

ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA EN PACIENTES CON UVEÍTIS

SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASE IN PATIENTS WITH UVEITIS

CARBONE J¹, SARMIENTO E², MICHELOUD D², RODRÍGUEZ-MAHOU M³,
RODRÍGUEZ-MOLINA JJ⁴, COBO R⁵, FERNÁNDEZ-CRUZ E¹

RESUMEN

Objetivo: La realización de un estudio descriptivo en pacientes con uveítis para establecer la frecuencia de enfermedad autoinmune sistémica asociada.

Métodos: Se incluyeron en el estudio 64 pacientes con uveítis. Ninguno de los pacientes estudiados tenía una enfermedad autoinmune sistémica conocida antes del diagnóstico de uveítis. A todos los pacientes se les realizó un protocolo diagnóstico que incluyó las siguientes pruebas inmunológicas: inmunoglobulinas séricas, factores del complemento, inmunocomplejos circulantes (ICC), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anticardiolipina (ACA) y antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad.

Resultados: En once casos (17,2%) se objetivó asociación con un proceso autoinmune subclínico caracterizado por la positividad de autoanticuerpos (ANA, ANCA o ACA) en presencia de consumo de complemento, hipergammaglobulinemia o ICC ele-

ABSTRACT

Objective: A descriptive study was conducted on patients with uveitis to determine the frequency of associated autoimmune systemic diseases.

Methods: 64 patients with uveitis were studied. The patients were not known to have an underlying autoimmune systemic disease prior to the diagnosis of uveitis. All patients had the following immunological tests performed: serum immunoglobulins, complement components, circulating immune complexes (CIC), antinuclear antibodies (ANA), antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), anticardiolipin antibodies (ACA) and major histocompatibility complex antigens.

Results: A relationship with a sub-clinical autoimmune systemic disorder could be presumed in eleven cases (17.2%). This was defined by positive autoantibodies (ANA, ANCA or ACA) in the presence of complement consumption, hyper-gammaglobulinemia or increased CIC without clinical criteria of a defined autoimmune disease. A definite

Recibido: 29/4/05. Aceptado: 17/4/06.

Unidad de Inmunología Clínica. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

¹ Doctor en Medicina.

² Licenciado en Medicina.

³ Doctor en Ciencias Biológicas.

⁴ Licenciado en Ciencias Biológicas.

⁵ Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología.

Presentado parcialmente en el XXVII Congreso de la Sociedad Española de Inmunología (Madrid 2001) y en el 3rd International Congress on Autoimmunity (Geneva 2002).

Correspondencia:

Javier Carbone

Unidad de Inmunología Clínica. Servicio de Inmunología

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

C/. Doctor Esquerdo, 46

28007 Madrid

España

E-mail: carbone@teleline.es

vados, sin que los pacientes cumplieren criterios clínicos de una enfermedad autoinmune. Se encontró una asociación definitiva con enfermedad autoinmune sistémica en cuatro pacientes (6,25%). Las enfermedades autoinmunes observadas fueron el síndrome de Sjögren (n=2, 3,13%), síndrome antifosfolípido asociado a enfermedad lupus like (n=1, 1,6%) y vasculitis sistémica (n=1, 1,6%). También se observó un grupo de pacientes con enfermedad lupus like (n=4, 6,25%).

Conclusión: En una proporción de pacientes con uveítis puede existir un proceso autoinmune sistémico subyacente.

Palabras clave: Uveítis, enfermedad autoinmune sistémica, lupus.

association with systemic autoimmune disease was defined in four patients (6.25%). The observed autoimmune systemic diseases were Sjögren's syndrome (n=2, 3.13%), anti-phospholipid syndrome associated with lupus-like disease (n=1, 1.6%), and systemic vasculitis (n=1, 1.6%). Lupus-like disease (n=4, 6.25%) was also observed.

Conclusion: In a significant proportion of patients with uveitis an autoimmune systemic disorder may be present and should be looked for (*Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 193-198).

Key words: Uveitis, systemic autoimmune disease, lupus.

