

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **138**

Número
Number **2**

Marzo-Abril
March-April **2002**

Artículo:

Alelos del sistema principal de histocompatibilidad relacionados con la susceptibilidad al desarrollo de la arteritis de Takayasu.

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

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

Alelos del sistema principal de histocompatibilidad relacionados con la susceptibilidad al desarrollo de la arteritis de Takayasu

C. Flores-Domínguez,* G. Hernández-Pacheco,* J. Zúñiga,*** R. Gamboa,* J. Granados,**
P.A. Reyes,* Gilberto Vargas-Alarcón*

Recepción versión modificada: 16 de noviembre de 2000

aceptación: 6 de diciembre de 2000

Resumen

Objetivo: *Desde 1972 se ha estudiado la relación entre alelos HLA y la susceptibilidad para arteritis de Takayasu (AT) en diferentes poblaciones. Debido a que los resultados a la fecha son heterogéneos, el objetivo de la presente revisión es analizar la relación entre la presencia de alelos HLA y la susceptibilidad al desarrollo de la AT considerando el origen étnico de las poblaciones estudiadas.*

Material y métodos: *Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos clínicos de estudios de casos y controles en diferentes poblaciones en los que se estudió la relación de alelos HLA y la susceptibilidad para AT, publicados desde 1972 hasta febrero del 2000.*

Resultados: *Se revisaron artículos de estudios en poblaciones asiáticas, árabes, norteamericanas, y mestizo-mexicanas. En poblaciones asiáticas la AT se asoció con el HLA-A31, -B52, -B39, -B5 y -DR2, en la árabe con el HLA-A2, -A9, -B35 y -DR7, en la norteamericana con el HLA-DR4 y en la mestizaje mexicana con el HLA-B5, -B52 y -DR6. Por otro lado, reportes recientes establecen que diversos alelos HLA-B (HLA-B52 y HLA-B39) asociados con la enfermedad comparten algunos residuos importantes en la presentación de antígeno.*

Conclusiones: *A pesar de la heterogeneidad de los resultados obtenidos a la fecha, destaca el aumento de HLA-B52 y HLA-DR4 reportado en poblaciones étnicamente diferentes. Los datos más recientes apuntan a la posible participación de un epítope localizado en la región de unión de la molécula HLA-B (posiciones 63 y 67) que al parecer es compartido por diversos alelos asociados con la enfermedad. Estos residuos podrían participar en la presentación de un antígeno desconocido que desencadenaría la enfermedad en el grupo de individuos genéticamente susceptibles.*

Palabras clave: Arteritis de Takayasu, sistema principal de histocompatibilidad, susceptibilidad genética.

Summary

Objective: *Since 1972, the relationship between HLA alleles and the susceptibility for Takayasu arteritis (TA) has been studied on different populations. Hence the results up to date are heterogeneous, the objective of the present review is to analyze the relationship between the presence of HLA alleles and the susceptibility for the development of TA considering the ethnic origin of the studied populations.*

Material and methods: *We carried out a bibliographic review from clinical articles of case and controls studies on different populations on which the relationship between HLA alleles and the susceptibility for TA was studied, published since 1972 until February 2000.*

Results: *We reviewed articles of studies on Asian, Arab, North-American and Mexican Mestizo populations. On Asian populations TA was associated with HLA-A31, -B52, -B39, -B5 and -DR2, on Arabs with HLA-A2, -A9, -B35 and -DR7, on North-Americans with HLA-DR4 and on Mexican Mestizo with HLA-B5, -B52 and -DR6. On the other hand, recent reports establish that several HLA-B alleles (HLA-B52 and HLA-B39) associated with the disease share some residues important on the antigen presentation.*

Conclusions: *Hence the heterogeneity of the results obtained up to date, it stands out the increase on HLA-B52 and HLA-DR4 reported on ethnically different populations. More recent data point the possible participation of an epitope located on the peptide-binding site of the HLA-B molecule (positions 63 and 67) that seems to be shared by several alleles associated with the disease. These residues might be participating on the presentation of an unknown antigen that would unchain the disease on the genetically susceptible individuals group.*

Key words: Takayasu's arteritis, major histocompatibility complex, genetic susceptibility.

