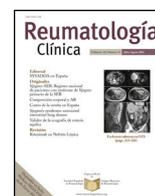




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Niveles séricos de inmunoglobulinas, componentes 3 y 4 del complemento, alelo HLA-B27 y espondiloartropatía en pacientes con uveítis anterior no infecciosa

Bárbara Torres Rives^{a,*}, Goitybell Martínez Téllez^a, Minerva Mataran Valdés^a, Teresa Collazo Mesa^b, Rosa Colás González^b e Isabel Frutos Ambou^c

^a Laboratorio de Inmunología, Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba

^b Laboratorio de Biología Molecular, Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba

^c Departamento de Uveítis, Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de octubre de 2019

Aceptado el 8 de julio de 2020

On-line el 3 de septiembre de 2020

Palabras clave:

Uveítis anterior no infecciosa

HLA-B27

Inmunoglobulinas

Complemento sérico

Inmunodeficiencia

R E S U M E N

Objetivo: Identificar la relación entre los niveles séricos de inmunoglobulinas, los componentes 3 y 4 del complemento, la presencia del alelo HLA-B27 y el diagnóstico de espondiloartropatía en pacientes con uveítis anterior no infecciosa.

Materiales y métodos: Se incluyeron 197 pacientes con diagnóstico de uveítis anterior no infecciosa. Se determinaron las concentraciones de inmunoglobulinas séricas y proteínas C3 y C4 del complemento mediante turbidimetría. Se recogieron los antecedentes personales de sospecha de inmunodeficiencia, complicaciones oftalmológicas, de artralgias, antecedentes familiares de espondiloartropatías y la presencia del alelo HLA-B27.

Resultados: Los antecedentes familiares de espondiloartropatías, artralgias axiales y complicaciones oftalmológicas fueron más frecuentes en los pacientes positivos a HLA-B27 ($p=0,0005$, $p\leq 0,0001$ y $p\leq 0,0001$, respectivamente) y en aquellos con diagnóstico de espondiloartropatías ($p\leq 0,0001$, $p\leq 0,0001$ y $p\leq 0,0001$, respectivamente). Los antecedentes personales de sospecha de inmunodeficiencia, sepsis recurrentes y alteraciones gastrointestinales, se asociaron a la presencia del alelo HLA-B27 ($p\leq 0,0001$ y $p=0,0240$, respectivamente) y al diagnóstico de espondiloartropatía ($p=0,0492$ y $p=0,0017$, respectivamente). Se observó disminución de las IgG ($\chi^2=18,5$; OR 5,03; IC 95% 2,32-10,89; $p=0,0001$) e IgM (OR 7,13; IC 95% 1,40-36,4; $p=0,0128$) en pacientes positivos para el alelo HLA-B27 y en aquellos con diagnóstico de espondiloartropatías ($p=0,0364$ y $p=0,0028$, respectivamente). La disminución de las proteínas C3 (OR 4,82; IC 95% 1,35-17,11; $p=0,0328$) y C4 (OR 9,09; IC 95% 2,13-38,88; $p=0,0074$) se asoció al diagnóstico de espondiloartropatías.

Conclusiones: Los pacientes con uveítis anterior no infecciosa, positivos para el alelo HLA-B27 y con diagnóstico de espondiloartropatías tienen alteraciones de los niveles séricos de inmunoglobulinas y los componentes 3 y 4 del complemento, las cuales pudieran contribuir a la perpetuación y peor curso clínico de esta enfermedad.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

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

Serum Immunoglobulin Levels, Complement Components 3 and 4, HLA-B27 Allele and Spondyloarthropathy in Patients with Non-Infectious Anterior Uveitis

A B S T R A C T

Objective: To identify the relationship between serum immunoglobulin levels, complement components 3 and 4, the presence of the HLA-B27 allele and diagnosis of spondyloarthropathies in patients with non-infectious anterior uveitis.

Keywords:

Non-infectious anterior uveitis

HLA-B27

Immunoglobulins

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: barbara.torres@infomed.sld.cu (B. Torres Rives).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.07.007>

1699-258X/© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Serum complement
Immunodeficiency

Materials and methods: The participants were 197 patients with a non-infectious anterior uveitis. The concentrations of serum immunoglobulins, and C3 and C4 proteins of the complement were determined by turbidimetry. The personal history of suspected immunodeficiency, ophthalmological complications, arthralgia, family history of spondyloarthropathies and the presence of the HLA-B27 allele were collected. **Results:** A family history of spondyloarthropathy, axial arthralgias, and ophthalmological complications were more frequent in HLA-B27 positive patients ($P = .0005$, $P \leq .0001$, and $P \leq .0001$, respectively) and in patients with spondyloarthropathy diagnoses ($P \leq .0001$, $P \leq .0001$, and $P \leq .0001$, respectively). A personal history of recurrent sepsis, and gastrointestinal abnormalities was associated with the presence of the HLA-B27 allele ($P \leq .0001$, and $P = .0240$, respectively) and with the diagnosis of spondyloarthropathy ($P = .0492$, and $P = .0017$, respectively). IgG decrease was observed ($\chi^2 = 18.5$, OR 5.03, 95% CI 2.32–10.89; $P = .0001$) and IgM (OR 7.13, 95% CI 1.40–36.4; $P = .0128$) in patients positive for the HLA-B27 allele and in patients with a diagnosis of spondyloarthropathies ($P = .0364$ and $P = .0028$, respectively). The decrease of C3 proteins (OR 4.82; CI 95% 1.35–17.11; $P = .0328$) and C4 (OR 9.09; CI 95% 2.13–38.88; $P = .0074$) were associated with a spondyloarthropathies diagnosis.

