapçopur ve ark. (9) yaptığı ilk çalışmada en sık sistemik JİA görülürken, sonraki yıllarda Demirkaya ve ark. (10) geniş çaplı çalışmasında oligoartiküler JİA sıklığı en fazla saptanmış ve batılı toplumlara göre EİA oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Benzer durum Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu'da da aynıdır (11, 12). Yakın zamanda İstanbul bölgesinde Çakan ve ark. (13) çalışmasında oligoartiküler JİA ve

EİA oranının birbirine yakın olmasının ülkemizin Avrupa ve Asya arasında geçiş bölgesi olmasından kaynaklandığı şeklinde yorumlamıştır. Çalışmamızda da tıpkı büyük şehirlerde olduğu gibi oligoartiküler JİA ve EİA'nın birbirine yakın oranlarda olduğunu saptadık (Tablo 5). Bu sonuçlar ülkemizde Avrupa ve Amerika'ya göre daha sık EİA alt grubunun olduğunu doğrulamaktadır. Ülkemizdeki önceki çalışmalarda kız erkek oranı eşit saptanmakla birlikte, çalışmamızda kız oranı yüksek saptanmıştır (Tablo 5). Önceki yayınlarda EİA'nın özellikle erkeklerde sık görüldüğü bildirilmiş (16) olsa da çalışmamızda kız hastaların EİA grubunda da yüksek olduğu görüldü (Tablo 5). Tüm hastalarda kız erkek oranı 1,5 kat iken, bu oran EİA için 1,3 bulunmuştur.

Ülkemizde yaygın görülen AAA'da EİA kliniğine benzer bulgularla artrit, enflamatuar bel ağrısı ve entezopati de görülebilir ve bu durum ayırıcı tanıda düşünülmelidir (17–19). Ülkemizde yapılan çalışmalarda AAA hastalığı ile

JİA birlikteliği %3-8 iken, juvenil spondiloartropati %3-10 oranında bildirilmektedir (17-20). Çalışmamızda İLAR ölçütlerine göre EİA tanısı konulmuş 38 hasta içinde hem AAA hem EİA tanılı olan hasta sayısı 10 olup, bu hastaların beşi kız cinsiyettedir. Bu hastaların mutasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir. Polimorfizm olarak kabul edilen E148Q ve R202Q heterozigot saptanan üç hasta dışında geri kalan anlamlı mutasyonu olan yedi hastanın dördü erkek, üçü kız cinsiyettedir. Bu yedi hastanın tümünde entezopati ve radyolojik olarak kanıtli sakroileit bulgusu bulunmaktadır. Bu hastalar tanı ölçütleri ve klinik olarak hem EİA hem AAA özellikleri taşımaktadırlar. Anlamlı mutasyonları olan yedi hastanın tamamını AAA ve sakroileit olduğunu kabul ettiğimiz takdirde; geri kalan 31 hastanın 20 tanesi kız, 11'i ise erkek olarak karşımıza çıkmakta ve oransal olarak kız yoğunluğu yine değişmemektedir. Entezit ilişkili artrit grubunda kız cinsiyet baskınlığının ana nedeni tüm çalışma grubumuzda genel olarak kız hasta yoğunluğunun fazla olmasından kaynaklanabilir.

