

19. Nghiem-Buffet M.N.et colab.”Cataracte et uveite :resultats apres implantation en chambre posterieure en extracapsulaire »,Journal Francais d-Ophthalmologie,nr.7/2001,pag.704-710.
20. Offret H.et colab. »Oeil et virus »,Ed.Masson,Paris,2000,pag.271-300.
21. Onofrey B.E.,Skorin L.Jr.Hoiderman N. »Ocular Therapeutics Handbook-A clinical Manual »Ed.Lippincott-Raven,1998,pag.291-335.
22. O’Shea G.J., Infeld D.A., Harvey RB. Uveitis-a photoessay; <http://medweb.bham.ac.uk/easdec/eyetextbook/uveitis/uveitis.htm>; 18.06.2004
23. Päivönsalo-Hietanen Taina, Tuominen J., Matti Saari K. Uveitis in children; Population-based study in Finland. Abstr.in Acta Ophthalmologica Scandinavica, 78, 1, Feb. 2000:84-88.
24. Paivonsalo-Hietanen T., Tuominen J. Saari K.M. Uveitis in children; population -based study in Finland Abstr in Acta Ophthalmol Scand. 2000 Feb.; 78(1):84-8.
25. Paroli M.P., Speranza S., Marino et al. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. Abstr in Eur. J. Ophthalmol, 2003, 13 (7): 616-21.
26. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, et al (2001) Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. Arthritis Rheum 44:1411–1415 .
27. Rosenberg AM, Lindsley C.B,Uveitis Associated with Childhood Rheumatic Diseases: The Pediatric Rheumatology Perspective.Pediatric Rheumatology Online Journal. <http://www.pedrheumonlinejournal.org/October/uveitis%20PROJ%20.2003%20Revis> 18.06.2004
28. Sampaio-Barros PD, Costallat LTL, Bertolo MB, Marques Neto JF, Samara AM (2000) Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol 29:160–162
29. Samson Michael C. Juvenile Rheumatoid Arthritis associated uveitis. Ocular Immunology and Uveitis Foundation.
30. Seamone CD, Deschenes J, Jackson WB: Cataract extraction in uveitis: comparison of aphakia and posterior chamber lens implantation. *Can J Ophthalmol* 1992; 273:1231-124.
31. Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, et al (2005) A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 53:18–23
32. Smith JR, Rosenbaum JT (2002) Management of uveitis. A rheumatologic perspective. Arthritis Rheum 46:309–318
33. Spiegel P.H. Uveitis, Anterior, Childhood, <http://www.emedicine.com/oph/topic585.htm>. May 18, 2001.
34. Zulian F., Martini G., Falcini F. et al.; Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis; Abstr in J. Rheumatol. 2002 Nov; 29 (11): 2.446-53.
35. Weiss A.H., Wallace C.A., Sherry D.D. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with Juvenile rheumatoid arthritis, J. Pediatr. 1998; 133:266-817.

## **ROLUL COMPLEXULUI MAJOR DE HISTOCOMPATIBILITATE HLA ÎN DIAGNOSTICUL UVEITELOR ASOCIATE CU SPONDILARTROPATII**

**SERONEGATIVE**

(revista literaturii)

**Lilia Dumbrăveanu**

Catedra oftalmologie USMF”N.Testemițanu”

### **Summary**

#### **The role of major histocompatibility complex HLA in the diagnostic of uveit associated with seronegative ankylosing spondylitis**

Is impossible to make a modern diagnosis of uveit is without search of HLA-B27.At the patienst with uveitis,HLA-B27 is present in 19-88%.In medical magazines is dissussed the

evolution of HLAB27+.The first HAA associated with a inflammatory disease was described in 1972 and it was called HLAB27 associated with ankylosing spondylitis .This remain the most known relation between HLA B 27 and one disease. Since then were described a lot of others diseases associated with this antigen: ocular and systemic diseases with specific ocular manifestations. Often HLA is associated with uveal disease.

### Rezumat

Diagnosticul modern al uveitelor nu poate fi conceput fără cercetarea imunogenetică a haplotipului HLA-B27. Printre pacienții cu uveită fenotipul HLAB27 se întâlnește în proporție de 19-88%.Uveita anterioară acută HLAB27+ poate fi o entitate clinică distinctă, dar și în asociere cu un grup de boli reumatice autoimune, denumite spondilartropatii seronegative. În revista literaturii sunt discutate particularitățile clinice, evolutive și pronosticul uveitelor HLAB27+.

