

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**EL DIAGNOSTICO DE LAS UVEÍTIS:
PERSPECTIVA DEL ESPECIALISTA NO
OFTALMÓLOGO.**

Realizada por:

Antonio Bañares Cañizares

Director:

Dr. Juan Angel Jover Jover

Tutor:

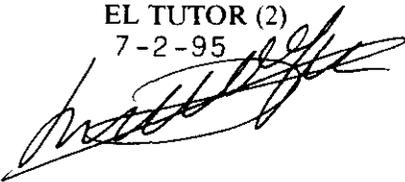
Prof. Baltasar Orejas González

Febrero 1995

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Como director del trabajo titulado "EL DIAGNÓSTICO DE LAS UVEÍTIS: PERSPECTIVA DEL ESPECIALISTA NO OFTALMÓLOGO" del que es autor D. Antonio BAÑARES CAÑIZARES, considero que dicho trabajo cumple en grado máximo todos los requerimientos necesarios para ser defendido como trabajo de Tesis Doctoral.

V.º B.º
EL TUTOR (2)
7-2-95



Fdo.: Prof. Baltasar Orejas González
(fecha y firma)
D.N.I.: 11017528

El Director de la Tesis
7-2-95



Fdo.: Dr. J.A. Jover Jover
(fecha y firma)
D.N.I.: 5340535

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Prof. Dr. Carlos Perezagua Clamagirand, Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la UCM

Informa: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. Antonio Aurelio Bañares Cañizares, titulado: "EL DIAGNOSTICO DE LAS UVEITIS: PERSPECTIVA DEL ESPECIALISTA NO OFTALMOLOGO", dirigido por el Prof. Dr. Juan Angel Jover Jover y codirigida por el Prof. Dr. Baltasar Orejas González, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

31-1-1995

El Director del Departamento



Fdo.: _____
(fecha y firma)
16-2-1995

ÍNDICE

Agradecimientos

Dedicatoria

Índice

Justificación e Hipótesis

Objetivos

Introducción Bibliográfica

- Definición
- Clasificación
- Uveítis asociadas a enfermedades sistémicas
 - Espondiloartropatías.
 - Artritis Crónica Juvenil.
 - Sarcoidosis.
 - Enfermedad de Behçet.
 - Lupus Eritematoso Sistémico.
 - Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
 - Otras.
- Esquema terapéutico general

Aportación personal

- Pacientes y métodos
 - Muestra
 - Procedimiento
 - Clasificación
 - Criterios de diagnóstico
 - Definiciones: grupos de diagnóstico y diagnósticos inicial y final
 - Análisis estadístico
- Resultados
 - I.- Caracterización de la muestra.
 - I.1.- Características demográficas.
 - I.2.- Patrones de presentación.
 - I.3.- Complicaciones asociadas.
 - II.- Exploraciones complementarias: grupos de diagnóstico.
 - III.- Diagnóstico final.
- Discusión
 - I.- Procedimiento diagnóstico en el paciente con uveítis
 - II.- Exploraciones complementarias en el diagnóstico de las uveítis
 - III.- Diagnóstico final: uveítis primarias y secundarias.
- Conclusiones
- Bibliografía
- Abreviaturas

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

Uveítis es un término genérico que se utiliza para definir la inflamación en la capa media del ojo: la úvea. No se trata por tanto de una enfermedad concreta si no, más bien, de una manifestación de muy diversas patologías. Aproximadamente en un 40% de los pacientes con uveítis puede ser identificada una enfermedad subyacente que, a menudo, es de origen autoinmune (1). A la inversa, muchas enfermedades sistémicas de origen reumatológico o infeccioso pueden presentar uveítis en su cortejo sintomático.

Por todo ello es práctica habitual en la clínica que especialistas del área de la Medicina Interna, como los reumatólogos, sean consultados en la valoración diagnóstica del paciente con uveítis. Tradicionalmente, el estudio de estos pacientes se ha realizado a través de extensos protocolos que incluyen un gran número de exploraciones complementarias de laboratorio y de imagen. Este procedimiento además de muy costoso, se revela en muchas ocasiones ineficaz y puede ser causa de perjudiciales retrasos en la instauración de terapéuticas adecuadas.

Por otra parte, cada entidad patológica suele afectar al tracto uveal de una forma bastante específica tanto en cuanto a la porción anatómica implicada como a sus características morfológicas o al curso evolutivo. Consecuentemente las uveítis pueden ser caracterizadas en distintos patrones de afectación y estos patrones relacionarse con diferentes etiologías. Más aún, una caracterización morfológica lo más perfecta posible, permitiría limitar al máximo las entidades incluidas en el diagnóstico diferencial etiológico, con lo que se podría minimizar el número de exploraciones complementarias necesarias para alcanzar un diagnóstico causal del proceso (2).

Nos planteamos como hipótesis del presente estudio que la definición de unos patrones de presentación de las uveítis suficientemente específicos, permite acceder al diagnóstico con el concurso de un mínimo de exploraciones complementarias en cada caso.

Con estas premisas hemos estudiado prospectivamente una extensa serie de casos de uveítis en el Hospital Universitario San Carlos. En concordancia con nuestros resultados y con la más reciente literatura científica sobre el tema discutiremos extensamente nuestra experiencia y propondremos un procedimiento diagnóstico basado en la aproximación individualizada (*tailored approach*) (3) propuesto por los más importantes grupos internacionales de estudio de las uveítis.

OBJETIVOS.

Con el objetivo global de exponer una forma concreta de aproximación diagnóstica al paciente con uveítis nos planteamos los siguientes objetivos específicos.

1.- Definir los patrones de presentación y las peculiaridades morfológicas en nuestro medio en una amplia serie de pacientes con uveítis.

2.- Establecer la concordancia entre cada uno de estos patrones y las peculiaridades morfológicas con los diagnósticos finales etiológicos hallados.

3.- Establecer la proporción de casos de uveítis que se diagnostican exclusivamente por la clínica o con un número limitado de exploraciones complementarias.

4.- Evaluar el número final de casos clasificados finalmente como idiopáticos con nuestro procedimiento comparándolo con otras series publicadas.

Finalmente, nos proponemos exponer en la discusión nuestro procedimiento completo con indicación de las exploraciones complementarias que consideramos necesarias para cada forma de presentación.

INTRODUCCIÓN BIBLIOGRÁFICA.

En el presente apartado se presentará una revisión bibliográfica general en la que se abordarán aspectos básicos de las uveítis tanto a nivel conceptual como de clasificación. Se revisarán de forma más específica las uveítis que se presentan como parte del espectro de algunas entidades sistémicas, en especial las de origen reumatológico. Introduciremos también los aspectos más relevantes de la terapéutica de cada tipo, y un esquema terapéutico general que como veremos, ilustra sobremanera respecto a la importancia de que especialistas del área de la Medicina Interna colaboren en el manejo del paciente con uveítis en estrecha colaboración con el oftalmólogo no solamente en la aproximación al diagnóstico si no también al tratamiento.

• DEFINICIÓN

Uveítis significa inflamación del tracto uveal, que es la capa media del ojo (Figura 1). Puede ser anterior, cuando afecta al iris o a la porción anterior del cuerpo ciliar (recibiendo también el nombre de iritis o iridociclitis). Cuando afecta al vítreo y la pars plana del cuerpo ciliar hablamos de uveítis intermedia, que se conoce como pars planitis cuando presenta un cuadro típico caracterizado por la presencia de grandes acúmulos inflamatorios en la pars plana ("bancos de nieve" - "*snow banks*"-) o gruesas condensaciones en vítreo ("bolas de nieve"). La uveítis posterior es la que afecta a la coroides y en ocasiones por extensión a la retina (coroiditis, coriorretinitis, vasculitis retiniana). Cuando afecta a la totalidad de la úvea hablamos de panuveítis. La parte anterior y la posterior del ojo tienen diferente origen embriológico, por lo que las enfermedades que afectan a una u otra son distintas. La localización anterior es la forma más frecuente y también, junto con la panuveítis, la que con mayor frecuencia se asocia a enfermedades sistémicas.

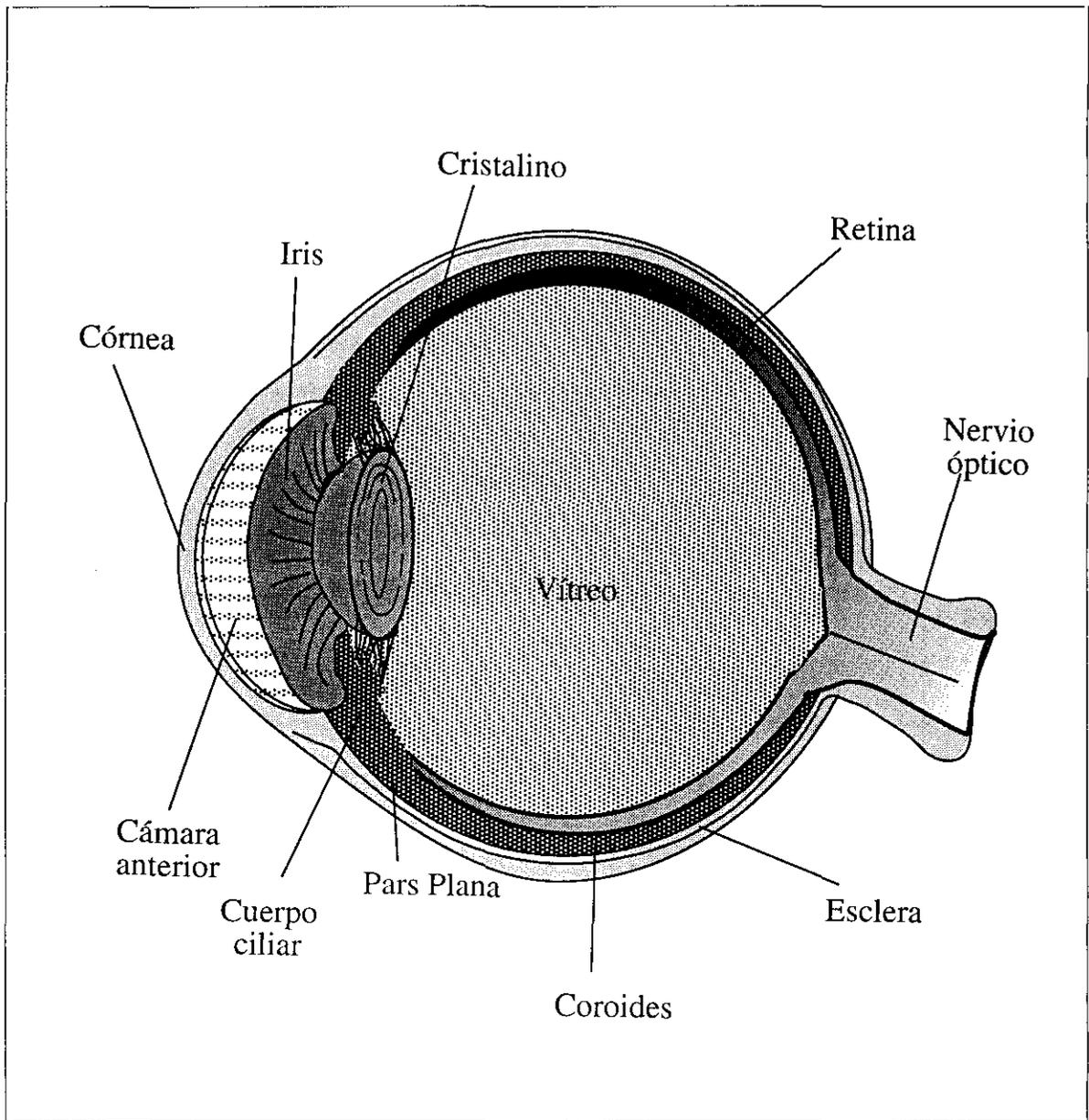


Figura 1.

La uveítis anterior (UA) puede diferenciarse clínicamente de la posterior por la aparición de dolor, enrojecimiento ocular y fotofobia (especialmente si el comienzo del cuadro ha sido agudo). Pocas veces existe disminución de la agudeza visual y si aparece suele ser leve por pérdida de transparencia de medios secundaria a la presencia de detritus inflamatorios y/o edema macular quístico (EMQ), una afectación de la mácula que frecuentemente acompaña a la UA sin afectación del polo posterior propiamente dicha. A la exploración con lámpara de hendidura se caracteriza por la presencia de células (signo de Tyndall) y aumento de proteínas ("*flare*") en la cámara anterior del ojo. También es frecuente observar precipitados retroqueráticos (PRQ) cuando se acumulan por detrás de la córnea productos inflamatorios de distinto tamaño y morfología; en oftalmología algunas UA se definen como "granulomatosas" pero este término hace referencia al gran tamaño que los PRQ alcanzan en ocasiones (PRQ "en grasa de carnero") o a la presencia de grandes masas inflamatorias en el iris con formación de lesiones de aspecto nodular (nódulos de Koeppe y Bussaca) más que a la evidencia histológica de verdaderos granulomas.

En la uveítis posterior (UP) existe disminución de la agudeza visual, visión de "moscas volantes" (que reflejan la presencia de agregados de células inflamatorias en el humor vítreo) y, ocasionalmente fotofobia . No suele existir dolor ni enrojecimiento ocular.

En la tabla 1 se resumen las principales diferencias clínicas entre la afectación del polo anterior y la del polo posterior.

Tabla 1. Diferencias clínicas entre uveítis anteriores y posteriores.

	UVEÍTIS ANTERIOR	UVEÍTIS POSTERIOR
Dolor	Sí	No
Enrojecimiento	Sí	No
Fotofobia	Sí	+/-
Agudeza visual	+/-	Disminuida
Moscas volantes	No	Sí

• CLASIFICACIÓN

Un gran número de enfermedades pueden cursar con uveítis como parte de su espectro clínico, pudiendo ser ésta más o menos prominente y pudiendo presentarse en cualquier momento de la evolución, incluyendo el hecho de ser la inflamación uveal el primer signo de aparición de una enfermedad sistémica. Es importante tener en cuenta, no obstante que, según las series hasta en un 60% de los casos de uveítis no se encuentra una enfermedad subyacente que la justifique: se trata del amplio grupo que incluye las finalmente clasificadas como idiopáticas.

En las tablas sucesivas hemos clasificado en cuatro grupos los cuadros que pueden ser causa de uveítis secundarias de acuerdo con Rosenbaum (4). Como se verá, pese a poder clasificar muchas de estas uveítis como secundarias por asociarse con entidades específicas, su origen es en bastantes casos, tan idiopático como en los procesos clasificados como tales.

En la Tabla 2 se incluyen los cuadros infecciosos asociados a uveítis. De ellos, el más frecuente en nuestro medio es, con mucho, la coriorretinitis por toxoplasma. Entre las UA, la de mayor frecuencia es la producida por Herpes Simplex.

Tabla 2. Enfermedades infecciosas asociadas a uveítis.

<i>Virales</i>
Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Herpes simplex
Herpes zoster
Citomegalovirus
<i>Bacterias , mycobacterias y espiroquetas</i>
Tuberculosis
Lepra
Sífilis
Enfermedad de Lyme
Enfermedad de Whipple
<i>Parásitos</i>
Toxoplasma
Toxocara
<i>Hongos</i>
Candidiasis
Histoplasmosis

En la Tabla 3 se incluyen los procesos de etiología autoinmune asociados con la presencia de uveítis. En los sucesivos apartados de esta introducción comentaremos extensamente sus características de mayor importancia.

Tabla 3. Enfermedades de etiología autoinmune asociadas a uveítis.

Espondiloartropatías
Espondilitis anquilosante
Síndrome de Reiter
Artritis psoriásica
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Vasculitis
Enfermedad de Behçet
Enfermedad de Kawasaki
Otras vasculitis necrotizantes
Artritis crónica juvenil
Policondritis recidivante
Sarcoidosis
Síndrome de Nefritis intersticial y uveítis
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

El tercero de los grupos en que se clasifican las uveítis secundarias está representado por procesos primariamente oculares (Tabla 4). Se trata de cuadros lo suficientemente característicos como para que la sola exploración e historia oftalmológicas permitan acceder al diagnóstico. Entre ellos se incluyen entidades que, como la pars planitis, también presentan una base patogénica autoinmune que la hace subsidiaria de tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor.

Tabla 4. Síndromes primariamente oculares.

Uveítis anteriores oftalmológicas
Ciclitis heterocrómica de Fuchs
Crisis glaucomatociclíticas
Uveítis facogénicas o facoanafilácticas
Pars planitis
Retinocoroidopatías oftalmológicas
Coroidopatía en perdigonada
Epiteliopatía pigmentaria placoide aguda multifocal
Síndrome ocular de presunta histoplasmosis
Coroidopatía serpinginosa
Coroiditis multifocal con panuveítis
Coroidopatía interna punctata
Necrosis retiniana aguda
Oftalmía simpática

El último de los grupos en los que clasificamos las uveítis no idiopáticas está representado por los así llamados, síndromes de enmascaramiento. Se trata de procesos que, presentándose en la clínica como una inflamación del tracto uveal, en forma en general de panuveítis, representan la forma de aparición de otros procesos intraoculares que están simulando uveítis. Los de mayor importancia son los procesos neoplásicos: el retinoblastoma y determinadas leucosis en niños y el melanoma, linfoma de células grandes o metástasis de carcinomas en adultos que pueden presentarse en forma de inflamación intraocular. Otros procesos que pueden simular uveítis pueden ser la retinitis pigmentosa, algunas malformaciones vasculares de la retina como la enfermedad de Coats e incluso la retinopatía diabética.

• UVEÍTIS ASOCIADAS A ENFERMEDADES DE ETIOLOGÍA AUTOINMUNE.

En la tabla 5 se recogen las características principales de las uveítis asociadas a algunas de las enfermedades sistémicas que vamos a estudiar.

Tabla 5. Características clínicas de las uveítis asociadas a distintas enfermedades reumatológicas.

	Localización	Comienzo/ duración	Lateralidad	Inflamación granulomatosa*	Comentarios
Espondilitis anquilosante, Síndrome de Reiter, Colitis ulcerosa, ¿Psoriasis?	Anterior	Agudo/ autolimitada	Unilateral¶	No	HLA B27 +, la EA y el SR son las enfermedades articulares que más se asocian a uveítis
Artritis crónica juvenil pauciarticular	Anterior	Insidiosa/ crónica	Bilateral	No	Niñas menores de 16 años, ANA +; característica la queratopatía en banda
Sarcoidosis	Anterior y/o posterior	Variable	Bilateral	Frecuente	Tiene formas de presentación muy variables
Enfermedad de Crohn	Anterior y/o posterior	Variable	Unilateral o bilateral	Ocasional	
Enfermedad de Behçet	Anterior y posterior	Agudo/ ataques recidivantes	Bilateral	No	Asociada a HLA Bw51

*El término granulomatosa hace referencia al tamaño de los PRQ, que son en este caso gruesos y con aspecto de "grasa de carnero". ¶ Aunque en cada brote tiene una presentación unilateral puede recurrir en el ojo contralateral.

• Espondiloartropatías.

Entre un 20 y un 40% de los pacientes con espondilitis anquilosante (EA) o síndrome de Reiter (SR) presentan episodios de uveítis en el curso de su enfermedad (5). Clínicamente son indistinguibles unas de otras sólo en base al cuadro ocular. Comparten las mismas características clínicas y la asociación con el antígeno HLA B27 con un subgrupo de UA idiopáticas lo que sugiere un

nexo patogénico común (6). Sin embargo el papel que puede jugar el HLA B27 en el desarrollo de uveítis, al igual que ocurre con la inflamación articular, está por determinar. Recientes estudios en modelos animales a los que se transfectaba la molécula HLA B27 o se reproduce el cuadro mediante transplantes alogénicos de otros animales transgénicos sugieren que la propia molécula es determinante para el desarrollo tanto de artritis como de uveítis (7, 8). En nuestro grupo hemos investigado la presencia de inflamación intestinal subclínica en pacientes con UA acompañada o no de manifestaciones inflamatorias vertebrales y su relación con el antígeno HLA B27 (9). De acuerdo a nuestros resultados existe una incidencia estadísticamente significativa de inflamación intestinal crónica en estos pacientes. Esta afectación es subclínica, no se relaciona con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, se presenta con una mayor frecuencia en pacientes HLA B27 negativos y es también más prevalente en el grupo de pacientes que presentan más de dos brotes de uveítis al año. Estos hallazgos puede ser una de las claves que sirvan para unir la presencia de artritis, uveítis y enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes genéticamente predispuestos (10, 11).

La uveítis asociada a espondiloartropatías y la que se presenta aisladamente en asociación al HLA B27 es una uveítis anterior, de comienzo muy agudo, con tendencia a la recidiva y unilateral en cada brote (12). La inflamación puede mantenerse durante días o semanas en ausencia de tratamiento para después remitir hasta que aparece un nuevo brote. El paciente es más frecuentemente un varón entre la tercera y la quinta década de vida y puede notar malestar o incluso dolor franco días antes de que la presencia de células en la cámara anterior del ojo se haga evidente. Ocasionalmente, cuando existe una gran inflamación pueden observarse células también en la

parte anterior del vítreo, sin que ello quiera decir que haya también participación del segmento posterior. Por lo general tienen una respuesta drástica al tratamiento con corticosteroides tópicos y ciclopléjicos por lo que sólo en casos aislados es necesaria la administración durante cortos periodos de tiempo de medicación antiinflamatoria sistémica (antiinflamatorios no esteroideos o dosis bajas de corticosteroides). Sus complicaciones más frecuentes son la formación de sinequias posteriores, el EMQ y la aparición de hipopion. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en otras formas de uveítis, tanto las cataratas como el glaucoma son raros en estos pacientes. La clínica es siempre tan característica que la presencia de inflamación bilateral o posterior debe obligar a descartar otras causas de uveítis aún en pacientes con un diagnóstico previo de EA o SR. Existe controversia en cuanto a la utilidad determinar el antígeno HLA B27 en los pacientes con uveítis con fines exclusivamente diagnósticos. En la actualidad se recomienda reservar esta práctica para los casos característicos de UA aguda recidivante en ausencia de signos clínicos y/o radiológicos de espondiloartropatía ya que la positividad hace menos probable el diagnóstico de otros tipos de uveítis y puede tener algunas implicaciones de cara al tratamiento y al pronóstico.

Dentro del grupo de las espondiloartropatías, tanto la artropatía psoriásica como la asociada a enfermedad inflamatoria intestinal pueden acompañarse de uveítis. Las segundas serán comentadas más adelante en un apartado especial. La artritis psoriásica se asocia a uveítis con menos frecuencia que la EA o SR, el cuadro ocular es similar aunque está mucho peor caracterizado, y puede asociarse a otras manifestaciones oculares como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca o queratitis.

