

Grupos sanguíneos ABO, RhD y esclerosis múltiple

ABO and RhD blood groups in multiple sclerosis

Lic. Leslie Pérez-Ruiz,^I Dra. Ana M. Ramos-Cedeño,^{II} Lic. Hailen Bobillo-López,^{III} Dr. Julio D. Fernández-Águila^{IV}

^I Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

^{II} Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos, Cuba.

^{III} Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba.

^{IV} Hospital Provincial "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba.

RESUMEN

La fisiopatología de la esclerosis múltiple es incierta; la hipótesis más fundada es la existencia de un proceso autoinmune en el que existe predisposición genética. El sistema de grupos sanguíneos está compuesto por antígenos fácilmente detectables, por lo que constituye excelente marcador genético. Para determinar frecuencia de distribución de los grupos sanguíneos en pacientes con esclerosis múltiple, se estudiaron 70 enfermos, de quienes se obtuvieron datos demográficos, clínicos y de escalas evolutivas. Se seleccionaron 180 controles al azar simple mediante muestreo multietápico del universo integrado por 4 747 donantes de sangre. Se determinaron los grupo sanguíneos ABO y RhD. Se calculó χ^2 con precisión del 95 % e intervalo de confianza de las diferencias porcentuales. En ambos grupos fue más frecuente el RhD⁺ (85,7 % casos y 90 % controles). El grupo sanguíneo A estuvo en el 60 % de los pacientes y el grupo O predominó en los donantes (55 %), con diferencia significativa $p=0,003$ y $OR=2,85$. De acuerdo con este estudio, existe una asociación entre el grupo sanguíneo A con la esclerosis múltiple.

Palabras clave: caso-control, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, grupos sanguíneos.

ABSTRACT

The physiopathology of multiple sclerosis is uncertain. The best founded hypothesis is the existence of an autoimmune process in which genetic predisposition plays a role. The system of blood groups consists of easily detectable antigens; therefore, it is an excellent genetic marker. To determine the distribution frequency of blood groups in patients with multiple sclerosis, 70 ill persons were studied, about whom

demographic, clinical and evolutionary scale data were obtained. 180 controls were selected by simple random multistage sampling of a universe of 4 747 blood donors. Blood groups ABO and RhD were determined. χ^2 was calculated with a 95% accuracy and confidence interval of percent differences. RhD⁺ was more frequent in both groups (85.7 % cases and 90% controls). Blood group A was found in 60 % patients, whereas group O prevailed in donors (55 %), with a significant difference of $p=0.003$ and OR=2.85. According to this study, there is a relationship between blood group A and multiple sclerosis.

Key words: Case-control, autoimmune diseases, multiple sclerosis, blood groups.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) constituye la causa más frecuente de invalidez neurológica en el adulto joven.^{1,2} Los niveles de prevalencia de esta enfermedad son aparentemente determinados por la edad, zona geográfica, color de la piel, grupo étnico y género.³

Cuba se encuentra dentro de las áreas de bajo riesgo (5 enfermos por cada 100 000 habitantes), aunque estudios realizados por *Cabrera* y otros¹ muestran una prevalencia diferente sin identificar las causas (forma clínica definida de EM 4,9/100 000). La enfermedad resulta más frecuente entre los cubanos residentes en los Estados Unidos de Norteamérica (40 casos por 100 000 habitantes), población genéticamente similar, expuesta a factores ambientales diferentes.⁴

Las evidencias de factores genéticos en la EM provienen de estudios que señalan predilección racial y la existencia de varios casos en una misma familia. Aunque no es una enfermedad que sigue un patrón hereditario característico, parece ser un desorden oligo o multigenético con un aparente fenotipo similar para diferentes genes involucrados.⁵ La fisiopatología de la enfermedad es incierta; la hipótesis más fundada es la existencia de un proceso autoinmune en el que existe predisposición genética conferida, entre otros factores, por algunos alelos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA-DR₂ o DQ₂) y vinculado al contacto genético individual con la presencia de componentes medioambientales todavía en estudio.⁶

Entre las características genéticas estudiadas en pacientes con EM, se encuentra la asociación con determinados antígenos de grupos sanguíneos.⁵ Debido a la diferencia de criterios hallados en la literatura, realizamos por primera vez en Cuba un estudio de casos y controles, que tiene como objetivo determinar la frecuencia de distribución de los grupos sanguíneos en los pacientes con EM y en la población sana de la provincia Cienfuegos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles con controles independientes, en el que se incluyeron 70 pacientes atendidos en el Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, con diagnóstico clínico de EM de acuerdo con los criterios de Poser;⁷ y 180 controles escogidos al azar entre 4 747 personas con donación útil que acudieron al Banco de Sangre Provincial en 1 año.

