

11234
5
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

PREVALENCIA DE UVEITIS
AGUDA Y HLA B-27

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE :

ESPECIALISTA EN OFTAMOLOGIA

P R E S E N T A

ANAYA GONZALEZ MARIA E.

MÉXICO. 1998

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.

11234

5
20/

PREVALENCIA DE UVEITIS ANTERIOR AGUDA Y HLA B-27

Dra. Ma. Eugenia Anaya González*

Servicio de Oftalmología, Hospital Regional Lic. A. López Mateos, ISSSTE.

Especialidad en Oftalmología

*Médico residente de tercer año oftalmología.

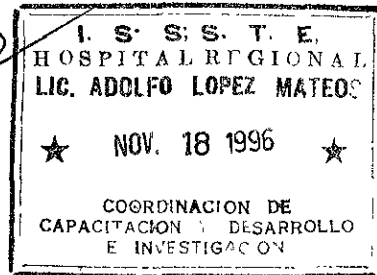
Responsable: Dra. Ma. Eugenia Anaya González. Fco del paso 254-C 6 Col Jardín Balbuena CP 15900. D.F.
teléfono 768-5062

1998

260342

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Benjamin Manzano Sosa.
Jefe de Enseñanza.



Dr. Fermín Lozano Guevara.
Profesor Titular del curso.

Dr. Ramón Oropeza Martínez.
Coordinador de Cirugía.

Dra. Ma. Eugenia Anaya González.
Investigador.



Dr. Raúl Macedo Cué.
Jefe de Servicio Oftalmología.

Dr. Fernando Cerón Rodríguez.
Vocal de Investigación.

Dra. Irma Romero Castelazo.
Jefa de Investigación.

Dr. Antonio Albarrán y Carvajal.
Jefatura de Capacitación y Desarrollo.



RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre uveítis anterior aguda (UAA) y el antígeno leucocitario HLA B27 en pacientes con cuadro activo.

Pacientes y métodos: Este estudio es prospectivo, transversal, descriptivo, aplicado, directo. 19 pacientes del servicio de oftalmología del Hos.p. Lic. A. López Mateos ISSSTE con diagnóstico de UAA. Se realizó en todos ellos estudio oftalmológico completo y determinación de antígenos de histocompatibilidad HLA B27 por método de ELISA. Tabulándose por grupos de edad, sexo, grado de UAA, presencia del antígeno y diagnóstico osteoarticular.

Resultados: La espondilitis anquilosante (EA) resultó ser la artropatía más frecuente (58.42%), sin embargo, no se asoció con mayor índice de seropositividad ($p > 0.20$). Como se sabe la EA se asocia al HLA B27, en el presente estudio el 54% de los pacientes con EA fueron seropositivos, (intervalo de confianza $54\% \pm 33.06$ (de 18.22% a 65.7%)) ($p = 0.05$). La uveítis se relaciona con seropositividad en 42% de los casos (intervalo de confianza $42\% \pm 23.77$ (18.22 a 65.77%)) ($p = 0.05$).

Conclusiones.: La EA es la artropatía más frecuente sin asociación a mayor índice de positividad. La UAA se relaciona con HLA B27 en el 66% de los casos sin correlación con el grado de afección, la seropositividad HLA B27 no implica mayor riesgo de UAA o algún tipo de artropatía, siendo evidente la relación entre HLA B27 y la UAA. Otros autores concluyen que existe relación entre el riesgo de complicación y la seronegatividad no siendo demostrable en nuestros resultados.

Palabras clave: HLA B27, UAA.

SUMMARY

Objective: To determine association between Acute anterior uveitis (AAU) and leucocitary antigen HLA B27 in patients with activity.

Patients and Methods: This study is applied, prospective, descriptive, transversal and direct. 19 patients from ophthalmological service in Hosp. Lic.A. López Mateos ISSSTE, with diagnostic of AAU with activity. A complete ophthalmological examination was performed as well as determination of HLA B27 antigen histocompatibility by ELISA method. Groups were made by sex, age, AAU affection, antigen presence and osteoarticular diagnostic.

