



Original breve

## Características clínicas, epidemiológicas y asociación con el sistema HLA en pacientes con *pars planitis*

María Eugenia Mantrana-Bermejo<sup>a,\*</sup>, Trinidad Rueda-Rueda<sup>b</sup>, José Bernabeu-Wittel<sup>c</sup>, Francisca González-Escribano<sup>d</sup>, Francisco García-Hernández<sup>c</sup> y Julio Sánchez-Román<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital de San Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicios de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>c</sup> Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>d</sup> Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 13 de noviembre de 2009

Aceptado el 11 de febrero de 2010

On-line el 26 de mayo de 2010

#### Palabras clave:

Pars planitis  
Uveítis  
HLA  
Epidemiología  
Tratamiento

#### Keywords:

Pars planitis  
Uveitis  
HLA  
Epidemiology  
Treatment

### RESUMEN

**Fundamento y objetivos:** Estudios norteamericanos han encontrado asociación entre *pars planitis* y el antígeno leucocitario humano (HLA) DR15. Esta situación no está aclarada en la población española. Los objetivos del presente estudio fueron la descripción de los datos clínicos y epidemiológicos en pacientes con *pars planitis* de nuestra área y determinar la frecuencia de esclerosis múltiple y HLA tipo I y II.

**Pacientes y método:** De 226 pacientes con uveítis valorados desde enero de 1992 hasta octubre de 2005 en el servicio de oftalmología de nuestro centro, 24 cumplieron criterios diagnósticos de *pars planitis*. Se realizó estudio de HLA I y II a los 24 pacientes y a 194 controles sanos.

**Resultados:** La complicación más frecuente fue el edema macular quístico. La mayoría de pacientes precisó varios tratamientos médicos. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre nuestros pacientes y el HLA.

**Conclusiones:** Los datos epidemiológicos coinciden con estudios previos. Parece no existir asociación entre el HLA tipo I y II con la *pars planitis* en nuestra población. No obstante, el pequeño tamaño de la muestra podría limitar el poder de este estudio.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Clinical and epidemiological features and HLA association in patients with *pars planitis*

### ABSTRACT

**Background and objectives:** Epidemiological studies on North American patients reported an association between HLA DR15 and *pars planitis*. This association has not been studied in the Spanish population. The objectives of the present study were to describe the clinical and epidemiological features of patients with *pars planitis* diagnosed in our hospital as well as the prevalence of multiple sclerosis and HLA class I and II.

**Patients and Methods:** Twenty four patients with *pars planitis* were identified among 226 patients with uveitis diagnosed in the Ophthalmology Department of our center from January 1992 to October 2006. Twenty four patients and 194 healthy controls underwent HLA A, B and DR genotyping.

**Results:** The most frequent complication was cystic macular edema. Most patients needed many medical treatments. No statistical association was found between *pars planitis* and HLA.

**Conclusions:** Epidemiological data were consistent with previously reported studies. There appears to be no association between the occurrence of *pars planitis* and HLA DR 15 or other known HLA genotypes in Spanish patients. However, the small sample size could have limited the power of this study.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

El término uveítis intermedia designa un grupo de procesos inflamatorios crónicos que afectan fundamentalmente a vítreo y *pars plana*. Se usa el término *pars planitis* (PP) para describir un subgrupo de uveítis intermedia de etiología desconocida caracterizado por exudados sobre *pars plana*, celularidad en vítreo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manbeu@gmail.com (M.E. Mantrana-Bermejo).

anterior y neovascularización de base del vítreo<sup>1-5</sup>. Afecta con mayor frecuencia a pacientes jóvenes (menores de 35 años) sin predilección por el sexo. Es bilateral en 71-75% de los casos. Los síntomas más comunes son la visión borrosa y las miodesopsias, aunque puede ser asintomática. Las complicaciones más frecuentes a largo plazo son el edema macular quístico (EMQ) y las cataratas. El curso clínico es variable y está marcado por una inflamación crónica de bajo grado con exacerbaciones. El pronóstico visual depende en gran medida de la agudeza visual (AV) inicial<sup>1-3,6</sup>.

