

ASOCIACIÓN ENTRE "HLA" Y ENFERMEDAD, ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS

*Dr. Hernán Corrales Padilla**
*Dr. Hernán Corrales Alvarez**
*Dr. Sergio Carias**

INTRODUCCIÓN

Los antígenos HLA son glicoproteínas en la superficie celular de la mayoría de las células humanas nucleadas y los marcadores HLA de superficie imprimen de manera única características a las células de cada persona.

Estas características permiten al sistema inmune de un individuo reconocer si una célula determinada pertenece a sí mismo. (1).

Se sabe que los genes responsables de la histocompatibilidad actualmente se ubican en varios loci estrechamente unidos (ahora llamados A, B, C, D, y DR), pero la denominación HLA se ha conservado para todos estos genes unidos y para sus productos, los antígenos HLA.

Existen por lo menos cuatro o cinco loci genéticos que producen antígenos HLA. Estos loci se llaman A, B, C, D y DR y los productores del gene son llamados antígenos HLA-A, B, C, D y DR. (Fig. 1).

En cada locus HLA hay un polimorfismo de genes alelos. (2) por Ejemplo: hay veinte diferentes genes alelos para el locus A y más de 31 para el locus B. Tabla 1.

Hospital-Es cuela, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
Tegucigalpa, D.C., Honduras.

figura No. 1

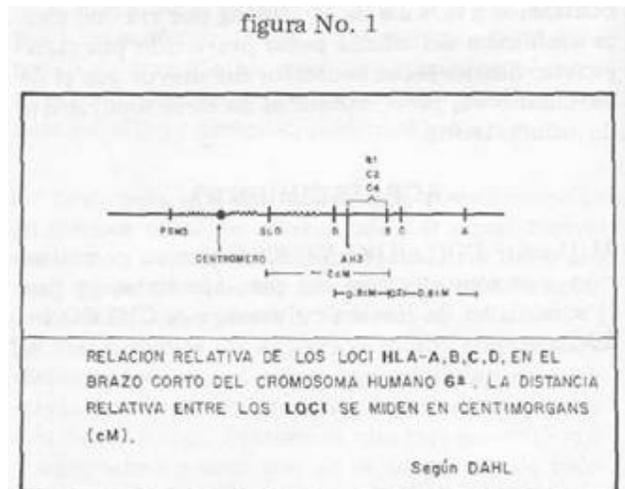


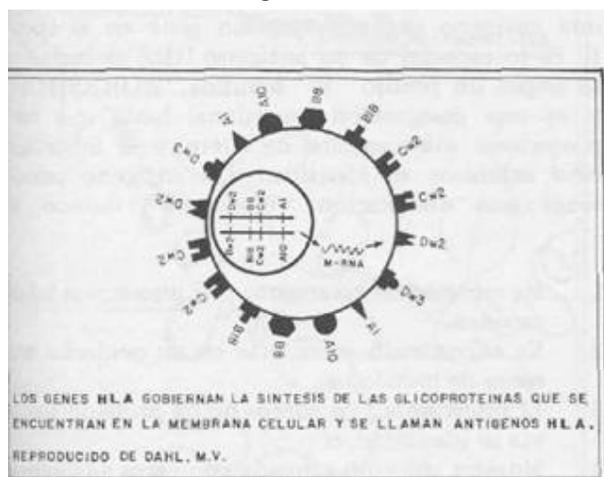
Tabla No. 1

ESPECIFICIDADES HLA					
HLA-A	HLA-B		HLA-C	HLA-D	HLA-DR
A1	Bw4	Bw41	Cw1	Dw1	DRw1
A2	B5	Bw42	Cw2	Dw2	DRw2
A3	B6	Bw44	Cw3	Dw3	DRw3
A9	B7	Bw45	Cw4	Dw4	DRw4
A10	B8	Bw46	Cw5	Dw5	DRw5
A11	B12	Bw47	Cw6	Dw6	DRw6
Aw19	B13	Bw48		Dw7	DRw7
Aw23	B14	Bw49		Dw8	
Aw24	B15	Bw50		Dw9	
A25	Bw16	Bw51		Dw10	
A26	B17	Bw52		Dw11	
A28	B18	Bw53			
A29	Bw21	Bw54			
Aw30	Bw22	Bw55			
Aw31	B27				
Aw32	Bw35				
Aw33	B37				
Aw34	Bw38				
Aw36	Bw39				
Aw43	B40				

Según DAHL

Hay plenitud cuando una célula particular tiene 10 diferentes antígenos HLA en su superficie debido a la heterocigocidad en cada uno de los loci A, B, C, DyDR. (Fig. 2).

Figura No. 2



Estrechamente unidos a éstos loci genéticos HLA hay muchos otros genes que están involucrados en el control de la respuesta inmune, pero que no sintetizan antígenos de histocompatibilidad. Sin embargo a través de un acuerdo, la región entera de los brazos cortos del sexto par de los cromosomas humanos implicados en la respuesta inmune y la histocompatibilidad se llama ahora HLA—HLA es el mayor complejo humano de histocompatibilidad (MHC).

TIPIAJE DE HLA

El alelo genético exacto localizado en un particular locus HLA se determina examinando la reactividad inmune de su producto, las glicoproteínas, expresadas en la superficie celular.

TIPIAJE PARA HLA-A, B, y C

Los antígenos HLA que codifican en los loci A, B, y C son determinados por métodos de citotoxicidad serológica. Linfocitos de tipo HLA desconocido se incuban separadamente con cada uno de una serie de antisuero diferentes que contienen anticuerpos para antígenos HLA específicos. Actualmente la determinación del tipo HLA se hace por análisis computarizados debido al gran número

de "test" requeridos para la tipificación. Los antisueros HLA-específicos se pueden obtener de varias fuentes. (4) Las múltiparas comúnmente tienen anticuerpos HLA en sus sueros.

En estas mujeres, la producción de anticuerpos HLA es estimulada por antígenos fetales HLA producidos por genes heredados del padre.

Los que reciben numerosas transfusiones sanguíneas también desarrollan anticuerpos HLA.

Los anticuerpos contra antígeno HLA se producen también cuando se hace injerto de piel a un individuo HLA no idéntico.

TIPIAJE PARA HLA-D

Los antígenos que codifican en el locus D son detectados usualmente por la reacción de linfocitos mezclados. Cuando los linfocitos procedentes de dos individuos se incuban juntos cada grupo de células estimula al otro grupo para ir hacia la transformación blástica.

Una de las poblaciones linfocitarias es Tritiada con irradiación X por mitomicina C para prevenir la transformación blástica.

Si la población estimuladora es homocigota en el locus D el tipo HLA de la población que responde puede ser determinado. El linfocito que responde irá hacia la transfusión blástica solamente si ambos de sus antígenos HLA—D difieren del antígeno D estimulador. Si las células que responden fallan en ir hacia la transformación blástica, entonces uno o ambos antígenos HLA—D debe ser idéntico al antígeno HLA—D en las células estimuladoras.

