

11234

35  
20  
J

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO  
HOSPITAL "DR. LUIS SANCHEZ BULNES"**

**PERFIL GENETICO HLA Y CARACTERISTICAS  
CLINICAS EN MEXICANOS CON SINDROME DE  
VOGT-KOYANAGI-HARADA**

ASOCIACION PARA EVITAR LA  
CEGUERA EN MEXICO, I. A. P.  
R. F. C. AEC-2201237U3  
I. V. A. 898895  
S. S. A. 0004796-F

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:

**CIRUJANO OFTALMOLOGO**

PRESENTA:

**DRA. MARIA DEL PILAR MORA URBINA**

ASESORES:

DRA. LOURDES ARELLANES GARCIA.  
DRA. CLARA GORODEZKY LOUFERMAN.



MEXICO D.F

MARZO 1996.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN



**DR. EVERARDO BAROJAS WEBER**

**Asesor de la Dirección**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'E. Barojas Weber', written over a horizontal line.

**Titular del curso de Oftalmología**

ASOCIACION PARA EVITAR LA  
CEGUERA EN MEXICO, I. A. P.  
R. F. C. AEC-2201237U3  
I. V. A. 898895  
S. S. A. 0004796-F

11237

35  
29

**PERFIL GENETICO HLA Y CARACTERISTICAS  
CLINICAS EN MEXICANOS CON SINDROME DE  
VOGT-KOYANAGI-HARADA**

**AUTORES.**

**DRA MARIA DEL PILAR MORA URBINA<sup>1</sup>.**

**BIOLOGA NORMA BAUTISTA M en C<sup>2</sup>.**

**CLARA GORODEZKY LAUFERMAN PhD<sup>3</sup>.**

**DRA LOURDES ARELLANES GARCIA<sup>4</sup>.**

<sup>1</sup> Asociación para Evitar la Ceguera en México.

<sup>2</sup> Departamento de Inmunogenética, INDRE.

<sup>3</sup> Jefe Departamento de Inmunogenética, INDRE.

<sup>4</sup> Jefe Servicio de Uveítis. Asociación pra Evitar la Ceguera en México.

**RESUMEN:**

**Objetivo:** Definir los genes del complejo HLA involucrados en la susceptibilidad y expresión del VKH en mestizos mexicanos.

**Material y Metodo:** Se evaluaron 48 pacientes con diagnóstico de VKH y se incluyeron 229 sujetos sanos como grupo testigo, los individuos estudiados eran mestizos mexicanos. En todos los casos se registraron los datos clínicos más relevantes al ingreso y durante su evolución. Se tomaron muestras de sangre heparinizada y se tipificaron los antígenos clase I (HLA-A,B y C), y clase II (HLA-DR y DQ), sobre subpoblaciones purificadas de linfocitos T y B respectivamente, usando el método estándar de microlinfocitotoxicidad.

**Resultados:** La media de edad al inicio fue de 33,5 años ( 6-64) y el 75% fueron mujeres. El 83,5% refirieron cefalea, 35,5% alopecia y 44,1% tinnitus. Las complicaciones más frecuentes fueron catarata en un 41,3%, glaucoma 25% e hipertensión ocular 25,6%. El perfil de antígenos HLA mostró asociación significativa con HLA-DR4 ( $\chi^2 Y=37.28$ ;  $p < 0.00001$ ;  $pc < 0.0003$ ),  $RR=7,5$  y  $FE= 0,63$ . No se encontró asociación de los antígenos HLA con las características clínicas. El HLA-DR8 se encontró significativamente aumentado en los pacientes tratados con inmunosupresores comparado con los que respondieron a esteroides sugiriendo que dicho antígeno está ligado a un gen de respuesta inmunológica (Ir). Los pacientes DR8(+) eran buenos respondedores a inmunosupresores comparativamente con los DR8(-).

**Conclusiones:** Diferentes secuencias en la región de genes MHC clase II son relevantes en la expresión de la enfermedad. El HLA DR4 es un marcador de

riesgo genético importante y el DR8 funciona probablemente como un gen Ir involucrado en las alteraciones inmunológicas presentes en el VKH.

