

11234  
29/4



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.

UVEITIS EN FAMILIARES DE PACIENTES CON  
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE JUVENIL

TESIS DE POSTGRADO  
Que para obtener el título en la Especialidad de **SECRETARIA DE SALUD**  
**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**  
**OFTALMOLOGIA**  
presenta

DR. LISANDRO BARRIOS RAMIREZ

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

DIRECCION DE INVESTIGACION OPTICA



México, D. F.

1988

*Quintero*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION :

La espondilitis anquilosante juvenil ( EA ), es una enfermedad con notable agregación familiar (1) .

El análisis de 10 grandes grupos de pacientes con EA reportados en la literatura sajona, muestra que alrededor de 14% de un total de 960 pacientes, tiene uno o más familiares en primer grado con EA, con riesgo relativo de 14 (2) y 20 en mayores de 15 años (3). Utilizando métodos inmunogenéticos, como la tipificación de antígenos de histocompatibilidad, particularmente el HLA-B27, se han obtenido datos adicionales que apoyan el carácter familiar de la EA y enfermedades relacionadas.

La frecuencia del antígeno HLA-B27 en las poblaciones caucásicas con EA es de alrededor de 90% (4), mientras que en la población caucásica normal es del 8% (4) . La frecuencia del mismo en la población mestiza mexicana normal es del 4% (5), mientras que en el grupo total de mestizos mexicanos con EA, el HLA-B27 está presente entre el 68.6% a 80.7% (5,6) .

El riesgo relativo para EA en la población B27+ norteamericana es de 1 a 1.5% . Al estudiar las familias de pacientes con EA B27 + la cifra de sacroileitis (SI) radiográfica se eleva hasta 25% entre los que poseen el B27 (8). Cerca de la mitad de estos se encuentran asintomáticos y 25% de los

familiares B27 + en primer grado de pacientes con EA tienen SI .

De estos estudios se concluye que la frecuencia de SI radiográfica y EA definida, es mayor en familiares en primer grado de pacientes con EA que en la población general, especialmente si tienen el HLA-B27 .

La EA juvenil es diferente de la forma adulta desde los puntos de vista clínico e inmunogenético (9,10,11). Estudios previos muestran que la EA juvenil es la forma más frecuente en nuestro medio (11,12) .

Casi 25% de nuestros enfermos con EA tienen datos de agregación familiar (7), sin embargo se desconoce la frecuencia y características de éste en nuestro medio .

La asociación entre uveítis y enfermedades reumáticas ha sido establecida (13). Es bien conocida la baja incidencia de uveítis en padecimientos reumáticos seropositivos ( artritis reumatoide ), no así en los seronegativos ( Reiter, EA ) (14,15), las que están asociadas al HLA-B27 (16-17) .

Por otro lado Khan sugiere que éste hallazgo puede corresponder a una enfermedad independiente, que ocurre en las personas B27 +, más que una manifestación de la EA por sí misma (18,19) .

Otros estudios han demostrado que la uveítis anterior agu -

da puede a menudo representar una manifestación de una diétesis espondilítica, aun en ausencia de síntomas o signos radiológicos (20) . Los estudios familiares de éstas enfermedades son muy escasos .

Scharf encontró la coexistencia de EA y uveitis en una familia de 5 miembros: 2 tuvieron uveitis, 2 EA y uno era asintomático, sin embargo estas patologías no coexistieron en ningún miembro de ésta familia (21).

Otros autores como Smolin (22), ni siquiera menciona ésta patología en su amplia revisión del tema .

En México, Martínez-Castro en una serie de 48 casos de EA encontró un 34.4% de incidencia de uveitis o secuelas de ella (23), y en un reciente estudio en el Hospital General de México, Burgos-Vargas encontró una incidencia de 9.76% de uveitis anterior no granulomatosa en 41 enfermos de EA (24).

El presente estudio pretenda buscar la incidencia de uveitis y sus secuelas en familiares de pacientes con espondilitis anquilosante juvenil .

#### OBJETIVOS :

1. Determinar la frecuencia de uveitis o sus secuelas en familiares en primer grado de pacientes con EA definida de acuerdo a los criterios de New York (25), cuya primera ma-

nifestación se halla presentado antes de los 16 años de edad ( EA juvenil ), por medio de los métodos clínicos y biomicroscópicos .

2. Determinar si la presencia o no del antígeno HLA-B27 en los pacientes con EA juvenil, determinan la mayor o menor frecuencia de agregación .

#### MATERIAL Y METODOS :

##### a. Universo

Los pacientes fueron seleccionados del grupo de EA juvenil asistentes a la consulta externa de las Unidades de Reumatología y Pediatría del Hospital General de México, de la Secretaría de Salud, en el periodo de julio a diciembre de 1987, de acuerdo a los criterios .

##### b. Muestra

Se seleccionaron 12 pacientes que llenaron los criterios que señalaremos posteriormente. Se informó al paciente y familiares en primer grado ( padre, madre, hermanos e hijos ), de la naturaleza del estudio y se buscó la aceptación de estos últimos para participar en la investigación .