Primul haplotip antigen uman leucocitar (HLA) asociat cu o maladie inflamatorie a fost descris în 1972 și anume HLAB27 corelat cu spondilartrita anchilozantă.Aceasta rămâne pe moment cea mai „fermă legătură” a unei boli cu HLA B 27.De atunci s-au descris multiple maladii asociate cu acest antigen: boli oculare și sistemice cu manifestări oculare specifice. (3,4,11). În oftalmologie HLA este cel mai des asociat bolilor uveei.(14,17,21).

HLA cu importanță în uveite sunt:

HLAB27

-(+)în 5-8%din populația sănătoasă

-(+)în 85-90%din spondilartrita anchilozantă

-(+)în 75-80%din sindromul Reiter

-(+)în 75% din spondilita psoriazică

-(+)în 40-45%din uveitele anterioare fără substrat reumatoid

HLA BW 51

-(+)la 30 %din populația japoneză

-(+)la 70%din populația cu boala Behcet din Japonia

HLA BW 22

-(+)la 13% din populația normală din Japonia

-(+)la 45%din persoanele cu sindrom VKH din Japonia

HLA B 7

-(+)la 20% din pacienții normali

-(+) la 55%din bolnavii cu histoplazmoză oculară

HLA A 29

-(+)la 7%din pacienții normali

-(+) la 80% din pacienți cu coroidoretinopatie Birdshot

Argumentele privind implicarea acestuia în etiopatogenia bolii inflamatorii oculare se bazează atât pe studii clinico-epidemiologice cât și pe cercetări bazate pe modele experimentale cu animale transgenice HLAB27.Marcherul bolii este HLA -B27,sistem de gene plasate pe brațul scurt al cromozomului 6.Cele 13 allotipuri ale moleculei HLA-B27, aparținând clasei 1 HLA, codificate de la B\*2701 până la B\*2713. Două dintre subtipuri B\*2706 și B\*2709 sunt indisolubil asociate spondilartritei anchilozante.,fiind studiate în Asia de Est, respectiv în Sardinia. Indivizii HLA-B27+ prezintă o variabilitate în abilitatea de a prezenta peptidele limfocitelor T citotoxice autoreactive. Se sugerează că moleculele solubile HLA(sHLA) pot inhiba activitatea limfocitelor T citotoxice-parțial prin medierea apoptozei acestora,dar inhibă și activitatea limfocitelor NK.În plus pot bloca anticorpii HLA-1.(1,16).Molecula HLAB27 joacă un rol dublu în cea ce privește recunoașterea antigenului de către limfocitul T.Pe de o parte are rol în alegerea receptorului pentru antigen al limfocitului TCD+8(TCR) chiar în timus, selectând în special unele grupe de celule TCD+8 cu proprietăți artritogene. Pe de altă parte HLAB27 are rol în legarea și prezentarea antigenului către limfocitul TCD+8 în țesuturile periferice.(18,32).

Un alt argument care susține implicarea limfocitului TCD8+ în patogenia bolii este legat de faptul, că pacienții cu SIDA dezvoltă forme extrem de severe de artrită reactivă în condițiile

în care aceștea au populația TCD8+ deprimată. Această observație mai sugerează și faptul, că limfocitul TCD4+ ar putea funcționa ca supresor al artritei reactive. Dacă spondilartropatiile sunt inițiate de răspunsul limfocitului TCD8+ la peptide antigenice prezentate împreună cu moleculele HLA B 27 este posibil ca limfocitul TCD4+ să regleze acest răspuns prin recunoașterea altor peptide antigenice codificate de bacterii și prezentate împreună cu HLA clasa II. Ca rezultat al acestui răspuns celula TCD4+ poate produce nivele crescute de IFN- $\gamma$  și alte citokine care activează macrofagele și limitează astfel creșterea intracelulară a microorganismelor trigger și producerea de peptide derivate din bacterii, care legându-se de HLAB27 inițiază un răspuns artritogenic al limfocitului TCD8+(19,20,31)..