**Palabras Claves:** Vogt-Koyanagi-Harada, Inmunogenética, HLA, Mexicanos.

**ANTECEDENTES:**

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una uveítis frecuente que se presenta principalmente en indios americanos y orientales (1). Se caracteriza por una panuveítis bilateral aguda asociada a desprendimiento de retina seroso con alteraciones sistémicas que involucran al sistema nervioso central, oído interno y piel (2).

Se ha postulado que la fisiopatogenia del VKH está dada por un proceso autoinmune mediado por células contra los melanocitos. En estudios inmunohistoquímicos realizados en ojos de pacientes con VKH activo se encontraron focos de inflamación coroidea, caracterizados por infiltración de linfocitos T en fases tempranas (CD25+) y en fases tardías (CD26+) de activación, además de una proporción aumentada de linfocitos T colaboradores (CD4+) / linfocitos T supresores (CD8+)

Los antígenos clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) se expresan anormalmente en los melanocitos coroideos y en el endotelio de la coriocapilaris (3). Los estadios crónicos de la enfermedad se caracterizan por la desaparición de melanocitos coroideos e infiltración linfocítica con una relación colaboradores / supresores de 2:3 (4), ésto indica que existe una reacción de hipersensibilidad tardía mediada por linfocitos T dirigida contra los melanocitos que expresan en forma aberrante antígenos MHC de clase II, la cual es responsable del proceso inflamatorio autoinmune presente en el VKH.

El fondo genético del VKH explica en parte por qué la enfermedad se concentra en ciertos grupos étnicos, principalmente en descendientes de orientales e indios americanos. El VKH comprende del 6.8% al 9.2% de los pacientes con uveítis en Japón, del 9% al 14% en China(5), 14.4% en Argentina (6) y 9.5% en México (Amador y colaboradores, datos no publicados).

Los antígenos MHC clase I y II del HLA juegan un papel importante en la protección contra patógenos extraños, además ellos son moléculas importantes en la patogénesis de las enfermedades que involucran una respuesta inmune (6). Debido a que las moléculas del HLA están principalmente involucradas en la discriminación de los antígenos propios de los extraños, la susceptibilidad de la mayoría de las enfermedades autoinmunes está influenciada por los genes codificados dentro del MHC, principalmente los genes de clase II. La tipificación del HLA proporciona una forma más precisa para la identificación de marcadores genéticos importantes en la expresión de la enfermedad. Muchas enfermedades están asociadas con alelos del MHC, especialmente aquellas con una definitiva o probable patogénesis autoinmune. En muchas enfermedades donde existen fenómenos autoinmunes involucrados como la diabetes mellitus insulino-dependiente, esclerosis múltiple y artritis reumatoide se han encontrado fuertes asociaciones con alelos clase II del MHC(7, 8).

En pacientes japoneses con VKH, en quienes se realizó tipificación serológica convencional, se demostró que el antígeno clase II HLA-DR4 estaba significativamente aumentado, comparado con individuos japoneses sanos (8). El HLA -DR4 se encontró positivo en un 75% de pacientes chinos con VKH, comparado con 23.1% en el grupo control. En los pacientes DR4+ se encontró una menor agudeza visual por lo que éste antígeno se propuso como marcador de severidad del padecimiento además se observó una baja frecuencia de DQ1 por lo que se sugiere que éste último confiere protección (9). En los japoneses el antígeno DQ-4 es más frecuente que en el grupo control como fue demostrado en el análisis RFLA (10).

Martinez y colaboradores reportaron ocho pacientes con VKH descendientes de indios Cherokee, siete de los cuales presentaron haplotipos HLA-DR52 (11). Los resultados de éste trabajo son difíciles de interpretar , ya que la muestra era extremadamente pequeña y de los ocho individuos, cinco eran negros y tres blancos; todos ellos eran portadores de DR6(2), ó DR3(2), ó DR13(1) y DR8(1), los cuales están asociados al DR52, no fueron incluidos controles y el estudio presenta algunos errores técnicos y de nomenclatura.

