

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

ÚVEA Y ESCLERA

2

Patogenia y clasificación de las uveítis

José Antonio Gegúndez Fernández,
Miguel Ángel Reyes Rodríguez



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

PATOGENIA DE LAS UVEÍTIS

El ojo se considera un órgano inmunoprivilegiado y tolera mal una mínima inflamación. Este privilegio se consigue gracias a barreras físicas como la barrera hematoretiniana o hematoacuosa, la presencia de moléculas que suprimen las respuestas inmunes o a la escasez de células presentadoras de antígenos. Cuando estos mecanismos iniciales locales fracasan el sistema inmune acude a un efecto de regulación periférica sistémica para intentar minimizar esa inflamación, mediante los linfocitos T reguladores. El principal subgrupo de células inmunes que mantienen al sistema inmunológico bajo control son estos linfocitos T reguladores, que producen citoquinas antiinflamatorias como la interleuquina (IL)-10, el factor de crecimiento transformante (TGF)- β , y la IL-35. Es de destacar que una citoquina antiinflamatoria, IL-27, es producida por las células ganglionares y fotorreceptores de la retina, lo que contribuye al estado de privilegio inmunitario y quiescencia que normalmente se encuentra en el ojo (1). Además, se cree que las células del epitelio pigmentario de la retina también desempeñan un papel importante en la inducción de células T reguladoras mediante la producción de ácido retinoico en presencia de TGF- β (2).

Una combinación de factores ambientales, como el microtrauma o infecciones subclínicas, junto con factores genéticos predisponentes pueden alterar este control natural conllevando al desarrollo de las uveítis. Se cree que la mayoría de las formas de uveítis inmunomediadas se deben a un desequilibrio entre los mecanismos reguladores que inhiben el sistema inmunológico y los mecanismos inflamatorios que lo promueven. Cuando se produce una activación inmune aberrante resultado de las influencias anteriores se puede desviar la balanza de la regulación inmune hacia la inflamación descontrolada (2). Dentro de los mecanismos que promueven esta inflamación se incluye a los linfocitos T-helper (Th) 1 y linfocitos Th17, que producen citoquinas como IL-17 e IL-22, y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , que recluta leucocitos de la circulación y da como resultado un daño tisular (2). (fig. 1).

Figura 1: Principales mecanismos controladores o inductores de la uveítis

MECANISMOS REGULADORES (NO UVEÍTIS)	MECANISMOS PROINFLAMATORIOS (UVEÍTIS) FACTORES AMBIENTALES (MICROTRAUMA, INFECCIÓN SUBCLÍNICA) FACTORES GENÉTICOS
LT reguladores: citoquinas antiinfl. (IL 10, TGF- β , IL 35)	LTh 1 y 17 (IL 17, IL 22, TNF- α)
Cls del ojo: microglia, Muller y fotorreceptor (IL27); EP retina (ácido retinoico)	Reclutamiento de cls de la circulación: PMN, macrófagos, linfocitos.

Por lo tanto, hay que destacar en la patogenia de las uveítis el papel de las células CD4 y de las citoquinas. La diferenciación de las células T CD4 naïve, después de la estimulación con el antígeno, hacia linfocitos T reguladoras o hacia diferentes tipos de LTh que difieren en la producción de citoquinas y funciones efectoras, marcan el curso de la respuesta inmune e inflamatoria, siendo algunas de estas citoquinas proinflama-

2. Patogenia y clasificación de las uveítis

José Antonio Gegúndez Fernández, Miguel Ángel Reyes Rodríguez

torias y otras protectoras. Sin embargo, varias citoquinas, como el interferón (IFN)- γ o incluso la IL 17, pueden ser protectoras o inflamatorias según el momento en que se produzcan (3).

Además de las citoquinas implicadas en la patogenia de la uveítis, el papel de la vía del complemento y de las células endoteliales vasculares de la retina en la uveítis son otras 2 áreas emergentes en vías de estudio que pueden convertirse en objetivos importantes de posibles tratamientos (4).