Conclusions: Patients with non-infectious anterior uveitis, positive for the HLA-B27 allele and diagnosed with spondyloarthropathies have alterations in serum immunoglobulin levels and complement components 3 and 4, which could contribute to the perpetuation and worse clinical course of this disease.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La uveítis anterior es un grupo de enfermedades oculares inflamatorias heterogéneas con fenotipos complejos, que afecta fundamentalmente al tracto uveal y es la quinta causa de ceguera a nivel mundial^{1,2}. En Cuba, esta enfermedad está considerada entre las primeras causas de demanda de atención en las consultas oftalmológicas³.

Las espondiloartropatías (EspA) son afecciones reumáticas inflamatorias crónicas que comparten múltiples características clínicas. Estas incluyen la espondilitis anquilosante (EA), la enfermedad inflamatoria del intestino, la artritis psoriásica, la artritis reactiva, la EspA juvenil y la indiferenciada^{1,2}.

Las EspA se asocian a los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, en particular, a la presencia del alelo antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27, del inglés human leukocyte antigen-B27)^{3–5}. La uveítis es considerada la manifestación extraarticular más frecuente de las EspA y algunos autores consideran que la uveítis anterior no infecciosa (UANI) está asociada al alelo HLA-B27 dentro del grupo de las EspA⁵.

Se describen numerosas hipótesis que relacionan procesos infecciosos y otras alteraciones de la respuesta inmune con el desencadenamiento y la perpetuación de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, dentro de las cuales se incluyen la UANI y las EspA, sobre todo cuando coexiste positividad del alelo HLA-B27^{1,2,4,6}.

Este trabajo tuvo como objetivo identificar la relación entre los niveles séricos de inmunoglobulinas, los componentes 3 (C3) y 4 (C4) del complemento, la presencia del alelo HLA-B27 y el diagnóstico de EspA en pacientes con UANI.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio analítico observacional transversal en el periodo comprendido de enero de 2013 a marzo de 2018.

Pacientes

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de UANI (197) procedentes del Instituto Cubano de Oftalmología, de ambos sexos, con

edad igual o mayor de 18 años y que no siguieran tratamiento inmunosupresor en el momento de la inclusión. Los pacientes fueron evaluados por médicos especialistas en oftalmología e inmunología. El diagnóstico de EspA fue obtenido de las historias clínicas de los pacientes y realizado por un reumatólogo según los criterios del grupo Assessment of SpondyloArthritis International Society, e incluyó la EA, la artritis psoriásica, la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a EspA, la artritis reactiva y la EspA indiferenciada^{7,8}. Esta investigación fue aprobada por el comité de ética del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. Todos los participantes en la investigación firmaron el consentimiento informado. Se tuvieron en cuenta los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, para las investigaciones médicas en seres humanos.

Variables

Se analizaron variables demográficas como el sexo y la edad. Se recogieron los antecedentes de artroalgia axial (columna cervical, dorsal y articulación sacroilíaca) y periférica (miembros inferiores y manos⁹), los antecedentes familiares de EspA⁷ y la presencia del alelo HLA-B27. Las complicaciones oftalmológicas fueron obtenidas de las historias clínicas oftalmológicas e incluyeron sinequias posteriores, vasculitis, glaucoma, edema macular, hipertensión ocular, cataratas, desprendimiento de retina, queratitis, hipopion, esclerouveítis y disminución de la agudeza^{1,10}. La agudeza visual con corrección mediante la cartilla de LogMAR³ se definió disminuida según lo establecido por la Standardization of Uveitis Nomenclature-SUN Working Group Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data^{12,13}.

Se recogieron los antecedentes personales de sospecha de inmunodeficiencia^{14–16} ([material suplementario, anexo 1](#)). Se determinaron los niveles séricos de IgG, IgA e IgM y la cuantificación de los componentes C3 y C4 del complemento sérico mediante turbidimetría en un analizador químico (ELIMAT, Italia).

Se realizó la extracción del ácido desoxirribonucleico mediante la técnica de precipitación salina a partir de 10 ml de sangre humana, y el genotipado molecular del alelo HLA-B27 mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PTC-200; MJ Research).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. La normalidad de las variables se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables con distribución diferente a la normal se expresaron como mediana y recorridos intercuartiles. La asociación entre variables del estudio con el alelo HLA-B27 y el diagnóstico de EspA se identificó mediante el estadístico Chi-cuadrado, la razón de disparidades (OR, del inglés odds ratio) como medida de asociación y su intervalo de confianza al 95%. Se realizó la comparación de las variables cuantitativas entre grupos con la U de Mann-Whitney. El análisis estadístico de los resultados se realizó con los programas Statistica 7.0 (Statistica Inc., Nueva York, Estados Unidos) y EPIDAT versión 3.1 (OPS, España). Se empleó un nivel de significación estadística de 0,05.

