

Instituto de Hematología e Inmunología

ESTUDIO PRELIMINAR DE LA FRECUENCIA FENOTÍPICA Y GÉNICA DE LOS ANTÍGENOS HLA EN LA ENFERMEDAD DE VOGHT-KOYANAGI-HARADA

Lic. Luz M. Morera Barrios,¹ Dr. Tomás Verdura González,¹ Dra. Rosa Ricardo Lorenzo,² Dra. Daysy Vilches,³ Dra. Zoila C. Martínez Legón² y Lic. Ana M. Guerreiro Hernández¹

RESUMEN

Se determinó la frecuencia de 67 antígenos HLA de clase I (*loci* A, B y C) y 18 de clase II en 15 pacientes portadores del síndrome de Voght-Koyanagi-Harada, diagnosticados en los servicios de Oftalmología del Hospital General "Enrique Cabrera" y el Hospital Oftalmológico "Ramón Pando Ferrer". Se utilizaron como controles 276 personas sanas procedentes de diferentes regiones de Cuba. Al analizar los resultados no se observó asociación entre los antígenos HLA de clases I y II y la enfermedad en la muestra de pacientes en comparación con los controles sanos.

DeCS: ANTIGENOS HLA/genética; SINDROME UVEOMENINGOEN-CEFALICO/complicaciones; ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS.

El descubrimiento del sistema principal de histocompatibilidad (SPH) fue realizado en la década de los 40 por *George Snell* y otros.¹ De estos estudios se derivaron las primeras leyes de la trasplantología, aún vigentes hoy día. El interés en este sistema se incrementa a partir de la década de los 70, cuando se consolida el conocimiento de su papel en la regulación de las respuestas inmunes y su asociación con enfermedades particulares. Actualmente se considera al SPH como un sistema de genes

muy polimórfico, cuyos productos se expresan en diversas extirpes celulares y constituyen un sistema de muestra de péptidos antigénicos a las células T.¹ En el humano recibe el nombre de HLA (del inglés *human leukocytes antigens*).

La capacidad del sistema inmune de responder a un antígeno (Ag) determinado está fuertemente influenciada por el SPH, dado su papel en el procesamiento y presentación de Ag. Esta puede ser la causa de que además del rechazo a trasplantes y

¹ Instituto de Hematología e Inmunología.

² Hospital General Docente "Enrique Cabrera".

³ Hospital Oftalmológico "Ramón Pando Ferrer".

las afecciones, ciertas enfermedades humanas de carácter autoinmune o inflamatorio ocurran con una mayor frecuencia en los individuos portadores de determinados alelos de los genes del SPH. Mediante los estudios realizados hasta la actualidad se han acumulado evidencias que demuestran que muchas enfermedades oftalmológicas están muy ligadas con la expresión de Ag del sistema HLA.²

El síndrome de Voght-Koyanagi-Harada (VKH) es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, en cuya patogenia se invoca la hipersensibilidad retardada, mediada por células, contra estructuras que contienen melanina.³ Se ha sugerido una causa viral para esta enfermedad, pero las evidencias obtenidas no permiten ser concluyentes. Esta enfermedad, también conocida como uveítis endógena o uveomeningitis, es una de las uveítis más comúnmente identificadas en Asia, donde se observa también alta incidencia en las poblaciones blancas. Estudios de los Ags de clases I y II en pacientes y controles sanos chinos, mostraron que el DR4 y el DRW53 tenían una fuerte asociación con la enfermedad.⁴ En América, un grupo de trabajo de la universidad de Sao Paulo, encontró que esta enfermedad es un trastorno poco frecuente en la población brasileña, pero en los casos encontrados se expresaba el DR4 con frecuencia aumentada. En estudios realizados por ese mismo grupo mediante secuenciación específica de oligonucleótidos se encontró un predominio del alelo DRB1*0405 en los pacientes sobre la población general.⁵

En este trabajo nos propusimos buscar si en nuestra población existe asociación entre Ags HLA de clase I y clase II y el VKH.

