

آرتریت‌های ایدیوپاتیک کودکان و نوجوانان Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)

دکتر فریدون دواچی

مقدمه

از قدیم روماتیسم‌های (آرتریت‌های) مزمن کودکان و نوجوانان همه در یک کیسه ریخته شده و یکجا به آن می‌نگریستند^۱. اولین شرح آن توسط Cornil در سال ۱۸۶۴ داده شد^۲. در سال ۱۸۹۶ Still ۲۲ مورد روماتیسم مزمن کودکان را معرفی نمود و نشان داد که در ۱۲ مورد آنها فرق‌های مهمی با روماتیسم مزمن بالغین وجود داشت و در نتیجه روماتیسم مزمن کودکان و بالغین یکی نبودند^۳. از آن به بعد سردرگمی عظیمی در مورد تک فرم بودن یا چند فرم بودن بیماری بوجود آمد^۴ که سالیان دراز ادامه داشت. در سال ۱۹۳۶ توسط Debré و همکاران و در سال ۱۹۴۷ توسط Lamy و همکاران مختلف بودن روماتیسم مزمن کودکان را که در آن موقع به نام بیماری Still شناخته می‌شد نشان داده شد^{۵-۴}. آنها نشان دادند که بیماری Still یک فرم سیستمیک و یک فرم مزمن دارد که باید از هم افتراق داده شود. در سال ۱۹۶۷ Mozziconacci و Hayem دو فرم دیگر اضافه نمودند^۶، فرم تک مفصلی و فرم چند مفصلی (Oligoarticulaire) که قبلاً در سال ۱۹۴۰ توسط Green نوشته شده بود^۷. متعاقب آنها دیگران نیز در نقاط مختلف دنیا تک بودن روماتیسم مزمن کودکان را که توسط مولفین انگلیسی زبان ترویج می‌شد زیر سؤال بردند. در سال ۱۹۷۲ انجمن روماتولوژی آمریکا از لفظ آرتریت روماتوئید کودکان و نوجوانان، Juvenile Rheumatoid Arthritis یا JRA استفاده نمود^۸ که چند زیر مجموعه یا فرم بالینی داشت. در سال ۱۹۷۷، در اسلو (نروژ) در کنگره اروپایی روماتولوژی، لفظ روماتیسم مزمن کودکان و نوجوانان، Juvenile Chronic Arthritis یا JCA، انتخاب شد که به طور رسمی تک بودن بیماری را رد نمود و بصورت چتری عمل می‌نمود که زیر مجموعه چند بیماری را



داشت^۹. بالاخره در ۱۹۹۷ جامعه جهانی روماتولوژی ILAR نام جدیدی را بکار گرفت^{۱۰}، آرتریت ایدیوپاتیک نوجوانان، Juvenile Idiopathic Arthritis یا JIA. جدول (۱) معیار طبقه‌بندی JRA، جدول (۲) معیار طبقه‌بندی JCA، و جدول (۳) معیار جدید جهانی JIA را نشان می‌دهد.

| |
|---|
| ۱- سن شروع زیر ۱۶ سال |
| ۲- آرتریت در یک یا چند مفصل: تورم یا تجمع مایع یا حضور دو علامت از علائم زیر: محدودیت حرکتی، حساسیت یا درد در حرکت، ازدیاد حرارت |
| ۳- شش هفته یا بیشتر از شروع بیماری گذشته باشد |
| ۴- فرم‌های بالینی یا زیر مجموعه با توجه به طرز شروع بیماری در شش ماه اول: الف- پلی آرتریت: حد اقل ۵ مفصل درگیر ب- اولیگو آرتریت: کمتر از ۵ مفصل درگیر ج- سیستمیک: آرتریت همراه با تب |
| ۵- انواع دیگر پلی آرتریت‌های کودکان و نوجوانان را نداشته باشد |

جدول (۱): معیار طبقه‌بندی JRA

| |
|---|
| ۱- سن شروع زیر ۱۶ سال |
| ۲- آرتریت در یک یا چند مفصل |
| ۳- شش هفته یا بیشتر از شروع بیماری گذشته باشد |
| ۴- فرم‌های بالینی یا زیر مجموعه با توجه به طرز شروع بیماری الف- اولیگو آرتریت: کمتر از ۵ مفصل درگیر ب- پلی آرتریت: بیش از ۴ مفصل درگیر، فاکتور روماتوئید منفی باشد ج- سیستمیک: آرتریت همراه با تب د- آرتریت روماتوئید نوجوان با بیش از ۴ مفصل درگیر و فاکتور روماتوئید مثبت ه- اسپوندیل آرتریت آنکیلوزانت نوجوانان |

جدول (۲): معیار طبقه‌بندی JCA

| |
|--|
| ۱- سیستمیک |
| ۲- اولیگوآرتريت الف- ادامه دار (Persistent) ب- مضاعف (Extended) |
| ۳- پلی آرتريت با فاکتور روماتوئید منفی |
| ۴- پلی آرتريت با فاکتور روماتوئید مثبت |
| ۵- آرتريت پسوریازیسی |
| ۶- آرتريت با Enthesitis |
| ۷- آرتريت غیر اختصاصی (Undifferentiated) الف- در هیچ یک از رده بندی‌های بالا قرار نمی‌گیرد ب- در بیش از یک زیر مجموعه فوق قرار می‌گردد |

جدول (۳): آرتريت ایدیوپاتیك نوجوانان JIA

در این فصل فقط به شرح ۳ نوع از آرتريت‌های كودكان و نوجوانان پرداخته خواهد شد، همان که به نام آرتريت روماتوئید كودكان و نوجوانان یا JRA شناخته می‌شود (طبق طبقه‌بندی کالج روماتولوژی آمریکا).

نوع سیستمیک Still's Disease

پاتوژنز بیماری: دلایل زیادی وجود دارد که ژنتیک در علل نوع سیستمیک بیماری دخالت داشته باشد. برخلاف انتظار ژن‌های منطقه HLA فقط در سفید پوستان دخالت دارند، ولی ژن‌های مناطق دیگر در همه نژادها تاثیرگذار هستند. از بین آنها می‌توان ژن‌های مسؤل Macrophage Inhibitory Factor یا MIF^{۱۱}، یکی از انواع ژن سازنده اینترلوکین ۶ (IL-6)^{۱۲}، و ژن اینترلوکین ۱۳ (IL-13)^{۱۳} را نام برد.

علامت بیماری: در این نوع، تابلوی بالینی به مقدار زیاد تحت تاثیر علائم عمومی (سیستمیک) بیماری قرار دارد تا علائم مفصلی که نقش ثانویه را ایفا می‌نمایند. این نوع بیماری معمولاً حدود ۱۰٪ روماتیسم مزمن ایدیوپاتیك اطفال و نوجوانان را تشکیل می‌دهد^{۱۴-۱۵}. برخلاف بقیه فرم‌های JRA شیوع آن در پسرها و دخترها تقریباً یکسان است. معمولاً در كودكان بسیار جوان دیده می‌شود و پیک سنی آنها بین ۲ تا ۴ سالگی است^{۱۵-۱۶}.



بیماری معمولاً با تب بالا شروع می‌شود^{۱۷}، تب شایع‌ترین علامت بیماری می‌باشد و در ۹۸٪ موارد دیده شده است. تب بصورت روزمره بوده و یک تا دوبار در روز پیک‌های ۳۹ درجه یا بالاتر می‌زنند. سپس تب فروکش کرده و حرارت بدن طبیعی می‌گردد (۳۷ درجه یا کمتر). تب باید اقلاً دو هفته وجود داشته باشد تا بتوان بیمار را در قالب نوع سیستمیک بیماری طبقه‌بندی نمود^{۱۸}. در این مدت تب باید اقلاً بمدت ۳ روز بصورت روزمره بوده و به ۳۹ درجه یا بیشتر برسد.