##### c. Criterios de inclusión

1. El diagnóstico de EA definida de acuerdo a los criterios de New York (25) .
2. Inicio de la sintomatología antes de los 16 años de

edad .

3. Aceptación del estudio por parte de los familiares en primer grado .

4. Seguridad de asistencia de todos los familiares en primer grado .

d. Criterio de exclusión

1. EA complicada ( asociada a psoriasis, síndrome de Reiter o enfermedad inflamatoria crónica del intestino compatible con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa crónica inespecífica ) .

e. Variables, información a recolectar, unidades de medida e instrumentos de recolección y medición

Los pacientes con EA juvenil, una vez clasificados en la Unidad de Reumatología, fueron enviados junto con sus familiares en primer grado al Servicio de Oftalmología del Hospital General de México para su estudio Oftalmológico, el cual incluyó: anamnesis, examen biomicroscópico del segmento anterior del ojo, oftalmoscopia directa, agudeza visual y tonometría por aplanación .

Los datos obtenidos fueron consignados en un anexo especialmente diseñado para éste propósito .

A los pacientes y sus familiares se les extrajo una muestra de sangre para estudio de antígenos de histocompatibilidad, que se realizó en el laboratorio de Inmunología

del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran.

RESULTADOS :

Se estudiaron los familiares en primer grado ( padre, madre, hermanos e hijos ), de 15 pacientes con EA juvenil, vistos en la Unidad de Reumatología del Hospital General de México SS, entre agosto de 1987 y mayo de 1988. La selección de los pacientes se hizo de acuerdo al diagnóstico, aceptación para participar en el estudio y accesibilidad de sus familiares. De las 15 familias estudiadas se excluyeron 3 del análisis, ya que solo se había revisado a menos del 25% de los familiares del paciente, por lo tanto los resultados de éste estudio presenta los datos de 12 familias .

Pacientes . De los 12 pacientes, 10 fueron del sexo masculino y 2 del femenino. Se les hizo el diagnóstico de EA definida, de acuerdo a los criterios de New York (25). Uno presentó datos de uveítis activa al momento del examen: Tyndall, células, sinequias e hipotensión en OI . Dos tuvieron antecedente de ojo rojo. Todos tuvieron buenas agudezas visuales ( 20/30 o mejor ) y la tonometría por aplación fue normal, excepto en el caso ya consignado . El antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 fué positivo para todos los casos índice .

Familiares en primer grado . Se estudiaron 60 fami -

liares de 66 posibles. Los 6 restantes no fueron localizados o rechazaron el estudio .

La distribución de familiares de acuerdo al parentesco fué: 6 padres, 10 madres, 16 hermanos, 22 hermanas, 1 hijo y 5 hijas. La distribución por sexos fué 23 hombres (38.3%) y 37 mujeres (61.6%) .

En el cuadro 1, se muestra la distribución de acuerdo a edad y sexo de todas las personas incluidas en éste estudio .

Todos los familiares en primer grado, fueron examinados biomicroscópicamente y ninguno presentó evidencia de uveítis pasada o presente .

El antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 se estudió en 51 de los 60 familiares en primer grado, siendo positivo en 30 (58.8%) y negativo en los restantes 21 (41.2%) .

#### DISCUSION :

La uveítis no granulomatosa puede ser una manifestación aguda y, menos frecuentemente, crónica de la EA (26).

Puede ocurrir en cerca del 25% de los pacientes con ésta enfermedad y especialmente en los casos con artropatía periférica (27,28) .

La uveítis de la EA juvenil es sintomática y recurrente pero rara vez lleva a secuelas graves. Además no hay un curso paralelo entre la actividad ocular y la enfermedad

CUADRO 1

| GRUPOS DE EDAD<br>(ANOS) | HOMBRES (N=33) |       | MUJERES (N=39) |       | TOTAL (N=72) * |
|--------------------------|----------------|-------|----------------|-------|----------------|
|                          | No.            | %     | No.            | %     |                |
| Menor de 15              | 4              | 12.1  | 10             | 25.6  | 14             |
| 16 -- 25                 | 15             | 45.5  | 10             | 25.6  | 25             |
| 26 - 35                  | 6              | 18.1  | 5              | 12.8  | 11             |
| 36 - 45                  | 3              | 9.1   | 7              | 18.0  | 10             |
| 46 - 55                  | 2              | 6.1   | 4              | 10.0  | 6              |
| 56 - 65                  | 2              | 6.1   | 3              | 8.0   | 5              |
| Mayor de 16              | 1              | 3.0   | -              | -     | 1              |
|                          | 33             | 100.0 | 39             | 100.0 | 72             |

\* Incluye pacientes y familiares

articular o sistémica (26) .

