

MARTA STRĄCZYŃSKA

Studium Kształcenia Podyplomowego, Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Postgraduate Education Centre, Faculty of Pharmacy
Jagiellonian University Medical College

Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland

e-mail: marta.straczynsk@gmail.com

Znaczenie diagnostyki laboratoryjnej w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów

The importance of laboratory diagnosis in juvenile idiopathic arthritis

https://doi.org/10.36921/kos.2023_2912

Abstrakt

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) należy do najczęstszych zaburzeń reumatologicznych wieku dziecięcego, które dotyka około 1 na 1000 dzieci do 16. roku życia, stanowiąc istotny problem kliniczny w pediatrii. Jest to choroba o podłożu autoimmunologicznym o nieznannej etiopatogenezie, co oznacza, że wraz z nieprawidłową odpowiedzią układu odpornościowego, organizm zaczyna niszczyć komórki tkanki (głównie w stawach) bez wyraźnej przyczyny. W przebiegu MIZS wykładnikiem toczących się procesów autoimmunologicznych jest obecność różnych przeciwciał w surowicy oraz płynie stawowym. Oznaczanie niektórych z nich znalazło zastosowanie w diagnostyce klinicznej, takich jak czynnik reumatoidalny, przeciwciała ANA, czy przeciwciała anti-CCP. Diagnostyka kliniczna MIZS opiera się na objawach klinicznych choroby, połączonych z badaniem autoprzeciwciał. W powyższej pracy przedstawiono przegląd klasycznie stosowanych testów używanych do diagnostyki MIZS. Istnieje potrzeba badań naukowych, aby pomóc zrozumieć złożoność procesu zapalnego i umożliwić opracowanie terapii, które mogłyby pomóc wielu pacjentom w wyleczeniu choroby i poprawie jakości życia.

Słowa kluczowe: choroby reumatyczne, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, autoprzeciwciała

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) belongs to the rheumatological disorders of childhood, and affects about 1 of 1000 children under 16. years of age and therefore constitutes a clinical problem in pediatrics. It is an autoimmune disease of unknown etiopathogenesis, which means that with an abnormal response of the immune system, the body begins to destroy tissue (mainly in the joints) with no apparent reason. In the course of JIA, the index for ongoing autoimmune processes is the presence of various antibodies in serum and synovial fluid. Determining some of these, such as rheumatoid factor, ANA antibodies, and anti-CCP detection is used in clinical diagnosis; alongside the clinical symptoms and autoantibody analysis. A range of traditionally performed tests for diagnosing JIA is presented in the paper. There is a need for more scientific research to help understand the complexity of inflammatory process and facilitate the development of treatment that could cure the disease and improve the quality of life of patients.

Keywords: rheumatic diseases, juvenile idiopathic arthritis, autoantibodies

WSTĘP

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) (ang. juvenile idiopathic arthritis; JIA) należy do najczęstszych zaburzeń reumatologicznych wieku dziecięcego, które dotyka około 1 na 1000 dzieci do 16. roku życia (Zaripowa i współaut. 2021). MIZS należy rozpatrywać jako chorobę autoimmunizacyjną, charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem stawów. W porównaniu do innych, przemijających postaci zapalenia stawów u dzieci, MIZS utrzymuje się przez co najmniej 6 tygodni. Schorzenie to ma charakter procesu zapalnego o przewlekłym przebiegu, pierwotnie pojawiającego się w błonie maziowej stawu, kolejno w innych strukturach stawu, między innymi w tkankach okołostawowych, przyczepach ścięgien oraz mięśni, jak również pochewkach ścięgniastych i nasadach kości. Wskutek czego, przewlekły stan zapalny doprowadza do uszkodzenia chrząstki stawowej i nasady kości.