Results: Ankylosing spondylitis (AS) was the most frequent arthropathy (58.42%), despite this, it was not associated with a greater seropositive index ($p > 0.20$). As known AS is associated with HLA B27. In this study in 54% of patients were seropositive (confidence interval $54\% \pm 33.06\%$ (of 18.22% to 65.7%) ($p=0.05$). Uveitis is related with seropositivity in 42% of cases (confidence interval $42\% \pm 23.77\%$ (18.22 to 66.77%)) ($p=0.05$).

Conclusions: AS is the most frequent arthropathy in association with mayor positive index, AAU is related with HLA B27 in 66% of cases without relationship with greater affection, HLA B27 seropositivity does not mean mayor risk of AAU or some kind of arthropathy. Relation between HLA B27 and AAU is evident. Other authors conclude there is relation between the risk of complication and HLA B27 seronegativity.

Key words: HLA B27, AAU, .

Introducción.

La asociación entre uveítis anterior aguda (UAA) y el antígeno leucocitario HLA B27 fué reportado por primera vez en 1973 (1). Desde entonces se ha asociado con muchas enfermedades sistémicas con manifestaciones oculares. La más importante es entre la UAA y el HLA B27. Los avances más recientes en inmunología e inmunogenética, particularmente en la estructura, función y regulación del antígeno. Paralelamente se ha incrementado la evidencia de una participación de bacterias Gram (-) y Chlamydia, en la presencia de HLA B27. El rol que juega la molécula de HLA B27 y la interacción con antígenos microbianos en la producción de la enfermedad aún no queda establecida, Mantilla encontró en un 50% de pacientes con UAA títulos de anticuerpos para Chlamydia (2) y Wakefield demostró un incremento en los anticuerpos de pacientes con UAA y HLA B27 (+) comparado con pacientes HLA B27 (-) y controles(3). Las bacterias Gram(-) asociadas a HLA B27 incluyen a Klebsiella (4,5), Salmonella (6,7,8), Shigella (9), Yersinia (10) y Campilobacter Jejuni (11), que se consideran agentes desencadenantes de enfermedades sistémicas como Espondilitis Anquilosante (EA) y Síndrome de Reiter. El antígeno detectado en estos estudios es una endotoxina (lipopolisacáridasa LPS), presumiblemente derivada de la pared celular de éstas bacterias (12). De las enfermedades oculares que han sido estudiadas y el HLA está fuertemente asociado a enfermedades de uvea.

La UAA puede ocurrir en distintas entidades clínicas en mayor frecuencia con entidades reumáticas. La asociación más conocida es el HLA B27 y la EA en un 90% de los pacientes son positivos (13). Monoguarul y cols en Japón determinó una relación de 85% pacientes con EA y HLA B27 (+) y un 65% de éstos presentaron UAA y HLA DR8(+). La siguiente asociación fuerte es el Sx de Reiter en un 60% y la UAA idiopática en un 19 a 88% de pacientes con HLA B27 (+). Estas enfermedades tienen en común un desconocimiento de la etiología y patogénesis, por lo tanto un entendimiento de ésta enfermedad resultará de un estudio en la fisiología básica de la molécula de HLA. El sistema HLA es genéticamente codificado al complejo mayor de histocompatibilidad en humanos. Estudios en transplantes de órganos reveló que éste antígeno codificado por genes del cromosoma 6 son responsables de la reacción al injerto (15). Recientemente la importancia del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la biología fundamental ha sido bien identificado influyendo en el orden de la función biológica, incluyendo la respuesta inmune y los desórdenes autoinmunes.(16,17). El MHC es un sistema de glicoproteínas que se encuentran en la membrana superficial de la mayoría de las células humanas. Existen 3 clases de ésta molécula designadas: I, II y III en humanos.