بثورات جلدی در ۸۱٪ موارد دیده می‌شود که غالباً بصورت Maculaهای متعدد بوده و رنگ آن صورتی کم رنگ تا پررنگ می‌باشد. این ماکول‌ها اکثراً بدون خارش بوده و در مدت کوتاهی (چند دقیقه تا چند ساعت) از بین می‌روند^{۱۹-۲۰}. حرارت ضایعات جلدی را نمایان تر می‌نماید، بنا بر این حد اکثر ضایعات در موقع تب بالا دیده می‌شود، که با کم شدن آن کم رنگ تر شده و تدریجاً از بین می‌رود، تا مجدداً در حمله بعدی تب ظاهر شود. مالش پوست (سایش) می‌تواند باعث بروز آن شود (پدیده Koebner). این ضایعات در همه جای بدن می‌تواند ظاهر شود ولی بیشترین محل زیر بغل و تنه می‌باشد.

در کنار ضایعات جلدی، یک سری علائم دیگر می‌تواند ظاهر شود: آدنوپاتی منتشر و اسپلنومگالی، علائم کبدی، علائم قلبی و ریوی، و سروزیت‌های دیگر مانند پریتونیت^{۲۱}. آدنوپاتی در ۳۱٪ موارد دیده می‌شود^{۲۱}. بزرگ شدن غدد لنفاوی بیشتر بصورت منتشر ظاهر شده و چون همراه با تب می‌باشد تشخیص افتراقی لنفوم‌ها را مطرح می‌نماید ولی اگر خواص تب از نزدیک دیده شود (روزانه و متغیر) و به همراهی آن با ضایعات مخصوص پوستی (متغیر و تنظیم شده روی تب) توجه شود، شک اغلب به راحتی برطرف می‌شود. در غیر آن پونکسیون مغز استخوان تشخیص را راهنمایی می‌نماید. آدنوپاتی معمولاً قرینه بوده و زنجیره‌های گردنی، زیر بغل، و کشاله‌های ران را شامل می‌گردد. اگر آدنوپاتی داخل شکم باشد می‌تواند دردهای شکمی بدهد و ندرتاً با تشخیص غلط شکم حاد باعث باز شدن شکم شود.

اسپلنومگالی می‌تواند به تنهایی یا با آدنوپاتی ظاهر شود. معمولاً شدید نبوده و علامت دار نیستند. نکته مهم اینکه اسپلنومگالی، برخلاف بیماری روماتوئید بالغین، سندروم Felty نمی‌دهد^{۱۷}.

سروزیت‌ها (پریکاردیت، پلورزی، پریتونیت) از نظر بالینی شایع نیستند ولی با بررسی سیستماتیک بیشتر دیده می‌شوند. شیوع آن بین ۳ تا ۹٪ گزارش شده است^{۲۱-۳۳}. علائم آن بصورت درد قفسه صدری (Precordial pain) و تنگی نفس به ندرت دیده می‌شود. اکثر اوقات علائم بالینی نداشته و فقط در اکوکاردیوگرافی می‌توان آن را پیدا نمود^{۲۴-۲۵}. فرم‌های شدید آن که تامپوناد دهد بسیار نادر است^{۲۶-۲۸}. پریکاردیت هیچ رابطه‌ای با شدت بیماری و یا علائم دیگر آن ندارد^{۲۵} ولی بیشتر در اوایل

بیماری دیده می‌شود و به خودی خود یا با درمان از بین می‌رود. پلورزی نادر است و اکثراً اتفاقی پیدا می‌شود. می‌تواند همراه با ضایعات ریوی بوده یا همراه با ضایعات قلبی.

درگیری قلبی بصورت میوکاردیت به مراتب کمتر از پریکاردیت دیده می‌شود و باعث کاردیومگالی و نارسایی قلبی می‌گردد^{۲۹-۳۰}. درگیری ریوی نادر بوده و بصورت فیروز انترستیسیل بروز می‌نماید^{۳۱-۳۲} (حدود ۴٪ بیماران). درگیری کبدی بصورت هپاتومگالی بروز نموده و معمولاً مربوط به اوایل بیماری می‌باشد که بعداً تدریجاً از بین می‌رود^{۳۳}. ضایعات پارانشیمی و اختلالات بیولوژی خفیف می‌باشد حتی اگر هپاتومگالی متوسط تا شدید باشد. هپاتومگالی‌هایی که در طول بیماری ظاهر شده و تدریجاً زیاد شود معمولاً به علت آمپلوییدوز ثانویه می‌باشد. علل دیگر هپاتومگالی‌های تاخیری دارویی بوده مثل کبد چرب (مصرف استروئید) و هپاتیت‌های ثانویه به داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی. آمپلوییدوز ثانویه^{۳۴-۳۹} بیشتر در کودکانی دیده می‌شود که بصورت طولانی درگیری مفصلی داشته یا مبتلا به عفونت‌های مزمن شده باشند. نارسایی کلیه ناشی از آن یکی از علل مهم مرگ و میر این بیماران می‌باشد. یکی از عوارض مهم بیماری استیل Macrophage Activation Syndrome یا MAS می‌باشد^{۴۰-۴۲}.

علائم آن تب، هپاتواسپلنومگالی، آدنوپاتی، نارسایی کبدی با آنسفالوپاتی، پورپورا، هماتوم، و خونریزی مخاطی می‌باشد. اهمیت MAS امروزه بیش از قبل شده است چون اگر بصورت کلاسیک حدود ۱۰٪ SJIA این عرضه را می‌گیرند، مطالعات جدید نشان می‌دهد که درصد انواع خفیف آن بمراتب بیشتر و تا ۳۰٪ می‌رسد. با توجه به اینکه MAS بسیار خطرناک بوده و می‌تواند باعث مرگ میر شود، شناخت آن و تشخیص آن از اهمیت زیادی برخوردار است^{۴۳}. هرگاه تب بیمار از نوع "منقطع روزمره" بصورت دایم درآمد، خونریزی سطحی مخاطی پوستی بوجود آمد، حال عمومی بیمار خراب شد، سلولهای خونی همه افت زیر طبیعی پیدا کردند (سفید، قرمز، پلاکت)، فریتین (Ferritin) اعداد و ارقام نجومی (بالای هزار) پیدا نمود، و بالاخره با اینکه علائم بیمار همه تشدید غیر طبیعی بیماری را نشان می‌دهند اگر سدیمانتاسیون بیمار پایین آمد و گاهی طبیعی هم شد در صورتیکه CRP شدیداً مثبت می‌باشد باید به فکر MAS افتاد. درمان آن اورژانس پزشکی بوده و باید سریع و بسیار سنگین اعمال شود.

آرتريت‌ها با اینکه در شروع بیماری نقش ثانویه‌ای در شدت بیماری و حال بد بیمار دارند، به تدریج نقش اصلی را به عهده می‌گیرند. آرتريت در ۸۸٪ موارد دیده می‌شود و می‌تواند تابلوه‌های مختلفی به خود بگیرد. تمام مفاصل، از کوچک تا بزرگ، می‌توانند مبتلا شوند^{۱۵، ۱۶، ۱۷}. درگیری مفصلی می‌تواند در شروع بصورت منوآرتريت یا اولیگوآرتريت باشد، ولی تدریجاً تعداد مفاصل درگیر بیشتر می‌شود. اگر علائم سیستمیک بیماری نبود علائم مفصلی آن فرق زیادی با نوع پلی آرتريت بیماری نمی‌داشت. در



فرم‌های طولانی تخریب مفصلی دیده می‌شود که در یک مطالعه ۵ ساله یک سوم بیماران درگیر آن شده بودند^{۴۴}.

