



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Características clínicas, tratamiento y complicaciones oculares de uveítis anterior asociada y no asociada a HLA-B27



Elia Valls Pascual^{a,*}, Pablo Fontanilla Ortega^b, Elvira Vicens Bernabeu^a, Lucía Martínez-Costa^b y Ricardo Blanco Alonso^c

^a Sección de Reumatología, Hospital Universitari Doctor Peset, Valencia, España

^b Servicio de Oftalmología, Hospital Universitari Doctor Peset, Valencia, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de abril de 2015

Aceptado el 16 de noviembre de 2015

On-line el 18 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Uveítis anterior

HLA-B27

Complicaciones oculares

R E S U M E N

Introducción: La uveítis anterior es la forma más frecuente de inflamación intraocular. Las formas asociadas al antígeno HLA-B27 suponen entre un 18 y un 32% de los casos de uveítis anterior.

Objetivos: Describir las características clínicas, la necesidad de tratamiento sistémico y la frecuencia y el tipo de complicaciones oculares de una cohorte de pacientes con uveítis anterior asociada a HLA-B27 y de una cohorte de pacientes con uveítis anterior no asociada a HLA-B27.

Establecer si existen diferencias entre ambas cohortes.

Material y métodos: Se realiza un estudio de cohortes retrospectivo descriptivo con componentes analíticos incluyendo a pacientes con uveítis anterior endógena no infecciosa asociada y no asociada a HLA-B27.

Resultados: Se incluye un total de 162 pacientes, 58 con uveítis anterior asociada a HLAB27 (cohorte HLA-B27+) y 104 con uveítis anterior no asociada a HLA-B27 (cohorte HLA-B27-).

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas de ambas cohortes a excepción de una mayor tendencia a la recurrencia en la cohorte HLA-B27+ y una mayor tendencia a la cronicidad en la cohorte HLA-B27-. Tampoco se aprecian diferencias en cuanto al uso de tratamiento sistémico ni al desarrollo de complicaciones oculares de forma global.

Conclusiones: A diferencia de lo descrito con anterioridad, en este trabajo no encontramos un mayor predominio masculino en la cohorte de uveítis asociada a HLA-B27. Tampoco se aprecian diferencias en edad media, lateralidad, presencia de complicaciones ni frecuencia de uso de corticoides sistémicos.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Clinical characteristics, treatment and ocular complications of HLA-B27-related anterior uveitis and HLA-B27-non related anterior uveitis

A B S T R A C T

Introduction: Anterior uveitis is the most common type of intraocular inflammation. Those associated to HLA-B27 represent 18 to 32% of all anterior uveitis cases.

Objectives: To describe clinical characteristics, systemic treatment need, and frequency and type of ocular complications in a cohort of patients diagnosed with HLAB27-related anterior uveitis and in a cohort of patients diagnosed with HLA-B27 non-related anterior uveitis.

To establish if statistically significant differences between both cohorts exist.

Material and methods: We performed a retrospective cohort study including patients with non infectious anterior uveitis related and not related to the antigen HLA-B27.

Results: 162 patients were included, 58 diagnosed with HLA-B27-related anterior uveitis (cohort HLA-B27+1) and 104 diagnosed with HLA-B27- non related anterior uveitis (cohort HLA-B27-).

Keywords:

Anterior uveitis

HLA-B27

Ocular complications

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elialtea@gmail.com (E. Valls Pascual).

No statistically significant differences were found regarding clinical characteristics between both cohorts with the exception of a higher frequency of recurrences in cohort HLA-B27+ and a higher frequency of chronic uveitis in cohort HLA-B27-. No differences were found regarding systemic treatment use nor development of ocular complications.

Discussion: In contrast to previous studies, we neither found higher male gender predominance in the cohort of patients with HLA-B27-related anterior uveitis, nor did we find differences regarding average age, laterality, development of complications nor use of systemic corticosteroids.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La uveítis es la inflamación de la capa media del ojo (úvea), situada entre la esclerótica y la retina, que comprende el iris, el cuerpo ciliar, la pars plana y/o la coroides. A veces, por extensión, puede afectar también a la retina.