El único estudio realizado en pacientes de origen mexicano mostró asociación con el DR4 ( $p < 0.006$ ) y DR1 ( $p < 0.01$ ). Cualquiera de ellos estuvo presente en el 84% vs. 35% de los controles sugiriendo que la presencia de un epítoto común dentro del gen DR $\beta$ 1 está relacionada con la patogénesis de la enfermedad(11). El estudio incluyó solo 25 pacientes pertenecientes a dos

diferentes poblaciones, mexicanos y centroamericanos, lo cual dificulta el análisis estadístico.

El propósito de este estudio fue analizar el perfil HLA en pacientes mestizos Mexicanos comparado con controles pertenecientes al mismo grupo étnico, con el fin de establecer si la etiopatogenia del VKH depende de los mismos genes ó secuencias descritas en otras poblaciones estudiadas

#### **MATERIAL Y METODO:**

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de VKH atendidos en la clínica de uveítis del Hospital "Dr Luis Sánchez Bulnes" de la Asociación para Evitar la Ceguera en México durante el período comprendido entre 1988 y 1995. Se estudiaron un total de 48 pacientes que dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Se aplicó un cuestionario detallado, que incluía el grupo étnico, lugar de nacimiento, síntomas de uveítis, alteraciones sistémicas y respuesta al tratamiento. Se practicó un examen oftalmológico y sistémico completo. El diagnóstico de VKH se realizó con base en los criterios sugeridos por la Sociedad Americana de Uveítis (12).

Se incluyó un grupo control de 229 sujetos sanos no relacionados, sin antecedentes de VKH o cualquier enfermedad autoinmune. Todos los sujetos estudiados fueron mestizos mexicanos la mayoría de ellos nacidos en las tierras altas del país. Este es un grupo mixto formado por genes caucásicos, indios y un pequeño componente negro (13).

Se realizó tipificación serológica de los antígenos HLA clase I y II en cada individuo utilizando pruebas estándar de microlinfocitotoxicidad, para esto se obtuvieron 40 ml de sangre periférica heparinizada, separándose las células mononucleares por gradiente de centrifugación en ficoll-hipaque, las subpoblaciones de linfocitos T y B se aislaron mediante el uso de fibra de nylon. Se utilizaron un total de 425 reactivos que incluyeron antisueros y anticuerpos monoclonales para definir 149 antígenos. Para los antígenos de clase I se tipificaron 25 del locus A, 43 del locus B y 10 del locus C; los antígenos clase II incluyeron 21 del locus DR y 9 del locus DQ.

Las frecuencias génicas y antigénicas fueron calculadas para cada antígeno estudiado. El incremento o disminución de la frecuencia antigénica de los pacientes comparada con el grupo control fue calculada usando la prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates, el valor fue corregido multiplicando por el número de antígenos estudiados, se consideraron las diferencias significativas cuando el valor de  $p$  corregida ( $p_c$ ) fuera menor a 0.05. Cuando un antígeno mostró una asociación estadísticamente significativa se calculó el riesgo relativo (RR) y la fracción etiológica (FE) (6).

## **RESULTADOS:**

### *CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y CLINICAS:*

Del total de pacientes, 75% fueron femeninos, la media de edad fue de 36.7 años ( rango de edad 6 a 64 años), la media de edad al inicio de la

enfermedad fue de 33.51 años Solo un paciente reportó una enfermedad similar diagnosticada en un hermano.

Los síntomas más frecuentes fueron : dolor ocular (73.9%), cefalea (68.1%), tinnitus (42.6) y disminución de agudeza visual (41.2%) (Tabla I). El examen oftalmológico mostró fondo tipo "sunset glow" (97.7%), flare y células en cámara anterior (85.1/83%) en la mayoría de los casos. Los hallazgos de exploración se muestran en la Tabla II.

Todos los pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos y tópicos. Doce pacientes (25%) no respondieron o dependieron de corticoterapia y requirieron de otros inmunosupresores, siendo el más frecuentemente usado la ciclofosfamida (10 pacientes).