El origen de la PP aún es desconocido, aunque algunos estudios americanos han encontrado una clara asociación entre la misma y el antígeno leucocitario humano (HLA) DR15, sugiriendo un importante papel del sistema inmune en el desarrollo de esta enfermedad<sup>3,7,8</sup>. Otras series europeas no han encontrado la existencia de dicha asociación<sup>9</sup>. Este haplotipo a su vez ha sido observado en un 50-70% de pacientes con esclerosis múltiple (EM). Además, entre un 8-16% de los pacientes diagnosticados de PP desarrollan EM frente a un 0,02-0,08% de la población general. El porcentaje de pacientes con EM que desarrollan PP oscila entre un 3-27%<sup>2,10</sup>.

Los objetivos de nuestro estudio fueron, en primer lugar, la descripción retrospectiva de los datos clínicos y epidemiológicos, así como el pronóstico visual y los tratamientos empleados en los pacientes con PP diagnosticados y tratados en nuestro centro, comparándola con las de las distintas series publicadas; en segundo lugar, establecer la frecuencia de EM y del HLA de clase I y II en estos pacientes, comparándola con la de la población general, en busca de la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre algún antígeno específico y la PP, situación que no está suficientemente aclarada en la población española.

## Pacientes y método

Estudio descriptivo retrospectivo del registro de pacientes de la sección de uveítis y polo anterior del servicio de oftalmología del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), desde enero de 1992 hasta octubre de 2005. Con informe favorable de la comisión de ética e investigación de nuestro centro, se revisaron 226 historias de pacientes diagnosticados de uveítis y se seleccionaron los que cumplieron los criterios diagnósticos de PP de la Sociedad Americana de Uveítis: exudados sobre la *pars plana* o retina periférica en uno o ambos ojos, células en vítreo anterior, neovascularización de base del vítreo y etiología desconocida. Se excluyeron aquellos con evidencia de enfermedad sistémica, descartada mediante estudio analítico [serología luética y frente a borrelia y toxocara, test de tuberculina, balance fosfocálcico, enzima convertidor de angiotensina (ECA), Ac anti-nucleares (ANA), antiDNAN, ANCA, ASCA] y Rx de tórax. Se realizaron otras pruebas de imagen o estudios digestivos, solo si las sospechas clínicas así lo indicaban.

Se analizaron las siguientes variables: edad de presentación, sexo, AV (inicial/final), complicaciones desarrolladas (EMQ, cataratas, hemorragia vítrea, papilitis, vasculitis periférica, desprendimiento de retina, retinosquiasis), tratamientos médicos y quirúrgicos, asociación con moléculas de HLA clase I y II y desarrollo de EM. Se inició tratamiento con AV < 20/40 o con AV mejores si la visión de cuerpos flotantes era incapacitante; también si existía disminución de la AV como consecuencia de EMQ y/o progresión de la neovascularización de la base del vítreo. Los tratamientos utilizados fueron corticoides subtenonianos (triamcinolona 40 mg) u orales (prednisona 1-2 mg/kg/d); inmunodepresores (metotrexato 7,5-15 mg/semana, azatioprina 50 a 100 mg al día o ciclosporina A 5 mg/kg/d), laserterapia,

crioterapia y vitrectomía vía *pars plana* como procedimiento quirúrgico. La técnica empleada para el análisis del HLA clase I fue la de microlinfotoxicidad y la confirmación mediante técnicas de biología molecular (SSP) y para el HLA Clase II (locus DRB\*) la PCR-SSOP; reversa, *reli*<sup>TM</sup> SSO HLA\_DRB typing kit (DynaL Biotech). Para el grupo control se utilizaron muestras de 194 donantes sanos de médula ósea de la misma área y raza.

