

Frecuencia fenotípica y génica de antígenos HLA en la aplasia medular

Phenotypic and genic frequency of HLA antigens in aplastic anemia

Lic. Luz M. Morera Barrios, Dr. Catalino Ustariz García, Dra. Norma Fernández Delgado, Dra. Rosa M. Lam Díaz, Dra. María A. García García, Dra. Odalis de la Guardia Peña

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

INTRODUCCION

En las últimas décadas se han realizado múltiples estudios sobre la asociación de los antígenos humanos de histocompatibilidad HLA y diferentes enfermedades hematológicas y no hematológicas.¹

La aplasia medular (AM) es una enfermedad caracterizada por un fallo de la médula ósea que resulta en la disminución o supresión de la producción de células hematopoyéticas con pancitopenia en sangre periférica y sin evidencias de infiltración, mielodisplasia o ambas. Según su etiología pueden ser congénitas o adquiridas; estas últimas son las más frecuentes. El 70 - 80 % de las adquiridas son «idiopáticas» y el resto son secundarias al daño de la médula ósea producido por agentes físicos, químicos o infecciosos (radiaciones ionizantes, insecticidas, benceno, medicamentos, virus, etc). La AM idiopática adquirida es consecuencia de la destrucción inmune de la célula madre hematopoyética en la médula ósea^{2, 3}. En diversas afecciones neoplásicas y no neoplásicas se han informado asociaciones positivas. Estudios previos comunican

la asociación del antígeno de clase II HLA DR2 (DRB1 15) y otros antígenos de clase I, como el A2, B5, B7, B14 en la AM.^{1,4}

En este trabajo se comunican los resultados del estudio de asociación entre los antígenos HLA y la AM en nuestra población, que puedan contribuir al diagnóstico y pronóstico de esta, así como a un mayor conocimiento de la relación HLA-enfermedad.

METODOS

Se realizó un estudio caso-control en los pacientes diagnosticados con AM en el Instituto de Hematología e Inmunología y en otros servicios de hematología del país, en el período comprendido desde mayo de 1984 hasta junio de 2012. Se estudiaron 85 pacientes con AM, 51 del sexo masculino y 34 del femenino, con edad promedio de $19,8 \pm 11,3$ años, con un rango de 8 meses a 58 años, que cumplían los criterios de AM adquirida idiopática muy severa, severa y moderada, de acuerdo con los criterios de Camita y que se proponían para trasplante de médula ósea.⁵⁻⁸

Como grupo control se utilizó una muestra de 721 cubanos, supuestamente sanos y no relacionados. De los 62 antígenos HLA estudiados, 36 fueron de clase I de los loci A y B; 7 antígenos del locus C, y 19 antígenos de la clase II de los loci DR y DQ.

Los antígenos HLA incluidos se clasificaron según la nomenclatura para los factores del sistema HLA adoptada por el Comité de Nomenclaturas de la Organización Mundial de la Salud.⁹

Se empleó la técnica de microlinfocitotoxicidad descrita por Terasaki, para la tipificación de los antígenos HLA A, B, C, DR, y DQ; la obtención de los linfocitos se realizó mediante la técnica de Boyam.^{10,11}

El análisis estadístico se realizó con el empleo del programa EPI DAT 3.1 Para determinar asociación entre antígenos estudiados y AM, se utilizó la prueba de Chi cuadrado y se determinó la razón de disparidad (OR) y un intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %). Se consideró un nivel de significación de $p \leq 0,001$.

RESULTADOS

De los 62 antígenos HLA Clase I y II estudiados se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el antígeno HLA DQ1 y la AM (OR de 19,72 IC 95 % 4,32; 90,16 $p = 0,000$), lo que sugiere la predisposición individual y poblacional al desarrollo de la AM. El antígeno HLA A19 resultó ser un factor de protección (OR = 0,35; IC 95 % 0,19; 0,64; $p = 0,0008$) ([tabla](#)). El resto de los antígeno HLA estudiados no mostraron asociación estadística.

DISCUSION

En los estudios de asociación HLA con la AM se han reportado resultados variados. Albert y col y Dausset y col encontraron una frecuencia incrementada del antígeno HLA A2; sin embargo, otros investigadores observaron un incremento de la frecuencia del HLA B14 en pacientes italianos y del HLA B7 en los caucasoides.⁽¹²⁻¹⁴⁾ En la serie analizada,, aunque se observó un aumento de la frecuencia del antígeno HLA A2, no se demostró una asociación estadísticamente significativa con la AM.