La enfermedad evolucionó hacia la cronicidad en el 68% de los casos; fue clasificada como crónica con recurrencias en el 12.5% y recurrente en el 6.2%. Las complicaciones más comunes fueron sinequias posteriores (61.7%) y catarata subcapsular posterior (41.3%), seguido de hipertensión ocular (25.6%), glaucoma (25%), atrofia del nervio óptico (15.2%) y ptisis (6.5%).

#### *ANTIGENOS HLA-A,B,C,DR Y DQ*

No se encontró una asociación significativa de ninguno de los antígenos clase I (loci A, B, ó C) del HLA con la presencia de la enfermedad ( datos no mostrados) . Sin embargo, fué detectado un incremento altamente significativo para el antígeno HLA-DR4 ( $\chi^2$  Y = 37.28;  $p < 0.00001$ ;  $pc < 0.0003$ ). El RR observado fué de 7.5 con una FE=0.63 (Tabla III). Los antígenos HLA-DQ no mostraron asociación significante con la enfermedad. La Tabla IV muestra las

frecuencias génicas y antigénicas de todos los antígenos clase II, para los pacientes y los controles.

No se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los hallazgos oculares, sistémicos, edad de inicio o severidad de la enfermedad entre los pacientes DR4 positivos y DR4 negativos.

El HLA-DR8 estuvo significativamente aumentado en los pacientes que requirieron tratamiento con inmunosupresores comparado con aquellos cuya inflamación ocular fue controlada solo con corticosteroides (Tabla V).

#### **DISCUSION:**

Como ya mencionamos , el VKH es una enfermedad de etiología desconocida, probablemente de origen autoinmune, en la cual los factores genéticos contribuyen en forma importante para su desarrollo (8-14). Los resultados presentados aquí demuestran que la enfermedad está estrechamente asociada con los genes de clase II del MHC en mestizos mexicanos.

El VKH es una forma muy común de uveitis entre los orientales e indios americanos (15). La participación del componente étnico en la expresión de la enfermedad se puede apoyarse en el hecho de que los mestizos mexicanos poseen un importante componente mongoloide, confirmado por nosotros cuando revisamos el patrón de HLA en la población general de los mestizos mexicanos y varias tribus indias mexicanas ( 13, 15, 16). Los antígenos DR más frecuentes en orientales son DR4, DR15, DR9, DR12 y DR14 (18), los cuales están entre los antígenos más prevalentes en mexicanos, con la excepción del DR 9 y DR12. De igual manera, el antígeno principal en las

diferentes tribus de indios mexicanos estudiados por nosotros es el DR4 (13). Además, Beniz y colaboradores (15) han reportado que las manifestaciones sistémicas del VKH, como cefalea, disacusia, vitíligo y poliosis fueron menos frecuentes en su población; estas diferencias también fueron encontradas por nosotros en los pacientes mestizos mexicanos (19). Estos hallazgos refuerzan la relevancia de los factores genéticos y raciales en la patogénesis y manifestaciones del VKH.

Los datos presentados aquí muestran una estrecha asociación con el HLA-DR4 en mexicanos (Tabla III), como se ha sido informada en pacientes chinos y japoneses (8,10,16). El  $RR=7.5$  indica que los portadores sanos de DR4 tienen 7.5 veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad, que un sujeto sano DR4 negativo, y la fracción etiológica de 0.63 sugiere que gran parte de esta enfermedad es debida al perfil HLA sin descartar la participación de otros marcadores genéticos o factores ambientales. Otros autores también han reportado una asociación entre DR4 y VKH en blancos/hispanicos (17).

Un importante hallazgo de nuestro trabajo fue identificar el HLA DR4 como único antígeno participante en la susceptibilidad a la enfermedad. Como se muestra en la Tabla IV, las moléculas DQ no participan en la susceptibilidad, demostrando que los genes implicados se encuentran en la región DR. En los japoneses sin embargo, el HLA DQ4 ha sido implicado con un alto  $RR=11.6$  (10). En la población japonesa este antígeno está en fuerte desequilibrio de enlace con el DR4, esta puede ser la razón de su asociación con VKH; de hecho el  $RR=43.7$  que los autores demostraron para los alelos DRB1\*0405

favorecen esta afirmación (10). Por el contrario, en los mexicanos los subtipos DR4 están estrechamente ligados a DQB1\*0302, el alelo que codifica para el antígeno DQ8 (17). En efecto, los haplotipos DQB1\*0401, y DR4-DQ4 no han sido demostrados en mexicanos sanos; el principal haplotipo DR4 está con el DQ8.