TIPIAJE PARA HLA-DR

Los antígenos DR se encuentran predominantemente en las células B. La mayor parte de las células T no expresan antígenos DR y por tanto no mueren cuando se incuban con antisuero anti DR en presencia de complemento. Cuando se utilizan suspensiones no separadas de linfocitos de sangre periférica para tipiar HLA—DR (obtenida por métodos serológicos), la citotoxicidad no es obvia, ya que el 90o/o de éstos linfocitos son células T.,

Antes de que los antígenos codificados por el locus DR puedan ser tipados, debe enriquecerse el número de linfocitos B en la suspensión de linfocitos.

El tipaje es determinado por citotoxicidad serológica.

Los resultados del tipaje de antígeno D y DR usualmente se correlacionan. Es decir, si uno sabe el tipo de antígeno HLA—DR de un individuo su tipo HLA—D puede ser casi siempre predicho y viceversa. Puede ser que los antígenos HLA—DR y los antígenos HLA—D sean actualmente el mismo.

Si éstos antígenos D y DR son producidos por dos diferentes loci genéticos, estos loci deben estar muy cerca uno de otro en el cromosoma para proveer un desequilibrio de unión tan consistente. Por ésta razón la designación "DR" fue escogida, es decir, "relacionado al "D" Por definición la designación "D" significa que el antígeno fue determinado por la reacción de linfocitos mezclados o por el cultivo de linfocitos informados y la designación "DR" significa que el antígeno fue determinado por el test serológico de citotoxicidad.

NOMENCLATURA

La abreviación HLA históricamente designa "Locus antígeno de histo compatibilidad" o "antígeno de leucocito humano". Algunos investigadores previamente reservaron el término HLA para referirse a los productos de genes MHC, que pueden actuar como antígenos, mientras que otros han usado el término HLA para referirse al MHC, humano entero. La séptima reunión del comité de nomenclatura de la OMS en 1977 acordó que el término HLA debería referirse al MHC humano completo, y que los términos HLA-A, HLA—B, HLA—C, HLA—D, HLA—DR se refiere a los individuales definidos dentro de éste.

La nomenclatura del sistema HLA continuamente es cambiada por convenciones internacionales y conferencias. Cuando la mayor parte de los investigadores participantes reconocen lo excepcional

de un antígeno HLA de particular especificidad, este se designa con un número, por ejemplo 8. Este número va presidido de la anotación alfabética para el locus genético que abriga el gene productor del antígeno. Así por ejemplo HLA-88", es una antígeno generado por un gene en el locus B. Si lo especial de un antígeno HLA es incierto, se asigna un prefijo "W" significa "WORKSHOP" y es una designación provisional hasta que hay posteriores intercambios de suero y la investigación establece su identidad. Un antígeno puede tener una designación "Workshop" debido a:

1. Es reconocido solamente por uno o dos laboratorios.
2. Es encontrado solamente en un pequeño número de individuos.
3. El intercambio de sueros no ha probado todavía su identidad, o
4. Muestra reacción cruzada con otros antígenos HLA ya conocidos.

ESTRUCTURA

Cada uno de los antígenos HLA~A, B, y C consiste de una cadena pesada de peso molecular 43.000 y una cadena liviana de peso molecular 12.000. La especificidad antigénica de las moléculas HLA estaría relacionada con la composición y secuencia de los amino-ácidos de la cadena pesada. El extremo terminal de la cadena aminoácida está unido y penetra la doble pared lipídica de la membrana celular (5).

La cadena liviana, que se une a la cadena pesada cerca del extremo terminal aminoácido, es una macroglobulina B2 y es similar a la cadena liviana asociada en varias inmunoglobulinas.

Una molécula de carbohidrato se une a las cadenas pesadas HLA A, B, C, D, y DR. Por tanto, los antígenos HLA son glicoproteínas.

Por otra parte, el carboxi-extremo terminal de la cadena aminoácida penetra a la membrana plasmática y se pone en contacto con el citoplasma. (Fig. 3,4,5).

Figura No. 3

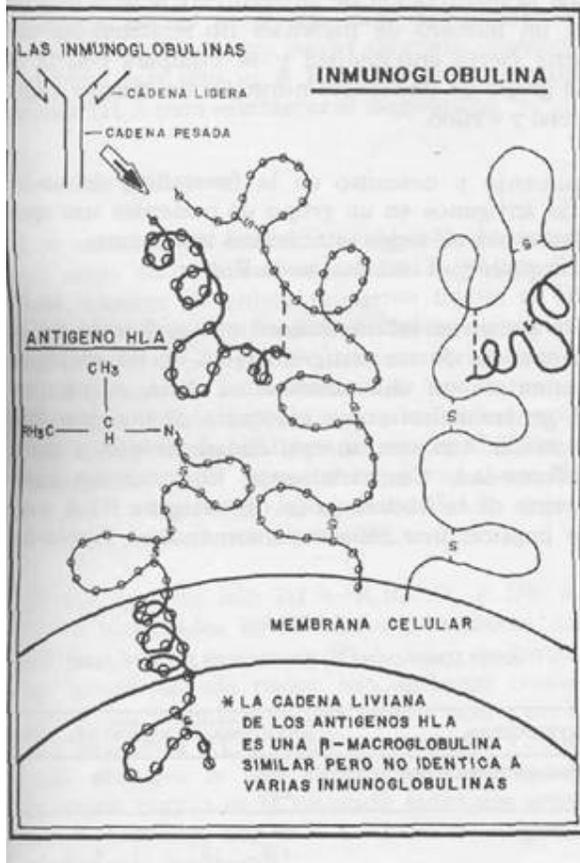
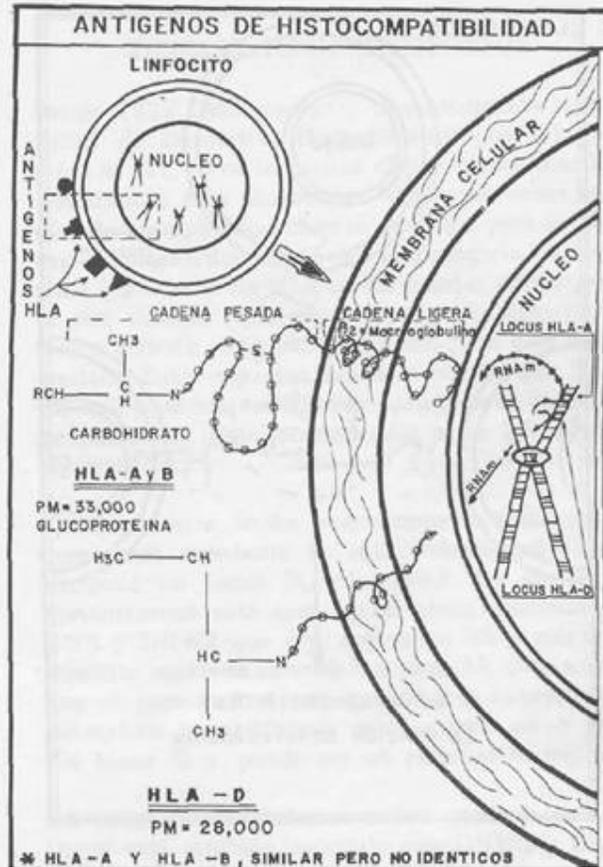


Figura No. 4



DISTRIBUCIÓN

Los antígenos no están fijos a la superficie celular, más bien aparentan flotar en la doble membrana fosfolípida, fluida.