Resultados

Variables demográficas y clínicas

Del total de los pacientes con UANI, el 31,5% fueron HLA-B27 positivos, y de estos, solo el 30,6% tenían diagnósticos de EspA. El diagnóstico de EspA se encontró en el 15,7% de todos los pacientes con UANI (tabla 1). Las EspA presentes en los pacientes con UANI fueron la EA (58,1%), la artritis psoriásica (16,1%), la enfermedad inflamatoria intestinal (12,9%) y el síndrome de Reiter (12,9%). El 61,3% de los pacientes con EspA fueron positivos al alelo HLA-B27. El diagnóstico de EspA se asoció a la presencia del alelo HLA-B27 (OR 4,53; IC 95% 2,0-10,1; $p=0,0001$).

Aunque existió un predominio del sexo femenino en los pacientes con uveítis (53,2%), en aquellos con EspA predominó el sexo masculino y se asoció al diagnóstico de EspA ($p=0,0001$) (tabla 1).

El antecedente familiar de EspA se asoció con la presencia del alelo HLA-B27 ($p=0,0005$) en los pacientes con UANI y con el diagnóstico de EspA ($p<0,0001$) (tabla 1).

En los pacientes con UANI predominaron las artralgias axiales, las cuales se asociaron a la presencia de HLA-B27 ($p<0,0001$), y al diagnóstico de EspA ($p<0,0001$) (tabla 1).

Las complicaciones oftalmológicas se asociaron a la presencia del alelo de HLA-B27 ($p<0,0001$) y al diagnóstico de EspA ($p<0,0001$) (tabla 1). Las complicaciones encontradas incluyeron: sinequias posteriores, vasculitis, glaucoma, edema macular, hipertensión ocular, cataratas, desprendimiento de retina, queratitis, hipopion y esclerouveítis.

Antecedentes personales de sospecha de inmunodeficiencia

Las sepsis recurrentes (36,0%) fueron los antecedentes personales de sospecha de inmunodeficiencia más frecuentes que se observaron en los pacientes con UANI. Las infecciones respiratorias recurrentes (73,2%) y las diarreas de etiología infecciosa (14,1%) fueron los de mayor frecuencia en ese grupo. Las sepsis recurrentes se asociaron a la presencia del alelo HLA-B27 ($p<0,0001$) y a las EspA ($p=0,0492$) (tabla 1).

En los pacientes con UANI, las alteraciones gastrointestinales (GI) fueron la gastritis crónica (73,8%), la úlcera péptica duodenal o gástrica (27,9%), las diarreas crónicas recurrentes de etiología no precisada (16,4%) y la enfermedad inflamatoria intestinal (4,9%). Estas alteraciones se asociaron a la presencia del alelo HLA-B27 ($p=0,0240$) y a las EspA ($p=0,0017$) (tabla 1).

Las alergias estuvieron representadas por el asma bronquial (75,9%), la rinitis alérgica (38,9%) y la dermatitis atópica (10%). Las alergias no se asociaron a la presencia del alelo HLA-B27 ($p=0,0852$) ni al diagnóstico de EspA ($p=0,8273$) (tabla 1).

Alteraciones de la respuesta inmune humoral

La disminución de IgG (18,8%) fue la alteración más frecuente de las relativas a las inmunoglobulinas en los pacientes con UANI y se asoció con la presencia del alelo HLA-B27 ($p=0,0010$), con el diagnóstico de EspA ($p=0,0364$) (tabla 1), con las complicaciones oftálmicas ($p=0,0002$), con las sepsis recurrentes ($p=0,0001$) y con las alteraciones GI ($p<0,0001$) (tabla 2).

En los pacientes con UANI HLA-B27 positivos se observaron valores séricos inferiores de IgG ($U=1,979,5$; $p=0,0005$), con una mediana de 8,4 g/l (7,4-11,5), mientras que en los pacientes con UANI HLA-B27 negativos la mediana fue de 11,2 g/l (9,0-12,2) (fig. 1).

La disminución de IgM se asoció con la presencia del alelo HLA-B27 ($p=0,0028$), con el diagnóstico de EspA ($p<0,0001$) y con la presencia de artralgias ($p=0,0037$) (tabla 1).

La disminución de al menos una de las inmunoglobulinas estudiadas se presentó en 42 pacientes (21,3%) (tabla 3).

De las alteraciones del complemento en los pacientes con UANI predominó el aumento de C3 (39,6%). No obstante, existió asociación de la disminución de C3 (OR 4,82; IC 95% 1,35-17,11; $p=0,0328$) y de la disminución de C4 (OR 9,09; IC 95% 2,13-38,88; $p=0,0074$) con el diagnóstico de EspA. No se observó asociación del aumento de C3 y C4 con las variables analizadas en el estudio (tablas 1 y 4).

Discusión

La uveítis anterior representa un problema de salud por ser una de las causas más frecuentes de ceguera a nivel mundial⁴⁻⁶.

Alelo HLA-B27 en los pacientes con UANI y EspA

El porcentaje de pacientes positivos de HLA-B27 con UANI se encuentra dentro del rango descrito por otros autores, el cual puede variar del 12 al 88%, en dependencia de la zona geográfica y la población de estudio^{1,2,14}.

La expresión del alelo HLA-B27 no es suficiente, por sí sola, para presentar UANI o EspA⁴. Sin embargo, varios planteamientos tratan de explicar la relación entre el alelo estudiado y la UANI. La hipótesis del mimetismo molecular y del péptido artrítogénico considera que estas enfermedades son autoinmunes. La hipótesis del plegamiento incorrecto de las moléculas HLA-B27 y del depósito de cadenas $\beta 2$ microglobulinas sobre tejidos sinoviales las incluye en el espectro de enfermedades autoinflamatorias^{4,17}.