En la clase I hay HLA A,B,C,E,F y G, las más significativas son E,F, y G, (18); en la clase II codificada en HLA D(DR,DP y DQ) y la clase III codificada a proteínas del complemento C2,C4 y B(19). El antígeno HLA B27 consta de 6 subtipos designados B27 01 a B27 06(20,21) ,a pesar de éste hallazgo no se ha encontrado una asociación entre algún subtipo y UAA (u otra enfermedad reumática) (22,23). La regulación de éste antígeno ocurre por mecanismos

inmunes en varios tejidos se conoce que la expresión del antígeno sobre la superficie de la célula no es un fenómeno constante o estático y que la regulación de la expresión de estos antígenos es debida a la inducción por citoquinas y gama interferón, específicamente a antígenos HLA clase II y clase I y II (24,25,26). El grado de expresión de los antígenos HLA del iris de pacientes con UAA se encontró en correlación directa con la concentración de gama interferón en el humor acuoso(24). Estos hallazgos sugieren que los ataques de UAA son asociados con el incremento de la actividad del interferón(27,28,29,24). La UAA es una enfermedad unilateral usualmente benigna con un curso clínico de 4 a 12 semanas , con una tendencia a la recurrencia especialmente en individuos HLA B27(+) (10,30,). Las complicaciones como glaucoma, catarata, edema macular, y sinequias posteriores son menos comunes en UAA y HLA B27(+) (30), aunque hay autores que difieren en éste concepto. La tipificación del antígeno HLA B27 en pacientes con UAA puede ayudar a valorar la terapéutica y el pronóstico de éstos.. Esto basado en diferentes observaciones como cuadro clínico y enfermedades asociadas. Los pacientes HLA B27 (+) y UAA que responden rápidamente a esteroides tópicos y cicloplégicos en un curso clínico corto, en contraste con pacientes HLA B 27(-) y UAA más severa que requiere terapia sistémica.

Pacientes y Métodos

El presente trabajo es descriptivo, transversal, prospectivo, aplicado y directo. Se incluyó a 19 pacientes derecho habientes del ISSSTE que acudieron a consulta al servicio de oftalmología del Hospital Regional Lic. A. López Mateos, entre el período comprendido de enero de 1996 hasta octubre de 1996, que presentaron diagnóstico de UAA y enfermedad articular, excluyéndose a pacientes con UAA sin diagnóstico articular, con criterio diagnóstico basado en el "International Uveitis Study Group" (32). Se realizó examen oftalmológico completo que incluyó prueba de agudeza visual, examinación en lámpara de hendidura, funduscopia directa con lente de Goldman y tonometría de aplanación. El criterio diagnóstico para clasificar el grado de uveitis se basó en la presencia de celularidad: leve (+, ++), moderada (++, +++) y severa (++++). el diagnóstico articular se estableció por el servicio de Reumatología basado en exámen clínico, serológico y radiológico. Se realizó el exámen serológico HLA B27 por método de ELISA, a todos los pacientes con el diagnóstico de UAA. El análisis estadístico se realizó con prueba Chi cuadrada con corrección de Yates para muestras pequeñas con una p de 0.05, y cálculo de intervalos de confianza para porcentajes con método de Enrick.

Resultados:

Se analizaron los resultados con cálculo de Chi-cuadrada con corrección de Yates para muestras pequeñas y cálculo de intervalos de confianza para porcentajes con el método de Enrrick.

- 1) El análisis con Chi-cuadrada de la incidencia de seropositividad según el sexo demostró que no hay diferencia entre los sexos para presentar HLA B27 ($p>0.50$).
- 2) La espondilitis anquilosante resultó ser la artropatía más frecuente (58.42%), sin embargo no se asoció con mayor índice de seropositividad ($p>0.20$).
- 3) Como es bien sabido la espondilitis anquilosante se asocia al HLA B27 en el presente estudio el 54% de los pacientes con espondilitis fueron seropositivos. (intervalo de confianza 54% +/- 33.06 (de 18.22% a 65.7%)). ($p=0.05$).
- 4) La uveítis se relaciona con seropositividad en 42% de los casos (intervalo de confianza 42 +/- 23.77% (18.22 a 65.77%)). ($p=0.05$).
- 5) La seropositividad al HLA B27 es independiente del grado de UAA ($p>0.10$) según prueba de Chi-cuadrada.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Conclusiones:

La asociación entre la uveítis, HLA B27 y artropatías demuestra en este trabajo que es independiente del sexo del paciente, la EA que es la más frecuente de las artropatías (58.42%) no se asoció con mayor índice de positividad.