• **Artritis crónica juvenil.**

La uveítis asociada a la artritis crónica juvenil (ACJ) afecta también al segmento anterior. Un 25% de los niños con enfermedad pauciarticular desarrollan uveítis frente a un 5% de los que tienen enfermedad poliarticular. Debe considerarse el diagnóstico en presencia de pacientes por debajo de los 16 años, generalmente niñas, con uveítis anterior de comienzo insidioso, crónica, no granulomatosa, bilateral, y positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) (13). La enfermedad articular habitualmente precede a la uveítis (sólo en un 6% de los casos ocurre lo contrario), pero es también frecuente que la sintomatología ocular persista más allá de lo que lo hace la articular. No existe relación por tanto entre la actividad inflamatoria ocular y articular. Muchas veces la uveítis pasa desapercibida para el niño ya que cursa sin dolor. Por ello es absolutamente necesario que ante un diagnóstico de ACJ se sigan exploraciones periódicas con la lámpara de hendidura, recomendándose que sean cada 3-6 meses para el grupo de pacientes de alto riesgo con enfermedad pauciarticular (14, 15). Debido a sus características de cronicidad el pronóstico ocular no es bueno. Como consecuencia de la inflamación persistente se desarrollan complicaciones como la queratopatía en banda (una opacificación de la córnea con un aspecto característico), glaucoma, cataratas, sinequias posteriores e hipotonía ocular. Hay que observar que un subgrupo de las llamadas ACJ son en realidad formas precoces de espondiloartropatías y que las uveítis desarrolladas por estos niños son similares en la clínica y el pronóstico a las descritas anteriormente asociadas a estos procesos.

El tratamiento de la uveítis asociada a ACJ incluye el uso de corticosteroides tópicos o perioculares (aunque esta modalidad de tratamiento

es a menudo difícil en los niños) y cicloplégicos; los inmunosupresores están indicados en casos graves. Debe evitarse en lo posible la utilización prolongada de corticosteroides sistémicos por los efectos secundarios sobre el crecimiento que aparecen en los niños. Como alternativa más eficaz se utiliza la ciclosporina A, con buena tolerancia, buenos resultados y pocos efectos secundarios a corto plazo (16). Otras alternativas son la azatioprina (17) y, en menor medida por la frecuencia de yatrogenia, el clorambucil (18). Aunque el metotrexato ha demostrado su eficacia en la ACJ (19, 20) se dispone de poca información sobre su utilidad específica en el control de la uveítis.

- **Sarcoidosis.**

Aproximadamente un 30% de los pacientes con sarcoidosis desarrollan uveítis y hasta en un 20% puede ser la primera manifestación (21). El cuadro ocular puede aparecer en pacientes con pocos o ningún otro síntoma de la enfermedad. A menudo también ocurre que los síntomas oculares persisten en el tiempo tras la desaparición del resto de síntomas sistémicos. La sarcoidosis puede afectar tanto al segmento anterior como al posterior independientemente, pero con mayor frecuencia se afectan ambos segmentos y ambos ojos a la vez. Es muy variable tanto en la forma de presentación como en su curso clínico, por lo que junto con la sífilis debe tenerse siempre en cuenta en cualquier diagnóstico diferencial de uveítis (22). La mayoría de la veces los pacientes se presentan con una UA granulomatosa de curso crónico, con o sin inflamación coriorretiniana acompañante; sin embargo, existe una forma aguda con una duración limitada que sería incluso más frecuente pero podría pasar desapercibida para el médico. El fondo de ojo se caracteriza por la existencia de periflebitis periférica y mucho más raramente por la presencia de verdaderos granulomas retinianos, vítreos o en el propio nervio óptico (23). Las complicaciones oculares más frecuentes son

el desarrollo de cataratas, glaucoma y cicatrices coriorretinianas. Además de uveítis la sarcoidosis puede producir en el ojo conjuntivitis, escleritis y alteraciones de las glándulas lacrimales. A este respecto, la biopsia de conjuntiva puede ser útil para el diagnóstico de estos pacientes (24). El diagnóstico diferencial debe establecerse sobre todo con cuadros de pars planitis (una forma de uveítis idiopática que afecta al segmento intermedio de la úvea, con grandes depósitos de células en la parte inferior, y que también puede producir periflebitis en el segmento posterior) y con la uveítis tuberculosa. El tratamiento incluye la utilización de corticosteroides tópicos, perioculares o sistémicos en casos graves. Otros inmunosupresores como la ciclosporina A también parecen ser útiles como alternativa a los corticosteroides sistémicos.

- **Enfermedad de Behçet.**

La inflamación ocular en la enfermedad de Behçet aparece en un 45-92% de los casos, según las series y es una de las complicaciones más temibles del proceso. Es prácticamente siempre bilateral y afecta tanto al segmento anterior como al posterior simultáneamente. Es recidivante, los sucesivos ataques aparecen con un comienzo muy agudo, en ocasiones en asociación a la aparición de úlceras orales y/o genitales. El hallazgo más característico es una vasculitis retiniana (VR) (27) que afecta fundamentalmente a las venas y produce dilatación y/o oclusión de las mismas en el examen del fondo del ojo. Junto a ello es muy frecuente encontrar exudación vascular difusa y en ocasiones focos de retinitis con hemorragia. La existencia de edema de papila debe plantear el diagnóstico diferencial entre afectación vascular de la papila o hipertensión intracraneal benigna. La presencia de grandes infiltrados en vítreo es constante, a veces con hemorragias y desprendimiento vítreo posterior. El hipopion es relativamente frecuente, si bien suele ser transitorio y desaparece

aunque otras manifestaciones oculares continúen. El diagnóstico es eminentemente clínico, puesto que no hay datos de laboratorio ni radiológicos que confirmen la enfermedad. En nuestro país y en casi toda la cuenca mediterránea se relaciona con una alta asociación al antígeno HLA Bw51 (25, 26) pero la presencia del antígeno de histocompatibilidad no debe considerarse como prueba diagnóstica salvo si refuerza un cuadro clínico característico. Sin tratamiento el pronóstico de la afectación ocular es muy grave (50% de ceguera a los 4 - 8 años), con progresiva pérdida de visión con cada recurrencia (28). Por ello el inicio precoz de un tratamiento adecuado es un punto fundamental en el manejo de estos pacientes.

Los corticosteroides tópicos son útiles para el tratamiento de las manifestaciones de polo anterior pero el pronóstico queda marcado por la afectación del polo posterior, donde la medicación tópica es completamente ineficaz. La ciclosporina A ha mejorado notablemente el pronóstico ocular de estos pacientes con una mejor tolerancia que otros fármacos (29). Una pauta de tratamiento eficaz consiste en comenzar con corticosteroides por vía oral a dosis altas desde el primer brote, y en función de la gravedad y respuesta añadir ciclosporina A (5 mg/kg de peso/día) disminuyendo después de forma gradual los corticosteroides hasta su retirada, si es posible. Se comienza luego una pauta lenta de descenso de la ciclosporina hasta alcanzar dosis de mantenimiento por debajo de 2,5 mg/kg/día. Como alternativa a la ciclosporina, el clorambucil (30) y la azatioprina (31) son las medicaciones más eficaces, y algunos autores propugnan alternar en el tiempo varios inmunosupresores sin que existan estudios claros al respecto.

• **Lupus eritematoso sistémico (LES).**

El LES rara vez produce uveítis (32) y de hecho existe controversia sobre la necesidad de determinar los ANA en pacientes con uveítis, ya que en la mayoría de los casos sólo introducen un factor de confusión (33) a menos que coexistan otros síntomas que hagan sospechar la existencia de la enfermedad. La afectación del polo posterior suele tratarse de una VR (34), que no necesariamente implica la existencia de vasculitis en otros vasos del organismo; se caracteriza por el envainamiento de las arteriolas y vénulas de la retina al observar el fondo de ojo y un aumento de la permeabilidad vascular en la angi fluoresceingrafía (AFG) (35). Otra forma de presentación es la coroiditis lúpica que aunque aparece sobre todo en pacientes con LES activo y parece asociarse a la existencia de afectación del sistema nervioso central (SNC) puede presentarse aisladamente en asociación a positividad para los ANA (36). Un aspecto muy interesante que debe entrar en el diagnóstico diferencial de las VR es la llamada enfermedad vasosclusiva de la retina que puede presentarse en el contexto de LES con presencia de anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina (37). Puede también presentarse como una entidad aislada en asociación con elementos procoagulantes (síndrome antifosfolípido primario) o sin que éstos puedan ser detectados.

• **Enfermedad inflamatoria intestinal.**

Entre un 2 y un 5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) pueden presentar uveítis. La probabilidad de desarrollar uveítis aumenta en los pacientes que desarrollan artritis y enfermedad cutánea. La uveítis de la colitis ulcerosa no se diferencia en nada (anterior, aguda, unilateral, buen pronóstico visual) de la que aparece en las espondiloartropatías. La uveítis que acompaña a la enfermedad de Crohn es más variable con respecto a la localización, puesto que presenta frecuentemente afectación del polo posterior y puede ser bilateral, o el curso evolutivo, ya que puede ser subaguda o crónica (38).

Por otra parte en nuestro estudio ya mencionado (9) hemos demostrado una clara relación entre la UA y la inflamación intestinal. Dos mecanismos podrían ser responsables de la concurrencia de inflamación intestinal en pacientes con UA y/o espondiloartropatía: tanto la UA, como la espondiloartropatía y la afectación de intestino serían la expresión de un único proceso de base o bien, serían las propias lesiones intestinales las que desencadenarían inflamación ocular o articular a distancia de forma que una mucosa inflamada provocaría una transgresión de la tolerancia oral y un incremento en la permeabilidad intestinal que daría lugar a la absorción de antígenos exógenos a la circulación sistémica iniciando la inflamación articular o uveal en pacientes genéticamente predispuestos.

• **Otras.**

En el diagnóstico diferencial de un paciente con uveítis y enfermedad sistémica hay que considerar otras enfermedades que sin embargo son mucho menos frecuentes que las anteriores. El **síndrome de Sjögren primario** es una causa rara de uveítis que ha sido descrita recientemente (39). La uveítis es bilateral, crónica, de predominio anterior y sin evidencia de afectación coriorretiniana. La existencia de uveítis en el curso de esta enfermedad debe también plantear el diagnóstico diferencial con el linfoma intraocular, que aunque es poco frecuente debe sospecharse siempre que la evolución de la inflamación no sea satisfactoria con un tratamiento corticosteroideo adecuado. En estos casos está indicada la realización de una resonancia magnética (RM) cerebral y/o vitrectomía para analizar el infiltrado vítreo. La **policondritis recidivante** puede también producir VR o manifestarse como iritis bilateral (40). Algunas **vasculitis necrotizantes** (panarteritis nodosa, enfermedad de Wegener o enfermedad de Kawasaki) o **leucocitoclásticas** (como la crioglobulinemia mixta) también pueden producir VR pero es excepcional que se presenten como enfermedad ocular aislada. Lo mismo puede afirmarse para la **enfermedad de Lyme**, que puede ocasionar un cuadro de uveítis intermedia (UI) y coroiditis y/o papilitis (41), pero en entornos que como el nuestro presentan una baja incidencia se debe ser muy cauto a la hora de formular este diagnóstico en ausencia de un cuadro clínico completo y típico (42).

• ESQUEMA TERAPÉUTICO GENERAL

Se han ido exponiendo para cada enfermedad específica los tratamientos más aceptados en el manejo actual de las uveítis. Sin embargo, como hemos comentado, hasta un 50% de las uveítis, según las series, son finalmente clasificadas como primarias; en estos procesos es también frecuente que el consultor no oftalmólogo sea requerido como apoyo en la terapéutica cuando ésta incluye tratamientos sistémicos (43, 44).

Siguiendo con nuestro esquema de aproximación específica a los procesos de origen autoinmune, en las siguientes líneas indicaremos un esquema general básico aplicable para las uveítis consideradas de esta etiología, teniendo en cuenta siempre las peculiaridades citadas para cada proceso.

El primer paso debe basarse en establecer un diagnóstico etiológico lo más preciso posible que descarte especialmente los procesos infecciosos que hemos incluido en la tabla 2.

Los fármacos habitualmente empleados se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6. Fármacos utilizados en el tratamiento de las uveítis.

Corticosteroides tópicos +/- Ciclopléjicos
Inyecciones perioculares de corticosteroides
Corticosteroides sistémicos
Inmunosupresores

Su utilización es secuencial, excepto para la asociación de corticosteroides y ciclopléjicos tópicos que se utilizan en asociación, siempre en función del tipo de afectación y de la respuesta al escalón previo.

Así, en la UA debe considerarse excepcional la utilización de medicación sistémica. Con una posología apropiada, cualquier cuadro puede controlarse con medicación tópica, que incluirá siempre el uso de corticosteroides - en pauta horaria incluso -, y de ciclopléjicos para prevenir la formación de sinequias. Sólo en casos muy explosivos, con tendencia a la cronificación o en procesos de gran tendencia a la recidiva que hacen los brotes subintrales (45), se pueden utilizar corticosteroides orales a dosis medias.

En la UI y en la UP la medicación tópica tiene escaso efecto por lo que el primer escalón lo deben constituir los corticosteroides perioculares en la UI y los sistémicos en la UP; en esta presentación pueden requerirse dosis tan altas como el equivalente a mg/kg. de peso /día de prednisona. En la figura 2 se expone un esquema del tratamiento farmacológico de las uveítis.

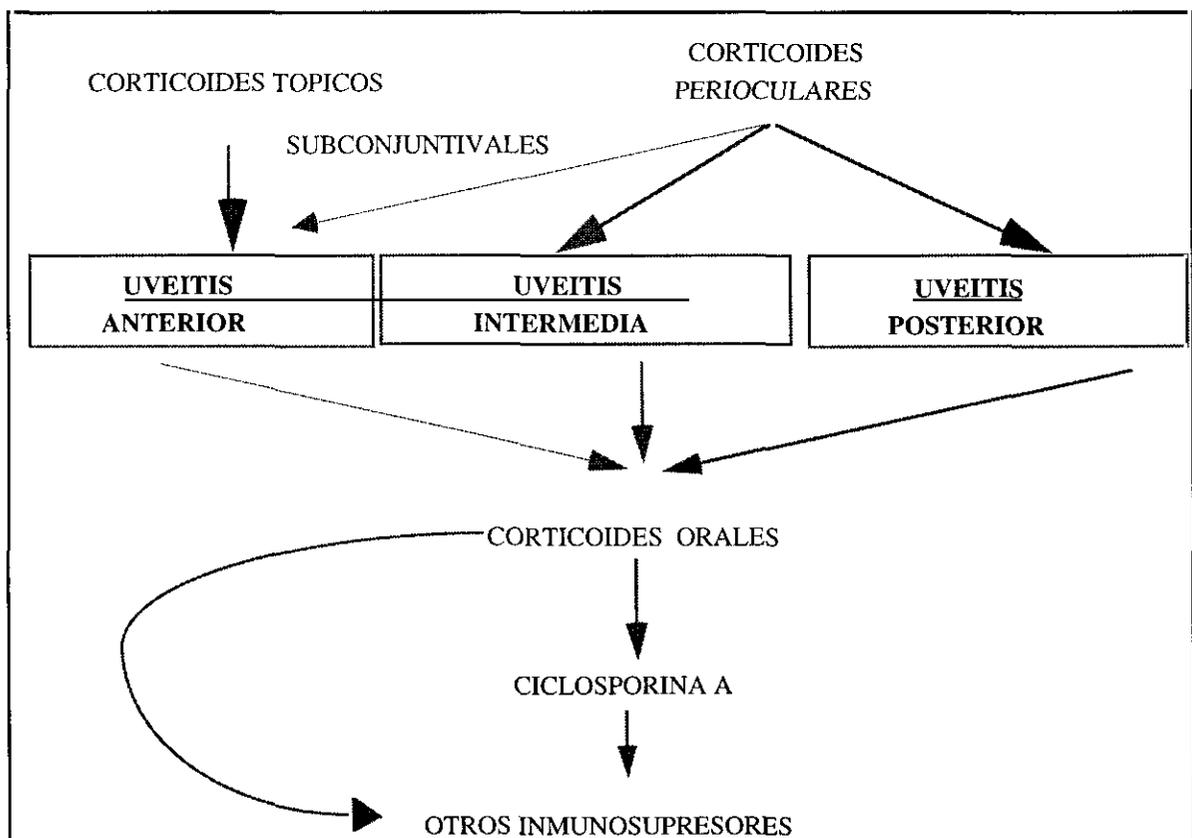


Figura 2. Utilización secuencial de fármacos en el tratamiento de las uveítis.

Es importante tener en cuenta que un número limitado de pacientes con uveítis van a requerir en su tratamiento el uso de inmunosupresores. En el momento actual el fármaco más empleado en nuestro medio es la ciclosporina A (29). La azatioprina (31) es su alternativa más eficaz y se ha propuesto el tratamiento combinado con ambas para casos rebeldes a la monoterapia. Drogas potencialmente más tóxicas como la ciclofosfamida (46) o el clorambucil (30) deben ser reservadas para casos aislados. Las indicaciones para el uso de inmunosupresores se exponen en la tabla 7.

Tabla 7. Indicaciones de los inmunosupresores en el tratamiento de las uveítis.

Afectación bilateral
Etiología no infecciosa
Inflamación activa
Empeoramiento funcional en las actividades de la vida diaria (agudeza visual menor de 0.5)
Insuficiente respuesta o efectos secundarios con corticosteroides vía oral.

Estos tratamientos requieren un seguimiento estrecho tanto a nivel de eficacia como de detección precoz de efectos secundarios. Las unidades multidisciplinarias permiten por una parte establecer de forma precoz el tratamiento cuando se considera indicado y por otra, mejorar la percepción de la respuesta clínica- tantas veces difícil de valorar para el clínico no oftalmólogo que está tratando el caso en otra consulta-. Por fin, se minimiza la posible aparición de efectos secundarios al disponer de un mecanismo de seguimiento estrecho y controlado similar al que se aplica en otros pacientes con patologías autoinmunes en tratamiento inmunosupresor.

Como resumen final de este apartado introductorio se podría incluir una comparación muy ilustrativa para el médico no oftalmólogo, en especial para el reumatólogo, que se aproxima al paciente con uveítis. Del mismo modo que muchas enfermedades pueden manifestarse como artritis, también lo pueden hacer como uveítis; igual que la artritis puede diferenciarse por características tales como simetría, gravedad o curso evolutivo, también la uveítis puede clasificarse según éstos o parecidos criterios. De igual forma que la artritis es el signo guía de importantes enfermedades con afectación multiorgánica la uveítis también puede serlo. Por todo ello, el conocimiento lo más profundo posible de una y otra y su enfoque sistematizado pueden representar la piedra angular en el proceso diagnóstico de un importante grupo de enfermedades.

**APORTACIÓN
PERSONAL**

PACIENTES Y MÉTODOS.

• PACIENTES

Fueron incluidos todos los pacientes atendidos en la Consulta de Uveítis de los Servicios de Oftalmología y Reumatología del Hospital Universitario San Carlos, centro terciario de la Comunidad Autónoma de Madrid, entre enero de 1992 y junio de 1994 en los que se estableció o confirmó el diagnóstico de uveítis activa. Los pacientes eran remitidos por otras consultas hospitalarias o extrahospitalarias del Servicio de Oftalmología incluyendo el área de urgencias, así como de otros servicios del área de Medicina Interna. En algunos casos los pacientes procedían de otras áreas sanitarias de la Comunidad Autónoma de Madrid o de otras comunidades autónomas. Los pacientes eran enviados tanto para valoración diagnóstica como para seguimiento y tratamiento.

No se incluyeron los casos con patología relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ya que podía introducir un sesgo en nuestros resultados por estar incluida nuestra consulta en una unidad de referencia para esta patología que por otra parte adopta unas peculiaridades morfológicas no extrapolables a la población general (47).

• PROCEDIMIENTO

La Consulta de Uveítis del Hospital Universitario San Carlos está compuesta por un equipo multidisciplinario formado por especialistas en Oftalmología y Reumatología que valoran al paciente de forma conjunta en un mismo local.

Cada paciente nuevo es sometido a una minuciosa exploración oftalmológica que incluye en todos los casos la medición de la agudeza visual, biomicroscopía, examen del fondo de ojo mediante oftalmoscopia indirecta y lente de +90D y

medición de la presión intraocular (PIO). En casos seleccionados se realizaba también gonioscopia, AFG y campimetría y desde junio de 1993 cuantificación del "flare" por láser (48, 49). A continuación, y en el mismo local de consulta, uno de los reumatólogos de nuestro equipo, realiza una anamnesis completa, especialmente dirigida a descartar los procesos capaces de producir inflamación del tracto uveal.

•CLASIFICACIÓN

Para la clasificación de cada caso utilizamos las normas del Grupo Internacional de Estudio de las Uveítis (2) que se basa en la localización anatómica de la inflamación. Así clasificamos como UA la afectación del iris y el cuerpo ciliar (iritis e iridociclitis), UP a la afectación de la coroides y por extensión de la retina (coroiditis, coriorretinitis y VR), UI a la confinada al vítreo, retina periférica y pars plana del cuerpo ciliar y por último panuveítis la afectación de todo el tracto uveal.

Cuando existía compromiso de polo posterior clasificábamos el caso de acuerdo al tipo de afectación predominante en la caracterización morfológica realizada por fundoscopia o AFG si era necesario. Clasificamos cada caso como coriorretinitis, VR, vitritis o desprendimiento exudativo de retina. En ocasiones podía coexistir más de un tipo de afectación, entonces el caso era clasificado de acuerdo a la considerada más prominente.

Los casos con una duración inferior a tres meses se clasificaron como agudos, por el contrario consideramos crónicos a los que excedían este periodo. Los casos agudos se consideraron recidivantes si había nuevos episodios tras la resolución completa del precedente. De acuerdo a la lateralidad en cada brote se clasificaban como uni o bilaterales.

Así, la totalidad de la serie fue clasificada teniendo en cuenta los datos anatómicos, el curso evolutivo y la lateralidad. En la tabla 1 se expone un sumario de las características de acuerdo a las cuales se clasificó cada caso de uveítis, para establecer su patrón de afectación.

Tabla 1. Caracterización del patrón de uveítis.