La hipótesis de un plegamiento anormal de las moléculas HLA-B27 se basa en la habilidad de las cadenas pesadas de estas moléculas de formar homodímeros estables, los cuales se retienen y acumulan en el retículo endoplásmico, lo que constituye una respuesta de estrés e inflamación crónica^{4,17}.

En Cuba el diagnóstico de EspA en pacientes con UANI se ha descrito en un rango del 10 al 38%, similar al observado en otros estudios^{4,5}.

El porcentaje de pacientes con diagnóstico de EspA y presencia del alelo estudiado fue bajo comparado con los encontrados en otros estudios, los cuales se encuentran entre un 40 y un 90%. La UANI puede estar presente al diagnóstico de la EspA, ser una complicación en el curso de esta enfermedad o preceder a las manifestaciones clínicas de las EspA⁵, lo que podría explicar la baja prevalencia de EspA en los pacientes con UANI positivos para HLA-B27 en este estudio. Otros autores han informado que la EspA no es la más prevalente de las etiologías en los pacientes con UANI^{18,19}.

Por otra parte, muchos pacientes con UANI positivos para HLA-B27 que cumplen con los criterios clínicos y radiológicos de EspA no son diagnosticados^{5,20}.

Tabla 1
Variables demográficas, clínicas, niveles séricos de inmunoglobulinas y de los componentes 3 y 4 del complemento según la presencia del alelo HLA-B27 y el diagnóstico de espondiloartropatías en pacientes con uveítis anterior no infecciosa

Variables	Uveítis (n = 197)	Uveítis HLA-B27 + (n = 62)		EspA (n = 31)	
	n (%)	n (%)	OR (IC 95%); p1	n (%)	OR (IC 95%); p1
Sexo masculino	81 (41,1)	29 (46,8)	1,4 (0,8-2,6); 0,2741	19 (61,3)	4,5 (2,1-10,1); 0,0001*
Edad (años), mediana (RIC); p2	46 (34-54)		45 (34-52); 0,9324	48 (37-54); 0,2731	
AF de SpA ^a	15 (7,6)	10 (16,1)	6,9 (2,0-19,1); 0,0005*	8 (25,8)	7,9 (2,6-23,8); < 0,0001*
Complicaciones ^b	62 (31,5)	55 (88,7)	16,2 (6,8-38,6); < 0,0001*	25 (80,6)	2,4 (8,4-60,0); 0,0000*
Artralgia axial	55 (27,9)	38 (69,1)	11,0 (5,3-22,6); < 0,0001*	14 (82,3)	45,6 (5,3-174,6); < 0,0001*
Artralgia periférica	32 (12,2)	27 (84,4)	20,1 (7,2-55,9); < 0,0001*	2 (11,8)	0,7 (0,1-3,2); 1,0000
Sepsis recurrentes	71 (36,0)	38 (61,2)	4,9 (2,6-9,3); < 0,0001*	16 (51,6)	2,1 (1,0-4,7); 0,0492*
Alteraciones GI	61 (31,0)	26 (41,9)	2,1 (1,1-3,9); 0,0240*	17 (54,8)	3,4 (1,5-7,3); 0,0017*
Alergias	54 (27,4)	22 (35,4)	1,8 (0,9-3,4); 0,0852	8 (25,8)	0,9 (0,4-2,3); 0,8273
Disminución IgG	37 (18,8)	22 (35,5)	5,0 (2,2-10,9); 0,0010*	10 (27,0)	2,4 (1,0-5,8); 0,0364*
Aumento IgG	5 (2,5)	0	NC	1 (32,2)	1,3 (0,1-12,5); 0,5793
Disminución IgA	2 (1,0)	1 (1,6)	2,2 (0,1-35,7); 0,5315	1 (50,0)	5,5 (0,3-90,3); 0,2906
Aumento IgA	12 (6,1)	3 (4,8)	0,7 (0,19-2,73); 0,7562	1 (8,3)	0,5 (0,1-3,8); 0,7507
Disminución IgM	8 (4,1)	6 (9,6)	7,1 (1,40-36,4); 0,0128*	5 (17,2)	10,4 (2,3-46,4); 0,0028*
Aumento IgM	5 (2,5)	1 (1,6)	0,5 (0,06-4,90); 1,0000	0	NC
Disminución C3	7 (3,5)	4 (6,45)	3,0 (0,66-13,99); 0,2094	4 (14,1)	4,82 (1,3-17,1); 0,0328*
Aumento C3	78 (39,6)	25 (40,3)	3,0 (0,7-134,0); 0,2094	10 (32,3)	2,20 (0,9-5,1); 0,0595
Disminución C4	5 (2,5)	3 (4,8)	3,4 (0,55-20,8); 0,1804	4 (14,1)	9,1 (2,1-38,9); 0,0074*
Aumento C4	34 (17,3)	11 (17,8)	1,0 (0,4-2,2); 1,000	6 (19,3)	1,9 (0,6-5,6); 0,2524

AF: antecedentes familiares; C: proteína sérica del complemento; EspA: espondiloartropatías; GI: gastrointestinales; HLA-B27: antígeno leucocitario humano B27; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Ig: inmunoglobulina; NC: no calculado por frecuencia igual a cero; OR: razón de probabilidad; RIC: rango intercuartílico; p1: probabilidad de la asociación mediante χ^2 ; p2: significación estadística entre grupos mediante análisis de Mann-Whitney.