MÉTODOS

Se estudiaron 15 pacientes diagnosticados en los Servicios de Oftalmología del Hospital General "Enrique Cabrera" y el Hospital Oftalmológico "Ramón Pando Ferrer", con un rango de edad de 21 a 52 años. De ellos, 10 del sexo femenino y 5 del sexo masculino, 6 de raza negra, 3 mestizos y 6 blancos. El tiempo de diagnosticada la enfermedad oscilaba entre los 12 días y los 12 años.

El grupo control estuvo constituido por una muestra de la población cubana de 276 individuos sanos (63,4 % blancos, 19,6 % negros y 17,0 % mestizos) procedentes de la Ciudad de La Habana, Santiago de Cuba, Camagüey y Villa Clara, estudiados en el Taller Nacional de Histocompatibilidad efectuado en febrero de 1978.⁶

Los Ags HLA estudiados se clasificaron de acuerdo con la nomenclatura actual para factores del sistema HLA adoptada por el Comité de Nomenclatura de la Organización Mundial de la Salud en 1991.⁷

Tanto en el grupo control como en los pacientes se estudiaron 67 Ags de clase I (*loci* A, B y C): 18 del *locus* A; 47 del *locus* B y 8 del *locus* C. Los Ags de clase II fueron 17 (DR1, DR2, DR3, DR4, DR6, DR7, DR8, DR9, DR10, DR11, DR12, DR14, DR15, DR53, DQ1, DQ2 y DQ4).

La obtención de los linfocitos se realizó mediante la técnica de Böyum modificada.⁸ La tipificación se realizó mediante la microtécnica de linfocitotoxicidad descrita por *Terasaki*.⁹ En el caso de los Ags de clase II, la separación de los linfocitos B y T se realizó por la microtécnica con fibra de nylon descrita por *Werner* y otros y modificada por *Seteién, Martínez-Navas y López-Larrea*.¹⁰

RESULTADOS

De los 67 antígenos de clase I (*loci* A, B y C) y 17 de clase II en pacientes y controles, los más frecuentes en pacientes fueron HLA A2, HLA B5 y HLA DR1. En todos los casos se les determinó la frecuencia fenotípica y génica y se comparó con los controles normales; además, se les realizó el riesgo relativo. No se observó valor estadísticamente significativo en ningún caso.

DISCUSIÓN

El estudio de asociación HLA y VKH ha producido resultados variados. Estudios realizados por un grupo de trabajo japonés encontraron en una muestra de pacientes con la enfermedad una asociación más fuerte con el LD-WA que con el BW22, lo que implicaba asociación de la enfermedad con los genes de la región D.¹¹

Otros estudios realizados en poblaciones japonesas y chinas, señalaron una fuerte asociación con los Ags DR4 y DRW53.⁴

Otra comunicación realizada en pacientes italianos mostró, en comparación con controles sanos, que el DR4 tenía una fuerte asociación con la enfermedad.¹²

En estudios realizados en gemelos homocigóticos de ancestros vietnamitas se demostró que había un número despropor-

cionado de pacientes en los que se expresaba el DR4.¹³

En 1994, en Tokio, se estudió un grupo de pacientes con la enfermedad clasificados, según su evolución clínica, en prolongada y no prolongada. El 90 % expresó el DR4, todos los que padecían la forma prolongada expresaron los alelos DRB1*0410 o DRB1*0405, no así en los que padecían la forma no prolongada, de los cuales 2 eran DR4 negativos y 4 no expresaban ninguno de los alelos asociados con la forma prolongada. De estos resultados se concluye que la evolución clínica de la enfermedad está determinada, al menos parcialmente, por el genotipo HLA del paciente.¹⁴ Estos resultados coincidieron con los obtenidos por *Newfeld* y otros en la Universidad de Sao Paulo.⁵