## Análisis estadístico

Se utilizó *t* de Student o U de Mann-Whitney en función de la normalidad para comparar medias (bien medidas repetidas o grupos independientes), el coeficiente de correlación de Pearson para valorar la relación de AV con respecto a la edad y el coeficiente *Rho* de Spearman para la relación entre la edad y las complicaciones. El cálculo del riesgo relativo (OR) se realizó aplicando la fórmula de Wolf (con la corrección de Haldane) para la asociación de la PP con el HLA. Para el valor de  $p(X^2)$  se aplicó el método de corrección de Bonferroni. Se realizó un análisis de regresión lineal multivariante paso a paso hacia atrás para estudiar la relación entre las distintas variables y la AV final. Todos los datos fueron recogidos y analizados con el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

## Resultados

De 226 pacientes diagnosticados de uveítis, 24 (4,6%), un 50% de ellos mujeres, cumplieron criterios diagnósticos de PP. La edad media (DE) de presentación fue 19,45 (12,82) años. El tiempo medio de seguimiento fue 7 (4) años. La presentación fue bilateral en un 70,8% (41 ojos afectados) y en la mayoría de los pacientes el principal motivo de consulta fue la disminución de AV (83,33%) y las miodesopsias (37,5%). El 91,6% de los pacientes desarrolló complicaciones, siendo el EMQ la más frecuente (16/24), seguida de la aparición de cataratas (8/24). Tan solo un paciente desarrolló EM (tabla 1). El tratamiento se basó en la presencia de actividad inflamatoria, siguiendo una escala ascendente hasta lograr el control de la inflamación. Todos los pacientes precisaron

**Tabla 1**

Características clínicas y tratamientos empleados en pacientes con *pars planitis*

Síntoma de presentación	
Disminución AV	20 (83,33%)
Miodesopsias	9 (37,5%)
Fosfenos	1 (4,2%)
Complicaciones	22 (91,6%)
EMQ	16 (66,7%)
Cataratas	8 (33,3%)
Papilitis	7 (29,2%)
Vasculitis	4 (16,7%)
Hemorragias	2 (8,3%)
DR	1 (4,2%)
Retinosquiasis	1 (4,2%)
Esclerosis múltiple	1 (4,2%)
Tratamientos empleados	
Corticoides	24 (100%)
Subtenonianos	6 (25%)
Orales	19 (79,2%)
Inmunosupresores	17 (70,8%)
Ciclosporina A	17 (70,8%)
Azatioprina	1 (4,2%)
Metotrexato	1 (4,2%)
Láserterapia	2 (8,3%)
Crioterapia	1 (4,2%)
Vitrectomía	2 (8,3%)

AV: agudeza visual; DR: desprendimiento de retina; EDQ: edema macular quístico.

**Tabla 2**  
Frecuencia fenotípica de HLA clase I y II en pacientes con pars planitis (PP) y controles sanos de la misma área geográfica