^a Algún familiar con diagnóstico de EspA¹⁰: espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal asociada a EspA, artritis reactiva y EspA indiferenciada.

^b Sinequias posteriores, vasculitis, glaucoma, edema macular, hipertensión ocular, cataratas, desprendimiento de retina, queratitis, hipopion, esclerouveítis y disminución de la agudeza visual.

* Diferencias significativas para $p < 0,05$.

Tabla 2
Asociación de la disminución de IgG e IgM con el sexo, las complicaciones oftálmicas, las artralgias y los antecedentes personales de sospecha de inmunodeficiencia en pacientes con uveítis anterior no infecciosa

	Disminución IgG (n = 37)			Disminución IgM (n = 8)	
	n (%)	OR (IC 95%); p1	Mediana (RIC); p2	n (%)	OR (IC 95%); p1
Sexo masculino	16 (43,2)	1,1 (0,5-2,3); 0,7705	-	5 (62,5)	2,5 (0,6-10,7); 0,2772
Edad (años), mediana (RIC); p2	45,6 (36-54); 0,3894			37,5 (31,5-54); 0,6099	
Complicaciones ^a	21 (56,8)	3,8 (1,8-8,0); 0,0002*	-	5 (62,5)	3,9 (0,9-16,7); 0,1116
Artralgias	23 (62,2)	1,9 (0,9-3,9); 0,0937	-	5 (62,5)	1,7 (0,4-7,4); 0,0037*
Sepsis recurrentes	17 (64,9)	4,4 (2,1-10,0); 0,0001*	-	7 (87,5)	2,3 (0,6-9,6); 0,2562
Alteraciones GI	31 (83,8)	22,4 (8,6-58,5); < 0,0001*	-	4 (50,0)	2,3 (0,6-9,6); 0,2562
Alergias	13 (35,1)	1,6 (0,7-3,4); 0,2425	-	3 (37,5)	1,9 (0,4-8,1); 0,4140

GI: gastrointestinales; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Ig: inmunoglobulina; OR: razón de probabilidad; p1: significación estadística para la asociación mediante χ^2 ; p2: significación estadística entre grupos mediante análisis de Mann-Whitney; RIC: rango intercuartílico.

^a Sinequias posteriores, vasculitis, glaucoma, edema macular, hipertensión ocular, cataratas, desprendimiento de retina, queratitis, hipopion, esclerouveítis y disminución de la agudeza visual.

* Diferencias significativas para $p < 0,05$.

La UANI asociada a la presencia de este alelo es un requisito para sospechar la existencia de EspA no diagnosticada durante largos periodos de tiempo, la cual tiene un peor pronóstico^{5,21}.

El mayor número de pacientes con diagnóstico de EspA fueron HLA-B27 positivos. La prevalencia de EspA en pacientes con UANI HLA-B27 positivo es superior al 50% en la mayor parte de los estudios^{1,2,4,6}.

La presencia del alelo HLA-B27 se ha asociado con mayor frecuencia a la EA, como ocurrió en esta investigación^{1,4,5}.

Características demográficas y clínicas

Estudios precedentes evidencian una preponderancia del sexo femenino en los pacientes con UANI¹.

Otros autores también han informado una preponderancia del sexo masculino en los pacientes con EspA^{2,5}. La manifestación extraarticular más frecuente en pacientes con EspA del

sexo masculino es la UANI, mientras que en el sexo femenino lo son la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal. Se postula que en las mujeres esto contribuye, en muchas ocasiones, a un diagnóstico demorado de EspA y a una preponderancia del sexo masculino en esta enfermedad, que también se explica porque los hombres tienen afectaciones radiológicas más severas. Además, se conoce que existen diferencias entre ambos sexos en la respuesta inmunológica, hormonal y genética²².

Estudios previos informaron medianas de la edad similares a las de esta investigación (6). La UANI ocurre en personas laboralmente activas^{2,3}.

Tanto los antecedentes familiares de EspA como los antecedentes personales de artralgias constituyen criterios diagnósticos de EspA^{7,8}, lo cual concuerda con la asociación de estos antecedentes tanto con el diagnóstico de EspA como con la presencia del alelo HLA-B27 en este estudio.