De los pacientes se obtuvieron datos demográficos y clínicos: se recogió color de la piel, edad, forma evolutiva prevalente, criterio de Poser predominante, escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, *expanded disability status scale*), número de brotes y tiempo de padecimiento de la enfermedad.

Los 180 controles se seleccionaron con el uso el programa computarizado "Ale" para números aleatorios, de la Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Mediante un muestreo multietápico del universo, en un primer paso se seleccionó el 18 % del total de donantes de cada mes (898 en el año) y posteriormente, el 20 % mensual de esta primera selección, con lo que se obtuvo una muestra final de 180 controles.

Tanto a los casos como a los controles se les determinó grupo sanguíneo ABO celular y serológico, así como la presencia antígeno Rh D con los reactivos Anti A, anti B, anti AB y anti D producidos por Medicuba.

Para validar las diferencias encontradas entre los casos y los controles se utilizó la prueba de χ^2 con precisión del 95 % y $p \leq 0,05$. Se determinó la razón de los productos cruzados (*odds ratio*, OR) e intervalo de confianza (IC) de las diferencias porcentuales.

RESULTADOS

Entre los pacientes se encontró predominio del grupo de edades entre 30 y 59 años (80 %, $n=56$), el sexo femenino (78,6 %, $n=55$) y el color de la piel blanca (87,5 %, $n=60$). El 71,4 % ($n=50$) tenía menos de 10 años de evolución de la enfermedad; el 58,6 % ($n=41$) un EDSS menor de 5; y el 80,0 % ($n=56$) la forma clínica brote-remisión, como puede apreciarse en la tabla 1, que también describe características generales de los controles.

Tabla 1. Características de los casos y los controles

Características	Casos (n = 70)		Controles (n = 80)	
	n	%	n	%
Edad				
• 18-29 años	9	12,9	52	28,9
• 30-59 años	56	80,0	128	71,1
• 60 y más	5	7,1	0	0
Sexo				
• Masculino	15	21,4	156	86,7
• Femenino	55	78,6	24	13,3
Color de la piel				
• Blanca	60	85,7	114	67,1
• No blanca	10	15,3	66	38,9
Tiempo de evolución de la enfermedad				
• Menos de 1 año	0	0,0		
• 1-10 años	50	71,4		
Más de 10 años	20	28,6		

EDSS • Menor de 5 • Mayor de 5	41 29	58,6 41,4	No proceden
Forma clínica • Brote- remisión • Primaria progresiva • Secundaria progresiva • Progresiva con manifestaciones sobreimpuestas	56 0 14 0	80,0 0,0 20,0 0,0	
Criterio de Poser predominante • Definida clínicamente • Definida apoyada por el laboratorio • Probable clínicamente • Probable apoyada por el laboratorio	52 0 18 0	74,3 0,0 25,7 0,0	

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad.

La positividad en la determinación del antígeno RhD fue frecuente, tanto en los casos como en los controles (tabla 2). El grupo sanguíneo predominante en los casos fue el A con 42 enfermos (60 %), mientras que en los controles fue el "O" con 99 individuos (55 %), según los resultados expuestos en la tabla 3.

Tabla 2. Frecuencia del antígeno RhD en casos y controles

RhD	Casos		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
Negativo	10	14,3	18	10,0	28	12,2
Positivo	60	85,7	162	90,0	222	88,8
Total	70	100	180	100	250	100

OR: 1,5; IC (95 %): 0,65-3,4.

$\chi^2 = 0,55$; $p = 0,458$.

Tabla 3. Frecuencia de grupos sanguíneos del sistema ABO en casos y controles

Grupos sanguíneos	Casos		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
A	42	60,0	62	34,5	104	41,6
B	2	2,9	15	8,3	17	6,8
AB	1	1,4	4	2,2	5	2,0
O	25	35,7	99	55,0	124	49,6
Total	70	100	180	100	250	100

OR: 2,85; IC (95 %): 1,62-5,0.

$\chi^2 = 14,073$; $p = 0,003$.

Al analizar la distribución de los sujetos implicados en la investigación por grupos sanguíneos y color de la piel, en los casos fue más frecuente el conjunto integrado por enfermos de piel blanca y grupo sanguíneo A (51,4 %, tabla 4), mientras que en los controles fue más común la piel blanca y grupo sanguíneo "O" (55,0%, tabla 5).

