

Instituto de Hematología e Inmunología

## GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y HLA B35

Lic. Luz M. Morera Barrios,<sup>1</sup> Dra. Rosa Ricardo Lorenzo,<sup>2</sup> Dra. Gloria Hernández,<sup>2</sup> Dra. Zoila C. Martínez Legón,<sup>2</sup> Lic. Ana M. Guerreiro Hernández<sup>1</sup> y Téc. Mayra Agüero Martínez<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se determinó la frecuencia de 29 antígenos HLA de los *loci* A y B en 20 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto diagnosticados en el Servicio de Oftalmología del Hospital General Docente «Enrique Cabrera». Se utilizaron como controles 276 personas sanas. El antígeno HLA B35 mostró asociación positiva con un riesgo relativo (RR) de 5,3. Se obtuvo una frecuencia estadísticamente significativa con una *p* corregida (*pc*) <0,002 para el HLA B35 al compararla con controles normales no relacionados. El resto de los antígenos HLA estudiados no mostraron asociación.

*Descriptores DeCS:* GLAUCOMA DE ANGULO ABIERTO/inmunología; ANTIGENO HLA-B35/análisis.

El glaucoma de ángulo abierto en su variedad primaria o crónico simple es la forma más común de la enfermedad. Se caracteriza por un comienzo insidioso y progresivo, que durante el período inicial suele ser asintomático, por lo que el diagnóstico se establece tardíamente cuando ya se han producido lesiones irreversibles del disco óptico y alteraciones del campo visual.<sup>1,2</sup> El glaucoma constituye una de las primeras causas de ceguera al nivel mundial, por lo que tiene una importancia relevante establecer un diagnóstico oportuno según el comportamiento de cada paciente.<sup>3,4</sup>

Existen factores constitucionales que influyen en el riesgo de padecer una enfermedad ocular inflamatoria o inmunológica, uno de ellos es la expresión de los antígenos del sistema principal de histocompatibilidad HLA, lo cual está determinado genéticamente (codificado en el cromosoma 6) y es uno de los factores de identidad individual que condiciona la respuesta inmune.<sup>5</sup>

Múltiples trabajos científicos avalan la significación biológica del sistema HLA en la regulación de la respuesta inmune normal y en un gran número de situaciones clínicas particulares los alelos específicos funcio-

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

<sup>2</sup> Hospital General Docente «Enrique Cabrera».

nan como marcadores asociados con enfermedades y ocupan un lugar especial en la patogenia de éstos.<sup>3</sup>

Algunos antígenos HLA clases 1 y 2 se han relacionado con varios procesos inflamatorios oculares. Es bien conocida en oftalmología la asociación de la uveítis anterior aguda a repetición o crónica con la HLA B27, la del HLA B7 con la histoplasmosis ocular y la mayor incidencia de neovascularización subretiniana macular, y la del HLA A29 con la coroidopatía en perdigona o Birdshot en el 96 %.<sup>5</sup> La presencia de determinados antígenos HLA puede tener un valor diagnóstico o pronóstico.<sup>6</sup> Sin embargo, algunos antígenos HLA tienen relación con una enfermedad en una zona geográfica o población determinada y son de menos valor en otras. Esto es lo que ocurre en la asociación de la enfermedad de Behcet y el antígeno HLA B5, que en Estados Unidos la relación es baja y en Japón y en el Mediterráneo la relación es más alta, lo que le confiere distinto significado y valor en un lugar u otro.<sup>7</sup>

En pacientes con síndrome de dispersión pigmentaria se ha observado un incremento de los antígenos HLA B17 y HLA B13 y un incremento del antígeno HLA B12 cuando el glaucoma está presente.<sup>8</sup> Sin embargo, en otro estudio realizado con pacientes del área del Gran Detroit se observó un incremento del antígeno HLA B35.<sup>9</sup>

En este trabajo nos propusimos buscar las posibles asociaciones entre antígenos HLA de los *locus* A y B y el glaucoma primario de ángulo abierto con fines diagnóstico y pronóstico en nuestra población.

## MÉTODOS

Se estudiaron 20 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, 11 de la raza blanca, 5 de la raza negra y 4 mestizos, con una edad promedio de 49,5 años diagnosticados en el Servicio de Oftalmología del Hospital Docente «Enrique Cabrera».

Como grupo control se utilizó una muestra de 276 individuos sanos (63,4 % blancos, 19,6 % negros y 17,0 % mestizos) procedentes de Ciudad de La Habana, Santiago de Cuba, Camagüey y Villa Clara, estudiados en el Taller Nacional de Histocompatibilidad efectuado en Cuba en febrero de 1978.<sup>10</sup> Los antígenos HLA estudiados se clasificaron de acuerdo con la nomenclatura actual para factores del sistema HLA, adoptada por el Comité de Nomenclaturas de la Organización Mundial de la Salud en 1991.<sup>11</sup> Tanto en el grupo control como en los pacientes se estudiaron 29 antígenos HLA de los *locus* A y B (11 del *locus* A y 18 del *locus* B).