*Departamentos de Biología Celular e Inmunología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

**Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

***Servicio de Infectología para el Paciente Inmunocomprometido. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Correspondencia: Dr. Gilberto Vargas-Alarcón. Sección de Biología Celular, Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Juan Badiano No. 1, Tlalpan 14080, México D.F. Tel: 5573 2911 Ext. 1278. E-mail: avarizas63@yahoo.com

Introducción

La arteritis de Takayasu (AT) es una enfermedad inflamatoria sistémica, idiopática que típicamente afecta la aorta y sus ramas principales.¹ Fue descrita por primera vez por el oftalmólogo Mikito Takayasu en 1905, quien describió un fondo de ojo con presencia de una anastomosis arteriovenosa peripapilar.^{2,3} En México, el primer caso de esta enfermedad fue descrito en 1957 por Puig y Quiroz.⁴ Al inicio se denominó *arteritis inespecífica*⁵ y desde 1952 se llamó *Enfermedad de Takayasu* por Caccamise y Wihtman.³ Inicialmente se creía restringida al Sudeste de Asia, pero diversos reportes han establecido que tiene una distribución mundial.⁶ Es más frecuente en mujeres en edad reproductiva, y en mexicanos tiene una incidencia de 4.9:1.^{7,8}

La arteritis produce estenosis con síntomas obstrutivos debido a la estenosis de las arterias, puede causar además oclusión o formación de aneurismas.⁹ La ausencia de pulsos en extremidades es la característica clínica más importante, por lo cual se le conoce también con el nombre de *enfermedad sin pulso*.^{10,11} Entre otras manifestaciones existe también hipertensión, manifestaciones cardíacas, cutáneas, renales, oculares y del sistema nervioso central, así como pulmonares, musculoesqueléticas y gastrointestinales.¹² La enfermedad tiene un curso crónico progresivo y usualmente es precedida por síntomas no específicos como fiebre intermitente, pérdida de peso, fatiga o malestar general durante meses o años previos al desarrollo pleno de la enfermedad.¹³

El diagnóstico de AT es difícil debido a que las características clínicas en la fase inicial semejan otras enfermedades,¹⁴ por lo que se basa en las características clínicas y en exámenes de gabinete.¹⁵⁻²² Los pacientes requieren cumplir con ciertos criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990¹⁵ y los hallazgos aortográficos se clasifican según fue propuesto por Numano.¹⁶ El diagnóstico temprano y el tratamiento de la AT son importantes en la prevención de las complicaciones graves.¹⁷ El tratamiento incluye tanto el uso de glucocorticoides y de otras drogas citotóxicas, como la angioplastía y la cirugía vascular.²³⁻²⁵

El grupo de las vasculitis, incluida la AT, tiene un impacto socioeconómico fuerte en el continente americano, ya que los gastos de hospitalización relacionados con estas enfermedades ascienden en Estados Unidos a \$150 millones de dólares al año,²⁶ y son relativamente comunes en países latinoamericanos^{27,28} por lo que es fundamental conocer el mecanismo etiopatogénico.

Su etiología, aunque desconocida, ha llevado a formular varias hipótesis entre las que se encuentra la sensibilización por agentes infecciosos como el *Mycobacterium tuberculosis*, así como también trastornos de tipo autoinmune²⁹ en los que los factores genéticos

confieren susceptibilidad.² Entre dichos factores genéticos los más estudiados a la fecha son los que se relacionan con los genes del sistema principal de histocompatibilidad que codifican proteínas que participan de manera importante en los fenómenos que desencadenan la respuesta inmune.

Genes del sistema principal de histocompatibilidad

El sistema principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) comprende una serie de genes cercanamente relacionados cuyos productos están comprometidos con la regulación de la respuesta inmune. Cada uno de estos genes es extraordinariamente polimórfico y son heredados de manera mendeliana codominante; esto permite que sean usados como marcadores genéticos en el estudio de enfermedades, en la caracterización de la estructura genética de algunas poblaciones y en la selección de individuos candidatos como donadores para trasplante.

El MHC se encuentra localizado en la porción distal de la banda p21.3 del brazo corto del cromosoma seis humano y se ha dividido en tres grupos con base en las características estructurales y funcionales de los productos de sus genes (Figura 1).³⁰ Hacia el telómero se encuentra la región clase I que incluye principalmente los loci HLA-A, -B y -C.³¹ Dichos genes codifican una proteína que se expresa en la membrana de todas las células nucleadas del organismo, excepto en neuronas y trofoblastos maduros. Hacia el centrómero está la región clase II que se divide en cuatro subregiones (DP, D0/DZ, DQ y DR), cada uno por lo menos con un par de genes α y β .³² Estos genes codifican una proteína que se expresa sólo en ciertas células como macrófagos, linfocitos B, células endoteliales, células dendríticas y células de Langerhans; no se expresa en linfocitos T en reposo, pero su expresión puede inducirse con mitógenos o estímulos antígeno-específicos. Entre las regiones clase I y clase II se encuentra la región clase III, cuyos genes codifican para componentes que participan en la activación de la cascada del complemento como son: C2, factor B (fB), C4A y C4B, así como los genes estructurales de la 21-hidroxilasa A y B (21-OHA y 21-OHB).