Zapalenie stawu jest zwykle zdiagnozowane przez towarzyszący mu uporczywy obrzęk oraz sztywność powodującą ograniczenie jego ruchomości, któremu stosunkowo rzadko towarzyszy ból. Ponadto, u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów można zaobserwować objawy pozastawowe. Do najczęściej występujących zaliczamy niespecyficzne objawy złego samopoczucia (zmęczenie, słaby apetyt, senność, gorączkę, wysypkę). Dalsze skutki zapalenia stawów mogą doprowadzić do przykurczów stawów, różnicy długości kości oraz zaników mięśni. Częstym objawem MIZS jest młodzieńcze idiopatyczne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, które zazwyczaj przebiega bezobjawowo, wiążąc się z poważnymi powikłaniami narządu wzroku. Zwykle pojawia się po pierwszych objawach stawowych, ale może być również pierwszym objawem MIZS (Horton i współaut. 2019; Zaripowa i współaut. 2021).

W młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów wyróżnia się kilka typów choroby w zależności od liczby zajętych stawów, obecności objawów ogólnoustrojowych oraz braku lub obecności czynnika reumatoidalnego (ang. rheumatoid factor; RF). Wyróżniamy następujące typy MIZS: MIZS nielicznostawowe (przetrwale lub rozszerzone), MIZS układowe, MIZS wielostawowe (RF- ujemne lub RF- dodatnie), łuszczycowe młodzieńcze zapalenie stawów, zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów. Każde zapalenie stawów, które nie odpowiada żadnemu z powyższych typów lub odpowiada więcej niż jednemu typowi, klasyfikowane jest jako MIZS niezróżnicowane (Martini i współaut. 2019). Typ choroby oceniany jest podczas pierwszej diagnozy, a jego wstępna klasyfika-

cja dokonywana jest na podstawie cech klinicznych występujących podczas pierwszych sześciu miesięcy przebiegu choroby. Pojawienie się nowych cech klinicznych w przebiegu choroby determinuje jej ostateczny typ. Głównym celem klasyfikacji choroby jest ujednoczenie grup chorobowych, określenie opcji terapeutycznych i prognozowanie rokowania (Zaripowa i współaut. 2021). Celem niniejszej pracy jest przybliżenie problemów patogenezy, obrazu klinicznego, kryteriów rozpoznania, klasyfikacji oraz diagnostyki przedstawionej powyżej jednostki chorobowej.

TYPY MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Pierwszym najczęściej występującym typem MIZS jest nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Występuje na ogół u dziewcząt poniżej szóstego roku życia i dotyczy głównie stawów kończyn dolnych: kolanowego i skokowego. Początek objawów tego typu choroby może być nagły lub podstępny. U znacznej części pacjentów występuje zapalenie przedniej części gałki ocznej (zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka). W MIZS jest to stan przewlekły, który rozwijając się w ukryciu, nie powoduje żadnych objawów. Brak rozpoznania i leczenia może doprowadzić do poważnego uszkodzenia wzroku u dziecka (Barut i współaut. 2017).

Kolejnym podtypem choroby MIZS jest typ układowy, występujący z podobną częstotliwością zarówno u dziewczynek jak i chłopców. Charakteryzuje się wystąpieniem objawów ogólnoustrojowych. Pojawia się w dowolnym momencie w okresie dzieciństwa, a jego głównym objawem jest wystąpienie zapalenia stawów, któremu towarzyszy pojawiająca się gorączka przez co najmniej dwa tygodnie. Ponadto, w powyższym wymienionym podtypie choroby można zaobserwować: różową wysypkę, uogólnioną limfadenopatię, powiększenie śledziony i wątroby lub zapalenie błon surowiczych. Układowe MIZS stanowi 10–20% wszystkich przypadków tego schorzenia (Dückers 2020). Możliwe powikłania układowego MIZS obejmują osteopenię, osteoporozę, opóźnienie wzrostu, nadżerkowe zapalenie stawów i amyloidozę (Barut i współaut. 2017; Dücker 2020).

W wielostawowym MIZS podczas sześciu miesięcy przebiegu choroby można zaobserwować zapalenie pięciu lub większej liczby stawów. W zależności od wyniku badania czynnika reumatoidalnego wyróżnia się dwa warianty choroby: wariant RF dodatni oraz RF ujemny. Częstość występowania tego podtypu jest zróżnicowana w zależności od rejonu

geograficznego, przy czym pacjenci z wariantem dodatnim RF to około 2–10%, a z ujemnym 11–30%. Niezależnie od wariantu podtyp wielostawowy MIZS występuje najczęściej u młodych dziewcząt. Zarówno, warianty RF dodatni, jak i ujemny mają charakterystyczne cechy kliniczne. W wariacie z RF dodatnim najczęściej występuje symetryczne zajęcie dużych i małych stawów rąk i stóp, a w typie z ujemnym RF stan zapalny występuje asymetrycznie (Barut i współaut. 2017).

