

11234  
2 ej 30



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**División de Estudios Superiores para Postgraduados  
En la Especialización de Oftalmología**

**DETERMINACION DE H. L. A. EN PACIENTES CON  
GLAUCOMA CONGENITO Y SUS CONSANGUINEOS**

**T E S I S**  
**QUE PRESENTA LA**  
**DRA. MARIA ALICIA RODRIGUEZ JIMENEZ**

**Hospital General del Centro Médico La Raza  
I. M. S. S.**



MEXICO, D. F.

FEBRERO, 1966

**FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| INTRODUCCION.....             | 1  |
| OBJETIVO.....                 | 2  |
| ANTECEDENTES HISTORICOS.....  | 3  |
| ANTECEDENTES CIENTIFICOS..... | 3  |
| CLASIFICACION.....            | 5  |
| HIPOTESIS.....                | 7  |
| MATERIAL Y METODO.....        | 8  |
| RESULTADOS.....               | 9  |
| RESUMEN.....                  | 11 |
| BIBLIOGRAFIA.....             | 12 |

## I N T R O D U C C I O N

La Organización Mundial de la salud por medio de un comite Internacional acuñó el termino H.L.A , desde hace más de 10 años, el cual se encuentra asociado con antígenos de leucocitos humanos; en el locus genético A (que es el primer locus del cromosoma No. 6 en su brazo corto), desde entonces se ha encontrado que consisten en más de un locus en grupos de genes interconectados. Estos antígenos son glucoproteínas superficiales, que se encuentran no solo en los leucocitos - sino tambien en las células nucleadas, plaquetas y reticulocitos, tambien se ha encontrado en el líquido amniótico desde la 6 a la 8 semanas de gestación, se encuentran en la superficie de casi todas las células excepto en los eritrocitos , - espermatozoides y trofoblastos placentarios.

Mucho del conocimiento del sistema HLA humano proviene de - ratones cuyo sistema de histocompatibilidad conocido como H2 evoca una fuerte respuesta en un receptor huesped alogénico esto es miembros de la misma especie, usado en mucho para los casos de trasplantes de organos.

## O B J E T I V O

El objetivo de esta tesis, es determinar si existe relación entre el glaucoma congénito y el HLA. Así como la determinación del HLA en conserguínes de pacientes con glaucoma congénito, dado que no existe en la literatura Médica Mundial reportes de que el HLA sea determinante en el glaucoma congénito y su expresión en los conserguínes de estos pacientes.

## A N T E C E D E N T E S   H I S T O R I C O S

En 1974 Henley reportó la asociación entre antígenos de histocompatibilidad y glaucoma primario de ángulo abierto, en el siguiente año, Waltman reportó - una asociación completamente diferente de antígenos HLA y el glaucoma de ángulo abierto, en ninguno de estos estudios se mencionó la raza y nacionalidad de estos pacientes. En 1976 Aviner reportó un aumento en la frecuencia de HLA Bw-35 y un decremento en la frecuencia de B 12, en una población predominantemente blanca(6).

En 1977, Shih y Cole, encontraron un aumento en la incidencia de HLA B7 y HLA B1, en 1979 Robert Gurrhilt, encontró una relación alta entre los antígenos - HLA y el glaucoma de ángulo abierto, aceptando que los factores genéticos estan comprendidos en la patogénesis del glaucoma primario de ángulo abierto y ha sido reportado un aumento en la incidencia de esta enfermedad.

El glaucoma congénito primario ha obtenido la atención de Oftalmólogos como de Genetistas, debido a la gravedad del pronóstico de este padecimiento; sin embargo, problemas básicos de esta anomalía como son la etiología, determinación, -- participación de un componente genético, patogénesis y terapéutica estan lejos de ser resueltos (Francois, 1972, Kwaito 1973, Briand y Cole, 1976, Epinau 1980) se acepta la participación de un componente genético en la etiología del glaucoma congénito, se considera un padecimiento autosómico recesivo (Waterlund 1947, - Niye Kans 1980, Giamferrari y Cole, 1954, Demarcelle 1967) El hecho de que en su mayor parte de los casos de glaucoma congénito ocurrieron esporádicamente, se explica como una penetrancia genética incompleta(40-80%) y una elevada prevalencia de heterocigotos, Waterlund 1947, Demarcelle 1967, Vander Helm 1963, --

Francois 1972, ) en trabajos recientes se ha sugerido un mecanismo de herencia multifactorial (8)

Análisis clínicos sugieren la posibilidad de heterogenicidad del glaucoma -- congénito primario. (Briarid y cols. 1976, Demenais y Cols.)