La obtención de linfocitos se realizó mediante la técnica de Böyum modificada.<sup>12</sup> Se empleó la técnica de microlinfototoxicidad descrita por Terasaki para la tipificación de los antígenos HLA A, B y C.<sup>13</sup>

Para determinar las frecuencias fenotípicas y génicas en el total de pacientes, y en controles normales, nos basamos en la Ley de Hardy-Weinberg.<sup>14-17</sup> La raza y el sexo no se contemplaron debido al número pequeño de la muestra. Se compararon los resultados mediante la utilización de la prueba de chi-cuadrado ( $X^2$ ) con la corrección de Yates.<sup>18</sup> Se consideró significativa la diferencia cuando  $pc < 0,002$ . Para estimar la fortaleza de asociación de la enfermedad de los marcadores genéticos HLA se utilizó el riesgo relativo (RR) de Woolf.<sup>18-21</sup>

## RESULTADOS

De los 29 antígenos HLA de los *locus* A y B estudiados, sólo el antígeno HLA B35 mostró asociación positiva con el glaucoma primario de ángulo abierto con un RR de 5,3. Se obtuvo una frecuencia estadísticamente significativa con una  $pc < 0,002$  al compararlos con controles normales no relacionados (tabla).

TABLA. Frecuencia fenotípica y génica de antígenos HLA I en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y en controles normales

Antígeno HLA-I	Controles normales (n=276)			Pacientes (n=20)			pc	RR
	Casos positivos	Frecuencia (%)		Casos positivos	Frecuencia (%)			
		Fenotípica	Genética		Fenotípica	Genética		
A1	27	9,8	5	27	15	8	NS	1,6
A2	110	39,9	22,4	8	40	23	NS	1
A3	45	16,3	8,5	4	20	11	NS	1,2
A9	72	26,1	14	8	40	23	NS	1,8
A10	39	14,1	7,3	4	20	11	NS	1,5
A11	43	11,6	8,1	1	5	3	NS	2,2
A25	10	3,6	1,8	0	0	0	NS	0
A28	30	10,9	5,6	0	0	0	NS	0
A19	101	36,6	20,6	0	0	0	NS	0
A29	54	19,6	10,3	0	0	0	NS	0
A31	19	6,9	3,5	0	0	0	NS	0
Blanco A	86	31,2	17	11	55	33	NS	2,7
B5	70	25,4	13,6	3	10	5	NS	0,5
B51	12	4,3	2,2	1	5	3	NS	1,1
B52	20	7,2	3,7	0	0	0	NS	0
B7	45	16,3	8,5	2	10	5	NS	0,5
B8	27	9,8	5	1	5	3	NS	0,4
B12	77	27,9	15,1	9	45	23	NS	2,1
B13	10	3,6	1,8	0	0	0	NS	0
B14	29	10,5	5,4	2	10	5	NS	0,9
B15	25	9,1	4,6	0	0	0	NS	0
B16	17	6,2	3,6	0	0	0	NS	0
B17	29	10,7	5,4	1	5	3	NS	0,4
B18	27	9,8	5	0	0	0	NS	0
B27	27	9,8	5	0	0	0	NS	0
B35	51	18,5	9,7	11	55	33	0,00003*	5,3
B21	18	6,5	3,3	0	0	0	NS	0
B22	11	1	2	0	0	0	NS	0
B40	29	10,5	5,4	1	5	3	NS	0,4
B41	24	8,7	4,4	0	0	0	NS	0
Blanco B	31	11,2	5,8	6	30	23	NS	3

\* Altamente significativo (pc<<0,002 para 29 antígenos).  
pc: p corregida; RR: riesgo relativo; NS: no significativo.

## DISCUSIÓN

El estudio de la asociación HLA-glaucoma primario de ángulo abierto ha producido resultados variados. Estudios preliminares realizados por diferentes grupos de investigadores en 2 áreas geográficas fueron contradictorios, ya que uno mostró incremento significativo del HLA B35 y un decremento del HLA B12, mientras que el otro arrojó un incremento del HLA B12 en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.<sup>22</sup> Otro grupo de investigadores reveló prevalencia del HLA B7 y B12 en pa-

cientes blancos con glaucoma primario de ángulo abierto y un decremento del HLA A11 y B35 en pacientes negros.<sup>23-26</sup>

En nuestro trabajo se observó una asociación positiva entre la enfermedad y el antígeno HLA con un RR de 5, y con una frecuencia estadísticamente significativa pc<0,001, lo cual corresponde con lo encontrado por *Waltman* y otros en un estudio anterior que mostró una frecuencia aumentada del antígeno HLA B35 en pacientes con glaucoma. No se observó asociación del resto de los antígenos HLA A y B de los 29 estudiados con la enfermedad. Nuestros resultados deben consi-

derarse como preliminares debido al pequeño tamaño de la muestra, por lo que sería de gran valor continuar el estudio y ampliar ésta.