Dentro del MHC se localizan otros genes importantes en la respuesta inmune como son: los genes del factor de necrosis tumoral α y β (TNF- α y TNF- β) que están entre el HLA-B y la región clase III y los genes para las proteínas de choque térmico HSP70 (HSP70-1, HSP70-2 y HSP70-HOM) situados entre los genes de clase III y el del factor de necrosis tumoral α .^{33,34}

Tradicionalmente, los antígenos HLA han sido definidos utilizando técnicas serológicas (prueba de microlin-

focitotoxicidad). Dichas técnicas implican la utilización de antisueros obtenidos de mujeres multíparas, de personas que han rechazado órganos trasplantados y de individuos multitransfundidos, porque todos ellos tienen en común la producción de anticuerpos contra antígenos HLA. Debido a que algunos de estos antisueros detectan un mismo epítope en diferentes antígenos HLA se establece lo que se conoce como *reactividad cruzada*. Ejemplos de este fenómeno son los antígenos HLA-B35, HLA-B53 y HLA-B5 que forman un grupo de reacción cruzada, mientras que los antígenos HLA-B27, -B7 y -B40 constituyen otro grupo independiente de reacción cruzada. La prueba de microlinfocitotoxicidad fue por muchos años la metodología utilizada para la determinación de las variantes del HLA, sin embargo, el avvenimiento de la biología molecular ha permitido la implementación de técnicas de detección a nivel del DNA. Con esto se han podido detectar subtipos de algunas variantes genéticas determinadas inicialmente con técnicas serológicas. Por ejemplo, el HLA-B52 (detectado por serología), ahora se sabe que incluye dos subtipos moleculares que son el B*52011 y el B*52012, los cuales únicamente se diferencian por cambios mínimos en la secuencia de nucleótidos. Para otros alelos como el HLA-B15 y el HLA-B35 se han reportado más de 20 diferentes subtipos moleculares.³⁵

Desequilibrio de enlace y haplotipos extendidos

El MHC ocupa una región muy pequeña, de aproximadamente 3 centimorgans, dentro del brazo corto del cromosoma seis. Como resultado de ello, el grado de recombinación entre sus genes es muy pequeño (<3%)

y por este motivo, este grupo de genes se hereda en bloque. La combinación de alelos de diferentes loci del MHC dentro de un cromosoma es llamada haplotipo; por lo tanto, cada individuo posee dos haplotipos, uno heredado del padre y otro de la madre, y ese es un genotipo. Además, los productos de estos genes se expresan de manera mendeliana codominante, por lo que cada individuo posee dos antígenos para cada uno de los genes del HLA y de los genes del complemento.³⁶⁻³⁸

El elevado polimorfismo de cada uno de los genes del MHC tendría como consecuencia la formación de una gran cantidad de combinaciones entre sus alelos y por lo tanto debería de existir una gran cantidad de haplotipos; sin embargo, se ha observado que puede presentarse una distribución no al azar entre los alelos de dos loci diferentes que se encuentran cercanos entre sí, por lo que se presentan combinaciones de alelos con una frecuencia mayor a la esperada, a esto se le conoce como desequilibrio de enlace. Por ejemplo, la frecuencia del alelo HLA-A 1 en caucásicos de Estados Unidos es de 0.138 y la del HLA-B8 es 0.090. Si no existe una asociación preferencial entre A1 y B8, la frecuencia del haplotipo A1-B8 sería: $0.138 \times 0.090 = 0.0124$. Sin embargo, los datos muestran que el valor observado del haplotipo A1-B8 en esta población es de 0.0609. Debido a que existe una diferencia entre el valor observado y el esperado, se dice que están en desequilibrio de enlace. Con respecto a los genes del complemento, éstos se encuentran dentro de una región muy pequeña, por lo que su fracción de recombinación es muy baja y la distribución de sus alelos no es al azar; debido a esto, los alelos de cada uno de sus genes se encuentran en desequilibrio y pueden ser empleados como un solo marcador genético, el cual ha sido designado como complotipo. Cuando se encuentran todos