Localización anatómica	Anterior Posterior Intermedia Panuveítis
Lateralidad en cada brote	Unilateral Bilateral
Curso evolutivo	Agudo recidivante Agudo no recidivante Crónico
Tipo de afectación posterior	Coriorretinitis Vasculitis retiniana Desprendimiento exudativo Vitritis

Elegimos finalmente los doce patrones discriminativos que se indican en la tabla 2 para clasificar todos los casos.

Tabla 2. Patrones de presentación de uveítis.

Uveítis Anteriores	Aguda Unilateral Recidivante Aguda Unilateral no Recidivante Aguda Bilateral Crónica
Uveítis Posteriores	Coriorretinitis Unilateral Coriorretinitis Bilateral Vasculitis retiniana
Uveítis Intermedias	
Panuveítis	Con Coriorretinitis Con Vasculitis retiniana Con Desprendimiento exudativo Con Vitritis

Para una clasificación morfológica más exhaustiva analizamos la presencia de determinadas peculiaridades o complicaciones oculares no confinadas a la úvea. Los PRQ, es decir los acúmulos de detritos inflamatorios celulares visibles por biomicroscopía por detrás de la córnea, fueron clasificados de acuerdo a su tamaño y morfología como granulomatosos o no. Otras

complicaciones investigadas expresamente para cada caso fueron las siguientes: hipopion, glaucoma, cataratas, sinequias posteriores, EMQ, queratopatía en banda, papilitis o queratouveítis.

• **CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.**

Para la clasificación etiológica final de las enfermedades que producen uveítis con mayor frecuencia empleamos los siguientes criterios de diagnóstico o clasificación.

Para las espondiloartropatías como grupo utilizamos los criterios preliminares del *European Spondyloarthritis Study Group* (50). Clasificábamos un caso como EA o SR si cumplía los criterios de Nueva York o de Calin respectivamente (51, 52). Los casos de enfermedad inflamatoria intestinal se diagnosticaron mediante criterios clínicos, endoscópicos e histológicos. Para la enfermedad de Behçet utilizamos los criterios del *International Group for the Study of Behçet's Disease* (53). El diagnóstico de ACJ se basó en los criterios de la *American Rheumatism Association* de 1977 revisados en 1989 (54). Para establecer el diagnóstico de uveítis por sarcoidosis consideramos imprescindible la demostración de granulomas no caseificantes en cualquier muestra histológica ocular o extraocular en ausencia de otras causas identificables de granulomas excepto en los casos en los que una uveítis característica se acompañaba de un típico síndrome de Löfgren con adenopatías hiliares y paratraqueales características en los que no se exigieron muestras histológicas (55). Establecíamos el diagnóstico de síndrome de Sjögren en UA acompañadas de ojo seco, demostrado por tinción con rosa de Bengala y/o prueba de Schirmer, y síndrome seco oral demostrado por biopsia de una glándula salivar menor (56). El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada fue

diagnosticado según los criterios recomendados por la *Uveitis American Society* (57). El resto de enfermedades consideradas sistémicas fueron diagnosticadas de acuerdo con los criterios actualmente empleados en la clínica.

Para el diagnóstico definitivo de toxoplasmosis ocular se necesitaba la presencia de una serología IgG positiva para el parásito en presencia de una imagen típica en el fondo de ojo, asociada o no a cicatrices antiguas (58). La sífilis se diagnosticó por serología positiva (*fluorescent treponema antibody*) (FTA) (59). Un caso de uveítis era incluido como herpético en presencia de leucomas corneales y/o atrofia sectorial del iris y/o hipertensión ocular acompañados del hallazgo exploratorio o el antecedente de anamnesis de lesiones vesiculosas recidivantes en mucosas con serología IgG positiva. Para establecer el diagnóstico de tuberculosis era requisito imprescindible demostrar la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en alguna muestra microbiológica o histológica del organismo. El resto de las causas infecciosas se diagnosticaron por serología positiva en suero y/o humor acuoso ante cuadros clínicos sugerentes.

En los síndromes primariamente oculares (UA y retinocoroidopatías oftalmológicas) el diagnóstico se basaba en los antecedentes oftalmológicos propiamente dichos (traumatismos o cirugía previas muy especialmente) y los hallazgos exploratorios o de AFG. Clasificábamos una UI como pars planitis cuando existía inflamación de la retina periférica acompañada de los clásicos "bancos de nieve" y vitritis con "bolas de nieve" que se podían acompañar de EMQ y/o VR en retina periférica; reservábamos el diagnóstico de vitritis aislada para las UI sin esas características especiales. Incluimos como síndromes de enmascaramiento aquellos procesos en los que pudimos demostrar un proceso

no inflamatorio: neoplasias, isquemia o distrofias congénitas vasculares (como la enfermedad de Coats) como origen del cuadro de uveítis (60).

Por último, clasificamos como idiopáticos todos aquellos casos que no se podían incluir en ninguno de los procesos etiológicos investigados. No incluíamos por tanto como tales las formas específicamente oftalmológicas aunque algunas de éstas también sean de origen desconocido.

• DEFINICIONES: GRUPOS DE DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICOS INICIAL Y FINAL.

En la primera visita se establecía un diagnóstico inicial por consenso del grupo en función de los hallazgos de anamnesis y exploración oftalmológica.

Las únicas exploraciones complementarias que se indicaron en todos los casos, de acuerdo con las indicaciones avaladas por la literatura, fueron un hemograma completo, un perfil bioquímico básico, un análisis elemental de orina, una radiografía de tórax y una serología para lúes (61- 65).

De acuerdo con el diagnóstico inicial se indicaban, si se consideraba necesario, exploraciones complementarias adicionales para cada caso en particular. Los pacientes eran entonces clasificados en uno de los siguientes grupos de diagnóstico:

(a) grupo I: pacientes en los que el diagnóstico inicial se basaba exclusivamente en la historia y exploración oftalmológicas. No se indicaban exploraciones complementarias.

(b) grupo II: pacientes en los que el diagnóstico inicial también se basaba en la historia y exploración oftalmológicas pero se indicaba una única exploración complementaria confirmatoria.

(c) grupo III: pacientes en los que el diagnóstico inicial se basaba en la historia y exploración oftalmológicas y se veía confirmado por una anamnesis general concluyente. No se indicaban exploraciones complementarias.

(d) grupo IV: pacientes en los que el diagnóstico diferencial inicial se limitaba a dos enfermedades en base a una exploración oftalmológica y anamnesis general no concluyentes pero sí muy sugestivas. Se indicaban un máximo de tres exploraciones complementarias no rutinarias.

(e) grupo V: pacientes en los que el diagnóstico diferencial inicial incluía tres o más entidades; la exploración oftalmológica y la anamnesis general no eran específicas y se podían indicar más de tres exploraciones complementarias no rutinarias.

En casos determinados nuestro diagnóstico inicial varió en función de los resultados de las exploraciones complementarias rutinarias o no rutinarias indicadas en la primera consulta o de una evolución clínica oftalmológica o general distinta de la esperada. En algunos de estos casos se indicaron exploraciones complementarias adicionales. Se establecía entonces lo que hemos denominado diagnóstico final.

Las variaciones entre el diagnóstico inicial y el diagnóstico final se analizan por grupos de diagnóstico y para la serie completa.

• **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Todos los datos mencionados fueron recogidos y analizados en una base de datos para estadística (*Statsview SE graphics*®).

Analizamos la concordancia entre las características morfológicas de las uveítis y los diagnósticos finales mediante el coeficiente kappa (κ). Con este estadímetro se obtiene por una parte una cifra entre -1 y +1: el coeficiente en sí mismo, que establece la relación de concordancia entre los dos parámetros que se analizan, esta concordancia es tanto más fuerte cuanto más cercano a la unidad sea el κ ; por otra parte y como en otros análisis estadísticos, la significación la da el valor de "p" de una cola.

RESULTADOS.

Hemos estructurado el presente apartado, así como la discusión en secciones que se corresponden con los objetivos planteados al inicio de nuestro estudio. Así, en una primera sección, expondremos la caracterización de nuestra muestra: sus características demográficas, sus patrones de presentación y sus peculiaridades morfológicas así como la concordancia entre estos hallazgos y los diagnósticos etiológicos; en la segunda sección nos referiremos a las exploraciones complementarias utilizadas para el diagnóstico y por último en la tercera sección presentaremos los diagnósticos finales que hemos hallado.

I.- CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA.

I.1.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

Entre enero de 1992 y junio de 1994 se incluyeron 275 pacientes estudiados en la Consulta de Uveítis de los servicios de Oftalmología y Reumatología del Hospital Universitario San Carlos (Madrid).

Se incluyeron 128 varones y 147 mujeres, los diagnósticos más frecuentes en cada sexo se expresan en la tabla I-1.

Tabla I-1. Características demográficas de la serie: sexo.

	n (%)	Diagnóstico final (n) ¶
Varones	128 (46,5)	Espondiloartropatía (40)
		UA Idiopática (25)
Mujeres	147 (53,5)	UA Idiopática (25)
		Toxoplasmosis (19)

¶ Se mencionan exclusivamente las entidades más frecuentes en cada sexo.

La edad media en el momento del diagnóstico era de 42 ± 16 años (con un rango entre 6 y 85 años). En la tabla I- 2 hemos separado la serie por grupos de edad y se expresan los diagnósticos finales más frecuentes y característicos en cada grupo, sin incluir las formas idiopáticas, que eran las más frecuentes en los tres grupos.

Tabla I-2. Características demográficas de la serie: edad en el momento del diagnóstico.

	n (%)	Diagnóstico final (n) ¶
Niños (< 16 años)	15 (5,5)	Toxoplasmosis (4) Uveítis de la ACJ (2)
Adultos	235 (85,5)	Espondiloartropatías (55) Toxoplasmosis (27)
Ancianos (> 65 años)	25 (9,1)	Uveítis facogénicas o facoanafilácticas (4) Síndrome de Sjögren (2) Síndrome de "enmascaramiento" (1)

¶ se mencionan exclusivamente las entidades más frecuentes y específicas de cada grupo de edad, sin incluir las formas idiopáticas.

La evolución media de los casos de la serie desde el comienzo del proceso a la actualidad es de veinticuatro meses con un seguimiento mínimo desde el momento del diagnóstico a la actualidad de ocho meses.

En la tabla I-3 se exponen los 275 casos clasificados por su localización anatómica, lateralidad y curso evolutivo.

Tabla I-3. Clasificación de la serie por su localización anatómica, lateralidad y curso evolutivo.

		n (%)
Localización Anatómica	Anterior	160 (58,2)
	Posterior	46 (16,7)
	Intermedia	20 (7,3)
	Panuveítis	49 (17,8)
Lateralidad	Unilateral	188 (68,4)
	Bilateral	87 (31,6)
Curso (inicio y duración)	Agudo recidivante	98 (35,6)
	Agudo no recidivante	90 (32,7)
	Crónico	87 (31,6)

I.2- PATRONES DE PRESENTACIÓN.

En la tabla I-4 se expone la frecuencia con que hemos encontrado los doce patrones que hemos considerado discriminativos en nuestra serie.

Tabla I-4. Patrones de presentación: frecuencia de aparición.

	n (%)
Uveítis Anterior Aguda Recidivante Unilateral	81 (29,4)
Uveítis Anterior Aguda No Recidivante Unilateral	39 (14,1)
Uveítis Anterior Aguda Bilateral	7 (2,5)
Uveítis Anterior Crónica	33 (12)
Coriorretinitis Unilateral	23 (8,3)
Coriorretinitis Bilateral	12 (4,3)
Vasculitis Retiniana	11 (4)
Uveítis Intermedia	20 (7,3)
Panuveítis con Coriorretinitis	19 (6,9)
Panuveítis con Vitritis	4 (1,4)
Panuveítis con Vasculitis Retiniana	18 (6,5)
Panuveítis con Desprendimiento exudativo	8 (2,9)

Analizamos el grado de concordancia que tenía cada uno de los patrones de presentación, respecto a los diagnósticos finales que hemos obtenido. Aplicamos el coeficiente kappa, que permite un análisis de la relación entre ambos aspectos: el patrón por una parte y el diagnóstico por otra. Una relación es significativa cuando su coeficiente está entre cero y la unidad y presenta significación estadística y por el contrario la concordancia es negativa cuando es inferior a cero. Con este procedimiento observábamos por una parte qué procesos se presentaban en cada patrón y por otra, qué formas de presentación adoptaba cada entidad patológica específica.

La UA Aguda Recidivante Unilateral (UAARU) (Tabla I-5) fue el patrón más frecuente en nuestra serie.

Tabla I-5. Diagnóstico final en uveítis anterior aguda recidivante unilateral.

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
Espondiloartropatía (45)	0.55	<0.0001
UA Idiopática HLA B27 positiva (10)	0.13	0.0002
UA Idiopática HLA B27 negativa (17)	0.02	NS
UA Oftalmológicas (4)	-0.04	NS
Enfermedad inflamatoria intestinal (3)	0.02	NS
Herpes zoster (1)	0.01	NS
Herpes simplex (1)	-0.04	NS

El diagnóstico que más frecuentemente observamos correspondió a las espondiloartropatías como grupo (51,1% de los casos en este patrón), de ellas 36 casos correspondían a EA y 9 a SR. La concordancia entre patrón y diagnóstico fue significativamente positiva (κ : 0.55). La UA Idiopática en relación a HLA B27 era menos frecuente en términos absolutos (12,3%) pero también presentaba una concordancia positiva estadísticamente significativa. Encontramos otras entidades que se presentaron con este patrón, incluso con una mayor frecuencia, como las forma idiopáticas sin relación con HLA B27

(20,9%), sin embargo, en ningún caso la relación alcanzó cifras estadísticamente significativas, en algunos casos por su escasa incidencia y en otros porque se presentaron más frecuentemente con otros patrones.

En la tabla I-6 se indican nuestros resultados para la UA aguda no recidivante unilateral.

Tabla I-6. Diagnóstico final en uveítis anterior aguda no recidivante unilateral .

Diagnóstico final (n)	Coeficiente	
	Kappa	P
UA Idiopática HLA B27 negativa (17)	0.24	<0.0001
Espondiloartropatía (8)	0.005	NS
UA Idiopática HLA B27 positiva (4)	0.08	0.05
UA Oftalmológicas (7)	0.14	0.004
Enfermedad inflamatoria intestinal (1)	0.006	NS
Herpes zoster (1)	0.03	NS
Herpes simplex (1)	0.02	NS

El diagnóstico más frecuente, que es también el que alcanzó un nivel de concordancia más significativa, correspondió a las formas idiopáticas no relacionadas con el antígeno HLA B27 (43,6% de este patrón). También existía concordancia, aunque escasa, para la forma relacionada con HLA B27; es probable que estos casos correspondan en realidad a primeros episodios de UAARU, aún no recidivantes, al igual que los ocho casos de espondiloartropatía que encontramos. Este patrón es también una forma de presentación característica de las UA Oftalmológicas.

En la Tabla I-7, se expone el diagnóstico final que observamos en la UA aguda bilateral, una forma de presentación que en el 57,1% de los casos correspondió a UA idiopática HLA B27 negativa con una concordancia positiva aunque escasamente significativa dado el bajo número de casos. También las UA oftalmológicas se presentaron en este grupo con una concordancia positiva significativa.

Tabla I-7. Diagnóstico final en uveítis anterior aguda bilateral.

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
UA Idiopática HLA B27 negativa (4)	0.09	0.005
UA Oftalmológicas (3)	0.15	0.001

La UA crónica (Tabla I-8), en la que de nuevo, las formas idiopáticas son las más frecuentes (45,4% del patrón, κ : 0.23), tenía en nuestra serie una concordancia levemente positiva para varios procesos específicos: el síndrome de Sjögren, la uveítis de la ACJ y, de nuevo las UA oftalmológicas. Las espondiloartropatías aunque se presentaron con este patrón en dos casos típicos, se relacionaban de forma negativa.

Tabla I-8. Diagnóstico final en uveítis anterior crónica.

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
UA Idiopática HLA B27 negativa (15)	0.23	<0.0001
UA Oftalmológicas (6)	0.14	0.007
Síndrome de Sjögren (4)	0.19	<0.0001
Uveítis de la ACJ (3)	0.14	<0.0001
Sarcoidosis (2)	0.06	NS
Espondiloartropatía (2)	-0.1	NS
Herpes simplex (1)	0.02	NS

Como primer patrón de las UP, la coriorretinitis unilateral (Tabla I-9) estuvo representada de forma casi exclusiva por la toxoplasmosis (95,7% del patrón, κ : 0.76).

Tabla I-9. Diagnóstico final en coriorretinitis unilateral.

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
Toxoplasmosis (22)	0.76	<0.0001
Sarcoidosis (1)	0.02	NS

La coriorretinitis bilateral (Tabla I-10) representó la forma de presentación característica de las retinocoroidopatías oftalmológicas (74,9% del patrón, κ : 0.77). Un hallazgo de importancia en este patrón es la presencia de un caso de síndrome de enmascaramiento, lo que alcanza una concordancia positiva; debe considerarse la excepción, en cambio el caso de toxoplasmosis bilateral (que se relaciona con concordancia negativa).

Tabla I-10. Diagnóstico final en coriorretinitis bilateral.

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
Retinocoroidopatías oftalmológicas(9)	0.77	<0.0001
Síndromes de enmascaramiento (1)	0.13	<0.0001
Toxoplasmosis (1)	-0.02	NS
Sarcoidosis (1)	0.07	NS

La VR como presentación aislada de UP (Tabla I-11) se presentó como forma idiopática en el 54,5% de los casos (κ : 0.61). El resto de los diagnósticos que encontramos fueron lo suficientemente característicos para este patrón como para que su relación alcanzara una concordancia positiva estadísticamente significativa.

Tabla I-11. Diagnóstico final en vasculitis retiniana.

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
VR Idiopática (6)	0.61	<0.0001
Enfermedad de Behçet (3)	0.25	<0.0001
Crioglobulinemia Mixta (1)	0.16	<0.0001
Tuberculosis (1)	0.16	<0.0001

La UI fue considerada como un patrón discriminativo "per se" (Tabla I-12). Su enfermedad prototípica es la pars planitis (60% del patrón, κ : 0.71), aunque también la vitritis idiopática aislada sin "bancos de nieve" presentaba una concordancia positiva. Es interesante que la sarcoidosis que como hemos visto puede presentarse en muchos otros patrones, sólo alcanza en éste una leve concordancia estadísticamente significativa .

Tabla I-12. Diagnóstico final en uveítis intermedia.

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
Pars planitis (12)	0.71	<0.0001
Vitritis idiopática aislada (6)	0.44	<0.0001
Sarcoidosis (2)	0.11	0.01

Finalmente, en las panuveítis, presentamos cuatro patrones característicos de acuerdo a la morfología predominante en la afectación del polo posterior. En todos, excepto en la panuveítis con desprendimiento exudativo, las formas idiopáticas se presentaron con concordancia positiva estadísticamente significativa.

La panuveítis con coriorretinitis (Tabla I-13) es un patrón bastante característico de Toxoplasmosis que se debe sospechar cuando una coriorretinitis unilateral aguda se acompaña de un componente de UA prominente y aumento de la PIO. Nuestro único caso de toxocariasis también se presentó con este patrón.

Tabla I-13. Diagnóstico final en panuveítis con coriorretinitis.

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
Toxoplasmosis (10)	0.32	<0.0001
Panuveítis Idiopática (4)	0.21	0.0001
Retinocoroidopatías oftalmológicas (2)	0.08	NS
Toxocariasis (1)	0.09	0.001
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (1)	0.04	NS
Herpes simplex (1)	0.06	NS

La panuveítis con vitritis (Tabla I-14) fue el patrón de presentación de dos casos de uveítis por restos cristalinos tras cirugía de cataratas en los que la UA se acompañaba de importante inflamación del vítreo. Aunque menos frecuentes en números absolutos y siempre teniendo en cuenta lo exiguo de la muestra, los síndromes de enmascaramiento se presentaron con la máxima concordancia positiva de este patrón (κ : 0.32).

Tabla I-14. Diagnóstico final en panuveítis con vitritis.

Diagnóstico final (n)	Coeficiente	
	kappa	P
UA Oftalmológicas (2)	0.13	0.0006
Síndromes de enmascaramiento (1)	0.32	<0.0001
Panuveítis Idiopática (1)	0.10	.02

La enfermedad que más frecuentemente encontramos en la panuveítis con VR (Tabla I-15) fue la enfermedad de Behçet (27,7% del patrón, κ : 0.32). En nuestra serie la sífilis, otro de los procesos tradicionalmente considerados muy miméticos, sólo se presentó con este patrón en el que tuvo una concordancia positiva significativa.

Tabla I-15. Diagnóstico final en panuveítis con vasculitis retiniana.

Diagnóstico final (n)	Coeficiente	
	kappa	P
Panuveítis Idiopática (7)	0.43	<0.0001
Enfermedad de Behçet (5)	0.32	<0.0001
Sífilis (3)	0.27	<0.0001
Pars planitis (1)	0.01	NS
Enfermedad inflamatoria intestinal (1)	0.05	NS
Sarcoidosis (1)	0.04	NS

Por último, la panuveítis con desprendimiento exudativo de retina (Tabla I-16) corresponde de forma predominante al síndrome uveomeníngeo de Vogt-Koyanagi-Harada (62,5% del patrón, κ : 0.70). Sin embargo en casos aislados de enfermedad de Behçet o de enfermedad inflamatoria intestinal también hemos encontrado esta forma de afectación posterior.

Tabla I-16. Diagnóstico final en panuveítis con desprendimiento exudativo.

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (5)	0.70	<0.0001
Enfermedad de Behçet (2)	0.19	0.0005
Enfermedad inflamatoria intestinal (1)	0.12	0.02

I.3.- COMPLICACIONES ASOCIADAS.

La misma estrategia que para los patrones de presentación fue empleada para estudiar otras complicaciones asociadas que permitieran una caracterización lo más exhaustiva posible. Analizamos pues la concordancia entre estas características por separado y los diagnósticos finales.

Encontramos PRQ en una diversidad de enfermedades. Los de pequeño tamaño fueron muy inespecíficos y se presentaron en UA de diferentes orígenes. Los granulomatosos (Tabla I-17) se presentaron en varios procesos aunque solamente para la sarcoidosis (κ :0.21, $p < 0.0001$), el herpes simplex (κ :0.11, $p=0.002$) y el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (κ :0.09, $p=0.02$) la relación entre su presencia y el diagnóstico final adquirió una concordancia positiva estadísticamente significativa.

Tabla I-17. Diagnóstico final en uveítis granulomatosas *(n:26)(9,5%).