El glaucoma congénito se ha considerado como una enfermedad autosómica recesiva que ocurre al nacimiento, dentro de los primeros años de la vida. Los estudios genéticos examinados por análisis de segregación compleja e incidencia en la frecuencia de las relaciones con los parientes ha confirmado que la -- transmisión autosómica recesiva no es exclusiva de la herencia. Los factores que incluyen son la preponderancia masculina, lateralidad variable, ocurrencia en consecutivas generaciones e incidencia desproporcionada; ha conducido a muchos investigadores a sugerir heterogenicidad genética de esta enfermedad(9).

## C L A S I F I C A C I O N

Los antígenos HLA más comúnmente asociados con el locus A incluye HLA A1, A2, A3 A8 (los cuales son ahora divisibles en Aw 23 y Aw 24), y HLA A10 ( con los A25 y A26), entre los mas prominentes antígenos controlados por el segundo locus son - HLA B5 ( comprende el Bw 51 y Bw52) el HLA B7, B8, y B27. El tercer locus determinado serológicamente codifica aproximadamente alrededor de 6 diferentes antígenos designados como HLA Cw1 .... HLA Cw6 ( Fig. #1 ).

Existen otros antígenos de histocompatibilidad que pueden ser detectados solamente encontrando linfocitos de recipientes propuestos (cultivo de linfocitos mezclados) examinando la evidencia de blastos transformados y divididos. Más recientemente se ha usado un panel de células homocigotas típicas (HTG) usadas para detectar estos antígenos definidos por linfocitos (LD), que son controlados en el locus D, sobre la región de mayor histocompatibilidad y se designan HLA D. Esto consiste en 11 antígenos diferentes provisionales (HLA Dw1 .....HLA Dw11). Los antígenos HLA Dw están restringidos a los tejidos de distribución, estando presentes solo en los linfocitos B, monocitos y en células Langerhans de la piel (1) Hay evidencia considerable que indica la existencia de otro locus HLA que está muy relacionado con el locus D y que se llama HLA DR. Los antígenos correspondientes pueden ser detectados sin embargo por método serológicos.

El descubrimiento y la facilidad de detección de antígenos HLA humanos condujo a un extenso descubrimiento para asociaciones probables entre estos y varias enfermedades humanas..

En Oftalmología, el primer reporte de Brewerton acerca de la asociación significativa de HLA B 27 con la espondilitis anquilosante y la uveítis anterior fue seguida de una explosión de descubrimientos acerca de la asociación entre el antígeno HLA y varias enfermedades oculares.(2).

Los padecimientos asociados con antígenos HLA involucran a casi todos los sistemas del organismo; en muchos de los padecimientos oculares se ha encontrado un -



incremento en la prevalencia de los antígenos HLA. Se desconocen los mecanismos fundamentales que existen entre la asociación del sistema antigénico HLA y la susceptibilidad a ciertas enfermedades, pero podemos pensar que la respuesta podría ser por varias teorías:

a.- Inicialización molecular con respuesta individual inmunológica para sus propios antígenos. Y

b.- Reacción inflamatoria autoinmune, actuando los antígenos HLA como receptores de membrana celular. (3).

El desarrollo de los antígenos de histocompatibilidad parece ser controlado por un grupo de genes localizados en cada par de cromosomas autosómicos No. 6. El complejo del gen comprende 5 diferentes locos, cuatro de ellos (HLA A,B,C,DR) son genotípicamente definidos.

## H I P O T E S I S

HIPOTESIS DE NULIDAD (H<sub>0</sub>):

El glaucoma congénito es independiente de los antígenos HLA que se determinen.

HIPOTESIS ALTERNA (H<sub>1</sub>):

El HLA se correlaciona con el glaucoma -- congénito.

HIPOTESIS DE NULIDAD (H<sub>0</sub>):

El antígeno HLA en consanguíneos no se correlaciona con la presencia de glaucoma congénito.

HIPOTESIS ALTERNA (H<sub>1</sub>):

El HLA en los consanguíneos de pacientes con -- glaucoma congénito se relaciona con ésta patología.

