



Trabajo original

Subtipos de HLA-B27 en familias de pacientes mestizos mexicanos con espondilitis anquilosante

Julio César Martínez Álvarez,* Ana P. Navarrete Reyes,** Araceli Arrazola García,*** América Suárez Cruz,*** Abraham Zonana-Nacach, Adolfo Camargo Coronel, Beatriz García Robles,** Rebeca Rivera López,**** Raúl Ambríz Fernández,***** F. Javier Jiménez-Balderas*****

Resumen

El objetivo de este estudio fue el identificar los subtipos HLA-B27 que se expresan en pacientes de familias con espondilitis anquilosante (EA). En este estudio se concluyó que los pacientes mestizos mexicanos con EA presentan frecuentemente el subtipo HLA-B*270502 que es heredado de línea paterna a los hijos varones.

Palabras clave: Espondilitis anquilosante, mestizo mexicano, HLA-B27.

Abstract

*The object of this study was identify the HLA-B27 subtypes were expressed in the patients of families with Ankylosing Spondylitis (AS). The study concluded, that the mexican mestizos patients with AS, frequently have subtype HLA-B*270502 that heredity by the fathers line to the male sons.*

Key words: Ankylosing spondylitis, mexican mestizos, HLA-B27.

www.medigraphic.com

* Responsable de Laboratorio de Histocompatibilidad y HLA del Banco Central de Sangre.

** Residente en Entrenamiento.

*** Laboratorio de Histocompatibilidad y HLA Banco Central de Sangre.

**** Jefa del Laboratorio del Banco Central de Sangre.

***** Director del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

***** Reumatólogo Departamento de Reumatología Centro Médico Nacional SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Introducción

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática inflamatoria de las articulaciones de la columna vertebral, que ocasionan fusión ascendente y progresiva de los cuerpos vertebrales. Carece del factor reumatoide en el suero y está asociada genéticamente al antígeno de histocompatibilidad B27 (HLA-B*27).

Esta enfermedad, pertenece al grupo de las espondiloartropatías seronegativas. Su etiología es desconocida y afecta más frecuentemente al hombre que a la mujer (3-10:1).¹ El HLA B*27 se encuentra expresado en la superficie de las células nucleadas, siendo su función la de presentar los antígenos (péptidos bacterianos, virales o tumorales) a los receptores antigénicos de los linfocitos T citotóxicos, activándolos, desencadenando la muerte de la célula anormal.²

Se considera que del 1 al 2% de la población general es HLA-B*27 positiva, siendo menos frecuente en las poblaciones negra y japonesa (< 1%), mientras que en canadienses y noruegos se presenta entre el 4 al 7%. En México se estima que en la población general el 4% es HLA B27+, y existe prevalencia de la EA en 1.7%, con alta frecuencia de inicio juvenil en pacientes HLA-B*27+.³

El HLA-B*27 comprende al menos 26 subtipos o alelos de HLA-B*27 desde el HLA-B*2701 hasta el HLA-B*2726. Cada subtipo difiere uno de otro por las sustituciones de uno o más aminoácidos en los dominios alfa 1 y alfa 2. El subtipo B*2705, está además subdividido en B*270502 al B*270507 y se diferencian por la sustitución de un nucleótido.⁴

De todos los subtipos de HLA- B*27 estudiados, el subtipo HLA-B*2705 es el más frecuentemente asociado con la EA y espondiloartropatías seronegativas en todo el mundo, exceptuando la población de África Occiden-

tal. Este subtipo está claramente asociado con la EA, sin embargo también es el más ampliamente encontrado en individuos sanos; 4 a 10% de individuos noreuropeos con HLA-B*27 positivo y hasta 55% de la población semita (árabes y judíos) HLA-B*27 positivos.⁵

Estas diferencias, es posible que se deban, a que existan rangos jerárquicos entre algunos alelos de HLA-B27 en términos de predisposición a la enfermedad y varía su porcentaje de frecuencia de una espondiloartropatía a otra; de una raza a otra; o de una región geográfica a otra.⁴

