

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume **65**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2002**

Artículo:

Alteraciones inmunológicas en el glaucoma de tensión normal

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



Alteraciones inmunológicas en el glaucoma de tensión normal

Edmundo Chacón-Torres,* Rosa María Hernández-Velázquez,**
Walter Ospina,* Guadalupe Tenorio*

RESUMEN

Antecedentes: Se desconoce la causa del glaucoma primario de ángulo abierto y en especial del glaucoma con tensiones normales, aunque existen varias teorías que postulan procesos autoinmunes como la probable causa. **Objetivo:** Determinar qué factores inmunológicos participan en la producción de atrofia óptica en pacientes con glaucoma de presión normal. **Metodología:** Con la prueba ELISA se midieron anticuerpos en suero de pacientes con glaucoma de tensión normal (GTN), comparando con un grupo de estudio de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). **Resultados:** Las inmunoglobulinas fueron más altas en el grupo con glaucoma de tensión normal: IgA 13 de 15 pacientes y ninguno con glaucoma primario de ángulo abierto; IgG con títulos más altos en 13 de 15 enfermos y sólo en uno de los 20 casos con glaucoma primario de ángulo abierto. Hubo diferencia significativa en los promedios de anticuerpos antinucleares entre los sujetos con glaucoma de tensión normal y los de glaucoma primario de ángulo abierto que no presentaron alteraciones en las pruebas inmunológicas. Los anticuerpos antimúsculo liso fueron positivos en dos de 15 pacientes con glaucoma de tensión normal. **Conclusión:** Es probable la existencia de un mecanismo inmunológico en la pérdida de la visión y la atrofia del nervio óptico en el glaucoma de presión normal, comparado con el glaucoma primario de ángulo abierto.

Palabras clave: Glaucoma de tensión normal, glaucoma primario de ángulo abierto, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antirribonucleicos.

ABSTRACT

Purpose: It is unknown the cause of primary open-angle glaucoma and normal pressure glaucoma, rising several theories about this problem. **Objective:** To determine the immunological factors involved in the optic atrophy in patients with normal pressure glaucoma. **Design:** Prospective observational case series. **Methods:** With ELISA test we counted antibodies in serum of patients with normal pressure glaucoma (NPG) comparing with a study group of patients with primary open-angle glaucoma (POAG). **Results:** Immunoglobulins were higher in patients with NPG group: IgA 13/15 patients and none in POAG group. IgG in 13/15 patients were higher in NPG group and 1/20 patients with POAG. There were significantly difference in the average of antinuclear antibodies in patients with NPG and none en POAG group. The smooth antimuscle antibodies were positive in 2/15 patients with NPG. **Conclusions:** The presence of immunological mechanisms in the optic atrophy in the patients with normal pressure glaucoma comparing with primary open-angle glaucoma is probable.

Key words: Normal pressure glaucoma, primary open-angle glaucoma, antinuclear antibodies, optic atrophy, smooth antimuscle antibodies.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma de tensión normal o también llamado glaucoma sin presión alta es aquel que se presenta

en ojos con presión intraocular normal (menor o igual a 21 mmHg), pero que desarrolla una excavación de la papila y pérdida del campo visual, igual al encontrado en ojos con presión elevada.¹

La causa del glaucoma de presión normal es desconocida, los hallazgos histopatológicos muestran pérdida de la capa de células ganglionares de la retina y de los axones del nervio óptico y de la neuro-

* Servicio de Oftalmología, Hospital General de México. O.D.