**M A T E R I A L            Y            M E T O D O****RECURSOS HUMANOS:**

17 Pacientes con glaucoma congénito, que acuden a la consulta externa de Oftalmología del centro Médico - la Raza, y su núcleo familiar (padre, madre, hermano, abuela materna, Tío o primo paterno) siendo un total de 87 sujetos.

**RECURSOS MATERIALES:**

Una jeringa de 10 ml. estéril.  
Una aguja hipodérmica # 20 estéril.  
Un tubo de ensayo de 20 ml. estéril  
Una pipeta.  
Una centrifuga  
10 ml. de sol. de Hanks.  
Una rejilla para el conteo de leucocitos  
Antígeno HLA, A, B, C, D.  
Suero de conejo.

**RESUMEN:**

A los pacientes que cumplan con los requisitos antes mencionados, al igual que sus consanguíneos se les tomara una muestra sanguínea para tipificación serológica de HLA con la técnica de Terasaki. (10).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## R E S U L T A D O S

De los 87 sujetos estudiados ; se dividieron en 17 pacientes con glaucoma congénito, 17 padres, 17 Madres, 19 hermanos (un parto gemelar) y 17 testigos que fueron tomados al azar, sin importar el sexo, siendo en su mayoría niños.

En los pacientes con glaucoma congénito, 8 de ellos fueron positivos a HLA B-12, y 2 de ellos al HLA B-7, los otros restantes fueron negativos; por lo tanto un 58.7% fueron positivos a HLA B-12 y B-7, dandonos una negatividad de un 41.3 %. (cuadro 1).

Al estudiar a las Madres de estos niños, encontramos una porción similar entre las madres positivas al HLA B-12, las cuales fueron 6, y al HLA B-7, 4, lo que da un porcentaje de un 58%, siendo negativas un 7, un porcentaje de un 42% (cuadro 2).

El porcentaje de un 58% es muy similar al de los niños que fue de un 58.7%. En contraste con los resultados paternos, que disminuía en relación tanto al hijo como a la madre; encontramos unicamente 5 casos que fueron positivo a HLA B-12, dando un porcentaje de 29.4%; en uno de los padres, se encontro un antígeno que no estaba relacionado , según la literatura sobre los problemas marcadores en el area de glaucoma, el HLA B-8. (cuadro 3).

En los hermanos encontramos que 5 pacientes fueron positivos al HLA B-12, y al HLA B-7, dos; marcandonos un porcentaje de 36.8% siendo negativos 12, lo cual no da un 63.2%, casi las dos terceras partes. Esto es de llamar la atención dado que son productos de una misma pareja, - deberían tener un poco más alto el sistema HLA, B-12 ó B-7 sin embargo es muy alta la negatividad entre los hermanos en relación a sus hermanos posi-

Cuadro 1

|                            |        |         |
|----------------------------|--------|---------|
| GLAUCOMAS CONGENITOS ..... | 17     | Sujetos |
| NLA B-12 (+) 8 .....       | 47.0%  |         |
| NLA B-7 (7) 2 .....        | 11.7%  |         |
| NEGATIVOS 7 .....          | 41.3 % |         |
| SUBTOTAL.. .....           | 88.7%  |         |
| TOTAL .....                | 100.0% |         |

CUADRO 2

|                           |       |          |
|---------------------------|-------|----------|
| RESULTADOS PATERNOS ..... | 17    | Sujetos. |
| NLA B-12 (+) 6 .....      | 35.0% |          |
| NLA B-7 (+) 4 .....       | 23.0% |          |
| SUBTOTAL .....            | 58.0% |          |
| NEGATIVOS 7 .....         | 42.0% |          |
| TOTAL .....               | 100%  |          |

CUADRO 3

|                           |       |         |
|---------------------------|-------|---------|
| RESULTADOS PATERNOS ..... | 17    | Sujetos |
| NLA B12 . B3 (+) 5 .....  | 29.4% |         |
| NEGATIVOS 12 .....        | 70.6% |         |
| TOTAL .....               | 99.0% |         |

tivos. (cuadro 4).