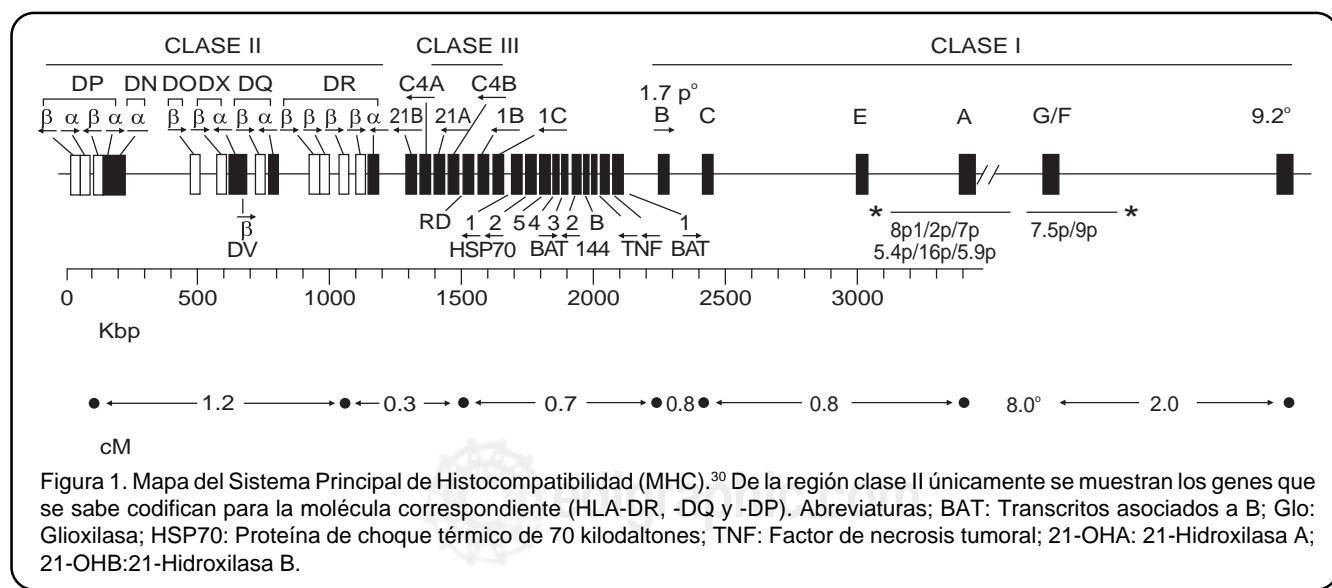


Figura 1. Mapa del Sistema Principal de Histocompatibilidad (MHC).³⁰ De la región clase II únicamente se muestran los genes que se sabe codifican para la molécula correspondiente (HLA-DR, -DQ y -DP). Abreviaturas; BAT: Transcritos asociados a B; Glo: Glioxilasa; HSP70: Proteína de choque térmico de 70 kilodaltones; TNF: Factor de necrosis tumoral; 21-OHA: 21-Hidroxilasa A; 21-OHB: 21-Hidroxilasa B.

los alelos de los loci del MHC en desequilibrio se le llama haplotipo extendido, y estos haplotipos pueden ser característicos dependiendo de la población que se estudie.³⁹⁻⁴² El mecanismo por el cual se lleva a cabo este fenómeno se desconoce; sin embargo, se piensa que puede ser el resultado de un efecto de fundador o a causa de una disminución en la recombinación dentro del MHC.

La presencia de haplotipos extendidos puede producir que genes que se encuentran dentro del MHC, ya sean sanos o enfermos, se encuentren atrapados dentro de haplotipos específicos, y por lo tanto se hereden junto con éstos. Por ejemplo, la deficiencia de C2 ocurre con una frecuencia elevada en individuos con el haplotipo A25, B18, SCQ042 [fB*S, C2*Q0 (alelo nulo), C4A*4, C4B*2], DR2; y en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (por deficiencia de 21-OH) se presenta frecuentemente el haplotipo B47, FC91.0, DR7 en caucásicos. Ambos haplotipos son raros en la población normal.^{43,45}

HLA y enfermedad

Desde el descubrimiento de que las moléculas HLA sirven como elementos de restricción para el reconocimiento de muchos agentes patógenos, se pensó que este sistema podría estar relacionado con la predisposición para desarrollar algunas enfermedades. Los avances en el conocimiento de la genética y la biología de las moléculas clase I, II y III han estimulado la investigación en el área de la asociación de enfermedades con alelos de estos genes, especialmente por el papel que tienen en la regulación de la respuesta inmune. En 1973 se reportó la asociación entre la espondilitis anquilosante y el antígeno HLA-B27, desde entonces más de 700 enfermedades han sido asociadas con uno o más antígenos del MHC.⁴⁶ Las correlaciones con una enfermedad pueden ser positivas o negativas; la positiva implica que un alelo predispone a la enfermedad, mientras que una negativa sugiere que el alelo HLA puede ser protector, especialmente si tiene un efecto dominante y no se encuentra en individuos afectados en estado heterocigoto con un alelo putativo promotor de enfermedad.

Se han reportado varias asociaciones entre alelos del MHC y enfermedades cardiológicas, entre éstas tenemos a la arteritis de Takayasu, fiebre reumática, aterosclerosis, cardiomiopatía hipertrófica e infarto al miocardio (Cuadro I).⁴⁶ De estas asociaciones la arteritis de Takayasu se aborda en la presente revisión.

HLA y arteritis de Takayasu

El HLA es un factor genético importante en el control de la susceptibilidad para arteritis de Takayasu (Cuadro II).