Alelos HLA A	Pacientes PP (%)	Controles N= 194 (%)	Valor P	OR	IC 95%
1	5 (27,77)	39 (20,1)	0,5	1,53	0,44–4,98
2	9 (50)	87 (44,8)	0,6	1,23	0,43–3,56
3	2 (11,11)	31 (16)	0,58	0,66	0,1–3,22
23	3 (16,66)	14 (7,2)	0,16	2,57	0,52–11,18
24	5 (27,77)	36 (18,6)	0,35	1,69	0,49–5,53
25	1 (5,55)	5 (2,6)	0,41	2,22	0,27–17,46
26	2 (11,11)	21 (10,8)	1	1,03	0,01–5,20
29	1 (5,55)	31 (16)	0,32	0,31	0,01–2,35
30	2 (11,11)	22 (11,3)	1	0,98	0,0–4,91
31	1 (5,55)	6 (3,1)	0,46	1,84	0,23–14,11
33	1 (5,55)	7 (3,6)	0,51	1,57	0,20–11,83
34	1 (5,55)	0 (0)	0,08	33,34	–
38	2 (11,11)	9 (4,6)	0,23	2,57	0,35–14,59
Alelos HLA B	Pacientes PP (%)	Controles N= 194 (%)	Valor P	OR	IC 95%
7	2 (11,11)	26 (13,4)	1	0,80	0,12–4,00
8	3 (16,66)	13 (6,7)	0,14	2,78	0,56–12,24
18	1 (5,55)	29 (15)	0,47	0,33	0,02–2,55
27	2 (11,11)	4 (2,1)	0,08	5,93	0,69–5,95
35	5 (27,7)	34 (17,5)	0,33	1,80	0,52–5,95
37	2 (11,11)	2 (1,3)	0,036*	12	1,11–130,74
38	1 (5,55)	13 (6,7)	1	0,81	0,11–5,98
39	2 (11,11)	5 (2,6)	0,11	4,72	0,58–31,18
44	1 (5,55)	77 (39,7)	0,08	0,08	0,01–0,66
45	2 (11,11)	7 (3,6)	0,17	3,33	0,44–20,03
49	1 (5,55)	17 (8,8)	1	0,61	0,03–4,86
50	2 (11,11)	7 (3,6)	0,17	3,33	0,44–20,03
51	4 (22,2)	38 (19,6)	0,53	1,36	0,35–4,93
53	1 (5,55)	0 (0)	0,08	33,34	–
57	1 (5,55)	10 (5,2)	1	1,08	0,15–7,95
60	1 (5,55)	5 (2,6)	0,41	2,22	0,17–17,46
61	1 (5,55)	7 (3,6)	0,51	1,57	0,2–11,83
62	2 (11,11)	14 (7,2)	0,63	1,60	0,01–8,49
64	1 (5,55)	4 (2,1)	0,36	2,79	0,32–22,84
65	1 (5,55)	29 (15)	0,47	0,33	0,02–2,55
HLADRI*	Pacientes PP (%)	Controles N= 194 (%)	Valor P	OR	CI*
1	5 (27,7)	41 (21,1) 41	0,55	1,44	0,42–4,67
3	5 (27,7)	(21,1)	0,55	1,44	0,42–4,67
4	3 (16,6)	44 (22,7)	0,76	0,68	0,15–2,67
7	2 (11,11)	71 (36,6)	0,055	0,22	0,03–1,03
8	3 (16,6)	9 (4,6)	0,069	4,11	0,78–19,34
9	1 (5,5)	5 (2,6)	0,41	2,22	0,27–17,46
11	5 (27,7)	42 (21,6)	0,55	1,39	0,41–4,52
13	4 (22,22)	57 (29,4)	0,14	0,69	0,18–2,37
14	2 (11,11)	8 (4,1)	0,20	2,91	0,39–16,91
15	2 (11,11)	32 (16,49)	0,74	0,63	0,10–3,09
16	1 (5,55)	4 (2,1)	0,20	2,91	0,39–16,91

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

– No disponible.

El resto de especificidades de HLA no se encontraron en nuestros pacientes.

\* El valor de la p al aplicar la corrección de Bonferroni: no significativa.

corticoides y en la mayoría no fue suficiente un único tratamiento; tan solo 7 recibieron monoterapia con corticoides, el resto precisó combinaciones de varios tratamientos médicos con intervenciones quirúrgicas (tabla 1). La AV inicial en el ojo con peor visión fue < 20/40 en un 69,7%. Al final del seguimiento la AV fue  $\geq$  20/30 en el ojo con peor visión y  $\geq$  20/40 en un 66,6%. En el análisis de la posible asociación entre el sexo, la edad, las complicaciones y la AV inicial con la AV final se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la AV final en el peor ojo ( $r = -0,498$ ,  $p = 0,01$ ) y entre la AV inicial y final ( $p = 0,001$ ).

En el análisis multivariante la única variable que se asoció de forma independiente a la AV final fue el desarrollo de EMQ ( $p = 0,022$ ). Las frecuencias fenotípicas de las moléculas de HLA de tipo I y II se muestran en la tabla 2. No se encontró asociación

estadísticamente significativa entre PP y HLA clase I. La frecuencia fenotípica de HLA DRB1\*15 fue del 11,11%, siendo en la población de referencia del 16,5%, ( $p$  no significativa).

## Discusión

En nuestro estudio, la PP se presentó en la mayor parte de los casos de forma bilateral y en pacientes jóvenes sin que existiera predilección por el sexo. Los síntomas más comunes al inicio fueron la disminución de AV y miodesopsias. Todos estos datos coinciden con los resultados de otros trabajos publicados. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la AV inicial y la final, pudiéndose concluir que el pronóstico visual depende, al menos en parte, de la AV al inicio de la enfermedad.

No se demostró que el sexo o la edad influyeran en la AV inicial presentada por los pacientes (p:NS)<sup>1,2</sup>.