Kolejnym z podtypów MIZS jest zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych. Pacjenci wykazują cechy zarówno MIZS, jaki i młodzieńczej spondyloartropatii. Ten podtyp choroby zaobserwowano głównie u chłopców po szóstym roku życia. Występującymi u pacjentów objawami klinicznymi są entezopatia i asymetryczne zapalenie stawów kończyn dolnych. Entezopatia jest stanem zapalnym miejsc przyczepu ścięgien do kości. Najczęściej dotkniętym miejscem jest ścięgno Achillesa. Zajęte mogą być również przyczepy rzepki, ścięgna mięśnia czworogłowego oraz przyczepy kości piętowej i śródstopia powięzi podeszwowej. Typowe dla tej jednostki chorobowej jest zajęcie asymetryczne nielicznych stawów kończyn dolnych, najczęściej stawu kolanowego i skokowego (Dücker 2020).

Ostatnim z typów MIZS jest młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów, definiowane jako zapalenie stawów wraz z występującą wysypką łuszczycową. Podtyp choroby jest niezwykle trudny do zdiagnozowania, ponieważ zajęcie stawów występuje na kilka lat przed rozwojem objawów skórnych. Obejmując symetryczne zapalenie małych stawów lub dużych stawów kończyn dolnych, ostatecznie może prowadzić do zapalenia wielostawowego przypominającego reumatoidalne zapalenie stawów (Barut i współaut. 2017).

PATOGENEZA MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Głównym objawem w przebiegu MIZS jest zapalenie stawu, któremu towarzyszy bolesność, wysięki, obrzęki oraz ograniczenie ruchomości (Wojdas i współaut. 2021). Proces chorobowy rozpoczyna się od zmian zapalnych, które pojawiają się pierwotnie w błonie maziowej stawu, gdzie dochodzi do jej pogrubienia w odpowiedzi na niekontrolowaną proliferację komórek błony maziowej torebki stawowej – synowocytów, komórek immunokompetentnych, takich jak: limfocyty T, limfocyty B, komórki NK (ang. natural-killers; NK), neutrofile, makrofagi, komórki dendrytyczne oraz komórki plazmatyczne,

które infiltrują warstwę błony maziowej (Świdrowska-Jaros i współaut. 2018). Przerost błony maziowej powoduje wewnątrzwarstwową hipoksję inicjującą patologiczną angiogenezę. Powstanie nowych naczyń krwionośnych w błonie maziowej zwiększa dopływ krwi oraz migrację komórek prozapalnych do stawu. Limfocyty, granulocyty, makrofagi, komórki plazmatyczne gromadzą się w warstwie podbłonowej stawu. Wytwarzają mediatory prozapalne, między innymi: czynnik martwicy nowotworu- α (ang. tumor necrosis factor- α ; TNF α) oraz interleukinę 1 β (ang. interleukin; IL), zwiększając produkcję proteaz katabolicznych, w tym metaloproteinaz macierzy (ang. matrix metalloproteinases; MMP), których działanie polega na rozkładzie macierzy zewnątrzkomórkowej tkanki chrzęstnej stawu, doprowadzającym do utraty wytrzymałości biomechanicznej oraz prawidłowego działania stawu (Wojdas i współaut. 2021). Długotrwały proces zapalny stawów prowadzi do zniekształcenia obrysów stawów, postępującego zaniku mięśni, zaburzeń ruchomości, a w kolejnych etapach choroby może prowadzić do niepełnosprawności (Twilit i współaut. 2017).