La incidencia de uveítis es de 45-52 casos por 100.000 habitantes/año, su pico máximo se da entre los 20 y los 44 años, y la prevalencia de la enfermedad es de 70 casos por 100.000 habitantes^{1,2}. Hay que destacar que es la tercera causa de ceguera en países desarrollados en pacientes en edad laboral y que el 10% de pérdidas visuales totales se debe a uveítis.

La uveítis anterior es la forma más frecuente de inflamación intraocular, representando entre un 50 y un 92% del total de los casos de uveítis descritos en población occidental³. La uveítis anterior asociada a HLA-B27 supone entre un 18 y un 32% de los casos de uveítis anterior descritos en esta población⁴.

Se ha descrito mayor frecuencia en hombres, una edad de inicio más temprana (20-40 años), tendencia a la unilateralidad, y una mayor tasa de recurrencias y complicaciones, así como una mayor agresividad de la uveítis anterior cuando esta se asocia al antígeno HLA-B27, observándose mayor grado de inflamación y mayor frecuencia de uso de corticoides sistémicos⁵.

Objetivos

Describir las características clínicas, la necesidad de tratamiento sistémico y la frecuencia y el tipo de complicaciones oculares de una cohorte de pacientes con uveítis anterior asociada a HLA-B27 y de una cohorte de pacientes con uveítis anterior endógena no infecciosa y no asociada a HLA-B27.

Establecer si existen diferencias entre ambas cohortes en cuanto a características clínicas, frecuencia y tipo de complicaciones oculares, y frecuencia de uso de corticoides y otros inmunosupresores sistémicos.

Material y métodos

Diseño del estudio y pacientes

Se realiza un estudio de cohortes retrospectivo descriptivo con componentes analíticos, incluyendo a pacientes diagnosticados de uveítis anterior asociada a HLA-B27 con seguimiento en la consulta multidisciplinar de uveítis del Hospital Universitari Doctor Peset (HLA-B27+) y pacientes diagnosticados de uveítis anterior endógena no infecciosa y no asociada a HLA-B27 con seguimiento en la consulta multidisciplinar de uveítis del Hospital Universitari Doctor Peset (HLA-B27-).

Criterios de inclusión

- Cohorte HLA B27+: pacientes diagnosticados de uveítis anterior (aguda, recurrente o crónica) asociada a HLA-B27, con

seguimiento mínimo de un mes en la consulta multidisciplinar de uveítis del Hospital Universitari Doctor Peset.

- Cohorte HLA B27-: pacientes diagnosticados de uveítis anterior (aguda, recurrente o crónica) endógena no infecciosa y no asociada a HLA-B27, con seguimiento mínimo de un mes en la consulta multidisciplinar de uveítis del Hospital Universitari Doctor Peset.

Criterios de exclusión

- Uveítis anterior asociada a otras localizaciones (media, posterior, panuveítis).
- Uveítis postraumática.
- Uveítis infecciosa.

Recogida de datos y variables

Los datos son obtenidos de un registro informatizado (formato .sav) que incluye a pacientes con seguimiento desde el 1 de enero del 2008 hasta el 17 de marzo del 2015.

Las variables consideradas en el estudio son: tiempo de seguimiento, edad, sexo, diagnóstico, curso clínico según criterios del SUN working group⁶, lateralidad, uso de inmunosupresión sistémica, uso de corticoides sistémicos, presencia y tipo de complicaciones.

Tratamiento de los datos

Estadística descriptiva

Se calculan proporciones para las variables cualitativas y media \pm desviación estándar (o mediana y rango intercuartílico si la muestra sigue una distribución no normal) para variables cuantitativas.

Estadística inferencial

Se utiliza el estadístico chi al cuadrado para comparar proporciones, aplicando la corrección por continuidad si es necesario.

Se utiliza el estadístico t de Student para comparar medias. Si la muestra no sigue una distribución normal, se utiliza el estadístico de Kruskal-Wallis.

Se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se utiliza el programa SPSS (versión 13).

Resultados

Se incluye a un total de 162 pacientes, 58 con uveítis anterior asociada a HLAB27 (HLA-B27+) y 104 con uveítis anterior endógena no infecciosa y no asociada a HLA-B27 (HLA-B27-).