İlk yakınmanın başlangıcından tanıya kadar geçen süre İngiltere'de yapılan bir çalışmada ortalama 4,6 ay (21), İstanbul'da Çakan ve ark. (13) çalışmasında 6,7 ay, çalışmamızda bu süre 5,7 ay saptanmıştır ve alt tiplere göre farklılık göstermektedir (Tablo 1). Geçmişte yapılmış çalışmalarda, sistemik JİA'lı hastaların yakınmalarının başlangıcında genel durumlarının daha bozuk olması ve yangı belirteçlerinin daha yüksek olmasından dolayı, çocuk hastaların doktora en kısa sürede ulaştıkları ve tanı aldıkları belirtilmiştir. Bu grup hastada ateş belirtisinin ön planda olması nedeniyle aileler daha endişeli oldukları için daha erken hastaneye başvurmaktadır. Çocuklarda eklem ağrıları ile birlikte normal eritrosit çökme hızının tanı koymada daha uzun gecikmelere neden olduğundan bahsedilmiştir (21). Çalışmamızda ortalama eritrosit çökme hızı değerleri en yüksek sistemik JİA'da bulunurken, en düşük EİA'larda saptanmıştır. Bu nedenlere bağlı olarak tanı gecikme süresi en kısa sistemik JİA'da olduğu gözlenmiştir. En geç tanı alan grup poliartiküler JİA olmasının nedeni ise eklem yakınmalarının genelde simetrik şekilde ve çoklu olarak ortaya çıkmasından dolayı ailelerin bunu büyüme ağrısı kabul edip doktora geç başvurmasından olabilir. Benzer durum EİA'da da ortaya çıkmakta, genelde birinci basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda entezit bulgusu gözden kaçabilmektedir.

Hastalarımızın oligoartiküler grubunda ANA pozitifliği %62,2 olup, önceki yıllarda ülkemizde yapılan çalışma ile benzerdir (9). Çalışmamızda EİA tanılı hastaların %21,1'inde HLA B27 pozitif iken, ülkemiz genelinde yapılan çalışmada %63,3 oranında saptanmıştır (10). Ailevi Akdeniz ateşi ile birlikte görülen sakroileit ile juvenil spondiloartropati tanılı iki ayrı hasta grubunun karşılaştı-

rıldığı çalışmada HLA B27 pozitifliği birinci grupta %26,7 iken ikinci grupta %86,6 saptanmıştır (22). Aynı çalışmada AAA'da görülen spondiloartropatide EİA'da görülen spondiloartropatiye göre HLA B27 pozitifliği daha az, entezit ve aksiyal tutulum daha az görülmekle birlikte, akut faz belirteci daha yüksek görüldüğünden bahsedilmektedir (22). Buna karşın Gülhan ve ark. (23) çalışmasında HLA B27 negatif EİA tanılı hastalarda MEFV mutasyon sıklığının arttığını, bunun genetik etmenlerden biri olabileceğinden bahsedilmektedir. Ayrıca ülkemizde sık görülen AAA hastalığının aynı zamanda juvenil spondiloartropati ile çakışma ihtimali olabileceğinden bahsedilmektedir (20). Çalışmamızda hem AAA hem EİA tanılı olup anlamlı mutasyona sahip yedi hastamız bulunmaktadır. Bu hastaların birinde HLA B27 pozitif saptanmıştır, geri kalan hastalarda entezopati bulgusu sakroileitten daha belirgindir. Human lökosit antijen B27 pozitifliği özellikle aile öyküsü anlamlı olanlarda pozitif olması beklenir. Çalışmamızda aile öyküsü pozitifliği en yüksek EİA grubu iken bu oran %25 saptanmıştır. Bununla birlikte aile öyküsü pozitif olan bu hastalarda çocuk AAA ölçütleri sorgulandığında hiçbirinde şüphe uyandırmamış ve MEFV gen mutasyonu incelemesinde de bu hastaların hiçbirinde anlamlı mutasyon saptanmamıştır.

