

11237

Zej
193

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



I. M. S. S. C. M. N.
 HOSPITAL DE PEDIATRIA
 ESTUDIO DE
 MAYO 1985
 EN NIÑOS
 DEPTO. DE ENSEÑANZA
 E INVESTIGACION

LOS ANTIGENOS DEL COMPLEJO HLA
 CON PURPURA VASCULAR AGUDA.

Professor Tetzlar

T E S I S

Para obtener el Titulo de
 P E D I A T R A

Realizado por:

DRA. MATILDE ZAMILPA AGUERO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N.

Tetzlar
Zamilpa
Agüero

Coordinador: Dr. SIMON A. OJEDA DURAN

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	Pág. 1
OBJETIVO	4
MATERIAL Y METODOS	4
RESULTADOS	5
DISCUSION	9
RESUMEN Y CONCLUSIONES	10
BIBLIOGRAFIA	12

INTRODUCCION.-

La púrpura vascular es una enfermedad cuya característica patógena subyacente es la vasculitis, la cual afecta principalmente a los pequeños vasos sanguíneos. Predomina en escolares masculinos. Es frecuente encontrar el antecedente de infección de vías respiratorias superiores.

Las lesiones cutáneas maculo-papulares se encuentran situadas de manera clásica sobre las extremidades inferiores y glúteos, pero se pueden observar también en brazos y tronco. Se hallan presentes síntomas articulares en la mayoría de los enfermos siendo las rodillas y los tobillos las articulaciones más afectadas. El dolor abdominal es secundario a la vasculitis del sistema digestivo. La hematuria es el síntoma premonitorio de lesión renal, la cual habitualmente es reversible aunque en ocasiones puede progresar a la insuficiencia renal. La nefritis de la púrpura se presenta en forma variable del 50-90% de los casos dependiendo como se evalúe; y habitualmente se puede observar durante las 4 primeras semanas de la enfermedad.

Las observaciones de Lilly en 1966 (1) en cuanto a la importancia y la relación del complejo de mayor histocompatibilidad (MHC) del ratón y la susceptibilidad a la leucemogénesis viral iniciaron una serie de investigaciones tanto en el mismo modelo animal como en el hombre, tomando en consideración -

que en este último el MHC está representado por el HLA, localizado en el brazo corto del cromosoma 6.

La primera demostración de que los antígenos del HLA - podrían estar asociados a ciertas enfermedades en humanos - fué hecha por Amiel (2) en 1967, quién encontró con mayor frecuencia al HLA-Bw35 en pacientes con enfermedad de Hodgkin en comparación con la población general, lo cual fué -- confirmado mas tarde por Fobes y Morris (3) quienes además reportaron una elevada frecuencia del Bw35. Con la misma finalidad han sido estudiados los antígenos de histocompatibilidad en gran número de enfermedades, por ejemplo en la leucemia linfática aguda se encontró un aumento en la frecuencia de A2 y B12. Entre otras asociaciones bien documentadas tenemos: uveítis anterior aguda y B27, Síndrome de Reiter y B27 (4), Psoriasis y B27 (5), Espondilitis Anquilozante y B27 (6); Enfermedad de Graves (7), Enfermedad Cellaca (8), Dermatitis herpetiforme (9), Miastenia Gravis (10), y hepatitis crónica activa con B8 (11), Lupus eritematoso sistémico y Bw15 (12) y esclerosis múltiple con A3, B7, Dw2. Se conoce la relación y aumento de frecuencia de algunos locus de histocompatibilidad en ciertas nefropatías, tal es el caso de Bw35 y B12 en la Enfermedad de Berger (13) en Bw16 en el Síndrome nefrótico de cambios mínimos, Bw35, B5 y Dw4 en las nefropatías por IgA (14-15), DRw35 en la nefritis de la pura vascular y A19, B12 en los pacientes con glomerulonefri

tis aguda postinfecciosa, (17-18) sin embargo en estas dos últimas entidades hay controversias en las publicaciones analizadas además de haberse estudiado grupos pequeños con características heterogeneas.