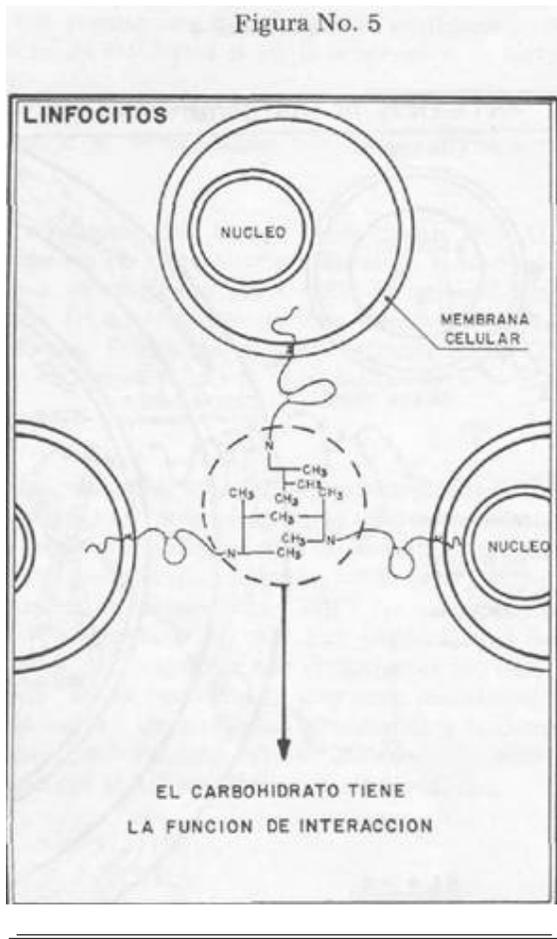
Las células epidérmicas tiene antígenos HLA—A, B,yC.

Las células de langerhans llevan HLA-D. Por eso la población de células epidérmicas y langerhans constituyen estimulantes eficaces para la reacción de linfocitos mezclados; hay quienes atribuyen mayor poder estimulante a las células de langerhans

Los antígenos HLA-A, B y C están presentes en todas las células nucleadas y en las plaquetas, pa-

rece que los antígenos HLA—DR están restringidos a los linfocitos B, monocitos, células endoteliales y espermáticas y ciertas poblaciones de linfocitos T.

Sintetizando: Los antígenos HLA son producto de una serie de cuatro o posiblemente cinco genes estrechamente unidos en el segmento corto del cromosoma seis. Estos genes siguen una expresión codominante y la información antigénica está contenida en dos unidades genéticas llamadas haplotipos. Genes adicionales en la región HLA controlan ciertos componentes del sistema de complemento, a saber C2 y C4 del patrón clásico y factor B del patrón alterno.



HLA Y ENFERMEDAD

Aunque el modo de herencia de varias enfermedades es aún oscuro, es aparente que los estudios de HLA han contribuido ampliamente a nuestra comprensión de la genética de enfermedades tales como Diabetes insulino-dependiente y esclerosis múltiple. Dos métodos se han usado para estudiar la asociación entre HLA y enfermedad. Uno de ellos es el estudio de familia de enlace genético por el cual la herencia de un hapotip HLA particular va paralelo con la herencia de una enfermedad. Una valoración cuidadosa de estudios familiares debería tener en cuenta la edad variable de inicio de la enfermedad, la penetrancia incompleta de genes asociados a la enfermedad y el muestreo parcial de familias con genes de susceptibilidad acumulada a una enfermedad (6.7).

Los estudios de población son el otro método de estudio de asociación de enfermedad y HLA. En éste la distribución de antígeno HLA se determina en un número de pacientes no relacionados que tiene cierta enfermedad y se compara con la de un grupo de donadores normales del mismo origen racial y étnico.

Aumento y descenso en la frecuencia de uno o más antígenos en un grupo de pacientes son apreciados por métodos estadísticos tales como: Chisquare y el test exacto de Fisher.

Un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia de un antígeno HLA en un grupo de pacientes con una enfermedad dada, se interpreta generalmente como evidencia de que éste está asociado con una susceptibilidad elevada a dicha enfermedad. Contrariamente, un descenso significativo de la frecuencia de un antígeno HLA, puede implicar una resistencia aumentada. (Tabla 2).

TABLA 2
ASOCIACION DE HLA y ENFERMEDADES DE LA PIEL

ENFERMEDAD	ANTIGENO	RIESGO RELATIVO
Dermatitis Herpetiformis	A1	15
	B8	
PENFIGO	DW3	Mayor de 15
	A10	6
	DRW4	10
PSORIASIS	B13	4
	B17	5
	BW16	4
	BW37	6
	DW7	12
ENFERMEDAD DE BEHCET	B5	10
ENFERMEDAD DE REITER	B27	35

El vigor de una asociación HLA se expresa por el riesgo relativo del desarrollo de una enfermedad cuando un antígeno está presente en un individuo relacionado al riesgo cuando éste no está presente. El riesgo relativo (RR) se puede calcular dividiendo la proporción del número de pacientes con y sin antígeno entre la proporción de ese antígeno en controles normales.

El RR se refiere pues a cuanto más probablemente una persona manifestará una enfermedad particular si está presente un antígeno HLA específico; mientras mayor es el RR, más significativa es la asociación. Desde un punto de vista diagnóstico mientras más alto es el RR, más útil puede ser el tipaje HLA para establecer el diagnóstico.

Estudios de Enlace

Los estudios de enlace investigan la herencia de un rasgo en relación con cierto haplotipo HLA. Los estudios de enlace requieren tipaje de HLA de los miembros de familia con o sin enfermedad. Se estudia el pedigrí. Si una característica se presenta solamente en miembros de familia con un haplotipo HLA específico, entonces es posible que esté presente un gene de susceptibilidad a la enfermedad en el mismo cromosoma como HLA, es decir, el gene de susceptibilidad a la enfermedad está enlazado a los genes HLA.