De forma resumida podemos decir que ante la presentación del antígeno en la periferia en presencia de citoquinas y estímulos innatos (ambientales) se induce la activación, diferenciación y expansión clonal de células T. Las células T efectoras (uveogénicas) activadas luego migran y se extravasan en el ojo. Tras la ruptura de la barrera hematorretiniana los leucocitos y linfocitos (Th1 y Th 17) que son reclutados de la circulación, así como las citoquinas inflamatorias, amplifican la inflamación, que ocasiona la uveítis (5). Todo esto queda reflejado de una manera esquemática en la ilustración (fig. 2) de Horai et al (5).

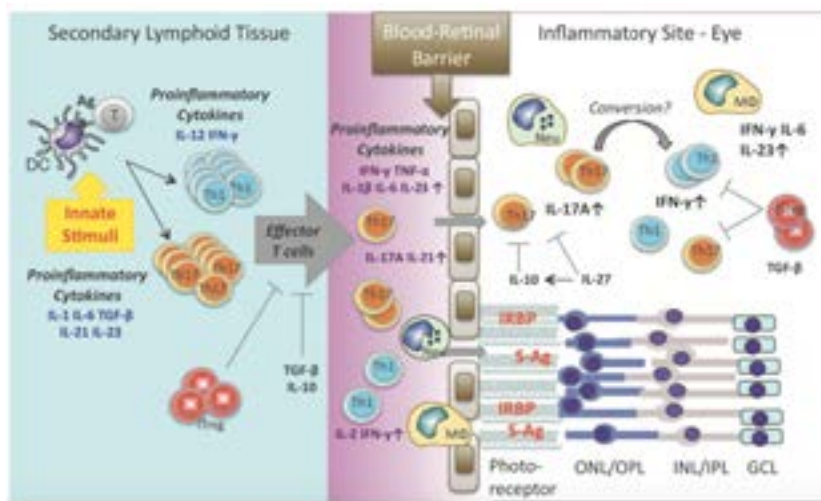


Figura 2: Ilustración (Horai et al) donde puede observarse la implicación de las células y citoquinas involucradas en la patogénesis de las uveítis (2) DOI: 10.1089/jir.2011.0042.

Las diferentes manifestaciones clínicas de la uveítis no infecciosa pueden deberse, en parte, a diferencias en los antígenos que desencadenan la inflamación ocular y que se presentan al sistema inmunológico como resultado del daño tisular local. Alternativamente, se podría desencadenar una respuesta inmune dañina por mimetismo entre un autoantígeno y un antígeno que se encuentra en un microorganismo invasor. Por ejemplo, el síndrome de VKH puede surgir de una sensibilización aberrante de las células T a la tirosinasa, una proteína producida por los melanocitos en el ojo y en otras partes del cuerpo, y que se cree que es una imitación de un antígeno de citomegalovirus (6). Además, un antígeno infeccioso puede ser la causa de la uveítis con más frecuencia de lo que se conoce o que se puede detectar con las herramientas de diagnóstico actualmente disponibles.

Algunas uveítis muestran fuertes asociaciones con haplotipos particulares del antígeno leucocitario humano (por ejemplo: HLA-A29 en la enfermedad de Birdshot), lo que respalda aún más la autoinmunidad como causa de la enfermedad.

Por otro lado, hay que recordar que la respuesta inmunológica la podemos dividir en respuesta inmune (RI) innata y respuesta inmune adquirida o adaptativa. La RI innata es la primera línea de defensa frente a cualquier noxa (respuesta inflamatoria), y proporciona el contexto biológico que induce la elaboración de la RI adaptativa más eficaz al antígeno inductor. Dependiendo del mecanismo que predomine podemos clasificar las uveítis en autoinflamatorias o autoinmunes. En las uveítis autoinflamatorias se produce sobretodo una RI innata por disregulación de la respuesta inflamatoria por factores locales, siendo las principales células involucradas los neutrófilos, monocitos y macrófagos; y las principales citoquinas proinflamatorias son TNF α , IL 1 β y IL 6. En cambio, en las uveítis autoinmunes se produce una RI adquirida por pérdida de tolerancia a autoantígenos en órganos linfoides, las principales células involucradas son los linfocitos T y B, y las principales moléculas son las citoquinas y los autoanticuerpos, generadas por estas células.