Mai mult, prezența moleculelor HLA-B27 interferă cu producția și/sau eliberarea antigenelor sHLA-I. Studiile familiare au relevat însă că alături de markerul HLA-B27 și subtipurile sale, există o contribuție adițională a factorilor genetici. La gemenii monoziți concordanța pentru boală este de 63% și de chiar 75 % după alte studii, în contrast cu doar 12,5% la dizigoți, rată care se dublează însă la gemenii dizigoți HLA-B27 pozitivi. Aceste observații sugerează intervenția factorilor de mediu, fără a neglija posibilele candidate din clasele HLA I și II.(37,50). Studiile recente subliniază că HLA –DR4 este asociat cu o susceptibilitate crescută pentru întreaga familie a spondilartropatiilor, independent de linkage-ul HLA-B27, fapt probat și de constatarea unui risc de 5 ori mai mare pentru afecțiune la rudele de gradul I-HLA-B27 pozitive.( 5,8,12). Studiile clinico-epidemiologice au arătat că incidența HLA la pacienții cu spondilartropatii seronegative este de 90% în spondilartrita anchilozantă și 60-87,8 % în artrita reactivă. Acest marker este întâlnit în populație în proporție de 6-8% la rasa albă și 1-4 % la negri și japonezi (procent mai înalt printre unele grupuri de americani băștinași și populația scandinavă). Astfel rata incidenței este influențată de origine și rasă. Distribuția geografică a bolii urmează distribuția HLA în populație. Astfel uveita anterioară HLAB27+ se întâlnește într-o rată mică la rasa neagră, medie la asiatici și înaltă la rasa albă. Deși nu se cunoaște cu exactitate rolul jucat de molecula HLAB27 în patogenia spondilartropatiilor seronegative s-au emis mai multe ipoteze imunopatogenice.(24,26,44). O ipoteză sugerează, că în patogenia bolii este implicată apariția unei autoagresivități la propriile antigene din cauza mimetismului molecular între epitopurile unor microorganisme infectante și țesuturile gazdei. S-a stabilit relațiile între HLA B27 și germeii „artritogeni”. În acest sens s-au făcut studii cu anticorpi monoclonali anti HLA B27, constatând că aceștea reacționează încrucișat cu glicoproteine din membrana germenilor: Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae, Yersinia enterocolitica. Pornind de la această observație s-a studiat atât molecula HLA B27 cât și unele proteine bacteriene există secvențe identice de aminoacizi. Astfel un același peptid de 6 aminoacizi a fost identificat în interiorul HLA B27 și în interiorul unei enzime a Klebsiellei, a plasmidei Shigellei și a unui fragment de Yersinie.(48).

Ultima ipoteză indică rolul HLAB27 în special la nivelul timusului unde selectează receptorii TCR exprimat pe celula TCD8+ care include receptori capabili să răspundă la antigene microbiene într-o anumită manieră patogenă. Mecanismele imunopatogenice prezentate au o serie de limite, una din ele fiind și aceea că nu explică modul de producere al spondilartropatiilor la indivizi HLAB27 negativi.

Cercetările efectuate în populația europeană –riscul genetic al bolii la prezența HLAB27+ constituie doar 16%, pe când complexul major de histocompatibilitate HLA constituie 50%, ceea ce presupune existența genelor suplimentare, care predispun la inițierea bolii. Un șir de cercetări susțin că în patogenia uveitei anterioare acute este implicat MICA-gen, al complexului major de histocompatibilitate localizat pe brațul scurt al cromozomului 6 alături de locusul B și având un polimorfism înalt. Gena dată a fost depistată frecvent atât la pacienți HLAB27+ cât și HLAB27- în uveite anterioare acute, dar și la cei cu colită ulcerativă și psoriazis. (6,45). O altă genă despre care se bănuiește că ar fi implicată în declanșarea uveitelor se localizează la nivelul cromozomului 16. Aici se găsește gena NOD-2, depistată în spondilartrita anchilozantă, psoriazis, boala Crohn și alte maladii reumatice asociate cu afecțiuni oculare. Anterior gena respectivă a fost identificată drept responsabilă etiopatogenic de apariția granulomatozei juvenile sistemice