Puesto que los loci HLA—A,B,C,D, y DR están todos localizados en el mismo cromosoma, un individuo hereda antígenos HLA como un conjunto, un grupo de adá padre. Sin embargo ocasionalmente un miembro de una familia puede no heredar antígenos HLA como un conjunto. Cromosomas análogos se han atravesado ("Crossing-over"). Mientras mayor es la distancia entre dos genes en un cromosoma, mayor es la oportunidad para que ocurra este fenómeno.

La región dentro del MHC probablemente contiene una serie de genes que dirigen procesos inmunes e inflamatorios en trastornos inflamatorios de la piel. Dos tipos de genes se encuentran en la región I, aquellos que controlan la respuesta inmune (gen *Ir*) y los genes de la región I, que gobiernan otras funciones inmunes.

De modo general, se considera que antígenos de superficie celular MHC codificados están involucrados directamente en inmunidad mediada por células. Los productos genéticos de la región I regulan las células supresoras, las células ayudantes los activadores de macrófagos, los estimuladores de la proliferación celular y los instigadores de las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Es probable que genes inmunosupresores también se encuentren dentro del MHC humano unidos a genes HLA.

DERMATITIS HERPETIFORMIS

Desde 1972 Dahl encontró una asociación significativa de Dermatitis Herpetiformis con HLA/B8 y HLA- A1, - Por lo menos diez estudios más han confirmado ésta asociación. Varios de estos estudios han empleado criterios estrictos para establecer el diagnóstico como ser la presencia de depósitos granulares de IGA en las papilas dérmicas de la piel normal (que constituye probablemente el mejor criterio diagnóstico aislado para esta enfermedad). Estos estudios han demostrado que HLA-B8 está presente en aproximadamente el 85-90% de pacientes. Esto corresponde a un RR aproximado de 15.

Posteriormente se ha encontrado una asociación quizá más constante de esta enfermedad con el antígeno en locus D, HLA-DW3. La dermatitis herpetiformis está más fuertemente asociada con DW3 y DRW3 que con antígenos B8 y más fuertemente asociada con B8 que con A1, esto sugiere que el gene actual que gobierna la expresión de dermatitis herpetiformis está situado en o cerca del locus D y puede ser un gene de la región I.

La enteropatía gluten-sensitiva (enfermedad celíaca) está también asociada con DRW3 y B8. Se ha postulado que los pacientes tienen un sitio de unión para las proteínas del gluten (alfa-gludín) en los monocitos y tal vez en las células epiteliales del intestino lo cual junto con un gene asociado inmuno regulador DRW3 están involucrados en la patogenia de esta enfermedad. Pacientes con dermatitis herpetiformis presentan frecuentemente lesiones del intestino delgado similares a las encontradas en la enfermedad celíaca, pero esta aparece no relacionada a la presencia de B8. El haplotipo DW3, DRW3, B8, A1, es común, esto significa que muchas personas con o sin dermatitis herpetiformis heredan este conjunto de antígeno HLA juntos.

Como la mayor parte de los pacientes con enteropatía gluten-sensitiva no tienen dermatitis herpetiformis es probable que la relación HLA con der-

matitis herpetiformis esté íntimamente relacionada con la enteropatía Gluten-sensitiva subyacente.

Como se ha especulado sobre la ubicación de la Dermatitis Herpetiformis juvenil, es interesante el hecho de que esta puede estar asociada con HLA-B8 y si además se acepta que la misma es similar en todos los aspectos con la Dermatitis Herpetiformis del adulto, debería distinguirse de la mal definida enfermedad ampollar crónica de la niñez.

La llamada "Dermatitis Herpetiformis Lineal (enfermedad ampollar que semeja Dermatitis Herpetiformis pero con depósitos lineales de IGA en la unión dermo-epidérmica) no está asociada con una frecuencia aumentada de HLA-B8 dando base a la idea de que el mecanismo fisiopatológico es diferente al de la Dermatitis herpetiformis verdadera y del penfoide ampollar. (39).

Aunque es conocida la asociación de Dermatitis Herpetiformis con antígenos HLA, B8, AI, y DRW3, la relación de estos antígenos a la etiopatogenia de la afección aún es especulativa. Una interpretación patogénica de la Dermatitis Herpetiformis, resulta de la observación de gliadín del trigo, componente inmunopatogénico del gluten unido a la reticulina cutánea y las reacciones subsecuentes de los anticuerpos.

PSORIASIS

La primera asociación identificada fue con HLA-B13 y HLA-B17, Posteriormente se han encontrado asociaciones con BW16, BW37 y BW61. La Asociación con CW6 es fuerte (RR 9-15) y se ha encontrado también asociación con DWLL.

Varios estudios han intentado definir asociaciones específicas de antígenos HLA con subgrupos de Psoriasis. En este sentido se ha encontrado que personas que son HLA-B17 o B37 a menudo tienen Psoriasis que se inicia en los diez años y los BW16 desarrollan la enfermedad a edad más avanzada.

Los antígenos HLA-17 y B37 se asocian con formas serias de Psoriasis y BW16 y B17 se asocian

probablemente con Psoriasis que interesa más del 50o/o de la superficie cutánea y sería más resistente al tratamiento. Los antígenos HLA, B13, B17 y BW16 no están asociados con Psoriasis pustulosa, pustolosis palmaris et plantaris o Psoriasis pustulosa de palmas y plantas. La Psoriasis pustulosa generalizada está asociada a HLA-B27 pero este antígeno puede estar asociado más estrechamente a la artritis que frecuentemente acompaña a esta enfermedad. Las lesiones pustulosas de palmas y plantas en pacientes con síndrome de Reiter, también se asocian a HLA-B27.

La Psoriasis eritrodérmica ha sido asociada con HLA-A2, A28, B13 y B17 y la Psoriasis gutata se ha asociado a HLA-CW6. Existe fuerte asociación de artritis Psoriática con HLA-B27, se pueden encontrar también así esta forma clínica de antígenos HLA-B17, B13 y BW38.

Estudios de familia han mostrado asociación de antígenos HLA con la aparición de Psoriasis. Usualmente la unión es con B17 o B13.

Un estudio de familia ha indicado que la Psoriasis puede aparecer si un individuo hereda B37 de un padre y otro gene de Psoriasis del otro padre. Deben haber dos genes HLA unidos que son responsables del desarrollo de Psoriasis. El significado de la unión en estudios de familia es difícil de determinar claramente, porque la Psoriasis es una enfermedad multifactorial con influencia ambiental significativa. Si un gene Psoriasis relacionado estuviese unido a HLA, tal unión puede ser enmascarada por un ambiente favorable o la ausencia de genes de Psoriasis en otros cromosomas.

La tendencia de la Psoriasis a exacerbarse después de infecciones estreptocócicas puede observarse en base de los genes MHC. La respuesta inmunológica a infección estreptocócica y su relación con HLA, está involucrada; falta saber como los antígenos HLA están involucrados en la susceptibilidad a la enfermedad estreptocócica o en el mecanismo que determina el brote Soriasis consecutivo a la infección estreptocócica.

