

## Artículos de revisión

Instituto de Hematología e Inmunología

# ASOCIACIÓN DE ANTÍGENOS HLA Y ENFERMEDADES OFTALMOLÓGICAS

Lic. Luz M. Morera Barrios,<sup>1</sup> Dr. Tomás E. Verdura González,<sup>1</sup> Dra. Zoila Martínez Legón<sup>2</sup> y Dra. Rosa Ricardo Lorenzo<sup>2</sup>

---

## RESUMEN

La existencia de ciertas enfermedades de carácter autoinmune, infeccioso y de otras condiciones clínicas, ocurre con mayor frecuencia en aquellos individuos que expresan determinados alelos del sistema principal de histocompatibilidad (SPH). Se revisan algunas de las hipótesis que tratan de explicar esta asociación estadística, entre las que se encuentran algunas enfermedades oftalmológicas, en especial uveítis, queratitis, retinitis y neuritis. Se describen dichas afecciones y se hace una revisión actualizada de la asociación entre estas y los antígenos del sistema principal de histocompatibilidad.

*DeCS:* ANTÍGENOS HLA, UVEÍTIS/complicaciones; QUERATITIS/complicaciones; RETINITIS/complicaciones; NEURITIS/complicaciones.

---

El sistema principal de histocompatibilidad (SPH) en los humanos recibe el nombre de HLA (del inglés *human leucocyte antigen*). Esta denominación se origina en la década de los 50 a partir del reconocimiento de que muchas personas, particularmente aquellas que habían recibido múltiples transfusiones, tenían en su suero sanguíneo anticuerpos (Ac) que reaccionaban con los leucocitos de otras

personas. Como se había descrito en experimentos con ratones, tenían una importancia central en el éxito o fracaso de los trasplantes de tejidos y órganos, lo cual determinó un gran avance en el estudio detallado del complejo HLA. El descubrimiento inicial del SPH fue realizado en la década de los 40 por *Shell* y otros<sup>1</sup> mediante técnicas de genética clásica, utilizando cepas endogámicas de ratones. Aunque el

---

<sup>1</sup> Instituto de Hematología e Inmunología.

<sup>2</sup> Hospital General Docente "Enrique Cabrera".

papel del SPH como origen del rechazo inmunitario a los injertos suscitó gran interés, no fue hasta la década de los 60, con los trabajos de *Benacerraf* y *McDevitt*,<sup>2</sup> que comienza a comprenderse su importancia en las respuestas inmunitarias fisiológicas. La importancia de este sistema se incrementa a partir de la década de los 70, cuando se consolida el conocimiento de su papel en la regulación de las respuestas inmunes y su asociación con enfermedades particulares.

Actualmente se considera al SPH como una región de genes muy polimórficos, cuyos productos se expresan en la superficie de varias células y constituyen un sistema de muestra de los péptidos antigénicos a las células T.<sup>3</sup> Es una unidad funcional de genes que se encuentra en todas las especies a partir del *X Laevis*, cuya función principal es el reconocimiento de antígenos (Ag) extraños o propios. En el humano, el HLA lo constituye una región cromosómica ubicada en el brazo corto del cromosoma 6, banda 6p21.3 y que abarca cerca de 4 000 kb.<sup>4</sup>

## ASOCIACIÓN HLA-ENFERMEDAD

Ciertas enfermedades humanas ocurren con mayor frecuencia en individuos portadores de determinados alelos de los genes del SPH. Entre estas enfermedades se incluyen la susceptibilidad a agentes infecciosos, un gran número de trastornos mediados por el sistema inmunológico como las enfermedades autoinmunes y algunas otras situaciones clínicas.<sup>5-7</sup> Sin embargo, en ninguna de estas la asociación estadística es absoluta, lo cual es indicador de que algunos otros genes, así como factores ambientales, desempeñan su papel

en el mecanismo fisiopatogénico de las mismas. Por ejemplo, la mayor asociación HLA-enfermedad conocida la presenta la espondilitis anquilosante con el HLA-B27.

Aproximadamente el 90 % de los pacientes caucásicos con esta enfermedad expresan el mencionado alelo, en comparación con solo el 9 % de la población caucásica control. Sin embargo, esta asociación es solo del 48 % en la población negra norteamericana, lo cual habla a favor de que la presencia de dicho alelo no es obligatoria para el desarrollo de la enfermedad. Si consideramos además, que hay más genes en el sistema HLA que aquellos que corrientemente tipificamos, incluso algunos desconocidos aún, es muy posible que las asociaciones HLA-enfermedad que hacemos actualmente no sean precisamente con el alelo del gen realmente implicado en la patogenia de la enfermedad, sino que debido al desequilibrio de ligamento, ese alelo que determinamos se encuentra muy frecuentemente ligado a otro, perteneciente a otro *locus*, y que es realmente el que tiene relación causal con la enfermedad en cuestión.<sup>8</sup>

El papel del SPH en la asociación HLA-enfermedad se debe, al menos en parte, a la selección del determinante. La destrucción del tejido en la espondilitis anquilosante se debe a una reacción autoinmune mediada por células contra un Ag desconocido del tejido vertebral. Si los péptidos de dicho Ag se unen con mayor avidéz al B27 que las otras proteínas de clase I, es de esperarse que los individuos que expresan ese alelo tengan más probabilidades de desarrollar una respuesta inmune clase I restringida contra el mencionado Ag que el resto de los individuos, y por ende, la enfermedad concomitante.