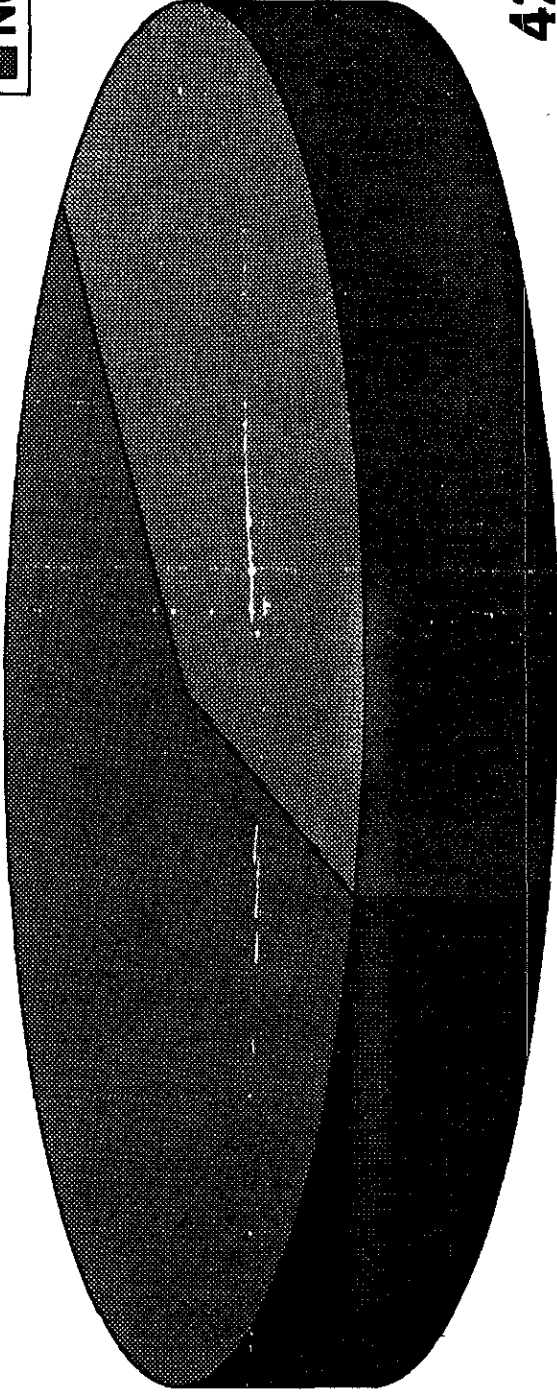
La uveítis se relaciona con B27 en 18 a 66% de los casos, pero el grado de afección es independiente de la seropositividad.

El hecho de ser seropositivo o no a HLA B27 no implica un mayor riesgo de uveítis o predilección por algún tipo de artropatía, lo que si es evidente es que el B27 necesariamente estará presente en un grupo importante de los pacientes con uveítis. El ser negativo a B27, según la literatura implica un mayor riesgo de complicación.

Los resultados de este estudio no son estadísticamente contundentes, por lo que se recomienda ampliar la muestra para obtener resultados de mayor validez.