Esto tiene una clara implicación en los tratamientos, de tal forma que en aquellas que supiéramos que inicialmente son enfermedades autoinflamatorias lo ideal es actuar bloqueando las señales TNF α , IL 1 o IL6. Pero como sabemos que se reclutará respuesta adaptativa estos fármacos también actuarían, aunque no de forma específica. En caso de enfermedades inicialmente autoinmunes mejor iniciar tratamientos inmunosupresores de células T o B dependiendo de la célula implicada.

El ejemplo típico de enfermedad autoinflamatoria asociada a uveítis lo constituye el síndrome de Blau, enfermedad monogénica asociado a una mutación del gen NOD 2 (7). En las enfermedades autoinflamatorias poligénicas se incluyen algunas enfermedades asociadas a uveítis (con un cierto patrón mixto, pero con predominio autoinflamatorio), por ejemplo, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la sarcoidosis y la uveítis idiopática. Las enfermedades con mayor patrón mixto (autoinflamatoria y autoinmune) incluyen las espondiloartropatías asociadas a espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o artritis reactiva, la enfermedad de Behcet, la enfermedad de Birdshot y la oftalmía simpática. En esta última por ejemplo se inicia una respuesta autoinflamatoria ante un traumatismo para finalmente ponerse en marcha la respuesta autoinmune del ojo simpático. Finalmente tenemos las enfermedades poligénicas autoinmunes que sí son claramente autoinmunes como el lupus, vasculitis por anca, escleritis asociada a AR o el síndrome de VKH (7).

Todo esto es de sumo interés de cara a plantear el mejor abordaje terapéutico en cada caso. El futuro y presente implica bloquear de forma selectiva, mediante terapia biológica, las rutas implicadas en la patogénesis.

CLASIFICACIÓN DE LAS UVEÍTIS

Son múltiples los criterios clasificatorios que se han establecido para agrupar las uveítis, atendiendo a sus diferentes características: localización anatómica, anatomía patológica, curso evolutivo, lateralidad, actividad, factores asociados (sexo, edad, enfermedad sistémica, datos epidemiológicos), etiología o respuesta al tratamiento. Ninguna de ellas es por sí misma lo suficientemente amplia como para abarcar todos los aspectos diferenciales de las múltiples entidades causales de uveítis; sin embargo, la combinación de varias clasificaciones según los distintos criterios mencionados, permite establecer una serie de *patrones clínicos de afectación* que ofrecen mayor utilidad de cara a efectuar un correcto diagnóstico etiológico; así por ejemplo, podemos encontrarnos con uveítis anteriores no granulomatosas agudas recurrentes, uveítis intermedias crónicas o panuveítis crónicas bilaterales, entre otras. Si como sugiere Schlaegel (8,9), individualizamos al máximo esta estrategia, describiendo cada caso por medio de una combinación de todos los criterios que rigen las diferentes clasificaciones, que además no son excluyentes, obtendremos una descripción clínica ciertamente útil para dirigir el diagnóstico: por ejemplo, ante una iridociclitis no granulomatosa, crónica y bilateral, con ojo tranquilo y catarata, en una niña con artritis de rodilla, tendremos alta probabilidad de encontrarnos frente a una artritis reumatoide juvenil pauciarticular, con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos.

Es evidente que se necesita una correcta terminología con definiciones concretas y una adecuada clasificación en el campo de las uveítis si queremos comparar estudios de diferentes grupos, realizar metaanálisis o valorar los resultados a los diferentes tratamientos. Con este fin en el año 2005 un Grupo Internacional de expertos de diferentes centros y países, llegaron a un nuevo consenso en la nomenclatura y clasificación de las uveítis, que es la que manejamos en la actualidad (10). Estas clasificaciones se basan en la localización anatómica de la inflamación, la forma de comienzo, la duración y el curso de la enfermedad (10).

En función de la localización primaria de la inflamación podemos clasificar la uveítis en uveítis anterior, intermedia, uveítis posterior y panuveítis. Los territorios afectados en cada una de ellas y los distintos subtipos se incluyen en la tabla (tabla 1).