Türkiye genelinde yapılan çalışmada %3,3 (10) oranında JİA grubunda AAA tanısı konulurken çalışmamızda %13,7 hastada AAA tanısı konulmuştur. Artrit belirtisiyle başvuran, çocuk AAA ölçütlerine göre kliniği AAA ile uyumlu hastalarımızda MEFV gen mutasyonu çalışılmıştır. En sık bulunun M694V homozigot gen mutasyonu altı hastada saptandı (Tablo 2), bu durum bölgemizdeki toplumda AAA sıklığının yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Klinik deneyimlerimize göre özellikle İç Batı Ege Bölgesi Uşak ilinde en fazla ve dirençli AAA olguları görülmektedir. M694V homozigot olan altı hastadan dördü EİA ve ikisi oligoartiküler JİA tanılı idi. Entezit ile ilişkili artrit tanılı hastalarda İLAR ölçütlerine göre artrit ya da entezit bulgusu yanında hepsinde sakroileit eklem duyarlılığı bulgusu vardı ve manyetik rezonans görüntüleme ile sakroileit bulgusu kanıtlandı. Bu hastalar hem çocuk AAA hem İLAR EİA ölçütlerini karşılamaktaydı. Bu dört hastanın birinde HLA B27 pozitifliği bulunmaktaydı, geri kalan üçünde HLA B27 pozitifliği ilişkili hastalık taşıyan birinci derece akraba öyküsü mevcuttu. Oligoartiküler JİA tanılı iki hastanın sabah tutukluğu ve altı haftayı aşan monoartit kliniği AAA'nın uzamış artrit kliniğine uymamaktaydı.

Jüvenil idiyopatik artritin tedavisi çok yönlüdür ve ilaç tedavisi, uygun beslenme, hasta ve ebeveyn eğitimi, fizik tedaviyi içerir. Jüvenil idiyopatik artritte tedavi hedefi yangı kontrol altına alarak görme kaybı, büyüme geriliği, eklem hasarı, eklem katılaşması ve işlevsel kısıtlılık gibi

hastalık hali sonuçlarını önlemektir. Metotreksat yıllardır JİA tedavisinde güvenle kullanılan bir ilaç olmakla birlikte, hastaların %30 civarında etkisiz olduğu bildirilmiştir (24). Biyolojik ilaçlar metotreksat etkisini göstermediği durumlarda hastalığın erken evrelerinde hastalık halinin gelişmesini önlemektedir. Son yıllarda biyolojik ilaçların kullanılması sayesinde kronik eklem hasarı ve sakatlığı önlemenin yanında tam iyilik haline geçişi kolaylaştırmıştır. Kliniğimizde en az üç ay metotreksat kullanımına rağmen klinik olarak yanıt alamadığımız olgulara biyolojik ilaç eklenmesi gereksinimi duymaktayız. Çalışma grubumuzda tüm hastaların yaklaşık 1/3'ü yalnızca metotreksat tedavisine yanıt verdi, diğer 1/3'lük kısımda ise biyolojik ilaç ekleme zorunluluğu ortaya çıktı. Demirkaya ve ark. (10) çalışmasında hastaların yaklaşık %46'sı metotreksat kullanırken, %12'si biyolojik ilaç kullanmaktaydı. Bu çalışma 2008–2009 yılları arasında ülkemizde biyolojik ilacın ilk kullanılmaya başladığı yıllarda iken çalışmamız 2012–2018 yılları arasında biyolojik ilaçların daha yaygınlaşıp kullanıldığı dönemde yapılmıştır. Aynı çalışmada ilaçlı iyilik hali oranı (%48) ilaçsız iyilik hali oranının (%16) yaklaşık üç katı iken, çalışmamızda ilaçlı iyilik hali oranı ilaçsız iyilik hali oranının yaklaşık iki katı saptanmıştır. Bununla birlikte aktif hasta oranı ise %6 gibi oldukça düşük düzeydedir. Bu oranlar hastaların daha uzun süreli izlemlerinde değişiklik gösterebilir. Çünkü JİA iyilik hali ve aktivasyonla giden ve zaman zaman ek tedaviler gerektiren bir hastalık grubudur.