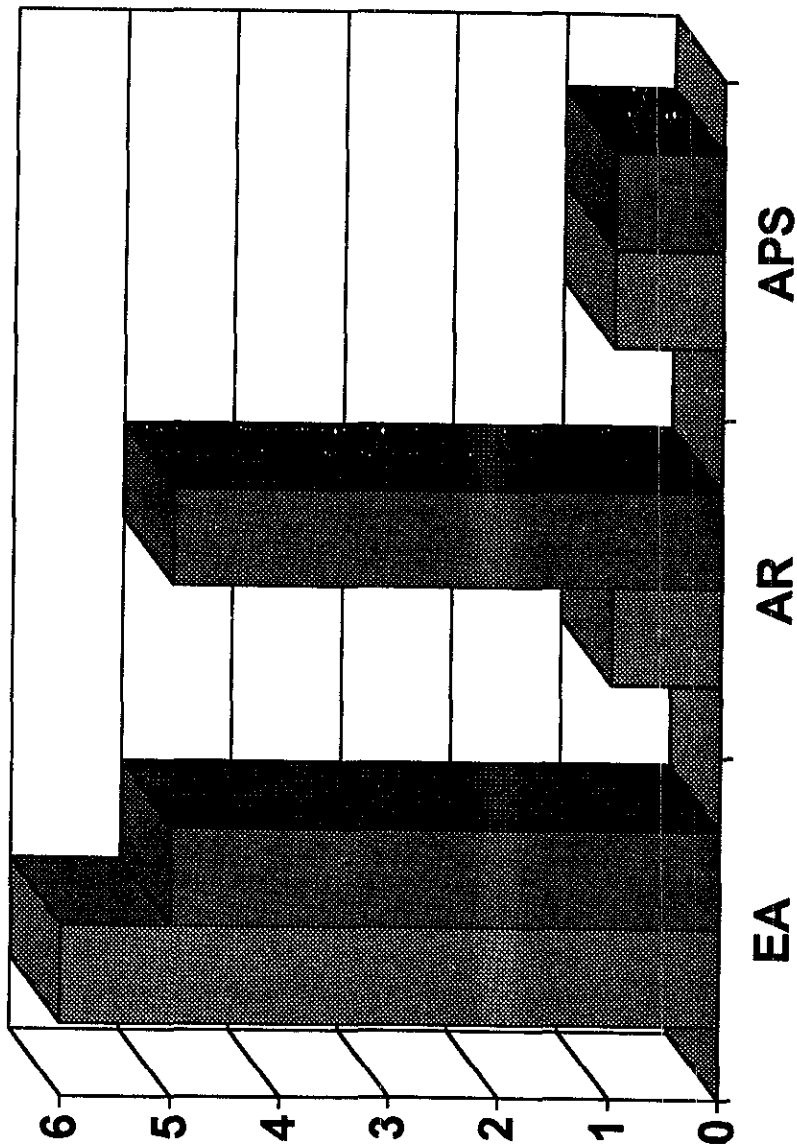
■ Positivo
■ Negativo

58%



42%

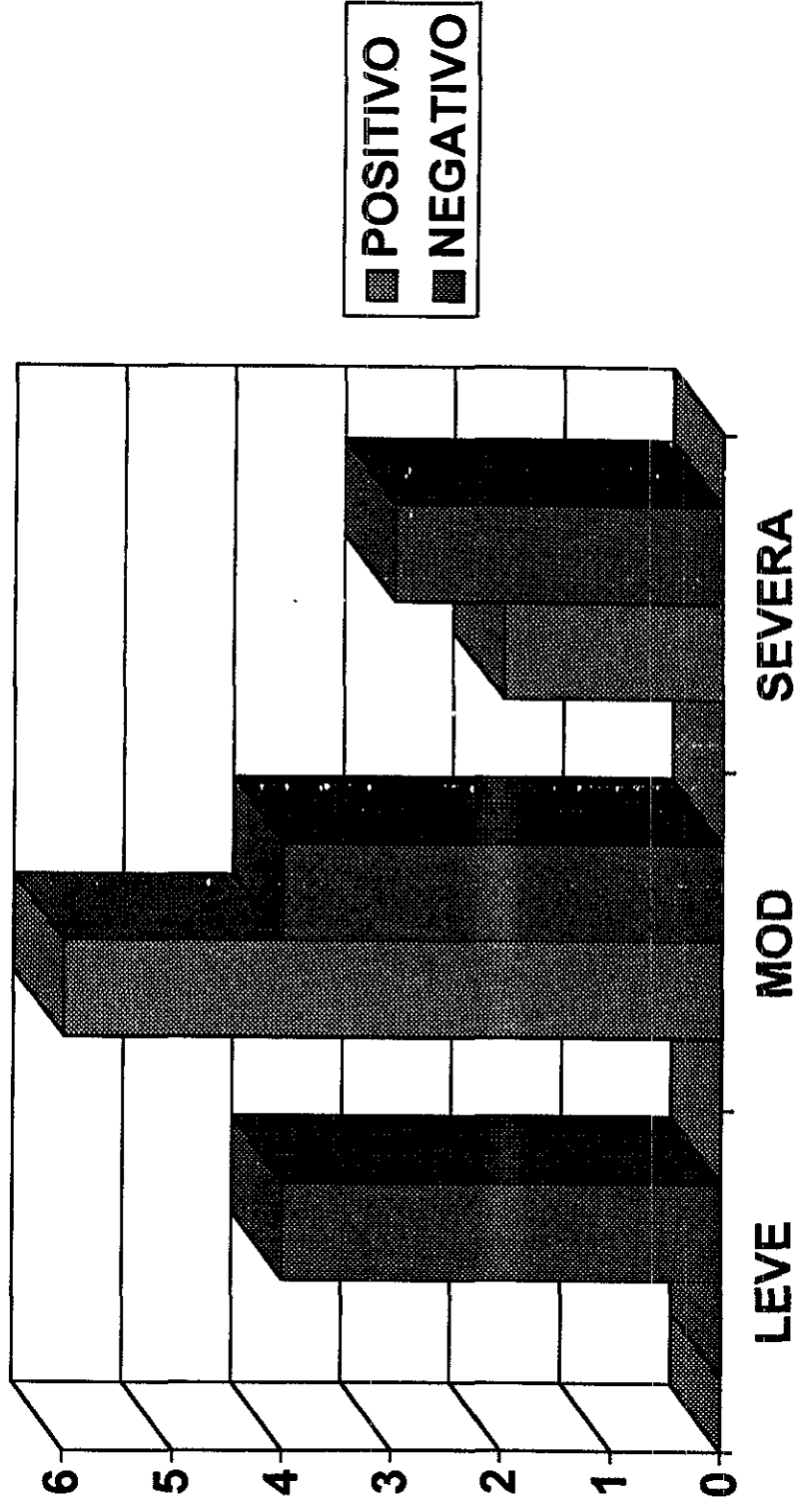
**HLA
B27**



POSITIVO
NEGATIVO

DX. ARTICULAR

**HLA
B27**



GRADO DE UVEITIS

Bibliografía:

1. Brewerton DA, Nicholls A, Caffrey M, et al. Acute anterior uveitis and HLA B27. *Lancet*. 1973; 994-996.
2. Matilla L, Gransfors K, Toivanen A. Acute anterior uveitis after *Yersinia* infection. *Br J Ophthalmol*. 1982;(66): 209-212.
3. Wakefield D, Penny R,. Cell-mediated immune response to *Chlamydia* in anterioruveitis: role of HLA B27. *Clin Exp Immunol*. 1983; (51):191-196.
4. Eastmond CJ, Calguner M, Shinebaum R, Cooke EM, et al. A sequential study of the relationship between faecal *Klebsiella aerogenes* and the common clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1982; (41):15-20.
5. Edmonds J, Portek I, Wakefield D, et al. Lymphocytotoxicity of anti-*Klebsiella* antiserum in HLA B27 positive uveitis (abstract). *Proceeding of the 15th Int Cong Rheum*, Paris, 1981.
6. Jones RAK. Reiter's disease after *Salmonella typhi* enteritis. *Br Med J*. 1977; (1):1391-1393.
7. McCluskey PJ, Wakefield D. Anterior uveitis following *Salmonella* immunization in patient with HLA B27. *Arthritis Rheum*. 1988; (31): 1454-1455.
8. Saari KM, Laitien O, Leirisaro M, Sarri R. Ocular Inflammation Asosiated with *Yersinia* infection. *Am J Ophthalmol*. 1979; (89): 84-95.
9. Good AE. *Shigellae* and Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1979; (38): 119-122.
10. Rothova el al, Van Venedaadi WG, Lissen A, et al. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1987; (103): 137-145.
11. Kosunen TU, Kauranen D, Martio J, et al. Reactive arthritis after *C. Jejuni*