علائم آزمایشگاهی: هیچ تست اختصاصی برای تشخیص بیماری استیل وجود ندارد که بتواند آن را از انواع دیگر بیماری JIA یا بیماری‌های دیگر روماتولوژیک افتراق بگذارد. لکوسیتوز، نوتروفیلی، ترومبوسیتوز، و آنمی اکثراً دیده می‌شود. فرق آن با بیماری‌های دیگر در شدت آن است بطوریکه لکوسیتوز به ارقامی برابر ۳۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ یا گاهی بالاتر هم می‌رسد، پلاکت‌ها به رقم یک میلیون یا بالاتر رسیده، سدیمانتاسیون خیلی بالا و CRP شدیداً مثبت می‌شود^{۷۷}. فاکتور روماتوئید (RF) می‌تواند مثبت یا منفی باشد^{۱۵} ولی اکثراً به ندرت گزارش می‌گردد^{۷۷}. در مورد MAS همانطور که در بالا آمد بیمار دچار لکوپنی، آنمی با هموگلوبین خیلی پایین (زیر ۱۰ و خیلی از اوقات اطراف ۷) با گلوبول‌های قرمز پایین، ترومبوسیتوپنی، فریتین خیلی بالا (معمولاً بالای هزار ولی ارقام چندین هزار و حتی ارقام نجومی بیست تا سی هزار نیز دیده می‌شود^{۳۳})، تری گلیسرید بالا، آنزیم‌های کبدی مختل، انعقاد مختل به علت Intra-vascular coagulopathy، سدیمانتاسیون پایین یا طبیعی در مقابل CRP خیلی بالا دیده می‌شود.

تشخیص: برای تشخیص بیماری استیل (نوع سیستمیک JIA)، باید در کنار تب که خواص آن در بالا دیده شد، یا ضایعه جلدی یا یکی از ضایعات زیر (آدنوپاتی، هپاتواسپلنومگالی، سروزیت) همراه باشد.

تشخیص افتراقی: بسیاری از بیماری‌ها می‌توانند با نوع سیستمیک آرتریت ایدیوپاتیک اطفال (بیماری استیل) اشتباه شوند مانند عفونت‌ها، لوسمی‌ها، نوروبلاستوما، بیماری کاوازاکی، واسکولیت‌ها و بیماری لوپوس. نوع تب (مخصوصاً روزمره بودن آن)، نوع ضایعات جلدی (مخصوصاً زودگذر بودن، عود روزانه، و همراهی آن با تب)، و علائم دیگر تشخیص را اکثراً راحت می‌نمایند، ولی همیشه اینگونه نبوده و نیاز به بررسی‌های مشکل‌تر مثل بیوپسی مغز استخوان (افتراق از لوکمی) می‌شود.

درمان: مطالعه متون پزشکی در مورد درمان آرتریت‌های ایدیوپاتیک اطفال و نوجوانان بسیار مایوس کننده بوده، چون هیچکدام راه حل مفیدی بیان نمی‌کنند. آنها هر یک داروها و متدها را تک تک عنوان نموده و در صد بهبودی هر یک و عوارض آنها را ذکر می‌نمایند، ولی چگونه باید یک بیمار را درمان نمود و چگونه باید پیگیری کرد هیچ اطلاعی نمی‌دهند. این طرز بیان درمان، انسان را به یاد درمان بیماری روماتوئید بالغین در چند دهه گذشته می‌اندازد. این عدم درمان جدی به حدی مایوس کننده بوده که مقاله‌ای در سال ۲۰۰۶ در مورد کمک‌هایی که درمان فیزیکی و فیزیوتراپی می‌تواند برای

کودک و نوجوان انجام دهد بصورت زیر آمده است^{۴۵}:

۱- تشخیص و کنترل درد با گذاردن اسپلینت. ۲- بهینه سازی عملکرد مفصلی با ورزش. ۳- آموزش والدین و بیمار. ۴- جلوگیری از تغییر شکل مفصلی با گچ گیری‌های مختلف و متعدد. ۵- آموزش کنار آمدن با بیماری (Self Management) و حل مسایل روزمره با توجه به بیماری. ۶- کمک به بیمار در مدرسه برای آموزش مناسب. ۷- کمک به نگه داشتن آرزوهای آینده بیمار. ۸- راهنمایی و کمک به آموزش حرفه‌ای. ۹- آموزش راه‌ها و طرق مختلف زندگی (با توجه به بیماری). ۱۰- جراحی‌های ترمیمی. از خواندن و تفکر در مورد ده مطلب چنین می‌توان نتیجه گیری نمود که اگر درمان مناسبی برای بیماری پیشنهاد می‌شد هیچوقت نیاز به انجام کارهای فوق نبود.

برخورد با نوع سیستمیک بیماری و تصمیم درمانی کار مشکلی است چون همانطور که در بالا دیده شد تشخیص‌های افتراقی زیادی را مطرح می‌نماید، مخصوصاً که در اوایل بیماری علائم مفصلی که برای تشخیص قطعی لازم بوده می‌تواند غایب باشد. در این موارد تابلوی بالینی خلاصه به حال عمومی بد، تب، هیپر لکوسیتوز و آنمی می‌شود که عفونت را مطرح می‌نماید. وقتی که آنتی بیوتیک‌ها موثر واقع نشدند تازه تشخیص‌های دیگر مطرح میگردند. تازه، حتی در صورت وجود آرتريت، تابلوی بالینی اکثراً لوئسمی یا کاوازاکی را مطرح نموده و باز درمان به تاخیر می‌افتد^{۴۶}.

برای درمان نوع سیستمیک بیماری داروهای زیر پیشنهاد شده است: داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، پردنیزولون خوراکی یا تزریقی، متوترکسات، سولفاسالازین، هیدروکسی کلروکین، سیکلوسپورین، و بالاخره داروهای بیولوژیک (ضد TNF و مخصوصاً ضد IL-1).

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی: اگر آسپیرین اولین داروی ضد التهابی غیر استروئیدی و موثرترین آنها به شمار میرفت، امروز دیگر چنین نبوده چون نیاز به تعداد دفعات بیشتر مصرف روزانه و کنترل از نزدیک (Monitoring) برای سطح سالیسیلات خون و آنزیم‌های کبدی برای جستجوی مسمومیت کبدی داشته است. تمام داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی موثر بوده^{۴۷} و هیچکدام ارجحیتی به دیگری ندارند مگر ایندومتاسین به خاطر کنترل خوب تب‌های مقاوم^{۴۸}. مقدار مصرف آن ۱ تا ۲ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.

کورتیکواستروئید: در بیمارانی که به کار می‌رود که به ضد التهابی‌های غیر استروئیدی جواب مناسب نداده باشند، به شرطی که حد اقل ۶ هفته مصرف شده باشد. بصورت پردنیزولون خوراکی بکار می‌رود، ولی باید سعی نمود دوز آن از نیم میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن تجاوز ننموده و مدت آن نیز بیش از ۶ ماه نشود. معمولاً بعد از کنترل بیماری صلاح است درمان زمینه‌ای برای کنترل صحیح و طولیل مدت بیماری شروع شود^{۴۹}.