De manera análoga, pero en un sentido inverso, la susceptibilidad a enfermedades infecciosas asociada al HLA puede deberse

a la incapacidad de una proteína particular del HLA para asociarse de manera efectiva con los Ag procesados de un patógeno determinado.<sup>9</sup> No debe olvidarse que además del papel del SPH en la patogenia de enfermedades, influyen también otros factores, como pueden ser el repertorio de especificidades de los linfocitos T, la expresión de otros genes diferentes a los del SPH, las infecciones y las influencias hormonales.<sup>10</sup>

## **ASOCIACIÓN ENTRE HLA Y ENFERMEDADES OFTALMOLÓGICAS**

Los estudios realizados hasta la actualidad han acumulado evidencias que demuestran que muchas enfermedades oftalmológicas están muy ligadas con la expresión de antígenos del sistema HLA.<sup>11</sup> Además, muchas enfermedades sistémicas, de diferente etiopatogenia, evolucionan con manifestaciones oculares, entre ellas la colagenosis y otros trastornos congénitos, enfermedades alérgicas, metabólicas, de carácter autoinmune, infecciosas, parasitarias y malignas;<sup>11</sup> algunas de ellas, como las enfermedades reumáticas, con conocida asociación con los antígenos del sistema HLA.<sup>12</sup>

### **UVEÍTIS**

La uveítis es un término general referido a la inflamación de la zona uveal. Puede dividirse en iritis, ciclitis, iridociclitis y coroiditis, según la zona afectada. Aunque el vocablo uveítis se refiere principalmente a la inflamación de esta estructura vascular, el proceso inflamatorio a menudo afecta secundariamente estructuras adyacentes como la retina, el vítreo, la esclerótica y la córnea.<sup>13</sup>

Hasta hace pocos años, esta enfermedad solía clasificarse en granulomatosa y no granulomatosa. Actualmente se sabe que no son raras las formas de transición, y aunque todavía con cierto valor como orientación terapéutica, la clasificación rígida en estas 2 categorías ha ido cayendo en el desuso. Otro modo de clasificarla las divide en anterior aguda, anterior crónica, posterior y panuveítis. También se le clasifica en tipos específicos y atendiendo a su etiología.<sup>13</sup> En general, esta enfermedad se presenta con una frecuencia de 15 en 100 000 personas y predomina en adultos entre 20 y 50 años. Se le asocia, entre otros, con factores inmunológicos y endocrinos.<sup>13</sup>

### **UVEÍTIS ANTERIOR AGUDA**

Típicamente considerada como no granulomatosa, interesa fundamentalmente al iris y cuerpo ciliar y está asociada en más del 50 % al HLA B27.<sup>13</sup> Es bien conocida en oftalmología la relación entre las uveítis anteriores agudas, recurrentes o crónicas, el HLA B27 y el riesgo de padecer una espondilitis anquilosante.<sup>11,14</sup> *Brewerton* y otros reportaron por primera vez la asociación existente entre el HLA B27 y las uveítis anteriores agudas.<sup>15</sup> Posteriormente, muchos otros estudios han reportado resultados semejantes en disímiles poblaciones, con un riesgo relativo promedio de 8,43.<sup>14</sup>

*Sarai* y su grupo de trabajo reportaron el 100 % de frecuencia del HLA B27 en 17 pacientes finlandeses que desarrollaron la enfermedad después de una infección por yersinia.<sup>16</sup> Sin embargo, un reporte de *Woodrou* y su grupo incluye datos sobre 10 pacientes con uveítis granulomatosa que fueron en su totalidad B27 negativos.<sup>17,18</sup>

*Holland* probó que los linfocitos de pacientes B27 positivos y B27 negativos presentaban reactividad con *Klebsiela*

*neumoniae* aislada.<sup>19</sup> Otros autores también encontraron asociación entre el microorganismo, el B27 y la enfermedad.<sup>20,21</sup>

En estudios realizados en 12 familias finlandesas, al menos con 2 pacientes en cada familia, se encontró que en todas las familias afectadas los hermanos compartían los haplotipos HLA A2-B27.<sup>22</sup>

Recientemente *Wu* y *Oster* confirmaron que el diagnóstico diferencial de la uveítis anterior incluye la determinación del antígeno HLA B27.

Un reporte publicado en Japón plantea que pacientes embarazadas que han desarrollado uveítis mostraron antígeno HLA DR4 positivo. En este se plantea que el incremento hormonal durante el embarazo está relacionado con dicho aumento.<sup>23</sup>

Otros estudios japoneses, realizados para determinar los subtipos del HLA B27 y los antígenos de clase II en pacientes con uveítis anterior encontraron que el B\*2704 parece ser menos asociado con las uveítis anteriores en comparación con el B\*2705. Otro hallazgo fue el incremento del DR12 y el DR1, lo cual puede estar causado por desequilibrio de unión con el B\*2704 y B\*2705, respectivamente.<sup>24</sup> Las variaciones en las frecuencias de asociación reportadas son un indicador de la influencia que en el desarrollo de la enfermedad pueden tener otros factores diferentes a la expresión de genes HLA, entre ellos, factores geográficos, étnicos, infecciosos, hormonales e influencia de genes no relacionados.

### UVEÍTIS CRÓNICA

Se le considera por lo general granulomatosa y aunque puede afectar la región anterior tiene predilección por la región posterior de la uvea.<sup>13</sup>

Estudios realizados con antígenos de los *loci* A y B en 13 daneses y 20 norteamericanos caucasoides no mostraron aso-

ciación con el antígeno HLA B27.<sup>25-27</sup> Otro estudio en esta misma enfermedad, pero realizado en Japón por *Harada* y su grupo, mostró asociación con el HLA B27.