La relación de HLA a la patogenia de la Psoriasis escapa muchísimo aún. Es muy sugestivo el hecho que en el ratón los niveles intracelulares de AMP

cíclico están asociados con antígenos H-2 específicos, así que quizá la unión de HLA al mecanismo de control citado esté involucrado.

Ya que la molécula de HLA se extiende dentro del citoplasma la unión extracelular de algo a HLA, puede promover cambios intracelulares. En resumen, parece que hay al menos un gene unido a HLA involucrado en la etiopatogenia de la Psoriasis. Hasta el momento parece que este gene probablemente se encuentra en los loci C y D dentro de MHC. Probablemente se encuentra entre los loci C y D dentro de MHC. Probablemente dos genes estén involucrados.

FACTORES GENÉTICOS EN AUTOINMUNIDAD

Se han propuesto varias teorías para explicar el desarrollo de la autoinmunidad en animales de experimentación y en el hombre. Algunas de tales teorías son similares y se superponen. La naturaleza variable de la mayoría de éstas entidades clínicas hace muy difícil seleccionar una teoría unificadora para el espectro de la autoinmunidad.

Los factores más importantes considerados actualmente en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes son: Adyuvantes e infecciones bacterianas, células T. supresoras, anticuerpos, antilinfocitos, drogas o degradación de productos de antígenos propios unidos a constituyentes tisulares, defectos de hormonas tímicas, atrofia del timo, etc.

En la patogénesis de la autoinmunidad debe ser considerado el control genético de la respuesta inmune, pues el reconocimiento y procesamiento de antígenos por el sistema inmune de un animal es un mecanismo genéticamente controlado.

Se ha considerado la hipótesis que el sistema HLA, como su equivalente Murino H-2 contienen genes de inmunorrespuestas (IR) es fácil imaginar que el mecanismo de asociación de HLA y enfermedad autoinmune puede explicarse por enlace entre genes HLA a Ir.

Hay analogías entre el complejo mayor de histocompatibilidad en el hombre y el ratón; en ambas especies hay genes que controlan la síntesis de

moléculas de superficie celular agrupados en 4 locus (síntesis de glicoproteínas de superficie celular serológicamente identificadas).

Trabajos recientes han demostrado la importancia de varios genes HLA que controlan la respuesta inmune (genes Ir) o predisponen susceptibilidad a una enfermedad.

La presencia de determinantes autoagresivos (unidos a DRW3 y a DRW4) podría causar una susceptibilidad dominante hacia enfermedad autoinmune. Otros genes de inmunorrespuesta como aquellos unidos a DRW2 pueden estar asociados con resistencia a enfermedad autoinmune.

La diabetes Juvenil Insulino-dependiente ha demostrado asociación con B8 pero más fuerte, con DRW3 y DR,W4 (10). La formación de anticuerpos contra células de Islotes pancreáticos, la predilección por la retinopatía diabética y complicaciones vasculares han revelado asociación preferencial con DRW3 y (B8) más que con DRW4 y (B15). En la enfermedad de Graves también hay frecuencia aumentada de B8 y DRW3 pero este aumento es mayor en pacientes con anticuerpos contra globulina tiroidea y micromosomas tiroideos (11).

En mujeres jóvenes con Miastenia gravis se ha encontrado una asociación con B8 que parece más fuerte que con DW3. Los anticuerpos para los receptores de acetücolina alteran el "turnover" del receptor y la función de la conjunción neuromuscular. En la enfermedad de Addison, la presencia de B8 y DW3 se asocia con mayor propensión a formar anticuerpos contra la corteza adrenal.

LUPUS ERITEMATOSO

No se puede hablar aún de una consistente asociación de una variedad determinada de HLA y Lupus Eritematoso. Se ha estimado que la presencia de HLA-B8 con Lupus Eritematoso discoide iniciado tempranamente, puede representar un factor de riesgo para el desarrollo de Lupus Eritematoso sistémico.

Parece que DRW2 y DRW3 están asociados con Lupus Eritematoso sistémico. Sabemos que existe

la tendencia a establecer un grupo de pacientes que, debido a su erupción cutánea prominente y distinta, con intensa fotosensibilidad, constituiría el Lupus Eritematoso cutáneo subagudo.

Los estudios serológicos han mostrado anticuerpos para el antígeno RO (anticuerpo anticitoplasmático). Bell y Maddison en 1980 (12) y Santheimer y Col. en 1981 (13) han encontrado asociación de antígenos HLA elevados característicos en muchos de éstos pacientes. La relación se establece entre anticuerpos anti Ro y DRW3.

Quimby y Schwartz (14) han propuesto una hipótesis genética para explicar los hallazgos del fenómeno autoinmune en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico. De acuerdo con su tesis, un set de genes harán al animal huésped predispuesto a desarrollar autoinmunidad y otro set de genes conferiría las características fenotípicas a la enfermedad a autoinmune. Ambas clases de genes consistirían de múltiples componentes, deselaborados dominante y recesivo con gene estructural y modificador, posible en ambas clases.

Otras autoinmunes asociadas con B8 y DRW3 son la dermatomiositis y el síndrome de Sjogren. Por su parte la Artritis reumatoide está fuertemente asociada con DW4 y DRW4. Schlosstein y Col. (15) han encontrado asociación alta de B27 con síndrome de Reiter y Espandilitis Anquiolosa.

La Asociación de HLA con Esclerosis Sistémica Progresiva si la hay, es muy débil.

La enfermedad de Behcet, que puede tener un componente autoinmune, está asociado a B5. Hasta hoy las asociaciones encontradas son débiles para la estomatitis aftosas recurrentes.

PENFIGO

Varios estudios muestran una frecuencia alta de HLA-A10 y DRW4 entre pacientes judíos con Pénfigo. En un estudio de Dahl, 28o/o de 18 pacientes fueron HLA-B13 en tanto que en el grupo control fue de 4o/o. En el estudio de Dahl (el que reveló B13) solamente 7 de 18 pacientes fueron judíos y 4 de estos revelaron A10. Estos datos se ven reforzados con el hecho de que se conoce

que la incidencia de HLA-A10 entre la población judía americana con Pénfigo es cerca de 60o/o y el RR de Pénfigo en una persona judía con HLA-A10 es cerca de 6.

El Antígeno HLA 26 es un subgrupo de HLA10 y puede ser el antígeno HLA "Privado" realmente asociado con HLA-A10.

El mismo antígeno HLA-A10 está también aumentado entre japoneses con pénfigo, aproximadamente en 38 a 42 pacientes y en 10-17o/o de controles. El haplotipo A26-BW38 es común en la población judía. Puesto que A26 está elevado, como debe esperarse la frecuencia de HLA-BW38 está también elevado entre los que tiene pénfigo.