- enteritis in patients with HLA B27. *Lancet*; 1980: 1312-1313.
12. Granfors K, Isomaki H, Toivanen A. Yersinia antigens in sinovial fluid cell's in yersinia-triggered reactive arthritis. *N Engl J Med*; 1989; (320): 216-219.
13. Brewerton DA, Caffrey M, Hart FD, et al. Ankylosing spondylitis and HLA B27. *Lancet*. 1973; (1): 904-907.
14. Monowarul Islam SM, Numaga J, Fujino Y, Masuda K. HLA DR8 and acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995; (4) 547-550.
15. Gorer PA. The genetic and antigenic basis of tumor transplantation. *J Path Bacteriol*. 1987; (44): 691-697.
16. Klein JR, Nagy ZA, MHC restriction and Ir genes. *Adv Cancer Res*. 1982;(37): 233-317.
17. Mc Devitt HD, Chinitz A. Genetic control of antibody response: relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type. *Science*. 1969; (163): 1207-1208.
18. Altman DM, Trowsdal J. Major histocompatibility complex structure and function. *Curr Opin Immunol* 1990; (2): 93-98.
19. Porter RR. The complement components coded in the major histocompatibility complex and their biological activities. *Immunol rev*. 1985;(87): 7-17.
20. Rojo S, López de Castro JA, Aparicio P, et al. HLA B27 antigenicity, antibodies against the chemically synthesised 63-64 peptide from HLA B27 discriminate among HLA B27 subtypes. *J Immunol*. 1986; (137): 904-910.
21. Weis EH, Bloemer K, Doerner C. Molecular biology of the HLA B27 locus. *Br J Rheumatol*. 1988; (27) suppl 11: 12-18.

22. Breur-Vriesendorp BS, Neefjes JT, Huir B, et al. Identification of new B27 subtypes. *Hum Immunol.* 1986; (16): 163-168.
23. Derhaag PJ, Wahl LP, Linssen A, Feltkamp TEW. Acute anterior uveitis and HLA B27 subtypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; (29): 1137-1140.
24. Abi Hanna D, McCluskey P, Wakefield D. HLA antigens in the iris and aqueous humor gamma interferon levels in anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989; (30): 990-994.
25. Abi Hanna D, Wakefield D. HLA antigens in ocular tissue. *Transplantation.* 1988; (45): 610-613.
26. Kirchner H. The interferon system as an integral part of the defense system against infections. *Antiviral Res.* 1986; (6): 1-17.
27. Abi Hanna D, Wakefield D. Expression of HLA antigens on the human uvea. *Br J Rheum.* 1988; (27) suppl II: 68-71.
28. Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovata L, et al. Aberrant expression of HLA DR antigen on thyrocytes in Grave's disease. *Lancet.* 1983: 1111.
29. Wakefield D, Abi Hanna D. HLA antigens and their significance in the pathogenesis of anterior uveitis. *Curr Eye Res.* 1986; (5): 465-473.
30. Schlaegel TF Jr. Granulomatous uveitis, an aetiologic survey 100 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol.* 1988; (62): 813-825.
31. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group Recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987; (103): 234-235.