Çalışmamızda gerek metotreksat gerek biyolojik ilaç kullanılan hastalarda tedaviye yanıtı en düşük olan EİA grubuydu. Çocukluk Çağı Artrit ve Romatoloji Araştırma Birliği'nin (CARRA) 2571 JİA hastasında yaptığı geriye dönük çalışmada diğer JİA alt tiplerine göre EİA'nın daha yüksek ağrı yoğunluğu ve daha zayıf sağlık durumuna sahip olduğu bildirilmiştir (25). Donnithorne ve ark. (26) çalışmasında anti-TNF başlanan JİA hastalarından EİA grubunda inaktif hastalığa geçişin daha başarısız olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda biyolojik ilaç kullanım sonrası inaktif hastalığa geçiş süresi en uzun EİA'da saptanmıştır. Entezit ile ilişkili artrit grubu çalışmamızda sıklık, tanı gecikmesi ve tedaviye yanıt açısından bu hastalarda en sorunlu JİA alt grubu olarak belirlenmiştir. Özellikle tanı gecikmesi hastaların yakınmalarını farklı hastalıklara benzetmeleri ve entezit bulgusunun hekimlik pratiğinde çok tanınmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Son muayene esnasında hastaların üçte birinde tedaviyi bıraktıktan sonra en az 12 ay boyunca ilaçsız inaktif hastalık durumu vardı. Yine, benzer bir çalışmada bu oran %28 olarak bulunmuştur (13). Alt tipler arasında sistemik JİA hastaları ilaçsız inaktif hastalık açısından (ardışık en az 12 ay) en yüksek orana (yaklaşık yarısı) sahipti. Hasta-

ların yaklaşık üçte ikisinde son takip vizitinde tıbbi tedavi ile en az altı ay boyunca inaktif hastalık durumu vardı. Alt tipler arasında ilaçla inaktif hastalık durumu açısından oligoartiküler JİA hastaları en yüksek orana (%70.2) sahipti. Guzman ve ark. (27) çalışmasında oligoartiküler JİA tanılı hastaların %53 ile en yüksek iyilik hali oranına ulaştıklarını, bunun yanında RF pozitif poliartiküler JİA tanılı hastaların iyilik halinin en düşük seviyede olduğunu bildirmişlerdir.

Makrofaj aktivasyon sendromu sistemik JİA'da gelişen komplikasyonlardan olup, ikincil hemofagositozdur. Pansitopeni, eritrosit çökme hızı ve fibrinojen düşüklüğü, hipertrigliseridemi ve hiperferritinemi görülür. Sistemik JİA'ya bağlı gelişen diğer bir komplikasyon amiloidozdur. Ülkemizde biyolojik ilaçlar kullanılmaya başlamadan önceki yapılan çalışmalarda amiloidoz oranı %10 iken (8), günümüzde nadir olarak gelişmektedir (13). Çalışmamızda aktivasyon oranının düşük olması ile birlikte sistemik JİA ya bağlı makrofaj aktivasyon sendromu bir olgumuzda gelişirken, hiç bir olguda amiloidoz görülmemesi tedaviye erken başlanmasından dolayı olabilir.

Hasta sayımızın (116 hasta) ülkemizde yapılan çalışmalara göre daha az olması bu çalışmanın kısıtlı yanısıdır. Bununla birlikte, düzenli hasta izlem yapan çocuk romatoloji klinikleri ülkemizde yeni artmaktadır. Bu nedenle bölgesel anlamda bu veriler önem kazanabilir.

Sonuç olarak; JİA, bölgeden bölgeye alt tiplere göre cinsiyet, tanı yaşı, tanı gecikme durumu, tedaviye yanıt açısından farklılıklar göstermektedir. Ülke çapında yapılacak çok merkezli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelere uygun şekilde yapılmış olup, yerel etik kurul tarafından 30.10.2018 tarih/20 sayı ve 16.04.2019 tarih/08 sayı ile onaylanmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın geriye dönük tasarımıyla ilgili yazılı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.O.Y.; Tasarım - G.O.Y., Z.E.T., İ.G., E.N.Ç., B.A., S.Y.; Denetleme - G.O.Y., Z.E.T., İ.G., E.N.Ç., B.A., S.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - G.O.Y., Z.E.T., S.Y.; Analiz ve/veya Yorum - G.O.Y., S.Y.; Literatür Taraması - G.O.Y., Z.E.T., S.Y.; Yazıyı Yazan - G.O.Y., Z.E.T.; Eleştirel İnceleme - S.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was obtained from the local ethics committee of Pamukkale University Faculty of Medicine (30.10.2018/20 and 16.04.2019/08).