La púrpura vascular aguda es una enfermedad mediada por complejos inmunes, en cuya etiopatogenia están involucrados factores tanto ambientales como genéticos, ya que si bien las infecciones respiratorias frecuentemente son el antecedente de la púrpura vascular aguda, también es un hecho de observación que existen individuos infectados quienes no necesariamente desarrollan la enfermedad, además de reportarse una incidencia mundial muy variable, con alta frecuencia en determinados grupos raciales, lo cual sugiere la importancia de los factores genéticos. Partiendo del principio anterior y conociendo que los antígenos de histocompatibilidad son la expresión de alelos localizados en el cromosoma 6 del humano, los cuales pueden ser identificados mediante una prueba serológica de linfocitotoxicidad, ello hace factible la tipificación de antígenos en la entidad propuesta lo cual podría explicar la "idiosincracia" de la respuesta inmune a los factores ambientales y el desarrollo de la nefropatía en determinados individuos. Por otra parte, para tener conclusiones razonables es necesario identificar éstos antígenos en nuestro grupo étnico.

OBJETIVOS.-

Investigar la asociación entre los antígenos de histocompatibilidad del sistema HLA con la Púrpura Vascular Aguda. (PVA)

MATERIAL Y METODOS.-

El grupo problema del estudio fué constituido por 22 - pacientes con el diagnóstico de Púrpura vascular aguda, todos controlados en el servicio de Nefrología del Hospital - de Pediatría del Centro Médico Nacional de Instituto Mexicano del Seguro Social, las edades variaron entre 2 y 14 años 11 femeninos y 11 masculinos. Para comparación de los resultados se utilizó como control un grupo conocido (19) que representa la frecuencia y distribución antigénica del HLA en una población mestiza Mexicana. Se revisó el expediente clínico de cada pacientes retrospectivamente a fin de ver si - había correlación entre el curso de la enfermedad y frecuencia antigénica.

Para la tipificación del HLA en cada paciente se tomaron 5 ml de sangre total, se hizo la separación de linfocitos por el método de interfase con Ficol-hypaque y mediante la prueba de microlinfocitotoxicidad con la técnica del INH (20) se cruzaron contra sueros monoespecíficos para los locus A, B y C, procedimiento que se llevó a cabo en la Sección de Histocompatibilidad del Laboratorio de Inmunología de la -

Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional.

La diferencia en la frecuencia de los antígenos entre el grupo problema y control se analizó con la prueba de -- significancia de χ^2 .

RESULTADOS.-

En la tabla 1 se muestra la frecuencia antigénica HLA en niños estudiados con púrpura vascular y en la tabla 2 -- los resultados de población en general comparada con el -- grupo estudiado. En la tabla 3 se compara la frecuencia antigénica de los pacientes con Púrpura vascular y el grupo control.

La frecuencia antigénica de A29, A26, Bw35 y B6 fué -- significativamente mayor en los pacientes con PVA al compararse al grupo de población general ($p < 0.01$).

Se encontró alta frecuencia de otros antígenos con -- respecto al grupo control como: Aw30, B5, B7, B8, B12, B40 y -- Cw4 pero no fueron estadísticamente significativos ($p > 0.01$).

El antígeno B18 se observó con elevada frecuencia en los casos de PVA pero al ser comparado con la frecuencia -- de nuestra población la diferencia no fué estadísticamente significativa ($p > 0.01$).

No hubo correlación entre el curso clínico de la púrpura vascular aguda, participación renal y frecuencia antigénica.

TABLA I
 HLA EN LA PURPURA VASCULAR

ANTIGENO	No. DE CASOS	FRECUENCIA ANTIGENICA
Locus A		
A1	2	0.090
A2	12	0.545
A3	1	0.045
A9	6	0.272
A10	3	0.136
A26	1	0.045
A28	3	0.136
A29	6	0.272
Aw30	2	0.090
Locus B		
B5	3	0.136
B8	3	0.136
B7	2	0.090
B12	2	0.090
B13	1	0.045
B15	3	0.136
B17	2	0.090
B18	6	0.272
B40	3	0.136
Bw2	1	0.045
Bw4	7	0.318
Bw5	1	0.045
Bw6	17	0.772
Bw14	1	0.045
Bw16	1	0.045
Bw35	10	0.454
Locus C		
Cw2	2	0.090
Cw3	4	0.180
Cw4	8	0.360

TABLA 2
 FRECUENCIA DEL HLA EN PURPURA VASCULAR AGUDA
 Y LA POBLACION GENERAL.

ANTIGENO HLA (PACIENTES CON PVA (n=22)	POBLACION GENERAL (n=665)
Locus A		
A1	2	90
A2	12	385
A3	1	86
A9	6	179
A10	3	99
A26	1 +	4
A28	3	75
A29	6 +	5
Aw30	2	46
Locus B		
B5	3	136
B7	2	117
B8	3	54
B12	2	139
B13	1	33
B15	3	79
B17	2	31
B18	6	136
B40	3	56
Bw2	1	00
Bw16	1	26
Bw35	10 +	146
Locus C		
Cw2	2	00
Cw3	4	123
Cw4	8	162

+ $p < 0.01$

TABLA 3
 FRECUENCIA ANTIGENICA EN PURPURA VASCULAR AGUDA
 y LA POBLACION GENERAL.