Varios investigadores han buscado la participación de antígenos del HLA clase I y II en el desarrollo de AT.⁴⁷ La distribución geográfica de la enfermedad sugiere que existen diferencias étnicas en la susceptibilidad para AT y sus características clínicas.^{48,49}

Cuadro I. Enfermedades cardiológicas asociadas con los antígenos del sistema principal de histocompatibilidad (MHC)

Enfermedad	Antígeno asociado	Población
Aterosclerosis	HLA-DR13	Caucásicos
Enfermedad coronaria	HLA-DR13	Caucásicos
	HLA-DR17	Caucásicos
Cardiomiopatía hipertrófica	HLA-B21	Caucásicos
Infarto al miocardio	HLA-B8	Caucásicos
	HLA-A1-B8	Caucásicos
Bloqueo AV completo congénito	HLA-DQ03/04	Caucásicos

Existen dos hipótesis sobre el papel de la asociación de HLA con AT, una dice que los alelos HLA asociados con la enfermedad están en desequilibrio con algunos genes desconocidos que están involucrados en la patogénesis de AT; la otra sugiere que la molécula del HLA por sí misma, juega papeles importantes en la patogénesis de AT.⁵⁰

Desde 1978, se ha estudiado la asociación entre la AT y genes de HLA a nivel serológico. Isohisa y colaboradores fueron los primeros en reportar una asociación positiva entre la presencia del HLA-B52 y AT en pacientes japoneses,⁵¹ la misma asociación se ha reportado en pacientes coreanos y tailandeses.⁵²⁻⁵⁴ Estudios posteriores indicaron que la AT en pacientes japoneses está asociada con el haplotipo HLA-B52, DR2(DRB1*1502-DRB5*0102), DQ6 (DQA1*0103-DQBI*0601), DP9 (DPA1*02- DPB1*0901),⁵⁵ mientras que en los pacientes tailandeses se asocia con el HLA-A31, B-52.⁵³ En pacientes hindúes la enfermedad se asocia con la presencia del HLA-B5,^{56,57} dicho antígeno también se ha encontrado asociado con la AT en pacientes mestizos mexicanos de acuerdo con un estudio de Castro y colaboradores realizado en 1982.⁵⁸ En pacientes árabes, la enfermedad se asocia con el HLA-A2, -A9, -B35 y HLA-DR7.⁵⁹

Estudios comparativos de la presencia de los antígenos HLA-B en pacientes orientales, incluyendo poblaciones de Japón, Corea e India refieren que en estos países, los pacientes presentan frecuencias aumentadas de HLA-

B52 y -B5 con respecto a individuos sanos, aunque se ha descrito que en pacientes japoneses, la frecuencia del HLA-B52 está aumentada con respecto a la frecuencia del mismo antígeno en pacientes coreanos.⁶⁰

Estudios en poblaciones americanas, señalan la asociación con el DR4/MB3 (DQw3)⁶¹ y un estudio más reciente describe que en Estados Unidos, existe una asociación negativa con el HLA-DR1 y se ha sugerido que podría ser un factor protector contra el desarrollo de esta enfermedad en dicha población.⁶²

La estructura genética del mestizo mexicano contiene un 56% de genes amerindios, 40% de genes caucásicos y 4% de genes negroides.⁶³ La AT es una enfermedad relativamente común en esta población y estudios preliminares mostraron su asociación con el HLA-DR6 (posiblemente DRB1*1301) así como un incremento en la frecuencia del HLA-B39.⁶⁴ Datos más recientes establecen la participación directa de alelos HLA-B en la susceptibilidad a la enfermedad. Estudios en población asiática sugieren su asociación con el HLA-B*5201 y HLA-B*3902, los cuales comparten residuos en las posiciones 63 (presentan ácido glutámico) y 67 (presentan serina).⁶⁵ La secuenciación de alelos HLA-B en pacientes mexicanos ha mostrado que un alto porcentaje de alelos presentes en los pacientes comparten uno o dos de los mencionados residuos con los alelos asiáticos asociados con la enfermedad.⁶⁶ Esas dos posiciones son importantes en la formación de una de las bolsas involucradas en la formación del sitio de unión a antígeno que tienen las moléculas HLA. Esto sugiere que tales posiciones podrían determinar la susceptibilidad al desarrollo de la AT uniendo y presentando un antígeno desconocido que esté directamente relacionado con el desarrollo de la enfermedad, tanto en la población mexicana como en las poblaciones asiáticas.