** Servicio de Inmunología. IMSS.

glía.² La evidencia clínica sugiere que existen diferencias entre la pérdida del campo visual y la atrofia del nervio óptico en el glaucoma de presión normal comparado con el glaucoma primario de ángulo abierto (algunos autores consideran que el primero es una variante).³ Puig Solanes definió e individualizó la neuropatía óptica isquémica crónica, proponiendo que se excluyera el término de glaucoma de presión normal para esta entidad.⁴

Un mecanismo posible de atrofia óptica en pacientes con glaucoma de presión normal deriva de la observación de un incremento en la frecuencia de anticuerpos para antígenos extraíbles del núcleo (ENAS) y de la presencia de proteínas monoclonales séricas.⁵

Con base en criterios epidemiológicos, se ha identificado una frecuencia del 30% de alteraciones autoinmunes en pacientes con glaucoma de presión normal, comparado con el 8% del grupo control de enfermos con glaucoma primario de ángulo abierto.⁶

Dichas alteraciones consisten en la presencia de anticuerpos antinucleares y, entre éstos, la de los anticuerpos en contra de antígenos nucleares no histonas llamados antígenos extraíbles del núcleo celular (SSA/Ro, SSB/La, RNP y Sm).

Se debe considerar que una prueba positiva de anticuerpos antinucleares (ANAs) no es exclusiva para el diagnóstico de enfermedades reumatólogicas.⁷⁻⁹ La presencia y el título de ANAs se incrementa con la edad; así una prueba de ANAs será considerada positiva si el título es mayor de 1:20 en pacientes menores de 40 años y mayor de 1:40 en pacientes mayores de 50 años.¹⁰ Algunos medicamentos como la hidralazina, procainamida e isoniazida, inducen la producción de ANAs.^{11,12} Los ANAs también pueden ser detectados en el suero de pacientes con otras enfermedades autoinmunes o de tipo inflamatorio, infeccioso o neoplásico.^{13,14}

La interpretación del resultado de laboratorio depende de una historia clínica adecuada, del examen físico cuidadoso y sólo después de estos elementos podrá aplicarse la investigación de laboratorio.

Las anormalidades más comunes encontradas en los pacientes con glaucoma de presión normal fueron anticuerpos antiSSA/Ro y antiSSB/La. Estos autoanticuerpos también son detectados en el síndrome de Sjögren primario o secundario, en el lupus eritematoso sistémico (LES) y en la esclerodermia, aunque no constituyen una prueba específica diagnóstica.¹⁵

Radda y colaboradores encontraron la presencia de antiSSA o bien de antiSSB en pacientes con glaucoma de presión normal en el 20%, comparada con el 3.5% de los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.¹⁶

La presencia de antiSSA y antiSSB probablemente refleja una alteración continua, no relacionada con un síndrome autoinmune específico. Estos pacientes no presentaban evidencia de síndrome de Sjögren, descartado por biopsia de glándula salival o de otra enfermedad reumatoide.

Además de los antiSSA y antiSSB, se observó un incremento de anticuerpos antimúsculo liso como antiproteínas ribonuclear (RNP) y antiSm (antígeno Smith), sin datos que sugirieran lupus eritematoso sistémico.¹⁶

Por otro lado, se han buscado autoanticuerpos asociados a la neuropatía óptica de estos pacientes y se ha encontrado una prevalencia del 18% de proteínas monoclonales en sujetos con glaucoma de presión normal. Las paraproteínas son consideradas las causantes de polineuropatías en las cuales un antígeno neural es el blanco.¹⁷⁻¹⁹ Las paraproteínas monoclonales benignas que pueden participar son IgG, IgM, IgA.^{20,21}

Las proteínas monoclonales de pacientes con glaucoma de presión normal tal vez se unan al nervio óptico o a antígenos retinianos, jugando un papel importante en la atrofia óptica progresiva.²²

El 42% de enfermos con polineuropatía desmielinizante autoinmune muestran una paraproteína con alta reactividad en contra de la beta tubulina y, de éstos, el 23% es IgG.²³ La polineuropatía asociada con proteína monoclonal IgM presenta una reactividad en contra del gangliósido GM 1 o de la glicoproteína asociada a mielina.^{24,25}

La asociación de glaucoma de presión normal con proteínas monoclonales o con autoanticuerpos tiene implicaciones potenciales, diagnósticas y de tratamiento, ya que pueden responder a terapia inmuno-moduladora (esteroides, ciclosporina, ciclofosfamida, recambio plasmático, inmunoglobulina humana).^{26,27}

El glaucoma de tensión normal es un padecimiento que afecta a ambos sexos y diversos grupos de edad, incluyendo a jóvenes. Su evolución es progresiva, con atrofia óptica, pérdida del campo visual periférico y finalmente ceguera.