ANTIGENO HLA	PACIENTES CON PVA (n= 22)	POBLACION GENERAL (n=665)
Locus A		
A1	0.090	0.136
A2	0.545	0.579
A3	0.045	0.130
A9	0.272	0.270
A10	0.136	0.150
A26	0.045 +	0.007
A28	0.136	0.113
A29	0.272 +	0.008
Aw30	0.090	0.070
Locus B		
B5	0.136	0.206
B7	0.090	0.176
B8	0.136	0.082
B40	0.136	0.085
B12	0.090	0.210
B13	0.045	0.050
B15	0.136	0.120
B17	0.090	0.048
B18	0.272	0.136
Bw2	0.045	0.000
Bw16	0.045	0.040
Bw35	0.772 +	0.221
Locus C		
Cw2	0.090	0.000
Cw3	0.180	0.185
Cw4	0.360	0.245

p < 0.01

ESTA RESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION. -

Se ha reportado alta incidencia de los antígenos: Bw35 R27 y B18 en la Nefritis de la Púrpura por Nyulassy (23) - lo cual difiere de lo encontrado por nosotros con respecto a B27 y B18, tal vez ello se deba a que son grupos étnicos diferentes y en los casos de este autor solo son estudiados niños con Nefritis establecida y en los nuestros fué-- analizado un grupo con púrpura vascular aguda en general.

Hubo alta frecuencia de otros antígenos con respecto a la población general, tal es el caso de Aw30, R5, R7, R8, - R12, B40 y Cw4 pero no fueron estadísticamente significativos.

No hubo una clara relación entre el curso clínico de la enfermedad y la frecuencia de algún tipo de antígeno.

Enfatizamos que la elevada frecuencia de Bw35 en púrpura vascular y nefropatía mesangial por IgA observada en otros estudios (15) es compartida con nuestros hallazgos. No obstante que el Bw35 per se es un antígeno de alta frecuencia en la población Mexicana.

Por otra parte Bw6 es un antígeno no específico que puede englobar en el locus B a varios sueros entre ellos- B29, 30, 31 por lo cual no se pueden obtener conclusiones - con respecto a su frecuencia en nuestros casos.

Por lo que respecta a A26 fué estadísticamente signifi --

cativo pero la significancia biológica del fenómeno es muy pobre por ser un solo caso.

El A29 no se ha reportado por otros como antígeno frecuente en púrpura vascular aguda o Nefropatía mesangial por IgA (21), siendo significativa la frecuencia antigénica en nuestros casos, lo cual se explicaría o bien por tener multiespecificidad con otros antígenos o ser de baja frecuencia en otras razas.

El establecimiento de la frecuencia antigénica -- del HLA en PVA tiene por objeto contar con un punto de referencia para estudios posteriores en donde se efectúe una pesquisa familiar para poder elaborar haplotipos de riesgo que sería la suma de dos antígenos de alta frecuencia.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.-

En 22 pacientes de Púrpura Vascular Aguda en edad pediátrica se tipificaron los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad, comparándose los resultados con un grupo control conocido de la población general. Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos concluyéndose lo siguiente:

- 1.- Los antígenos Bw35, A29 y A26 se observaron más frecuentemente en población con Púrpura Vascular Aguda que en la población general.

2.-No parece haber asociación entre el curso clínico y un antígeno en especial.