Por otro lado, se ha planteado la hipótesis de que la investigación de la asociación de manifestaciones clínicas y alelos HLA puede ser útil para identificar el papel que tienen las moléculas HLA en la patogénesis de la enfermedad, ya que si las manifestaciones clínicas difieren entre los pacientes con diferentes alelos HLA, se podría sugerir que dichos alelos estaran involucrados en la patogénesis o en la determinación de las manifestaciones clínicas de AT.⁶⁷

Estudios de familia

La posibilidad de que los alelos HLA influyan sobre la susceptibilidad a desarrollar AT se ha sustentado a través de estudios que incluyen el análisis de familias de casos múltiples en diferentes poblaciones. En 1978, Numano reportó un caso de AT en gemelas monocigóticas,⁶⁸ a la fecha, existen reportados otros dos casos de gemelas monocigóticas. También se ha descrito el caso de dos hermanas que desarrollaron la enfermedad a pesar de haber crecido en diferentes ambientes.^{69,70}

Se han reportado 21 casos de agregación familiar en Japón, 3 en Brasil y uno en India, hasta 1998. Cuatro de estos casos se confirmaron como descendencia de matrimonios consanguíneos.¹⁰ Un estudio realizado por Makino y colaboradores en dos hermanos con AT señaló que no compartían ninguno de los haplotipos del MHC heredados de los padres; sin embargo, el HLA-B52 estuvo presente en ambos casos.⁷¹

Los estudios de segregación en familias de casos múltiples no establecen cuál es el gen de susceptibilidad ya que la región que se separa como unidad genética (haplotipo) contiene una gran cantidad de genes, algunos de los cuales aún tienen una función desconocida. Dichos estudios indican que la susceptibilidad a la AT

Cuadro II. Alelos del Sistema Principal de Histocompatibilidad (MHC) asociados con arteritis de Takayasu en varias poblaciones.

Población	Alelos	Población	Alelos
Asiática (Japón)	HLA-B*5201*	Caucásica (Arabia Saudita)	HLA-A2
	HLA-B*3902*		HLA-A9
	HLA-DR2		HLA-B35
Asiática (Corea)	HLA-B52		HLA-DR7
Asiática (Tailandia)	HLA-A31	Caucásica (Norteamérica)	HLA-DR4
	HLA-B52		HLA-B5
Asiática (India)	HLA-B5	Mestiza (Méjico)	HLA-B52
	HLA-DR6		

*Alelos con ácido glutámico en la posición 63 y serina en la posición 67.

podría estar asociada con algún alelo del HLA o que por el contrario, el gen responsable para dicha susceptibilidad podría ser un gen no HLA que se segregara junto a esta unidad genética dado que se encuentra en el mismo cromosoma.

Conclusión

Existe fuerte evidencia de que en la fisiopatología de la AT están implicados una serie de mecanismos inmunológicos; sin embargo, aún se desconoce su papel en el desarrollo de la enfermedad. Se considera que la etiopatogénesis de la AT es multifactorial, entre estos factores, la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad puede estar determinada por antígenos codificados en el MHC, los cuales intervienen en los fenómenos de la regulación de la respuesta inmune.

Informes en diversas poblaciones señalan que diferentes alelos HLA se asocian con la susceptibilidad para desarrollar AT, esto sostiene la hipótesis de que las características étnicas confieren diferencias tanto en la susceptibilidad a la enfermedad como en las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes. A pesar de que los resultados a la fecha son heterogéneos, destaca el aumento del HLA-B52 en diversas poblaciones. Los datos más recientes apuntan a la posible participación de un epítope localizado en la región de unión de la molécula (posiciones 63 y 67) que al parecer es compartido por diversos alelos HLA-B asociados con la enfermedad. Estos residuos podrían estar participando en la presentación de un antígeno desconocido que desencadenaría la enfermedad en el grupo de individuos genéticamente susceptibles.