### UVEÍTIS NO ESPECÍFICAS

De etiología desconocida, puede afectar cualquier porción de la uvea. Es la causa más frecuente de uveítis anterior.<sup>13</sup>

*Ohno* y otros reportaron una asociación significativa entre la uveítis no específica y el B27.<sup>26</sup> Sin embargo, los datos de estudios franceses en población japonesa no reportan tal asociación, sino un incremento del B12.<sup>28</sup>

### UVEÍTIS POSTERIOR

Considerada como granulomatosa, de aparición insidiosa y evolución crónica,<sup>13</sup> es una enfermedad con fuerte asociación al HLA, hasta el punto de considerarse que la presencia del antígeno HLA B5 tiene un valor diagnóstico. El síndrome de Behcet es la enfermedad sistémica más frecuentemente asociada con dicha patología. Al parecer, esto tiene sus variaciones en dependencia de la región geográfica en que se realice el estudio. En Estados Unidos se ha reportado una baja asociación entre la enfermedad de Behcet y dicho antígeno, mientras que en la población japonesa y del mediterráneo esta asociación es muy alta.<sup>29,30</sup>

### UVEÍTIS INTERMEDIA

Se ha reportado asociación significativa de este tipo de uveítis con el antígeno HLA A2.

En estos pacientes la enfermedad se caracteriza por alta prevalencia de artralgias e hipocomplementemia.<sup>31</sup>

## CORIORRETINITIS

En un grupo de 48 pacientes alemanes y 1 000 controles, *Bertrams* y su grupo observaron un incremento del HLA B13 y un decremento del HLA B5, por lo que se ha planteado que la presencia del antígeno HLA B13 está asociada con el incremento de la susceptibilidad a padecer la enfermedad, mientras que la expresión del B5 resulta protectora.

## CORIORRETINOPATÍA TIPO BIRD SHOT

En estudios realizados en 1982 por el grupo de trabajo de *Nussenblatt* se encontró una asociación con el antígeno HLA A29 en pacientes americanos caucasoides y no se reportó asociación alguna con antígenos de clase II.<sup>32</sup> Recientemente, un grupo polaco también reportó una fuerte asociación con el antígeno A29.<sup>33</sup>

Estudios realizados en Valencia por *Muñoz* y su grupo arrojaron igual asociación; dentro del grupo de pacientes estudiados se observó que eran las mujeres las más afectadas.<sup>34</sup>

## CORIORRETINITIS MULTIFOCAL PERIFÉRICA CON PANUVÉITIS

En un estudio realizado en la universidad de Kiel, un grupo de pacientes fueron tipados para los antígenos de clase I, por la técnica serológica de la microlinfocitotoxicidad y para HLA DR mediante PCR-SSP y se encontró una disminución de la expresión de los antígenos HLA A31, B57, B62, DR4 y DR7.<sup>35</sup>

## VOGT-KOYANAGI-HARADA

Enfermedad de etiología desconocida, presumiblemente viral y de fisiopatología

autoinmune.<sup>36</sup> Es considerada como una panuveítis granulomatosa con manifestaciones cerebrales y despigmentación de piel y cabellos.<sup>13</sup> Este tipo de uveítis (uveítis endógena o uveomeningitis) es una de las más comúnmente identificadas en Asia, donde se observa una incidencia mucho mayor que en las poblaciones blancas.

Desde 1976, un grupo de trabajo japonés encontró en una muestra de pacientes con la enfermedad, una asociación más fuerte con el LD-WA que con el BW22, lo que implicaba asociación de la enfermedad con los genes de la región D.<sup>37</sup>

Estudios de los antígenos de clase I y II en pacientes y controles sanos chinos, mostró que el DR4 y DRW53 muestran una fuerte asociación: RR de 16 ( $p < 0,01$ ) y RR de 24,2 ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Estos resultados son similares a los reportados para una población japonesa, lo cual sugiere que estos antígenos juegan algún papel en el desarrollo de la enfermedad, al menos en las poblaciones orientales.<sup>38</sup>

Otro reporte, realizado en pacientes italianos, mostró que en comparación con controles sanos, el DR4 tiene una fuerte asociación con la enfermedad ( $p = 0,0063$ ),<sup>39</sup> resultado similar al encontrado en la población oriental.

Investigaciones realizadas en 1992, en otra población china, también reportaron la aparición de DR4 en 24 de 32 pacientes, lo cual en relación con lo encontrado en los controles, es indicativo de una alta asociación del antígeno con la enfermedad ( $p = 0,0003$ ). Se describió además, que los pacientes DR4 positivos tienen, desde el inicio de la enfermedad, pérdida de la agudeza visual. En este sentido, la demostración del valor pronóstico de este antígeno sería de inestimable utilidad clínica. Otro hallazgo de este estudio es que la expresión del DQW1 es poco frecuente en pacientes con la enfermedad, mientras que la expresión de

DQW1 es altamente frecuente en sujetos sanos que coexpresan el DRW4 ( $p=0,0308$ ). Esto indica la asociación negativa del DQW1 y la enfermedad.<sup>40</sup>

En un estudio realizado en gemelos homocigóticos de ancestros vietnamitas se demostró que había un número desproporcionado de pacientes en los que se expresaba el DRW4.<sup>41</sup>