Debido a que la presión ocular es normal, su tratamiento es difícil. Las evidencias sostienen que el glaucoma de presión normal puede estar asociado con alteraciones autoinmunes. La identificación de pacientes con glaucoma de tensión normal, en quienes una base inmunológica esté mediando su neuropatía óptica glaucomatosa, puede proporcionar caminos racionales para estudios clínicos utilizando modalidades inmunoterapéuticas. La presencia de anticuerpos en muchos pacientes con glaucoma de presión normal indica un mecanismo autoinmune subyacente.

La identificación de sustratos antigenicos en pacientes con paraproteinemias y polineuropatías sugiere que un antígeno neuro-ocular, de retina, vasculatura retiniana o nervio óptico, pueden ser similares en pacientes con glaucoma de presión normal.

La demostración de una etiología autoinmune en el glaucoma de tensión normal que explique los cambios encontrados, ya sea por vasculitis de la retina o por lesión directa de autoanticuerpos en contra de antígeno de membranas celulares retinianas o del nervio óptico, puede constituir un avance importante en el estudio de este problema.

Con el propósito de demostrar las alteraciones inmunológicas que se presenten en los pacientes de glaucoma de tensión normal, elaboramos este trabajo comparando los hallazgos clínicos y de laboratorio con un grupo de glaucoma de tensión alta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y transversal de un periodo de 26 meses, comprendido del 22 mayo de 1990 al 30 de julio de 2001. En el Servicio de Oftalmología del Hospital General de México y en la Clínica de Glaucoma de este Servicio, se revisaron pacientes que tuvieron el diagnóstico de glaucoma de tensión normal (GTN) y pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).

Fueron integrados dos grupos de la siguiente forma: un grupo de GTN conformado por 15 pacientes con diagnóstico de glaucoma de tensión normal y otro grupo de GPAA conformado por 20 enfermos con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto entre los 17 y 65 años de edad que acudieron a la Consulta Externa de dicho Servicio, que tenían alteraciones en la papila y en el campo visual.

Se consideró el número de 15 enfermos, ya que el glaucoma de tensión normal representa aproximadamente el 5% del glaucoma de tensión elevada y estimamos que la captación de pacientes durante este periodo difícilmente podría sobrepasar este número.

Fueron incluidos en el estudio todos los enfermos que cumplieron los siguientes criterios:

Grupo I. Sujetos con diagnóstico de glaucoma de tensión normal (GTN) con base en: a) Alteraciones papilares y campimétricas compatibles con glaucoma. b) Tensiones oculares repetidas menores de 20 mm Hg. c) Edad mayor a 17 años y menor de 65. d) Curva horaria de 24 horas, con cifras de tensión ocular menores a 20 mm Hg.

Grupo II. Pacientes con diagnóstico de glaucoma de tensión elevada (GPAA) con base en: a) Alteraciones

papilares y campimétricas compatibles con glaucoma. b) Tensiones oculares repetidas mayores a 20 mm Hg. c) Edad mayor a 17 años y menor de 65 años.

Fueron excluidos del estudio pacientes con las siguientes características: a) Edad menor de 17 años o mayor de 65 años. b) Papillas y campos visuales normales. c) Agudeza visual menor de 20/80. d) Alteraciones de refracción mayores de tres dioptrías. e) Opacidades corneales o cristalinianas. f) Cirugía ocular previa de cualquier tipo. g) Los que no cooperaron con el estudio.

Los datos fueron recolectados en formatos diseñados especialmente para el estudio, previa explicación al paciente de los procedimientos a realizar y con su autorización escrita.

Se realizó examen oftalmológico completo a todos los sujetos, incluyendo curva horaria en el grupo de enfermos con glaucoma de tensión normal.