La Asociación con HLA-DRW4 es muy fuerte entre judíos con pénfigo. Un estudio reveló que HLA-DRW4 se encontró en 21 de 23 pacientes (91o/o) (16) y solamente un 25o/o de un grupo control de judíos (RR10).

La Asociación de ciertos antígenos con la población judía se relaciona con la migración de los ancestros de los judíos del Oriente Medio. No se dispone de datos suficientes para determinar si HLA está relacionado solamente con formas específicas de pénfigo.

La razón de la asociación de antígenos HLA con Pénfigo no se conoce. La Asociación muy fuerte del pénfigo con antígeno DR y la Asociación débil con los loci A y B sugiere que un producto genético de la región 1 que codifica cerca de DR puede estar involucrado.

PENFIGO DE AMPOLLAR

No se ha encontrado asociación de penfigoide ampollar con antígenos HLA específicos.

El hecho de que en pacientes de penfigoide ampollar se encuentre una frecuencia normal de HLA-B8 evidencia que el Penfigoide Ampollar no es una forma de Dermatitis Herpetiformis. Por ello, cuando clínica, histológica e inmunológicamente hay obscuridad como ocurre con la llamada enfermedad ampollar mixta el tipiaje HLA puede ser útil para diferenciar penfigoide Ampollar de Derma-

titis Herpetiformis, ya que la asociación HLA-B8 y Dermatitis Herpetiformis en fuerte (RR15).

INFECCIONES

Debido a que una gran tarea del sistema inmune consiste en proteger huésped de agentes infecciosos, es posible que la presencia o ausencia de ciertos determinantes Ir puede estar asociado con susceptibilidad aumentada a ciertos agentes infecciosos.

Seguramente algunas infecciones como lepra tuberculoides y Herpes labial recurrente han mostrado alguna asociación directa con HLA. Sin embargo, la mayoría de las infecciones estudiadas no muestran significativa asociación HLA. Aún es posible que una alteración de una asociación HLA en algunos aspectos de la respuesta inmune a un agente infeccioso puede inducir infección secundaria. Un ejemplo es aquel de pacientes con histoplasmosis ocular en los cuales lesiones disciformes de la mácula se desarrollan a 10 o 30 años después de la infección con *histoplasma capsulatum*. Una asociación con B7 y DRW2 desempeña un rol importante en patogenia de las lesiones oculares que parecen ser inmunológicamente mediadas y siguen un curso recidivante. Se ha propuesto que B7 y DRW2 están asociados con hiporespuesta inmune. Estos antígenos están también asociados con mayor frecuencia en pacientes con escleritis múltiple, neuritis óptica ideopática, lepra y síndrome de GOOD PASTURE. Aunque la causa de escleritis múltiple es desconocida, se ha postulado que los pacientes tienen respuesta defectuosa de las células T a un agente ubicuo (tal vez el virus de sarampión) que está enlazado al sistema HLA y el cual parece ser importante en términos de susceptibilidad a la enfermedad y a la expresión clínica. La presencia de DRW2 se asocia también con una progresión de la neuritis óptica en la escleritis múltiple.

La presencia de B27 en el tipo HLA de un paciente está asociado con gran riesgo de desarrollar sacroileitis y espondiloartritis consecutiva a infección con *Shigella*, *salmonella*, *Yersinia* y *gonococos*. El antígeno B27 tiene una bien conocida asociación con espondilitis anquilosante y síndrome de Reiter y otras formas de poliartritis seronegativas.

Este antígeno se encuentra en el 90% de pacientes con espondilitis anquilosante, pero en menos del 10% de donadores normales. Los pacientes B27 negativos con poliartritis seronegativa tienden a tener una alta frecuencia de CW1 y CW2. El antígeno B27 se encontró en 7 de 8 hombres con balanitis erosiva circinada, sugiriendo que puede constituir un signo temprano de la enfermedad de Reiter.

DEFICIENCIAS DE COMPLEMENTO

Las deficiencias autosómicas recesivas de los componentes del complemento C2 y C4 forman un grupo especial.

Ambas deficiencias C2 y C4 muestran una unión HLA con 100% de penetración pero la ocurrencia de la enfermedad es baja.

También el factor B (Bf) está como C2 y C4, codificado en el complejo genético HLA. Bf y C2 están codificados, cada uno por un gene estructural muy próximo al locus HLA-B, (17-18), en tanto que C4 está determinado por dos loci estructurales en la región HLA, probablemente entre los loci HLA-B y HLA-DR. No se conoce aún que cromosomas llevan los genes para cualesquiera de los otros componentes del complemento, aunque se ha descubierto polimorfismo genético también C3 y C7.

Cabalmente la descripción del polimorfismo genético determinado de algunos de los componentes del complemento (19,22), así como el descubrimiento de deficiencias del complemento en animales de laboratorio y en humanos, ha dado sentido a la investigación de la genética del sistema de complemento.

El hallazgo que C4, C2 y B4 están codificados dentro de la región HLA, agrega, interés adicional a esta investigación. Ciertos alotipos de componentes del complemento se han encontrado asociados en ciertas enfermedades (23).

Los diferentes tipos de deficiencia de complemento pueden ser adquiridos o congénitos, y el más frecuente probablemente resulta de consumo de complemento por sustancias activadoras del com-

ANTICUERPOS CONTRA MICROGLOBULINAS B2 REACCIONAN CON ANTIGENOS HLA EN LA SUPERFICIE CELULAR SIN RELACIÓN CON EL TIPO DE ANTIGENO HLA

Una disminución a ausencia de microglobulina B2 en la superficie de tumores epiteliales malignos de la piel ha sido informado recientemente por TurbittyMackie(25).

La microglobulina B2 es un componente polipéptido de los antígenos HLA (27,28).

Como un componente de antígenos HLA microglobulina B2 es un marcador celular de superficie.

La presencia o ausencia de este marcador celular de superficie puede ser determinada por examen con microscopio de luz de superficie celular utilizando una coloración especial que colorea relativamente microglobulina B2 (29). La coloración especial es "Horseradish" peroxidasa.

Puesto que microglobulina B2 es un componente de antígenos HLA se ha sugerido que la ausencia de microglobulina B2 en células malignas, indica ausencia de antígenos HLA en esas células. Se ha sugerido también que la ausencia de antígenos HLA puede conducir a un deteriorado reconocimiento o puede provocar interferencia con el mecanismo de vigilancia del tumor.

Más verosímil, la célula maligna deferenciada es incapaz de producir proteínas de superficie de las células normales. La ausencia de microglobulina B2 en células malignas podría ser más bien un efecto y no causa de proliferación celular maligna.

Aparte de las especulaciones, estos estudios sugieren que la presencia o ausencia de marcadores celulares de superficie puede ser de ayuda en el diagnóstico de neoplasias benignas o malignas.