En 1994, en Tokio, se estudió un grupo de pacientes con la enfermedad clasificados según su evolución clínica, en prolongada y no prolongada. El 90 % de los pacientes expresó el DR4, todos los que padecían la forma prolongada expresaron los alelos DRB1 \*0405 \*0410, mientras que en los que padecían la forma no prolongada se encontraron 2 pacientes DR4 negativos y 4 DRB1 \* 0405 y \*0410 negativos. De estos resultados se concluye que la evolución clínica de la enfermedad está determinada, al menos parcialmente, por el genotipo HLA del paciente.<sup>42</sup>

Un grupo de trabajo de la universidad de Sao Paulo encontró que esta enfermedad es un desorden poco frecuente en la población brasileña, pero que en los casos encontrados se expresa el DR4 con una frecuencia aumentada. En la secuencia específica de los oligonucleótidos obtenidos predominó el alelo DRB1 \*405, con un RR de 11,6 sobre la población general. Tanto en pacientes DR4 positivos como en DR4 negativos se coexpresaban los antígenos DQ4 y DR1. Los resultados permiten sugerir, como factor principal de susceptibilidad, la presencia del alelo DRB1 \*405.<sup>43</sup>

## GLAUCOMA

El glaucoma es un proceso en el que la presión interior del ojo está lo suficientemente elevada como para producir

finalmente pérdida de la visión. Existen más de 40 tipos de glaucoma, pero de modo general se les clasifica en glaucoma de ángulo abierto primario y secundario, glaucoma de ángulo cerrado primario y secundario y otros tipos de glaucoma como el de tensión baja, el glaucoma combinado, los debidos a causas diversas como al iris en meseta, al síndrome de dispersión pigmentaria, al síndrome de exfoliación, a las confusiones e inflamaciones oculares, al uso de esteroides, a virus, a neofor-maciones vasculares, etc.<sup>44</sup>

## GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

En una serie de trabajos *Shin* y otros reportaron la asociación de esta variante de la enfermedad a los antígenos HLA A3, B7, B12 y B35.<sup>45-47</sup>

*Aviner* y su grupo de trabajo reportaron en 1976 igual asociación en población caucasoide.<sup>48</sup> Sin embargo, en otros estudios realizados en pacientes australianos,<sup>49</sup> en caucasoides del sur de África,<sup>50</sup> en franceses<sup>51</sup> y en otras poblaciones de diferentes países, no se encontró ninguna asociación.<sup>52-55</sup>

En 1994, en la Asociación para evitar la Ceguera, en Coyoacán, México, se estudiaron miembros de familia glaucomatosa mestizas mexicanas y se observó una fuerte asociación del antígeno HLA DR3, en comparación con la observada en los controles.<sup>56</sup>

Un estudio preliminar realizado en el Instituto de Hematología e Inmunología en colaboración con el Servicio de Oftalmología del Hospital General "Enrique Cabrera", se encontró una asociación de la enfermedad con el antígeno HLA B35, con un RR de 5,3.<sup>57</sup>

### **GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO**

En 2 estudios realizados en pacientes americanos caucosoides no se encontró asociación significativa con ningún antígeno HLA.<sup>58,59</sup>

### **GLAUCOMA CAPSULAR**

En 39 pacientes con glaucoma capsular, *Olivius* y *Polland* encontraron un incremento del antígeno HLA B35, comparado con los controles normales.<sup>60</sup> Sin embargo, este resultado no pudo ser confirmado en otro estudio realizado con pacientes de Noruega por *Slagsvold* y *Nordhagen*.<sup>61</sup>

### **GLAUCOMA PIGMENTARIO**

En un estudio realizado en Francia por el grupo de *Planes* no se reportó ninguna asociación.<sup>62</sup>

### **GLAUCOMA PRIMARIO CONGÉNITO**

Un grupo de trabajo de la universidad de Monsova, Egipto, estudió 82 individuos, de los cuales 22 eran no relacionados y el resto perteneciente a familias múltiparas, y observaron en ambos casos una fuerte asociación con el antígeno B8.

### **SÍNDROME DE DISPERSIÓN PIGMENTARIA**

*Becker* y otros estudiaron 21 caucosoides americanos y 9 negros y compararon la frecuencia de aparición de antígenos HLA. En los pacientes caucosoides se encontró un incremento de la frecuencia de aparición del B13 y el B17, lo cual no se observó ni en los negros ni en los sanos.<sup>63</sup> En otro reporte, hecho por *Kaiser-Kupfer* y

*Mittal* no se describe, en los americanos caucosoides con la enfermedad, ninguna asociación de esta con antígenos del HLA.<sup>64</sup>

Otra investigación realizada en pacientes con esta enfermedad y glaucoma, mostró un aumento de los antígenos B17, B13 y B12.<sup>65</sup> Sin embargo, en otro estudio en pacientes del área del Gran Detroit, solo se observó un aumento del antígeno B35.<sup>66</sup>