Estudios de casos y controles han establecido que los subtipos B*2705, B*2702, B*2704 y B*2707 están asociados con la EA,⁶ habiéndose reportado que el B*2708 es segregado en la EA en un estudio de familia, pero esto no se ha mostrado en otros casos.⁷ Un estudio de familias de origen chino/indonesio llevado a cabo en Indonesia, presentaron el subtipo B*2704, pero no el B*2706 el cual fue segregado.⁸ De lo anteriormente expuesto, se deduce que la prevalencia de subtipos de HLA-B, está sujeta a factores étnicos y raciales, pero por su tendencia a la agregación familiar sugiere que la predisposición a padecer la enfermedad es transmitida de padres a hijos a través de alguno de estos alelos. Sin embargo, si se considera que la carga genética del HLA-B*27 representa sólo el 16% de la predisposición a padecer la enfermedad, le corresponde al resto del MHC (Complejo Principal de Histocompatibilidad) el aportar al menos 50% de lo restante de tal predisposición.^{9,10} No se ha determinado hasta la fecha, cuál de los alelos del B*27 se asocia al desarrollo de la EA en la población mestiza-mexicana.

El objetivo del presente estudio es el determinar la frecuencia con que los alelos de HLA-B27 en pacientes con EA son heredados, la vía (paterna o materna) de herencia del subtipo,

en pacientes mestizos-mexicanos de un Hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

Material y métodos

Se efectuó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico en un grupo piloto de 15 familias quienes tuvieran uno o más hijos con EA que cumpliera con los Criterios Modificados de Nueva York,¹¹ siendo el protocolo aprobado por el Comité de Evaluación (IMSS PTR 023/2006).

Fueron elegibles para el estudio todos los pacientes con EA de cualquier género que contasen con ambos padres vivos y disponibles para toma de muestras de sangre periférica, entrevista y exploración física. Después de que firmaron la carta de consentimiento informado, tanto a los padres como a los pacientes se les tomó una muestra de sangre venosa del pliegue del codo, en un tubo con anticoagulante EDTA o ACD. Las muestras para la determinación de subtipos del HLA-B27 fueron procesadas dentro de las siguientes 24 horas.

Se obtuvieron las frecuencias alélicas del locus HLA-B27 y subtipos alélicos mediante métodos moleculares de baja y mediana resolución, inicialmente por Reacción en Cadena de Polimerasa, utilizando Sondas de Oligonucleótidos de Secuencia Específica (PCR-SSOP) y Reacción en Cadena de Polimerasa, utilizando Indicadores de Secuencia Específica (PCR-SSP Invitrogen®) para determinar los subtipos en alta resolución.¹² Se empleó la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, dependiendo del tipo de variable con el programa estadístico SPSS versión 14.0.

Resultados

Se estudiaron 15 familias, una de ellas tuvo 2 hijos con EA, en total 16 pacientes con EA, 13

hombres (81.25%) y 6 mujeres (18.75%), con edad media de 24.89 ± 7.64 años (rango 17 - 48 años). Ninguno de los progenitores tuvo datos clínicos de EA u otra espondiloartropatía.

Dieciséis de los hijos con EA (73.7%) fueron HLA-B*27 positivos, con edad media de 26.5 ± 7.5 (rango 18 - 48 años). La edad de inicio de la EA fue de 18.71 ± 6.74 años.

En 9 casos el HLA-B*27 fue heredada por vía paterna (56.25%) y en 6 por vía materna (43.75%). Quince de estos 16 pacientes HLA-B*27+ (93.75%) presentaron el subtipo B*270502 y sólo uno del género masculino de 18 años, había heredado por vía paterna el HLA-B*2702 (6.25%) (Cuadro I).