Dentro de las primeras hablamos de iritis cuando la turbidez proteica («flare») y células se localizan en cámara anterior, por delante del cristalino; ciclitis, si se localizan en el espacio retrocristaliniano o vítreo anterior; e iridociclitis cuando la turbidez proteica y células se encuentran aproximadamente igual distribuidos entre la cámara anterior y el espacio retrolental. Las uveítis intermedias pueden ser desde el punto de vista anatómico de dos tipos: pars planitis, cuando se observa una exudación en banco de nieve («snow-bank») a nivel de la pars plana del cuerpo ciliar; o uveítis intermedias simples, si no hay «snowbank», objetivándose vitritis generalizada más intensa a nivel anteroinferior. Las uveítis posteriores se clasifican atendiendo a la capa celular afectada y así tendremos coroiditis o retinitis si hay inflamación pura de la coroides o retina, retinocoroiditis si la afectación es mixta, pero de forma primaria y predominante de la retina, y coriorretinitis

Tabla 1. Clasificación anatómica de la uveítis (Grupo SUN). Adaptado del Grupo IUSG.
SUN= Standardization of uveítis nomenclature.
IUSG= International Uveítis Study Group.

TIPO DE UVEÍTIS	LOCALIZACIÓN INFLAMACIÓN	INCLUYE
Uveítis anterior	Cámara anterior	<ul style="list-style-type: none"> • Iritis • Iridociclitis • Ciclitis anterior
Uveítis intermedia	Vítreo	<ul style="list-style-type: none"> • Pars planitis • Ciclitis posterior • Hialitis
Uveítis posterior	Retina o coroides	<ul style="list-style-type: none"> • Coroiditis focal, multifocal o difusa • Corioretinitis • Retinitis • Neuroretinitis
Panuveítis	<ul style="list-style-type: none"> • Cámara anterior • Vítreo • Retina o coroides 	

cuando el compromiso es especialmente de la coroides. Para finalizar, se denomina panuveítis a la inflamación generalizada de toda la úvea. Pero además también se incluye, dentro de las uveítis, a la inflamación de otras estructuras vecinas, y así podemos encontrar queratouveítis, escleritis, vitritis, vasculitis retiniana o papilitis, cuando la inflamación afecta a la córnea, esclera, vítreo, vasos de la retina y disco óptico respectivamente.

Debe predominar en la clasificación la localización primaria y no las complicaciones estructurales asociadas. Por ejemplo, una uveítis anterior con edema macular quístico como complicación debe ser considerada una uveítis anterior. También quedó establecido que la uveítis intermedia implica afectación primaria del vítreo independientemente de que pueda asociarse a edema macular y/o envainamiento de vasos retinianos. En caso de afectación de cámara anterior y vítrea se definirá como uveítis anterior o intermedia en función de la inflamación predominante.

Las diferencias entre uveítis *granulomatosa* y *no granulomatosa* se recogen en la tabla 2 (8). Sin embargo, esta diferenciación, especialmente en lo que a signos de afectación del segmento posterior se refiere, no siempre es fácil de efectuar, existiendo en múltiples ocasiones formas transicionales; algunas de ellas son debidas a que un proceso granulomatoso en fase aguda puede tener muchos de los hallazgos de un proceso no granulomatoso: por ejemplo, el ojo puede estar hiperémico y doloroso cuando aun no se han desarrollado los precipitados queráticos gruesos o los nódulos iridianos; incluso una misma enfermedad, p.e. la sarcoidosis, puede dar lugar a ambas formas, granulomatosa y no granulomatosa. No obstante, los precipitados queráticos gruesos o en «grasa de carnero» junto a los nódulos de iris (Koepe, Busacca y verdaderos granulomas) son el reflejo más característico de las uveítis granulomatosas. En el lado de las coroiditis la diferenciación es más complicada: el hecho de que haya nódulos en el *fundus*, en las formas granulomatosas, o que éste muestre un aspecto edematoso difuso en el caso de las no granulomatosas, no siempre es fácilmente demostrable.