Referencias

1. Rizzi R. Takayasu's arteritis: a cell-mediated large-vessel vasculitis. *Int J Clin Lab Res* 1999;29:8-14.
2. Numano F, Kakuta T. Takayasu arteritis- five doctors in the history of Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54 (Suppl):S1-S10.
3. Sekiguchi M, Suzuki J. An overview on Takayasu arteritis. *Heart Vessels* 1998;(Suppl 7):6-10.
4. Puig-Solanes M, Quiroz J. El cuadro ocular de los síndromes del arco aórtico. *Ann Soc Mex Oftal* 1957;30:26-33.
5. Sánchez-Torres G. Avances en el conocimiento de la arteritis de Takayasu. *Arch Inst Cardiol Mex* 1997;67:263-267.
6. Desiron Q, Zeaiter R. Takayasu arteritis. *Acta Chir Belg* 2000;100:1-16.
7. Robles M, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: a clinical review of 44 consecutive cases. *Clini Exp Rheum* 1994;12:381-388.
8. Martínez-Baños, Dábague J, Reyes PA. Arteritis de Takayasu en México. Una serie de 65 casos consecutivos. *Rev Mex Reumatol* 1999;14:121-127.
9. Dábague J, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature. *Int J Cardiol* 1996;(Suppl 54):5103-S109.
10. Numano F, Kobayashi Y. Takayasu arteritis- beyond pulselessness. *Intern Med* 1999;38:226-232.
11. Hotehi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels* 1992;(Suppl 7):11-17.
12. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;(Suppl. 54):S141-S147.
13. Sharma BK. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: the expanding spectrum. *Int J Cardiol* 1996;54(Suppl):S149-S154.
14. Matsunaga N, Hayashi K, Sakamoto I, Ogawa Y, Matsumoto T. Takayasu arteritis. *Radiographics* 1997;17:579-594.
15. Arend WP, Beat AM, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-1134.
16. Hata A, Makoto N, Ryutaro M, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis new classification. *Int J Cardiol* 1996;54(Suppl.):S155-S163.
17. Choe YH. Takayasu arteritis diagnosis with MR imaging and MR angiography in acute and chronic active stages. *J Magn Reson Imagin* 1999;10:751-757.
18. Raninen RO, Kupari MM, Pamilo MS, et al. Ultrasonography in the quantification of arteries involvement in Takayasu's arteritis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:56-61.
19. Meneghetti MI, Vazquez J, Alvarado D, Conde M, Sánchez-Torres G. Takayasu arteritis usefulness of radiologic and angiographic studies. *Arch Inst Cardiol Mex* 1984;59:405-414.
20. Lande A, Rossi P. The value of total aortography in the diagnosis of Takayasu's arteritis. *Radiology* 1975;114:287-297.
21. Buckley A, Southwood T, Culham G, Nadel H, Malleson P, Petty R. The role of ultrasound in evaluation of Takayasu arteritis. *J Rheumatol* 1991;18:1073-1080.
22. Choe YH, Lee WR. Magnetic resonance imaging diagnosis of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1998;66(Suppl 1): S175-S179.
23. Del Corso L, Moruzzo D, Agelli M, Pentimone F. Takayasu's arteritis in steroid therapy. Seven years follow-up. *Pamminerva Med* 1999;41:355-358.
24. Iwao I. Medical treatment of Takayasu arteritis. *Heart Vessels* 1992;Suppl 7:S133-S137.
25. Park JH, Han MC, Kim SH, Oh BH, Park YB, Seo JD. Takayasu arteritis: angiographic findings and results of angioplasty. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:1069-1074.
26. Crotch MF. The socioeconomic impact of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:20-23.
27. Sato EI, Hatta FS, Levy-Neto M, Fernandes S. Demographic, clinical, and angiographic data on patients with Takayasu arteritis in Brazil. *Int J Cardiol* 1998;66(Suppl 1): S67-S70.
28. Cañas A, Jimenez C, Ramírez L, et al. Takayasu arteritis in Colombia. *Int J Cardiol* 1998;66(Suppl 1):S73-S79.
29. Sagar S, Ganguly NK, Morris Koicha, Sharma BK. Immunopathogenesis of Takayasu arteritis. *Heart Vessels* 1992;(Suppl 7):85-90.
30. Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. *Immunol Today* 1993;14:349-352.
31. Dunham Y, Sargent CA, Trowsdale J, Campbell RD. Molecular mapping of the human major histocompatibility complex by pulsed-field gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7232-7241.
32. Trowsdale J. Genetic and polymorphism class II antigens. *Br Med Bull* 1987;43:15-36.
33. Sargent CA, Dunham Y, Trowsdale J, Campbell RD. Human major histocompatibility complex contains genes for the major heat shock protein HSP70. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1968-1970.