متوترکسات: در اکثریت بیماران موثر می‌باشد و مقدار مصرف آن ۰/۳۵ تا ۰/۶۵ میلی‌گرم برحسب کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. البته اثر آن به خوبی مصرفش در نوع اولیگوآرتریت یا پلی آرتریت نمی‌باشد.^{۱۷}

هیدروکسی کلروکین: در بسیاری از بیماران موثر است به شرطی که به تنهایی مصرف نشود.^۹ مقدار مصرف آن نباید از ۶/۵ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن تجاوز نماید بنابراین مصرف آن در کودکانی که وزن کمتر از ۳۰ کیلوگرم دارند مشکل است چون قرص‌ها ۲۰۰ میلی‌گرمی بوده و تنظیم دقیق مقدار مصرفی آسان نیست.

سولفاسالازین: مقدار مصرفی آن بین ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. این دارو در اطفال همراه با مسمومیت دارویی زیاد می‌باشد که تا $\frac{۳}{۴}$ موارد مصرفی دیده شده است.^۵

داروهای سیتوتوکسیک: آزاتیوپرین، کلرامبوسیل، و پالس سیکلوفسفامید در مواردی که داروهای دیگر موثر نیستند بکار می‌رود و نتایج خوبی دارد.^۱ کلرامبوسیل بیشتر در بیمارانی که آمیلوئیدوز ثانویه کلیوی دارند کاربرد دارد.^۲

سیکلوسپورین: گرچه در سالهای اخیر توجه بیشتری به این دارو در درمان نوع سیستمیک بیماری شده است و نتایج رضایت بخشی گزارش گردیده است ولی مطالعات جدید خلاف آن را نشان می‌دهند.^۶ البته این دارو هنوز اندیکاسیون خود را در Macrophage Activation Syndrome حفظ کرده است.^{۳-۴}

داروهای بیولوژیک: مهمترین آنها Anti TNF α ^۵، Anti IL6^۶، و Anakinra^۷ می‌باشد که در نوع سیستمیک بیماری بکار می‌رود. نتایج آنها همانند مصرف در بیماری‌های خود ایمنی دیگر می‌باشد، با فواید و مضرات مختص خود. شاید نکته‌ای که لازم به تذکر باشد هشدار جدید FDA در نوامبر ۲۰۰۹ در باره اثبات ازدیاد ریسک سرطان‌ها در اطفال می‌باشد و ملزم کردن کمپانی‌های سازنده به الصاق هشدار در این مورد روی برچسب دارو. در میان داروهای بیولوژیک Anakinra جای خاصی دارد زیرا بهترین گزینه در درمان Macrophage Activation Syndrome می‌باشد.^۳

ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG): به عنوان یک درمان فوق العاده موثر برای نوع سیستمیک بیماری شناخته شده بود ولی مطالعات کنترل شده هیچ اختلاف آماری ارزشمندی را با این درمان نشان نداد.^{۸-۹} بنا براین امروزه دیگر استفاده از آن بی معنی خواهد بود.

تالیدومید یک درمان تجربی است که در بعضی موارد نتیجه فوق العاده خوبی داده است، ولی عوارض جانبی آن مخصوصاً نوروپاتی آن که وابسته به دوز دارو می‌باشد مصرف آنرا محدود می‌نماید. از طرف دیگر خاصیت تراتوژنیک آن مزاحم مصرف آن در دخترانی که در سن بارداری هستند خواهد بود.^{۶-۷}

پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک اتولوگ^{۶۲-۶۳} نیز راه حل دیگری برای درمان بیماری می‌باشد، ولی با توجه به عوارض جانبی سنگین آن (حتی مرگ) یا موارد عدم جواب گویی، این درمان فقط برای بیماران بسیار سنگین و مقاوم به داروهای بیولوژیک تجویز می‌گردد. شاید در آینده پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی اتولوگ، یا حتی آلوژنیک آن، راه حل مناسب تری باشد.^{۶۴}

درمان ترکیبی (Combination Therapy) چند دارویی بیش از پیش دارد مورد توجه قرار می‌گردد و در سری‌های تجربی کوچکی در حال استفاده می‌باشد، ولی هنوز سری‌های بزرگی که شواهد علمی قوی به نفع آن بدهد در دست نیست.^{۶۵} با توجه به اینکه درمان ترکیبی در بیماری روماتوئید بالغین، مخصوصاً وقتی که همراه با پردنیزولون باشد و بصورت "کنترل از نزدیک" یا Tight Control مصرف شود نتایج فوق العاده رضایت بخشی داده است دلیلی نیست که همین متد در نوجوانان نیز موثر واقع نشود.

در Macrophage Activating Syndrome درمان سریع و بسیار سنگین لازم است چون خطر مرگ دارد. استروئید تزریقی بصورت پالس (۳۰ میلی گرم متیل پردنیزولون بر حسب کیلوگرم وزن بدن، ۳ روز متوالی) و پلازما بصورت پلاسمای تازه یخ زده از درمان‌های اصلی می‌باشد. همانطور که در بالا دیده شد، سیکلوسپورین اندیکاسیون خوبی در این سندرم خطرناک و کشنده دارد.^{۶۶} از بین داروهای بیولوژیک Anakinra بهترین می‌باشد.^{۶۳، ۶۷}

آینده نوع سیستمیک بیماری بطرف خاموش شدن تدریجی بعد از چند سال (۴ تا ۵) در نیمی از بیماران دیده می‌شود. در این بیماران علائم سیستمیک تدریجاً از بین می‌رود و بیماری بصورت مفصلی پیشرفت نموده تا تدریجاً خاموش شود. در بقیه بیماری هنوز بعد از ۱۰ سال فعال باقی می‌ماند.^{۶۵-۶۶}

نوع اولیگوآرتريت Oligoarthritis

اپیدمیولوژی: اولیگوآرتريت شایع ترین فرم بیماری بوده و بیک سنی آن زیر ۶ سال می‌باشد و در جمع شیوعی برابر ۶۰ در یکصد هزار نفر اطفال سفید پوست را درگیر می‌نماید.^{۶۷} دخترها ۴ برابر پسرها مبتلا می‌شوند.

پاتوژنز: از نظر ژنتیک رابطه نزدیک بین HLA-A2 از کلاس یک و DRB1*0801، DRB1*1104، و DRB1*1301 از کلاس دو HLA موجود است.^{۶۸}

علائم مفصلی بیماری^{۶۹}: همانطور که در بالا عنوان شد در نوع اولیگوآرتريت کمتر از ۵ مفصل در ۶ ماه اول بیماری درگیر می‌شوند. این مفاصل معمولاً مفاصل بزرگ مانند زانوها و مچ پاها می‌باشند، ولی



شانه‌ها به ندرت درگیر می‌گردند. بعد از آنها، مفاصل کوچک انگشتان شایعترین درگیری مفصلی می‌باشند. درگیری مفاصل تامپوروماگزیلر شایع می‌باشد ولی نه در اوایل بیماری. درگیری مچ دستها نادر بوده و معمولاً در فرم Extended بیماری دیده می‌شود (درگیری بیش از ۴ مفصل پس از گذشت ۶ ماه) یا در نوع چندین مفصلی.

اکثر بیماران از درد و خشکی صبحگاهی رنج می‌برند. اگر کودک قادر به شکایت نباشد، والدین از روی لنگیدن بیمار یا استفاده از چهار دست و پا حرکت کردن بجای ایستاده راه رفتن متوجه وجود بیماری می‌گردند. اگرچه اکثراً بیماری دردناک است ولی در ۲۰٪ بیماران درد وجود نداشته و والدین فقط از روی تورم متوجه وجود بیماری می‌گردند.