2. Patogenia y clasificación de las uveítis

José Antonio Gegúndez Fernández, Miguel Ángel Reyes Rodríguez

Tabla 2. Diferencias entre uveítis granulomatosas y no granulomatosas*

ZONA	GRANULOMATOSA	NO GRANULOMATOSA
Segmento anterior	PK intermedios/gruesos Nódulos en iris Intensidad media Inicio insidioso	PK finos No nódulos en iris Intensidad severa Inicio agudo
Segmento posterior	Nódulos retinianos Exudados vítreos gruesos	Edema difuso No afectación / fina opacidad

* Modificado de Schlaegel. Diseases of the Uvea. In: Duane TD. Clinical Ophthalmology. 1984; IV: Chap. 32. PK = Precipitados queráticos.

En cuanto a la forma de comienzo, la duración y el curso de la enfermedad se estableció lo detallado en la tabla 3 (10).

Tabla 3. Descriptores de uveítis. Grupo SUN

CATEGORÍA	DESCRIPTOR	COMENTARIO
Comienzo	Súbito Insidioso	
Duración	Limitada Persistente	≤ 3 meses de duración > 3 meses de duración
Curso	Agudo Recurrente Crónico	Inicio súbito y duración limitada Episodios repetidos separados por periodos inactivos sin tratamiento ≥ 3 meses Uveítis persistente > 3 meses o recidiva antes de 3 meses tras suspender tratamiento

También existió consenso en el grupo SUN en la clasificación del grado de inflamación en segmento anterior mediante gradación de la celularidad y del flare de la cámara anterior, a través del uso de la lámpara de hendidura como se detalla (tablas 4 y 5) (10).

Tabla 4. Gradación celular en cámara anterior. SUN

GRADO	CÉLULAS POR CAMPO CON HAZ DE 1X1 MM
0	<1
0,5+ (+/-)	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

Tabla 5. Gradación flare en cámara anterior. SUN

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	ninguno
1+	leve
2+	Moderado (detalles claros de iris y cristalino)
3+	Severo (detalles turbios de iris y cristalino)
4+	Intenso (membrana de fibrina)

Dependiendo que la inflamación afecte a uno o ambos ojos las uveítis se clasifican en *unilaterales o bilaterales* respectivamente.

En cuanto al grado de inflamación en la cavidad vítrea sigue siendo útil la clasificación descrita por Nussemblatt (11) basada en identificación de detalles del fondo de ojo con oftalmoscopio indirecto y siguiendo una serie de fotografías de referencia (tabla 6).

Tabla 6: Grado de turbidez vítrea

GRADO HAZE VÍTREO	SIGNOS
0	No evidencia de turbidez
+/-	Células en vítreo pero buena visualización polo posterior (pp)
+	Ligera turbidez en pp
++	Turbidez pp permite ver nervio y vasos
+++	Vemos nervio, pero bordes muy borrosos, no vasos
4+	No se visualiza nervio. Sólo fulgor

También es de interés establecer una terminología básica que intente definir la evolución clínica de la uveítis basado en algunos parámetros objetivos. En la tabla 7 se resume la definición de inactividad, empeoramiento o mejora de la actividad y el concepto de remisión.

Tabla 7. Terminología referida a la actividad. SUN

TERMINOLOGÍA	DEFINICIÓN
Inactivo	Grado 0 (aplicable a CA)
Empeoramiento	Incremento en 2 pasos del nivel de inflamación (células en CA, haze vítreo) o incremento de grado 3+ a 4+
Mejoría	Descenso en 2 pasos del nivel de inflamación (células en CA, haze vítreo) o descenso de 0,5+ a grado 0
Remisión	Uveítis inactiva al menos 3 meses después de suspender la medicación

Un grupo de expertos a nivel nacional han desarrollado un proyecto en curso para validar un índice de actividad inflamatoria en las uveítis (UVEDAI), que incluyen diferentes dominios relevantes en la actividad de la enfermedad, a fin de poder monitorizar la respuesta a los tratamientos de una manera lo más objetiva posible (12).