(sindromul Blau),cu transmitere autosomal dominantă,în cadrul căreia apare uveita.Deoarece spondilartrita anchilozantă, boala Crohn, artrita reactivă reunesc multiple caractere comune, avînd o agregare familială ,se presupune că gena NOD-2 suferă mutații la acești pacienți și poate participa în declanșarea uveitei.(2,34,38).Se descriu și alte asocieri genetice, în Japonia uveita anterioară acută cu HLA-DRB\*08,cu toate că alții nu susțin aceste ipoteze.În același timp o grupă de cercetători au demonstrat că pacienții HLAB27+cu spondilartrită anchilozantă și uveită anterioară erau homozigoți ai B27 antigenice.(15).Conform multiplelor studii efectuate- HLA B 27 joacă un rol important în diagnosticul diferențial al uveitei.Lipsa antigenului HLAB27 va presupune o căutare minuțioasă a etiologiei uveitei sau/și altor boli sistemice, care ar putea cauza apariția uveitei.Nu în ultimul rînd HLAB27 reprezintă un factor de pronostic al uveitei.Astfel o uveită HLAB27+ ,chiar și în lipsa unei oarecare maladii sistemice,prezintă un pronostic mai puțin favorabil decît uveita HLA B27-.

Particularitățile clinice ale uveitelor HLAB27 pozitive.

Uveita anterioară acută asociată cu HLAB27 este cea mai frecvent înfîlinită uveită endogenă.Recent s-a demonstrat că uveita HLAB27 reprezintă o entitate clinică distinctă, caracterizată prin prevalență masculină,frecvent asociată cu sindroame articulare seronegative,precum sunt spondilartrita anchilozantă,sindrom Reiter,artrita psoriatică,și boala inflamatorie intestinală.De obicei uveita este monolaterală,poartă un caracter nongranulomatos și o evoluție benignă.(23,35).Modificările corneene ce survin în uveite se pot prezenta cu precipitate fine endoteliale și edem cornean.În uveita cronică poate apărea cheratopatia în bandeletă.Umoarea oapoasă din camera anterioară își pierde transparența de la discret la sever datorită celulelor inflamatorii apărute.Exudatul fibrinos se depune în aria pupilară,provocînd secluzia și ocluzia pupilei și bombarea irisului.Uneori poate fi prezent și hypopionul,iar hifemul spontan apare excepțional de rar.De rînd cu acestea pot fi prezente și alte semne :dispersia pigmentară,mioza,noduli irieni,sinegchii anterioare și posterioare,celule inflamatorii în corpul vitros.(7,9,21).Relativ rar este implicat în proces inflamator și polul posterior cu edem macular cistoid, parsplanite exudative,coroidită,edem papilar, decolare de vitros posterior. Deseori PIO este joasă ca rezultat al scăderii producției umorii apoase.În cazurile blocajului trabeculul corneoscleral cu celule inflamatorii în special la pacienții cu filtrare scăzută preezistentă PIO poate crește.În general uveitele se rezolvă în 4-12 săptămîni ,cu o tendință spre recidive la același ochi în special la indivizi HLAB27+.Complicațiile cele mai frecvente:cataracta,glaucomul secundar, rubeoza iriană, atrofie sectorială sau totală a irisului,bombarea irisului, hipotonie, edemul macular cistoid,formarea de sinechii,secluzie și /sau ocluzie pupilară, fibroza corpului vitros, atrofie papilară,cheratopatie în bandeletă.În pofida sechelelor posibile, prognosticul general al uveitelor este satisfăcător.(22,47).

Prezintă interes studiul referitor la valoarea diagnostică a HLAB27 propus de cercetători finlandezi, în cadrul căruia a fost apreciat rolul antigenului B27 în diagnosticul diferențial al uveitei. Lotul de studiu a inclus 220 pacienți cu uveită ,care la momentul inițierii stidiului nu erau diagnosticați cu oarecare maladie sistemică.Conform rezultatelor 71% au fost pacienți cu uveită anterioară, iar 7%cu uveite periferice, posterioare sau panuveite.Mai mult, HLAB27 + a fost în 82% la pacienți cu uveită acută sau recidivantă unilaterală.,iar 7-12%în uveite cronice și/sau bilaterale. La 18%pacienți cu uveită unilaterală ,anterioară acută sau recidivantă au fost B27-. Acest grup de pacienți se evedenția prin debut al bolii tardiv(44-45 ani),rata femeilor în acest lot era mai mare decît la cei B27+și uveită anterioară acută.La examinări ulterioare semne de spondilartropatii nu s-au găsit,parte din ei diagnosticați cu infecții virale sau sarcoidoză.Uveita la acești pacienți a fost calificată drept ideopatică B27-.(30,36).HLA B27+ a fost mai rar la pacienți cu infecții virale,borelioză, toxoplazmoză și practic este exclusiv de rară în sindroame oftalmologice izolate:iridociclita heterocromică Fuks,parsplanite, vasculite retiniene. Astfel, HLA B27 mai frecvent a fost depistat în uveite anterioare recidivante ,unilaterale decît bilaterale, cronice și mai frecvent în spondilartropatii seronegative decît în alte boli sistemice. După diverși autori ,testarea la HLAB27 va fi puțin informativ în cazul cînd uveita este bilaterală, sau /și cronică sau procesul inflamator e localizat în segmentul posterior, și invers