علامه خارج مفصلی بیماری: شایعترین آن ایریدوسیکلیت یا یووئیت قدامی مزمن می‌باشد. درگیری اطاق خلفی بصورت یووئیت خلفی، درگیری رتین بصورت ادم ماکولا، یا درگیری پوسته چشم بصورت اسکلریت یا اپی اسکلریت بسیار نادر و استثنایی می‌باشد.^{۶۹} یووئیت قدامی مزمن معمولاً در ۱۵ تا ۲۰٪ بچه‌ها معمولاً دختر بچه‌ها دیده می‌شود.^{۷۰} در اوایل معمولاً یووئیت هیچ علامت بالینی ندارد اگر چه دیرتر حدود نصف آنها از علامه خفیفی شکایت خواهند داشت مانند درد، قرمزی چشم، سردرد، فوتوفوبی، و اختلال در دید. چون درگیری چشمی بدون علامت است، معاینه سیستماتیک چشم بیمار الزامی بوده و باید هر ۳ ماه یکبار در ۲ سال اول، و سپس هر ۴ تا ۶ ماه یکبار تا ۷ سال حد اقل تکرار شود. البته این فواصل برای کودکانی است که ریسک بیشتری (High Risk) برای درگیری چشمی داشته باشند (دختر، ANA مثبت).^{۷۰}

علامه آزمایشگاهی^{۱۵}: در نصف تا دو سوم بیماران فاکتورهای ضد هسته‌ای در سرم آنها پیدا می‌شود (ANA). اگر بصورت ایمونوفلوئورسانس انجام گیرد غلظت‌هایی (تیتراهایی) بین ۱/۴۰ تا ۱/۳۲۰ برحسب نوع سلول بکار گرفته شده دیده می‌شود. سدیمانتاسیون بالا می‌باشد ولی بصورت خفیف تا متوسط. بهمین ترتیب CRP نیز مثبت می‌شود. اگر سدیمانتاسیون بیمار خیلی بالا رود پیش آگهی پیشرفت به نوع extended می‌باشد. در بعضی موارد آنمی خفیف نیز دیده شده است.

رادیوگرافی: علامه رادیوگرافی فرقی با بقیه انواع JRA یا JIA و یا آرتریت‌های التهابی مزمن دیگر ندارد.^{۷۰} نکته مهم شدت تخریب مفصلی و در صد آن می‌باشد. کم شدن فاصله مفصلی فقط در ۵٪ اطفال در اوایل بیماری و در ۱۵٪ آنها در طول زمان (متوسط ۶/۲ سال) دیده شده بود.^{۷۱}

پیشرفت بیماری و آینده‌نگری^{۷۲}: در تعداد زیادی از بیماران پیشرفت کوتاه بوده و ظرف ۶ ماه بیماری خاموش می‌شود. مشکل اصلی بیماری درگیری چشمی آن است که باید جدی تلقی گردد. عود بیماری امکان پذیر بوده و در ۲۰٪ بیماران دیده می‌شود که معمولاً در سال اول اتفاق می‌افتد ولی تا ۵

سال نیز دیده شده است. بعضی از موارد بطرف تخریب شدید مفصلی پیشرفت می‌نمایند. این اتفاق معمولاً در نوع Extended دیده می‌شود. این بیماران حتی در بزرگسالی نیز بیماری فعال خواهند داشت. پیشرفت بیماری یا تبدیل آن به پلی‌آرتریت مزمن بسیار نادر است اگر از بدو امر بیمارانی که سدیمان‌تاسیون خیلی بالا یا آنمی شدید دارند کنار گذارده شوند. عوارض چشمی بیماری خطرناک‌ترین عارضه آن می‌باشد که ممکن است به درمان مقاوم باشد. در یک مطالعه در کانادا، از ۱۴۲ بیمار با عارضه چشمی، ۵۳ نفر عوارض جانبی پیدا کردند (کاتاراکت، سینشی، گلوکوم، کراتوپاتی بصورت باند، و ادم ماکولا). از بین آنها ۱۰ نفر دچار کوری قانونی (Legal Blindness) شدند (دید کمتر از $\frac{1}{10}$)^{۷۳}. بعد از عوارض چشمی، شایع‌ترین عارضه کوتاهی اندام است که تا یک سانتیمتر هیچ اشکالی ندارد. سینوویورتز با تریامسینولون هگزاستوناید می‌تواند از آن جلوگیری نماید. عارضه بعدی آمیلوئیدوز ثانویه می‌باشد که نادر است (۱/۴).

درمان: اکثراً معتقدند که درمان ضد التهابی غیر استروئیدی و گاهی تزریق داخل مفصلی تریامسینولون هگزاستوناید (سینوویورتز) کافی است^{۷۲،۷۰،۱۵} بشرطی که بیماری بطرف نوع Extended پیشرفت ننماید. نوع داروی ضد التهابی غیر استروئیدی مهم نیست و بسته به سلیقه پزشک و راحتی مصرف آن برای والدین و بیمار باشد. در مورد تزریق داخل مفصلی عقیده بر تریامسینولون، مخصوصاً نوع هگزاستوناید آن می‌باشد که بر نوع استوناید (نوعی که در بازار ایران موجود است) ارجحیت دارد. مقدار مصرف آن یک میلی‌گرم بر حسب وزن بدن برای مفاصل بزرگ و نصف آن برای مفاصل کوچک می‌باشد. در صورت عود می‌توان تزریق را تکرار کرد (۳ دفعه در سال). بعضی شروع درمان را با ضد التهابی غیر استروئیدی و در صورت لزوم تزریق داخل مفصلی^{۷۲}، و برخی برعکس آن را ترجیح می‌دهند^{۱۵،۷۰}.

در صورت مقاومت و عدم جواب مناسب، و مخصوصاً در صورت پیشرفت به نوع Extended، همه درمان زمینه‌ای به همان ترتیبی که در مبحث نوع سیستمیک آمده است توصیه می‌نمایند. البته همه با متد فوق که در حقیقت یک نوع Pyramidal Strategy کپی شده از متد درمانی قدیمی بیماری روماتوئید بالغین می‌باشد موافق نیستند^{۷۴}. البته آنها برای نوع اولیگوآرتریت مثل بقیه شروع می‌نمایند، ولی خیلی زود در صورت مشاهده کوچکترین مقاومتی به درمان زمینه‌ای روی می‌آورند چون معتقدند که برخلاف عقاید قبلی این بیماری به آن خوش‌خیمی که قبل فکر میکردند نیست، حتی در نوع اولیگوآرتریت آن.



نوع پلی آرتريت Polyarthritis

اپیدمیولوژی: این نوع بیماری در حدود ۳۰٪ بیماران دیده می‌شود که خودش به ۲ دسته تقسیم می‌گردد: فاکتور روماتوئید (RF) منفی که اکثریت بیماران را تشکیل می‌دهند (۲۵٪ تا ۲۷٪) و فاکتور روماتوئید مثبت که حدود ۳ تا ۵٪ بیماران را تشکیل می‌دهند.^{۷۰} شیوع جمعیتی آن ۵۴ برای یکصد هزار نفر جمعیت در نروژ می‌باشد.^{۷۱} البته این شیوع در همه جا یکسان نیست و در کانادا ۱۹ برابر کمتر می‌باشد. سن شروع بیماری ۲ پیک دارد، یکی بین ۱ تا ۴ سال و دیگری بین ۶ تا ۱۲ سال. هرچه سن شروع بیماری بیشتر باشد، بیماری نوجوان بیشتر شبیه بیماری روماتوئید بالغین می‌گردد.^{۷۰} بیماری در دخترها ۳/۵ برابر (معیار ACR) تا ۴/۵ برابر پسرها (معیار EULAR) می‌باشد.