Nuestros resultados deben considerarse preliminares debido al pequeño tamaño de la muestra reunida, sobre todo teniendo en cuenta la heterogeneidad genética de nuestra población. Aunque no se pudo establecer ninguna asociación entre Ags HLA y la enfermedad en el presente estudio, consideramos que es necesario ampliar la muestra para poder concluir si en esta población tan heterogénea desde el punto de vista racial, existe o no asociación con los Ags HLA, sobre todo con los de clase II. La posibilidad de utilizar técnicas de biología molecular para determinar la presencia de formas alélicas de los Ags HLA, especialmente del DR4, sería de gran utilidad clínica por su valor diagnóstico y pronóstico.^{5,14}

SUMMARY

The frequency of 67 HLA class I (*loci* A, B and C) antigens and of 18 HLA class II antigens was determined in 15 patients carriers of Voght-Koyanagi-Harada's syndrome that were diagnosed in the Ophthalmology Service of "Enrique Cabrera" General Hospital and "Ramón Pando Ferrer" Hospital. 276 persons from different regions of Cuba were used as controls. On analyzing the results, no

association was found between the HLA class I and class II antigens and the disease in the sample of patients compared with the sound controls.

Subject headings: HLA ANTIGENS/genetics; UVEOMENINGOENCEPHALITIC SYNDROME/complications; EPIDEMIOLOGIC STUDIES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Snell GD. Histocompatibility genes of mouse II. Production and analysis of isogenic resistant lines. *J Natl Cancer Inst* 1958;21:824-77.
2. Gafeneu O, Armegiolu M. HLA antigens and ocular pathology. *Oftalmologia* 1998;42(2):4-8.
3. Friedlander MH, O'Connor GR. Eye diseases. En: Stites DP, Terr AL, Parslow TG, eds. *Basic and clinical immunology*. 8. ed. México, DF: Appleton and Lange, 1994:520-7.
4. Zhao M, Jiang Y, Abrahams IW. Association of HLA antigens with Voght-Koyanagi-Harada syndrome in a Han Chinese population. *Arch Ophthalmol* 1991;109(3):368-70.
5. Newfeld R, Yamamoto JH, Chiarella JM, Marin ML, Sabinelli M. HLA DRB* 0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Voght-Koyanagi-Harada disease. *Hum Immunol* 1998;59(3):183-8.
6. Arce S. Compatibilidad HLA y raza. Su influencia en la evolución clínica del trasplante renal en Cuba. Ciudad de La Habana, CNICM, MINSAP, 1979.
7. Bodmer JG, Marsj SG, Albert ED, Bodmer WF, Dupont B, Erlich HA. Nomenclature for factors of HLA system. *Hum Immunol* 1994;41:1-20.
8. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from blood and bone marrow. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1968;97:31-50.
9. Terasaki. Micridroplet testing for HLA A, B y C antigens. *J Clin Pathol* 1978;31:69-105.
10. Werner CH, Klouda PT, Correa MC, Vassali P, Jeannet M. Isolation of B and T lymphocytes by nylon fiber columns. *Tissue Antigens* 1997;9:227-9.
11. Yakura H, Akisaka A, Aizawa M, Itakura K, Tagawa Y. HLA-D antigen of Japanese origin (LD-Wa) and its association with Voght Koyanagi-Harada syndrom. *Tissue Antigens* 1976;8(1):35-42.
12. Pivetti-Pezzi P, Acconitti M, Colabelli Gisoldi RA, Pirraglia MP. Voght-Koyanagi-Harada disease and HLA. A type in Italian patients. *Am J Ophthalmol* 1996;122(6):889-91.
13. Rutzen AR, Ortega Larrocea G, Schwab IR, Rao NA. Simultaneous onset of Voght-Koyanagi-Harada syndrome in monozygotic twins. *Am J Ophthalmol* 1995;119(2):239-40.
14. Weisz JM, Holland GN, Roer LN, Park MS, Yuge AJ, Moorthy RS. Association between Voght-Koyanagi-Harada syndrome and HLA DR1 and DR 4 in Hispanic patients living in southern California. *Ophthalmology* 1995;102(7):1012-5.

Recibido: 3 de octubre del 2000. Aprobado: 29 de noviembre del 2000.

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