cercetarea la HLAB27 va fi argumentată în caz de uveită anterioară acută, unilaterală, recidivantă, mai ales dacă pacientul acuză în anamneză dureri în 1/3 inferioară a scpatelui, entezopatii, boli inflamatorii intestinale, psoriazisul, rezultatul pozitiv va prezenta cheia pentru diagnostic în spondilartropatii, iar B27 negativ la acești pacienți indică către o altă etiologie a uveitei. (2,13,39). În caz de uveită anterioară B27+ asociată cu spondilartropatii seronegative poate evolua către polul posterior sau panuveită. Rodrigues A. și colab. A descris mai multe cazuri de uveite B27+ grave, cu afectarea polului posterior și funcții vizuale slabe, iar H.Uy la același grup de pacienți-13,4% edem macular cistoid. Semne de spondilartrită anchilozantă sunt depistate la 30-40% bărbați și 15% femei cu uveită. Pe de altă parte la 50% din pacienții cu uveită anterioară se determină B27 +, iar la 1/2 din ultimii prezintă semne subclinice de sacroileită, spondilită sau o artrită reactivă în anamneză. Probabilitatea purtătorilor HLA B27 la pacienții cu tablou clinic de uveită anterioară acută asociată cu spondilartrită crește comparativ cu cei uveită izolată. Antigenul HLA B27 reunește maladiile din grupul spondilartropatiilor, inclusiv spondilartrita anchilozantă și uveita anterioară acută. În același timp antigenul delimitează pacienții cu spondilartrită anchilozantă și uveită în B+ și B-. La pacienții B+ debutul maladiei are loc cu 10 mai repede, afectarea articulațiilor periferice, deformarea coloanei în bambus se întâlnesc mai frecvent, în familii sunt mai multe persoane cu uveită, spondilartrită anchilozantă, decât la cei B27-. Nivelul seric IgA este mai mare, iar uveita are tendință către recidive. (25,33,43). Urmărind evoluția clinică a uveitei în corelație cu HLA B27 și boala sistemică W. Power și colab., A. Rothova și colab. au demonstrat că pronosticul uveitelor B27+ în asociere sau nu cu boli sistemice este mai grav în comparație cu uveitele B27-. La cei B27+ deficiențele vizuale prevalează, ca rezultat al complicațiilor de tipul glaucom secundar, cataractă complicată, -întîlnindu-se de 5 ori mai des, față de cei B27-. Medicația sistemică cu corticosteroizi era necesară de 7,6 ori mai des, imunodepresante de 10 ori mai frecvent la B27+. Aceste rezultate nu au depins de boala din grupul spondilartropatiilor. Aproape la 50% din pacienții cu uveită anterioară B27+ nu s-au găsit semne de spondilartropatii seronegative. Putem aprecia în cazul dat uveita anterioară HLAB27+ drept ideopatică. (10,28,42).

Monnet și colab. (Paris, Franța 2002) a efectuat un studiu al complexului de gene HLA-B27 la 175 pacienți cu uveită recurentă. Uveita a fost tipic cronică, (durata medie la momentul finisării studiului-7,5 ani) și recurentă (numărul episoadelor -3,0), cu frecvența medie de 0,8 pe an. În 25% cazuri a fost implicată în procesul inflamator și retina cu afectarea acuității vizuale la 30% pacienți. Zhao și colab. (Florida 2002) au cercetat 25 pacienți cu uveită asociată cu boala Reiter: 81% din pacienți erau HLAB27+, cataracta s-a dezvoltat la peste 50% cazuri, edem macular cistoid în 28%, glaucomul secundar în 16%. Similar, Rhalatbari și colab. au investigat 66 pacienți cu uveită asociată cu sarcoidoză. S-a observat un număr mare de cazuri cu implicarea segmentului posterior în proces inflamator, infiltrate inflamatorii în corpul vitros, focare de periflebită și coriorietinită, o rată înaltă de edem macular cistic recurent. (24,40,49).