### **NEURITIS ÓPTICA**

Término que se reserva para los trastornos causados por inflamación, desmielinización o degeneración de los nervios ópticos. Conceptuada como idiopática, se desconoce su etiología. Se asocia a la esclerosis múltiple en los casos de adultos.<sup>67</sup> Se ha descrito una forma epidémica en Asia y el Caribe. Puede aparecer también en estados carenciales y secundaria a intoxicaciones químicas. Al analizar la asociación de los antígenos HLA en los pacientes con neuritis óptica, se observaron resultados contradictorios por los diferentes grupos de trabajo. Los grupos de Estados Unidos<sup>68</sup> y Alemania,<sup>69</sup> encontraron asociación con el B7 con riesgos relativos de 1,42 y 3,78 respectivamente. En el grupo de Suecia se observó otra vez la asociación con el B7 y el DW2 (actual DR2), con un RR de 1,74 y 4,48 respectivamente.<sup>70</sup> En Inglaterra la asociación fue con el DR2, con un RR de 3,95.<sup>71</sup> En Cuba, en un estudio realizado en los Laboratorios Betera de La Habana, durante la neuritis óptica epidémica de 1993, se tipicaron antígenos HLA clases I y II y se encontró que en nuestra población los antígenos asociados fueron el A23, el B53 y el DR2, con riesgos relativos respectivos de 4,32; 10,5 y 2,83. Al analizar los haplotipos más frecuentes se encontró una mayor incidencia del A23-B44 y el A23-DR2, con RR de 4,06 y 14,06 respectivamente.

Se concluyó en este estudio preliminar que el haplotipo más frecuente fue el A23-DR2.<sup>72</sup>

En el departamento de Neurología del Hospital de Huddinge, Suecia, se halló un incremento significativo del DW2 en los pacientes con neuritis óptica, en comparación con los controles, y un valor muy bajo de la expresión de este antígeno en pacientes con esclerosis múltiple, de similar origen étnico.<sup>73,74</sup>

Otro estudio realizado en pacientes con neuritis óptica aguda y esclerosis múltiple mostró un incremento significativo del DR15 en ambas patologías, por lo que se sugiere que este antígeno está involucrado en la susceptibilidad inicial para la formación de lesiones desmielinizantes.<sup>75,76</sup>

## ENFERMEDADES DE LA CÓRNEA

### QUERATOCONO

Conocido como distrofia corneal ectásica, es un trastorno caracterizado por ectasia cónica o abombamiento de la córnea central con adelgazamiento y escara, que produce una pérdida de la visión progresiva. Aunque se ha señalado aparición familiar, la mayoría de los casos no muestran un patrón hereditario definido. Se ha asociado con enfermedades como el síndrome de Down, síndrome de Marfán, neurofibromatosis, síndrome de Ehlers-Dantos y enfermedades alérgicas.<sup>77</sup>

En un estudio realizado en 56 pacientes en Finlandia<sup>78,79</sup> y 42 de Dinamarca,<sup>80</sup> no se encontró asociación significativa de ningún antígeno de los *loci* A y B. Resultados similares han sido reportados en 34 pacientes japoneses por *Ohno*.<sup>81</sup>

En una pequeña familia de 4 miembros, solamente el padre no estaba afectado por la enfermedad. Los hijos heredaron el

haplotipo A3-B27 de la madre, por lo que se plantea que este haplotipo pudiera estar asociado con el desarrollo de la enfermedad.<sup>82</sup>

En el año 1998 fueron estudiados un grupo de 100 pacientes europoides del distrito de Chelyabinsk y 701 controles del registro de donantes, y se observó en los enfermos un incremento de los antígenos de clase I A28, B12 y B15 y un decremento del antígeno B8 y B13, así como una ausencia total del A11. Al estudiar los haplotipos en los keratoconos, se encontró un incremento de la incidencia de los haplotipos A1-B5 (RR = 5,9), A2-B15 (RR = 3,34), A2-B27 (RR = 2,12) y A9-B21 (RR = 4,13) y un decremento del haplotipo A1-B8 (RR = 0,31).

## QUERATITIS PUNTEADA SUPERFICIAL DE TYGESON

Entidad clínica de una queratitis epitelial punteada rugosa de curso crónico.<sup>77</sup>

En una población de pacientes americanos caucasoides de New York se encontró una fuerte asociación de DR3, mientras que no se halló ninguna asociación para antígenos de clase I.<sup>83</sup> En 1997 fue encontrada en otra población igual asociación, y se reportaron otras asociaciones que incluyen Ag B5 y B8.<sup>84</sup>

## ENFERMEDADES DE LA RETINA

### RETINITIS PIGMENTARIA

Es la distrofia retiniana más frecuente, cursa con ceguera nocturna y se hereda de modo autosómico dominante o recesivo. En muchas ocasiones se manifiesta asociada con otros síndromes hereditarios.<sup>85</sup>

En una población de americanos caucasoides se estudiaron los antígenos



HLA clase I, y no se encontró asociación con ninguno de ellos.<sup>86</sup> *Heckenlively* y otros tampoco reportaron asociación alguna en un grupo de 24 pacientes con la variedad autosómica dominante de la enfermedad. En un grupo con 143 pacientes con la variedad autosómica recesiva y 6 de la ligada al sexo, tampoco se reportó ningún antígeno con asociación significativa.<sup>87</sup> *Rocha y Antunes*, en Brasil, tampoco encontraron ninguna asociación de la enfermedad con antígenos de clase I.<sup>88</sup> En cambio, los investigadores italianos *Castagna y Fama*, encontraron en un estudio con 10 pacientes un au-

mento significativo de los antígenos Cw4, Cw6 y DR11.<sup>89</sup>

## SÍNDROME DE COGAN

Consiste en una distrofia epitelial microquística sin tendencia hereditaria evidente que aparece en las mujeres.<sup>77</sup>

*Chars* y otros estudiaron múltiparas norteamericanas caucasoides y observaron una asociación con el antígeno B17.<sup>90</sup> La asociación con este antígeno también fue reportada en un estudio realizado por *Del Carpio* y su equipo<sup>91</sup> y por el grupo de *Cheson y Garovoy*.<sup>92</sup>

## SUMMARY

---

The existence of some diseases of autoimmune infectious character and of other clinical conditions is more common in those individuals who express certain alleles of the main histocompatibility system (MHS). Some of the hypotheses trying to explain this statistical association, among which there are some ophthalmological diseases, specially uveitis, keratitis, retinitis and neuritis, are reviewed. Such affections are described and an updated review of the association between them and the antigens of the main histocompatibility system are described.