زمینه ژنتیک بیماری: از Class II-HLA نوع DR1 و DR4 رابطه نزدیکی با نوع پلی آرتريت دارند.

علامه مفصلی: درگیری مفصلی در ۶ ماه اول بیماری بیش از ۴ مفصل باید باشد که بتوان به آن نام پلی آرتريت را داد. معمولاً تعداد مفاصل درگیر خیلی بیشتر از این خواهد بود و اکثر مفاصل بزرگ و کوچک را درگیر خواهد کرد. در بین مفاصل بزرگ شانه‌ها کمتر درگیر می‌شوند، و در بین مفاصل کوچک مفاصل بین انگشتی انتهایی یا Distal Interphalangeal Joints (DIP). بیمار خشکی صبحگاهی داشته همراه با تورم مفصلی. بعضی بیماران، همانند نوع اولیگوآرتريت، درد یا خشکی صبحگاهی ندارند و والدین از روی تورم مفصلی یا تعویض خلق کودک، لنگیدن و حتی چهار دست و پا راه رفتن متوجه غیر طبیعی بودن کودک می‌گردند. در معاینه تورم مفاصل بصورت تجمع مایع دیده می‌شود.^{۷۰،۷۱،۱۰}

بعضی پلی آرتريت را به دو زیر گروه تقسیم می‌نمایند، پلی آرتريت با فاکتور روماتوئید مثبت و پلی آرتريت با فاکتور روماتوئید منفی.^{۱۰} بیمارانی که فاکتور روماتوئید منفی دارند درگیری مفصلی آنها بیشتر غیر قرینه است. درگیری مفاصل کوچک آنها بیشتر بصورت درگیری مفاصل بین انگشتی میانی یا Proximal Interphalangeal Joint (PIP) می‌باشد، در حالی که مفاصل ریشه‌ای انگشتی یا Metacarpo-Phalangeal Joint (MCP) به ندرت گرفتار می‌شوند. آنهايي که فاکتور روماتوئید مثبت هستند درگیری مفصلی قرینه دارند و در درگیری مفاصل انگشتان آنها درگیری MCPها دیده می‌شود. بدیهی است آنهايي که فاکتور روماتوئید مثبت هستند بیشتر دچار تخریب مفصلی می‌گردند (همانند بیماری روماتوئید بزرگسالان)، و نکته جالب اینکه تصویر بالینی بیماری آنها نیز خیلی شبیه بیماری روماتوئید بزرگسالان می‌باشد.^{۱۰} البته تقسیم بندی پلی آرتريت به فاکتور روماتوئید مثبت و منفی جزو طبقه بندی ILAR نیز می‌باشد، ولی با این تفاوت که برای هر کدام هویت کاملاً جداگانه‌ای منظور می‌نماید همانند نوع سیستمیک یا نوع اولیگوآرتريت.^{۱۱}

برخی دیگر بیماری را برحسب سن شروع طبقه‌بندی می‌نمایند.^{۷۷} آنهایی که زیر سن ۱۰ سال بیماریشان شروع می‌شود معمولاً شروعی تدریجی و بدون سر و صدای زیاد دارند، حتی می‌توانند بدون درد باشند، و خیلی شبیه نوع اولیگوآرتريت می‌باشند ولی در کمتر از ۶ ماه بیشتر از ۵ مفصل درگیر پیدا می‌نمایند. اینها بیشتر درگیری مفاصل بزرگ داشته و بصورت قرینه می‌باشند. فاکتور روماتوئید در اینها به ندرت مثبت است. گروه دوم آنهایی هستند که بعد از سن ۱۰ سالگی بیماریشان شروع می‌شود. اینها بیماری پر سر و صداتری دارند، تعداد مفاصل درگیر خیلی بیشتر است، بیماری بیشتر شبیه بیماری روماتوئید بزرگسالان است، و خود به دو زیر گروه فاکتور روماتوئید مثبت و منفی تقسیم می‌شوند.

بالاخره بعضی تقسیم‌بندی دیگری برحسب مثبت یا منفی بودن فاکتورهای ضد هسته‌ای (ANA) می‌نمایند.^{۱۰} در گروه ANA مثبت درگیری چشمی خیلی زیاد دیده می‌شود که در گروه ANA منفی برعکس بسیار نادر است.

علائم خارج مفصلی^{۷۰}: انواع مختلفی دارد

علائم سیستمیک بصورت تب خفیف، بی‌اشتهایی، کمبود رشد، لاغری، و خستگی می‌تواند به درجات مختلف، تک تک یا دسته‌ای یا همه با هم دیده شود.

ندول‌های زیر جلدی در ۵ تا ۱۰٪ بیماران دیده می‌شود که در اکثر قریب به اتفاق در بیماران فاکتور روماتوئید مثبت می‌باشد. ندول‌ها بیشتر در آرنج دیده می‌شود ولی در محل‌های تحت فشار نیز می‌تواند دیده شود. وجود آنها معمولاً خبر از پیش‌آگهی بد بیماری می‌دهد.

واسکولیت روماتوئید نیز همانند ندول روماتوئید بیشتر در کودکان مسن تر و با فاکتور روماتوئید مثبت دیده می‌شود. در این واسکولیت رگهای کوچک تا متوسط درگیر می‌شود.

سندروم فلتی همانند هم‌تای بالغ خود با اسپلنومگالی و لکوپنی تظاهر می‌نماید ولی بسیار نادر است.^{۷۸} درگیری قلبی نادر بوده و معمولاً در اکوکاردیوگرافی بصورت پریکاردیت خفیف بدون علائم بالینی دیده می‌شود. درگیری ریوی نیز نادر است و بصورت پنومونی اترستیسیل یا برونشولیت اولیترانت تظاهر می‌نماید.

علائم آزمایشگاهی: علائم التهاب دیده می‌شود مانند سدیمانتاسیون گلبولهای قرمز خون که بالا می‌رود و CRP که مثبت می‌شود. همانطور که قبلاً دیده شد فاکتور روماتوئید می‌تواند مثبت شود و به همین ترتیب فاکتورهای ضد هسته‌ای. در مورد پیامد مثبت شدن آنها نیز در بالا اشاره شد.

علائم رادیوگرافی: فرقی با بقیه آرتريت‌ها ندارد. فاصله مفصلی تدریجاً کم شده، خوردگی مفصلی یا Erosion بوجود می‌آید، و بالاخره حفره‌های داخل اپی فیز یا ژنود ظاهر می‌شود. شیوع علائم



رادیولوژی در بیماران فاکتور روماتوئید منفی تقریباً نصف بیماران فاکتور روماتوئید مثبت می‌باشد. در مطالعه Oen و همکاران^۹ در ۲ سال اول بیماری ۱۲٪ تخریب در بیماران فاکتور روماتوئید منفی و ۳۱٪ در بیماران فاکتور روماتوئید مثبت دیده شد. همین بیماران بعد از گذشت چند سال تخریب رادیوگرافی آنها به ترتیب ۴۲٪ و ۸۰٪ شده بود.

