

# Neumología y Cirugía de Tórax

Volumen  
*Volume* **60**

Número  
*Number* **2**

Julio-Diciembre  
*July-December* **2001**

*Artículo:*

## HLA y asma bronquial

Derechos reservados, Copyright © 2001:  
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax.

## 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**



## HLA y asma bronquial

Daniel Aguilar-Ángeles,<sup>1</sup> Dolores Delgado-Ochoa,<sup>2</sup> Ma. Isabel Rojo-Gutiérrez,<sup>2</sup> Mario Bermejo-Guevara<sup>3</sup>

**RESUMEN** El asma bronquial presenta una serie de mecanismos involucrados en su fisiopatología que hace necesario tratar de entender cada uno de ellos para identificar cuál está predominando en un determinado paciente y en esa dirección orientar el tratamiento. Actualmente es una quimera tratar de englobar el tratamiento del asma bronquial en una determinada terapéutica en ocasiones muy rígida sin aplicación lógica. Estas eventualidades han hecho que se orienten investigaciones hacia el terreno genético con buenos resultados aunque aún lejos de identificar los genes de respuesta inmune involucrados en el asma bronquial. Identificar la frecuencia de determinados antígenos de histocompatibilidad presentes en pacientes con asma bronquial sin diferencias raciales es una herramienta que puede ayudarnos al respecto. Es por esto que estudiamos 30 pacientes asmáticos mexicanos empleando la técnica de microcotoxicidad para identificar alelos clase I y clase II y valorar la frecuencia de alguno de ellos en estos pacientes. Encontramos una frecuencia estadísticamente significativa del alelo DR4 en el 54% de los enfermos estudiados acorde con algunos estudios pero en contraposición con otros.

**Palabras clave:** Asma, histocompatibilidad, genética, alelo, DR4.

**ABSTRACT** Bronchial asthma presents a series of mechanisms involved in its physiopathology which make it necessary to try to understand each one of them to identify what is predominating in a specific patient and in this direction guide the treatment. At present, it is a chimera to try to generalize the treatment of bronchial asthma in a specific treatment, which sometimes is very rigid and devoid of logical application. This situation has oriented the researches towards the genetics field with good results, although still far from identifying the genes of immune response involved in bronchial asthma. Identifying the frequency of specific antigens of histocompatibility present in patients with bronchial asthma without racial differences is a tool which can help us in this regard. That is why we studied 30 Mexican asthma patients using the microcytotoxicity technique to identify class I and class II alleles and evaluate the frequency of some of them in these patients. We found a statistically significant frequency of the DR4 allele in 54% of the studied patients, which coincides with some studies but is in contradiction with others.

**Key words:** Asthma, histocompatibility, genetics, allele, DR4.

### ANTECEDENTES

El sistema inmune requiere diversos mecanismos reguladores que gobiernen su habilidad de responder a agentes infecciosos, tejidos neoplásicos, sustancias alergénicas y susceptibilidad a fenómenos de autoinmunidad. El más importante de estos sistemas es el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), que participa en muchos aspectos del reconocimiento inmunológico. El MHC está conformado por un grupo de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6, que codifican a los receptores respectivos llamados antígenos leucocitarios humanos (HLA) localizados en todas las células del organismo.

Las moléculas del MHC clases I y II participan en el reconocimiento inmunitario al presentar fragmentos de antígenos a los linfocitos T. Las moléculas clase I se unen a péptidos de proteínas endógenas que actúan como antígenos y son presentadas a los linfocitos T citotóxicos CD8.<sup>1</sup> Los antígenos exógenos son procesados por los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos, y sus péptidos son presentados por moléculas clase II a las células T cooperadoras CD4<sup>1</sup>.

El asma bronquial es un padecimiento inflamatorio multifactorial con una gran predisposición genética.<sup>2</sup> Por diversos estudios se ha encontrado que está estrechamente asociado con el MHC humano, aunque no se ha podido establecer un patrón de marcadores específicos. Estas asociaciones entre MHC con el proceso asmático son principalmente antígeno-relacionadas, es decir, que los pacientes estudiados presentan una respuesta específica de hipersensibilidad a antígenos aéreos plenamente identificados. Se sospecha que el sistema HLA desempeña un papel importante en la respuesta inmune de estos enfermos,<sup>3</sup> pero a pesar de los múltiples estudios realizados, como señalamos previa-

<sup>1</sup>Jefe y <sup>2</sup>Médico adscrito, Servicio de Alergia e Inmunología, y <sup>3</sup>Laboratorio de Histocompatibilidad, Hospital Juárez de México, México DF, México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Daniel Aguilar Ángeles. Servicio de Alergia e Inmunología, Laboratorio de Histocompatibilidad, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Av. Lindavista 251, Desp. 501, Col. Lindavista C.P. 7300, México DF, México.

**Cuadro 1.** Resultados del análisis alélico.

HLA clases I y II	Pacientes con asma bronquial (n = 35)	Controles (n = 35)	Chi cuadrada	Valor de p
A3	11	4	4.829	0.28
DR4	14	0	20.829	0.0001

mente, no se ha podido encontrar una franca asociación.<sup>3-10</sup>

El propósito de este estudio fue determinar la posible asociación de MHC y asma bronquial extrínseca, determinando la frecuencia de fenotipos HLA clases I y II en una población de asmáticos mexicanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 35 pacientes de raza mestiza común en la República Mexicana, residentes en la ciudad de México, sin relación con la edad o sexo, con diagnósticos de asma bronquial extrínseca, provenientes de la consulta externa del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Juárez de México.