Tabla 4. Grupos sanguíneos según color de la piel en pacientes con esclerosis múltiple

Color de la piel	A		B		O		AB		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Blanca	36	51,4	1	1,4	22	31,4	1	1,4	60	85,7
No blanca	6	8,6	1	1,4	3	4,3	-	-	10	14,3
Total	42	60,0	2	2,8	25	35,7	1	1,4	70	100

Tabla 5. Grupos sanguíneos en los controles, según color de la piel

Color de la piel	A		B		O		AB		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Blanca	40	22,2	7	3,9	64	35,5	3	1,7	114	63,3
No blanca	22	12,2	8	4,44	35	19,4	1	0,5	66	36,6
Total	62	34,4	15	8,3	99	55,0	4	2,2	180	100

DISCUSIÓN

El predominio del grupo de edades comprendidas entre 30 y 59 años, el sexo femenino y el color de la piel blanca, concuerda con la literatura consultada sobre los pacientes con EM en Cuba¹ y en otros países.^{3-5,8,9}

El antígeno RhD tuvo una frecuencia similar en casos y controles, mientras que el grupo sanguíneo A se presentó como factor de riesgo para la EM. El predominio del fenotipo RhD positivo y de grupo sanguíneo "O" en los controles, coincide con estudio realizado por *Bencomo* y otros en donantes de sangre cubanos.¹⁰

Algunos grupos sanguíneos se asocian con determinadas enfermedades o condiciones patológicas. Por ejemplo, el grupo sanguíneo A es más frecuente en personas con cáncer de glándulas salivares, estómago, colon y ovario; así como en quienes sufren de trombosis provocadas por niveles elevados de los factores V, VIII y IX de la coagulación. El grupo "O" es común en los pacientes con úlcera duodenal o gástrica, artritis reumatoide y enfermedad de von Willebrand.^{11,12} Ciertos antígenos de grupos sanguíneos se asocian con infecciones o con resistencia a estas cuando los microorganismos se unen o interactúan con estructuras celulares relacionadas con ellos. De esta forma, es conocido que los eritrocitos con fenotipo Fy (a-b-) no son infectados por *Plasmodium vivax*.¹³

Los estudios que analizan la posible asociación de la EM con los grupos sanguíneos muestran resultados diversos. En una investigación realizada en 1978, se determinaron los antígenos A₁, A₂, B y RhD en 129 pacientes polacos y no se obtuvieron diferencias significativas con los controles.¹⁴ Similares conclusiones mostró un estudio en el que se incluyeron 332 pacientes y 305 controles seleccionados entre la población caucásica de Nueva York, a quienes se les determinaron los grupos sanguíneo ABO y Rh (antígenos D, C, c, E, e) sin demostrar discrepancias en la frecuencia de distribución de estos entre los pacientes y los controles.¹⁵ También *Roberts* y otros, investigaron a 53 individuos con EM en Orkney, a sus familiares y a un grupo control, sin que se hubiese demostrado alguna posible asociación de la enfermedad con los grupos sanguíneos ABO y Rh.¹⁶

En Croacia, se determinaron los grupos sanguíneos ABO, Rh, Duffy, P, Kell, Kidd, Mn, Ss y Lewis en 45 pacientes y en 458 sujetos sanos; los pacientes se diferenciaron de los controles en los grupos ABO, Rh y Lewis. El grupo A fue más frecuente en el grupo control con 43,99 %, al igual que el "O" con 40,42 %; mientras que el grupo B estuvo presente en el 22,22 % de los pacientes. El RhD fue más común en los pacientes (95,5 %) y la frecuencia de Le^a-Le^b fue mayor en los casos (13,3 %) que en los sanos.¹⁷

En Armenia, se estudiaron 50 pacientes y la población en general, y resultó que el fenotipo Duffy (a-b+) es más común en los pacientes y que los individuos con este fenotipo tienen más riesgo de contraer la enfermedad que los que presentan Duffy (a+b-), por lo que el antígeno Duffy b es considerado un marcador genético de la enfermedad en los armenios.¹⁸

El color de la piel blanco fue más común, tanto en los casos como en los controles. La frecuencia de blancos en los controles concuerda con datos demográficos del último censo, que revelan este color de la piel en el 76,6 % de la población cienfueguera.¹⁹