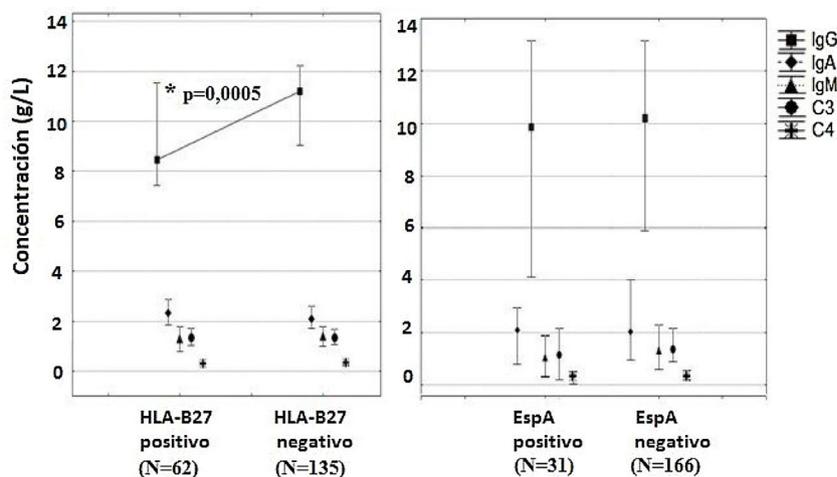


Figura 1. Concentración sérica de inmunoglobulinas y proteínas del complemento según la presencia del alelo HLA-B27 y el diagnóstico de espondiloartropatía. C: complemento; EspA: espondiloartropatía; HLA-B27: antígeno leucocitario humano B27; Ig: inmunoglobulina.

* Diferencias significativas mediante la prueba U de Mann-Whitney entre los pacientes positivos y negativos de HLA-B27 ($p < 0,05$).

Tabla 3

Alteraciones de inmunoglobulinas por pacientes con diagnóstico de uveítis anterior no infecciosa

	Disminución							Aumento						
	IgG	IgM	IgA	IgG IgM	IgG IgA	IgA IgM	Total	IgG	IgM	IgA	IgG IgM	IgG IgA	IgA IgM	Total
N.º de pacientes	33	5	-	3	1	-	42	3	1	10	2	-	2	18
Porcentaje	16,8	2,5	-	1,5	0,5	-	21,3	1,5	0,5	5,1	1,0	-	1,0	9,1

Ig: inmunoglobulinas.

Otros autores encontraron un predominio de la disminución de la agudeza visual en pacientes con UANI y HLA-B27 positivos, como ocurrió en esta investigación^{10,23}.

Antecedentes personales de sospecha de inmunodeficiencia

Uno de los hallazgos más importantes de esta investigación fue la relación de los antecedentes personales de sospecha de inmunodeficiencia de sepsis recurrentes y alteraciones GI con la presencia del alelo HLA-B27 y el diagnóstico de EspA.

Se han asociado antecedentes previos de infecciones o pobre higiene oral con el desarrollo de UANI, hecho que ha permitido soportar el modelo de infecciones sistémicas como potencial disparador de esta enfermedad en humanos^{1,24}.

Un estudio de análisis de genes claves y de vías de señalización inflamatoria encontró que en los pacientes con UANI y HLA-B27 positivos existían alteraciones en las vías de señalización metabólica, de quimocinas, así como en la interacción de citosina con sus receptores y de procesos involucrados en respuestas frente a infecciones^{2,6}.

Por otra parte, la hipótesis del mimetismo molecular y del péptido artrítico propone que la hendidura de unión del péptido de la molécula HLA-B27 puede presentar péptidos microbianos similares a ciertos antígenos propios, lo que permite que la respuesta inmune de los linfocitos T CD8 (CD, del inglés cluster of differentiation) positivos restringidos a las moléculas HLA-B27 contra antígenos microbianos reaccionen con péptidos artríticos y desencadenen una inflamación crónica, característica de esta enfermedad. Estas células T CD8+ activadas inducen inflamación como resultado de una reactividad cruzada ente antígenos exógenos y péptidos localizados en el ojo^{1,7}.

Se postula que estímulos inflamatorios como los procesos infecciosos son capaces de provocar la rotura de la barrera sangre-retina y facilitar la migración de células T, las cuales reconocen antígenos propios (antígenos retinianos) como extraños o reaccionan con

ellos por mimetismo molecular y desencadenan la uveítis^{2,4}. Varios autores consideran importante el rol de la infección crónica por el *Helicobacter pylori* en enfermedades oculares como el glaucoma, el linfoma asociado al tejido mucoso, la blefaritis, la coriorretinitis central serosa y la uveítis anterior²⁵.

A la frecuencia aumentada de las gastritis crónicas y la úlcera péptica (duodenal o gástrica) encontrada en el estudio, podría asociarse la infección por *Helicobacter pylori* y la giardiasis. Pacientes con defectos en la respuesta de anticuerpos tienen una mayor predisposición a enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias como la uveítis¹⁵. Otros investigadores observaron infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con uveítis anterior e hipertensión ocular^{6,8}.

Las diarreas crónicas de etiología no precisada y las aftas recurrentes pudieran ser parte del cuadro clínico de alguna enfermedad inflamatoria intestinal no diagnosticada o instaurada en el momento del estudio⁵. Además, un pequeño grupo de pacientes presentó como diagnóstico enfermedad inflamatoria intestinal. Estos elementos pueden contribuir a la asociación de alteraciones GI con la presencia del alelo estudiado y el diagnóstico de EspA.

Aunque las alergias no se asociaron a alteraciones de la respuesta inmune humoral, estas predisponen a las infecciones recurrentes por propiciar en un tejido inflamado la invasión por agentes infecciosos. Las inmunodeficiencias también predisponen a procesos de hipersensibilidades o alergias, por alteraciones de las respuestas inmunitarias^{14,15}.

Alteraciones de la respuesta inmune humoral

Otros resultados importantes de esta investigación fueron la asociación entre la disminución de IgG e IgM y la presencia de HLA-B27, así como entre la disminución de IgG e IgM y el diagnóstico de EspA.