La historia clínica general fue realizada una médica especialista en inmunología. La revisión oftalmológica consistió en agudeza visual con cartilla de Snellen, estudio biomicroscópico con lámpara de hendidura Hagg Streit 900, toma de presión intraocular con tonómetro de aplanação de Goldmann, estudio de fondo de ojo bajo dilatación pupilar con gotas de fenilefrina al 10% y tropicamida al 1%, aplicando una gota en cada ojo cada 10 minutos en dos o tres ocasiones. La valoración del vítreo y retina se llevó a cabo con la utilización de lente de contacto de Goldmann de tres espejos, curva horaria y campimetria computarizada de Humphrey con modelo y programa 30-2.

Ambos grupos se sometieron a los estudios inmunológicos de laboratorio. El cuadro I muestra las pruebas aplicadas y los valores normales de referencia.

Cuadro I. Estudios inmunológicos y valores normales.

	<i>Valor normal</i>
Inmunoglobulinas	
IgA	113-279 mg/dL
IgG	873-1287 mg/dL
IgM	76-180 mg/dL
Anticuerpos antinucleares	
SS DNA	<99 U/mL
DS DNA	<81 U/mL
Sm	<140 U/mL
RNP	<105 U/mL
SSA/Ro	<65 U/mL
SSB/La	<44 U/mL
Ac. antimúsculo liso:	negativo o positivo

La técnica utilizada para la valoración de anticuerpos fue la de Whittaker Rhem ELISA. Los valores de las pruebas inmunológicas ya establecidos son independientes del sexo o la edad del paciente.

Los datos se analizaron por cuadros de frecuencia y la diferencia estadísticamente significativa con la prueba exacta de Fisher entre los dos grupos.

RESULTADOS

En el grupo GTN la distribución según el sexo fue de cinco (33.3%) hombres y 10 (66.7%) mujeres; mientras que en el grupo GPAA fue de un (5%) hombre y 19 (95%) mujeres.

La edad promedio fue de 43.05 años (recorrido de 30 a 61 años) en el grupo GTN y de 58.80 años (recorrido de 31 a 64 años) en el grupo GPAA.

La distribución por grupo de las cifras promedio de inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares y anticuerpo antimúsculo liso se muestran en el cuadro II.

Cifras de inmunoglobulinas. IgA: 13 de 15 pacientes con GTN presentaron títulos mayores a lo normal y ninguno del grupo de GPAA; esta diferencia resultó significativamente estadística ($p = .0047$). IgG: 13 de 15 pacientes con GTN presentaron títulos mayores a lo normal y sólo uno de 20 casos con GPAA, diferencia significativa ($p = 0.0047$). IgM: las cifras estuvieron por encima de lo normal en dos de 15 pacientes con GTN y en uno de los 20 sujetos con GPAA.

La distribución de los anticuerpos a antígenos nucleares fue la siguiente: Anticuerpos a SSB: títulos mayores en cinco de 15 pacientes del grupo GTN y

ninguno en el grupo GPAA. Anticuerpos a SSDNA: títulos mayores en dos de 15 enfermos con GPAA y ninguno en el grupo con GTN.

Cifras superiores a lo normal de anticuerpos antimúsculo liso positivo se registraron en dos de 15 casos con GTN y en ninguno con GPAA.

Anticuerpos anti-ribonucleares (RNP) se encontraron elevados en uno de 15 pacientes con GTN y en ninguno con GPAA. Los anticuerpos a DS DNA resultaron positivos en uno de 15 casos con GTN y en ninguno con GPAA.

El conjunto de resultados se observa en los cuadros III y IV.

DISCUSIÓN

La causa de glaucoma de tensión normal sigue siendo esencialmente desconocida; sin embargo, la pérdida de la capa de células ganglionares de la retina, axones y glia del nervio óptico son los rasgos prominentes observados en estudios histopatológicos. Los aspectos inmunogénicos en nuestra población se han determinado en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, no incluyendo casos de tensión normal.²⁸

Aunque no han sido todavía identificadas anomalías bioquímicas de laboratorio específicas que sean únicas en pacientes con glaucoma de tensión normal, la evidencia clínica sugiere que existen diferencias sutiles, aunque distintivas, en la manifestación clínica de la pérdida del campo visual y la atrofia del nervio óptico en el glaucoma

Cuadro II. Distribución por grupo de valores promedio de inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares y anticuerpo antimúsculo liso.