La EM es común en individuos caucásicos, no así en turcos, chinos, japoneses, nativos de Nueva Zelanda, Uzbekistán, Kazajistán y África. Existe alto riesgo entre palestinos, lo que indica que las diferentes susceptibilidades raciales y étnicas son importantes en su distribución geográfica.^{9,20}

Nuestros resultados describen la frecuencia de grupos sanguíneos en pacientes cubanos con EM y una posible asociación con el grupo sanguíneo A. Futuras investigaciones deben corroborar estos resultados en grupos mayores de pacientes y evaluar otros factores genéticos relacionados con la fisiopatología de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabrera JA, Santana E, Echazábal N, Díaz de la Fe A, Casanova M, Gómez L, et al. Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. *Rev Neurol*. 2000;31(5):482-93.
2. Barcellos LF, Schito AM, Rimmner JB, Vittinghoff E, Shih A, Lincoln R, et al. CC-chemokine receptor 5 polymorphism and age of onset in familial multiple sclerosis. *Multiple sclerosis genetics group. Immunogenetics*. 2000;51(4-5):281-88.
3. McDonnell GV, Hawkins SA. Multiple sclerosis in Northern Ireland: A historical and global perspective. *Ulster Med J*. 2000;69(2):97-105.
4. Mallada-Frechin J. Multiple sclerosis in Cuba. *Rev Neurol*. 2000;31(9):833-34.
5. Kahana E. Epidemiologic studies of multiple sclerosis: A review. *Biomed Pharmacother*. 2000; 54(2):100-02.
6. Kotze MJ, de Villiers JN, Rooney RN, Grobbelaar JJ, Mansvelt EP, Bouwens GS, et al. Analysis of the NRAMP1 gene implicated in iron transport: Association with multiple sclerosis and age effects. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27(1):44-53.
7. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers G, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227-31.
8. Rivera VM. Pharmacologic treatment of multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2001;32(3):285-8.
9. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: An update. *Neurol Sci*. 2001; 22(2):117-34.
10. Bencomo A, Alfonso Y, Alfonso MR, González R, Fernández J, Ballester A. Frecuencia de los grupos sanguíneos A₁, A₂, A_{int}, A_{el}, B y O en donantes de sangre. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 1997;13(2):124-31.
11. Reid ME, Bird GW. Associations between human red cell blood group antigens and disease. *Transfus Med Rev*. 1990;4(1):47-55.
12. Mosseson MW. Hereditary fibrinogen abnormalities. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prenal JT, eds. *Williams Hematology* 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2006. p. 1909-1927.
13. Nichols ME, Rubinstein P, Barnwell J, Rodríguez de Córdoba S, Rosenfield RE. A new human Duffy blood group specificity defined by a murine monoclonal antibody. Immunogenetics and association with susceptibility to *Plasmodium vivax*. *J Exp Med*. 1987;166(3):776-85.
14. Bergman P, Kedzia A, Rajchel Z. Somatics types of patients with MS. *Neurol Neurochir Pol*. 1978;12(1):15-21.
15. Warner HB, Merz GS, Carp RI. Blood group frequencies in multiple sclerosis populations in the United States. *Neurology*. 1980;30(6):671-73.

16. Roberts DF, Papiha SS, Poskanzer DD. Polymorphisms and multiple sclerosis in Orkney. *Epidemiol Community Health*. 1979;33(4):236-242.
17. Marcovic S, Bozicevic D, Simie D, Brzonic Z. Genetic markers in the blood of multiple sclerosis patients. *Neurol Croat*. 1991;41(1-2):3-12.
18. Darbinian VZh, Nersisian VM, Martirosian IG. Genetic markers of erythrocyte blood groups in MS among the Armenian population. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 1983;83(3):42-6.
19. Comité Estatal de Estadísticas, Oficina Nacional del Censo. Demografía de Cuba [monografía en internet]. Ciudad de La Habana: Censo de Población y Vivienda; 2002. [citado 16 mar 2011]. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Demograf%C3%ADa_de_Cuba
20. Johnson S. The possible role of gradual accumulation of copper, cadmium, lead and iron and gradual depletion of Zn, Mg, Se, Vit B₂, B₆ and E and essential fatty acids in multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2000;55(3):239-41.

Recibido: 29 de diciembre del 2010.
Aprobado: 30 de marzo del 2011.

Lic. *Leslie Pérez-Ruiz*. Centro de Inmunología Molecular. Calle 216 y esq 51. Atabey, Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: leslie@cim.sld.cu