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
Uveítis Idiopática (9)	0.05	NS
Sarcoidosis (4)	0.21	<0.0001
UA Oftalmológicas (3)	0.04	NS
Espondiloartropatías (3)	-0.06	NS
Herpes Simplex (2)	0.11	0.002
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (2)	0.09	0.02
Pars planitis (1)	-0.01	NS
UA de la panuveítis toxoplásmica (1)	-0.08	NS
Retinocoroidopatías oftalmológicas (1)	-0.002	NS

* Se refiere a la presencia de PRQ de gran tamaño ("en grasa de carnero").

Con respecto a otras complicaciones oftalmológicas analizadas, encontramos hipopion en cinco casos, tres de los cuales correspondieron a espondiloartropatías (κ : 0.06, $p=0.01$), uno a enfermedad de Behçet (κ : 0.11, $p=0.02$) y el último correspondió a una UA crónica idiopática (NS).

Encontramos PIO elevada en 27 casos (9,8% de la serie) y sinequias posteriores en otros 58 (21,1%). Ninguna de ambas complicaciones se relacionó específicamente con diagnóstico alguno, apareciendo en varios tipos de UA. Lo mismo sucedió respecto a la presencia de cataratas (52 casos, 18,9%) que únicamente pudo relacionarse con concordancia positiva para los casos de curso crónico respecto a los agudos (κ : 0.55, $p<0.0001$).

La queratopatía en banda fue detectada en cuatro casos, todos ellos correspondientes a niños (nuestros tres casos de ACJ y una forma juvenil de espondiloartropatía).

El EMQ (Tabla I-18) presentó una baja relación de concordancia positiva con significación estadística para procesos de etiología autoinmune, considerando para toda la serie, los 120 casos totales que se pueden considerar como tales (κ : 0.08, $p=0.006$); por separado, la pars planitis (κ : 0.32, $p<0.0001$) y la enfermedad de Behçet (κ : 0.22, $p<0.0001$) tenían una correlación más significativa.

Tabla I-18. Diagnóstico final en uveítis con EMQ (n:20) (7,3%).

Diagnóstico final (n)	Coefficiente kappa	P
Uveítis de causa autoinmune (14)	0.08*	0.006
Pars planitis(6)	0.32	<0.0001
Enfermedad de Behçet (4)	0.22	<0.0001
Enfermedad inflamatoria intestinal (2)	0.12	0.006
Síndrome de Sjögren (1)	0.06	NS
Sarcoidosis (1)	0.03	NS
Uveítis Idiopática (5)	-0.004	NS
UA Oftalmológicas (1)	-0.02	NS

*Para el coeficiente kappa utilizamos nuestros 120 casos de uveítis consideradas de etiología autoinmune (sarcoidosis, síndrome de Sjögren, espondiloartropatías, pars planitis, UAARU HLA B27 positivas, enfermedad de Behçet, uveítis de la ACJ y vasculitis autoinmunes).

Las complicaciones inflamatorias en la papila del nervio óptico (papilitis) (Tabla I-19) presentaron una concordancia significativa y ligeramente positiva para las enfermedades de causa infecciosa como grupo (κ : 0.15, $p < 0.0001$), especialmente para la sífilis (κ : 0.38, $p < 0.0001$).

Tabla I.19. Diagnóstico final en uveítis con papilitis (n:8) (2,8%).

Diagnóstico final (n)	Coefficiente	
	kappa	P
Uveítis de origen infeccioso (5)	0.15*	0.0001
Sífilis (2)	0.38	<0.0001
Toxoplasmosis (2)	0.05	NS
Toxocariasis (1)	0.21	<0.0001
Enfermedad de Behçet (1)	0.08	NS
Panuveítis Idiopática (1)	-0.02	NS
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (1)	0.12	0.02

*Para el coeficiente kappa utilizamos nuestros 44 casos de uveítis consideradas de etiología infecciosa (toxoplasmosis, tuberculosis, herpes zoster, herpes simplex, toxocariasis y sífilis).

Encontramos una correlación similar para uveítis de causa viral cuando analizamos la presencia de queratouveítis (Tabla I-20), especialmente para herpes simplex (κ : 0.38, $p < 0.0001$).

Tabla I-20. Diagnóstico final en queratouveítis (n: 9) (3,2%).

Diagnóstico final (n)	Coefficiente	
	kappa	P
Herpes simplex (3)	0.38	<0.0001
Herpes zoster (1)	0.14	0.0004
UA Idiopática (4)	0.03	NS
Síndrome de Sjögren (1)	0.11	0.01

II.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: GRUPOS DE DIAGNÓSTICO.

Caracterizada nuestra serie morfológicamente, nos propusimos averiguar el número de exploraciones complementarias que se utilizaban para establecer el diagnóstico final y por añadidura, el número de casos que se diagnostican con un número limitado de pruebas.

Para ello clasificamos prospectivamente la serie de acuerdo a unos grupos de diagnóstico que, como hemos explicado, están basados en el número de pruebas solicitadas para su estudio.

En la Tabla II-1 se expone la clasificación de la serie de acuerdo a estos grupos de diagnóstico.

Tabla II-1. Grupos de diagnóstico.

	Diagnóstico diferencial	Anamnesis general §	Exploraciones complementarias	Número (%)
GRUPO I	Único	-	0	39 (14,2)
GRUPO II	Único	+/-	1	89 (32,4)
GRUPO III	Único	+	0	41 (14,9)
GRUPO IV	Limitado *	+/-	2 ó 3	39 (14,2)
GRUPO V	No limitado ¶	+/- ó -	>3	67 (24,4)

* Limitado indica que el diagnóstico diferencial se estableció entre dos procesos. ¶ No limitado indica que el diagnóstico diferencial se estableció entre más de dos procesos. § + diagnóstica, - negativa, +/- sugerente.

Treinta y nueve casos (14,2%) fueron diagnosticados basándonos exclusivamente en la exploración oftalmológica. En otros ochenta y nueve pacientes (32,4%) la exploración oftalmológica se consideró diagnóstica pero se indicó una prueba confirmatoria adicional. En cuarenta y un pacientes (14,9%) la exploración oftalmológica y la anamnesis permitieron un diagnóstico sin indicar más exploraciones complementarias que las de rutina. Así, considerando los grupos I, II y III, en más de la mitad de los casos (61,5%) se estableció un diagnóstico inicial con la exploración oftalmológica, la anamnesis general y en su caso una única prueba de laboratorio o imagen confirmatoria.

El resto de los pacientes, incluidos en los grupos IV y V (38,5%), requirieron en su procedimiento diagnóstico dos o más exploraciones complementarias no rutinarias; sin embargo, ese número fue minimizado a un máximo de tres pruebas, en base a un diagnóstico diferencial limitado a dos procesos posibles, en el 14,2% de los pacientes (grupo IV). Por último, en el 24,4% de los pacientes se indicó un protocolo de estudio que incluyó más de tres pruebas no rutinarias

al establecerse el diagnóstico diferencial entre tres o más entidades específicas posibles.

Analizamos los cambios acaecidos entre el diagnóstico inicial establecido en la primera visita y el diagnóstico final con el que se clasificaba cada caso tras los resultados de la exploraciones complementarias efectuadas y/o el seguimiento de los pacientes. En la figura II - 1 se exponen estos resultados de manera gráfica.

En cuarenta pacientes (14,5%) el diagnóstico inicial no pudo ser confirmado y consecuentemente se cambió a un nuevo diagnóstico final. Sólo en un caso de los incluidos en los grupos I y III, en los que no se indicaban exploraciones complementarias no rutinarias, se modificó el diagnóstico inicial. Diez pacientes más que pertenecían al grupo II, en el que se solicitaba una única prueba confirmatoria, también tenían un diagnóstico final distinto del inicial. Así, la inmensa mayoría de los pacientes en los que establecimos cambios en el diagnóstico habían sido clasificados en los grupos IV y V (29/40), en los que se solicitaban dos o más pruebas no rutinarias. Sin embargo, aún en estos grupos el diagnóstico inicial y el final coincidieron en 77/106 casos (72,6%).

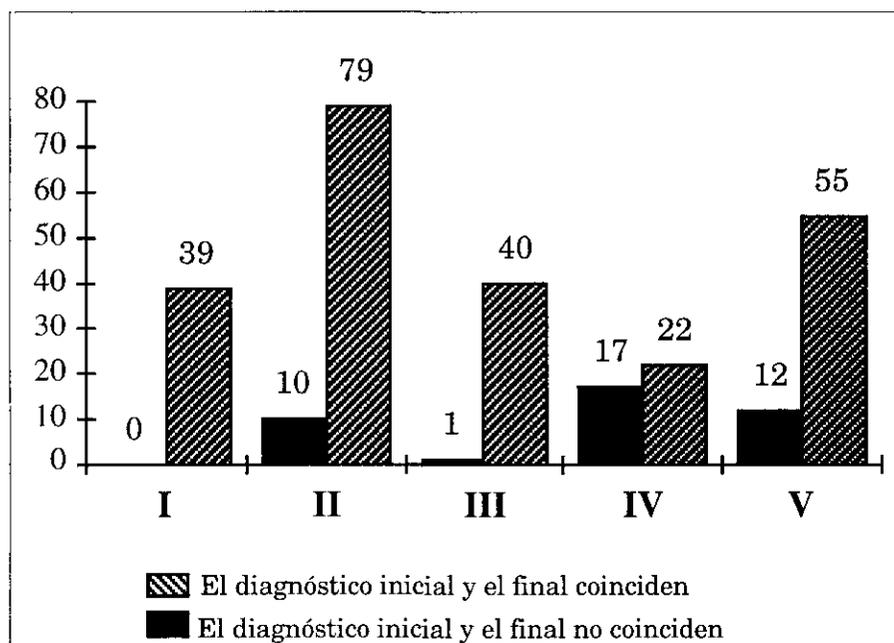


FIGURA II - 1 Diferencias entre los diagnósticos inicial y final en cada grupo de diagnóstico.

III.- DIAGNÓSTICO FINAL.

En esta última sección recogemos los diagnósticos finales en nuestra serie con especial atención al número de casos clasificados como idiopáticos.

La distribución entre uveítis idiopáticas y secundarias se indican en la figura III - 1 para cada grupo de diagnóstico .

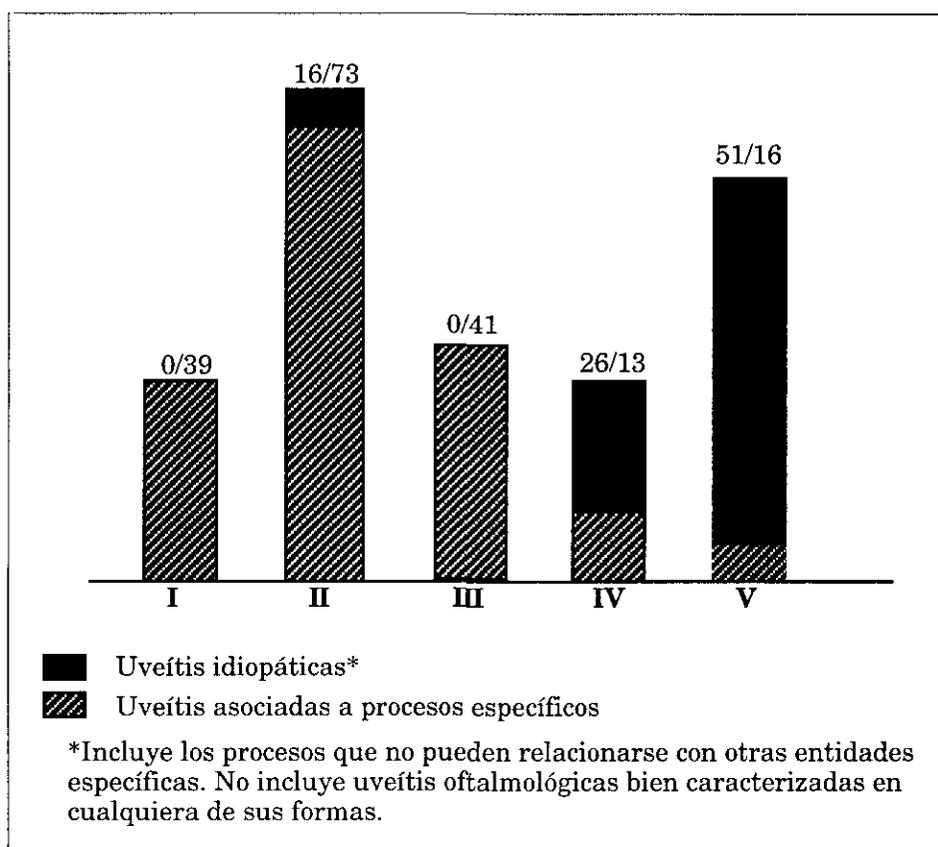


FIGURA III - 1. Distribución entre uveítis idiopáticas o asociadas a procesos específicos en los distintos grupos de diagnóstico.

Se estableció un diagnóstico final de uveítis idiopática en sus distintas localizaciones anatómicas en el 33,8% de los pacientes (93/275). De ellos, sesenta y ocho casos (73,1% de este grupo) se habían clasificado como idiopáticos ya en la primera visita. Por tanto, veinticinco pacientes en los que inicialmente se había sospechado una enfermedad de base como causa de la uveítis, fueron finalmente clasificados como idiopáticos puesto que no pudimos confirmar nuestro diagnóstico inicial.

El grupo I (Tabla III-1) incluyó treinta y nueve casos que correspondieron a procesos primariamente oculares. No se observaron diferencias entre el diagnóstico inicial y el final en ningún caso.

Tabla III-1. Diagnóstico de las uveítis clasificadas en el grupo I.

	Número
Uveítis anteriores oftalmológicas	18
Pars planitis	11
Retinocoroidopatías oftalmológicas	10

En el grupo II (Tabla III-2) el seguimiento y/o la prueba confirmatoria solicitada en cada caso, obligaron a un cambio en el diagnóstico inicial en diez pacientes. Siete de ellos fueron clasificados finalmente como idiopáticos porque no demostramos una relación con la existencia de espondiloartropatía que el patrón UAARU sugería. En los otros tres se evidenció un proceso asociado distinto del diagnosticado inicialmente.

Tabla III-2. Diagnóstico inicial y final de las uveítis clasificadas en el grupo II.

Diagnóstico inicial ¶ (n)	Diagnóstico final * (n)
Uveítis de la ACJ (1)	Espondiloartropatía (31)
Espondiloartropatía (7)	UA Idiopática HLA B27 negativa (7)
	UA Idiopática HLA B27 positiva (9)
Espondiloartropatía (1)	Enfermedad inflamatoria intestinal (1)
	Uveítis de la ACJ (1)
	Toxoplasmosis (31)
Toxocariasis (1)	Síndromes de enmascaramiento (1)
	Sífilis (1)
	Herpes simplex (2)
	Herpes zoster (1)
	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (4)

¶ El diagnóstico inicial incluye únicamente el de aquellos que cambiaron. * Diagnóstico final se refiere al establecido tras el resultado de las pruebas confirmatorias y/o el seguimiento del paciente.

En el grupo III (Tabla III-3), sólo en un caso hubo diferencias entre los diagnósticos inicial y final, correspondiendo a una entidad específica distinta de la inicialmente diagnosticada; el cambio se produjo a la vista de la evolución del cuadro ocular y general en sucesivas visitas.

Tabla III-3. Diagnóstico inicial y final de las uveítis clasificadas en el grupo III.

Diagnóstico inicial ¶ (n)	Diagnóstico final * (n)
Enfermedad de Behçet (1)	Espondiloartropatía (11) Herpes simplex (2) Enfermedad inflamatoria intestinal (3) UA Oftalmológicas (2) Uveítis de la ACJ (1) Síndrome de Sjögren (4) Enfermedad de Behçet (10) Sarcoidosis (1) Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (2)

¶ El diagnóstico inicial incluye únicamente el de aquellos que cambiaron. * Diagnóstico final se refiere al establecido en visitas sucesivas a la vista de la evolución del paciente.

En el grupo IV (Tabla III-4), diecisiete pacientes cambiaron su diagnóstico inicial por uno final distinto. En catorce casos no pudimos demostrar la existencia de una entidad específica asociada por lo que se clasificaron finalmente como idiopáticos; en otros dos, al contrario nuestra primera clasificación había sido de uveítis idiopática y la evolución hizo evidente la existencia de un proceso asociado; en un último caso el proceso causal fue distinto del que inicialmente habíamos sospechado.

Tabla III-4. Diagnóstico inicial y final de las uveítis clasificadas en el grupo IV.

Diagnóstico inicial ¶ (n)	Diagnóstico final * (n)
Espondiloartropatía (10) Sarcoidosis (1)	UA Idiopática HLA B27 negativa (18)
UA Idiopática HLA B27 negativa (1) Espondiloartropatía (1)	UA Oftalmológicas (2)
UA Idiopática HLA B27 positiva (1) Espondiloartropatía (1)	Espondiloartropatía (7) UA Idiopática HLA B27 positiva (5) Vitritis idiopática (1) Uveítis de la ACJ (1)
Síndromes de enmascaramiento (2)	Panuveítis Idiopática (2) Herpes Simplex (1) Sarcoidosis (2)

¶ El diagnóstico inicial incluye únicamente el de aquellos que cambiaron. * Diagnóstico final se refiere al establecido a la vista de las exploraciones complementarias indicadas o de la evolución del paciente.

Por último, en el grupo V (Tabla III-5) en doce pacientes se produjeron cambios entre los diagnósticos inicial y final. En seis casos inicialmente filiados como idiopáticos, se pudo establecer un diagnóstico final causal; por el contrario, tres casos fueron clasificados finalmente como idiopáticos al no poder establecer el diagnóstico de certeza de sarcoidosis inicialmente establecido; en los otros tres pacientes se produjeron cambios en la clasificación porque bien la evolución del proceso, bien las exploraciones complementarias recibidas demostraron que el proceso causal era distinto del inicialmente sospechado.

Tabla III-5. Diagnóstico inicial y final de las uveítis clasificadas en el grupo V.

Diagnóstico inicial ¶ (n)	Diagnóstico final * (n)
Sarcoidosis (1)	UA Idiopática HLA B27 negativa (28)
UA Idiopática HLA B27 negativa (1)	Espondiloartropatía (1)
	Pars planitis (1)
	Vitritis idiopática (5)
Panuveítis Idiopática (1)	Toxoplasmosis (2)
Enfermedad inflamatoria intestinal (1)	
	VR Idiopática (6)
VR Idiopática (1)	Crioglobulinemia Mixta (1)
Sarcoidosis (2)	Panuveítis Idiopática (12)
	Enfermedad inflamatoria intestinal (2)
Panuveítis Idiopática (1)	Sífilis (2)
	Tuberculosis (1)
Toxoplasmosis (1)	Síndromes de enmascaramiento (1)
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (1)	Toxocariasis (1)
UA Idiopática HLA B27 negativa (1)	Sarcoidosis (4)
Panuveítis Idiopática (1)	

¶ El diagnóstico inicial incluye únicamente el de aquellos que cambiaron. * Diagnóstico final se refiere al establecido a la vista de las exploraciones complementarias indicadas o de la evolución del paciente.

DISCUSIÓN.

Como hemos hecho en el apartado anterior, también la discusión será estructurada en secciones para comentar de forma coherente nuestros resultados y discutirlos a la luz de la literatura más importante al respecto.

En la primera sección presentaremos nuestro procedimiento para el diagnóstico etiológico del paciente con uveítis tomando como referencia la caracterización demográfica y morfológica de nuestra serie que hemos expuesto en las dos primeras secciones del apartado anterior.

En una segunda sección comentaremos la utilización de pruebas complementarias en nuestra serie, de acuerdo a la clasificación por grupos de diagnóstico y de los que hemos llamado diagnósticos inicial y final, que planteamos como una forma de validación de nuestro procedimiento general basado en la aproximación individualizada para cada caso.

Por último, la incidencia que hemos obtenido de casos idiopáticos o asociados a entidades patológicas específicas será comentada en una tercera sección comparando nuestros diagnósticos finales con los de otras series publicadas.

I.- PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO EN EL PACIENTE CON UVEÍTIS.

En el presente estudio hemos presentado una serie de 275 pacientes con uveítis clasificados de acuerdo a sus patrones de presentación y su caracterización morfológica y hemos estudiado la concordancia entre estos hallazgos y el diagnóstico final en cada caso.

En las páginas sucesivas comentaremos nuestros hallazgos para cada uno de los patrones que hemos tipificado con sus peculiaridades morfológicas. Para cada patrón presentaremos también nuestro procedimiento diagnóstico.

En la Figura 1 presentamos de forma esquemática la actitud general ante cada paciente.

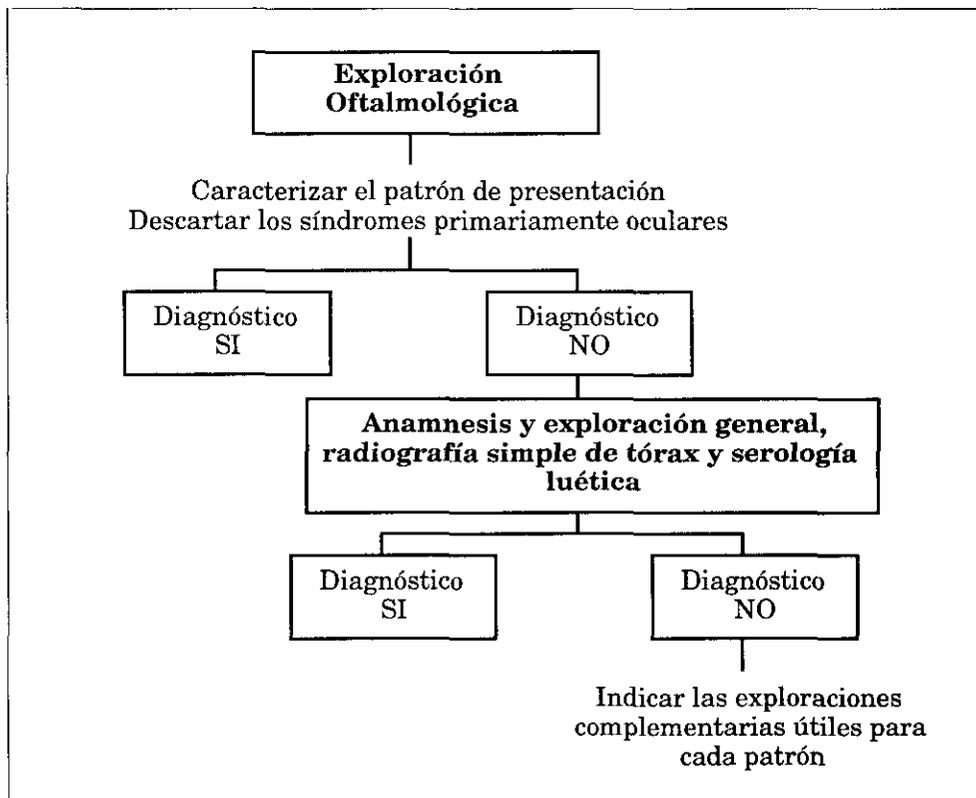


Figura I-1. Esquema general en el diagnóstico del paciente con uveítis.