*Subject headings:* HLA ANTIGENS; UVEITIS/complications; KERATITIS/complications; RETINITIS/complications; NEURITIS/complications.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Snell GD. Histocompatibility genes of mouse. II. Production and analysis of isogenic resistant lines. *J Natl Cancer Inst* 1958;21:843-77.
2. Benacerraf B, McDevitt HD. Histocompatibility-linked immune response genes. *Science* 1972;175:273.
3. Abbas AK, Litchman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular*. 2da. ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana, 1995:107.
4. Gorodezky C. XIII curso teórico-práctico de genética molecular. México: Departamento de Inmunogenética. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, SSA, 1998:3.
5. \_\_\_\_\_. Inmunogenética en las enfermedades reumáticas. En: *Reumatología pediátrica*. Interamericana, McGraw-Hill, 1994:21-36.
6. McMichael A. HLA in infectious disease. En: *Svejgaard A, Buus S, Fugger L, eds. HLA and disease. The molecular basis*. Alfred Benson simposium 40. Copenhagen: Munksgaard, 1997:317-30.
7. Zavazava N, Eggert F. MHC and behavior. *Immunol Today* 1997;18(1):8-10.
8. Abbas AK, Litchman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular*. 2da. ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana, 1995:119-21.
9. Yamamoto GK. Manifestaciones oculares de las enfermedades sistémicas. En: *Pavan. L, ed. Manual de diagnóstico y terapéutica oculares*. 2da. ed. Barcelona: Salvat, 1998:391-447.

10. Abbas AK, Litchman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular*. 2da. ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana, 1995:390-1.
11. Gafencu O, Armegoiu M. HLA antigens and ocular pathology. *Oftalmologia* 1998;42(2):4-8.
12. Fye KH, Sack KE. Theumatic diseases. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Basic and clinic immunology*. 8a. ed. Appleton and Lange, 1994:387-409.
13. Schlaegel TF, Pavan-Langston D. Region uveal: iris, cuerpo ciliar y coroides. En: Pavan L, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica oculares*. 2da. ed. Barcelona: Salvat, 1998:177-217.
14. Derhaag PJ, Host AR van der, De Waal IP, Feltkamp TE. HLA B27 + acute anterior uveitis and other antigenes of the mayor histocompatibility complex. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2160-4.
15. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholis A, Walters D, James DC. Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet* 1973;2:994-6.
16. Sarai KM, Laitinen O, Leirisalo M, Saari R. Ocular inflammation associated with Yersinia infection. *Am J Ophthalmol* 1980;89:84-95.
17. Woodrow JC, Mapstpne R, Anderson J, Usher N. HLA-A27 and anterior uveitis. *Tissue Antigens* 1975;6:116-20.
18. Mapstone R, Woodrow JC. HLA-A27 and acute anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1975;59:270-5.
19. Holland EJ, Loren AB, O'Donnell MJ, Spence DJ, Tessler HH, Yokoyama MM. HLA B27, Klebsiella pneumoniae and the relation to acute anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:213-9.
20. Sahly H, Podschum R, Kekow J, Nolle B, Gross WL, Ullman U. Humoral immune response to Klebsiella capsular polysaccharides in HLA B27 positive patients with acute uveitis and ankylosing spondylitis. *Autoimmunity* 1998;28:209-15.
21. Careless DJ, Chiu B, Rabinovitch J, Wade J, Inman RD. Immunogenetic and microbial factors in acute anterior uveitis. *J Rheumatol* 1997;24(1):102-8.
22. Scharf J, Nahir M, Scharf J, Briek R, Gidoni O, Brazilia A. Anterior uveitis in ankylosing spondylitis: a histocompatibility study. *Ann Ophthalmol* 1979;1061-62.
23. Ganka G. A report of two cases suggesting positive influence of pregnancy on uveitis. *Zasshi* 1999;103(1):66-71.
24. Konno Y, Numaga J, Ysuchiya N, Ogawa A, Islam SM, Mochizuki M, et al. HLA B27 subtype and clase II alleles in japanesse with anterior uveitis. *Inves Ophthalmol Vis Sci* 1999;4:1838-44.
25. Ehlers N, Kissmeyer-Neilsen F, Kjerbye KE, Lamn LU. HLA-A27 in acute and chronic uveitis. *Lancet* 1974;1:99.
26. Ohno S, Kimura SJ, O'Connor GR, Char DH. HLA antigens and uveitis. *Br J Ophthalmol* 1977;62-4.
27. Weineir A, Bernezra D. Clinical patters and associated conditions in chronic uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:151-8.
28. Urvoy M. Groupes tissulaires et ophtalmol. *Bull Soc Ophtalmol FR* 1976;76:785-8.
29. Rodríguez A, Akova YA, Pedroza Seres M, Foster CS. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA B27 associated uveitis. *Ophtalmology* 1994;101:1267-74.
30. Dood EM, Lowder CY, Meisler DM. Posterior segment inflamation in HLA B27+ acute anterior uveitis. Clinical characteristics. *Ocul Immol Inflamm* 1999;7(2):85-92.
31. Raja SC, Jaba DA, Dunn JP, Fekrats S, Machan CH, Marsh MJ, et al. Pars planitis: clinical feature and class II HLA associations. *Ophthalmology* 1999;106(3):594-9.
32. Nussenblatt RB, Mittal KK, Ryan S, Green WR, Maumemee AE. Bird Shot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsivenes to retinal S-antigen. *Am J Ophthalmol* 1982;94:147-58.
33. Bednarski D, Sempinska-Szewezyk J. A case of bird shot type chorioretinopathy. *Klin Oczna* 1998;100(6):403-5.
34. Muñoz G, Pérez-Torregrosa VT, Cano J, Navea A, Díaz Llopis M. Clinical and therapeutical aspects of bird shot retinochoroidopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1994;67(5):489-97.
35. Nolle B, Faul S, Jenisch S, Wesrphal E. Peripheral multifocal chorioretinitis with panuveitis: clinical and immunogenetics characterization in older patients. *Graefes Arch Exp Ophtalmol* 1998;236(6):451-60.
36. Friedlander MH, O'Connor GR. Eye diseases. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Basic and clinic immunology*. 8a. ed. Appleton and Lange, 1994:520-7.
37. Yakura H, Wakisaka A, Aizawa M, Itakura K, Tagawa Y. HLA-D antigen of japanese origin (LD-Wa) and its association with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Tissue Antigens* 1976;8(1):35-42.
38. Zhao M, Iang Y, Abrahams IW. Association of HLA antigens with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a Han Chinese population. *Arch Ophthalmol* 1991;109(3):368-70.