Investigaciones realizadas en Turquía reportaron un aumento del DR2 y DR3, siendo más significativo el DR2¹⁵. Estudios más recientes en grupos de pacientes estudiados en el Instituto Nacional de la Salud de EE UU señalaron la asociación de los antígenos DR15 y DR2. La causa de la asociación de los antígenos HLA en los síndromes de fallo de la médula ósea es desconocida. Se ha especulado que las moléculas HLA específicas, pueden presentar antígenos derivados del *stem cell* de la médula ósea y causar el fallo medular por un proceso autoinmune.¹⁶

En los casos analizados se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el antígeno HLA DQ1 y la AM, lo que sugiere la predisposición individual y poblacional al desarrollo de la enfermedad; sin embargo, el antígeno HLA A19 resultó ser un factor de protección. Los resultados obtenidos no han sido reportados por otros investigadores y deben considerarse como preliminares debido al pequeño tamaño de la muestra y que fue realizado por técnicas de tipificación HLA serológicas, por lo que sería de gran utilidad continuar con un mayor número de muestras por técnicas de biología molecular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huo MR, Yu Y, Liu HY, Xi B, Huang XJ, Li D. Association of HLA DRB1 polymorphism with susceptibility to myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in Chinese Han population Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2011 Jun;28(3):296-9.
2. Dufour C, Ferretti E, Bagnasco F, Burlando O, Lanciotti M, Ramenghi U, et al. Changes in cytokine profile pre- and post immunosuppression in acquired aplastic anemia. Hematology. 2009 Dec; 94(12): 1743-7.
3. Esteves A, Freitas O, Almeida T, Rosado L. Aplasias Medulares Congenitas. An Pediatr (Barc). 2010 Aug; 73(2) 84-7.
4. Young NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia . Am Soc Hematol Educ Program 2006 Jan; 1:72-7. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.72.
5. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon- Smith EC et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009 Oct; 147(1):43-70 doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
6. Tamary H, Nishri D, Yacobovich J, Zilber R, Dgnay O, Krasnov Y et al. Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. Haematologica. 2010 Aug; 95(8):1300-7.

7. Kurre P, Johnson FL, Deeq HJ. Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Nov; 45(6):770-80.
8. Hama A, Yoshimi A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A et al. Bone marrow findings of childhood aplastic anemia: analyses of 140 cases by central reviewers *Rinsho Ketsueki*. 2011 Aug; 52(8):653-8.
9. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for Factors of the System 2010. *Tissue Antigens* 2010 Apr; 75(4):291-455.
10. Terasaki PI, Bernoco D, Park MS, Ozlurk G, Iwaki Y. Microdroplet testing for HLA A-B-C and antigens. The Phillips Levine Award Lecture. *Am J Clin Pathol*. 1978 Feb; 69(2):103-20
11. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood and bone marrow. *Scand J Clin Lab Invest*. 1968; 21(97):77-89.
12. Albert ED, Thomas ED, Nisperos B, Starb R, Camitta BM, Parkman R. HLA antigens and haplotypes in 200 patients with aplastic anemia. *Transplantation* 1976 Nov; 22(5):528-30.
13. Dausset, Gluckman E, Lemerchand F, Nuez-Roldan A, Contu L, Hors J. Exces d'LA-A2 et d'homozygotes HLA-A2 parmi les malades atteints de plasie médullaire et maladie de Fanconi. *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells* 1977; 18(2):315-24.
14. Amaro JD, van Rood J, Rimm AA, Bortin MM. HLA associations in Italian and non Italian caucasoid aplastic anaemia patients. *Tissue Antigens* 1983 Mar; 21 (3):184-91.
15. Ilhan O, Beksac M, Koc H, Akan H, Keskin A, Arslan D. HLA-DR frequency in Turkish aplastic anemia patients and the impact of HLA DR2 positivity in response rate in patients receiving immunosuppressive therapy. *Blood* 1995 Sep 1; 86(5):2005-6.
16. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, Robyn J, Loberiza F, Maciejewski JP. HLA DR15(DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002 Sep; 100(5):1570-4.

Recibido: Julio 24, 2012

Aceptado: Septiembre 29, 2012

Lic. Luz M Morera Barrios.

Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP
10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644
2334 Email: ihidir@hemato.sld.cu
Website: www.sld.cu/sitios/ahi