En resumen, tras el primer procedimiento: la exploración oftalmológica, el caso era clasificado en un patrón determinado que incluía sus peculiaridades morfológicas. Se descartaban en ese momento también los síndromes primariamente oculares suficientemente característicos.

En los casos no diagnosticados, el siguiente paso era la anamnesis y exploración sistémicas que dirigíamos de acuerdo a la clasificación previa del caso. En todos los casos interrogábamos respecto a historia previa o reciente de traumatismos no penetrantes, no sólo por tratarse de una causa reconocida de uveítis (66) si no también porque puede representar un factor desencadenante de otros procesos. La radiografía simple de tórax y la serología para sífilis (FTA) se realizaban en todos los casos, de acuerdo con otros autores (61-65), teniendo en cuenta el carácter mimetizador tanto de la sífilis como de la sarcoidosis. También se realizaba siempre una analítica básica en sangre y orina, tanto bioquímica, como de hematología. El resto de las exploraciones complementarias se elegían de acuerdo a las características y el patrón en cada caso.

La mayoría de los casos de nuestra serie (58,2%) fueron UA; de ellas la UAARU (Figura 2) fue a su vez la más frecuente (29% del total). Encontramos para este patrón una alta concordancia con el diagnóstico final de espondiloartropatía, así como con UA idiopáticas ligadas al antígeno HLA B27 (5, 6, 12, 67-72). Así, realizamos radiología simple de articulaciones sacroilíacas y tipaje HLA B27 en todas las UAARU cuyo diagnóstico no es definitivo por la exploración. En presencia de queratouveítis, en ocasiones con PRQ granulomatosos tanto en este patrón, como en la UA no recidivante unilateral o en la panuveítis con coriorretinitis la serología herpética puede ser útil, incluso

con investigación serológica o de antígenos virales por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en humor acuoso en casos dudosos para establecer tratamientos antivirales específicos (73).

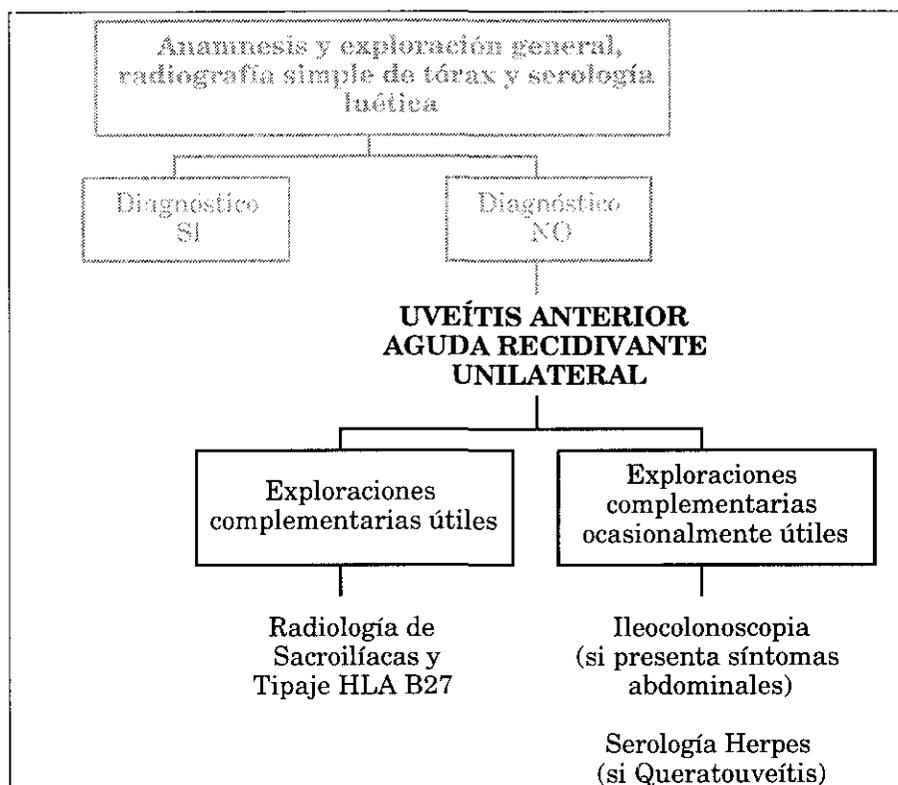


Figura 2. Aproximación diagnóstica al paciente con uveítis anterior aguda recidivante unilateral.

Realizamos ileocolonoscopia para descartar enfermedad inflamatoria intestinal si existía dolor abdominal o trastornos del ritmo intestinal (38, 74-76); en estudios previos de nuestro grupo hemos demostrado que la presencia histológica de inflamación intestinal crónica subclínica es parte del espectro de las UA, en especial en las formas HLA B27 negativas o en enfermos con importante recidivancia de su UAARU (9); estos hallazgos son congruentes con los publicados en los últimos años por otros grupos que ilustran sobre la participación de la mucosa intestinal, en forma de inflamación subclínica, en las espondiloartropatías (10, 11, 77, 78); no obstante, en la práctica diaria, la

presencia de enfermedad inflamatoria intestinal sólo debe descartarse cuando hay otros elementos de sospecha clínica. Se ha propuesto por algunos autores, la investigación microbiológica o serológica frente a *Yersinia enterocolitica* u otros gérmenes gram negativos en humor acuoso para confirmar los casos de UA en el síndrome de Reiter, en nuestra opinión este procedimiento debe reservarse para protocolos de investigación (79).

La UA aguda unilateral no recidivante (Figura 3) representó el 14,1% de nuestra serie. La única concordancia significativamente positiva que encontramos para este patrón fue para las UA idiopáticas. En este patrón no indicamos exploraciones complementarias distintas de las mencionadas como rutinarias. Descartamos espondiloartropatías si la anamnesis era sugerente y Herpes si existía queratouveítis, tal como hemos mencionado para las UAARU. En el grupo de pacientes ancianos las UA oftalmológicas relacionadas con complicaciones de cataratas o de su cirugía representaron el primer diagnóstico en este patrón (16% en ancianos versus 1,3% en adultos); éste diagnóstico no necesita el concurso de exploraciones complementarias para su realización.

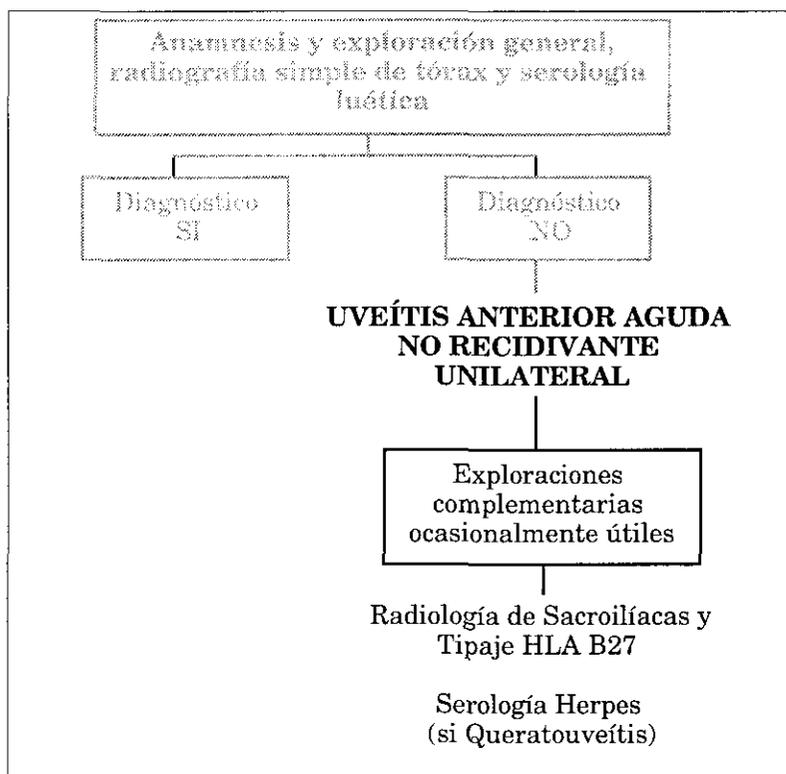


Figura 3. Aproximación diagnóstica al paciente con uveítis anterior aguda no recidivante unilateral.

Sólo siete pacientes (2,5%) se presentaron como UA aguda bilateral (Figura 4); un patrón que se correspondió casi siempre con procesos idiopáticos u oftalmológicos. No indicamos, tampoco en este patrón exploraciones no rutinarias. Descartamos el síndrome de necrosis túbulo intersticial y uveítis en pacientes con afectación sistémica, anemia y azotemia; en nuestra serie no hemos encontrado ningún caso de esta compleja entidad (80-82). Las sulfonamidas también han sido comunicadas como una rara causa de UA bilateral aguda (83).

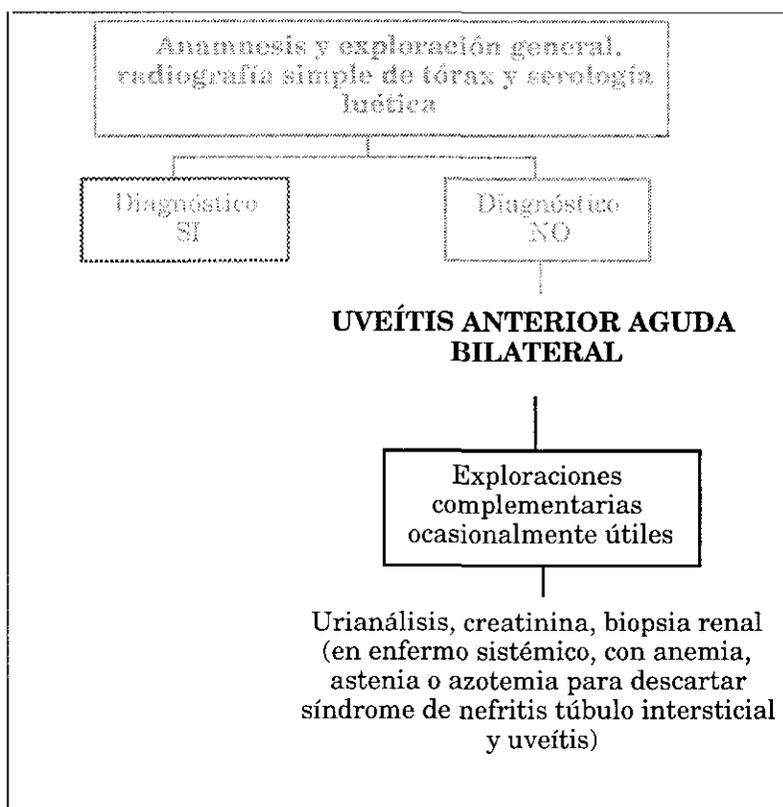


Figura 4. Aproximación diagnóstica al paciente con uveítis anterior aguda bilateral.

Encontramos UA crónica (Figura 5) en el 11,9% de los casos. En este patrón el diagnóstico diferencial debe ser más amplio ya que con él se pueden presentar muchas entidades. Encontramos una concordancia significativa para las UA idiopáticas, las UA oftalmológicas, el síndrome de Sjögren y la UA de la ACJ; por otra parte dos enfermedades cuya uveítis presenta un curso habitualmente agudo: espondiloartropatías y Herpes simplex, se presentaron con este patrón como casos atípicos con una relación de concordancia negativa. El cuadro clínico debe ser la llave del diagnóstico en este patrón.

Nosotros descartamos el síndrome de Sjögren, un proceso cuya participación uveal ha sido recientemente descrita (39), en pacientes por encima de cincuenta años (en nuestra serie representó un 8% de las uveítis del

grupo de ancianos versus un 1% en edades más jóvenes) con signos exploratorios de ojo o boca seca; en estos casos una determinación de ANA con anti Ro y anti La que suelen ser positivos sirve como examen confirmatorio. En esta serie, por criterios de clasificación realizamos biopsia de glándula salivar accesoria confirmatoria (56, 84).

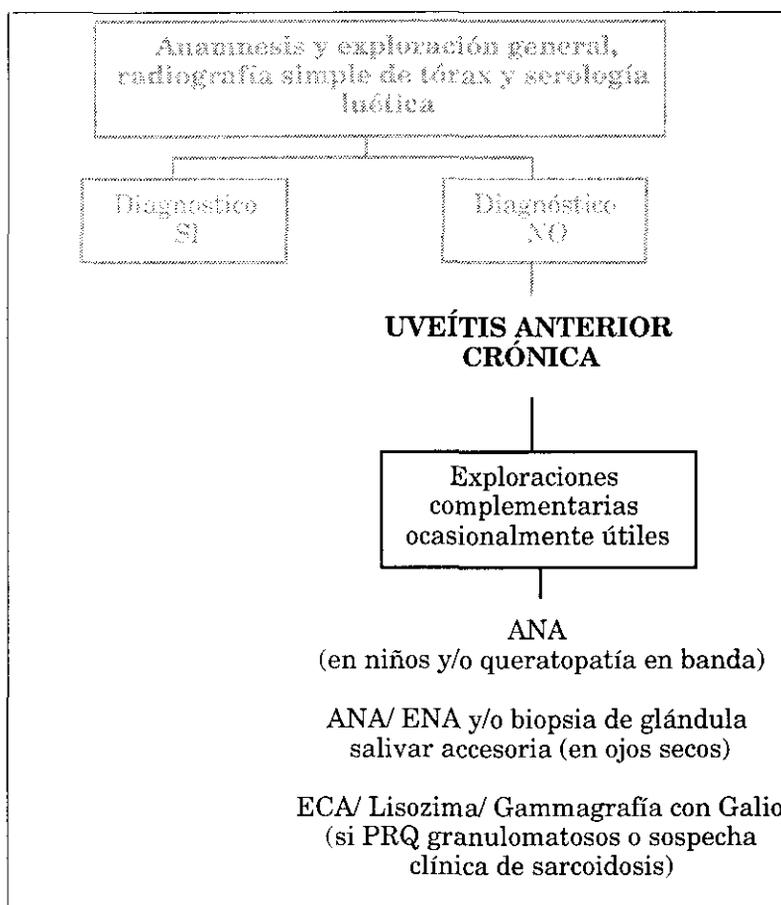


Figura 5. Aproximación diagnóstica al paciente con uveítis anterior crónica.

La UA de la ACJ (13-15, 85-87) se presenta de forma característica en niñas previamente diagnosticadas por el cuadro articular aunque la uveítis puede preceder a los síntomas articulares entre el 6 y el 24% de los casos según las series con un lapso de tiempo de hasta nueve años; la queratopatía en banda característica, aunque no específica de este proceso pueden orientar hacia este

diagnóstico; los ANA son de nuevo una prueba confirmatoria presentes en el 82% de estos pacientes (88, 89).

No encontramos una concordancia significativa para la sarcoidosis en el patrón que nos ocupa. La frecuencia de este proceso en esta serie es baja, tal vez porque también lo es la incidencia estimada en nuestro país (menos del 1 por 100000). La sarcoidosis ocular se presentó en cinco de nuestros doce patrones, lo que confirma las variadas formas de presentación de este proceso. El diagnóstico de sarcoidosis ocular es una cuestión muy discutida (21-24, 90-92); lo comentaremos en este momento ya que una UA crónica en especial cuando existen PRQ granulomatosos, obliga a descartar sarcoidosis aún en ausencia de enfermedad sistémica manifiesta, según la mayoría de los autores. De hecho, nuestro hallazgo más específico de sarcoidosis en nuestro sistema de concordancia, fue para la presencia de PRQ granulomatosos. ¿Qué hacer? no está tan claro para todos los grupos. Como queda citado a todos nuestros pacientes se les realizó una radiografía de tórax; nosotros pensamos que ésta es la única exploración obligatoria. El coste, la falta de implicaciones terapéuticas, la escasa especificidad y la desigual sensibilidad de otras pruebas nos puede disuadir de hacerlos ante una radiografía de tórax normal. Se han propuesto, no obstante, otras muchas aproximaciones. El diagnóstico definitivo precisa de una confirmación histológica. La biopsia conjuntival, lagrimal transconjuntival o cutánea tienen un elevado índice de positividades en presencia de lesiones macroscópicamente visibles; sin embargo, su realización a ciegas disminuye claramente su rentabilidad diagnóstica (24). Los niveles de enzima convertidora de angiotensina (ECA) o la actividad de lisozima en suero pueden estar elevados y puede existir anergia en las pruebas cutáneas para inmunidad celular pero estos hallazgos son extremadamente infrecuentes en la sarcoidosis

exclusivamente ocular. La gammagrafía con Galio se utiliza para detectar localizaciones de inflamación, que pueden ser subclínicas: un test positivo para cabeza, cuello y tórax puede ser útil para detectar tejido presumiblemente sarcoideo. En un artículo reciente (93) se ha propuesto la biopsia transbronquial de pulmón en el diagnóstico de la sarcoidosis exclusivamente ocular. Este grupo japonés encuentra más de un 60% de positividades histológicas en una serie de 60 pacientes; la presencia de más de un 20% de linfocitos en el lavado broncoalveolar y un incremento en el índice CD4+/CD8+ en los linfocitos T de este mismo fluido fueron los únicos predictores para la biopsia positiva; no hubo sin embargo, diferencias significativas en la afectación ocular de los pacientes con biopsia positiva o negativa. Consideramos que este tipo de procedimientos agresivos deben reservarse para los casos con fundadas sospechas en exploraciones no invasivas en los que el diagnóstico de certeza pueda tener implicaciones terapéuticas.

La UP sin componente anterior representa un 16,7% de nuestra serie, siendo la coriorretinitis unilateral (Figura 6) el patrón más frecuente (8,3% de nuestros casos). Este patrón presentó una altísima concordancia con el diagnóstico de toxoplasmosis. En todos los casos con este patrón realizamos serología para toxoplasma. El aspecto en el fondo de ojo es muy característico, siendo la serología (IgG) útil exclusivamente para excluir el diagnóstico: un resultado positivo tiene un escaso valor específico pero un resultado negativo sin diluir excluye el diagnóstico (58, 94, 95). Así, se debe reservar esta determinación para pacientes con este patrón de uveítis y no en otros, en los cuales puede ser exclusivamente un factor de confusión por su falta de especificidad. Los títulos de IgM sólo se elevan en la infección primaria, muy rara en toxoplasmosis ocular, que es considerada, en el paciente

inmunocompetente, una reactivación de contactos previos, en general prenatales.

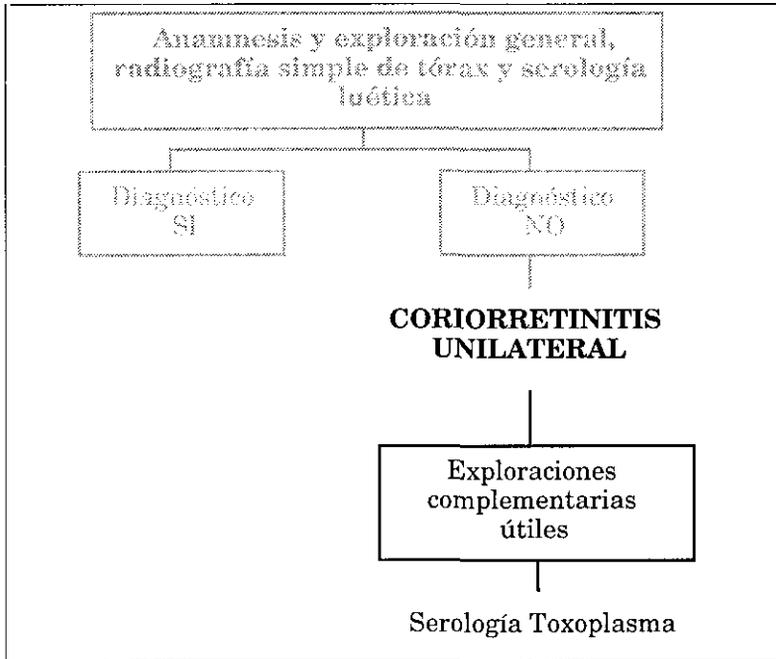


Figura 6. Aproximación diagnóstica al paciente con coriorretinitis unilateral.

La coriorretinitis bilateral (Figura 7) es el patrón de un 4,3% de nuestros casos. Tiene una relación de concordancia positiva para las retinocoroidopatías oftalmológicas : coroidopatía en perdigonada, síndrome ocular de presunta histoplasmosis, coroidopatía serpinginosa, coroiditis multifocal con panuveítis, epitelopatía pigmentaria placode multifocal posterior aguda, coroidopatía interna punctata, entre otras. Su diagnóstico se basa exclusivamente en el típico patrón fundoscópico y en la AFG.

Hemos hallado otros diagnósticos con este patrón: un caso de toxoplasmosis (con concordancia negativa) , una sarcoidosis con un típico síndrome de Löfgren con adenopatías hiliares y paratraqueales características y un caso de importancia que correspondió a metástasis de un carcinoma de pulmón y que clasificamos como síndrome de enmascaramiento tras la

necropsia. Recomendamos para este patrón no realizar pruebas de forma rutinaria pero es importante descartar toxoplasmosis si el aspecto de la lesión es sugerente, pese a su bilateralidad, dadas sus implicaciones terapéuticas. En esta serie los síndromes de enmascaramiento tienen una concordancia positiva baja pero significativa para este patrón, en especial en niños y ancianos; consideramos importante descartar neoplasia cuando no hay respuesta adecuada a un tratamiento antiinflamatorio correcto o en cuadros morfológicamente atípicos. Puede llegar a ser necesaria la biopsia coriorretiniana en algunos pacientes seleccionados, como describen Martín y colaboradores, entre otros autores, que realizan este procedimiento en siete pacientes cambiando la terapéutica inicial en cinco de ellos (96, 97). Las indicaciones para la biopsia incluyen no sólo la sospecha de enfermedad maligna si no la de etiología infecciosa o la afectación macular que no responde a tratamiento con grave riesgo de ceguera. La coroidopatía en perdigonada puede ser confirmada por tipaje HLA A29 cuya asociación es la más fuerte de las descritas entre HLA y enfermedad, con un riesgo relativo de 224 (98).