La habilidad para manufacturar grandes cantidades de anticuerpos monoclonales contra componentes individuales de superficie celular, podría permitir estudios similares de otros constituyentes celulares de superficie, empleando técnicas similares y podría proveer gran cantidad de anticuerpos entre B2 microglobulina B2, para los laboratorios de

dermatopatología. La confirmación de estos estudios de marcadores celulares en el futuro y el desarrollo de técnicas de tinción permitirían pruebas específicas y sensitivas para las malignidades y las dermatopatólogos, contarán con una herramienta importante en el diagnóstico de neoplasias malignas de la piel.

DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO

Landsteiner y Jacobs en 1935 (30) refirieron variaciones entre diferentes cepas de cobayos en la sensibilización de estos a los alérgenos de contacto dinitroclorobenceno y al zumaque.

Utilizando varias especies se han estudiado otros tipos de respuesta inmunológicas con técnicas in vivo e in vitro.

Esto ha conducido al conocimiento de la existencia de un control genético de varios tipos de respuestas inmunes. Se ha demostrado una conexión al locus mayor de histocompatibilidad en pollos, ratones, caballos, monos y en el hombre.

En el hombre no se ha estudiado mucho la dermatitis alérgica de contacto desde el punto de vista genético.

No se cuenta hasta el momento con un razonable valor predecible en relación al riesgo de sensibilización de contacto en el individuo.

Liadín (31) condujo un estudio en 1978. Aunque los pacientes en este estudio mostraron desviación en la frecuencia de ciertos antígenos HLA, no se pudo testificar la validez de esas desviaciones. Se puede considerar la hipótesis de que ciertos antígenos HLA predisponen al desarrollo de múltiples alergias de contacto y otras a sensibilización por alérgenos específicos simples. Parece que el antígeno más comúnmente involucrado es HLA-B7.

Otro estudio no confirmó la hipótesis del estudio preliminar, pero se encontró repetida la tendencia a un aumento en HLA-B7, aunque no de significación biológica.

Roufe y Col. (32) han comparado albañiles sensibles al cromiun con no sensibles y no encontraron asociación con ningún antígeno HLA.

Lachapelle (33) informó resultados negativos en un estudio de HLA en mujeres sensitivas al níquel.

Se puede concluir que no hay asociación clínicamente entre los genes controlando el desarrollo de dermatitis alérgica de contacto en el hombre los antígenos HLA, Series A, B y C. Sin embargo, el gran número de experimentos animales, mostrando control genético de varias respuestas inmunológicas, hace aparecer probable que tal mecanismo aparece en el hombre (34).

DERMATITIS ATOPICA

El modo de herencia no es claro, (35). Se han sugerido herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y muy ti factorial.

Los análisis genéticos han prestado poca ayuda en el intento de identificar alguna asociación entre la dermatitis atópica y el sistema HLA (36,37).

Esto no es sorprendente dada la complejidad de la dermatitis atópica y la enorme multiplicidad de hechos clínicos, inmunológicos y fisiológicos. Pueden existir múltiples subtipos de la enfermedad y hasta que haya capacidad para definir con claridad grupos patológicos a homogéneos será imposible ver la relación de HLA en la población no relacionada.

HERPES SIMPLE

Aunque el herpes progenitales se conoce desde hace por lo menos 200 años, tiene actualmente enorme interés por su relación con la infección neonatal y su asociación con cánceres urogenitales. Análisis estadísticos realizados por Ahmed y Col. demuestran que no existe incidencia elevada de ningún antígeno HLA en pacientes con herpes progeneri talis recurrente. Estudios de tipaje de HLA de pacientes no habían sido informados antes.

Zimmerman y Col. (38) informaron un aumento significativo en HLA-B5 en queratitis por herpes recurrente. Otros no han confirmado esto y más bien han encontrado una frecuencia aumentada de DRW3.

Parece ser que los resultados hasta ahora sugieren que pueden haber factores genéticos e inmunoló-

gicos que tienden a predisponer a ciertos individuos al desarrollo de herpes progenitales recurrente cuando se exponen al virus (40).

PROFIRIA CUTANEA TARDA

Kushner y Col. 41 demostraron en 1976 un defecto enzimático hereditario en porfiria cutánea tarda (PCT). Se trata de una actividad anormal de decarboxilasa del uroporfirinógeno en hígado y en eritrocitos que también se comprobó en algunos parientes de los pacientes y se ha sugerido que esta baja actividad enzimática sigue un patrón autosómico dominante.

En 1980 Santoianni y Col. 42 informaron la asociación entre HLA-W32 y PCT en 28 pacientes no relacionados. Otros investigadores han determinado varios antígenos HLA en PCT encontrando una frecuencia estadísticamente alta de HLA-A344, A2944, y B2743,44.

Finalmente Santoianni 45 encontró una frecuencia de HLA-AW32 significativamente alta en una serie de 47 pacientes con profiria cutánea tarda, 19.10/o versus 9.00/o (PO.0.05). Empleando un grupo control de 254 miembros, encontró un riesgo relativo de 2.38.

CONCLUSIONES

De una gran cantidad de estudios realizados se deduce que un amplio número de enfermedades están asociadas en HLA. Es evidente ya que en la patogenia de múltiples enfermedades, desempeña papel determinante el mecanismo inmune y desde luego, están involucrados también muchas otras interacciones.

Es muy probable que la asociación HLA-enfermedad nos proveerá de un instrumento de penetración en tales mecanismos inmunes, tanto más los estudios aclaren muchos aspectos oscuros. Se puede entretanto afirmar que el número de enfermedades asociadas con HLA está creciendo.

He aquí que el médico debe familiarizarse con una conceptualización que dará base a usos diagnósticos y utilizada en la apertura de nuevas perspectivas para la prevención y tratamiento de diversas

enfermedades por consejo genético profilaxis y tratamiento de pacientes con alto riesgo.

Ejemplos impresionantes son el test para L27 en pacientes con enfermedades poliartrítica seronegativa y tipiaje HLA para el diagnóstico intrauterino de deficiencia de 2 1-Hidroxilasa en familias afectadas.

La primera asociación de HLA con una afección dermatológica, fue con la Dermatitis Herpetiformis. Continúa la búsqueda de la relación de estos antígenos con enfermedades de la piel y los mecanismos que las causan, sin embargo se debe ser cautos en el uso práctico del tipiaje HLA para los propósitos de asociación de enfermedades. Por ejemplo si el diagnóstico se puede establecer por otros métodos, no hay razón para perder tiempo tipiando HLA de un paciente. El tipiaje HLA tampoco debe ser un paso inicial para el diagnóstico de una enfermedad.