پیش آگهی: بیمارانی که در سنین پایین دچار پلی آرتریت شده باشند، چه فاکتور روماتوئید مثبت یا منفی باشند، شانس کمی دارند که که بیاری بخودی خود خاموش شود^۷. اکثر کودکانی که در آنها بیماری بخودی خود خاموش شده احتمالاً JIA نداشتند و بیماری آنها یکی از انواع آرتریت‌های راکتیو Reactive Arthritis بود^۷. در یک مطالعه آلمانی، ۱۵ سال بعد از شروع پلی آرتریت، هنوز ۷۰٪ آنها بیماری فعال داشتند^۸. همانطور که قبلاً دیده شد، وجود فاکتور روماتوئید مثبت پیش آگهی بد دارد و بطرف تخریب زودرس مفصلی پیش می‌رود. همانطور که در بالا نیز ذکر شد، امروزه خیلی‌ها معتقدند که باید درمان هرچه زودتر و قوی تر شروع شده تا بیماری زود خاموش گردد، قبل از اینکه تخریب مفصلی بوجود آورد^۷. هرچه درمان دیرتر شروع شود تخریب‌ها بدتر بوده و درمان مشکل تر می‌شود^۵. این خودبه نفع شروع سریع درمان و دادن درمان قوی از روز اول می‌باشد. تعداد زیاد مفاصل درگیر نیز از علایم پیش آگهی بد می‌باشد، مخصوصاً اگر مفاصل MCP و PIP را درگیر کرده باشد، که بیماری را شبیه بیماری روماتوئید بالغین می‌نماید^۷.

اگرچه در گذشته معتقد بودند که بیماری روماتوئید اطفال در سن بلوغ خاموش می‌شود، شواهد نشان می‌دهد که چنین چیزی حقیقت ندارد. در سری Fantini و همکاران فقط ۱۶٪ بیماران پلی آرتریت خاموش شده بودند و بقیه فعال بودند^۸.

درمان: جالب است که با تمام نکات یاد شده فوق هنوز اکثراً توصیه می‌نمایند که درمان با داروی ضد التهابی غیر استروئیدی شروع شود و اگر موثر نبود متوترکسات به آن اضافه شود. در این میان کورتیکواستروئید هیچ نقشی ندارد مگر بصورت تزریقات داخل مفصلی از یکطرف و درمان عمومی بصورت کوتاه مدت تا درمان زمینه‌ای موثر واقع گردد^{۷،۱۵،۷۵،۷۷}. بنا براین تعجبی نیست که که آمار Fantini^۸ چنان مایوس کننده باشد. نکته جالب اینکه آمارهای درمان بیماری روماتوئید در بالغین به وضوح نشان می‌دهد که این طرز برخورد چقدر فاجعه انگیز بوده و تعویض آن و برخورد معقول بصورت Combination Therapy ۲ یا ۳ داروی زمینه‌ای، همراه با دوز کم پردنیزولون (بصورت منقسم) برای کنترل محور نورواندوکراین، به چه طرز معجزه آسایی آینده نگری بیماری را تغییر داده است^۸. جا دارد که چنین برخوردی در بیماری اطفال نیز روزمره گردد، نه اینکه فقط مختص گروه معدودی باشد. مطالعه کنترل شده‌ای (RCT) در این زمینه در حال انجام می‌باشد^۷.

داروهای زمینه‌ای مورد مصرف عبارتند از متوترکسات، سولفاسالازین، هیدروکسی کلروکین، لفلونامید، سیکلوسپورین، آزاتیوپرین. برای طرز مصرف و دوز آن به قسمت درمان نوع سیستمیک بیماری مراجعه شود.

در صورتی که بیمار مقاوم به درمان ترکیبی باشد اقدام بعدی استفاده از داروهای بیولوژیک می‌باشد. داروهایی که مصرف آنها در اطفال جا افتاده است *Infliximab*، *Etanercept*، و *Anakinra* می‌باشد. متاسفانه قیمت آنها و عدم پوشش آنها توسط بیمه‌ها تجویز در بیماران تقریباً غیر ممکن کرده است. عوارض جانبی آنها شناخته شده است و شامل عفونت‌ها (مخصوصاً سل)، بیماری‌های *Demyelinating*، و سرطان‌ها می‌باشد. همانطور که در بالا ذکر شد FDA در نوامبر ۲۰۰۹ در مورد سرطان‌ها هشدار داده است و کمپانی‌ها را ملزم به الصاق این مطلب روی برچسب دارو نموده است.



References

1. Hayem F. Arthrite Chronique Juvenile. In : De Seze S, Ryckewaert A (eds) Maladies des Os et des Articulations, pp 731-731y. 1982, Flammarion, Paris.
2. Cornil MV. Mémoire sur les coïncidences pathologiques du Rhumatisme Articulaire Chronique. Compte-rendu des Séances et Mémoires de la Société de Biologie, Paris, 1864. pp. 1-3.
3. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. Med Chir Trans 1897; 80: 47-59.
4. Debré R, Milhit J, Lamy M. La maladie de Still. Rev Rhum 1938 ; 5 : 373-379.
5. Lamy M, Jammet ML, Aussanaire M. Les Rhumatismes chroniques de l'enfant. Ile Congrès des Pédiatres de langue Française. Paris 1947. 1 vol. 449 p., Cartier, Paris, 1947.
6. Mozzicinacci P, Hayem F. Formes cliniques des polyarthritides chroniques de l'enfant. Bull Soc Med Hop Paris 1967 ; 118 : 763-771.
7. Green WT. Monoarticular and pauci-articular arthritis in children. J Amer Med Ass 1940; 115: 2023-2024.
8. Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1972; 23: 712-719.
9. European League Against Rheumatism: EULAR Bulletin No. 4: Nomenclature and Classification of Arthritis in children. Basel. National Zeitung AG, 1977.
10. Petty RA, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. J Rheumatol 1998; 25: 1991-1994.
11. Donn R., Alourfi Z., Zeggini E., et al: A functional promoter haplotype of macrophage migration inhibitory factor is linked and associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50:1604-1610.
12. Ogilvie E.M., Fife M.S., Thompson S.D., et al: The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: A multicenter study using

- simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3202-3206.
13. Pascual V., Allantaz F., Arce E., et al: Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201:1479-1486.
 14. Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. In: Cassidy JT, Petty RE, Lindsley CB, Laxer RM, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 5th edition; 2005: 206-260.
 15. Nistala K, Woo P, Wedderburn LR. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes LB, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 8th edition; 2008: 1657-1677.
 16. Symmons DP, Jones M, Osborne J, et al: Pediatric rheumatology in the United Kingdom: Data from the British Paediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 1996; 23:1975-1980.
 17. Petty RE, Cassidy JT. Systemic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Lindsley CB, Laxer RM, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 5th edition; 2005: 291-341.
 18. Lovell DJ. Juvenile Idiopathic Arthritis. Clinical features. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on the Rheumatic Diseases*. New York: DiseasesSpringer Science+Business Media, 13th edition; 2008: 142-148.
 19. Isdale IC, Bywaters EGL: The rash of rheumatoid arthritis and Still's disease. *Q.I Med* 25: 377. 1956.
 20. Ansell BA, Rudge S. Schaller JG: *A Colour Atlas of Paediatric Rheumatology*. Aylesbury, UK, Wolfe, 1991.
 21. Behrens, EM, Beukelman, T, Gallo, L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol* 2008; 35:343.
 22. Alukal MK, Costello PB, Green FA: Cardiac tamponade in systemic juvenile rheumatoid arthritis requiring emergency pericardiectomy. *J Rheumatol* 1984; 11: 222-225.
 23. Goldenberg J, Ferraz MB. Pessoa AP, et al: Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 34: 57-62, 1992.