2. Patogenia y clasificación de las uveítis

José Antonio Gegúndez Fernández, Miguel Ángel Reyes Rodríguez

En el año 2008 el Grupo Internacional del estudio de las uveítis (IUSG) publica una clasificación clínica de la uveítis basada en criterios etiológicos, que por su importancia y sencillez debemos considerar ante cualquier valoración inicial (tabla 8).

Tabla 8. Clasificación clínica IUSG de las uveítis

Infeciosa	Bacteriana Vírica Fúngica Parasitaria Otras
No infecciosa	Asociada a enfermedades sistémicas No asociada a enfermedades sistémicas
Mascarada	Neoplásicas No neoplásicas

Siguiendo con la etiología, pero de una forma más detallada y basándonos sobretudo en lo reportado en el mundo occidental (13,14,15,16,17), podemos destacar cinco grandes grupos tal como se expone en la tabla 9, marcándose en negrita lo que no debemos olvidar.

Tabla 9. Etiología de las uveítis

Enfermedades infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterianas: sífilis, tuberculosis, enfermedad de Lyme, enfermedad por arañazo de gato, rickettsiosis, leptospirosis, brucelosis, enfermedad de Whipple. • Parásitos: toxoplasmosis, toxocariasis, oncocercosis, cisticercosis. • Víricas: herpes virus, CMV, HTLV-1, virus Nilo del Este, chikungunya. • Fúngicas: candidiasis, histoplasmosis, aspergilosis, criptococosis.
Enfermedades inflamatorias no infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Uveítis asociada a HLA B27. • Asociada a espondiloartropatías seronegativas (espondilitis anquilosante, enfermedades inflamatorias intestinales, artritis psoriásica, artritis reactiva, espondiloartritis indiferenciadas). • Sarcoidosis. • Enfermedad de Behcet. • Síndrome de VKH. • Esclerosis múltiple. • Artritis idiopática juvenil. • Síndrome TINU. • Enfermedad celiaca. • Lupus eritematoso sistémico. • Vasculitis sistémica. • Síndrome de Blau.
Pseudouveítis	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma. • Cuerpo extraño intraocular. • Tumores: linfoma, melanoma, retinoblastoma, metástasis.
Uveítis oftalmológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Coroidoretinopatía de Birdshot. • Coroiditis multifocal. • Pars planitis. • Ciclitis heterocrómica de Fuchs. • Uveítis facogénica.

2. Patogenia y clasificación de las uveítis

José Antonio Gegúndez Fernández, Miguel Ángel Reyes Rodríguez

Uveítis oftalmológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Possner-Schlossman. • Otros síndromes de manchas blancas. • Oftalmia simpática.
Uveítis inducida por fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Rifabutina. • Bifosfonatos. • Anti TNF. • Interferon alfa o beta.

Cuando asociamos la clasificación anatómica y clínica junto con la lateralidad podemos establecer diferentes patrones oftalmológicos que nos pueden y deben orientar hacia la etiología de la uveítis, que repetimos es en definitiva nuestro principal objetivo. La tabla 10 nos puede servir de referencia en general (18, 19, 20, 21):

Tabla 10. Etiología según patrones oftalmológicos

PATRÓN	ETIOLOGÍA
<i>UAA unilateral</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Uveítis asociada a HLA B 27. • Uveítis asociada a espondiloartritis. • Uveítis asociada a infección por virus herpes (VHS, VVZ, CMV).
<i>UAA bilateral</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Uveítis asociada a fármacos. • Uveítis postestreptocócica. • Síndrome de TINU. • Uveítis asociada a HLA B 27. • Enfermedad de Kawasaki.
<i>UA crónica</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis. • TBC. • Sífilis. • Infección por virus herpes. • Espondiloartritis. • Artritis idiopática juvenil. • Enfermedad de Behcet. • Ciclitis heterocrómica de Fuchs.
<i>Uveítis intermedia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis. • Esclerosis múltiple. • Linfoma (en mayores de 40 años). • Sífilis. • Enfermedad de Lyme.
<i>Uveítis posterior</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Corioretinitis focal</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmosis. 2. <i>Coroiditis difusa</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Enfermedad de Behcet • Coroidoretinopatía de Birdshot. • Virus Herpes • Sífilis • Tuberculosis • Síndrome de VKH 3. <i>Vasculitis Retiniana</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Behcet. • Sarcoidosis • Sífilis • Esclerosis múltiple