Entre los testigos encontramos positivos a HLA B-12 dos, lo que hace un porcentaje de 11.76% y negativos 15 dando un porcentaje de 88.24%.

tratamos de encontrar una relación entre los glaucomas positivos y la Madre de una misma zona, solamente 5 parejas fueron positivas con un 30% de glaucoma; con el padre solamente 4; el 23.52% y de glaucoma con hermano cuatro 8 sea el 21.05% la relación padecimiento con la madre siempre va a ser más alta que con el padre respecto al padecimiento; se busco la relación entre el padre y la madre y solamente hubo una pareja que los dos fueron positivos al antígeno, lo que nos da -- positividad al antígeno reportando un 15.68%, la madre con el hermano, disminuyo en relación al padre con el hermano, los que nos da una cifra del 10.52%.

Para que todo esto tenga una significancia estadística, tenemos que mencionar el riesgo relativo (RR) que nos indica cuantas veces es más frecuente la enfermedad, en los individuos portadores del factor HLA en relación a los no portadores en - Par lo tanto esto no quiere decir que un paciente que tenga HLA B-12. 6 B-7, B-8, positivos sean propiamente glaucomatosos. No es lo mismo que un paciente sea hipertenso ocular y que tenga el antígeno presente, a un paciente que sea únicamente hipertenso ocular, varía el manejo en relación a si tuviese 6 no el antígeno - por la alta incidencia de glaucoma, pensando que esto sería capaz de hacer daño - al nervio óptico sabemos que hay pacientes hipertensos oculares que dentro de una larga temporada de seguimiento entre 10 y 14 años, solamente un porcentaje muy bajo de ellos desarrollan glaucoma, pero si tenemos el antígeno presente probablemente el paciente puede tener mayor susceptibilidad de desarrollar ese daño. Esa factor de riesgo relativo, se saca multiplicando los portadores por los testigos - lo cual nos da una cifra determinada que en este caso fue de 1.4213 y esto se cog prueba haciendo la división entre los positivos y los negativos, para que coincida dentro de una misma tabla.

**CUADRO 4**

|                                  |              |                 |
|----------------------------------|--------------|-----------------|
| <b>RESULTADOS FILIALES</b> ..... | <b>19</b>    | <b>Sujetos.</b> |
| <b>MLA B-12 (e)</b> 8.....       | <b>28.3%</b> |                 |
| <b>MLA B-7 (+)</b> 2.....        | <b>10.5%</b> |                 |
| <b>SUBTOTAL</b> .....            | <b>38.8%</b> |                 |
| <b>NEGATIVOS</b> 12 .....        | <b>63.2%</b> |                 |
| <b>TOTAL</b>                     | <b>100%</b>  |                 |

## R E S U M E N

Este trabajo analiza y discute la asociación entre los antígenos de histocompatibilidad y el glaucoma primario congénito. Para lo cual se han estudiado 67 individuos, sin importar el sexo, la edad, la raza, 17 de los cuales son pacientes con glaucoma congénito diagnosticado. 17 Madres de los pacientes, 17 padres, 19 hermanos, así como 17 testigos. Encontramos que existe una relación de positividad al HLA B-12 y B-7 de un 56.7%, de los pacientes con glaucoma congénito, y en los resultados maternos un 58% que es muy similar a la cifra obtenida de los pacientes con glaucoma, sin embargo en relación a los padres se encontró únicamente un 29.4% de positividad, En los hermanos 36.8%; en los testigos un 11.70%.

Lo cual comprueba que el sistema de histocompatibilidad juega un papel importante en la penetrancia genética, en el glaucoma congénito.



## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Anjad H.S Rahl. Br. J. Oft. 1979,283-293.
- 2.-Iann D Ledas. Diagnostic and Surgical Tec. 1983,27,4,233-244
- 3.- Shigeaki Ohtno, Depto de OPHT Hkkaido University Shool Of Medicine  
Sapporo, Japan, Jpn, J Opth.1979,23, 255-273.
- 4.-Curtis E. Margo, Jonathan, Trobs y J. Shuster. Act. Opth 1982 80, 533-546
- 5.- V. Ferak, A. Gencik y A. Genikova Human Genetics. 1982,61,198-200
- 6.- Warren L. Broughton, Kenneth W. Rosenbaum, George R. S. Arch. Opth. 1983  
101, 884-887.
- 7.- Robert D. Gunthilt N. Ingrid Baumgarten. Br. J. Opth. 1979,63, 293-296.
- 8.-Robert Ritch, Steven W. Pedas. Arch. Opth. 1978, 96, 2204-2206.
- 9.-Transmisión oral Dr. Felipe Mata Flores.