Varios autores han publicado que una de las causas de uveítis anterior es la presencia de inmunodeficiencia variable común, que

Tabla 4
Asociación de la disminución de C3 y C4 con el sexo, las complicaciones oftalmológicas, las artralgias y los antecedentes personales de sospecha de inmunodeficiencia en pacientes con uveítis anterior no infecciosa

	Disminución C3		Aumento C3		Disminución C4		Aumento C4	
	n (%)	OR (IC); p1	n (%)	OR (IC); p1	n (%)	OR (IC); p1	n (%)	OR (IC); p1
Sexo masculino	2 (28,6)	0,6 (0,1-3,0); 0,7022	40 (51,3)	2,0 (1,1-3,6); 0,0189*	4 (80,0)	6,0 (0,6-54,5); 0,1613	13 (38,2)	0,9 (0,4-1,8); 0,7074
Edad (años), mediana (RIC); p2	51 (32-62); 0,4873		25 (32,0)	44 (34-53); 0,2844	2 (40)	56 (51-62); 0,1224	14 (41,2)	48 (34-52); 0,5166
Complicaciones ^a	4 (57,1)	3,1 (0,7-14,2); 0,2073	39 (50,0)	1,1 (0,6-2,08); 0,8266	3 (60,0)	1,5 (0,2-9,2); 0,6464	17 (50,0)	1,7 (0,8-3,6); 0,1659
Artralgias	3 (42,9)	0,7 (0,2-3,4); 1,0000	30 (38,5)	1,0 (0,6-1,8); 0,9540	3 (60,0)	1,5 (0,2-9,3); 0,6827	14 (41,2)	1,0 (0,5-2,1); 0,9740
Sepsis recurrentes	2 (28,6)	0,7 (0,1-3,7); 1,0000	22 (28,2)	1,2 (0,7-2,1); 0,5667	2 (40,0)	2,7 (0,4-16,8); 0,3532	8 (23,5)	1,3 (0,6-2,8); 0,4929
Alteraciones GI	3 (42,9)	1,7 (0,4-7,9); 0,6789	22 (28,2)	0,9 (0,4-1,5); 0,4977	2 (40,0)	1,5 (0,2-9,1); 0,6489	8 (23,5)	0,6 (0,3-1,5); 0,3026
Alergias	2 (28,6)	1,2 (0,2-6,4); 1,0000	20 (25,5)	1,1 (0,6-2,0); 0,8469	3 (60,0)	4,76 (0,8-29,3); 0,0987	11 (32,3)	1,6 (0,7-3,4); 0,2845

C; proteína sérica del complemento; GI; gastrointestinales; IC 95%; intervalo de confianza al 95%; OR; razón de probabilidad; p1; significación estadística para la asociación mediante χ^2 ; p2; significación estadística entre grupos mediante análisis de Mann-Whitney; RIC; rango intercuartílico.

^a Sinequias posteriores, vasculitis, glaucoma, edema macular, hipertensión ocular, desprendimiento de retina, queratitis, hipopion, esclerouveítis y disminución de la agudeza visual.

* Diferencias significativas para $p < 0,05$.

se caracteriza principalmente por la disminución de IgG^{6,15}. Por otra parte, los pacientes con alteraciones de la respuesta inmune por inmunodeficiencias tienen una mayor predisposición a desarrollar procesos autoinmunes y autoinflamatorios^{3,15,26,27}.

No obstante, se ha encontrado que otros autores han observado hipergammaglobulinemia y aumento de inmunocomplejos circulantes en pacientes con uveítis, sin evidencias de su relación con la evolución clínica ni con la patogenia de la enfermedad²⁸. También se encontró en el estudio un aumento de algunas inmunoglobulinas, como la IgA, que pudiera corresponderse con una respuesta a las infecciones recurrentes de algunos pacientes. La asociación de disminución de IgG con la UANI HLA-B27 positiva, la EspA, las complicaciones, las sepsis recurrentes y las alteraciones GI puede explicarse debido a que la disminución de inmunoglobulinas predispone a procesos infecciosos, que a su vez perpetúan y agravan los procesos inflamatorios y también predisponen a otras enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias^{4,14,16,17}.

Las EspA, al ser enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes, pueden requerir tratamientos con inmunosupresores, los cuales pueden contribuir a la disminución de inmunoglobulinas^{15,16}.

En esta investigación no fue posible establecer un diagnóstico definitivo de inmunodeficiencia primaria debido a que es necesaria la evaluación de la respuesta de anticuerpos frente a antígenos vacunales, la evaluación del número y la función de las células T y estudios de biología molecular (9). Esto constituyó una limitación del estudio. Un elemento a tener en cuenta para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias es descartar la presencia de inmunodeficiencias secundarias, como las debidas a tratamientos inmunosupresores, los cuales son necesarios en ocasiones en las EspA y en algunos pacientes con UANI¹⁶.

Aunque es de destacar la asociación encontrada entre la disminución de las proteínas C3 y C4 séricas del complemento y el diagnóstico de EspA, es controversial el papel de las mismas en la UANI.

En un estudio del análisis genético de la proteína C3 del complemento no se encontró riesgo de susceptibilidad para la uveítis^{1,4}. Sin embargo, se publicó que pacientes con EspA que presentaron una disminución de las proteínas del complemento y anticuerpos exhibieron una mayor complicación y un curso severo de la enfermedad, que puede ser explicado por los efectos de las infecciones recurrentes en estos pacientes. Los pacientes con defectos de estas proteínas exhiben la compleja interacción bidireccional entre las inmunodeficiencias y las enfermedades autoinmunes²⁷.