39. Pivetti-Pezzi P, Acconiti M, Colabelli Gisoldi RA, Pirraglia MP. Vogt-Koyanagi-Harada disease and HLA type in Italian patients. *Am J Ophthalmol* 1996;122(6):889-91.
40. Zhang XX, Wang XM, Hut S. Profiling human leukocyte antigens. In Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992;113(5):567-72.
41. Rutzen AR, Ortega Larrocea G, Schwab IR, Rao NA. Simultaneous onset of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in monozygotic twins. *Am J Ophthalmol* 1995;119(2):239-40.
42. Islam SM, Numaga J, Fujino Y, Matsuki K, Madea H, Masuda K. Relation between the clinical course of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Nippon Ganka Gakki Zasshi* 1994;98(8):797-800.
43. Newfeld R, Yamamoto JH, Chiarella JM, Marin ML, Sabinelli M. HLA DRB\* 0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Hum Immunol* 1998;59(3):183-8.
44. Epstein DL, Pavan L. Glaucoma. En: Pavan L eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica oculares*. 2 ed. Barcelona: Salvat, 1998;219-50.
45. Becker B, Shin DH. Prognostic value of HLA A3, BW35 and B12 in ocular hypertension. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1977;54:187-90.
46. Kass MA, Palmberg P, Becker B, Miller JP. Histocompatibility antigens and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1978;96:2207-8.
47. Becker B, Shin DH. HLA antigens and primary open-angle glaucoma in black americans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:175-6.
48. Aviner Z, Henley WL, Fontino M, Leopold IH. Histocompatibility (HL-A) antigens and primary open-angle glaucoma. *Tissue Antigens* 1976;7:193-200.
49. Mayr WR, Grabner G. HLA antigens-risk factors for primary open-angle glaucoma? *Arch Klin Ophthalmol* 1978;207:291-7.
50. David R, Maier G, Baumgarten J, Abrahams C. HLA antigens in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1979;63:293-6.
51. Cordier J, Lardnet F, Raffouz C, Raspiller A. Glaucoma chronique et systeme. HLA *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1981;81:841-6.
52. Rosenthal AR, Dayne R. Association of HLA antigens and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1979;88:479-82.
53. Shaw JF, Levene RZ, Sowell JG. The incidence of HLA antigens in black primary open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 1978;86:501-5.
54. Scharf J, Gideon O, Zonis S, Barzilai A. Histocompatibility antigens (HLA) and open angle glaucoma. *Ann Ophthalmol* 1978;10:914-6.
55. Ticho U, Cohen T, Brautbar C. Absence of association between HLA antigens and primary open angle glaucoma in Israel. *Isr J Med Sci* 1974;15:124-7.
56. Gi Carrasco F, Granados J, Barojas E, et al. Immunogenetic aspects in primary open-angle glaucoma in family members of Mexican mestizo glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol* 1994;118(6):744-8.
57. Morera LM, Ricardo R, Hernández G, Martínez L, Guerreiro A, Agüero M, et al. Glaucoma primario de ángulo abierto y HLA-B35. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* (en prensa).
58. Ritch R, Podos SM, Henley W, Moss A, Southren AL, Fontino M. Lack of association of histocompatibility antigens with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1978;96:2204-6.
59. Gieser DK, Wilensky JJ. HLA antigens and acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1979;88:232-5.
60. Olivius E, Polland W. Histocompatibility (HLA) antigens in capsular glaucoma and simplex glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1980;58:406-10.
61. Slagsvold JE, Nordhagen R. The HLA system in primary open-angle glaucoma and in patients with pseudexfoliation of the lens capsule. *Acta Ophthalmol* 1979;58:188-92.
62. Plane C, Bidet JM, Greace JF, Jouan JP. Groupes tissulaires HLA et dispersion pigmentaire. *Bull Soc Ophthalmol FR* 1979;79:581-7.
63. Becker B, Shin DH, Coper DG, Kass MA. The pigment dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol* 1977;83:161-6.
64. Shin DH, Sugar HS. HLA in pigment dispersion and glaucoma. *Tissue Antigens* 1982;19:301-5.
65. Waltman SR, Palmberg PF, Newton W, Becker B. Glaucoma and HLA antigens. *Lancet* 1975;1:927-30.
66. Shin PH, Sugar HS. HLA in pigment dispersion and glaucoma. *Tissue Antigens* 1982;19:301-5.
67. Wray SH. Neurooftalmología. En: Pavan L, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica oculares*. 2a. ed. Barcelona: Salvat, 1998:333-70.