INTRODUCCIÓN

Las uveítis son un grupo de enfermedades inflamatorias oculares que afectan las capas medias del ojo: iris, cuerpo ciliar y coroides (1,2). Aunque la etiología suele ser desconocida en la mayoría de los casos, algunos pacientes pueden tener una enfermedad sistémica subyacente incluyendo enfermedades infecciosas y autoinmunes (3-5). En el presente trabajo se investiga la prevalencia de enfermedad autoinmune sistémica subyacente en pacientes con uveítis, tras la realización de un estudio inmunológico.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron retrospectivamente 64 pacientes diagnosticados de uveítis procedentes del Servicio de Oftalmología y otros Servicios del Hospital. Las características demográficas y clínicas de los pacientes se presentan en la tabla I. En todos los casos el diagnóstico de uveítis se estableció en los servicios de referencia en base a la historia clínica, la exploración oftalmológica y pruebas complementarias. No se incluyeron en el estudio pacientes con enfermedad autoinmune sistémica previamente conocida. Se estudiaron las alteraciones inmunológicas, clínicas y de laboratorio que presentaban los pacientes en asociación con la uveítis.

Tabla I. Características demográficas y clínicas de 64 pacientes con uveítis

Parámetro	Número (%)
Sexo	
Hombres	33 (52)
Mujeres	31 (48)
Edad, años. Media (intervalo)	42 (19-78)
Localización de la uveítis	
Anterior	38 (59,4)
Posterior	14 (21,9)
Intermedia	4 (6,3)
Panuveítis	8 (12,5)
Unilateral	59 (92,2)
Bilateral	5 (7,8)
Número de episodios	
Uno	46 (71,9)
Dos	15 (23,4)
> de dos	3 (4,7)
Tratamiento	
Corticoides tópicos	24 (37,5)
Corticoides sistémicos	35 (54,7)
Ciclosporina	24 (37,5)
Duración del tratamiento	
< de 3 meses	54 (84,4)
> de 3 meses	10 (15,6)
Complicación oftalmológica asociada	
Hemorragia vítrea	6 (9,4)
Sinequias	10 (15,6)
Edema de papila	2 (3,1)
Papilitis	3 (4,7)
Desprendimiento de retina	3 (4,7)
Trombosis de retina	2 (3,1)
Atrofia óptica	1 (1,6)
Vasculitis	1 (1,6)

Estudio de autoinmunidad

La detección de anticuerpos antinucleares (ANA) se realizó mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2 (BION, Alemania); los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, y los anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles (anti-ENA) se estudiaron mediante técnica de ELISA; los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) se estudiaron mediante técnica de IFI utilizando neutrófilos fijados en etanol y posteriormente mediante técnica de ELISA de anticuerpos anti-mieloperoxidasa (anti-MPO) o anti-proteinasa-3 (anti-PR3); los anticuerpos anticardiolipina (ACA de los isotipos IgG e IgM) se realizaron mediante técnica de ELISA dependiente de beta-2-glicoproteína-I (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Alemania); el factor reumatoide (FR) se estudió mediante técnica de nefelometría (Beckman Coulter Izasa, California, Estados Unidos).

Estudio de inmunidad humoral

Los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM), y de los factores del complemento (C3, C4 y Factor B) se determinaron mediante técnica de nefelometría (Beckman Coulter Izasa, California, Estados Unidos); la actividad hemolítica total del complemento (CH100) se estudió mediante inmunodifusión radial (Binding Site Limited, Birmingham, Inglaterra) y los inmunocomplejos circulantes (ICC) mediante ensayo nefelométrico dependiente de C1q (Dade Behring Nephelometer Analyser II, Marburg, Alemania y Quidel, San Diego California, Estados Unidos).

Estudio de antígenos de histocompatibilidad

El estudio de antígenos del sistema HLA de clase I y II se realizó mediante técnica serológica de microlinfocitotoxicidad.

Otras pruebas diagnósticas

Recuento sanguíneo completo, examen completo de orina, bioquímica básica y serología a lúes. Otras pruebas complementarias se realizaron a los pacientes que presentaban datos clínicos o de laboratorio de alta sospecha de una conectivopatía sistémica.

ratorio de alta sospecha de una conectivopatía sistémica.