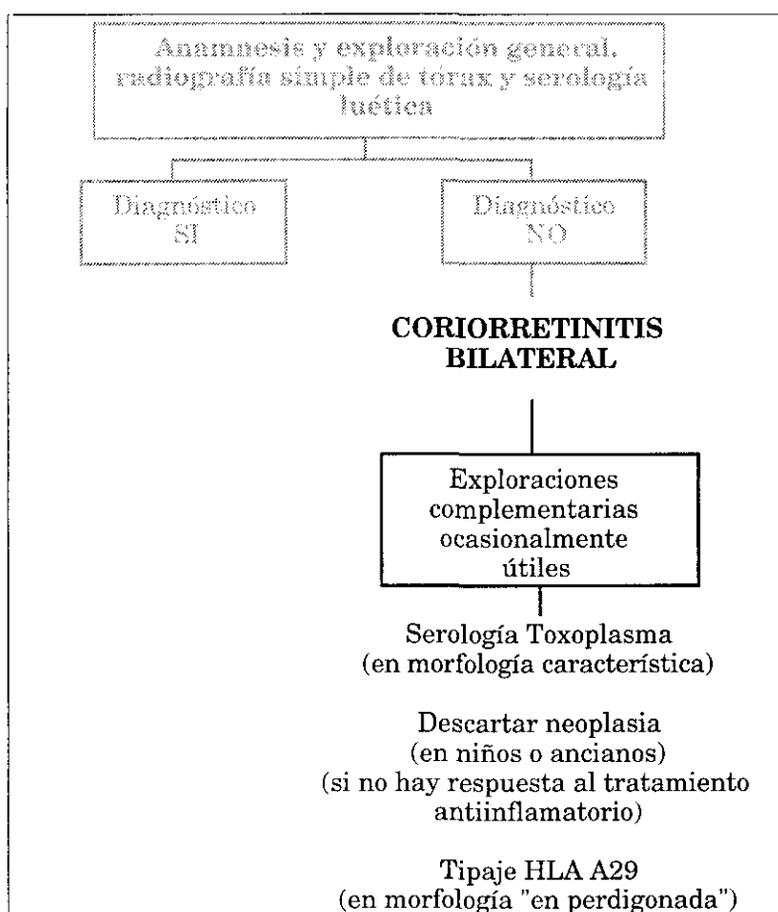


Figura 7. Aproximación diagnóstica al paciente con coriorretinitis bilateral.

La VR aislada (Figura 8) representa el patrón en el 4,3% de nuestros casos. Todos los diagnósticos que hemos encontrado tuvieron una concordancia positiva para el patrón, pero la relación más significativa fue para las VR idiopáticas. En nuestra experiencia, este patrón de presentación es uno de los motivos más frecuentes de consulta a especialistas no oftalmólogos. Para nosotros, el primer paso básico en el diagnóstico es la diferenciación clínica entre vasculopatías no inflamatorias oclusivas (ateroesclerosis, hipertensión, anomalías congénitas o situaciones de hiperviscosidad tales como hemoglobinopatías, coagulopatías o paraproteinemias) y procesos inflamatorios reales (34). No consideramos como VR los procesos vasculares inflamatorios

secundarios a coriorretinitis (algunos casos de toxoplasmosis, p. ej.) ni la enfermedad vasooclusiva.

La oftalmoscopia permite la visualización directa de los vasos retinianos con presencia de envainamiento, la imagen característica de la VR, que parece correlacionarse histológicamente con el infiltrado perivascular con células inflamatorias; sin embargo, no es absolutamente específico de vasculitis y puede aparecer tras oclusión venosa. La AFG puede ser útil para discriminar ambas entidades. Así, establecido de forma precisa el sustrato anatómico real, investigamos en este patrón las enfermedades autoinmunes asociadas con vasculitis y, en la enfermedad vasooclusiva, descartamos entidades mediadas por antifosfolípidos (37). Cuando una enfermedad sistémica es la causa de la VR, debería ser descartada por la cuidadosa anamnesis y exploración del paciente (35). Indicamos estudio de autoanticuerpos (ANA, ANCA) o crioglobulinas si existen síntomas de LES, vasculitis sistémica o alteraciones en el análisis sistemático de sangre, bioquímico, urianálisis o elevación de la VSG; nuestro caso de crioglobulinemia mixta correspondió a una mujer en la que la presencia de VR precedió al desarrollo de púrpura palpable y la presencia de crioglobulinas en dos años, pero debe ser considerado un caso excepcional. En cuanto al creciente interés por la determinación de ANCA en las uveítis, los resultados de los estudios publicados hasta el momento (99, 100) no se pueden considerar concluyentes ya que de acuerdo a sus resultados, virtualmente, cualquier forma de uveítis puede cursar con determinaciones positivas; nosotros consideramos estos resultados como falsos positivos en ausencia de datos de vasculitis necrotizante sistémica o enfermedad renal.

Investigamos anticuerpos anticardiolipina o presencia de anticoagulante lúpico en el estudio de coagulación (test de tromboplastina parcial activada o *reptilase*) en la enfermedad vasooclusiva.

La enfermedad de Behçet representó un diagnóstico frecuente entre las VR y con concordancia positiva, en especial cuando se asociaba a EMQ, combinación ésta (VR con EMQ) que debe hacer sospechar un origen autoinmune. No existen exploraciones complementarias diagnósticas pero recomendamos el tipaje HLA Bw51 en nuestro medio cuando hay sospecha de enfermedad de Behçet, cuando no presentan un espectro mucocutáneo que sea suficiente para el diagnóstico (25, 26).

Finalmente, "las clásicas" (101): tuberculosis, sífilis y sarcoidosis pueden presentarse con este patrón, pero, sin otra clínica acompañante, una radiografía de tórax normal y una serología luética negativas descartan su diagnóstico. En nuestra serie un caso correspondió a tuberculosis con este patrón, una mujer con un proceso miliar en peritoneo que tuvo pérdida de visión y VR activa con lesiones coriorretinianas antiguas en examen de fondo de ojo.

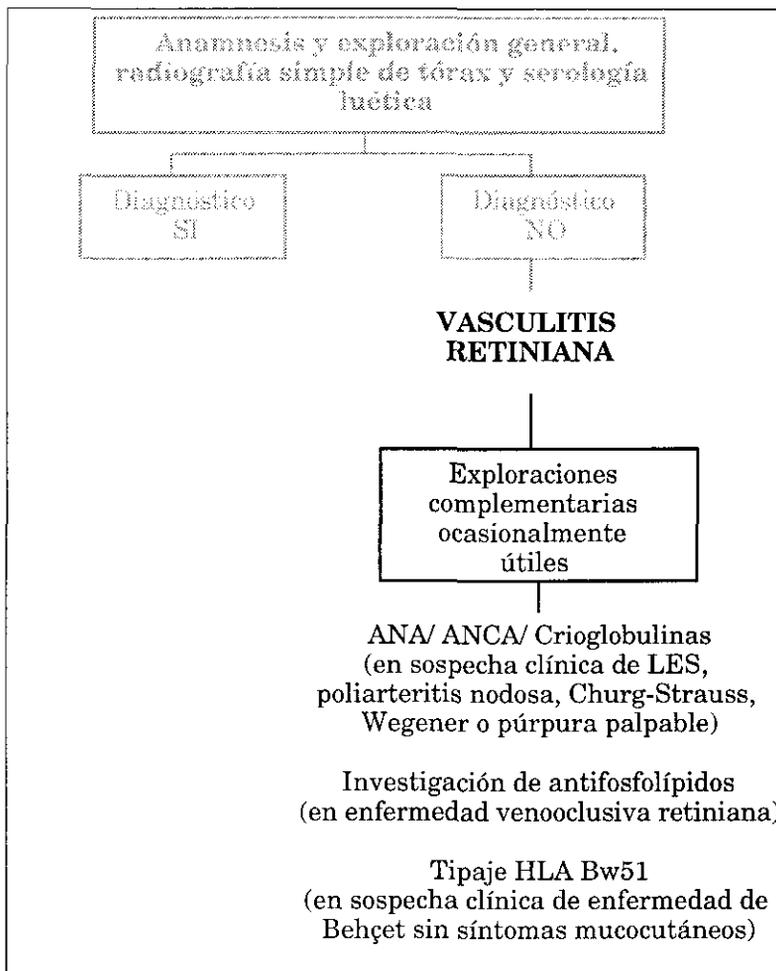


Figura 8. Aproximación diagnóstica al paciente con vasculitis retiniana.

Consideramos la UI (Figura 9), esto es: la uveítis confinada a la retina periférica y la pars plana del cuerpo ciliar, afectando al vítreo de forma predominante, como un patrón discriminativo en sí mismo, que incluye no sólo la pars planitis, si no también otras vitritis sin bancos de nieve. Incluimos el 7,3% de la serie en este patrón. En presencia de bancos de nieve en un ojo sin otros signos inflamatorios, con células en el vítreo, vasculitis en la retina periférica y frecuentemente EMQ acompañante, existen pocas dudas del diagnóstico de pars planitis y no indicamos más exploraciones complementarias que las rutinarias. En casos menos típicos deben descartarse otras entidades. Así, la

sarcoidosis se presentó con concordancia positiva únicamente para este patrón; indicamos pruebas suplementarias si el caso no es muy típico o si la clínica general la sugiere. Una minuciosa historia y exploración neurológicas son obligatorias en este patrón para descartar esclerosis múltiple (EM), en la cual una uveítis intermedia puede ocurrir hasta en un 20% de los casos (102). Investigando sarcoidosis y EM, en una serie de sesenta y dos "pars planitis", Zierhut y Foster (103), encontraron siete pacientes con EM (11%) y siete con sarcoidosis (11%); la UI precedió a la EM en tres casos y en otros dos fue simultánea. La presencia de neuritis retrobulbar fue un buen factor predictivo de EM. Así, en presencia de cualquier mínimo signo de afectación neurológica recomendamos investigación de líquido cefalorraquídeo (LCR) y RM del SNC. Los síndromes de enmascaramiento también pueden presentarse como UI. Debe descartarse neoplasia (linfoma de células grandes en ancianos y retinoblastoma en niños), incluyendo citología de humor acuoso y/o vítreo, en casos atípicos o cuando no hay respuesta a una terapia antiinflamatoria correcta (104). Por último, existe interés creciente por la inflamación ocular en la enfermedad de Lyme (41, 42, 105-108). Se han descrito muchos tipos de uveítis en esta borreliosis, siendo la UI una de las más citadas. Se han comunicado positividades en la serología frente a *Borrelia burgdorferi* en pacientes con uveítis, muchos de ellos procedentes de áreas endémicas, por una variedad de entidades como la enfermedad de Behçet, el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, el síndrome de Possner-Schonmann, la sarcoidosis y las espondiloartropatías entre otras. Así, un gran número deben ser considerados como falsos positivos. En la actualidad reservamos la serología para la enfermedad de Lyme para pacientes en los que la uveítis se acompaña de otros síntomas tales como exantema, neuropatía o artritis o para pacientes

procedentes de áreas endémicas; recomendamos confirmar los resultados de ELISA IgG ó IgM mediante *Western-Blot*.

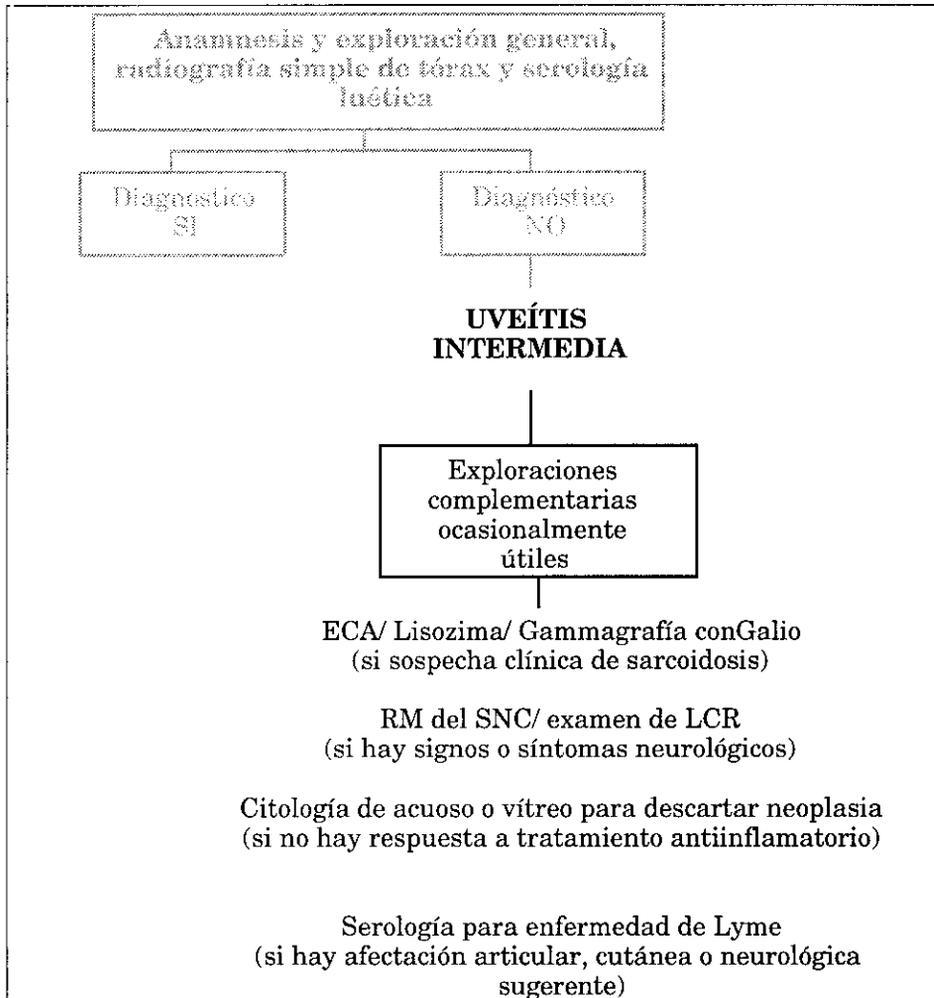


Figura 9. Aproximación diagnóstica al paciente con uveítis intermedia.

Panuveítis es un término considerado ambiguo siendo difícil valorar la afectación real de "toda" la úvea. Describimos cuatro patrones de acuerdo a la caracterización anatómica y morfológica del componente de polo posterior. En muchas ocasiones hay más de un tipo presente: por ejemplo, la vasculitis y la vitritis frecuentemente acompañan a la coriorretinitis. Clasificamos estos patrones atendiendo al sustrato predominante.

Para todo tipo de panuveítis no clasificada por la exploración se debe descartar sarcoidosis si presenta una UA con PRQ granulomatosos, si existe una sospecha clínica o si existen dudas considerables en la terapéutica. Nuestro procedimiento ya ha sido comentado extensamente.

Las infecciones oportunistas en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que en nuestra serie no fueron incluidos, adoptan habitualmente un patrón de panuveítis muy complicadas, con una afectación coriorretiniana extensa. Como hemos mencionado para otras entidades, la participación ocular en la infección por el VIH, suele ir acompañada de otras manifestaciones derivadas de afectación infecciosa en otros órganos (47). Nosotros no hemos encontrado casos en los que la participación ocular haya sido el primer signo de esta infección. No consideramos indicada la realización de la serología VIH en el diagnóstico de las uveítis en ausencia de otros signos o síntomas de infección excepto en cuadros de panuveítis muy complicadas en pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo.

Encontramos panuveítis con coriorretinitis (Figura 10) en el 6,9% de los casos totales de nuestra serie. Más de la mitad fueron clasificadas finalmente como toxoplasmosis, en su forma de presentación con UA y elevación de la PIO; así recomendamos realizar serología para toxoplasma, incluso en humor acuoso (109) en todos los casos de coriorretinitis característica con UA y/o aumento de la PIO.

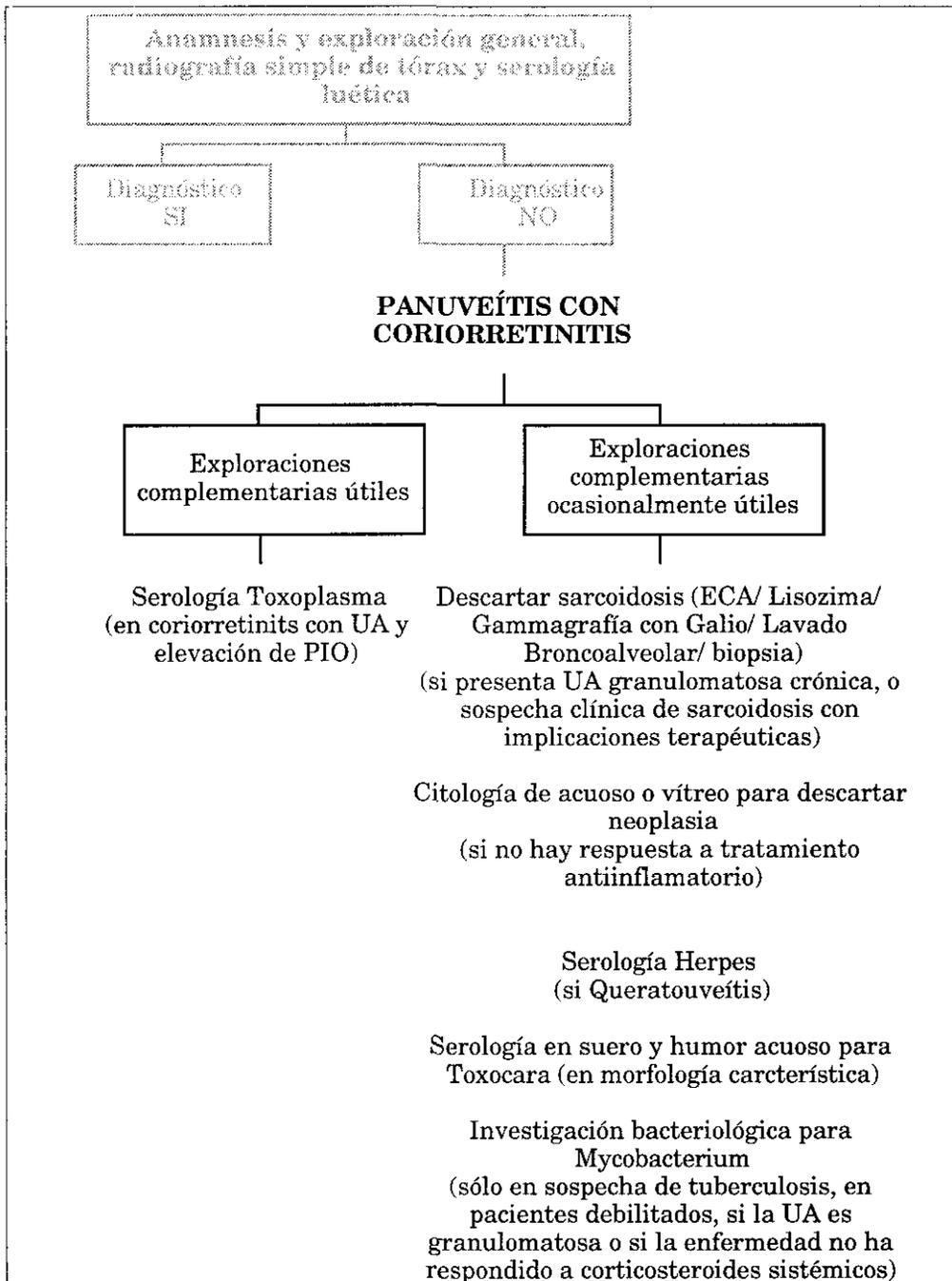


Figura 10. Aproximación diagnóstica al paciente con panuveítis con coriorretinitis.

Por otra parte, también en este patrón deben ser tenidos en cuenta los síndromes de enmascaramiento así como en el patrón de panuveítis con vitritis : ambos patrones son frecuentemente indistinguibles cuando las opacidades del vítreo impiden la fundoscopia. En niños, especialmente hasta los tres años, células de retinoblastoma pueden aparecer flotando en humor acuoso simulando iridociclitis y tumores de crecimiento endofítico pueden presentarse con infiltración celular del vítreo. En ancianos los síndromes de enmascaramiento corresponden al linfoma de células grandes. En adultos el melanoma coroideo, después de romper la membrana de Bruch puede manifestarse con la presencia de células en vítreo, simulando vitritis; la enfermedad metastásica también puede presentarse como coriorretinitis con extensión a toda la úvea; el cáncer de pulmón (un caso en nuestra serie) en hombres y el de mama en mujeres son los primarios más frecuentes. Las metástasis coroideas pueden ser el primer hallazgo, en especial en pulmón; otras neoplasias, como la leucemia pueden invadir virtualmente todo el ojo (60, 104). Por tanto, la extracción de humor acuoso o vítreo debe indicarse para citología en presentaciones atípicas o si existe falta de respuesta a la terapéutica antiinflamatoria correcta.

También puede ser necesaria la extracción de humor acuoso para investigaciones microbiológicas (en especial investigación de antígenos de microorganismos por RCP) o serológicas para agentes tales como el Herpes (en especial si presenta queratouveítis), el *Toxoplasma* (109) o el *Toxocara canis* (110), en niños con morfología sugerente; así en nuestro caso de toxocariasis la presencia local de anticuerpos en este fluido fue la clave del diagnóstico (111).

El patrón de presentación más frecuente para la tuberculosis es éste aún cuando en nuestra serie el único caso correspondió a VR. Esta enfermedad es

una causa rara de uveítis en el momento actual. Del mismo modo, la incidencia de uveítis en pacientes con tuberculosis activa es baja (101). Así, no recomendamos una investigación exhaustiva para descartarla: de hecho, la radiografía de tórax descarta la presencia de tuberculosis pulmonar en la mayoría de los casos, por otra parte, un cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* es imprescindible para confirmar el diagnóstico (112). La intradermoreacción con derivados de proteína purificados (Mantoux) es una prueba de utilidad muy limitada en ausencia de otros datos. Rosenbaum encontró que en pacientes no seleccionados con uveítis y un Mantoux positivo la probabilidad de tener tuberculosis es del uno por ciento, por lo que no se puede considerar como una prueba diagnóstica (33). En nuestro medio la realización del Mantoux conserva utilidad para indicar quimioprofilaxis con isoniazida en pacientes con tratamiento corticosteroideo prolongado o inmunosupresor y nosotros conservamos esta pauta en nuestros procedimientos terapéuticos. La posibilidad de encontrar tuberculosis aumenta en pacientes debilitados, si la UA es granulomatosa o si la enfermedad no ha respondido a corticosteroides sistémicos. En resumen, investigamos muestras para bacteriología (oculares o extraoculares) para tuberculosis sólo en estos pacientes y cuando el cuadro clínico es sospechoso. Consideramos que la baja incidencia de esta enfermedad en nuestra serie (113) cuando se compara con otras publicadas en nuestro medio (114, 115), se debe sobre todo a una mayor exigencia microbiológica para establecer el diagnóstico. Los casos de nuestra serie tiene una evolución media de veinticuatro meses con un seguimiento mínimo de ocho meses; en este período no hemos detectado casos de reagudización de tuberculosis en los casos tratados con corticosteroides e inmunosupresores, lo que nos refuerza en la idea de que nuestro índice de diagnósticos para este proceso no es inferior al real.