34. Alper CA, Awdeh ZL, Raum DD, Yunis EJ. Extended major histocompatibility complex haplotypes in man: role of alleles analogous to murine t mutants. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;24:276-85.
35. Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, et al. Nomenclature for factors of the HLA system 1998. *Tissue Antigens* 1999;53:407-446.
36. Alper CA. Inherited structural polymorphism in human C2: evidence for genetic linkage between C2 and Bf. *J Exp Med* 1976;144:1111-1115.
37. Awdeh ZL, Raum D, Alper CA. Genetic polymorphism of the fourth component of human complement: detection of heterozygotes. *Nature* 1979;282:205-207.
38. Awdeh ZL, Alper CA. Inherited structural polymorphism of the fourth component of human complement (C4). *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:3576-3580.
39. Aper CA, Raum D, Karp S, et al. Serum complement "supergens" of the major histocompatibility complex in man (complotypes). *Vox Sang* 1983;42:62-67.
40. Imanashi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T. Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T. HLA 1991. Proceeding of Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference. Vol 1. Oxford UK: Oxford University Press; 1992. p.1065-1220.
41. Weckman AL, Vargas Alarcón G, López M, et al. Frequencies of HLA-A and HLA-B alleles in a Mexico City mestizo sample. *Am J Hum Biol* 1997;9:1-5.
42. De Leo C, Castelán N, López M, et al. HLA class I and class II alleles and haplotypes in Mexican Mestizos established from serological typing of 50 families. *Hum Biology* 1997;69:809-818.
43. Bodmer JG, Kennedy LJ, Lindsay J et al. Applications of serology and the ethnic distribution of three locus HLA haplotypes. *Brit Med Bull* 1987;43:94-121.
44. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. The genetics of human populations. San Francisco, CA, USA: Freeman. 1971. p. 943.
45. Degos L, Dausset J. Human migrations and linkage disequilibrium of HLA system. *Immunogenetics* 1974;1:195-210.
46. Tiwari J, Terasaki P. HLA and disease associations. New York: Springer-Verlang; 1985.
47. Matsushita S, Fujisao S, Nishimura Y. Molecular mechanisms underlying HLA-DR-associated susceptibility to autoimmunity. *Int J Cardiol* 1996;54 (Suppl):S81-S90.
48. Kimura A, Kitamura H, Date Y, Numano F. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* 1996;54(Suppl):S61-S69.
49. Numano F, Kobayashi Y, Maruyama Y, Kakyta T, Miyata T, Kishi Y. Takayasu arteritis: clinical characteristics and the role of genetic factors in its pathogenesis. *Vasc Med* 1996;1:227-233.
50. Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F. Association of clinical manifestations with HLA-B alleles in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1998;66(Suppl 1):S121-S126.
51. Iohisa I, Numano F, Maezawa H, Sasazuki T. HLA-Bw52 in Takayasu disease. *Tissue Antigens* 1978;12:246-248.
52. Numano F. Hereditary factors of Takayasu arteritis. *Heart Vesseis* 1992;(7 Suppl):68-72.
53. Charoenwongse P, Kangwanshirtada O, Boonman R, Hoomsindhu U. The association between HLA antigens and Takayasu arteritis in Thai patients. *Int J Cardiol* 1998;(Suppl 1):S117-S120.
54. Hee-Park M, Bae-Park Y. IHLA typing of Takayasu arteritis in Korea. *Heart Vessels* 1992;7(Suppl):81-84.
55. Nishimura Y. HLA-linked susceptibility to intractable vasculitis syndrome. *Nippon Rishno* 1994;52:2000-2005.
56. Nishimura Y. Molecular analysis of HLA class II-associated susceptibility to subtypes of autoimmune diseases unique to Asians. *Int J Cardiol* 1998;66(Suppl 1):S93-S104.
57. Mahra NK, Jaini R, Balamurugan AS, et al. Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *Int J Cardiol* 1998;(Suppl 1):S127-S132.
58. Castro G, Chavez-Péon F, Sánchez-Torres G, Reyes PA. HLA-A and B antigens in Takayasu arteritis. *Rev Invest Clin* 1982;34:15-17.
59. Sattar MA, White AG, Eklof B, Fenech FF. Takayasu's disease in Arabs. *Postgrad Med* 1985;61:387-390.
60. Yajima M, Numano F, Park YB, Sagar S. Comparative studies of patients with Takayasu arteritis in Japan, Korea and India comparison of clinical manifestations, angiography and HLA-B antigen. *Jpn Circ J* 1994;58:9-14.
61. Volkman DJ, Mann DL, Fauci AS. Association between Takayasu's arteritis and B cell alloantigen in North Americans. *N Engl J Med* 1982;306:464-465.
62. Kharaihi MM, Gladman DD, Gagenais P, et al. HLA antigens in North American patients with Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:573-575.
63. Lisker R, Ramírez E, Pérez-Briceño R, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican Urban Centers. *Hum Biol* 1990;62:791-801.
64. Girona E, Yamamoto-Furusho J, Cutiño T, et al. HLA-DR6 (possibly DRBI*1301) is associated with susceptibility to Takayasu arteritis in Mexicans. *Heart Vessels* 1996;11:277-280.
65. Yoshida M, Kimura T, Katsuragi K, Numano F, Sasazuki T. DNA tying of HLA-B gene in Takayasu's arteritis. *Tissue Antigens* 1993;42:87-90.
66. Vargas-Alarcón G, Zuñiga J, Gamboa R, Hernández-Pacheco G, Hesiquio R, Cruz D, Martínez-Baños D, Portal-Celhay C, Granados J, Reyes P. DNA sequencing of HLA-B alleles in Mexican patients with Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75:117-122.
67. Numano F. Differences in clinical presentation and outcome in different countries for Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:12-15.
68. Numano F, Isohisa J, Kishi Y, et al. Takayasu's disease in twin sisters. *Circulation* 1978;58:173-177.
69. Isohisa I, Numano F, Nakajo Y, et al. Two sisters with Takayasu disease who have grown separately in different environments. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1984;73:1342-1346.
70. Tyagi S, Reddy NK, Khalilullah M. Familial occurrence of non-specific aortoarteritis in two sisters. *Indian Heart J* 1991;43:193-194.
71. Makino N, Senda Y, Yamaguchi Y. Takayasu's disease in two brothers. Analysis of HLA types. *Br Heart J* 1981;46:446-448.