ETIOPATOGENEZA

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest heterogenną grupą chorób o podłożu autoimmunizacyjnym o nieznanym etiopatogenezie. Przyczyna MIZS, jak sugeruje słowo „idiopatyczny” jest nieznana i poddawana aktywnym badaniom naukowym. Jest to jednak zaburzenie autoimmunizacyjne, co oznacza, że wraz z nieprawidłową odpowiedzią układu odpornościowego, organizm zaczyna niszczyć komórki własnej tkanki (głównie w stawach) bez wyraźnej przyczyny. Jako czynniki ryzyka wystąpienia MIZS przedstawia się czynniki środowiskowe, między innymi: czynniki zakaźne, antybiotyki, niedobór witaminy D, stres oraz urazy. Literatura dowodzi, że wirusowymi czynnikami zakaźnymi mogą być wirus Epsteina-Barra czy wirus zapalenia wątroby typu B. Natomiast bakteryjnymi: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *m. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (Mistry i współaut. 2019; Barut i współaut. 2017). Według ostatnich badań, infekcje przewodu pokarmowego prowadzące do utraty różnorodności mikrobiomu jelitowego również mogą być przyczyną MIZS (Mistry i współaut. 2019). Zwiększona częstość chorób autoimmunizacyjnych wśród pacjentów z MIZS może sugerować genetyczne podłoże choroby. Ludzki antygen leukocytny HLA B27 i inne typy tkanek HLA są najczęściej wymienianymi czynnikami genetycznymi mającymi wpływ na występowanie choroby (Barut i współaut. 2017).

WYBRANE AUTOPRZECIWCIAŁA

W przebiegu MIZS wykładnikiem toczących się procesów autoimmunizacyjnych jest obecność różnych przeciwciał w surowicy oraz płynie stawowym. Oznaczanie niektórych z nich znalazło zastosowanie w diagnostyce klinicznej.

Pierwszym rodzajem autoprzeciwciał skierowanym przeciwko własnym białkom organizmu – immunoglobulinom, jest czynnik reumatoidalny. Dodatni wynik czynnika reumatoidalnego występuje w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów w 20–30% przypadków, korelując ze złym rokowaniem choroby. W szczególności pacjenci RF+ w przebiegu wielostawowego MIZS są częściej narażeni na bardziej agresywny przebieg choroby i erozję kości. Wysokie wartości RF towarzyszą też niektórym chorobom reumatycznym, przede wszystkim reumatoidalnemu zapaleniu stawów. Natomiast, niewielkie podwyższenie wartości RF występuje u osób zdrowych, szczególnie w starszym wieku, co przypisuje się przebytem w przeszłości zakażeniom wirusowym (Mahmud i współaut. 2019)

Kolejnymi ważnymi autoprzeciwciałami skierowanymi przeciwko antygenom, zarówno jądra komórkowego, jak i cytoplazmy są przeciwciała ANA (ang. anti-nuclear antibodies; ANA). Badanie przeciwciał ANA stanowi kryterium rozpoznania wielu chorób. Jednak, to właśnie ich ocena umożliwia monitorowanie aktywności przebiegu MIZS, procesu terapeutycznego oraz prognozowania wystąpienia choroby w przyszłości. Medyczne laboratoria diagnostyczne wykrywają te autoprzeciwciała za pomocą testów immunofluorescencyjnych lub immunoenzymatycznych (Mahmud i współaut. 2019). Odsetek dodatniego wyniku ANA pośród wszystkich podtypów młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów wynosi poniżej 50%. Pomimo tego, że dodatni wynik ANA występuje częściej u dzieci z MIZS niż u dzieci zdrowych, to obecność lub brak ANA nie zmienia prawdopodobieństwa wystąpienia MIZS. Badania donoszą o częstych przypadkach fałszywie dodatniego i przemijającego dodatniego wyniku testu ANA, związanego z zakażeniem. Dodatni wynik ANA dominuje w MIZS w podtypie nielicznostawowym i łuszcycowym, występując częściej u dziewczynek. Rzadziej diagnozowany jest u pacjentów z podtypami: nieodróżnionym i uogólnionym MIZS (Glerup i współaut. 2017; Mahmud i współaut. 2019). Badanie ANA nie jest pomocne w monitorowaniu leczenia zapalenia stawów w MIZS. Natomiast stanowi wartość prognostyczną w odniesieniu do ryzyka rozwoju zapalenia błony naczyniowej oka. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z wielostawowym MIZS z dodatnim