Otro ejemplo de como puede sesgarse la interpretación de los loci de susceptibilidad, es la asociación única de DR53 con VKH en chinos (10). Esta asociación puede deberse al hecho de que el DR53 es parte de la secuencia de un antígeno supertípico con el DR4, 7 y 9. De ésta manera, si el DR4 está muy incrementado, es posible detectar una alta frecuencia del DR53, aún si éste gen no es verdaderamente un gen de susceptibilidad. Este antígeno no se encontró aumentado significativamente en mexicanos con VKH, en esta población la asociación más común fue con el DQ4. Además las secuencias de la región hipervariable de la molécula DR4 parecen estar muy probablemente relacionadas con la expresión del VKH, al menos en población de origen mixto en la cual están presentes genes orientales y caucásicos. Una de las contribuciones de este estudio fue demostrar que los genes de susceptibilidad primaria se localizan en el locus DR tiene los genes de la susceptibilidad primaria.

También se ha propuesto que el DR4 participa en la modulación de la severidad de la enfermedad. Zhang y cols (9), reportaron menor agudeza visual entre pacientes DR4 positivos comparados con los DR4 negativos. En el presente estudio no se mostró correlación con la severidad, evolución,

hallazgos sistémicos ó edad de inicio. No obstante, el DR8 estaba aumentado en pacientes que requirieron tratamiento con inmunosupresores (Tabla V), comparado con los pacientes tratados únicamente con corticosteroides; sugiriendo que éste antígeno está ligado a un gen de respuesta inmune (Ir) involucrado en el proceso de inmunoregulación que ocurre en el VKH.

La tipificación de DNA permite una definición precisa del polimorfismo de la clase II del HLA de la secuencia de aminoácidos en la región alélica hipervariable de la cadena beta. Esta región regula la variabilidad de la respuesta inmune a través del reconocimiento de péptidos mediante linfocitos T restringidos para-MHC y juega un papel importante en la determinación de la susceptibilidad o resistencia a la enfermedad autoinmune (7).

Constantemente se descubren nuevos alelos HLA y subtipos de éstos. Es así como, el DR4 esta compuesto por 21 diferentes alelos (DRB1\*0401- \*04021)(13). Dado que la prevalencia de los diferentes subtipos varía de acuerdo al grupo étnico es necesario realizar tipificaciones de DNA con el fin de aclarar cuales alelos se encuentran involucrados en la susceptibilidad y cuales en la protección. De acuerdo a esto, Shindo y cols mostraron por medio de tipificación de DNA que el DRB1\*0405 es el gen de susceptibilidad en japoneses (10), igualmente otros autores han propuesto que el DRB1\*0410 está relacionado con la enfermedad de tipo prolongado (18).

Nosotros hemos mostrado que los principales tipos de DR4 en mexicanos sanos son: DRB1\*0407, \*0403, \*0402 y \*0411. La frecuencia del alelo \*0405 es únicamente del 1.8% (13). Actualmente nuestro grupo está finalizando la

tipificación del DNA de los alelos clase II para definir las secuencias exactas que participan en la susceptibilidad al VKH en mexicanos y confirmar la relación de cualquiera de los alelos clase II con la severidad o la presencia de genes Ir responsables de la respuesta al tratamiento.

