

112 27²¹



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO**

**DETERMINACION DE HLA EN PACIENTES MEXICANOS
CON DIAGNOSTICO DE DERMATOMIOSITIS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DRA. ANGELICA CRISTINA CUAYA URCEAGA

TUTOR: DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO

MEXICO, D. F.

**TESE CON
FALLA DE ORIGEN**

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

DR. AQUILES AYALA RUIZ.
Director de Investigación y Enseñanza



~~HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA~~

~~DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA.
Jefe de la División de Enseñanza.~~

~~DR. JOSE MANUEL MONDE MERCADO.
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna.~~

~~DR. GUSTAVO ESTEBAN FIGUEROA ZAMUDIO.
Asesor de Tesis.~~

SUB
DIRECCION



AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Señor, tú llegas hasta lo más profundo de mí y me conoces por dentro.
Sabes cuando me detengo y cuando no sé qué hacer.
Entiendes mis ilusiones y mis deseos como si fueran tuyos;
En mi camino has puesto una huella,
En mi descanso te has sentado a mi lado;
Has tocado todos mis proyectos palmo a palmo.

Salmo 139.

A MI FAMILIA:

En especial a mi MADRE, por todo su apoyo y su ayuda toda mi vida, a mi padre, hermanos y a toda mi familia: MUCHAS GRACIAS.

A TODOS MIS AMIGOS:

Ustedes saben por qué.

AL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO:

Por el orgullo de haber formado parte de él.

AL DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO:

Por la oportunidad de pertenecer y permanecer en el grupo de Residentes de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.

AL DR. GUSTAVO LUGO ZAMUDIO:

Por su apoyo, ayuda, paciencia y toda su confianza para realizar este trabajo.

A Q.F.B. DOLORES OCHOA:

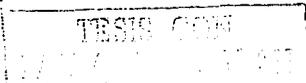
Por su gran ayuda y colaboración para la elaboración de este trabajo.

A TODOS LOS MEDICOS:

Agradezco a todos aquéllos médicos del Hospital que en el momento más apropiado me dieron su voto de confianza, a aquéllos que me brindaron su amistad y su apoyo. Gracias.

A ESTELITA:

Usted sabe que no existen palabras para expresar todo lo que significó su apoyo durante los 4 años, gracias por estar junto a mí cuando la necesité.



INDICE.

Marco teórico	1
Hipótesis	3
Objetivos	3
Delimitación de variables	3
Criterios de inclusión y exclusión	4
Material y métodos	6
Resultados	8
Discusión	11
Conclusiones	13
Bibliografía	14

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEORICO.

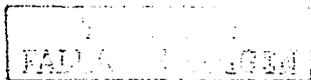
Las enfermedades inflamatorias del músculo son un grupo heterogeneo de trastornos caracterizados por debilidad muscular proximal e inflamacion no supurativa del musculo esquelético. se le denomina como miopatía inflamatoria idiopática, y se reservan l.s términos polimiositis y dermatomiositis para trastornos o subgrupos más especificos

Los criterios diagnosticos de las miopatias inflamatorias idiopaticas incluyen 1) debilidad muscular proximal, 2) elevacion de los niveles sericos de enzimas derivadas del musculo esquelético (creatina fosfocinasa o CPK aldolasa TGO, TGP Y DHL), 3) cambios miopaticos demostrados por electromiografia y 4) evidencia de inflamacion en la biopsia de musculo. La adiccion de rash cutáneo (criterio 5) permite el diagnostico de dermatomiositis

Actualmente las miopatias inflamatorias idiopaticas se clasifican clinicamente en siete grupos de acuerdo a los criterios clinicos polimiositis dermatomiositis dermatomiositis amiotopica dermatomiositis juvenil, miositis asociada a neoplasias, miositis asociada a colagenopatias y miositis por cuerpos de inclusion

Recientemente se han detectado autoanticuerpos circulantes especificos de miositis en algunos pacientes, como los anticuerpos antisintetasa, los anti-SRP (SRP partícula de reconocimiento de señal), anti-Mi2, anti-Jo1 que es el autoanticuerpo especifico de miositis más frecuente, así como otros anticuerpos antisintetasa como anti-PL7, anti-PL12 Y el anti-Ej. Parece que la presencia de estos anticuerpos puede definir grupos relativamente homogéneos de pacientes en relacion con las manifestaciones de la enfermedad y el pronostico

La importancia de los factores genéticos es evidente, y en los estudios de los antígenos de clase II de inmunohistocompatibilidad se ha demostrado que los individuos con HLA-DR3 tienen riesgo aumentado de desarrollar enfermedad muscular inflamatoria, incluyendo polimiositis y dermatomiositis. Todos los pacientes con anticuerpos anti-Jo1 tienen el antígeno HLA-DR52, y los

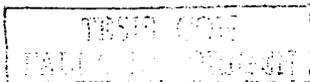


pacientes blancos tienen también una elevada prevalencia de HLA-B8, DR3 y DR6. La miositis por cuerpos de inclusión se asocia más al HLA -DR1, DR6 y DQ1.