Conclusiones

Los pacientes con UANI, positivos al alelo HLA-B27 y con diagnóstico de EspA tienen alteraciones de los niveles séricos de inmunoglobulinas y de los componentes C3 y C4 del complemento, los cuales pudieran contribuir a la perpetuación y un peor curso clínico de esta enfermedad.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Salud Pública de Cuba.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reuma.2020.07.007](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.07.007).

Bibliografía

1. Yang MM, Wang J, Dong L, Kong DJ, Teng Y, Liu P, et al. Lack of association of C3 gene with uveitis: Additional insights into the genetic profile of uveitis regarding complement pathway genes. *Sci Rep.* 2017;7:879–86, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591>.
2. Gilbert RM, Zhang X, Sampson RD, Ehrenstein M, Nguyen D, et al. Clinical remission of sight-threatening non-infectious uveitis is characterized by an upregulation of peripheral T-regulatory cell polarized towards T-bet and TIGIT. *Front Immunol.* 2018;9:907, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00907>.
3. Cartaya MB, Barrios MA, Veá HB, Rodríguez KA, Frutos IA, Lescaillon DV. Evaluación farmacoterapéutica y evolutiva de uveitis crónicas y recurrentes no infecciosas. *Rev Cubana Oftalmol.* 2014;27:369–89, <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0864-21762014000300006>.
4. Wakefield D, Yates W, Amjadi S, McCluskey P. HLA-B27 anterior uveitis: Immunology and immunopathology. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24:450–9, <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2016.1158283>.
5. Sykes MP, Hamilton L, Jones C, Gaffney K. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis: A cross-sectional study utilising MRI. 2018;4:45–53, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000553>.
6. Yu SH, Mao C, Yu J, Wang QX, Hong JL. A study of the key genes and inflammatory signaling pathways involved in HLA-B27-associated acute anterior uveitis families. *Int J Mol Med.* 2018;42:259–69, <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2018.3596>.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25–31, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.133645>.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777–83, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.108233>.
9. Navarro-Compán V. Importancia de la imagen en las espondiloartritis. *Reumatol Clin Supl.* 2019;15:7–9, <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-X1699258X19636505>.
10. Yang P, Wan W, Du L, Zhou Q, Qi J, Liang L, et al. Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *Br J Ophthalmol.* 2017;0:1–5, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309499>.
11. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:509–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>.
12. Bajwa A, Lee CS, Patrie J, Xin W, Reddy AK. Clinical and visual outcomes of patients with uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1655–64, <http://dx.doi.org/10.2147/OPTH.S88647>.
13. Tavares Costa-Carvalho B, Sevciovic Grumach A, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol.* 2014;34:10–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-013-9954-6>.
14. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:38–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>.
15. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1763–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.004>.
16. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheumatol Ther.* 2018;5:5–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-018-0100-z>.
17. Harthan JS, Opitz DL, Fromstein SR, Moretini CE. Diagnosis and treatment of anterior uveitis: Optometric management. *Clin Optim (Aukl).* 2016;8:23–35, <https://doi.org/10.2147/OPTO.S72079>.
18. Pascual E, Ortega P, Bernabeu E, Costa L, Alonso R. Características clínicas, tratamiento y complicaciones oculares de uveitis anterior asociada y no asociada a HLA-B27. *Reumatol Clin.* 2016;12:244–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.008>.
19. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, et al. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: The DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1990–5, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205358>.
20. Bakker P, Moltó A, Etchetó A, van den Bosch F, Landewé R, van Gaalen F, et al. The performance of different classification criteria sets for spondyloarthritis in the worldwide ASAS-COMOSPA study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:96, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1281-5>.
21. Rusman T, Vollenhoven RF, Horst-Bruinsma IE. Gender differences in axial spondyloarthritis: Women are not so lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:35–47, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-018-0744-2>.
22. Naranjo Valladares BT, López Torres M, Moreno Domínguez JC, Acosta Rodríguez F. Clinical-epidemiological behavior of uveitis in Pinar del Río. *Rev Ciencias Médicas.* 2015;19:266–74, <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S1561-31942015000200011&lng=es&nrm=iso>.
23. Szanto E. Acute anterior uveitis, arthritides and enteric antigens. *Clin Rheumatol.* 1991;10:395–400, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02206659>.
24. Sacca SC, Vagge A, Pulliero A, Izzotti A. *Helicobacter pylori* infection and eye diseases: A systematic review. *Medicine.* 2014;93:e216e316, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000216>.
25. Pasquet F, Kodjikian L, Mura F, Riviere S, Harroche J, Blanc AP, et al. Uveitis and common variable immunodeficiency: Data from the DEF-I study and literature review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20:163–70, <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2012.674612>.
26. Spârchez M, Lupan I, Delean D, Bizo A, Damian L, Muntean L, et al. Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: A prospective study at two centers. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:51, <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-015-0050-8>.
27. Carbone J, Sarmiento E, Micheloud D, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina JJ, Cobo R, et al. Systemic autoimmune disease in patients with uveitis. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006;81:193–8, <http://dx.doi.org/10.4321/S0365-66912006000400004>.