Panuveítis	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Enfermedad de Behcet. • Bacterianas • Sífilis • Herpes virus • Toxoplasmosis • Síndrome de VKH
-------------------	--

Aunque no constituyen propiamente una clasificación independiente, los *factores asociados y hallazgos epidemiológicos* resultan en numerosas ocasiones de vital importancia para etiquetar correctamente la uveítis. En este sentido, la edad y el sexo son de gran relevancia puesto que determinadas uveítis tienen distinta prevalencia según se trate de hombres o mujeres: p.e. la espondilitis anquilosante y espondiloartropatías seronegativas en general, son más frecuentes en varones, y tanto la artritis crónica juvenil como la uveítis anterior idiopática en mujeres; o según los distintos grupos de edad: p.e. en los niños es más frecuente la toxoplasmosis, toxocariasis, pars planitis o artritis crónica juvenil, en los adultos la espondilitis anquilosante, uveítis anterior y panuveítis idiopáticas o iridociclitis heterocrómica de Fuchs, y en los ancianos las uveítis relacionadas con el cristalino y lentes intraoculares (LIO), herpes zoster o síndromes mascarada.

De otro lado, el hallazgo de determinados síntomas o signos sistémicos en la exploración física, constituye un valioso dato en la investigación de un importante grupo de uveítis asociadas a enfermedades sistémicas (p.e.: espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter o sarcoidosis). La transmisión materno-fetal puede ser relevante ante la sospecha de una toxoplasmosis, rubeola, sífilis o enfermedad citomegálica congénitas, o bien ante un herpes transmitido a través del canal del parto. Dentro de los hallazgos sistémicos, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha dado lugar a un grupo de infecciones oportunistas capaces de originar uveítis: citomegalovirus, herpes, tuberculosis, criptococosis, síndrome de necrosis retiniana aguda, mycobacterium avium intracellulare complex (MAC) o sífilis. El antecedente de trauma o cirugía previa nos puede orientar en los casos de iritis traumática, oftalmía simpática, uveítis relacionada con LIO o sospecha de endoftalmitis crónica por *Propionibacterium acnes*, entre otros ejemplos.

Tanto la raza, el lugar de residencia o los viajes a áreas endémicas para determinados procesos, son datos epidemiológicos útiles en algunos casos como el síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), neurorretinitis subaguda unilateral difusa (DUSN), infestación por coccidios, oncocercosis, cisticercosis, enfermedad de Lyme, lepra, brucelosis, MAC, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada o Behçet. El contacto con animales resultará importante al sospechar toxocara, toxoplasma, brucela, leptospira, DUSN, criptococo o enfermedad de Lyme. La historia relacionada con los hábitos alimenticios será de valor si la uveítis es consecutiva a toxoplasmosis, brucelosis, giardiasis o cisticercosis. La historia sexual es significativa a la hora de investigar sífilis u otras uveítis relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y para concluir, la adicción a drogas por vía parenteral puede ser sugestiva de endoftalmitis candidiásica y secundariamente de uveítis relacionadas con el SIDA.