En los pacientes que presentaron positividad de autoanticuerpos (especialmente ANA, ANCA o ACA), evidencia de consumo de complemento (cifras de C3, C4 o CH100 bajas) e hipergammaglobulinemia o ICC elevados, en ausencia de criterios clínicos de conectivopatía, se consideró la presencia de un proceso autoinmune subclínico (6).

Los pacientes que reunían 4 criterios de la Academia Americana de Reumatología para la clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) eran clasificados como tal (7). Los pacientes que reunían 3 de los criterios antes mencionados eran considerados Enfermedad Lupus Like (ELL). Otras enfermedades autoinmunes sistémicas se diagnosticaron según los criterios vigentes en el momento de la realización del protocolo diagnóstico.

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes del estudio (61%) no presentaron datos clínicos de enfermedad autoinmune sistémica. En la tabla II se muestran los síntomas y signos prevalentes en los pacientes. La artritis, úlceras orales y linfopenia fueron las alteraciones clínicas más frecuentes. La distribución global de las alteraciones inmunológicas detectadas se presentan en la tabla III. La asociación con antígenos HLA de clase I y II se muestra en la tabla IV. La uveítis anterior asociada a HLA-B27(+) se observó en 8 pacientes (12,5%). Un paciente tuvo presunción diagnóstica de Síndrome de Vogt-Koyanagui-Harada y otro de retinocoroidopatía de birdshot.

Tabla II. Síntomas y signos asociados en 64 pacientes con uveítis

Síntomas y signos asociados	Número (%)
Ninguno	39 (60,9)
Artritis	6 (9,4)
Sicca	3 (4,7)
Úlceras orales	7 (10,9)
Rash	2 (3,1)
Sacroileitis	2 (3,1)
Hipoacusia y vitiligo	2 (3,1)
Aborto	1 (1,6)
Anemia	4 (6,3)
Linfopenia	13 (20,3)
Trombopenia	3 (4,7)

Tabla III. Alteraciones inmunológicas en 64 pacientes con uveítis

Parámetros	Número (%)
Hipergammaglobulinemia	
IgA	3 (4,7)
IgG	7 (10,9)
IgM	5 (7,8)
Hipogammaglobulinemia	
IgA	6 (9,4)
IgG	6 (9,4)
IgM	3 (4,7)
Hipocomplementemia	
C3	6 (9,4)
C4	14 (21,9)
CH100 bajo	17 (26,6)
Inmunocomplejos circulantes altos	27 (42,2)
Autoanticuerpos	
Anticuerpos antinucleares (Título 1/40-1/320)	14 (21,9)
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	5 (7,8)
Anticuerpos anticardiolipina IgG	7 (10,9)
Anticuerpos anticardiolipina IgM	8 (12,5)
Factor Reumatoide	4 (6,3)

Once pacientes (17,2%) tenían positividad de autoanticuerpos junto con evidencia de consumo de complemento, hipergammaglobulinemia o ICC elevados, sin reunir criterios clínicos de clasificación de conectivopatía. La presencia de estas alteraciones inmunológicas no tuvo una asociación significativa con parámetros clínicos como la localización de la uveítis, el tiempo de tratamiento o la aparición de complicaciones oftalmológicas (prueba de chi-cuadrado, $p > 0,05$).

Se detectó una asociación definitiva con un proceso autoinmune sistémico en cuatro casos (6,25%). La edad en los pacientes con conectivopatía sistémica fue similar al resto de pacientes. Sin embargo hubo una afectación significativamente mayor de mujeres (prueba exacta de Fischer, $p < 0,05$). Tampoco en este grupo encontramos diferencias significativas en cuando al curso clínico de la uveítis. Las enfermedades autoinmunes observadas fueron síndrome antifosfolípido asociado a ELL

($n=1$, 1,56%), síndrome de Sjögren ($n=2$, 3,12%) y vasculitis sistémica ($n=1$, 1,56%). La paciente diagnosticada de síndrome antifosfolípido inició tratamiento profiláctico primario de trombosis con ácido acetil salicílico a baja dosis y la paciente que desarrolló vasculitis sistémica, posteriormente al diagnóstico de uveítis, inició tratamiento con ciclofosfamida y corticoides.