En nuestro estudio no encontramos ningún caso de actividad ocular, ni signos de pasados episodios de uveítis, aunque en casi la mitad de los familiares en primer grado se encontró anomalías clínicas, de laboratorio y radiológicas que permitieron establecer el diagnóstico de EA, o enfermedad espondilítica indiferenciada, lo que concuerda con observaciones de otros investigadores (26) . El antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 fué positivo en el 100% de los casos índice. En los familiares en primer grado fué positivo en el 58.8% , de los cuales cerca de la mitad presentó datos de EA, pero ninguno tuvo signos de uveítis o sus secuelas. Esto sugiere que el marcador genético HLA-B27 no está asociado primariamente a la uveítis y que ésta es una manifestación secundaria en la patogénesis de la espondilitis anquilosante . Estos datos están en contradicción a reportes previos (18,19), por lo que es necesario continuar el examen ocular, a éstos pacientes, en visitas subsiguientes , de una manera prospectiva .

#### CONCLUSIONES :

1.- En aquellos donde coexiste uveítis y espondilitis anquilosante, la fisiopatogenia de la uveítis parece ser secundaria a la de la espondiloartropatía, basado esto

en los estudios de familia, ya que no mostraron segregación del HLA-B27, de manera dependiente con la uveítis .

2.- Los familiares de pacientes con EA no presentan uveítis en éste momento, pero es importante vigilar a éstas personas, de manera prospectiva, desde el punto de vista oftalmológico .

BIBLIOGRAFIA :

- 1) Hochberg MC, Bias WB, Arnet FC : Family studies in HLA-B27 associated arthritis. *Medicine* 1978; 57:463-475.
- 2) Stecher RM, Hersh AH: Familial occurrence of ankylosing spondylitis. *Br J Phys Med* 1955; 18:176-183 .
- 3) Emery AEH, Lawrence JS: Genetics of ankylosing spondylitis. *J Med Genet* 1967; 4:239-243 .
- 4) Woodrow JC : Histocompatibility antigens and rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1977; 6:257-276.
- 5) Praga A, Gorodesky C, et al: HLA-B27 in mexicans patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1979; 22:302.
- 6) Arellano J, Vallejo M, et al: HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the mexican mestizo population . *Tissue Antigens* 1984; 23:112-116 .
- 7) Burgos-Vargas R, Madariaga-Cecea MA, Katona G: Espondilitis anquilosante juvenil: características clínicas en 41 enfermos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1985; 42:523-530.
- 8) Van der Linden S et al: The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27:241-249 .
- 9) Marks S, et al : The natural history of juvenil ankylosing spondylitis: A case-control study of juvenil and adult onset disease. *Arthritis Rheum (supl)* 1981; 24:s79 .

- 10) Garcia-Morteo O, et al : Ankylosing spondylitis of juvenil onset: comparison adult onset disease. Scand J Rheumatol 1983; 12:246-248 .
- 11) Naranjo-Torras A, et al: Estudio clinico y subgrupos de espondilitis anquilosante de acuerdo a la edad de inicio. Memorias del XV congreso mexicano de reumatologia, Zacatecas, Zac., 1987 .
- 12) Burgos-Vargas R: Ankylosing spondylitis in Mexico: Early age onset. Arthritis Rheum (supl) 1982; 25:S13 .
- 13) Duane T, Jaeger E : Clinical Ophthalmology. Vol 5 (26), 12. Ed 1985. Harper & Row .
- 14) Duke Elder S : System of Ophthalmology IX. London , Henry Kimpton. 1966 .
- 16) Brewerton D A , Caffrey M, et al : Acute anterior uve - itis and HLA 27. The Lancet, nov 3, 1973: 994 .
- 15) Brewerton D A, Caffrey M : Reiter's Disease and HLA 27. The Lancet, Nov 3 1973:996 .
- 17) Brewerton D A, Caffrey M, et al : Ankylosing spondylitis and HLA 27. The Lancet, april 28, 1973: 904 .
- 18) Khan M A, et al : Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spon - dylitis. Arth & Rheum, vol 20, N<sup>o</sup>4 (may) 1977: 909-912.
- 19) Khan M A et al : Association of HLA-A2 with uveitis in HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis.

ARA Abstracts, 1980; 23:703 .

20) Russell A S et al : Scintigraphy of sacroiliac joints in acute anterior uveitis. *Annals of Internal Medicine*. 1976 Vol. 85:606-608 .

21) Scharf J, et al : HLA 27 antigen associated with uveitis and ankylosing spondylitis in a family. *AJO*: 1976: Vol. 82: 139-140 .

22) Smolin G: *Ocular Immunology* (7) 307-341, 1986 Little Brown & Company .

23) Martinez-Castro F G, et al: Espondilitis anquilosante y uveitis. *An Soc Mex Oftal*, 1979; 53:17-22 .

24) Burgos-Vargas R, et al: espondilitis anquilosante juvenil: características clínicas en 41 enfermos. *Boletín de Medicina Hospital Infantil Mex*. 1985, Vol 42-No 9 .

25) Mc Carty D J : *Artritis y enfermedades conexas* : pag. 655. 1983 Ed. Panamericana .

26) Burgos-Vargas R et al : Uveitis of juvenile ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988; 15:1039 .

27) Blumberg B, Ragan C: The natural history of rheumatoid spondylitis. *Medicine* 1956; 35:1-31 .

28) Wilkinson M, Bywaters EGL: Clinical features and course of ankylosing spondylitis: As seen in a followup of 222 hospital referred cases. *Ann Rheum Dis* 1958; 17:209-228.