Lo que es innegable es que el complejo HLA continuará, definitivamente, incrementando nuestra comprensión de la genética y la fisiopatología de muchas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

- Dausset J, Svejgaard A: HLA and Disease. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 1977.
- Dahl MV: HLA, I a and the skin. Chicago year Book Medical Publishers., Inc.
- Dahl MV: Fundamentals of Immunology in Clinical Dermatology (Chicago year Book Medical Publishers, Inc. 1980.
- Bodmer WF (ed): The HLA System Br med Bull 34:213, 1978
- Mandel TE et al. (eds); Progress in Immunology Proceeding of the 3d International Congress of Immunology Sydney, Australia, July, 1977 (vol 3 New York Elsevier North-Holland Publishing Co., 1978) pp 109-117.
- Braun WE: *HLA and Disease: a Comprehensive Review*. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1979.
- Duquesnay RJ: Association Between HLA and Diseases: An Overview *Immunol Rev* 25:120-126, 1980.
- Unsworth, D. J. Johnson G.D., Haffenden G, Fry L, Holborow E. J.: Binding of wheat gliadin in vitro to reticulon in normal and dermatitis herpetiformis skin, *J. Invest Dermatol* 73: 575-581, 1979.
- Me Devitt HO, Landry M: Genetic control of immune responsiveness, New York, Academic Press, 1972.
- Nerup J, Platz P, Anderson OO, et al
- Grumet FC, Payne RO, Kohishi J, et al: HL-A antigens as markers of disease susceptibility and autoimmunity in Graves disease. *J. Clin Endocrinol*
- Bell DA, Maddison RJ: Serologic subsets in systemic lupus erythematosus. An examination of auto antibodies in relationship to clinical features of disease and HLA antigens. *Arthritis Rheum* 23: 1268, 1980.
- Sontheimer RD, Stastny P, et al: Anti Ro and la antibodies and further HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus *J Clin Invest* 67:312, 1981.
- Quimby FW, Schwartz RS: The etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Pathol Biol* 8:35, 1978.
- Schlosstein L, Terasaki PL, Bluestone R, et al: High association of HL—A antigen W-27 with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 288-704, 1973.
- Park MS, Ahmed AR, Terasaki PL, et al: HLA-DRWH in 910/1000 of Jewish pemphigus vulgaris patients. *Lancet* 2:441, 1979.
- Teisberg S, Olaisen S, Gedde-Dahl TJr et al: On the localization of the Gb locus within the MHS region of Chromosome 6. *Tissue Antigens* 5:257, 1975.
- FU SM, Kunkel HG, Brusman HP et al: Evidence of linkage between HLA histocompatibility genes and those involved in the synthesis of the second component of complement. *J Exp Med* 140: 1108, 1974.
- Ayer CA, Propp RO: Genetic polymorphism of the third component of human complement *J Clin Invest* 47:2181, 1968.

20. Teisberg P, Akson I, Olaisen B, et al: Genetic polymorphism of c4 in man and localization of a structural C4 locus to the HLA gene complex of chromosome 6 nature 264: 253, 1976.
21. Ayer CA: Inherent structural polymorphism in human C2: Evidence for genetic linkage between C2 and Bf J Exp. med 144: 1111, 1976.
22. Hobort MJ, Jachmann PJ, Ayer CA: polymorphism of human C6. In: Protides of the biological fluids, Edited by Peeters H. London, Pergamon Press, 1975, p. 575.
23. Hauptmann G: C4 deficiency in early-onset-insulin dependent diabetes: a hypothesis. Jancet i: 1034, 1980.
24. Tappeiner G: Disease states in Genetic complement deficiencies. Int Dermatol 21: 175-191, 1982.
25. Turbitt ML, Mackie RM: Loss of B2- microglobulin from the cell surface of cutaneous malignant and premalignant lesions. Br J Dermatol 104: 507-513, 1981.
26. Vinninghe HRKA, Neumann HAM: The presence of B2- microglobulin as the membrane of the Keratinocyte in premalignant skin disorders. Br J Dermatol 104: 515-519, 1981.
27. Sulheim BG, Rankin B, Holmbre B: Association of B2 - microglobulin and HLA in the cell membrane. Transplantation 19: 281-285, 1975.
28. Lillehoj E, Poulik MD: B2-microglobulin and membrane proteins psthobioal anner 9:49-80, 1979.
29. Dahl MV: B2 microglobulin in skin cancer J am Acad Dermatol 5:698-699,1981
30. Landsteiner K, Jacobs J: Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. J. Exp. med 61: 643, 1935.
31. Lidin S, Beckman I, Leedargren B, et al: HLA antigens in allergic contact dermatitis. Acta Derm Venereol 79: 53,1978.
32. Raufe G, Rydberg L, Swanbeck G: HLA-antigens and contact hypersensitivity. J Invest Dermatol 72: 131, 1979.
33. Lachapelle JM: Nickel contact in women and HLA antigens, In 5th Int Symp on contact Derm Barcelona, March 28-30, 1980, P15.
34. Lidin S: HLA and allergic contact Dermatitis Int J Dermatol 20: 44-45,1981.
35. Hamifin J.M.: Atopic Dermatitis. J Am Acad Dermatol 6: 1-13,1982.
36. De weck AI, Blumanthal MN: HLA and allergy. Basel, 1977, Skarger A G,
37. Blumenthal MN, Mendell N, Yumis E: Immuno Genetics of atopic diseases. J allergy Clin Immunol 65: 403-405,1980.
38. Zimmerman TJ, Me Neil JI, Richman A, Kaufman HE, Waltman S: HLA types and recurrent corneal herpes simplex infection. Invest Ophthalmol Vis Sci 15: 756-757,1977.
39. Clifford WL, Kaplan RJ: Vesicobullous Dermatitis with linear deposition of Ig. A in Black child, arch Dermatol 117: 590-592,1981.
40. Ahmed AR, Strom H, Bierman S, Mayers-Elliott R, Tiwari P, Terasaki PI: a study of HLA and DRW antigens in severe recurrent herpes progenitalis (HSV-2) infection J Am Acad DERMATOL 6: 898-901,1982.
41. Kushner, J. P.; Barbuto, A. J., and Lee, G. R.: "An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda. Decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity", J. Clin. Invest., 58: 1089-1097,1976.
42. Santoianni, P.; De Felice, M.; Ayala, F.; Budillon, G., and Zappacosta, S.: "A novel association between HLA and disease. Report from the HLA and Disease: porphyria cutanea tarda and HLA—AW 32" Dermatologica, 160: 371-375, 1980.
43. Kuntz, B. M. F.; Goerz, G.; Sonnerborn, H. H., and Lissner, R.: "HLA—types in porphyria cutanea tarda" Lancet, ii: 155,1981.
44. Llórente, L.; Salamanca, R. K. de; Campillo, F., and Peña, M.L.: "HLA and porphyria cutanea tarda" Arch. Dermatol. Res. 269: 209-210,1980.
45. Santoianni P: Association of HLA—AW 32 Antigen with porphyria cutanea Tarda. In Symposium of Porphyrias XVI Congr. Int. 1982, PP. 97-99.