Otros cuatro pacientes fueron diagnosticados de ELL (6,25%). En la tabla V se muestran las alteraciones clínicas e inmunológicas observadas en los cuatro pacientes con enfermedad autoinmune sistémica y en los cuatro pacientes con ELL. Los cuatro pacientes que asociaron enfermedad autoinmune sistémica habían tenido una uveítis anterior. Dos de los cuatro pacientes con ELL tuvieron una uveítis anterior y los otros dos una uveítis intermedia. Dos pacientes presentaron ELL asociada a sacroileitis, uno de los cuales tenía el antígeno de clase I HLA-B27 (tabla V).

DISCUSIÓN

El ojo, y especialmente los tejidos más vascularizados como la conjuntiva y la uvea, pueden ser diana de reacciones inmunopatológicas. La uveítis puede ser la primera manifestación de una enfermedad autoinmune sistémica, y preceder a la aparición del proceso sistémico (1). La uveítis se puede asociar con procesos de base inmunológica como la enfermedad de Behcet, sarcoidosis, artritis reumatoide juvenil, esclerosis múltiple, lupus eritematoso y con el grupo de espondiloartropatías asociadas al antígeno HLA B27 (2-5).

En el presente trabajo se estudia la prevalencia de enfermedad autoinmune sistémica en pacientes remitidos para evaluación inmunológica con diagnóstico de uveítis sin enfermedad sistémica conocida. Se debe tener en cuenta que se trata de un grupo de pacientes seleccionado por las evaluaciones clínicas realizadas previamente en los servicios de referencia.

Tabla IV. Antígenos HLA de clase I y II asociados en 64 pacientes con uveítis

Diagnóstico	Antígeno	Número (%)
Uveítis Anterior	HLA B27	8 (12,5)
Uveítis Posterior	HLA DR52	2 (3,1)
Síndrome de Vogt-Koyanagui-Harada	HLA DR53	1 (1,6)
Retinocoroidopatía en perdigonada	HLA A29	1 (1,6)

Tabla V. Características clínicas e inmunológicas de 8 pacientes con uveítis que asociaron enfermedad autoinmune sistémica o ELL

Paciente	Enfermedad asociada	Clínica asociada	Inmunidad humoral	Autoinmunidad
1*	SAAF+ELL	AB, artritis, UO, anemia	C3, C4, CH100, ICC	ANA 1/40 (homogeneo) ACA IgG e IgM
2*	Síndrome de Sjögren	Sicca, linfopenia	C3, C4, CH100, ICC, IgG	ANA 1/160 (Granular-NuMa)
3*	Síndrome de Sjögren	Sicca, artralgias, RF, UO, anemia, linfopenia	C4	ANA 1/160 (homogeneo). ACA IgG e IgM
4*	Vasculitis Sistémica	Vasculitis renal, sinusitis	C4	P-ANCA >1/20. Anti-MPO 31 U/ml
5**	ELL	UO, vasculitis retina	C3, C4, ICC	ANA 1/40 (homogeneo), ACA IgM
6*	ELL	UO, artritis, LR, linfopenia	CH100, ICC	ACA IgM
7*	ELL	Artritis, sacroileitis anemia, linfopenia,	C4, HLA-B27(+)	ANA 1/160 (Mixto). X-ANCA 1/20
8**	ELL	Artritis, sacroileitis, linfopenia	C4, ICC, HLA-B27(-),	ANA 1/40 (homogeneo). ACA IgG e IgM

* Uveítis anterior; ** Uveítis intermedia; AB= abortos, ELL= Enfermedad *lupus like*, C3= C3 bajo, C4= C4 bajo, CH100= CH100 bajo, ICC= ICC elevados, IgG= hipergammaglobulinemia IgG, LR= livedo reticularis, RF= rash fotosensible, SAAF= Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, UO= úlceras orales.