68. Arnason BGW, Fuller TC, Lehrich JR, Wray SH. Histocompatibility types and optic neuritis. *J Neurol Sci* 1974;22:419-28.
69. Diekhues B, Juneman G, Kuchle HI, Puttman T. HLA-Antigenen bei Augenerkrankungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1979;175:681-5.
70. Sandberg-Wollheim M, Platz P, Ryder LP, Nielsen LS, Thomsen M. HLA-histocompatibility antigens in optic neuritis. *Brain* 1978;101:495-511.
71. Compston DA, Batchelor JR, Earl CJ, McDonald WI. Factor influencing the risk of multiple sclerosis developing in patients with optic neuritis. *Brain* 1978;101:512-7.
72. Jofra R, Alegre R, Pino L, Rivero R, Suárez J, García I, et al. Asociación neuropatía óptica epidémica-sistema principal de histocompatibilidad. Estudio preliminar. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* (en prensa).
73. Hiller TJ, Kall T, Olerup O, Soderstrom M. The distribution of HLA DW2 in optic neuritis and multiple sclerosis indicates heterogeneity. *Acta Neurol Scand* 1996;94(3):161-6.
74. Morrisey SP, Borruat FX, Miller DH, Mosley IF, Sweeney MG, Govan GG, et al. Bilateral simultaneous optic neuropathy in adults. Clinical imaging, serological and genetic studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58(1):70-4.
75. Frederiksen JL, Madsen HO, Ryder LP, Larsson HB, Morling N, Svejgaard A. HLA typing in acute optic neuritis. Relation to multiple sclerosis and magnetic resonance imaging findings. *Arch Neurol* 1996;54(1):76-80.
76. Bellebjerg F, Madsen HO, Frederiksen JL, Ryder LP, Svejgaard A. Acute optic neuritis; myelin basic protein and proteolipid protein antibodies, affinity and the HLA system. *Ann Neurol* 1995;38(6):943-50.
77. Foulks GN, Pavan-Langston D. Córnea y enfermedades externas. En: Pavan L, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica oculares*. 2a. ed. Barcelona: Salvat, 1998:71-125.
78. Vannas S, Vannas A, Tiilikainen A. Corneal transplantation reaction in avascular Keratoconus patients due to HLA-associated immune aberration against infection: a hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;16:644-6.
79. Vannas S, Vannas A, Karjalainen K. HLA-Antigene and allograft reaction in keratoconus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;170:391-6.
80. Damgard-Jensen L, Ehlers N, Kissmeyer Nielsen. HLA types in corneal disease. *Acta Ophthalmol* 1997;57:982-5.
81. Ohno S. Immunogenetic studies on various ocular diseases. *Nippon Ganka Gakkai Zashi* 1980;83:1875-908.
82. Gasset AR, Richman AV, Frias JL. HLA antigens and keratoconus. *Ann Ophthalmol* 1977;9:767-8.
83. Darrel RW, Sucin-Foca N. HLA-DR3 in tygesom's superficial punctate keratitis. *Tissue Antigens* 1981;18:203-4.
84. Hegab SM, Sheriff SM, El Aasar SM, Al Mutawa S, Lashin EA. *Ann Ophthalmol Glaucoma* 1997;29(4):231-3.
85. Kini MD. Retina y vítreo. En: Pavan L, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica oculares*. 2a ed. Barcelona: Salvat, 1998:151-75.
86. Chen McMarak GE, Pilkerton AR. The incidence of HLA/SD antigens in recessive retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1979;62:172-3.
87. Heckenlively JR, Bastek JV, Pearlman JT, Gladden J, Terasa Ki P. HLA typing in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1981;65:131-2.
88. Rocha H, Antunes L. Primary retinitis pigmentosa. Autoimmunity. *Metab Ophthalmol* 1977;1:153-6.
89. Castagna I, Fama F, Dettinato G, Palamara F, Trombetta CJ. HLA typing and retinitis pigmentosa. *Ophthalmologica* 1996;210(3):152-4.
90. Chars DH, Cogan DG, Sullivan WR. Immunologic study of nonsyphilitic interstitial keratitis with vestibuloauditory symptoms. *Am J Ophthalmol* 1975;80:491-4.
91. Del Carpio J. Espinosa LR, Osterland OR. Cogan's syndrome and HLA BW 17. *N Engl J Med* 1976;295:1262-3.
92. Cheson BD, Garovoy MR. Cogan's syndrome and BW17 revisited. *N Engl J Med* 1977;297:62-3.

Recibido: 22 de noviembre de 1999. Aprobado: 3 de diciembre de 1999.

Lic. Luz M. Morera Barrios. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana. Cuba. Teléf: (537)578268. Fax: (537)338979. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu