

11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

8
30

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
(CENTRO MEDICO NACIONAL)
IMSS

**DERMOGRAFISMO SINTOMATICO HEREDITARIO Y
ANTIGENOS HLA.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA
P R E S E N T A :
RODOLFO MARTIN SALAZAR VILLA



1992



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.

INDICE

CONTENIDO.	PAGINA.
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	6
TIPO DE ESTUDIO	6
CRITERIOS DE INCLUSION	7
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	11
DISCUSION	14
CONCLUSIONES	18
REFERENCIAS	19
ANEXOS.	26

INTRODUCCION.

El DERMOGRAFISMO también conocido como DERMATOGRAFISMO, o piel rayada, es una forma de urticaria física (1), a la cual se define en la literatura, como una respuesta de inflamación anormal a un trauma local moderado (2).

Las urticarias físicas son un subgrupo de urticarias crónicas, en las cuales la inflamación puede ser inducida por estímulos físicos. El frío, el calor, la presión, la vibración, la luz, el agua, el ejercicio y el aumento de la temperatura corporal, han demostrado ser estímulos provocadores (3).

El dermatografismo se puede presentar en el 1.5 al 5 % de la población sana si se ejerce una fuerza excitadora suficiente, por eso algunos autores, describen al dermatografismo como una respuesta fisiológica exagerada (3).

Warin y Champion, han postulado la existencia de al menos dos tipos de dermatografismo: el dermatografismo simple (por las características de la piel) y el dermatografismo sintomático, en el cual puede estar implicado un mecanismo de respuesta inmunológica (4-5). El dermatografismo sintomático puede ser diferenciado del tipo simple por la presencia de prurito y por el umbral del estímulo que se requiere para inducir la inflamación (6).

Por las diferentes descripciones el dermatografismo se ha clasificado en (1):

- Dermatografismo simple.
- Dermatografismo sintomático.
- Dermatografismo follicular.
- Dermatografismo tardío.
- Dermatografismo colinérgico.
- Dermatografismo precipitado por el frío.
- Dermatografismo inducido por el ejercicio.
- Dermatografismo rojo.
- Dermatografismo amarillo.
- Dermatografismo blanco.
- Dermatografismo negro.

En todas las formas de dermatografismo se han investigado mecanismos inmunológicos. En algunas formas de urticarias físicas se ha reportado la transferencia pasiva de inmunidad por IgE (3).

En base a los trabajos de Ebken y cols. utilizando un tonómetro de piel diseñado para medir el estímulo que induce al dermatografismo, se llegó a una definición cuantitativa, siendo ésta la ocurrencia de una inflamación de 3 mm o más de diámetro con el uso de una fuerza equivalente a 400 g x cm² o menos.

Usando estos criterios, se estableció la prevalencia del dermatografismo en el 1.5 % de la población en general, del 2.7 % en individuos con rinitis alérgica y del 7.4 % de pacientes con urticaria crónica (7).

DERMOGRAFISMO SINTOMÁTICO.

El dermatografismo sintomático tiene una incidencia del 2 al 5 % en la población general, pero sólo un pequeño número lo manifiestan clínicamente (1). Para fines de diagnóstico diremos que el dermatografismo sintomático es aquel que se manifiesta siempre ante estímulos físicos, que se acompaña de prurito y causa molestias. La causa precipitante es una presión fuerte sobre la piel, el tiempo en aparecer es de 2 a 5 minutos y su duración puede ser de media hora hasta tres horas. Los síntomas locales incluyen la hinchazón lineal y prurito (1-3). En este tipo de dermatografismo se ha demostrado la transferencia pasiva por IgE (8-9). Sin embargo también se ha descrito la mediación por IgA e IgM (10).

Se han descrito casos de dermatografismo severo con niveles de histamina plasmática elevada (11). Y se han realizado trabajos para demostrar la eficacia de los antagonistas de los receptores H1 y H2 en los pacientes con dermatografismo sintomático (12-13).

Se ha planteado la controversia de que el trauma desencadena inflamación y prurito en pacientes con dermatografismo. Por lo que se ha propuesto la hipótesis de que el trauma induce la liberación de antígenos que interactúan con los anticuerpos IgE fijados a la membrana del mastocito (14) y con la participación del calcio que causa la liberación de gránulos mediadores vasoactivos tales como la histamina, leucotrienos, heparina y bradicinina, así como la sustancia P (15-18).

En otros estudios orientados a determinar si existe participación del complemento, no ha sido posible excluir completamente la participación del complemento en la reacción de la inflamación del dermatografismo (19).

Breathnach y cols. investigaron la historia natural del dermatografismo sintomático en un grupo de pacientes de 25 a 75 años, con edad promedio de 52 años y mayor frecuencia de 20 a 30 años de edad. La duración promedio de la sintomatología fué de 5 años (rango de 3 a 47 meses) y no se demostró asociación con atopia, enfermedad sistémica, alergia a medicamentos o alimentos (2), en controversia con otros autores que han descrito dermatografismo sintomático asociado a alergia a la penicilina (9). En el grupo de pacientes estudiados por Breathnach, sólo 3 reportaron una historia familiar de urticaria crónica o aguda y ningún paciente tuvo una historia familiar de dermatografismo

sintomático (2).

Pese a que es una entidad frecuente, no hay estudios encaminados a mostrar tendencia hereditaria del padecimiento. Y hasta el momento no hay en la literatura reportes de casos clínicos de dermatografismo familiar.

Se han realizado estudios con el propósito de encontrar una asociación entre los diferentes tipos clínicos de atopia y marcadores genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad del humano (MHC-HLA), estableciendo resultados de controversia (20-27). El sistema MHC-HLA, es de gran utilidad para la selección de donadores para transplantes de órganos y la determinación de riesgo relativo en diversos padecimientos (28) . En éste trabajo se propuso realizar una evaluación genética de asociación entre el dermatografismo sintomático familiar y los antígenos HLA por medio del análisis de la segregación de sus haplotipos.

OBJETIVOS

- 1.- Presentar los casos clínicos de 20 miembros de una familia con dermatografismo sintomático.
- 2.- La descripción del árbol genealógico incluyendo a la totalidad de los miembros de la familia.
- 3.- Evaluar el dermatografismo sintomático familiar y los antígenos HLA por medio del método de microlinfocitotoxicidad para valorar el probable papel del HLA en éste padecimiento.

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio descriptivo, observacional y transversal.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Todos los miembros consanguíneos de la familia a estudiar, tengan o no dermatografismo sintomático.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Aquellas personas que vivan dentro de la familia pero que no tengan lazos consanguíneos.

MATERIAL Y METODOS.

PROCEDIMIENTO

Se conoce el caso único de 25 personas de una misma familia que presentan dermatografismo sintomático, las cuales fueron captadas en el Servicio de Consulta Externa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades del CMN. Algunas de éstas personas actualmente se encuentran radicando en el Estado de Coahuila, México y otras en el mismo Distrito Federal. Este hallazgo sirvió para hacer un análisis genético y valorar el probable papel del HLA y la implicación inmunológica del padecimiento.

Se realizó el árbol genealógico a la familia incluyendo a todos sus miembros consanguíneos para evaluar la forma de transmisión genética. Se detectó y confirmó de manera clínica y por medio de exámenes de laboratorio a los miembros que presentan dermatografismo sintomático. Se les realizó a todos ellos una historia clínica general y una enfocada a padecimientos alérgicos. Una vez obtenida se procedió a reclutar muestras séricas para la realización de la técnica de HLA. La realización de dichas actividades estuvo a cargo de los propios investigadores. La realización de la técnica de microinfectotoxicidad estuvo a cargo del Departamento Clínico del Laboratorio de Inmunología del Hospital de Especialidades del Centro Médico de Occidente en Guadalajara Jalisco, México.

Los datos de la historia clínica general y alergológica para el caso fueron: nombre del paciente, edad, sexo, ocupación, estado civil, antecedentes hereditarios y familiares de interés, haciendo énfasis en atopias, tales como dermatografismo, eccema, urticaria, rinitis y/o asma bronquial alérgica, hipersensibilidad a alimentos o medicamentos. Antecedentes personales no patológicos tales como actividades diarias, trabajo, estudios, deportes, hábitos higiénico-dietéticos, habitación, etc, tratando de evidenciar algún factor relacionado con su padecimiento. Así mismo los antecedentes personales patológicos tales como infecciones recurrentes, parasitosis, enfermedades autoinmunes, estado de salud en general, cirugías, traumatismos, transfusiones

sanguíneas, enfermedades sistémicas, etc. que nos orienten a la explicación probable de la causa de su padecimiento.

Fué importante la realización del análisis del padecimiento mediante la elaboración de un detallado interrogatorio acerca del inicio, tiempo de evolución, remisiones, exacerbaciones, sintomatología manifestada, factores precipitantes, para clasificar a que tipo de dermatofismo correspondía. Se hizo un interrogatorio dirigido a evaluar los diferentes aparatos y sistemas; así como la valoración de exámenes de laboratorio previos y actuales. Se anotaron cuidadosamente datos acerca de terapéuticas empleadas y su efectividad.

Se realizó una exploración física completa general, buscando los signos del dermatofismo sintomático mediante tonometrías en la piel. Todo lo mencionado anteriormente se realizó en un formato especial de recolección de datos, como se muestra en el anexo 1.

Se procedió a la toma de muestras sanguíneas de 15 ml de sangre periférica para la realización de la tipificación de HLA, siguiendo la técnica de conservación por frío para su transportación al laboratorio. En el anexo 2, se muestra la descripción de la técnica de microlinfocitotoxicidad realizada.

Una vez realizada la tipificación de antígenos HLA a los pacientes portadores de dermatofismo sintomático se procedió a analizar los resultados. El método seleccionado para el análisis de datos fué mediante un análisis de frecuencias y su representación mediante tablas de frecuencias estadísticas.

Se presentan los casos clínicos junto la elaboración del árbol genealógico y los resultados del HLA.

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 19 miembros de una misma familia consanguínea de un total de 25 integrantes. Los cuales en su totalidad presentan dermatofismo sintomático diagnosticado mediante la clínica y exámenes confirmatorios. La razón del número de personas estudiadas se debió a la imposibilidad de juntarlas por radicar en diferentes ciudades del Estado de Coahuila, México.

De los 19 individuos estudiados 11 son hombres (58 %) y 8 mujeres (42 %). La edad promedio fué de 21 años de edad (rango de 2 a 80 años). Ninguno presentó datos personales no patológicos de interés para el caso y solamente dos personas presentaron antecedentes personales patológicos: cataratas en ambos ojos y colelitiasis aguda que ameritó colecistectomía en una persona hace 2 años.

En 10 sujetos (52.6 %) se detectó antecedentes de atopía (anexo 3) distribuidos de la siguiente manera:

- Rinitis alérgica 7 pacientes = 36.8 %.
- Asma bronquial 5 pacientes = 26.3 %.
- Dermatitis atópica 1 paciente = 5.2 %.

En relación a los antecedentes de atopia personales los diagnósticos se realizaron mediante elevaciones de IgE séricas y la aplicación de pruebas cutáneas con alérgenos habiendo resultado positivas. En todos los casos se les aplicó inmunoterapia específica con los alérgenos identificados con buenos resultados, encontrándolos al momento de la entrevista asintomáticos.

Otros tipos de atopia reportados son: en un caso choque anafiláctico durante la aplicación de pruebas intracutáneas con alérgenos, hipersensibilidad y prurigo por insectos, fotosensibilidad, eccema y alergia alimentaria en varios miembros de la familia.

La forma de transmisión genética es de manera autosómica dominante expresada en la totalidad de los miembros consanguíneos de la familia (anexo 5). Los miembros afectados son 25 sin predilección de sexo.

En todos los casos manifestaron que la evolución del padecimiento ha sido durante toda su vida con escasos períodos de remisiones pero nunca desapareciendo la sintomatología. En todos los casos se comprobó dermatografismo sintomático, siendo el estímulo principal de provocación una fuerza de presión menor o

equivalente a 400 mg x cm² mediante tonometrías sobre la piel verificada al momento de la realización de la historia clínica.

La asociación con los haplotipos HLA A, B y C fué de la siguiente manera (anexo 6, 7 y 8):

HAPLOTIPO A:

A1 en 9 pacientes (47.3 %), A2 en 15 (78.9 %), A3 en 2 (10.5 %), A9 en 3 (15.7 %), A10 en 1 (5.2 %), Aw3 en 1 (5.2 %) y A28 en 1 paciente (5.2 %).

HAPLOTIPO B:

B5 en 8 pacientes (42.1 %), B7 en 3 (15.7 %), B12 en 2 (10.5 %), B14 en 5 (26.3 %), B16 en 13 (68.4 %), B18 en 1 (5.2 %), B35 en 2 (10.5 %) y B40 en 1 paciente (5.2 %).

HAPLOTIPO C:

Cw4 en 5 pacientes (26.3 %).

DISCUSION.

El mecanismo exacto del dermatografismo no es claro. Se ha propuesto la hipótesis de que el trauma induce la liberación de antígenos que interactúan con los anticuerpos IgE fijados a la membrana del mastocito y con la participación del calcio que causa la liberación de granulos mediadores vasoactivos tales como la histamina, leucotrienos, heparina, bradicinina, así como la sustancia P (14-15, 18, 31-32).

Dermatografismos esporádicos se han asociado con muchas condiciones fisiológicas y patológicas, que incluyen la urticaria pigmentosa , mastocitosis, hipertiroidismo o hipotiroidismo, enfermedades infecciosas, diabetes mellitus, fenilcetonuria, hipersensibilidad a medicamentos, escabiasis, picaduras de insectos, embarazo y la menopausia temprana. Los síntomas pueden durar desde pocos días o semanas hasta dos años o más (1, 33-34).

El dermatografismo ocupa aproximadamente el 8.5 % de todas las urticarias físicas y tiene una prevalencia de 4 a 5 % en la población general (1, 35). Junto con otras urticarias físicas, como son: las inducidas por calor, el frío, el sol, por la exposición al agua y las producidas por la vibración ocupan el 3.4 % de todas las urticarias (35-41).

Se ha reportado una herencia autosómica dominante en una pequeña proporción de pacientes con urticarias físicas, ésta incluyen las urticarias por calor, frío y agua. Estos casos de urticarias familiares se distinguen por la aparición temprana de síntomas en la infancia, constancia y severidad de los síntomas y un curso largo durante toda la vida, ésto en contraste con los casos esporádicos de urticarias físicas, las cuales aparecen en edad tardía, varían en severidad y en el tiempo de desaparecer (37, 40, 42-45).

Se ha reportado el primer caso de un dermatografismo familiar en la literatura. El patrón de herencia se mostró una forma autosómica dominante, donde 4 generaciones sucesivas están afectadas, pero sólo 5 miembros de 16 que componen la familia están afectados. sin embargo, la historia familiar y el reporte de caso está incompleto (46).

En éste trabajo, se presentan los casos clínicos de 19 miembros de un total de 25 de una familia con dermatografismo sintomático, se describe el árbol genealógico de la misma y se valora el probable papel del HLA en éste padecimiento. Encontramos una correlación con los reportes previos acerca de la historia natural de la enfermedad, siendo la edad promedio entre 20 y 30 años de edad (2). A diferencia de otros reportes (2, 47) encontramos una

una elevada asociación con atopia, siendo las más importantes la rinitis y asma bronquial (36.8 % y 26.3 % respectivamente) a diferencia de las localizadas en piel (5.2 %). No se encontró asociación con enfermedades sistémicas, infecciosas o parasitarias concomitantes al dermatografismo. Como se había descrito previamente el dermatografismo corresponde a una urticaria física familiar con aparición de síntomas desde la infancia y la evolución del dermatografismo ha sido durante toda la vida de los pacientes con escasos periodos de remisión (37, 42-45).

En todos los casos se demostró dermatografismo sintomático y la forma de transmisión genética se comprobó una herencia autosómica dominante mediante el análisis del árbol genealógico en 4 generaciones sucesivas, misma que concuerda con reportes previos acerca de ésta forma de transmisión (46).

Debido a que todos los miembros se encuentran afectados no fué posible realizar la tipificación de los antígenos HLA en sujetos no afectados para confrontar los datos obtenidos. Sin embargo, los resultados muestran una asociación significativa para los haplotipos HLA A2 (78.9 %), B16 (68.4 %), A1 (47.3 %) y B5 (42.5 %) entre los más importantes. Este es el primer trabajo que reporta el análisis de HLA dentro de las urticarias físicas familiares (37, 42, 45-46).

Estos resultados no muestran conclusiones definitivas, puesto que no conocemos si en realidad éstos haplotipos son marcadores distintivos de la enfermedad o si sólo son haplotipos de asociación familiar distintiva.

Futuras direcciones en la investigación de éste padecimiento estarán enfocados a realizar tipificaciones HLA en sujetos afectados y miembros sanos de una misma familia para valorar un marcador genético significativo. Se propone éste trabajo de investigación como un estudio piloto para futuras investigaciones sobre haplotipos HLA y dermatofismo sintomático.

CONCLUSIONES.

Este es un estudio piloto que muestra una asociación entre asociación entre los haplotipos HLA y el dermatofismo sintomático hereditario. Se reporta el caso único de manifestación de la enfermedad en la totalidad de 25 miembros de una misma familia, comprobando una forma de transmisión genética autosómica dominante. Los haplotipos encontrados con mayor frecuencia fueron: HLA A2 = 78.9 %, B16 = 68.4 %, A1 = 47.3 % y B5 = 42.5 %. La afección en la totalidad de los miembros de la familia impidió realizar una tipificación en sujetos sanos para comprobar una correlación significativa. Sin embargo, éstos son resultados preliminares para futuras investigaciones de asociación de haplotipos HLA y dermatofismo sintomático.

REFERENCIAS

- 1.- Wong R C, Fairley J A, Ellis C: Dermographism. A review. J Am Acad Dermatol. 1984; 11: 643-52.
 - 2.- Breathnach S M, Allen R, Ward A: Syntomatic dermatographism: natural history, clinical features, laboratory investigations and response to therapy. Clin Exp Dermatol. 1983; 8: 463-76.
 - 3.- Casel T B, Sampson H A, Hanifin J, Kaplan A: Guide to physical urticarias. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 756-63.
 - 4.- Champion R H, Carpenter R, Roger I: Urticaria and angioedema. Brit J Dermatol 1969; 81: 588-96.
 - 5.- Warin R, Champion R H: Urticaria. 1974 WB Saunder C.O. London: 120-35.
 - 6.- Bert R S, Ackerman A B: Urticarial dermatographism. Arch Dermatol 1966; 94: 716-19.
- Ebken R K, Bauschard F A, Levine M I: Dermographism. Its definition, demostration and prevalence. J Allergy 1968; 41: 338-43.

- 8.- Newcamb R W, Nelson H: Dermographism mediated by immunoglobulin E. Am J Med 1973; 54: 174-77.
- 9.- Smith J, Mansfield L, Takakis A: Dermographia caused by IgE mediated penicillin allergy. Ann Allergy 1983; 51: 30-32.
- 10.- Hariko, Aoki T: Dermographism (mechanical urticaria) mediated by IgM. Brit J Dermatol 1984; 111: 545-50.
- 11.- Garafalo J, Kaplan A: Histamine release and therapy of severe dermatographism. J Allergy Clin Immunol 1988; 68: 103-105.
- 12.- Matthews C A, Bose J M, Warin R P: The effect of H1 and H2 histamine antagonist on symptomatic dermatographism. Brit J dermatol 1979; 101: 57-60.
- 13.- Mansfield L, Smith A, Nelson H: Greater inhibition of dermatographism with a combination of H1 and H2 antagonist. Ann Allergy 1983; 52: 264-65.
- 14.- Di bacco R, De Leo V: Mastocytosis and mast cell. J Am Acad Dermatol 1982; 7: 709-22.

- 15.- Lichtenstein L M: The immediate allergic response: In vitro separation of antigen activation, decay and histamine release. *J Immunol* 1971; 107: 1127-30.
- 16.- Winkelmann R K, Wilhelmj C: Experimental studies on dermatographism. *Arch Dermatol* 1965; 92: 436-42.
- 17.- Di Clafoni A, Wilkins J: The axon reflex flare. *Cutis* 1983; 31: 523-30.
- 18.- Ostrov M R: Dermographia. A critical review. *Ann Allergy* 1967; 25: 591-97.
19. Grattan C H, Hamon C, Cowan M: Preliminary identification of a low molecular weight serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *Brit J dermatol* 1988; 119: 179-84.
- 20.- Theraby E, Engeset H: HLA antigens and susceptibility to disease. *Tissue Antigens* 1971; 1: 147-53.
- 21.- Morris M J, Faux J, Ting A: HLA A, B, C and DR antigens in intrinsic and allergic asthma. *Clin Allergy* 1980; 10: 173-79.
- 22.- Brady R E, Glovy M, Opelz G, Terasaki P: The association of an HLA asthma associated haplotype and immediate hypersensitivity in familial asthma. *J Immunogenet* 1981; 8: 509-12.