Analiza datelor din literatură ne sugerează că problema diagnosticării imunogenetice a uveitelor rămîne actuală. Complexul major de histocompatibilitate HLAB27 va prezenta un factor de risc pentru pacient: uveita HLAB27+, chiar și în lipsa unei maladii sistemice are un pronostic mai puțin favorabil decât cea HLAB27-. Lipsa antigenului HLAB27 va presupune o căutare minuțioasă a etiologiei uveitei sau/și altor boli sistemice, care ar putea cauza apariția uveitei. Relația dintre factorii genetici enumerați și rolul fiecăruia în etiopatogenia uveitelor asociate cu spondilartropatii seronegative sugerează necesitatea studiilor de perspectivă. (27,46).

#### **Bibliografie**

1. Archer JR, Keat AC: Ankylosing spondylitis: time to focus on ankylosis. J Rheumatol 1999 Apr; 26(4): 761-4.
2. Accortini M. Long-term follow-up of patients with Behçet's disease treated with immunosuppressive agents. Program and abstracts of the American Uveitis Society Meeting held at the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15-18, 2003; Anaheim, California.

3. Banares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, et al: Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum* 1997 Feb; 40(2): 358-70
4. Buggage R, Li Z, Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J: Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997 Aug; 23(3): 569-98.
5. Careless DJ, Inman RD: Acute anterior uveitis: clinical and experimental aspects. *Semin Arthritis Rheum* 1995 Jun; 24(6): 432-41
6. Cunningham ET. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Introduction to uveitis and principles of diagnosis: epidemiology and classification of uveitis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
7. Davis JL. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: The uveitic syndromes -- autoimmune and posterior uveitis: intermediate uveitis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
8. Dunn JP Jr. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Surgery in uveitis and ocular inflammatory diseases: cataract surgery in uveitis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
9. Edelsten C, Lee V, Bentley CR, Kanski JJ, Graham EM. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:51-56.
10. El-Shabrawi Y, Mangge H, Hermann J: Anti-tumour necrosis factor alpha treatment in chronic recurrent inflammation of the anterior segment of the eye in patients resistant to standard immunomodulatory treatment. *Ann Rheum Dis* 2003 Dec; 62(12): 1243-4
11. Fauci AS, Braunwald E, eds: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. 1998.
12. Foster CS. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Principles of management: basic principles. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
13. Foster CS, Alter G, DeBarge LR, et al: Efficacy and safety of rimexolone 1% ophthalmic suspension vs 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996 Aug; 122(2): 171-82.
14. Jabs DA. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Principles of management: oral corticosteroids and immunomodulatory therapy. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
15. Jaffe GJ. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Surgery in uveitis and ocular inflammatory diseases: vitreoretinal surgery in uveitis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California
16. Gladman DD: Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998 Oct; 316(4): 234-8.
16. Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA: Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987 Feb 15; 103(2): 131-6.
17. Huhtinen M, Karma A: HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population. *Br J Ophthalmol* 2000 Apr; 84(4): 413-6
18. Lane L, Tamesis R, Rodriguez A, et al. Systemic immunosuppressive therapy and the occurrence of malignancy in patients with ocular inflammatory disease. *Ophthalmology*. 1995;102:1530-1535.
19. Lightman S: New therapeutic options in uveitis. *Eye* 1997; 11 (Pt 2): 222-6.
20. Linssen A, Meenken C: Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995 Sep; 120(3): 351-61.