Discusión

Nuestro estudio fue realizado en familias mestizas mexicanas, las que comparten en gran proporción genes del amerindio y del blanco español. Estudios de genética familiar en población Europea indican que el HLA-B*27 contribuye con alrededor del 16% del riesgo genético total para la enfermedad, el resto del MHC (Complejo Principal de Histocompatibilidad) parece aportar al menos 50% de tal predisposición.^{9,10}

Hasta donde sabemos, estudios de herencia de subtipos en familias con EA efectuados en población chino-tailandesa demuestran que el subtipo de HLA B*27 más frecuentemente heredado es el HLA-B*2704, y en estas familias al igual que observamos en nuestro estudio no hubo padres enfermos con EA.⁸

En nuestro estudio encontramos al subtipo HLA-B*2705 como el más frecuentemente heredado, este subtipo es virtualmente el único observado en la población nativa de Siberia y Norteamérica y conforma el 90% de los individuos HLA-B*27 positivos del norte de Europa, lo que sugiere que el HLA-B*2705, puede ser el alelo ancestral del cual todos los otros HLA B27 han evolucionado.⁴

Los subtipos de HLA B27 más frecuentemente encontrados en población mestiza mexicana son el B*2705 y el B*2702; los que se consideran heredados de la población caucásica española, ya que no han sido reportados en poblaciones amerindias autóctonas.¹³

Una tipificación de subtipos de HLA-B*27 mostró que la población mestiza mexicana comparte alelos españoles caucásicos B*2705 y B*2702, los cuales están ausentes en la zona central¹³ y del sur de América.¹⁴

Se ha encontrado también, vinculación de arreglos del B27/Cw en mestizos, los cuales son similares a los reportados en españoles con tres diferentes haplotipos positivamente asociados con EA en ambas poblaciones: B*2705/Cw*0102, B*2705/Cw*02022 y B*2702/Cw*02022, sugiriendo que el B*27 en mexicanos puede ser debido a una mezcla caucasoide reciente con genes españoles.¹⁵

La frecuencia y proporción (92.9% B*2705 y 7.1% B*2702) con que encontramos estos subtipos del HLA B*27 en los enfermos con EA de

nuestras familias es similar a la reportada en estudios de población abierta mestiza mexicana 93.8% B*2705 y 4.7% B*2702 respectivamente.¹⁵

La vía de herencia del B*27 fue predominante por vía paterna y fue transmitida con más frecuencia (58.4%) al hijo varón, en forma parecida a como ha sido informado que ocurre en europeos, donde el porcentaje de hijos enfermos con EA depende del sexo del padre afectado.¹⁶ En nuestros casos no tuvimos padres afectados con EA pero sí la vía de herencia paterna del HLA*B27.

Por otra parte, el encontrar el B*2705 padres sanos portadores del HLA-B*27 y los hijos enfermos (*Cuadro I*), sugiere en algunos individuos el tener el gen no equivale a tener la enfermedad, como ha sido informado.⁸ Este hallazgo se puede explicar porque aunque aparentemente padres e hijos tienen el mismo subtipo de B27, en el HLA*B2705 molecularmente hablando se ha descrito la existencia de alteraciones bioquímicas que ocurren en la porción externa de la bolsa B, o bien una

Cuadro I. Datos demográficos de las familias e hijos con EA HLA B*27 positivo, vía de herencia y subtipo de HLA-B27 heredado.

Núm	Género paciente	Edad paciente	Edad inicio de la EA	Subtipo paterno	Subtipo materno	Subtipo paciente
1	M	25	20	B*270502	NEG	B*270502
2	M	18	15	B*2702	NEG	B*2702
3	M	22	18	B*270502	NEG	B*270502
4	M	24	22	B*270502	NEG	B*270502
5	F	27	27	B*270502	NEG	B*270502
6	M	32	16	NEG	B*270502	B*270502
7*	M	48	15	NEG	B*270502	B*270502
8*	M	47	17	NEG	B*270502	B*270502
9	M	22	20	NEG	B*270502	B*270502
10*	M	27	12	B*270502	NEG	B*270502
11*	M	22	14	B*270502	NEG	B*270502
12	M	20	12	B*350101	B*270502	B*270502
13*	M	22	18	B*270502	NEG	B*270502
14*	M	27	17	B*270502	NEG	B*270502
15	F	34	ND	B*5104	B*270502	B*270502
16	F	23	ND	ND	B*270502	B*270502

*Hermanos

disrupción de la red de puentes de hidrógeno que estabilizan la unión de Arg en la bolsa B, alteración que no deteriora la unión de péptidos portadores del R2 como lo hace una sustitución no conservadora en la posición 45; estas alteraciones moleculares del péptido, así como otras etiquetas metabólicas de secuencias de aminoácidos revelan similitudes, pero también diferencias sustanciales entre el conjunto de péptidos de varios subtipos de HLA- B*27.⁴