Un subgrupo de pacientes presentó un proceso autoinmune sistémico. En otro subgrupo de pacientes se observaron datos clínicos de ELL. La presencia de uveítis anterior e intermedia en los pacientes con ELL es interesante ya que en pacientes que cumplen criterios de lupus eritematoso sistémico se describe más frecuentemente la uveítis posterior (1,8). Igualmente interesante ha sido la asociación de ELL y sacroileitis en dos pacientes con uveítis, por ser poco habitual (9).

Por otro lado, se ha observado un subgrupo de pacientes con uveítis que cursan con autoanticuerpos y datos de consumo de complemento, hipergammaglobulinemia o ICC aumentados sin tener criterios de clasificación de una enfermedad autoinmune conocida. Estas alteraciones inmunológicas no parecen haber influido en el curso clínico de la uveítis y desconocemos si puedan haber participado en la patogenia de la uveítis. Sin embargo, estos pacientes están siendo evaluados prospectivamente para descartar la evolución a un proceso autoinmune con repercusión clínica sistémica. En trabajos previos, realizados en pacientes con otras patologías de base inmunológica, alteraciones inmunológicas similares han precedido en meses o años a la aparición de conectivopatía en un pequeño porcentaje de pacientes con dichas alteraciones (6,10).

Un aspecto práctico del presente trabajo está en relación con la justificación de la realización de pruebas complementarias inmunológicas en pacien-

tes con uveítis. Se ha sugerido que la realización de pruebas adicionales debe indicarse cuando la inflamación es moderada a severa, bilateral, recurrente, granulomatosa, o está asociada con síntomas sistémicos que sugieran una enfermedad subyacente que puede ser causa conocida de uveítis (11). En el presente trabajo un 39% de los pacientes tenían síntomas extraoculares que podrían ser indicativos de proceso autoinmune sistémico. Aunque el porcentaje de pacientes con proceso autoinmune sistémico asociado a uveítis ha sido bajo, se detectó un subgrupo de pacientes con ELL y cerca del 20% de los pacientes tenían alteraciones inmunológicas compatibles con un proceso autoinmune subclínico. Por ello, entendemos que un estudio inmunológico como el realizado podría ser útil como parte del proceso de descarte de procesos autoinmunes sistémicos asociados al cuadro de uveítis, especialmente en los pacientes que presenten síntomas extraoculares.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Silvia Sánchez-Ramón, Elena Seoane, Jose Luis Ruiz-Tíscar y Jesús Bermejo del Servicio de Inmunología por su participación al atender pacientes en la Consulta de Inmunología. A los facultativos especialistas del Servicio de Oftalmología y otros Servicios del Hospital que refirieron

pacientes para la realización del estudio inmunológico. Al Dr. José Luis Vicario del Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid, por la realización de los estudios de antígenos de histocompatibilidad de clase I y II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whitcup SL, Nussenblatt RB. Immunologic Ocular Disease. In: Rich RR. *Clinical Immunology, Principles and Practice*. St Louis: Mosby; 1996; II: 1579-1591.
2. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica* 2004; 218: 223-236.
3. Tay-Kearney ML, Schwam BL, Lowder C, Dunn JP, Meisler DM, Vitale S, et al. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 47-56.
4. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJ, Linssen A, Alberts C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 137-141.
5. McCluskey P, Powell RJ. The eye in systemic inflammatory diseases. *Lancet* 2004; 364: 2125-2133.
6. Carbone J, Sanchez-Ramon S, Cobo-Soriano R, Seoane E, Aparicio MJ, Ruiz-Tiscar JL, et al. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive retinal vascular disorders. Comparison with ocular inflammatory diseases. *J Rheumatol* 2001; 28: 2437-2441.
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
8. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 167-175.
9. Kohli M, Bennett RM. Sacroileitis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 170-171.
10. Carbone J, Sarmiento E, Segovia P, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina JJ, Fernández-Cruz E. Anticuerpos antifosfolípidos y evolución a conectivopatía: Estudio de seguimiento de mujeres con abortos de repetición. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 681-685.
11. Chipont Benabent E, Cunningham ET Jr. Manejo del paciente con uveítis anterior aguda. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2002; 77: 183-193.