Finalmente, y por la implicación terapéutica que ello conlleva consideramos necesario establecer una clasificación basada en la etiopatogenia de las uveítis. Existen dos grandes grupos, las uveítis infecciosas y las no infecciosas o inmunomediadas. En el primer caso el tratamiento es específico ante la causa infecciosa que desencadena la inflamación, aunque podamos apoyarnos en algunos antiinflamatorios tras la cobertura antibiótica adecuada. En el segundo caso el tratamiento principal consiste en limitar la respuesta inmunológica. Este límite no siempre es fácil establecer pues sabemos que algunas uveítis autoinmunes pueden tener un origen infeccioso en sus inicios o bien desencadenarse una respuesta de hipersensibilidad a los antígenos de una infección pasada, como ocurre en algunas uveítis por presunta tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. Th 17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007; 13:711-8.
2. Phoebe Lin, Eric B. Suhler, James T. Rosenbaum. The future of uveitis treatment. *Ophthalmology* 2014; 121:365-376.
3. Ke Y, Liu K, Huang GQ, et al. Anti-inflammatory role of IL-17 in experimental autoimmune uveitis. *J Immunol* 2009; 182:3183-90.
4. Bharadwaj AS, Appukuttan B, Wimarath PA, et al. Role of the retinal vascular endothelial cell in ocular disease. *Prog Retin Eye Res* 2013; 32:102-88.
5. Reiko Horai, Rachel R. Caspi. Cytokines in autoimmune uveitis. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. Volume 31, number 10, 2011. DOI: 10.1089/jir.2011.0042.
6. Mochizuki M, Sugita S, Kamo K. Immunological homeostasis of the eye. *Prog Retin Eye Res* 2013; 33:10-27.
7. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8): e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297.
8. Schlaegel TF Jr, Tessler HH. Diseases of the uvea. In: Duane TD, Jaeger EA. *Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Harper & Row Publishers. 1984; IV: Chap. 31-62.
9. Smith RE, Nozik RA. *Uveitis: a clinical approach to diagnosis and management*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1989.
10. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509-516.
11. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985; 92: 467-471.
12. Pato E, Martín-Martínez M, Castelló A. Development of an activity disease score in patients with uveitis (UVEDAI). *Rheumatol Int* (2017) 37:647-656.
13. Luca C, Raffaella A, Sylvia M, Valentina M, Fabiana V, Marco C, et al. Changes in patterns of uveitis at a tertiary referral center in northern Italy: analysis of 990 consecutive cases. *Int Ophthalmol* 2017.
14. Jones NP. The Manchester uveitis clinic: the first 3000 patients—epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm* 2015; 23:118-26.
15. Oruc S, Kaplan AD, Galen M, Kaplan HJ. Uveitis referral pattern in a Midwest University eye center. *Ocul Immunol Inflamm* 2003; 11:287-98.
16. Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveitis—a rare disease often associated with systemic diseases and infections—systematic.
17. De Parisot A, Kodjikian L, Errera M-H, Sedira N, Heron E, Pérard L, et al. Randomized controlled trial evaluating a standardized strategy for uveitis etiologic diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol* 2017; 178:176-85. review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:57.

2. Patogenia y clasificación de las uveítis

José Antonio Gegúndez Fernández, Miguel Ángel Reyes Rodríguez

18. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz H-M, et al. Uveítis subtypes in a german interdisciplinary uveítis center—analysis of 1916 patients. *J Rheumatol* 2009; 36:127–36.
19. Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveítis—a rare disease often associated with systemic diseases and infections—a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:57.
20. De Parisot A, Kodjikian L, ErreraM-H, Sedira N, Heron E, Pérard L, et al. Randomized controlled trial evaluating a standardized strategy for uveítis etiologic diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol* 2017; 178:176–85.
21. Sève P, Kodjikian L, editors. *Oeil et Maladies systémiques*. Paris: Lavoisier; 2014.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

¿Cuál de las siguientes es verdadera en cuanto a la patogenia de las uveítis?

1. Existen mecanismos reguladores y proinflamatorios a través de células y citoquinas.
2. Según la respuesta inmune existen uveítis autoinflamatorias y autoinmunes.
3. Es fundamental distinguir las uveítis infecciosas de las no infecciosas.
4. El HLA en determinadas uveítis respalda el papel de la autoinmunidad.
5. Todas las anteriores son ciertas.

En cuanto a la clasificación de las uveítis, señale la respuesta verdadera:

1. El grupo SUN establece diferentes clasificaciones aplicadas en la actualidad.
2. La localización primaria de la inflamación es fundamental en la clasificación anatómica.
3. Los diferentes patrones existentes nos orientan al diagnóstico etiológico.
4. Las uveítis oftalmológicas puras se diagnostican con la exploración oftalmológica.
5. Todas las anteriores son ciertas.