### **CONCLUSIONES**

1. Existe una fuerte asociación entre la presencia de VKH y los antígenos MHC de clase II en mestizos mexicanos.
2. El antígeno de clase II asociado en mexicanos es el DR4 ( $\chi^2 Y=37.28$ ;  $p < 0.00001$ ;  $pc < 0.0003$ ). El RR = 7.5 indica que un sujeto sano DR4(+) el riesgo de padecer VKH es 7.5 veces mayor que en un individuo sano DR4(-). La FE = 0.63 señala el hecho de que la mayor parte de la etiología de la enfermedad puede ser atribuida al componente genético.
3. No se encontraron diferencias en cuanto a la distribución del antígeno DQ8 entre pacientes y controles. Con esto podemos concluir que la presencia de antígenos DQ en nuestra población es debida al desequilibrio de enlace entre DQ y DR. En la población mestiza mexicana el haplotipo prevalente es el DR4-DQ8.
4. No existe asociación entre severidad o evolución del VKH y el DR4. Sin embargo, nosotros encontramos aumento significativo del DR8 entre pacientes que requirieron tratamiento con inmunosupresores; sugiriendo que el DR8 está ligado a un gen Ir, involucrado en el proceso alterado de inmunoregulación que ocurre en la enfermedad.

5. En nuestra población ninguno de los antígenos HLA de clase I se asoció al VKH .

6. Nosotros demostramos claramente que en nuestra población el locus DR es la región primaria de susceptibilidad y probablemente es portadora de un gen Ir. que modula la respuesta al tratamiento.

#### **REFERENCIAS.**

- 1.- Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. Vogt Koyanagi Harada Syndrome. Uveitis. Fundamentals and clinical practice. St.Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1996; 312-324.
- 2.- Rao NA, Moorthy RS, Inomata H. Vogt Koyanagi Harada Syndrome. Int Ophthalmol Clin. 1995; 35: 69-86.
- 3.- Sakamoto T, Murata T, Inomata H. Class II major histocompatibility complex on melanocytes of Vogt Koyanagi Harada disease. Arch Ophthalmol 1991; 109:1270-1274.
- 4.- Inomata H, Sakamoto T. Immunohistochemical studies of Vogt Koyanagi Harada disease with sunset sky fundus. Curr Eye Res 1990;9(suppl):35-40
- 5.- Goto H, Rao N. Sympathetic Ophthalmia and Vogt Koyanagi Harada Syndrome. 1990; 30: 279-285.
- 6.- Couto C, Merlo JL. Epidemiological study of patients with uveitis in Buenos Aires, Argentina. Recent Advances in Uveitis. Proceedings of the Third International Symposium on Uveitis. JP Dernouchamps, C Verougstraete, L Casper-Velu, MJ Tassignon. 1993 Kugler Publications, Amsterdam / New York. pp. 171-174