Los hallazgos actuales sugieren que el HLA de los genes en el cromosoma 6, particularmente HLA DRB1*0301 y el alelo DQA1*0501 unido, tengan las asociaciones más fuertes con todas las formas clínicas de las miopatías inflamatorias idiopáticas en pacientes blancos

En una revisión se encontró que diecisiete de los 18 pacientes Mi-2-positivos tenían dermatomiositis. Los síntomas de esclerodermia involucro pulmonar y artritis eran menos comunes en este grupo que en los pacientes Mi-2-negativos con dermatomiositis. Los anticuerpos Mi-2 eran fuertemente asociados con HLA-DR7 (88% contra 24% en controles sanos), HLA-DQA1*0201 (86% contra 23%), y homocigocidad del DR7 (31% contra 0%). Un residuo del triptofano en la posición 9 de la cadena de HLA-DR beta estaba presente en todos los pacientes Mi-2-positivos (100% contra 62%, el homocigoto en 81% contra 15%).

Por lo anterior, y debido a la asociación con otras enfermedades autoinmunes, incluyendo la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, diabetes mellitus tipo 1, cirrosis biliar primaria y enfermedades del tejido conectivo, se cree que las miopatías inflamatorias idiopáticas son procesos mediados inmunológicamente precipitados por factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles



DELIMITACION E IDENTIFICACION DEL PROBLEMA:

EL PROBLEMA POR INVESTIGAR ES:

¿Cuál es el HLA que se asocia más frecuentemente con dermatomiositis en la población mexicana?

PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS:

Si los alelos más frecuentes en la población caucásica asociados con dermatomiositis son DR3, DR6, DR7, DR52 y B8, entonces esperamos encontrar haplotipos diferentes en la población mexicana con la enfermedad, debido a la variabilidad genética entre ambas poblaciones

OBJETIVOS:

- 1 Comprobar que existe una variabilidad genética en la población mexicana con predisposición a presentar dermatomiositis, en comparación con la población caucásica.
- 2 Se determinarán los alelos más frecuentemente asociados con dermatomiositis en la población mexicana

DETERMINACION DE LAS VARIABLES:

CUALITATIVAS:

- Ambos sexos
- Nacionalidad Mexicana
- De cualquier nivel de escolaridad
- De todos los niveles socioeconómicos
- Cuadro clínico compatible con dermatomiositis

CUANTITATIVAS:

- Edad, mayores de 18 años
- Enzimas musculares: TGO, TGO, DHL, CPK.
- Electromiografía
- Biopsia de músculo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Todos los pacientes del Hospital Juárez de México con diagnóstico de Dermatomiositis que acudieron desde 1990 hasta el año 2001.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en el Hospital Juárez de México, de tipo observacional, no experimental, biomédico. La población se organizó de la siguiente manera.

Controles: Se estudiaron pacientes sanos, que se encontraban bajo protocolo de estudio para trasplante renal como donadores vivos relacionados, clínicamente sanos, sin presentar enfermedades de tipo crónico degenerativo o de índole genética diagnosticadas al momento del estudio a quienes se les realizó o determinación de HLA.

Casos: Se estudió a la población que tenía diagnóstico definitivo de dermatomiositis en el servicio de Reumatología.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Casos:

- Pacientes quienes cumplieran con los criterios diagnósticos de dermatomiositis.
- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Nacionalidad mexicana.
- Expediente clínico completo.
- Con determinación de HLA.

Controles:

- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Nacionalidad mexicana
- Clínicamente sanos
- Ausencia de patologías genéticas, reumatológicas, crónico degenerativas o de otro tipo al momento del estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Con determinación de HLA

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Casos:

- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes sin determinación de HLA
- Edad menor de 18 años.
- Extranjeros.

Controles:

- Edad menor de 18 años
- Presencia de cualquier patología al momento del estudio
- Extranjeros.

TESIS CON
TABLA DE CONTENIDO

MATERIAL Y METODOS:

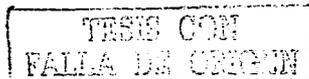
Se revisó el registro de pacientes del servicio de Reumatología y se identificaron aquellos que fueron diagnosticados con Dermatomiositis durante el periodo comprendido del año 1990 al año 2001. Posteriormente se buscaron los expedientes clínicos para la elaboración de la hoja de datos, recopilando la información que incluyó número de expediente, nombre, edad, sexo, fecha de ingreso y egreso, cuadro clínico, resultados de laboratorio, electromiografía, biopsia de músculo, HLA, evolución y otros datos de relevancia. Además se buscó en el Laboratorio de Investigación el registro correspondiente de HLA realizado a los pacientes, así como el de los controles de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Se utilizaron como pruebas estadísticas: valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad, especificidad y coeficientes de probabilidad de cada alelo de acuerdo a su clase de HLA. Además, también se analizaron por X² y corrección de Yates, para comparar ambos resultados.