De los pacientes HLA-B27+, 30 tienen diagnóstico de espondiloartritis y uno tiene diagnóstico de artritis idiopática juvenil (AIJ). Los distintos tipos de espondiloartritis se detallan en la [tabla 1](#). Cabe resaltar que un 64,5% de estos pacientes han sido diagnosticados

Tabla 1
Asociación con espondiloartritis cohorte HLA-B27+

Tipo espondiloartritis	n (%)
Espondilitis anquilosante	19 (63,3)
Espondiloartritis axial no radiográfica	6 (20)
Espondiloartritis periférica	1 (3,3)
Espondiloartritis psoriásica	1 (3,3)
Espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal	1 (3,3)
Espondiloartritis indiferenciada	2 (6,6)
Total	30 (100)

Tabla 2
Diagnósticos cohorte HLA-B27-

Diagnóstico	n (%)
Uveítis idiopática	81 (77,9)
Uveítis asociada a artritis idiopática juvenil	7 (6,7)
Uveítis asociada a espondiloartritis HLAB27-	6 (5,8)
Síndrome TINU	3 (2,9)
Síndrome de Sjögren	2 (1,9)
Enfermedad de Behçet	2 (1,9)
Iridociclitis heterocrómica de Fuchs	2 (1,9)
Policondritis recidivante	1 (1)
Total	104 (100)

de espondiloartritis a raíz de la derivación desde Oftalmología a Reumatología tras un primer episodio de uveítis. La mayor parte de estos pacientes refería síntomas característicos de espondiloartritis de larga evolución.

De los pacientes HLA-B27-, la mayor parte ha sido diagnosticada de uveítis idiopática. Los distintos diagnósticos incluidos y su frecuencia en la cohorte se describen en la [tabla 2](#).

Las características demográficas y clínicas de ambas cohortes se muestran en la [tabla 3](#).

La edad media de los pacientes de ambas cohortes se sitúa entre 40 y 50 años, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes.

No se observa un predominio significativo de ninguno de los 2 sexos en ninguna de las 2 cohortes, siendo algo más frecuente el sexo masculino en la cohorte HLA-B27+ y el femenino en la cohorte HLA-B27-.

La mediana de seguimiento es superior en la cohorte HLA-B27+, pero no se alcanza la significación estadística al compararlo con la cohorte HLA-B27-.

Tampoco se aprecian diferencias significativas en cuanto a la lateralidad, siendo más frecuente la afectación unilateral en ambas cohortes.

Sí se observan diferencias en cuanto al curso clínico. En la cohorte HLA-B27+, algo más de 2 tercios de los pacientes presentan recurrencias, no observándose ninguna uveítis crónica. En la

Tabla 3
Características clínicas

Características clínicas	HLA-B27+, n = 58	HLA-B27-, n = 104	Valor de p
Edad media, años \pm DE	41 \pm 13,03	47,24 \pm 20,24	0,071
Sexo, n (%)	H 31 (53,4) M 27 (46,6)	H 42 (40,4) M 62 (59,6)	0,109
Tiempo de seguimiento en meses, mediana (rango intercuartílico)	34,5 (4,75-54)	13,5 (3-47)	0,074
Lateralidad, n (%)	U 36 (62,1) B 22 (37,9)	U 55 (52,9) B 49 (47,1)	0,259
Curso clínico, n (%)	A 19 (32,8) R 39 (67,2) C 0	A 53 (51) R 29 (27,9) C 22 (21,2)	<0,001

A: aguda; B: bilateral (simultánea o alternante); C: crónica; H: hombre, M: mujer; R: recurrente; U: unilateral.

Tabla 4
Complicaciones oculares

Complicaciones oculares	HLA-B27+, n = 58	HLA-B27-, n = 104
Sinequias	19 (32,7%)	23 (22,3%)
Edema macular	4 (6,8%)	9 (8,8%)
Cataratas	1 (1,7%)	9 (8,8%)
MER	1 (1,7%)	6 (5,9%)
HTO	0	6 (5,9%)
Queratopatía en banda	0	5 (4,8%)
CSC	1 (1,7%)	0

CSC: coroiditis serosa central; HTO: hipertensión ocular; MER: membrana epirretiniana.