	Grupo GTN Promedio	Grupo GPAA Promedio	<i>p</i>
Inmunoglobulinas			
IgA (mg/dL)	398.48	175.00	0.0047
IgG (mg/dL)	1772.55	950.35	0.0047
IgM (mg/dL)	129.11	89.00	0.0047
Anticuerpos antinucleares			
SS DNA (23.60 U/mL)	48.13	19.35	0.0047
DS DNA (23.60 U/mL)	23.60	11.50	0.0022
Sm (23.60 U/mL)	15.00	12.00	0.0048
RNP (23.60 U/mL)	29.40	13.55	0.0022
SSA (23.60 U/mL)	10.20	9.80	0.0065
SSB (23.60 U/mL)	33.93	12.65	0.0047
Anticuerpos antimúsculo liso positivo (%)	13.33	0.00	0.0047

Cuadro III. Resultados inmunológicos de pacientes con glaucoma de tensión normal.

Paciente	Edad	Sexo	Anticuerpos			Anticuerpos antinucleares					Anticuerpos antimúsculo liso	
			IgA	IgG	IgM	SS DNA	DS DNA	Sm	RNP	SSA		
1	40	F	390	1682	153	122	58	7	47	24	0	Positivo
2	37	M	327	1312	219	180	135	67	115	41	0	Positivo
3	35	M	436	1946	61	82	0	0	47	0	102	Negativo
4	50	F	167	1513	275	8	75	30	90	58	80	Negativo
5	38	F	582	2693	125	61	0	0	10	0	11	Negativo
6	35	F	496	1370	156	0	0	6	4	0	102	Negativo
7	39	F	294	1391	36	0	0	0	0	0	0	Negativo
8	35	F	192	1232	152	82	45	100	90	28	22	Negativo
9	57	F	312	1241	36	7	3	0	0	2	0	Negativo
10	41	F	532	2693	125	61	9	0	10	0	11	Negativo
11	45	M	542	2690	125	58	12	0	10	0	11	Negativo
12	49	F	294	1370	156	0	0	6	4	0	102	Negativo
13	60	F	384	1384	36	2	4	3	0	0	0	Negativo
14	36	M	553	2693	125	61	13	0	10	0	11	Negativo
15	49	M	472	1370	150	0	0	6	4	0	102	Negativo

Cuadro IV. Resultados inmunológicos de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto

Paciente	Edad	Sexo	Anticuerpos			Anticuerpos antinucleares					Anticuerpos antimúsculo liso	
			IgA	IgG	IgM	SS DNA	DS DNA	Sm	RNP	SSA		
1	64	F	182	749	124	0	8	30	15	8	20	Negativo
2	53	F	194	1100	110	54	61	74	55	25	24	Negativo
3	55	F	172	924	156	70	66	44	35	24	11	Negativo
4	38	F	100	850	90	50	75	110	100	40	30	Negativo
5	60	F	113	720	82	50	48	90	70	10	4	Negativo
6	62	F	124	1290	80	50	43	110	98	30	5	Negativo
7	63	F	190	980	120	0	15	70	50	60	30	Negativo
8	58	F	123	870	90	50	60	0	10	7	0	Negativo
9	62	F	170	1200	90	50	0	7	44	25	7	Negativo
10	62	F	210	1390	190	55	70	60	0	40	10	Negativo
11	48	F	110	550	80	70	0	38	3	7	0	Negativo
12	59	F	150	1250	150	0	6	4	35	21	0	Negativo
13	80	F	250	950	120	3	0	2	10	2	0	Negativo
14	63	F	200	850	120	30	7	44	50	7	24	Negativo
15	64	F	190	980	80	70	80	110	50	30	20	Negativo
16	64	F	135	744	92	70	0	52	10	65	40	Negativo
17	51	F	259	925	87	0	70	66	90	35	0	Negativo
18	60	F	260	899	153	0	12	24	0	0	24	Negativo
19	47	F	179	928	79	50	34	28	15	35	40	Negativo
20	63	M	190	958	79	38	61	98	65	0	44	Negativo

de tensión normal comparado con el glaucoma primario de ángulo abierto.²⁹

La posibilidad de que exista un nuevo mecanismo no descrito de atrofia óptica en pacientes con glaucoma de tensión normal es congruente con estas diferencias reportadas. Recientemente se ha determina-

do aumento de anticuerpos anticardiolipina (antifosfatidilsíserina) en pacientes con glaucoma de tensión normal, comparando con glaucoma de ángulo abierto y en un grupo control.³⁰