- 23.- Jones D H, May A, condini J: HLA-DR Typing of aspirin sensitivity asthmatics. Ann Allergy 1984; 52: 67-92.
- 24.- Tiwiri J L, Tarasaki I: HLA and disease associated. Springer-Verlang, New York 1985: 379-80.
- 25.- Blumenthal M N, Amos S, Norman H: Genetic mapping of Ir locus in man. Linkage to second locus of HLA. Science 1972; 78: 1201-05.
- 26.- Lovine B B, Stember J: Ragweed hay fever. Genetic control and linkage to HLA haplotypes. Science 1974; 124: 1301-05.
- 27.- Sasazuki I, Nishimura K: HLA linked genes controlling immune response and disease susceptibility. Immunol Rev 1983; 70: 51-54.
- 28.- Tood J A, Acha Orbea H: A molecular basis for MHC class II associated autoimmunity. Science 1988; 240: 1003-9.
- 29.- Manual de Técnicas de laboratorio de Immunología. Departamento de Immunogenética del Instituto de Enfermedades Tropicales. SSA. México. 1991: 37-67.
- 30.- Daniel W: Bioestadísticas. Ed Limusa. México D.F. 1988: 100-13.

- 31.- Greaves M W: Inflammation and mediators. Brit J Dermatol 1988 ; 119: 419-26.
- 32.- Wallengren J, Moller H, Ekman R: Occurrence of substance P , vasoactive intestinal peptide, and calcitonin gene-related peptide in dermographism and cold urticaria. Arch Dermatol Res 1987; 279: 512-15.
- 33.- Kobza A, Greaves M W, Champion RH: The urticarias 1990. - Brit J Dermatol 1991; 124: 100-108.
- 34.- Champion RH: Physical urticaria. Clin Exp Allergy 1991; 21: 284-9.
- 35.- Champion RH, Roberts S, Carpenter R G: Urticaria and angio edema. A review of 554 patients. Brit J Dermatol 1969; 81: 588-97.
- 36.- Greaves M W, Sneddon I, Smith A: Heat urticaria. Brit J Dermatol 1974; 90: 289-92.
- 37.- Derbes V J, Coleman W: Familial cold urticaria. Ann Allergy 1972; 30: 335-41.

- 38.- Naittaanmäki H : Cold urticaria, clinical findings in 220 patients. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 636-44.
- 39.- Ive H, Ilay J, Magnus I: Action spectra in idiopathic solar urticaria. A study of 17 cases with a monochromator. Brit J Dermatol 1965; 77: 229-43.
- 40.- Bonnetblanc J M, Andrew P: Familial aquagenic urticaria. Dermatologica 1979; 158: 468-70.
- 41.- Epstein PA, Kidd K: Dermo-distortive urticaria: an autosomal dominant dermatologic disorder. Am J Med Genet 1981; 9: - 307-15.
- 42.- Michäelsson G, Ros AM: Familial localized heat urticaria of delayed type. Acta Derm Venereol (Stockh) 1971; 51: 279-83.
- 43.- Doeglas HMG, Bleumink E: Familial cold urticaria., clinical findings. Arch Dermatol 1974; 110: 382-88.
- 44.- Soter NA, Joshi NP, Twarong F: Delayed cold-induced urticaria: a dominant inherited disorder. J Allergy Clin Immunol_ 1977; 59: 294-97.

45.- Vlagopaulus T, Townley R, Villacorte G: Familial cold urticaria. Ann Allergy 1975; 34: 366-69.

46.- Jedele KB, Michele V: Familial dermographism. Am J Med Genet 1991; 39: 201-203.

HOJA DE RECOLECCION DE RESULTADOS

DERMOGRAFISMO HEREDITARIO SINTOMATICO Y ANTIGENOS HLA

NOMBRE _____ EDAD _____ SEXO _____
 MIEMBRO DE LA FAMILIA SEGUN EL ARBOL GENEALOGICO _____
 ANTECEDENTES DE ATOPIA FAMILIAR _____
 ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS DE INTERES _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS _____
 RINITIS ALERGICA (NO) (SI) _____
 ASMA EXTRINSECA (NO) (SI) _____
 DERMATITIS ATOPICA (NO) (SI) _____
 HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS (NO) (SI) _____
 OTROS TIPOS DE ATOPIA (NO) (SI) _____

HISTORIA CLINICA DEL DERMOGRAFISMO:

TIEMPO DE EVOLUCION: _____
 TIPO DE LESIONES: _____
 ASOCIACION CON URTICARIA (NO) (SI) _____
 MEDICION DE LA TONOMETRIA: _____
 TIPO DE DERMOGRAFISMO: _____
 TRATAMIENTOS PREVIOS: _____
 EXISTEN OTROS HALLAZGOS CONCOMITANTES (NO) (SI): _____
 DESCRIPCION DE LOS SINTOMAS ESPECIFICOS: _____
 EXAMENES DE LABORATORIO PREVIOS: _____
 EXPLORACION FISICA GENERAL: _____
 EXPLORACION DE LA PIEL: _____