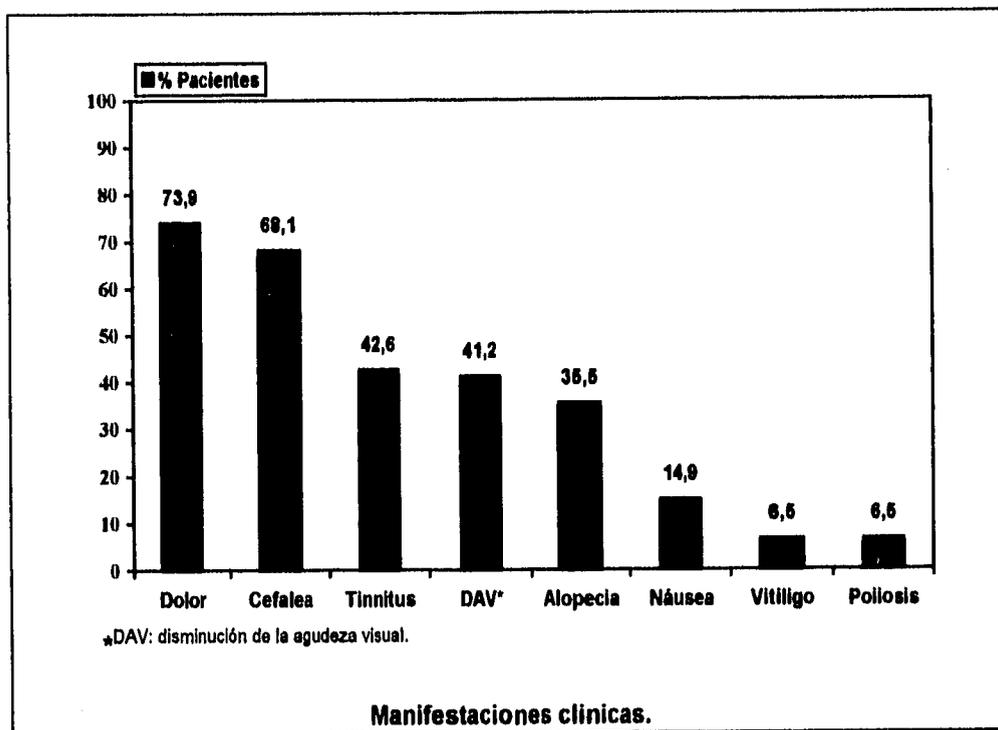
- 7.- Heard R. HLA and autoimmune disease. HLA and disease. 1994 Academic Press, pp. 123-151.
- 8.- Ohno S, Mizuki N. Molecular genetics of posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 1995; 35: 21- 32
- 9.- Zhang XY, Wang XM, Hu TS. Profiling human leukocyte antigens in Vogt Koyanagi Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:567-572
- 10.- Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, Ohno S. HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1\*0405 and DRB1\*0410. *Br J Ophthalmol* 1994; 78:223-226
- 11.- Martinez JA, Lopez PF, Sternberg P Jr, et al. Vogt Koyanagi Harada Syndrome in patients with Cherokee indian ancestry. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:615-620
- 12.- Snyder D, Tessler H. Vogt Koyanagi Harada Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1980; 90:69-75.
- 13.-Gorodezky C. Genetic difference between European and Indians: Tissue and blood types. *Allergy Proc* 1992;5:243-250.
- 14.- Shindo Y, Ohno S, Yamamoto T, Nakamura S, Inoko H. Complete association of the HLA-DRB1\*04 and -DQB1\*04 alleles with Vogt Koyanagi Harada's disease. *Human Immunology* 1994;39: 169-176
- 15.- Beniz J, Forster DJ, Lean JS, Smith RE, Rao NA. Variation in clinical features of the Vogt Koyanagi Harada Syndrome. *Retina* 1991; 11:275-280
- 16.- Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Role of HLA and T lymphocytes in the immune response. 1994; 2:57-91.

17.- Davis J, Mittal KK, Freidlin V, et al. HLA association and ancestry in Vogt Koyanagi Harada disease and sympathetic. *Ophthalmol* 1990;97: 1137-1142

18.- Islam SMM, Numaga J, Matsuki K et al Influence of HLA-DRB1 gene variation on the clinical course of Vogt Koyanagi Harada disease 1994;35:752-756.