La baja frecuencia del B*2702 en nuestra población posiblemente esté asociada con las características étnicas propias del mestizaje con blanco español, ya que el subtipo HLA-B*2702 es más frecuente reportado en poblaciones de origen árabe, judío y noreuropeo.^{5,17}

Conclusiones

En los pacientes con EA HLA B*27+ de un hospital de tercer nivel en la ciudad de México, el subtipo más frecuentemente encontrado es el B*2705, se presenta en pacientes del sexo masculino, el cual es heredado preferentemente por vía paterna.

Referencias

1. Khan MA et al. Ankylosing spondylitis: Clinical features. *Rheumatology*, 1st edition, London: Mosby-Volfe, 1994, 325.
2. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008; 24(1): E3.
3. Feltkamp TEW, Khan MA, De Castro JAL. The pathogenic role of HLA-B*27. *Immunol Today* 1996; 7: 1-5.
4. Ramos M, López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens*. 2002; 60(3): 191-205. Review.
5. González-Roces S, Brautbar C, Peña M, Domínguez O, Coto E, Álvarez V, Segal R, López-Larrea C. Molecular analysis of HLA-B27 haplotypes in caucasoids. Frequencies of B27-Cw in Jewish and Spanish populations. *Hum Immunol*. 1994; 41(2): 127-34.
6. González-Roces S, Álvarez MV, González S, Dieye A, Makni H, Woodfield DG, Housan L, Kononkov V, Abbadi MC, Grun-

- net N, Coto E, López-Larrea C. HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*. 1997; 49(2): 116-23.
7. Armas JB, Gonzalez S, Martinez-Borra J, Laranjeira F, Ribeiro E, Correia J, Ferreira ML, Toste M, López-Vazquez A, López-Larrea C. Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitopes of HLA-B27 alleles. *Tissue Antigens* 1999; 53(3): 237-43.
8. Sudarsono D, Hadi S, Mardjuali A, Nasution AR, Dekker-Saeyns AJ, Breur-Vriesendorp BS, Lardy NM, Feltkamp TE. Evidence that HLA-B*2706 is not protective against spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1999; 26(7): 1534-6.
9. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002; 16(4): 675-90.
10. Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol*. 2005; 14(3-4): 175-82.
11. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4): 361-8.
12. Olerup OI, Zetterquist, H. HLA DR typing by PCR amplification with sequence specific primer (PCR-SSP) in 2 hours: An alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantations. *Tissue Antigens* V. 1992; 39: 225-235.
13. Acuña-Alonza V, Silva-Ramírez B, Castillo-Vázquez M, Granados-Arriola J. Variación del HLA-B en poblaciones mexicanas. *Bioquímica* 2006; 31(2): 49-5)
14. Rivera-Pirela S, Hernández R, Manzur H, Montiel M, Márquez G, Villalobos C, Cipriano A Ma, Alcalá de Monzón M. Caracterización molecular de los antígenos HLA-CLASE I de la población Barí del estado Zulia. *CIENCIA* 2004; 12(4): 258-268.
15. López-Larrea C, González-Roces S, Peña M, Domínguez O, Coto E, Álvarez V, Moreno M, Hernández O, Burgos-Vargas R, Gorodezky C. Characterization of B27 haplotypes by oligotyping and genomic sequencing in the mexican mestizo population with ankylosing spondylitis: juvenile and adult onset. *Hum Immunol* 1995; 43(3): 174-80.
16. Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet* 1999; 354(9191): 1687-90.
17. Gorodezky C. Genetic difference between Europeans and Indians: tissue and blood types. *Allergy Proc* 1992; 13(5): 243-50.

Correspondencia:

EBC. Julio César Martínez Álvarez

Laboratorio de Histocompatibilidad y HLA.

Banco Central de Sangre, CMN SXXI, IMSS.

Av. Cuauhtémoc Núm. 330 Col. Doctores, México D.F.

Tel. 5 627 69 00 Ext. 21727

E-mail: juliocesar_ma@yahoo.com.mx