BIBLIOGRAFTA.-

- 1.- Lilly, F.: The inheritance of susceptibility to the -
gros leukaemia virus in mice. *Genetics*. 1966,53:529.
- 2.- Amiel, J.L. Study of the leucocyte phenotypes in --
Hodgkin's Disease In Curtoni E.S., Mattiaz P.L. and
Tosi R.M. Editors: *Histocompatibility testing*. Munk
saagaard International Publishers Ltd. Copenhagen -
1967:79.
- 3.- Forbes J.F. and Morris P.J. Leucocyte antigens in -
Hodgkin's Disease. *Lancet* 1970,2:849-851.
- 4.- McDevitt H.D., and Bodmer W.F. Histocompatibility -
antigens, immune responsiveness and susceptibility
to disease. *Am.J.Med* 1972,52:1-8.
- 5.- White S.H., Newcomer V.D., Mickey M.R. and Terasaki
P.I.: Disturbances of HLA antigen frequency in Pso-
riasis. *New Engl. J. Med.* 1972,287:740-743.
- 6.- Schlosstein L., Terasaki P.I., Bluestone R. and ---
Pearson C.M. High association of an HLA antigen w27
with ankylosing spondylitis. *New.Engl. J.Med.* 1973,
288:704-706.
- 7.- Grumet F.C., Konishi J., Payne R.O. and Kriss J.P.
Association fo Grave's Disease with HLA-B8. *Clin. -
Res.* 1973 21:493-496.
- 8.- Falchik Z.M., Rogentine G.N. and Strober, W. Predomi-
nance of histocompatibility antigen HLA-A8 in patien-
ts with gluten sensitive enteropathy. *J.Clin.Invest.*
1972 51:1602-1605.
- 9.- Kats S.I., Falchik Z.M., Dahl M.V., Rogentine G.N.-
and Strober W.J. HLA-A8: Genetic link between derma-
titis herpetiformis and gluten sensitive enteropathy
J.Clin. Invest. 1972,51:2777-2980.
- 10.- Fritze K., Hermann C., Smith G.I. and Walford R.L.
HLA-Antigens in myasthenia gravis: Relation to sex,
age and thymic pathology. *Lancet* 1974 1:240-242.
- 11.- Mackay I.R. and Morris P.J. Associations of Auto--
immune Active Chronic Hepatitis with HLA 1,8. *Lan-
cet* 1972, 2:793-795.
- 12.- Waters H., Konrad P., and Wlaford R.L.: The distri-
bution of HLA histocompatibility factors and genes-
in patients with systemic lupus erythematosus. ---
Tissue Antigens 1971, 1:68-72.

- 13.- Bignon J.D., Houssin A., Souillou J.P., Denis J., Guimbretiere J. and Guenel J. HL-A antigens and Berger's Disease. *Tissue Antigens* 1980, 16:108-111.
- 14.- Berthoux F.C., Gagne A., Sebatier J.C., Ducret F., Le Petit J. C., Marcellin M., Mercier B., Brizard C.P. HL-A Bw35 and mesangial IgA Glomerulonephritis. *AI Editor New Engl. J. Med.* 1978, 298:1034-1035.
- 15.- Sebatier J.C., Genin C., Assenat H., Colon S., Ducret F. and Berthoux C. Mesangial IgA Glomerulonephritis in HLA-A identical brothers. *Clinical Nephrology* 1979, 11:35-38.
- 16.- Alfiler C.A., Roy L.P., Doran T., Sheldon A. and Bashir H. HLA-DRw7 and steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Clinical Nephrology.* 1980, 14:71-74.
- 17.- Sasazuki T., Iwamoto I., Tsuchida H. HLA and acute poststreptococcal glomerulonephritis. *New Engl. J. Med.* 1979, 301: 1184-1185.
- 18.- Noel L.H., Descamps B., Jungers P., Bach F., Busson M., Suet C., Hors J. and Dauss J. HL-A antigen in three types of glomerulonephritis. *Clinical Immunology and Immunopathology.* 1978, 10:19:23.
- 19.- Arellano J., Vallejo, M., Gómez Estrada H., Kretschmer R.R.: HLA profile of the mexican meztizo population. *Tissue Antigens.* 1981, 18:242-246.
- 20.- Mihal, K.K., Mickey, M.K., Sinzul, D.P., Terasaky P.I.: Serotyping for Homotransplantation XVIII. Refinement of Microdroplet lymphocytotoxicity test. *Transplantation.* 1968, 6: 913-915.
- 21.- Festenstein, H., Demant, P.: MHS y enfermedad: Consideraciones estadísticas. En Festenstein, H., Ed: -- *Inmunogenética fundamental biología y aplicaciones -- clínicas de HLA y H-2.* Editorial el Manual Moderno -- S.A. México D.F., 1981, 232.
- 22.- Marilyn L., Bach P.D.: Relative prevalence of HLA - Antigens in Diseases. *New Engl. J. Med.* 1976, 295:14 787-788.
- 23.- Nyulassy S., Buck M. Sasinka M., Pavlovic M., Slu - gen I., Hirschova V. Kaiserova M. Menkyna R. and Stefanovic J. The HLA System in Glomerulonephritis. *Clin. Imm. and Immunopatology.* 1977, 7:319-323.