24. Bernstein B, Takahashi M, Hanson V: Cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 85: 313-317, 1974.
25. Bernstein B: Pericarditis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum Suppl* 20: 241, 1977.
26. Scharf J, Levy J, Benderly A, et al: Pericardial tamponade in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 19: 760-762, 1976.
27. Goldenberg J, Pessoa AP, Roizenblatt S, et al: Cardiac tamponade in juvenile chronic arthritis: report of two cases and review of publications. *Ann Rheum Dis* 49: 549-553, 1990.
28. Lietman PS, Bywaters EGL: Pericarditis in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 32: 855, 1963.
29. Miller JJ III, French JW: Myocarditis in juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Dis Child* 131: 205-209, 1977.
30. Oguz D, Ocal B, Ertan U, et al: Left ventricular diastolic functions in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Cardiol* 21: 374-377, 2000.
31. Athreya BH, Doughty RA, Bookspan M, et al: Pulmonary manifestations of juvenile rheumatoid arthritis: a report of eight cases and review. *Clin Chest Med* 1: 361-374, 1980.
32. Lovell D, Lindsley C, Langston C: Lymphoid interstitial pneumonia in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 105: 947-950, 1984.
33. Schaller J, Beckwith B, Wedgwood Rj: Hepatic involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 77: 203-210, 1970.
34. Burman Sj, Hall Pj, Bedford PA, et al: HLA antigen frequencies among patients with juvenile chronic arthritis and amyloidosis: a brief report. *Clin Exp Rheumatol* 4: 261-263, 1986.
35. Woo P, O'Brien j, Robson M, et al: A genetic marker for systemic amyloidosis in juvenile arthritis. *Lancet* 2: 767-769, 1987,
36. Calabro JJ: Amyloidosis and juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 75: 521, 1969.
37. Schnitzer TJ, Ansell BM: Amyloidosis in juvenile chronic polyarthritis. *Arthritis Rheum* 20: 245-252, 1977.

38. Hawkins PN, Mayers MJ , Lavender JP. et al: DiagnostiC radionuclide imaging of amyloid: biological targeting by circulating human serum amyloid P component. *Lancet* 1: 1413- 1418, 1988.
39. Hawkins PN, Richardson S, Vigushin DM et al: Serum amyloid P component scintigraphy and turnover studies for diagnosis and quantitative monitoring of AA amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis, *Anhritis Rheum* 36: 842-851, 1993.
40. Grom AA: Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum* 50: 689-698. 2004.
41. Silverman ED, Miller JJ III, Bernstein B, et al: Consumption coagulopathy associated with syslemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 103: 872--876. 1983.
42. Hadchouel M, Prieur AM. Griscelli C: Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection . *J Pediatr* 106: 561-566. 1985.
43. Grom AA. Macrophage activation syndrome. Clinical presentation and disease mechanism. *ACR 2009*, Tuesday 20 October 2009, Philadelphia.
44. Schneider R. Lang BA, Reilly BJ, et al. Prognostic indicators of joint destruction in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 120: 200-205, 1992.
45. Kachta G, Davidson I: Physiotherapy and occupational therapy. In: Szer IS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR, editors. *Arthritis in Children and Adolescents*. Oxford, UK, Oxford University Press, 2006: 381-391.
46. Lehman T, Sundel R, Kim M. Management and complications of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *UpToDate* online 17.2, 2009.
47. Ilowite, NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002; 109:109.
48. Jacobs, JS. Sudden death in arthritic children receiving large doses of indomethacin. *JAMA* 1967; 199:932.
49. Emery, HM. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5:629.
50. van Rossum, MA, Fiselier, TJ, Franssen, MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arthritis Rheum* 1998; 41:808.



51. Wallace, CA, Sherry, DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1852.
52. Savolainen, HA. Chlorambucil in severe juvenile chronic arthritis: Longterm followup with special reference to amyloidosis. *J Rheumatol* 1999; 26:898.
53. Mouy, R, Stephan, JL, Pillet, P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: Report of five cases. *J Pediatr* 1996; 129:750.
54. Ravelli, A, DeBenedetti, F, Viola, S, Martini, A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996; 128:275.
55. Elliott, MJ, Woo, P, Charles, P, et al. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha (cA2). *Br J Rheumatol* 1997; 36:589.
56. Yokota, S, Miyamae, T, Imagawa, T, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:818.
57. Irigoyen, PI, Olson J, Horn, C, et al. Treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis with anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50:S437.
58. Silverman, ED, Cawkwell, GD, Lovell, DJ, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: A randomized placebo controlled trial. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. J Rheumatol* 1994; 21:2353.
59. Uziel, Y, Laer, RM, Schneider, R, Silverman, ED. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A follow-up study. *J Rheumatol* 1996; 23:910.
60. Lehman, TJ, Striegel, KH, Onel, KB. Thalidomide therapy for recalcitrant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 2002; 140:125.
61. Lehman, TJ, Schechter, SJ, Sundel, RP, et al. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study. *J Pediatr* 2004; 145:856.
62. De Kleer, IM, Brinkman, DM, Ferster, A, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1318.

63. Brinkman, DM, de Kleer, IM, ten Cate, R, et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2410.
64. Davatchi F. Mesenchymal stem cell transplantation. In: Shahram F, Salimzadeh A, eds. *New challenges in Rheumatology*. Tehran University of Medical Sciences Edition, Tehran, Iran. pp 337-352.
65. Schneider R, Lang BA, Reilly BJ, et al : Prognostic indicators of joint destruction in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992; 120: 200-205.
66. Lin SJ, Huang JL, Chao HC, et al: A follow-up study of systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis in children. *Taiwan Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1999 ; 40: 176-181.
67. Graham T.B., Glass D.N.: Juvenile rheumatoid arthritis: Ethnic differences in diagnostic types. *J Rheumatol* 1997; 24:1677-1679.
68. Thomson W., Barrett J.H., Donn R., et al: Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology* 2002; 41:1183-1189.
69. Jose DJ, Good RA. Iridocyclitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1971; 78: 910-911.
70. Petty RE, Cassidy JT. Oligoarthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Lindsley CB , Laxer RM, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 5th edition; 2005: 274-290.
71. Oen K, Reed M, Malleson PN, et al. Radiographic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 832-840.
72. Lehman T, Sundel R, Kim M. Pauciarticular onset juvenile rheumatoid arthritis. *UpToDate* online 17.2, 2009.
73. Saurenmann, RK, Levin, AV, Feldman, BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:647.
74. Hashkes PJ, Laxer RM. Juvenile Idiopathic Arthritis. Treatment and assessment. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on the Rheumatic Diseases*: New York, Springer Science+Business Media, 13th edition; 2008: 154-162.



75. Petty RE, Cassidy JT. Polyarthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Lindsley CB, Laxer RM, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 5th edition; 2005: 261-273.
76. Moe N., Rygg M.: Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: A ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:99-101.
77. Lehman T, Sundel R, Kim M. Clinical manifestations and diagnosis of polyarticular onset juvenile rheumatoid arthritis. *UpToDate* online 17.2, 2009.
78. Bloom BJ, Smith P, Alario AJ. Felty syndrome complication juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 511-513.
79. Oen KG, Reed M, Malleson PN, et al. Radiographic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2003; 30: 832-840.
80. Minden, K, Niewerth, M, Listing, J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2392.
81. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, et al. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol* 2003; 30: 579-584.
82. Svensson, B, Boonen, A, Albertsson, K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3360.