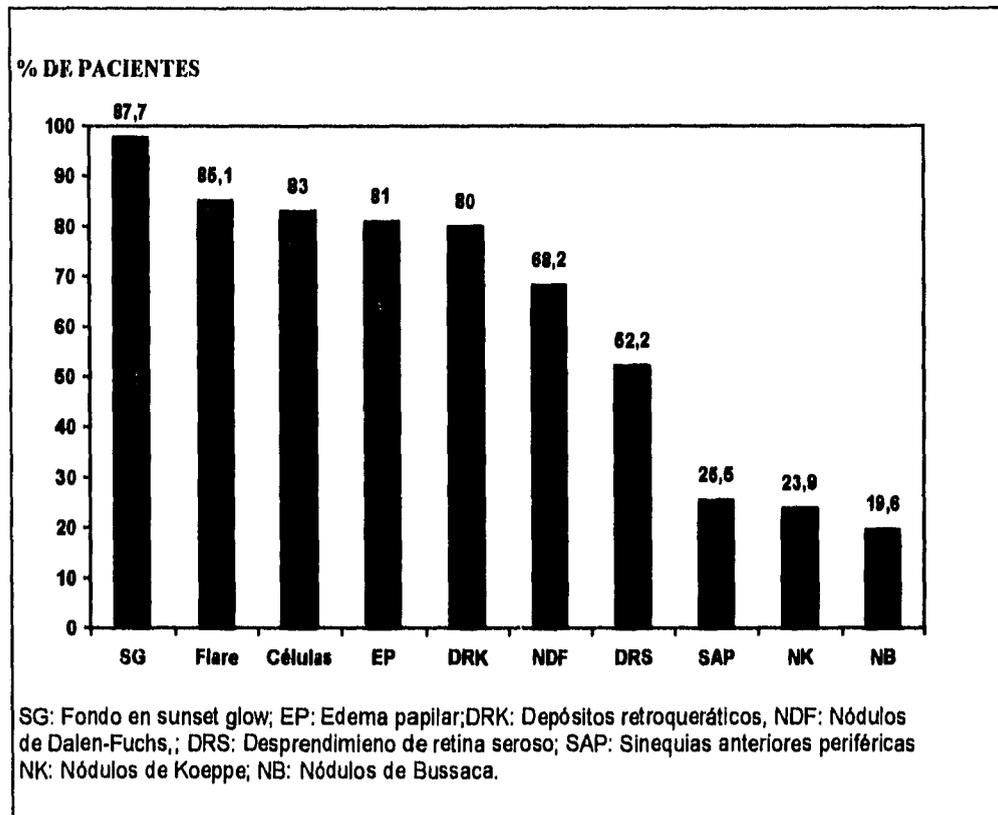
19.- Angeles A , Arellanes L, Morales- Canton V, Recillas C. Manifestaciones clínicas y fluoroangiográficas del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Presentado como poster en la reunión de ARVO de mayo de 1992 )

**TABLA I****MANIFESTACIONES CLINICAS EN MESTIZOS MEXICANOS  
CON SINDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA**

## TABLA II.

### HALLAZGOS DE EXPLORACION EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON SINDROME DE VOGT-KOYANAGI HARADA.



ESTA TESIS NO MADE  
SALUD DE LA INGENIERIA

**TABLA III****SIGNIFICANCIA ESTADISTICA PARA HLA-DR4  
EN MESTIZOS MEXICANOS CON SINDROME DE  
VOGT-KOYANAGI-HARADA.**

	<b>N/T</b>	<b>FA</b>	<b>FG</b>
<b>Pacientes*</b>	<b>31/48</b>	<b>7 2,9</b>	<b>47,96</b>
<b>Controles</b>	<b>58/229</b>	<b>25,8</b>	<b>13,8</b>

**\* RR=7,5, FE=0.63**

**N/T= Número /total.**

**FA= Frecuencia antigénica.**

**FG=Frecuencia génica.**

## TABLA IV.

### DISTRIBUCION DE ANTIGENOS HLA CLASE II EN MESTIZOS MEXICANOS CON SINDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA.

Ag HLA.	PACIENTES N=48	CONTROLES N= 209	X <sup>2</sup>	p	pc
	FG%	FG%			
DR1	4,26	5,85			
DR4	40,5	13,59	37,28	<0.00001	<0.0003
DR7	7,57	8,91			
DR8	7,58	16,15			
DR9	2,12	5,85			
DR10	4,25	2,21			
DR11(5)	12,2	10,3			
DR12(5)	3,45	7,25			
DR13(6)	3,17	4,47			
DR14(6)	3,17	6,08			
DR15(2)	9,16	9,88			
DR16(2)	6,45	4,43			
DR17(3)	7,57	4,87			
DR18(3)	1,04	2,47			
ANTIGENOS SUPERTÍPICOS DR					
DR52*	52,08	87,77			
DR53*	75,0	51,09			

FG: frecuencia génica.

\*En frecuencias antigénicas.

## TABLA V

### FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DEL HLA DR8 EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON VKH

	<b>N/T</b>	<b>FA</b>	<b>FG</b>	<b>p*</b>	<b>pc</b>
Tratados con inmunosupresores.	4/13	30,8	16,8	0.001	0.002
Tratados sin inmunosupresores.	1/30	3,3	1,68		

\*Chi cuadrada con corrección de Yates.

**N/T:** Número/total.

**FA:** Frecuencia antigénica.

**FG:** frecuencia génica.

**pc:** p corregida