Nuestros resultados muestran un incremento de los títulos de anticuerpos a antígenos nucleares y,

sobre todo, de inmunoglobulinas IgG e IgA, lo que sugiere que el glaucoma de presión normal pudiera estar asociado con alteraciones inmunológicas.

La presencia de anticuerpos séricos a抗igenos extraíbles del núcleo resultó mayor en los pacientes con glaucoma de tensión normal (73.33%), que en los sujetos con glaucoma de ángulo abierto (0%) $p = 0.0047$. La anormalidad más común fue a anticuerpos antinucleares SSB en cinco casos (33.33%) y anticuerpos de cadena sencilla anticuerpos anti DNA cadena sencilla en dos pacientes (13.3%). Los anticuerpos antimúsculo liso fueron positivos en dos enfermos (13.33%) y los antiRNP en un sujeto del grupo de glaucoma de tensión normal, como otros anti DNA doble cadena en un paciente.

Ningún sujeto reunió criterios para lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren u otra enfermedad autoinmune.

Así, la presencia de anticuerpos SSA, SSB, RNP y anticuerpos antimúsculo liso probablemente reflejen una alteración en el proceso, aunque sea exclusivo del ojo, ya que no se correlaciona con un síndrome autoinmune específico. La evaluación reumatológica en estos pacientes revela que estaban asintomáticos para enfermedad vascular del colágeno manifiesta y que tenían resultados normales de las pruebas de química sanguínea y análisis de orina. Las paraproteínas son consideradas como los probables agentes causales de varias neuropatías periféricas en las cuales se han identificado los blancos antigenicos neurales de estas proteínas. Un espectro de neuropatías periféricas motoras y sensoriales lentamente progresivas e insidiosas están asociados a proteínas monoclonales IgA, IgG, IgM.³¹ Será importante determinar si las proteínas monoclonales de pacientes con glaucoma de tensión normal se unen al nervio óptico o a抗igenos retinianos e intervienen en la atrofia óptica progresiva.