Tabla 5
Tratamiento sistémico

Tratamiento sistémico	HLA-B27+, n = 58	HLA-B27-, n = 104	Valor de p
Corticoides	8 (13,8%)	17 (16,3%)	0,666
Otros inmunosupresores	11 (19%)	19 (18,3%)	0,913

cohorte HLA-B27-, la mitad de los pacientes presentan un único episodio de uveítis, algo más de una cuarta parte de los pacientes tienen un curso recurrente, y el resto, crónico.

La proporción de pacientes que desarrollan algún tipo de complicación es similar en ambas cohortes, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,686$). Sin embargo, cuando se analiza el tipo de complicaciones que presentan los pacientes de ambas cohortes sí se observan diferencias, pero no puede determinarse la significación estadística debido a que el tamaño muestral es inferior al necesario ([tabla 4](#)), excepto para las sinequias, encontrando una mayor frecuencia de sinequias en la cohorte HLAB27+ sin llegar a la significación estadística ($p = 0,07$). Destacar que uno de los de la cohorte HLA-B27+ ha presentado una coroiditis serosa central relacionada con el uso de corticoides sistémicos. En la cohorte HLAB27-, se observa queratopatía en banda en 6 de los pacientes, todos ellos diagnosticados de AIJ. Se aprecia además una mayor frecuencia de cataratas e hipertensión ocular (HTO) en la cohorte HLA-B27-. Este hecho no se asocia a una mayor utilización de corticoides sistémicos, puesto que, como ya se ha caso de las cataratas, la mayor frecuencia en la cohorte HLA-B27- puede justificarse por una mayor tendencia a la cronicidad. En el caso de la HTO, las diferencias pueden justificarse por la mayor tendencia hipertensiva en algunos de los tipos de uveítis incluidos en la cohorte HLA-B27-, como en la iridociclitis heterocrómica de Fuchs. La presencia de HTO coincide con actividad inflamatoria ocular en todos los pacientes.

En cuanto al uso de corticoides u otros inmunodepresores sistémicos, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas, siendo poco frecuente la necesidad de estos tratamientos en ambas cohortes ([tabla 5](#)).

La mayor parte de los pacientes tratados con corticoides sistémicos inician el tratamiento con una dosis de 30 mg diarios de prednisona o equivalente. En todos los casos, los inmunosupresores se inician por actividad inflamatoria ocular no controlada con otros tratamientos, en general, para evitar recurrencias o cronicidad. Los inmunosupresores utilizados son sulfasalazina, metotrexato, adalimumab y tocilizumab ([tabla 6](#)).

Tabla 6
Tipos de inmunosupresores

Tratamiento sistémico	HLA-B27+, n = 11	HLA-B27-, n = 19
Sulfasalazina	2	4
Metotrexato	5	6
Adalimumab	4	7
Tocilizumab	0	2

Discusión

Existe un importante número de publicaciones acerca de las características clínicas y el pronóstico de las uveítis anteriores asociadas a HLA-B27⁷⁻¹⁶.

La descripción de las características clínicas coincide en la mayoría de las publicaciones, no así el pronóstico, encontrando trabajos en los que se aprecia un mejor pronóstico para las uveítis asociadas a HLA-B27⁷ frente a otros que describen lo contrario⁸ u otros que observan un pronóstico similar al de las uveítis anteriores no asociadas a HLA-B27⁹⁻¹³.

A diferencia de lo publicado anteriormente^{4,5}, en el presente estudio no encontramos predominio masculino en la cohorte de pacientes con uveítis anterior asociada a HLA-B27, así como tampoco una menor edad de inicio ni mayor tendencia a la unilateralidad en dicha cohorte. Sí se detecta una mayor tendencia a la recurrencia en los pacientes con uveítis anterior asociada a HLA-B27, de forma similar a lo descrito en publicaciones previas^{4,12}. El resto de las características clínicas son similares en ambas cohortes.

Llama la atención el elevado porcentaje de pacientes que son diagnosticados de espondiloartritis a raíz de la derivación desde Oftalmología a Reumatología tras un episodio de uveítis. Este hecho pone de manifiesto la importancia de la colaboración entre ambas especialidades.

En este estudio no se ha tenido en cuenta el grado de actividad inflamatoria en el momento del brote de uveítis debido a la dificultad para estandarizar la información, ya que los brotes son evaluados por oftalmólogos distintos encontrando gran variabilidad en cuanto a la apreciación del grado de inflamación.