RESULTADOS DE LA TPIFICACION HLA: _____

FECHA _____

INVESTIGADOR: _____

ANEXO 2.-**TECNICA DE TIPIFICACION HLA POR MEDIO DEL METODO DE MICROLINFOCITOTOXICIDAD (29):**

- Se toma sangre venosa 10 ml con heparina de 1000 U. o se desfibrina por medio de rotación con perlas de vidrio.
- Se diluye la sangre con un volumen igual de solución de Hanks normal.
- Se estratifica la sangre diluida (7.5 ml) sobre una solución de ficoll-hypaque o de lymphoprep.
- Se aspira los linfocitos que formen un anillo blanco sobre la interfase con una pipeta Pasteur y se colocan en otro tubo.
- Se diluye con solución de Hanks, se centrifuga 10 minutos a 1200 rpm, se decanta y se distribuye en tubos Fisher.
- Se lavan 4 veces mas con solución de Hanks y se centrifuga a 1000 rpm durante 1 minuto.
- Se verifica en la cámara que no haya plaquetas.
- El paquete se resuspende en 1 ml de medio TC 199 o RPMI.
- Se procede a la separación de linfocitos T y B por columna de nylon.
- Los linfocitos purificados se resuspenden en 1 ml de medio TC 199 o RPMI y se pasa a la columna hasta que el líquido penetre a la lana. Se coloca el tubo de forma horizontal y se agrega medio TC 199 para evitar vaporización.
- Se incuba horizontalmente durante 30 minutos a 37.C.
- Se coloca la columna sobre un tubo marcado como linfocitos T.
- Se lavan 3 veces con alícuotas de 5 ml de medio RPMI.
- Las células T se ajustan a una cuenta de 2.5×10^6 / ml.

- Los linfocitos B adheridos al nylon se recuperan en otro tubo marcado como linfocitos B, presionando y exprimiendo el nylon.

- Se centrifugan las células T y B a 1500 rpm. durante 5 minutos, se tira el sobrenadante y se ajustan las células T a 2.5×10^6 ml, con medio completo simple.

- Los linfocitos B se resuspenden en 1 ml de medio y se agrega 1 gota de trombina (100 u/ml). Se agita un minuto y se centrifuga a 1000 g durante 3 minutos.

- Se recupera el sobrenadante. Se lava y se ajusta a 2.5×10^6 ml.

- Para realizar la microlinfocitotoxicidad para los antígenos codificados para los loci A, B, C y para los locus DR son los siguientes pasos:

- Se colocan de 1 a 2 ul de la suspensión de linfocitos a 2×10^6 células a cada una de las excavaciones de la caja de microprueba rellena de los antisueros correspondientes.

- En las cajas con antisueros de A, B, C, se colocan las muestras de linfocitos T y en las cajas con antisuero DR se colocan las muestras de linfocitos B. Las cajas para A,B,C, se incuban a 30 minutos a 37.C y las de DR se incuban a 37.C por 60 minutos.

- Se agregan 5 ul. de complemento de conejo.

- Se incuban por 60 minutos las cajas A, B, C. Las DR se dejan reposar durante 2 horas, ambas a temperatura ambiente.

- Se agregan 5 ul de solución de eosina al 5 % con pH de 7.2. Se agita y se deja reposar por 5 minutos.

- Se agregan 5 ul de azul tripano, se deja sedimentar durante 10 minutos y se decanta el sobrenadante.

- Se lee en un microscopio invertido a 250 aumentos. Se calcula el número de células vivas y muertas.

- Los resultados se informan en cruces según la mortalidad de células variando la positividad de negativo (-) a cuatro cruces (++++).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA.

" IMPRESOS CERVANTES "
TESIS URGENTES - LIBROS - FOLLETOS - OFFRET
MECANOGRAFIA E IMPRENTA EN GENERAL

Javier Cervantes González

OFICINA DE RECEPCION DE TRABAJOS:
DIAGONAL SAN ANTONIO No. 1908
COL. HARVARTE
TEL. 519 - 46 - 79
(TOCAR TIMBRE)

TALLER:
REP. DE CUBA No. 99
DESPACHO 87
COL. CENTRO