wynikiem ANA, którzy mają tendencję do rozwoju choroby w młodszym wieku i są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka (Asprodis i współaut. 2017). Zwykle przebiega bezobjawowo, a nieleczone może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Ponadto, stanowi najcięższe powikłanie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów występując u 15–67% pacjentów (Mahmud i współaut. 2019). U pacjentów z nielicznostawowym MIZS zapalenie błony naczyniowej oka jest często podstępne i początkowo bezobjawowe. Połowa dzieci zgłasza objawy związane z zapaleniem błony naczyniowej, takie jak ból, zaczerwienienie, ból głowy, zaburzenia widzenia. Pacjenci z wielostawowym MIZS nie mają na początku objawów zapalenia błony naczyniowej oka, ale przypadłość ta rozwija się u około 5–10% pacjentów podczas przebiegu choroby. Nieleczone zapalenie błony naczyniowej oka może prowadzić do poważnych powikłań w tym ślepoty, jaskry lub ślepoty (Oray i współaut. 2016). Inne choroby, które dają dodatni wynik ANA to zaburzenia mieszane tkanki łącznej, młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe, zespół Sjogrena, twardzina, autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa wątroby, wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy (Glerup i współaut. 2017).

Innym rodzajem klasy autoprzeciwciał, które rozpoznają potranslacyjne zmodyfikowane autoantygeny są przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom (ang. anti-citrullinated protein antibodies; anti-CCP). W populacji pediatrycznej z dodatnim wynikiem RF w przebiegu wielostawowego MIZS pacjenci często mają dodatni wynik przeciwciał anti-CCP (Spârchez i współaut. 2016). Przeciwciała anti-CCP są wysoce specyficzne dla pacjentów dorosłych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz pozwalają przewidzieć ryzyko rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów u innych aktualnie zdrowych pacjentów. Podobnie jak w przypadku czynnika reumatoidalnego, czułość anti-CCP w wykrywaniu MIZS jest bardzo niska, ale u pacjentów z RF dodatnim w przebiegu wielostawowego MIZS te autoprzeciwciała są wysoce swoiste. W badaniach wykazano, że obecność anti-CCP w wielostawowym MIZS z dodatnim wynikiem RF zwiększa ryzyko rozwinięcia agresywnej postaci choroby. Podobnie jak w przypadku RF, anti-CCP dodatni wynik u dzieci z wielostawowym MIZS skłania reumatologów dziecięcych do zalecenia wcześniejszej, bardziej intensywnej terapii (Pang i współaut. 2016).

Inną klasą autoprzeciwciał są przeciwciała przeciwko karbamylowanym białkom (ang. anti-carbamylated proteins antibodies; anti-carP), które są

skierowane przeciwko białkom zmodyfikowanym potranslacyjnie w wyniku karbamyłacji. Karbamyłacja jest nieenzymatyczną reakcją, w której cyjaniań wiąże się z cząsteczkami zawierającymi grupy aminowe lub tiolowe i tworzy grupy karbamyłowe. W przebiegu MIZS wykrywane są przeciwciała przeciwko karbamyłowanemu białkom. W typie nie-licznostawowym posiada je około 31% pacjentów; w wielostawowym z dodatnim RF– 21%; z wielostawowym, ale ujemnym RF–13%. Warto podkreślić, że u zdrowych osób z grupy kontrolnej te przeciwciała nie występują (Verheul i współaut. 2018).

PODSUMOWANIE

Diagnostyka kliniczna MIZS opiera się na objawach klinicznych połączonych z badaniem autoprzeciwciała. Informacje dotyczące wartości poszczególnych autoprzeciwciała w reumatoidalnym zapaleniu stawów osób dorosłych dotyczą tylko niewielkiej grupy pacjentów z MIZS. W powyższej pracy przedstawiono przegląd klasycznie stosowanych testów używanych do diagnostyki MIZS.