En general, la PP es considerada como una enfermedad relativamente benigna que provoca una disminución discreta en la AV. En nuestra serie partimos, sin embargo, de AV más pobres y de un mayor número de complicaciones debido a que la mayoría de los pacientes en nuestra unidad eran casos complejos que no habían respondido a tratamiento convencional en centros periféricos. El 79,2% de los pacientes incluidos en este estudio requirió tratamiento sistémico; de estos un 70,8% precisó la combinación de corticoides e inmunodepresores, proporción bastante mayor que en otras series (< 20%)<sup>1,2,5</sup> alcanzándose, a pesar de lo cual, AV finales relativamente buenas.

Durante años se investigó la posible relación de PP con moléculas de clase I, no hallándose ninguna relación. Series americanas más recientes comenzaron a investigar la existencia de alguna asociación entre esta enfermedad y el HLA DR2, encontrando un aumento en la frecuencia del subalelo DR15 en pacientes con PP. Por el contrario, otras series europeas no han encontrado la existencia de dicha asociación<sup>6-9</sup>. En nuestro estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el HLA de clase I y PP. Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa de PP con las moléculas de HLA clase II. El tipaje HLA DR15 fue negativo en el único paciente que desarrolló EM durante el período de seguimiento.

En conclusión, nuestros pacientes presentaron AV iniciales más bajas y mayor número de complicaciones que en otros trabajos publicados, ya que los casos de nuestro estudio fueron, en su mayoría, aquellos que no respondieron a la terapia convencional en centros periféricos. La AV final obtenida dependió de la AV inicial y de la aparición de complicaciones (sobre todo el EMQ). Las AV finales fueron, a pesar de todo, relativamente buenas

debido a que nuestros pacientes se beneficiaron del uso de tratamientos agresivos. No parece existir asociación entre la aparición de PP y HLA DR15 ni otros genotipos analizados del HLA II. Sin embargo, hay que considerar que el pequeño tamaño de la muestra y el gran número de genotipos analizados podrían limitar el poder de nuestro estudio. Serían necesarios, por tanto, estudios de carácter multicéntrico en nuestro país para obtener datos de mayor relevancia científica.

## Bibliografía

1. Donaldson MJ, Pulido JS, Herman D, Dile N, Hodge D. Pars Planitis: A 20-Year Study of Incidence, Clinical Features, and Outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:812-7.
2. Prieto JF, Dios E, Gutiérrez JM, Mayo A, Calonge M, Herreras JM. Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2001;9:93-102.
3. Raja SC, Jabs DA, Dunn JP, Fekrat S, Machan CH, Marsh MJ, et al. Pars planitis: clinical features and class II HLA associations. *Ophthalmology*. 1999;106:594-9.
4. Adán A, Baget M, De Llobet JM, Segura A, Marieges MT, Casaroli-Marano R. Uveítis como manifestación inicial de sarcoidosis: estudio de 31 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:748-52.
5. Rodrigo L, Fuentes D, Alvarez N, Riestra S. Uveítis recidivante y enfermedad celíaca asociadas. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:720-1.
6. Cobo-Ibáñez T, Muñoz-Fernández S, Hidalgo-Barrero V, Martín-Mola E. Tratamiento a medio y largo plazo con infliximab y metotrexato en uveítis posteriores y/o crónicas rebeldes al tratamiento convencional. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:34-6.
7. Oruc S, Duffy BF, Mohanakumar T, Kaplan HJ. The association of HLA class II with pars planitis. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:657-9.
8. Tang WM, Pulido JS, Eckels DD, Han DP, Mieler WF, Pierce K. The association of HLA-DR15 and intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:70-5.
9. Greiner KH, Wilson DW, Thomson J, Kilmartin DJ, Urbaniak SJ, Forrester JV. Genetic polymorphism of HLA DR in Scottish population of patients with pars planitis. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13:433-8.
10. Amirzargar AA, Tabasi A, Khosravi F, Kheradvar A, Rezaei N, Naroueynejad M, et al. Optic neuritis, multiple sclerosis and human leukocyte antigen: results of a 4-year follow-up study. *Eur J Neurol*. 2005;12:25-30.