El hallazgo de esta asociación enfatiza la importancia de los genes del sistema HLA en el riesgo de padecer enfermedad inflamatoria o inmunológica ocular.

## SUMMARY

The frequency of 29 HLA antigens of loci A and B was determined in 20 patients with primary open-angle glaucoma diagnosed at the Ophthalmology Service of the «Enrique Cabrera» General Teaching Hospital. 276 sound individuals were used as controls. HLA B35 antigen showed a positive connection with a relative risk (RR) of 5.3. It was obtained a statistically significant frequency with a corrected p (cp) <0,002 for HLA B35 on comparing it with unrelated normal controls. No association was observed in the rest of the studied HLA antigens.

*Subject headings:* GLAUCOMA, OPEN-ANGLE/inmunology; HLA-B35 ANTIGEN/analysis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaughan D, Taylor T. Oftalmología general, México DF: El Manual Moderno, 1987:186-200.
2. Buskirk EM Van, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1992;113:447-52.
3. Allen JH. Manual de enfermedades de los ojos. 16 ed. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1972:282-300.
4. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. Am J Ophthalmol 1989;107:186-8.
5. Feltkmap TE. Ophthalmological significance of HLA associated uveitis. Eye 1990;4:839-44.
6. Cochereau-Massin I, Wechsler P, Le Hoang P, Le Thi Houng Du, Girard B, Rousselier F, et al. Prognostic oculaire de la maladie de Behcet. J Fr Ophthalmol 1992;158:343-7.
7. Weiner A, Benezra D. Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis. Am J Ophthalmol 1991;112:151-8.
8. Becker B, Shin DM, Cooper D, Kaas MA. The pigment dispersion syndrome. Am J Ophthalmol 1977;83:161-5.
9. Shin DH, Sugar HS. HLA in pigment dispersion and glaucoma. Tissue Antigens 1982;19:301-5.
10. Arce SB. Compatibilidad HLA y raza. Su influencia en la evolución clínica del trasplante renal en Cuba. Ciudad de La Habana: CNICM, MINSAP, 1979:1-20.
11. Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Dupont B, Erlich HA. Nomenclature for factors of the HLA system 1994. Hum Immunol 1994;41:1-20.
12. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood and bone marrow. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1968;21(97):31-50.
13. Terasaki I. Microdot testing for HLA A, B y C and antigens. J Clin Pathol 1978;31:69-105.
14. Weinberg W. Ueber der nachweis der rerebung bein menschem. Jahresch Verein J Vateri. Naturck Württem 1908;64:368-82.
15. Jenkins JB. Genética de poblaciones. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1982:654-64.
16. Mathhews JD. Statistical aspects of immnogenetic associations with disease. En: Simons MJ, Tait BD, eds. Detection of immune-associated genetic markers of human disease. London: Churchill Nevingstone, 1984:106-36.
17. Bancroft H. La prueba de X<sup>2</sup>. En: Bancroft H, ed. Introducción a la bioestadística. Buenos Aires: Editorial Universitaria, 1960:172-4.
18. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease. Ann Hum Genet 1955;19:251-3.
19. Dupuy DP. Quantitative aspects of HLA. En: Rose NR, Conway de Macario E, Fahey JL, Friedman H, Penn GM eds. Manual of clinical laboratory immunology. 4 ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1992:867-76.

20. Svergaard A. HLA and disease. En: Rose NR, Conway de Macario E, Fahey JL, Freidman H, Penn GM. eds. Manual of clinical laboratory immunology. 4ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1986:912-20.
21. Thorsby E, Engeset A, Lie SO. HLA-A antigens and susceptibility to diseases. A study of patients with acute lymphoblastic leukaemia, Hodgkin's disease and childhood asthma. Tissue Antigens 1971;1: 147-52.
22. Waltman SR, Palmberg PF, Newton W, Becker B. Glaucoma and HLA-A antigens. Lancet 1975;1: 927-30.
23. Aviner Z, Henley WL, Fotino M, Leopold IH. Histocompatibility (HL-A) antigens and primary open-angle glaucoma. Tissue Antigens 1976;193-200.
24. Shin DH, Becker B. HLA-A 11 and HLA - BW 35 and resistance to glaucoma in white patients with ocular hipertension. Arch Ophthalmol 1977;95:423-4.
25. Shaw JF, Levvene RZ, Sowell, JG. The incidence of HLA antigens in black primary open- angle glaucoma patients. Am J Ophthalmol 1978;86:501-5.
26. Shin DH, Becker B, Waltman SR, Palmberg PF, Bell CE. The prevalence of HLA B12 and HLA B7 antigens in primary open angle glaucoma. Arch Opthalmol 1977;95:244-5.

Recibido: 1 de octubre de 1998. Aprobado: 11 de enero de 1999.

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