Tampoco se ha tenido en cuenta el pronóstico visual de los pacientes, por considerar que el diseño del estudio no es el más apropiado para valorarlo, así como tampoco para establecer factores pronósticos. Sería deseable continuar el trabajo realizando una evaluación prospectiva de los pacientes de cara a esclarecer este punto.

El hecho de no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en cuanto al uso de corticoides —a diferencia de lo publicado en otros trabajos⁵— y otros inmunodepresores sistémicos, y a la presencia o ausencia de complicaciones, podría indicar que el grado de agresividad y el pronóstico visual de ambas cohortes sea equiparable, pero no podemos llegar a más conclusiones por las limitaciones del estudio, entre las que se encuentra el no disponer de los cambios en la agudeza visual de los pacientes. Además, en la cohorte HLA B27– observamos un 21% de uveítis crónicas y ninguna en la cohorte HLAB27+ esta diferencia haría que, aunque las uveítis de la cohorte HLA B27+ fuesen más agresivas, no se observasen diferencias significativas en cuanto al uso de tratamiento sistémico al compararlo con la otra cohorte, ya que por el hecho de ser crónicas, aunque la actividad fuese menor, se iniciaría tratamiento sistémico con más frecuencia.

En cuanto a las diferencias observadas en los distintos tipos de complicaciones oculares que, como se ha comentado previamente, no pueden medirse de forma correcta por el bajo tamaño muestral, cabe considerar la influencia de la heterogeneidad de la cohorte HLA-B27–, en la que se incluyen 8 diagnósticos distintos. Esto explicaría, por ejemplo, la elevada presencia de queratopatía en banda, únicamente observada en aquellos pacientes de la muestra con diagnóstico de AIJ.

Si dejamos al margen las sinequias, cuya influencia en el pronóstico visual del paciente es baja, la frecuencia de complicaciones es baja en ambas cohortes.

En conclusión, en el presente trabajo no se aprecian diferencias significativas en las características clínicas de uveítis asociadas a HLA-B27 frente a uveítis no asociadas a HLA-B27, a excepción de una mayor tendencia a la recurrencia.

El diseño del estudio no permite establecer diferencias en cuanto a pronóstico visual.

Sería deseable ampliar el tamaño muestral del estudio y realizar un seguimiento prospectivo para obtener información en cuanto a diferencias en el desarrollo de distintos tipos de complicaciones oculares, y en cuanto a diferencias y posibles factores que intervengan en el pronóstico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Tretters W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:332–6.
- Foster SC, Vitale AT. *Diagnosis and treatment of uveitis*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2002.
- Chang JH, Wakefield D. Uveitis: A global perspective. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002;10:263–79.
- Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:364–88.
- Park SC, Ham DI. Clinical features and prognosis of HLA-B27 positive and negative anterior uveitis in a Korean population. *J Korean Med Sci*. 2009;24:722–8.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standarization of uveitis nomenclature (SUN) Working Group. Standarization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:509–16.
- Wakefield D, Easter J, Penny R. Clinical features of HLA-B27 anterior uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 1984;12:191–6.
- Power WJ, Rodríguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology*. 1998;105:1646–51.
- Linssen A. B27+ disease versus B27– disease. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1990;87:111–8.
- Linssen A, Meenken C. Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27– negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1995;120:351–61.
- Rothova A, van Veenedaal WG, Linssen A, Glasius E, Kijlstra A, de Jong PT. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1987;103:137–45.
- Pathanapitoon K, Suksomboon S, Kunavisarut P, Ausayakhun S, Wattananikorn S, Leetrakool N, et al. HLA-B27-associated acute anterior uveitis in a Turkish patient population. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13:367–73.
- Tuncer S, Adam YS, Urgancioglu M, Tugal-Tutkun I. Clinical features and outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis in a Turkish patient population. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13:367–73.
- Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brézin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: A study of 175 cases. *Ophthalmology*. 2004;111:802–9.
- Chung YM, Yeh TS, Liu JH. Clinical manifestations of HLA-B27-positive acute anterior uveitis in Chinese. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1989;43:97–104.
- Huhtinen M1, Karma A. HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:413–6.