En resumen, nosotros identificamos la presencia de autoanticuerpos en pacientes con glaucoma de tensión normal, lo que indica un probable mecanismo autoinmune subyacente que conlleva a la neuropatía óptica progresiva en estos pacientes. El precedente de la identificación exitosa del substrato antigenico en enfermos con glaucoma de tensión normal, una vez identificado el autoantígeno, pudiera potencialmente ser dirigido a un blanco y de ahí hacer alguna inmunoterapia para esta variante de glaucoma de tensión normal. La posibilidad de tratamiento inmunosupresor o bien recambio plasmático estaría justificada y sería alentadora en el manejo de este difícil padecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hollows FC, Graham PA. Intraocular pressure, glaucoma and suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol* 1996; 50-57.
2. Anderson DR, Quigley HA. *The optic nerve*. In Hart WM. In Adler's physiology of the eye. St Louis: Mosby Year Book, 1992; 616-640.
3. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 86-90.
4. Puig SM. *Neuropatía óptica isquémica y glaucoma de tensión ocular baja*. Trabajo por Doctorado presentado en el XV Congreso Mexicano de Oftalmología, Veracruz, Méx. 1976
5. Felberg NT, Leon SA, Gasparine J, Spaeth GL. A comparison of antinuclear antibodies and DAN-binding antibodies in chronic open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 16: 757-769.
6. Cartwright MJ, Grajewsky AI, Friedberg ML, Anderson DR, Richards DW. Immunorelated disease and normal tension glaucoma. A case control study. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 500-508.
7. Tan EM, Cham EK, Sullivan KF. Antinuclear antibodies: Diagnostically specific immune markers and the understandings of systemic autoimmunity. *Clin Immunopathol* 1988; 47: 121-140.
8. Tan EM. Antinuclear antibodies: Diagnosis markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93-151.
9. Tan EM. Interactions between autoimmunity and molecular cell biology. *J Clin Invest* 1984; 84: 1-6.
10. Fritzler MJ, Pauls LD, Kinsella DT. Antinuclear anticytoplasmic and anti Sjögren's syndrome antigen. A (SSA/ro) antibodies in female blood donors. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 36: 49-59.
11. Rubin RL, Mc Nally EM, Nusinow SR. IgG antibodies to the histone complex H2A-H2B, characterized procainamide-induce lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 36: 49-59.
12. Totoritis MC, Tan EM, Mc Nally. Association of antihistone-H2A-H2B complex antibody with symptomatic procainamide induced lupus. *N Engl Med* 1988; 318: 1431-1436.
13. McCarty GA. Autoantibodies and their relationship to rheumatic diseases. *Med Clin North Am* 1986; 70: 237-261.
14. McCarty, Valencia DW, Friezler MJ. *Antinuclear antibodies contemporary techniques and clinical application to connective tissue diseases*. NY Oxford University Press 1984; 450-460.
15. Was BM, Barret AD, Pestronk A. Increased incidence of paraproteinemia and antibodies in patients with normal pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 561-568.
16. Radd TM, Menzel J, Drobek P, Aberer W. Immunological investigation in primary open-angle glaucoma. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982; 218: 55-64.
17. Latov N, Braun PE, Gross RB, Sherman WH, Penn AS, Chess L. Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy. Identification of the myelin antigens that react with human paraproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7139.
18. Ilıvas AA, Quarles RH, Dalakas MC, Brady RO. Polyneuropathy with monoclonal gammopathy. Glycolipids are frequently antigens for IgM paraproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 92: 6697.
19. Komberg AJ, Pestronk A. Immune mediated neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1993; 6: 651-655.
20. Kyle RA. Monoclonal protein in neuropathy. *Neurol Clin* 1992; 10: 713-717.

21. Yeung KB, Thomas PK, King RHM, Waddy H et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinemia. Comparative clinical immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol* 1991; 238: 383-390.
22. Keltner JL, Roth AM, Chang RS. Photoreceptor degeneration. Possible autoimmune disorder. *Arch Ophthalmol* 1988; 101: 564-570.
23. Connally AM, Pestronk A, Trotter JL, Feldman EI, Cornblath DR, Olney RK. High titer selective anti-B-tubulin antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 1993; 43: 557-560.
24. Daune GC, Farre RG, Dalakas MC, Quarles RH. Sensory neuropathy associated with monoclonal immunoglobulin M to GD ganglioside. *Ann Neurol* 1992; 31: 683-690.
25. Nobile-Orazio E, Baldini L, Barbare S, Marmiroli P, Spagnol G, Francomano E, Scarlato G. Treatment of patients with neuropathy and anti-MAG IgM proteins. *Ann Neurol* 1988; 24: 93-98.
26. Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, Pestronk A. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1991; 30: 397-400.
27. Dyck PJ, Low PA, Windenak AJ, Jaradeh SS, Gosselin S et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991; 325: 1482-1488.
28. Gil CF, Granados E, Barojas N, Glibert LM, Vargas AG. Immunogenetic aspects in primary open-angle glaucoma in family members of mexican mestizo glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 44-48.
29. Tomita G. The optic nerve head in normal tension glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11 (2): 116-120.
30. Kremmer S, Kreuzfelder E, Klein R, Bontke N et al. Antiphosphatidylserine antibodies are elevated in normal tension glaucoma. *Clin Exp Immunol* 2000; 125: 211-215.
31. Garcia-Sánchez GA, Brooks DE. Neurodegeneration from the globe a hypothesis regarding IOP-dependent vascular damage in normal tension and hypertension glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5: 127-134.

Dirección para correspondencia:

Dr. Edmundo Chacón Torres
Eridano núm. 30
Col. Prados de Coyoacán
04810 México, D.F.