Informed Consent: As it was a retrospective study, consent was not obtained from the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - G.O.Y.; Design - G.O.Y., Z.E.T., İ.G., E.N.Ç., B.A., S.Y.; Supervision - G.O.Y., Z.E.T., İ.G., E.N.Ç., B.A., S.Y.; Data Collection and/or Processing - G.O.Y., Z.E.T., S.Y.; Analysis and/or Interpretation - G.O.Y., S.Y.; Literature Review - G.O.Y., Z.E.T., S.Y.; Writing - G.O.Y., Z.E.T.; Critical Review - S.Y.

Conflict of Interest: The authors did not report any conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors reported that they did not receive any financial support.

Kaynaklar

- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmon-ton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-2.
- Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much?. *J Rheumatol* 2002; 29: 1520-30.
- Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A. Profile of Indian patients with juvenile onset chronic inflammatory joint disease using the ILAR classification criteria for JIA: a community-based cohort study. *J Rheumatol* 2010; 37: 1756-62.
- Oen K, Tucker L, Huber AM, et al. Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1077-86.
- Shen CC, Yeh KW, Ou LS, Yao TC, Chen LC, Huang JL. Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: a community-based cohort study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; 46: 288-94.
- Ozdoğan H, Kasapçopur O, Arisoy N. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1999; 26: 1638-9.
- Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-9.
- Ozdogan H, Kasapçopur O, Dede H, et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 431-5.
- Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, et al. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr* 2004; 41: 1035-9.
- Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 111-6.
- Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB, Inal A, Kilic M. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatr Int* 2008; 50: 154-8.
- Şen V, Ece A, Uluca Ü, et al. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience. *Hippokratia* 2015; 19: 63-8.
- Cakan M, Aktay-Ayaz N, Keskindemirci G, Ekinçi DY, Karadağ SG. Subtype frequencies, demographic features, and remission rates in juvenile idiopathic arthritis - 265 cases from a Turkish center. *Turk J Pediatr* 2017; 59: 548-54.
- Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 395-8.
- Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3554-62.
- Özçakar ZB, Çakar N, Uncu N, Çelikel BA, Yalçinkaya F. Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. *QJM* 2017; 110: 287-90.
- Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J* 2017; 34: 90-101.
- Yildiz M, Adrovic A, Tasdemir E, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2020; 40: 57-64.
- Kişla Ekinçi RM, Balci S, Ufuk Altintas D, Yilmaz M. The Influence of Concomitant Disorders on disease severity of Familial Mediterranean fever in children. *Arch Rheumatol* 2018; 33: 282-7.
- Ozer E, Seker D, Taner E, et al. The frequency of juvenile spondyloarthropathies in childhood familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 141-5.
- Adib N, Hyrich K, Thornton J, et al. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 991-5.
- Sönmez HE, Batu ED, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Comparison of patients with familial Mediterranean fever accompanied with sacroiliitis and patients with juvenile spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 108: 124-7.
- Gülhan B, Akkuş A, Özçakar L, Beşbaş N, Ozen S. Are MEFV mutations susceptibility factors in enthesitis-related arthritis patients in the eastern Mediterranean?. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: S160-4.

24. van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014; 12: 51.
25. Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA; CARRA Registry Investigators. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol* 2012; 39: 2341–51.
26. Donnithorne KJ, Cron RQ, Beukelman T. Attainment of inactive disease status following initiation of TNF- α inhibitor therapy for juvenile idiopathic arthritis: enthesitis-related arthritis predicts persistent active disease. *J Rheumatol* 2011; 38: 2675–81.
27. Guzman J, Oen K, Tucker LB, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1854–60.