W ostatnich latach poczyniono znaczne postępy w leczeniu MIZS. Natomiast wyniki leczenia pacjentów MIZS nadal zależą od podtypu i aktywności choroby, która u wielu z nich utrzymuje się na wysokim poziomie przez wiele lat. We wczesnej dorosłości około połowa pacjentów z MIZS ma aktywną chorobę, a aż 30% cierpi z powodu niepełnosprawności (Momah i współaut. 2019). Najczęstszym pozostawowym objawem choroby jest zapalenie przedniej błony naczyniowej oka, które w konsekwencji może doprowadzić do utraty wzroku (Barišić i współaut. 2019). Choroby współistniejące i powikłania w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów stawiają tę chorobę jako najważniejszą patologię reumatologiczną u dzieci, która może utrzymywać się z remisjami i zaostrzeniami przez całe życie pacjenta. Istnieje potrzeba badań naukowych, aby pomóc zrozumieć złożoność procesu zapalnego i umożliwić opracowanie terapii, które mogłyby pomóc wielu pacjentom w wyleczeniu choroby i poprawie jakości życia (Zaripowa i współaut. 2021).

BIBLIOGRAFIA

Asproudis I., Katsanos A., Kozeis N., Tantou A., Konstas A.G. 2017. *Update on the Treatment of Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review*. *Adv Ther.*, 34 (12), 2558–2565.

Barišić Kutija M., Perić S., Knežević J., Juratovac Z., Vukojević N. (2019). *Complication and prognosis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis*

in the era of modern immunomodulatory treatment. *Psychiatr Danub.*, 31(Suppl 1), 44–49.

Barut K., Adrovic A., Şahin S., Kasapçopur Ö. 2017. *Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Balkan Med J.*, 34 (2), 90–101.

Dückers G. 2020. *Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Dtsch Arztebl Int.*, 117 (35–36), 599.

Glerup M., Herlin T., Twilt M. 2017. *Remission rate is not dependent on the presence of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis*. *Clin Rheumatol.*, 36 (3), 671–676.

Horton D.B., Sheno S. 2019. *Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis*. *Open Access Rheumatol.*, 11:253–267.

Mahmud S.A., Binstadt B.A. 2019. *Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Front Immunol.*, 9, 3168.

Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W., Burgos-Vargas R. i współaut., Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), 2019. *Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps*, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.*, 46 (2), 190–197.

Mistry R.R., Patro P., Agarwal V., Misra D.P. 2019. *Enthesitis-related arthritis: current perspectives*. *Open Access Rheumatol.*, 11, 19–31.

Oray M., Tuğal-Tutkun İ. 2016. *Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis*. *Turk J Ophthalmol.*, 46 (2), 77–82.

Pang S.Y., Liu H.Y., Huang Y.J., Liu Y.F., Dai Y.M. i współaut. 2016. *Diagnostic performance of anti-citrullinated protein/peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis*. *Genet Mol Res.: GMR*, 15(2), 10.

Świdrowska-Jaros J., Smolewska E. 2018. *A fresh look at angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis*. *Cent Eur J Immunol.*, 43 (3), 325–330.

Spârchez M., Miu N., Bolba C., Iancu M., Spârchez Z. i współaut., 2016. *Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies may be beneficial in RF-negative juvenile idiopathic arthritis patients*. *Clin Rheumatol.*, 35(3), 601–607.

Twilt M., Pradsgaard D., Spannow A.H., Horlyck A., Heuck C. i współaut., 2017. *Joint cartilage thickness and automated determination of bone age and bone health in juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Rheumatol Online J.*, 15(1), 63.

Wojdas M., Dąbkowska K., Winsz-Szczotka K. 2021. *Alterations of Extracellular Matrix Components in the Course of Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Metabolites*, 11(3), 132.

Zaripova L.N., Midgley A., Christmas S.E., Bertsford M.W., Baidam E.M. i współaut., 2021. *Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches*. *Pediat Rheumatol Online J.*, 19(1), 135.

Verheul M.K., Böhringer S., Van Delft M., Jones J.D., Rigby W. i współaut., 2018. *Triple Positivi-*

ty for Anti-Citrullinated Protein Autoantibodies, Rheumatoid Factor, and Anti-Carbamylated Protein Antibodies Conferring High Specificity for Rheumatoid Arthritis: Implications for Very Early Identification of At-Risk Individuals. *Arthritis Rheumatol.* (Hoboken, N.J.), 70 (11), 1721–1731.