Hemos clasificado como panuveítis con vitritis (Figura 11) (inflamación del vítreo con UA importante asociada) sólo al 1,4% de los casos de nuestra serie. En muchos casos la presencia de células en humor acuoso no corresponde realmente a inflamación de la úvea anterior ("*spillover*") por lo que se han incluido como UI pura; por otra parte, cuando estaba presente un componente significativo de coriorretinitis los hemos incluido en el patrón precedente. La concordancia positiva más significativa correspondió a los síndromes de enmascaramiento que hemos comentado con anterioridad. No hemos encontrado casos de enfermedad de Whipple, proceso actualmente considerado infeccioso, en el que se ha demostrado la presencia de los bacilos causales en el vítreo. El patrón más frecuentemente descrito en la literatura para esta enfermedad es el de panuveítis con vitritis pero es excepcional su presentación en ausencia de clínica gastroenterológica (116, 117).

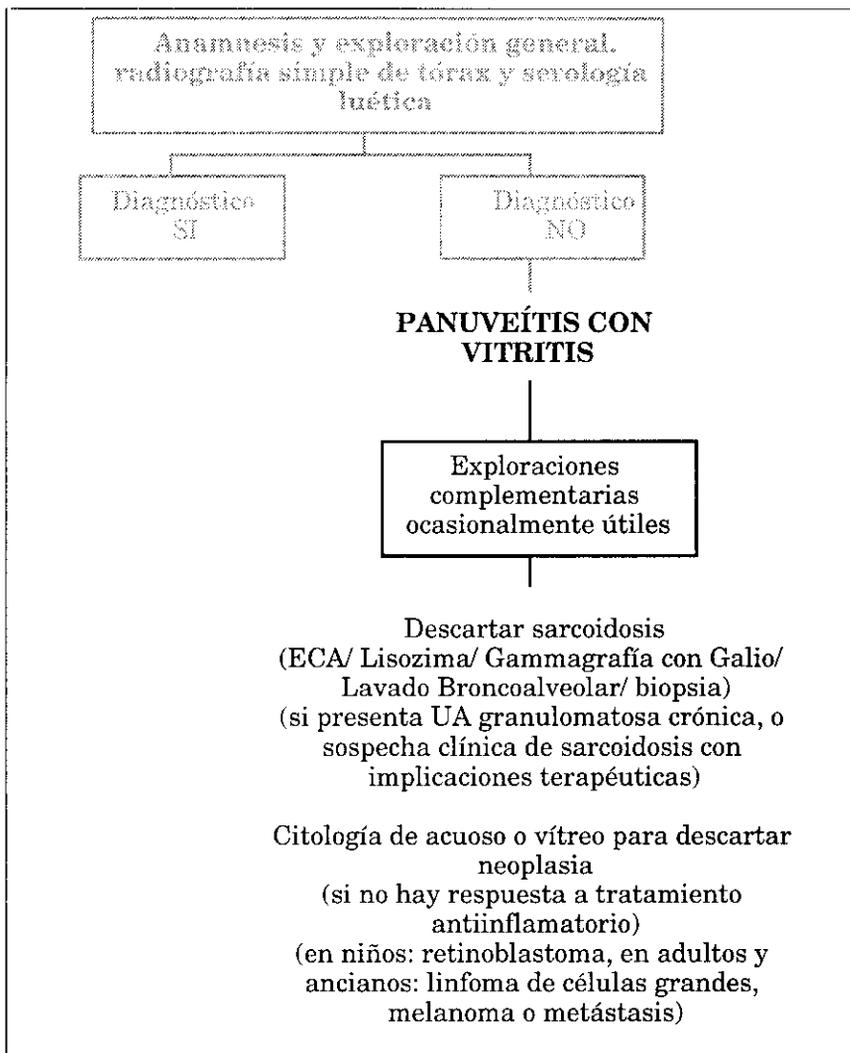


Figura 11. Aproximación diagnóstica al paciente con panuveítis con vitritis.

La panuveítis con VR (Figura 12) como afectación predominante del polo posterior es el patrón del 6,5% de nuestros casos. Presentó una concordancia positiva significativa para las formas idiopáticas, la enfermedad de Behçet y la sífilis.

Éste es el patrón de presentación de la enfermedad de Behçet en nuestra serie. Raramente una UA aislada puede ser la primera manifestación o por su prominencia impedir la fundoscopia, pero en la mayoría de los casos está

presente una afectación inflamatoria del polo posterior. Como se ha dicho el diagnóstico de enfermedad de Behçet debe ser clínico: no existen exploraciones complementarias diagnósticas. La presencia de úlceras orales o genitales, eritema nodoso y artritis no erosiva son los hallazgos que más frecuentemente encontramos. La tromboflebitis o la afectación del SNC son menos frecuentes pero deben ser tenidas en cuenta. La posibilidad de neurobehçet es mayor en presencia de papilitis. En nuestro medio y en el resto de la cuenca mediterránea la asociación entre HLA Bw51 y enfermedad de Behçet tiene un riesgo relativo de 14 (una frecuencia del 82% en pacientes frente a un 23% en la población control); en consecuencia, nosotros recomendamos este tipaje únicamente para países de la cuenca mediterránea, como el nuestro y en pacientes con VR sin lesiones mucocutáneas claras, debiendo ser tomado como una prueba sugerente y no como diagnóstica(25-28, 61, 69, 98, 118).

En cuanto a la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa se presenta como UAARU pero la enfermedad de Crohn puede presentarse como una panuveítis en que la UA se acompaña de VR o desprendimiento exudativo de retina frecuentemente acompañada de EMQ (38, 74-76). Indicamos ileocolonoscopia cuando la uveítis presenta uno de estos dos patrones y se acompaña de síntomas abdominales como dolor, diarrea o presencia de sangre o pus en heces.

Como hemos dicho, realizamos rutinariamente serología luética en todos los casos: en nuestra serie, los tres casos que hemos encontrado se presentaron con este patrón con una relación de concordancia positiva tanto para el patrón como para la presencia de afectación de la papila, pero el carácter mimetizador de las manifestaciones oculares de la sífilis hacen obligatoria la realización rutinaria de serología luética en todos los pacientes con uveítis (59, 101, 119).

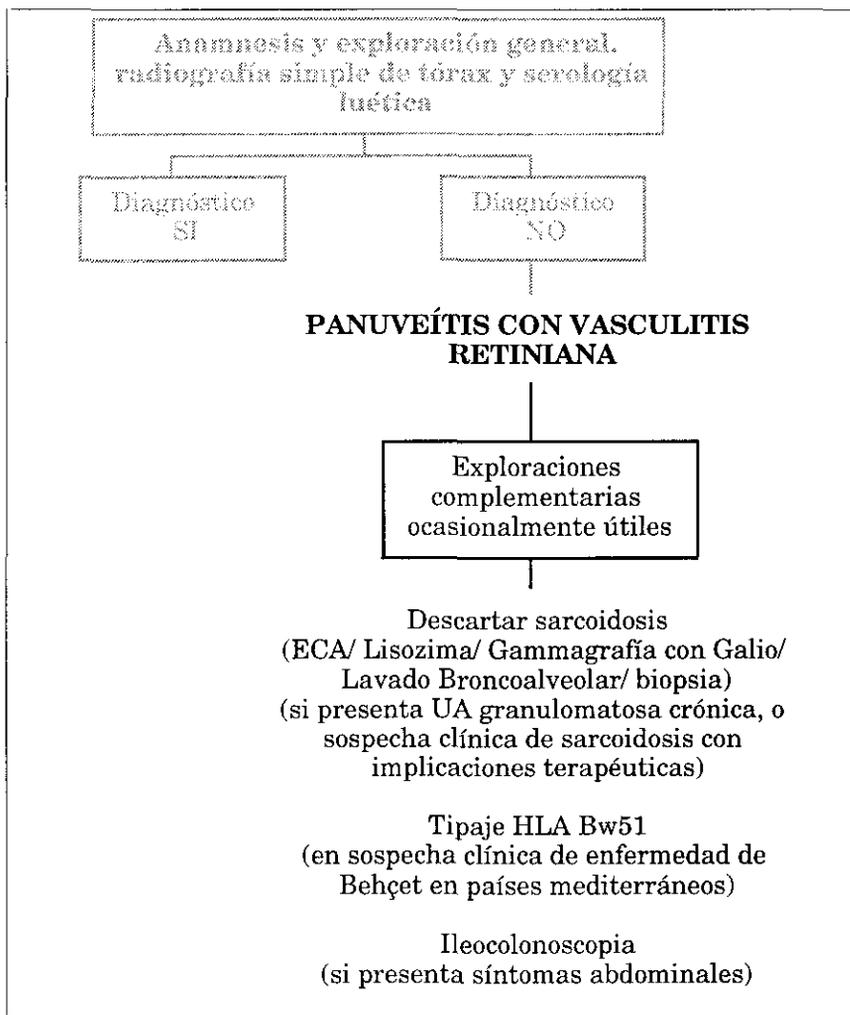


Figura 12. Aproximación diagnóstica al paciente con panuveítis con vasculitis retiniana.

El último patrón que hemos descrito es la panuveítis con desprendimiento exudativo de retina (Figura 13) que afectó al 2,9% de la serie. Ésta es la manifestación predominante en polo posterior aunque se debe tener en cuenta que una VR acompaña siempre en mayor o menor grado a este hallazgo. Es el patrón característico del síndrome úveo meníngeo de Vogt-Koyanagi-Harada con una concordancia positiva altamente significativa. La prueba confirmatoria fue la investigación de LCR buscando pleocitosis linfocitaria en fases precoces; realizamos punción lumbar en todos los pacientes con este patrón de afectación. El síndrome meníngeo clínico puede faltar y el resto de manifestaciones

extraoculares (poliosis y/o disacusia) raramente se presentan como primer evento, siendo así la pleocitosis linfocitaria el único dato confirmatorio a nuestro alcance. Se ha descrito la presentación posterior pura - el síndrome de Harada- pero nosotros no hemos encontrado desprendimiento exudativo sin UA, es por esta razón por la que no incluimos esta patología entre las UP puras. La UA es característicamente granulomatosa en nuestros casos y el componente posterior se acompaña frecuentemente de papilitis; ambos hallazgos morfológicos se relacionaron de forma significativa con este diagnóstico (57, 120).

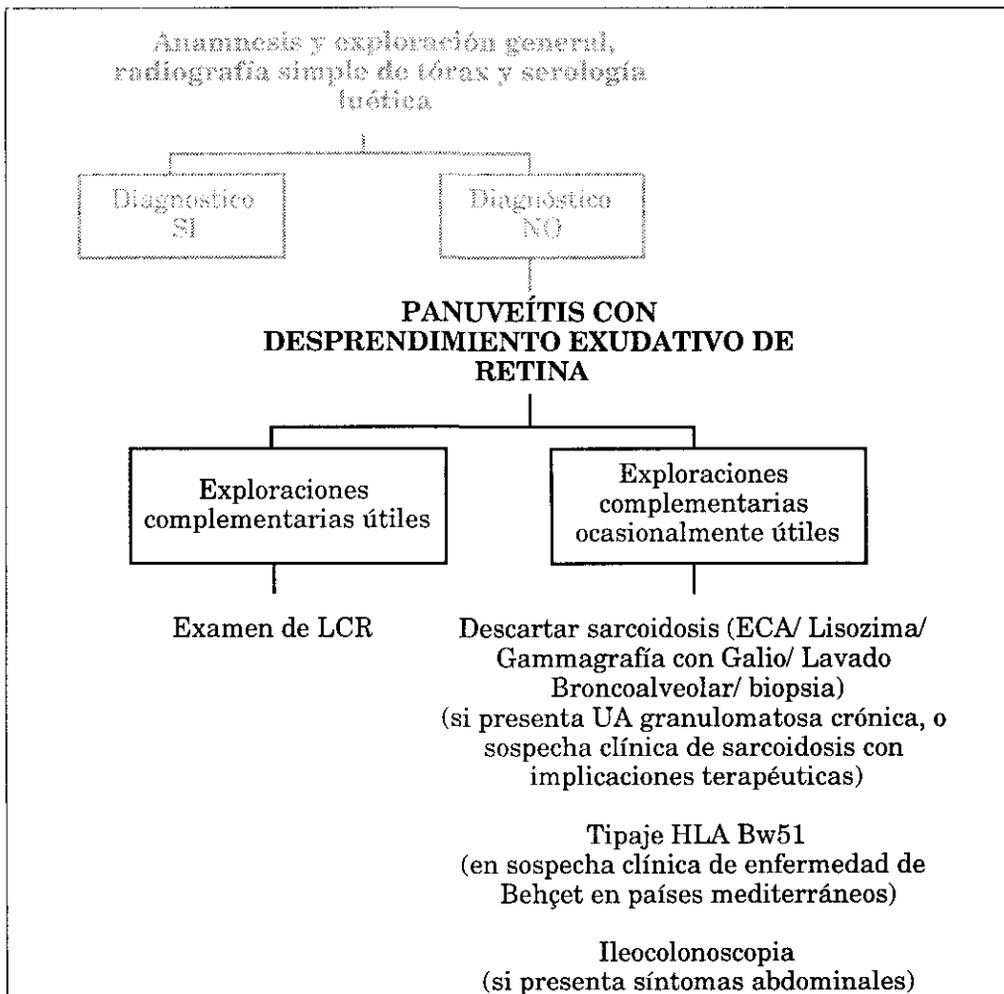


Figura 13. Aproximación diagnóstica al paciente con panuveítis con desprendimiento exudativo de retina.

También en este patrón la enfermedad de Behçet y la enfermedad inflamatoria intestinal se presentaron con una relación de concordancia significativa por lo que se deben incluir en el diagnóstico diferencial.

En resumen y para concluir con este primer bloque de la presente discusión: hemos presentado una aproximación al diagnóstico etiológico del paciente con uveítis basada en nuestra experiencia en una consulta monográfica y multidisciplinaria en los últimos tres años así como en la literatura científica de mayor relevancia. Nuestros resultados parecen confirmar que desde un diagnóstico sindrómico muy preciso basado en doce patrones discriminativos de presentación se puede acceder a la clasificación etiológica de cada caso con un mínimo de exploraciones complementarias. Sobre este último aspecto de nuestros resultados es sobre lo que basaremos el siguiente bloque de esta discusión.

II.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS UVEÍTIS.

En la segunda parte de nuestro trabajo tratamos de validar la denominada aproximación individualizada por la que se accede al diagnóstico de uveítis con el mínimo número de exploraciones complementarias necesarias para cada caso. Con este objetivo clasificamos prospectivamente todos nuestros casos en cinco grupos en función de los pasos necesarios para llegar a una clasificación final y valoramos la existencia de posibles cambios entre el diagnóstico inicial establecido en la primera visita y el diagnóstico final que se establecía a la vista de la evolución y los resultados de exploraciones complementarias.

El grupo I correspondió a casos clasificados exclusivamente por la exploración oftalmológica. En él se incluyeron los síndromes primariamente

oculares. No se solicitaron exploraciones complementarias y no encontramos cambios entre los diagnósticos inicial y final.

En el grupo II incluimos los casos con un patrón característico para cuyo diagnóstico se solicitaba un único test confirmatorio. Se incluyeron las UAARU en las que intentábamos confirmar su relación con espondiloartropatías, las queratouveítis en las que se confirmaba un origen herpético, las coriorretinitis unilaterales realizando serología para toxoplasma, las panuveítis con desprendimiento exudativo en las que se realizaba punción lumbar y las UA crónicas con queratopatía en banda que considerábamos en relación a ACJ.

Clasificamos en este grupo ochenta y nueve casos (32,4%). No pudimos confirmar nuestro diagnóstico inicial en ocho casos de UAARU en los que la radiología de sacroilíacas fue normal y el tipaje para HLA B27 negativo; de ellos, siete casos fueron clasificados finalmente como idiopáticos lo que confirma la existencia de un subgrupo de UAARU, sin relación con espondiloartropatía ni con el antígeno HLA B27, en los que el nexa patogénico de unión pudiera ser la afectación intestinal, como nuestro mencionado estudio respecto a inflamación intestinal crónica subclínica parece demostrar; de hecho en el octavo caso en el que cambiamos el diagnóstico, la clasificación final correspondió a colitis ulcerosa demostrada por ileocolonoscopia que se realizó, cuando en la evolución el paciente desarrolló dolor abdominal y trastornos del ritmo intestinal. En otro paciente, por el contrario, nuestro diagnóstico inicial fue el de UA de la ACJ en una adolescente que en su primera visita presentaba UA con queratopatía en banda e historia de artralgias, sin embargo en la evolución desarrolló una forma UAARU típica y una radiografía de sacroilíacas demostró cambios inflamatorios bilaterales por lo que se consideró una forma juvenil de espondiloartropatía. El último caso en que cambiamos el diagnóstico inicial

correspondió a un niño con vitritis y desprendimiento exudativo de retina asociado con un granuloma periférico en el que realizamos paracentesis de cámara anterior para confirmar el diagnóstico de toxocariasis con resultado negativo; una AFG posterior demostró la presencia de un típico síndrome de Coats por lo que el caso se clasificó como síndrome de enmascaramiento.

En el grupo III incluimos cuarenta y un casos (14,9%), en los que no se indicó exploración complementaria alguna ya que se llegó al diagnóstico por la presencia de un patrón característico con una historia general también suficientemente expresiva. En un caso, no obstante, el diagnóstico inicial hubo de ser cambiado; se trató de un paciente inicialmente diagnosticado de enfermedad de Behçet por una historia de lesiones genitales con una dudosa afectación de la coroides que no pudo ser confirmada en la AFG; en la evolución desarrolló una UAARU característica acompañada de uretritis y balanitis circinada siendo clasificado como SR.

Así, tomando en conjunto los grupos I, II y III, en más de la mitad de los casos de la totalidad de la serie (61,5%) se pudo establecer un diagnóstico inicial con la exploración oftalmológica, la anamnesis y/o una única prueba de laboratorio o de imagen confirmatoria. Estos resultados se obtuvieron con un 6,5% (11/169) de discrepancia entre el diagnóstico inicial y el final establecido tras la observación de la evolución o por los resultados de las exploraciones complementarias.

En el grupo IV clasificábamos los casos en los que el diagnóstico diferencial estaba limitado a nuestro diagnóstico inicial y otro proceso, en base a un cuadro clínico y exploratorio sugerente pero no completamente diagnóstico. Realizábamos un número limitado de exploraciones complementarias (tres o

menos). Incluimos en este grupo treinta y nueve casos (14,2%). La discordancia entre los diagnóstico inicial y final fue la mayor en este grupo, alcanzando a 17/39 casos.

Como en el grupo II, la mayoría de los casos incorrectamente clasificados inicialmente correspondieron a espondiloartropatías (doce) que no pudieron ser confirmadas clasificándose como idiopáticas, sin relación con HLA B27 en diez casos y ligada al antígeno en otro; el último caso se incluyó como ciclitis heterocrómica de Fuchs ya que en sucesivas exploraciones se hizo más evidente la heterocromía y atrofia iridianas así como su carácter crónico, esta circunstancia también se dio en un caso inicialmente clasificado como UA idiopática. Un caso inicialmente clasificado como UAARU idiopática HLA B27 positiva fue finalmente diagnosticado de SR cuando en su evolución desarrolló sintomatología extraocular característica. En dos pacientes sospechamos la existencia de una enfermedad maligna y fueron clasificados inicialmente como síndromes de enmascaramiento, sin embargo no pudo confirmarse tildándose finalmente de panuveítis idiopáticas. Por último un paciente fue clasificado como sarcoidosis ante la presencia de una UA crónica granulomatosa con nódulos de Koeppe pero todas las investigaciones fueron negativas siendo diagnosticado de UA idiopática.

El grupo V correspondió a cuadros clínicamente menos característicos. Incluíamos en el diagnóstico diferencial nuestro diagnóstico inicial y al menos dos procesos más. Correspondieron a este grupo sesenta y siete casos (24,4%), de los que en doce hubo variaciones en el diagnóstico inicial.

En seis pacientes inicialmente considerados de origen idiopático se pudo demostrar una enfermedad subyacente: una espondiloartropatía, una

toxoplasmosis, una crioglobulinemia mixta, una lúes y dos sarcoidosis. Por el contrario en tres casos no se pudo demostrar la sarcoidosis que inicialmente habíamos sospechado por lo que se clasificaron como idiopáticos. En los otros tres casos, muy ilustrativos cambió el diagnóstico de un proceso a otro. Una niña de once años fue inicialmente diagnosticada de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada por la presencia de un desprendimiento exudativo de retina asociado a un granuloma coriorretiniano y una historia de sordera mal caracterizada, sin embargo ante la mala respuesta al tratamiento se realizó una paracentesis de humor acuoso cuya determinación de anticuerpos IgG antitoxocara por ELISA fue positiva (111). El segundo caso correspondió a un varón de ochenta y cuatro años en quien una coriorretinitis bilateral, inicialmente filiada como posible toxoplasmosis correspondió finalmente a metástasis de un carcinoma de pulmón. En el último caso, un varón con panuveítis con coriorretinitis unilateral y aumento de la PIO que en su primera consulta refería rectorragia, pensamos inicialmente en enfermedad inflamatoria intestinal, que la ileocolonoscopia descartó, localizándose como origen de la hemorragia la presencia de hemorroides internos ulcerados; fue clasificado finalmente como toxoplasmosis tras la realización de una AFG y serología IgG antitoxoplasma.

Así, tomando en su conjunto los grupos IV y V, el 38,5% de los casos precisaron para su clasificación final, dos o más pruebas complementarias no rutinarias; más aún, solamente en el 24,4% de la totalidad de la serie (grupo V) se requirió un protocolo diagnóstico algo más extenso. Respecto a la discordancia entre nuestros diagnósticos inicial y final, la mayoría de las veces que se produjo (29/40) correspondieron a estos dos grupos; no obstante, considerando los 106 casos que se incluyeron en total en ambos, en el 72,6% el diagnóstico inicial coincidió con el final.