21. Lyons JL, Rosenbaum JT: Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol* 1997 Jan; 115(1): 61-4.
22. Marak GF. Of mice and men -- endotoxic uveitis. Program and abstracts of the American Uveitis Society Meeting held at the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15-18, 2003; Anaheim, California.
23. Margolis TP. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Infectious and pediatric uveitis and the spondyloarthropathies: herpes eye disease. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT: Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2002 Jul; 14(4): 337-41.
24. Monnet D, Reban M, Hudry C, et al. Uveitis and HLA-B27 prospective study of 175 cases. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2002 Annual Meeting; May 5-10, 2002; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 4252.
25. Netland PA. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Surgery in uveitis and ocular inflammatory diseases: glaucoma surgery in uveitis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
26. Nguyen QD. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: The uveitic syndromes -- autoimmune and posterior uveitis: retinal vasculitis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California
27. Nguyen QD, Foster CS, Program directors. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
28. Opremcak EM. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Surgery in uveitis and ocular inflammatory diseases: diagnostic surgery in uveitis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
29. Özdal PC, Vianna RNG, Deschenes J. Visual outcome of juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis in adults. *Ocul Immunol Inflamm*. In Press.
30. Pavesio CE, Robson AG, Koh AC, Graham EC, Holder GE. Electrophysiological characteristics and monitoring in the management of birdshot chorioretinopathy (BSRC). Program and abstracts of the American Uveitis Society Meeting held at the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15-18, 2003; Anaheim, California.
31. Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS: Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology* 1998 Sep; 105(9): 1646-51
32. Rao NA, Cousing S, Forster D: Intraocular inflammation and uveitis. In: *Basic and Clinical Science Course*. American Academy of Ophthalmology; 2000.
33. Read RW, for the VKH Therapy Group (Accortini M, Bodaghi B, Chee SP, Kawashima H, LeHoang P, Okada A, Pivett-Pezzi P, Rao N, Secchi A, Tabbara K, Usui M). A retrospective multinational survey of current treatment patterns in acute and subacute Vogt-Koyanagi-Harada disease. Program and abstracts of the American Uveitis Society Meeting held at the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15-18, 2003; Anaheim, California.
34. Reveille JD: HLA-B27 and the seronegative spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998 Oct; 316(4): 239-49
35. Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M, Foster CS: Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27- associated uveitis. *Ophthalmology* 1994 Jul; 101(7): 1267-74.

36. Rosenbaum JT: Anterior Uveitis and Systemic Disease (Chapter 4).
37. Rosenbaum JT: HLA-B27 - Associated Diseases (Chapter 39). 475-484.
38. Rothova A, van Venedaal WG, Linssen A, et al: Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987 Feb 15; 103(2): 137-45.
39. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, et al: Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 1992 Mar; 76(3): 137-41.
40. Samson CM, Waheed NK, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate treatment of uveitis. *Ophthalmology*. 2001;108:1134-1139.
41. Sheppard JD, Nozik RA: Practical diagnostic approach to uveitis. In: Duane TA, Jaeger EW, eds: *Clinical Ophthalmology*. Vol. 4. Philadelphia, Pa: Lippincott; 1999.
42. Sheppard JD, Garovoy MR: The major histocompatibility complex. In: Friedlander MH, ed: *Basic Ophthalmologic Science*. Vol. 1. Philadelphia, Pa: Lippincott; 1999..Suhler EB, Martin TM, Rosenbaum JT: HLA-B27-associated uveitis: overview and current perspectives. *Curr Opin Ophthalmol* 2003 Dec; 14(6): 378-83.
43. Tay-Kearney ML, Schwam BL, Lowder C, et al: Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996 Jan; 121(1): 47-56.
44. Toussiroot E, Wendling D: Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1998 Aug; 56(2): 225-40.
45. Van Gelder R. Program and abstracts of the American Uveitis Society meeting held at the 2002 meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology; May 5-10, 2002; Fort Lauderdale, Florida.
46. Vitale AT. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Infectious and pediatric uveitis and the spondyloarthropathies: pediatric uveitis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
47. Zak M, Fledelius H, Petersen FK. Ocular complications and visual outcomes in juvenile chronic arthritis: a 25 year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:211-215Zacks DM, Samson CM, Loewenstein J, Foster CS. Electroretinograms as an indicator of disease activity in birdshot retinochoroidopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:601-607.
48. Zhao T, Kiss S, Letko E, et al. Long-term follow-up of patients with ocular involvement associated with Reiter's syndrome. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2002 Annual Meeting; May 5-10, 2002; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 4253. t 3974.
49. Whitcup S. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: The uveitic syndromes -- autoimmune and posterior uveitis: sarcoidosis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
50. Wakefield D, Montanaro A, McCluskey P: Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 1991 Nov-Dec; 36(3): 223-3