Una vez seleccionados los pacientes, se les realizó historia clínica completa para confirmar los datos, pruebas cutáneas con antígenos aéreos por técnica de escrificación, biometría hemática, coproparasitoscopio seriado de 3 muestras, niveles de IgE total, pruebas de funcionamiento respiratorio, radiografías de senos paranasales y telerradiografía de tórax.

La frecuencia de distribución de HLA de clase I (A y B) y clase II (DR y DQ) fue estudiada usando la prueba de microlinfotoxicidad, utilizando un total de 64 sueros de especificidad conocida, en 35 pacientes de asma bronquial y 35 pacientes no asmáticos donadores de riñón.

## RESULTADOS

El estudio alélico reveló una frecuencia estadísticamente significativa del alelo DR4 en el 54% de los enfermos (*Cuadro 1*).

## DISCUSIÓN

El asma bronquial es un padecimiento inflamatorio multifactorial y probablemente multigénico del árbol respiratorio que se ha asociado con diversos alelos de HLA.<sup>11</sup> Es un padecimiento que afecta a millones de pacientes; en Estados Unidos de Norteamérica, se calcula que lo presentan aproximadamente 20 millones de personas, con mal pronóstico en relación con su manejo. La mortalidad está aumentando a pesar de la llamada alta especificidad

de los tratamientos, lo que nos traduce que estamos lejos de conocer el comportamiento de esta enfermedad.

Por todas estas grandes dificultades de manejo, es muy importante estudiar los diversos mecanismos implicados en su fisiopatología, de los cuales el inmunológico es de capital importancia.

Uno de los primeros pasos de la respuesta inmune que debemos analizar es la programación genética que el paciente asmático tiene. Esta predisposición genética puede contribuir a la respuesta del paciente asmático al exponerse a factores del medio ambiente. Si podemos identificar a los alelos responsables de la respuesta específica de estos enfermos podríamos calcular el riesgo de sensibilización y, con el manejo de estos riesgos, instituir tratamientos profilácticos en pacientes pediátricos o instituir terapéuticas específicas a diversos niveles de la respuesta inmune en el paciente adulto y los pronósticos se modificarían al poder manejar en una forma más fina la respuesta inmune alterada en el paciente con asma bronquial extrínseca.

Nuestros resultados se suman a los ya existentes de una asociación del alelo DR4 en asma bronquial,<sup>12</sup> aunque hay informes también en los cuales no se ha encontrado esta asociación.<sup>13-15</sup> Esta disparidad de resultados nos hace llegar a la conclusión de que aún no podemos señalar marcadores genéticos específicos en este tipo de enfermedad y quedarnos con el concepto de que el asma bronquial es un complejo de interacciones entre exposición ambiental y marcadores genéticos diversos aún no identificados.

El alelo A3 no requiere discusión, ya que lo encontramos en forma habitual en la población mexicana.

## REFERENCIAS

1. Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 970.
2. Martinez FD. Viral infections and the development of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1644-1648.
3. Apostolakis J, Toumbes M et al. HLA antigens and asthma in Greeks. *Respir Med* 1996; 90: 201-204.
4. Aron Y, Desmaz-Dufeu N, Matran R, Polla BS et al. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 821-828.

5. Togias A, Horowitz E, Joyner DJL, Malveaux F. Evaluating the factors that relates to asthma severity in adolescents. *Intern Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 87-95.
6. Kraft M, Striz I, Georges G, Umino T et al. Expression of epithelial markers in nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 376-381.
7. Staines C. Childhood factors and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A11.
8. Ober C, Cox N, Parry R et al. Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1393-1398.
9. Moffatt MF, James A, Ryan G, Musk AW. Extended tumor necrosis factor/HLA-DR haplotypes and asthma in an Australian population sample. *Thorax* 1999; 54: 757-761.
10. Howell WM, Stranding P, Warner JA, Warner JO. HLA class II genotype HLA-DR B cell surface expression and allergen specific IgE production in atopic and non-atopic members of asthmatic family pedigrees. *Clin Exp Allergy* 1999; 4: 35-38.
11. Lara-Márquez ML, Yunis JJ, Layrisse Z et al. Immunogenetics of atopic asthma: association of DRB1\*1101 DQA1\*0501 DQB1\*0301 haplotype with *Dermatophagoides spp*-sensitive asthma in a sample of the Venezuelan population. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 60-71.
12. Ober C, Tselenko A, Willadsen SA et al. Genome-wide screen for atopy susceptibility alleles in the Hutterites. *Clin Exp Allergy* 1999; 4: 11-15.
13. Ober C, Moffatt MF. Contributing factors to the pathobiology. The genetics of asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21: 245-246.
14. Torio A, Sánchez-Guerrero I, Muro M, Herrero N et al. Analysis of the phenotypic of HLA class I and class II in atopic and non atopic asthma patients. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 81-85.
15. Donfack J, Tselenko A, Danessa M, Hokib A. HLA-DRB1 alleles are associated with sensitization to cockroach allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 5: 960-966.