Pensamos que nuestro agrupamiento de los casos demuestra que la aproximación individualizada, en la que se solicitan el mínimo de exploraciones complementarias considerando cada caso, permite una correcta clasificación etiológica en un elevado número de casos con un bajo índice de cambios en el diagnóstico derivados de la evolución o los resultados de pruebas complementarias.

III.- UVEÍTIS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS.

Finalmente, estudiamos la incidencia que presentaban en nuestra serie las formas idiopáticas. Clasificamos como idiopático un caso de uveítis cuando no podía ser incluido como parte de un proceso asociado concreto o como un cuadro oftalmológico específico, independientemente de que en ambos grupos un buen número de las enfermedades incluidas también sean de etiología desconocida.

Encontramos un 33,8% de uveítis idiopáticas (93/275). Es interesante el hecho de que sesenta y ocho de ellas (73,1% de todas las idiopáticas), fueron clasificadas como tales en el diagnóstico inicial, ya que se trataba de casos que se presentaban en patrones en los que sin sintomatología sistémica acompañante, rara vez se detecta un origen sistémico: es el caso de la UA aguda bilateral o la VR aislada. Por el contrario, en otros veinticinco casos nuestro diagnóstico de presunción no pudo ser confirmado.

Este porcentaje de casos idiopáticos, que puede ser también referido como uveítis indeterminada o inespecífica, es similar a otras series publicadas en las que oscila entre el 24,2% y el 27,4% (121, 122) y más bajo que en otras series publicadas en nuestro país o en países de nuestro entorno (114, 115, 123). Pensamos que estas diferencias pueden deberse al origen de los pacientes, tanto desde el punto de vista geográfico o racial como de la causa por la que son referidos, a la metodología de clasificación, a los cambios en los patrones de enfermedad a lo largo del tiempo o, también a los propios sesgos que cada grupo de investigación introduce.

Por tanto, si comparamos nuestra serie con la literatura, podemos afirmar que el "*tailored approach*", no da lugar a un mayor índice de casos no diagnosticados o simplemente clasificados como idiopáticos.

En resumen, hemos presentado en este trabajo una pauta para el diagnóstico etiológico de la uveítis basado en la "aproximación a medida" para cada caso. Hemos mostrado un agrupamiento de los casos por el que conocemos el número de exploraciones complementarias necesarias para la clasificación final, siendo el mínimo para cada caso. Pensamos que nuestros resultados confirman que este procedimiento es una vía muy útil en el diagnóstico de la uveítis minimizando el número de exploraciones complementarias indicadas.

Consideramos que el procedimiento reseñado permite alcanzar un porcentaje de diagnósticos finales tan alto como en las series más numerosas de la literatura, siempre dirigidas en función de un diagnóstico sindrómico muy preciso. La economía, no sólo de medios, si no también de tiempo hasta establecer una terapéutica redundante en un claro beneficio asistencial para el paciente sin pérdida del deseado rendimiento científico de nuestro ejercicio profesional.

Como corolario final de esta discusión mencionaré una impresión personal basada en nuestros últimos años de experiencia. El manejo de pacientes con uveítis desde una perspectiva multidisciplinaria resulta muy beneficioso no sólo para el paciente, si no también para el propio especialista al que permite profundizar en *todos* los aspectos de una apasionante patología que muchas veces sólo conoce de forma parcelar.

CONCLUSIONES

1.- En nuestro medio las uveítis adoptan doce patrones de presentación discriminativos cuya caracterización precisa permite establecer un diagnóstico diferencial con un número muy limitado de entidades patológicas causales.

2.- A partir de estos patrones de presentación en nuestra serie, se diagnostican el 61,5% de los casos por los hallazgos de exploración oftalmológica, la anamnesis, y si se consideró necesario una única prueba confirmatoria. En sólo un 24,4% de los pacientes se requirió un número de exploraciones complementarias superior a tres.

3.- Con este procedimiento individualizado a cada caso, el número de pacientes finalmente clasificados como idiopáticos fue del 33,8%, una cifra sensiblemente igual a las más bajas de las descritas en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Rosenbaum JT, Nozik RA. Uveitis: many diseases, one diagnosis. *Am J Med* 1985; 79: 545-547.
2. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB: International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:234-235.
3. Intraocular inflammation, uveitis, and ocular tumors. San Francisco, Calif: American Academy of Ophthalmology; 1986:125-133.
4. Rosenbaum JT. An algorithm for the systemic evaluation of patients with uveitis: Guidelines for the consultant. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 248-257.
5. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 792-796.
6. Brewerton DA., Caffrey M., Nicholls A. y cols. Acute anterior uveitis and HLA-27. *Lancet* 1973; 2: 994.
7. Hammer RE., Maika SD., Richardson JA, Tang JP., Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta-2-microglobulin: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990; 63: 1099-1112.
8. Breban M, Hammer RE, Richardson JA, Taurog JD. Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment, *J Exp Med* 1993; 178: 1607-1616.

9. Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, González F, López JA, Hernández-García C. Bowel Inflammation in Anterior Uveitis and Spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1995; 22: en prensa.

10. Mielants H., Veys EM., Goemaere S., Goethals K., Cuvelier C., de Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991; 18: 1542-1551.

11. Mielants H., Veys EM., Verbraeken H., de Vos M., Cuvelier C. HLA-B27 positive idiopathic acute anterior uveitis: a unique manifestation of subclinical gut inflammation. *J Rheumatol* 1990; 17: 841-842.

12. Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 143-151.

13. Rosenberg AM. Uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1987; 16: 158-173.

14. Leak AM. Ophthalmological screening in seronegative juvenile chronic arthritis: a personal view. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 631-632.

15. Sothwood TR., Ryder CAJ. Ophthalmological screening in juvenile arthritis: should the frequency of screening be based on the risk of developing chronic iridocyclitis? *Br J Rheumatol* 1992; 31: 633-634.

16. Nussenblatt RB., Palestine AG., Chi-Chao Chan. Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 275-281.

17. Key SN., Kimura SJ. Iridocyclitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Ophtalmol* 1975; 80: 425-429.
18. Palmer RG., Kanski JJ., Ansell BM. Chlorambucil in the treatment of intractable uveitis associated with juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12: 967-970.
19. Giannini E., Brewer E., Kuzmina N., Shaikov A., Maximov A., Vorontsov I., Fink C., Newman A., Cassidy J., Zemel L. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1992; 326: 1043-1049.
20. Wallace C., Sherry D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992, 19: 1604-1607.
21. Obenauf CD., Shaw HE., Syndor CF., Klintworth GK. Sarcoidosis and its ophtalmic manifestations. *Am J Ophtalmol*, 1978; 86: 648-655.
22. Karma A., Huhti E., Poukkula A. Course an outcome of ocular sarcoidosis. *Am J Ophtalmol*, 1988; 106: 467-472.
23. Campo RV., Aaberg TM. Choroidal granuloma in sarcoidosis. *Ophtalmology*, 1984; 97: 419-427.
24. Nichols CW, Eagle RC, Yanoff M, Menocal NG. Conjunctival biopsy as an aid in the evaluation of the patient with suspected sarcoidosis. *Ophtalmology*, 1980; 87: 287-291.
25. Yazici H., Akokan G., Yalçın B., Müftuoğlu A. The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1977; 30: 259-261.

26. Graña J., Sánchez-Bursón J., Atanes A., Montoya A., Alonso A., Galdo F. Enfermedad de Behçet y HLA en Galicia. *Rev Esp Reumatol* 1987; 14: 214-217.

27. Nussenblatt RB., Palestine AG. Behçets disease and other retinal vasculitides. En: Nussenblatt RB., Palestine AG, eds. *Uveítis. Fundamentals and clinical practice*. 1989; 212-247.

28. Mamo JG. The rate of visual loss in Behçets disease. *Arch Ophtalmol* 1970; 84: 451-452.

29. Nussenblatt RB., Palestine AG., Chi-Chao Chan, Mochizuki M., Yancey K. Effectiveness of cyclosporine therapy for Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 671-679.

30. Tessler HH., Jennings T. High-dose, short-term chlorambucil for intractable sympathetic ophtalmia and Behçet's disease. *Br J Ophtalmol* 1990; 74: 353-357.

31. Yazici H., Pazarli H., Barnes CG., Tüzün Y., Özyazgan Y., Silman A., Serdaroglu A. A controlled trial of azathioprine in Behçet's disease. *N Eng J Med* 1990; 322: 281-285.

32. Gold DH, Morris DA, Henkind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophtalmol* 1972; 56: 800-804.

33. Rosenbaum JT., Wernick T. The utility of routine screening of patients with uveítis for systemic lupus erythematosus or tuberculosis. A Bayesian analysis. *Arch Ophtalmol* 1990; 108: 1291- 1294

34. Rosenbaum JT, Robertson JE, Watzke RC. Retinal vasculitis-A primer. *West Med J* 1991; 154: 182-185.
35. Stafford-Brady F., Urowitz MB., Gladmann DD., et al. Lupus retinopathy. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1105-
36. Benítez del Castillo JM, Castillo A, Fernández-Cruz A, García J. Choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Doc Ophthalmol* 1995; 80: en prensa.
37. Jabs DA., Fine SL., Hochberg MC., et al. Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 558-560.
38. Salmon JF, Wright JP, Murray ADN. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology* 1991; 98: 480-484.
39. Rosenbaum JT, Bennett RM. Chronic anterior and posterior uveitis in primary Sjögren's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 346-352.
40. Anderson B. Ocular lesions in relapsing polychondritis and other rheumatoid syndromes. *Am J Ophthalmol* 1967; 64: 35-50.
41. Bialasiewicz AA., Rupretch KW., Naumann GOH., Blenk H. Bilateral diffuse choroiditis and exudative retinal detachments with evidence of Lyme Disease. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 419-420.
42. Rosenbaum JT., Rahn DW. Prevalence of Lyme disease among patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 462-463.

43. Ferry AP. The eye and the rheumatic diseases. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Saunders, 1993; 507-518.

44. Nussenblatt RB, Palestine AG. Diagnostic testing. En: Nussenblatt RB, Palestine AG, eds. *Uveitis. Fundamentals and clinical practice*. Chicago: Year Book, 1989; 80-93.

45. Rothova A, Van Veenendaal WG, Linssen A, Glasius E, Kijlstra A, de Jong PTVM. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 137-145.

46. Rosenbaum JT. Treatment of severe refractory uveitis with IV cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1994; 21: 123-125.

47. Freeman WR, Lerner ChW, Mines JA, Lash RS, Nadel AJ, Starr MB, Tapper ML. A prospective study of the ophthalmologic findings in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 133-142.

48. Shah SM, Spalton DJ, Taylor JC. Correlations between laser flare measurements and anterior chamber protein concentrations. *Invest-Ophthalmol-Vis-Sci* 1992; 33: 2878-2884.

49. Sawa M. Clinical application of laser flare-cell meter. *Jpn-J-Ophthalmol* 1990; 34: 346-363.

50. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, Veys E, Zeidler H, The European Spondyloarthritis Study Group. The European Spondyloarthritis Study

Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-1227.

51. Goei The HS, Steven MM, van der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history and screening tests for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 242-249.

52. Calin A, Fox R, Gerber RC, Gibson DJ. Prognosis and natural history of Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 28-31.

53. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080 .

54. Cassidy JT, Levinson JE, Brewer EJ Jr. The development of classification criteria for children with juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1989; 38: 1-7.

55. Winterbauer RH, Belic N, Moores KD. A clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann Intern Med* 1973; 78: 65-71.

56. Daniels TE. Salivary histopathology in diagnosis of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 Supl: 36-43.

57. Beniz J, Forster DJ, Lean JS y cols. Variations in clinical features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina* 1991; 11: 275-280.

58. Phaik CS, Seah S, Guan OS, Chandra MT, Hui SE. Anti-toxoplasma serotitres in ocular toxoplasmosis. *Eye* 1991; 5: 636-639.

59. Tamesis RR, Foster CS. Ocular syphilis. *Ophthalmology* 1990; 97: 1281-1287.
60. Weissman SS. Masquerade syndromes. *Ophthalmol Clin North Am* 1993; 6: 127-137.
61. Hernández C, Bañares A. Uveítis y enfermedades reumatológicas. *Rev Esp Reumatol* 1994; 21: 247- 253.
62. Henderley DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 131-136.
63. Hernández C, Rosenbaum JT. Uveitis helps diagnose rheumatologic disorders. *J Musculoskeletal Med* 1992; 9: 119-126.
64. Kijlstra A. The value of laboratory testing in uveitis. *Eye* 1990; 4: 732-736.
65. Rosenbaum JT, Wernick R. Selection and interpretation of laboratory tests for patients with uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 1990; 30: 238-243.
66. Rosenbaum JT, Tammamo J, Robertson JE Jr. Uveitis precipitated by nonpenetrating ocular trauma. *Am-J-Ophthalmol* 1991; 112: 392-395.
67. Edmunds L, Elswood J, Calin A. New light on uveitis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1991; 18: 50-52.
68. Nagant de Deuxchaisnes C, Huaux JP, Fiasse ER. Ankylosing spondylitis, sacroiliitis, regional enteritis and HL-A27. *Lancet* 1974; 319: 1238.

69. Derhaag PJ, van der Horst AR, de Waal LP, Feltkamp TE. HLA- B27+ acute anterior uveitis and other antigens of the major histocompatibility complex. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 2160-2164.

70. Linssen A, Rothova A, Valkenburg HA, Dekker-Saeys AJ, Luyendijk L, Kijlstra A, Feltkamp. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2568-2578.

71. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, James DCO. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Lancet* 1973; 318: 994-996.

72. Beckingsale AB, Davies J, Gibson JM, Rosenthal AR. Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis, back pain and HLA-B27. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 741-745.

73. Kijlstra A, van den Horn GJ, Luyendijk L, Baarsma GS, Schweitzer CM, Zaal MJ y cols. Laboratory tests in uveitis. New developments in the analysis of local antibody production. *Doc Ophthalmol* 1990; 75 :225-231.

74. Billison FA, De Bombal FT, Watkinson G. Ocular complications of ulcerative colitis. *Gut* 1967; 8: 102 .

75. Wright R, Lumsden K, Luntz MH, Sevel D, Truelove SC. Abnormalities of the sacro-iliac joints and uveitis in ulcerative colitis. *Q J Med* 1965; 34: 229-232.

76. Korelitz BJ, Coles RS. Uveitis-(iritis) associated with ulcerative and granulomatous colitis. *Gastroenterology* 1967; 52: 78.

77. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 23-31.

78. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondyloarthropaty. *Gastroenterology* 1989; 96: 339-344.

79. Wakefield D, Stahlberg TH, Toivanen A, Granfors K, Tennant C. Serologic evidence of Yersinia infection in patients with anterior uveitis. *Arch-Ophthalmol* 1990; 108: 219-21.

80. Cacoub P, Deray G, Le Hoang P, Baumelou A, Beaufile H, de Groc F y cols. Idiopathic acute interstitial nephritis associated with anterior uveitis in adults. *Clin Nephrol* 1989; 31: 307-310.

81. Larrañaga JR, Lopez-Guerra N, Izquierdo R, Perez AJ. Syndrome tubulointerstitial nephritis and Uveitis: it is worth considering it as a proper entity?. *Nephron* 1993; 64: 653-654.

82. Rosenbaum JT. Bilateral anterior uveitis and interstitial nephritis. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 534-537.

83. Tilden ME, Rosenbaum JT, Fraunfelder FT. Systemic sulfonamides as a cause of bilateral, anterior uveitis. *Arch-Ophthalmol* 1991; 109:67-69.

84. Bridges AJ, Burns RP. Acute iritis associated with primary Sjögren's syndrome and high-titer anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. Treatment with combination immunosuppressive therapy. *Arthritis-Rheum* 1992; 35: 560-563.

85. Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 1990; 34: 253-267.
86. Perkins ES. Patterns of uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 1966; 50: 169-185.
87. Rosenberg AM, Oen KG. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 797-800.
88. Rosenberg AM, Romanchuk KG. Antinuclear antibodies in arthritic and nonarthritic children with uveitis. *J Rheumatol* 1990; 17: 60-61.
89. Hundert I, Bakimer R, Amital-Teplizki H, Slor H, Yassur Y, Palestine A, Nussenblatt RB, Shoenfeld Y. Antinuclear autoantibodies in uveitis. *Clin-Exp-Rheumatol* 1989; 7: 237-41.
90. Jabs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 297-301.
91. Rothova A, Alberts C, Glasius E, Kijlstra A, Buitenhuis HJ, Breebaart AC. Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc-Ophthalmol* 1989; 72: 287-296.
92. Sugimoto M, Nakashima H, Ando M, Kohrogi H, Araki S. Bronchoalveolar lavage studies in uveitis patients without radiological intrathoracic involvement of sarcoidosis. *Jpn-J-Med* 1989; 28: 50-54.
93. Ohara K, Okubo A, Kamata K, Sasaki H, Kobayashi J, Kitamura S. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of suspected ocular sarcoidosis. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 642-644.

94. Perkins ES. Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1973; 57: 1-17.
95. Rothova A, van Knapen, Baarsma GS, Kruit PJ, Loewr-Sieger DH, Kijlstra A. Serology in ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 615-622.
96. Martin DF, Chan CC, de Smet MD, Palestine AG, Davis JL, Whitcup SM, Burnier MN, Nussenblatt RB. The role of chorioretinal biopsy in the management of posterior uveitis. *Ophthalmology* 1993; 100: 705-714.
97. Freeman WR, Stern WH, Gross JG, Taylor PB, Nadel AJ, Wiley CA: Pathologic observations made by retinal biopsy. *Retina* 1990; 10: 195-204.
98. Feltkamp TE. Ophthalmologic significance of HLA associated uveitis. *Eye* 1990; 4: 839-844.
99. Young DW. The antineutrophil antibody in uveitis. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 208-211.
100. de Keizer RJ, van der Woude FJ. cANCA test and the detection of Wegener's disease in sclerokeratitis and uveitis. *Curr-Eye-Res* 1990; 9 Suppl: 59-61.
101. Copeland RA. The classics: tuberculosis, syphilis, and sarcoidosis. *Ophthalmol Clin North Am* 1993; 6: 69-80.
102. Breger BC, Leopold IH. The incidence of uveitis in multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 450.
103. Zierhut M, Foster CS. Multiple sclerosis, sarcoidosis and other diseases in patients with pars planitis. En: Böke WRF, Manthey KF,

Nussenblatt RB, eds. Intermediate Uveitis: *Dev Ophthalmol*. Basel: Karger, 1992; 23:41-47.

104. Michelson JB, Grossman KR, Lozier JR. Iridocyclitis Masquerade Syndrome. *Surv Ophthalmol* 1986; 31: 125-130.

105. Breeveld J, Rothova A, Kuiper H. Intermediate uveitis and Lyme borreliosis. *Br-J-Ophthalmol* 1992; 76: 181-182.

106. Isogai E, Isogai H, Kotake S, Yoshikawa K, Ichiishi A, Kosaka S, Sato N, Hayashi S, Oguma K, Ohno S. Detection of antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with uveitis. *Am-J-Ophthalmol* 1991; 112: 23-30.

107. Aaberg, TM. The expanding ophthalmologic spectrum of Lyme disease. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 77.

108. Winward KE, Smith JL, Culbertson WW, Paris-Hamelin A. Ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 651-657.

109. Aouizerate F, Cazenave J, Poirier L, Verin P, Cheyrou A, Begueret J, Lagoutte F. Detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humour by the polymerase chain reaction. *Br-J-Ophthalmol* 1993; 77: 107-109.

110. Dernouchamps JP, Verougstraete C, Demolder E. Ocular toxocariasis: a presumed case of peripheral granuloma. *Int Ophthalmol* 1990; 14: 383-388.

111. Benítez del Castillo JM, Herreros G, Guillen JL, Fenoy S, Bañares A, García J. Ocular toxocariasis: report of a bilateral case by aqueous humor ELISA assay. *Am J Ophthalmol* 1995; 112: (en prensa).

112. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1986; 104: 7-12.
113. Hernández C, Benítez JM, Morado I, García J, Fernández B, Jover J. Uveítis y enfermedades sistémicas. *Rev Esp Reum* 1995; 22: en prensa.
114. Santin M, Badrinas F, Mascaro J, Nolla JM, Pujol O, Roca G y cols. Uveítis: estudio etiológico de 200 casos según protocolo. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 641-644.
115. Jiménez A, Alió J, Fuertes A: Estudio etiológico de 102 casos. *Rev Clin Esp* 1986; 179: 289-292.
116. Selsky EJ, Knox DL, Maumenee AE, Gren WR. Ocular involvement in Whipple's disease. *Retina* 1984; 4: 103-107.
117. Avila MP, Jalkh AE, Feldman E, Trempe CL, Schepens CL. Manifestations of Whipple's disease in the posterior segment of the eye. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 384-388.
118. Wakefield D, Wright J, Penny R: HLA antigens in uveitis. *Hum Immunol* 1983; 7: 89-93.
119. Zierhut M, Kreissig I, Pickert A. Panuveitis with positive serological tests for syphilis and Lyme disease. *J Clin Neuroophthalmol* 1989; 9: 71-75.
120. Michelson JB: Diffuse uveitis. *Ophthalmol Clin North Am* 1993; 6: 55-68.
121. Rosenbaum JT. Uveitis. An internist view. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1173-1176.

122. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJJ, Linssen A, Alberts C, Luyendijk L, Kijlstra A. Uveitis and systemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 137-141.

123. Perkins ES, Folk J: Uveitis in London and Iowa. *Ophthalmologica* 1984; 189: 36-40.

ABREVIATURAS.

ACJ.....	artritis crónica juvenil.
ANA.....	anticuerpos antinucleares.
ANCA.....	anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.
AFG.....	angiofluoresceingrafía.
EA.....	espondilitis anquilosante.
ECA.....	enzima convertidora de angiotensina.
EM.....	esclerosis múltiple.
EMQ.....	edema macular quístico.
ENA.....	anticuerpos frente a antígenos extraíbles del núcleo.
LCR.....	líquido cefalorraquídeo.
LES.....	lupus eritematoso sistémico.
PIO.....	presión intraocular.
PRQ.....	precipitados retroqueráticos.
RCP.....	reacción en cadena de la polimerasa.
RM.....	resonancia magnética.
SNC.....	sistema nervioso central.
SR.....	síndrome de Reiter.
UA.....	uveítis anterior.
UAARU.....	UA aguda recidivante unilateral.
UI.....	uveítis intermedia.
UP.....	uveítis posterior.
VIH.....	virus de la inmunodeficiencia humana.
VR.....	vasculitis retiniana.