En el laboratorio de Investigación se realiza la determinación de HLA mediante la técnica de microtoxicidad, que se describe a continuación.

TÉCNICA DE MICROTOXICIDAD PARA HLA A, B, DR Y DQ.

- 1) Obtener 20 ml de sangre periférica, desfibrinarla con perlas de vidrio.
- 2) Separar los linfocitos totales por medio de Ficoll-Hypaque, centrifugar a 2000 rpm durante 20 min.
- 3) Una vez separados y lavados los linfocitos, se ajustan a una concentración de $1-2 \times 10^6$ cel/min.
- 4) Se añaden 2ul de la suspensión celular (linfocitos totales o linfocitos B) a las placas de Terasaki, los cuales contienen el anti suero HLA de diferentes especificidades.
- 5) Se incuban 30 min. (60 min*) a temperatura ambiente.
- 6) Adicionar 5ul de complemento de conejo AB (DR), incubando a 60 min. (120) a temperatura ambiente.
- 7) Se agrega 5 ul de eosina y 5 ul de formaldehído.
- 8) Las placas se cubren con portaobjetos y se leen en el microscopio invertido de contraste de fase.



Interpretación:

ESCALA	% CITOTOXICIDAD
1	0-10
2	11-20
4	21-40
6	41-80
8	81-100

- Tiempo de incubación para linfocitos B.

TIENE CON
FALLA EN CRECER

RESULTADOS:

Se estudió una población de 76 pacientes, de ellos 26 tienen diagnóstico de dermatomiositis y fueron captados a través de la consulta externa y hospitalización del Servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México, durante el periodo de octubre de 1990 a julio del 2001. Además, se obtuvo un grupo de 50 individuos sanos que se encontraban en protocolo de estudio para trasplante renal como donadores vivos relacionados. Las características demográficas se muestran en la tabla 1

TABLA 1. Características demográficas de los grupos de estudio.

VALORES	CONTROLES	CASOS
DEMOGRÁFICOS		
Numero de pacientes	50	26
Femenino	23 (46%)	21 (80%)
Edad (años)	29.2±8.2	32.7±9.2

A los dos grupos se les determinaron los antígenos de HLA clase I y clase II por la técnica de linfotoxicidad (se muestran en la tabla 2). Los alelos más frecuentes se muestran en la tabla 3

TABLA 2. Relación de HLA encontrados en pacientes con dermatomiositis y en controles sanos

CLASE I	CASOS	CONTROLES	CLASE II	CASOS	CONTROLES
A2	11	38	DQW3	4	3
A3	5	3	DQW1	2	7
A9	10	11	DQW4	2	5
A10	1	7	DQW5	2	3
A23	1	2	DQW7	4	7
A28	10	20	DQW8	3	0
A24	9	1	DQW2	1	0
A29	3	3	DRW11	1	2
B16	9	10	DR1	5	4
B12	5	7	DR8	2	1
B35	9	25	DR4	5	5
B37	4	2	DR7	5	22
B40	4	8	DR15	2	3
BW6	3	7	DR10	2	6
BW4	1	0	DR9	1	3
B14	1	1	DR17	1	5
B21	1	3	DQ7	1	9
B7	3	5	DR3	1	2
B4	1	0	DQ4	2	0
			DQ5	1	2
			DQ9	1	0



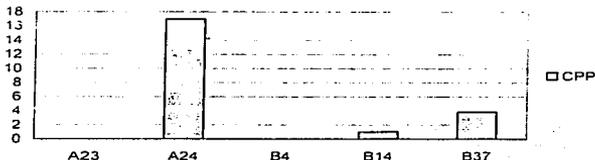
TABLA 3. Haplotipos mas frecuentes por clase de HLA en los grupos estudiados.

ALELO	CONTROLES	CASOS
Clase I	A2, A9, A28, B16, B35	A2, A9, A28, A24, B35
Clase II	DR7, DR10, DQ7, DQW1, DQW7	DR1, DR4, DR7, DQW3, DQW7

El análisis estadístico se realizó determinando para cada alelo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, coeficientes de probabilidad así como la prueba de X² y con corrección de Yates, para comparar ambos datos. Los valores estadísticos del HLA de clase I se muestran en la tabla 4 y de clase II en la tabla 5, en la gráfica 1 se muestra el haplotipo con mayor significado estadístico

De los 26 pacientes con dermatomiositis 21 fueron mujeres (80%) y 5 hombres (20%), mientras que en el grupo control 23 fueron mujeres (46%) y 27 (54%) hombres (gráfica 2), la edad promedio del primer grupo fue de 32,7 ± 8,2 años y el de controles de 29,2 ± 9,2 años

Gráfica 1- Coeficiente de probabilidad positivo por haplotipo de Clase I.



Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con dermatomiositis y sanos por sexo



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

En el grupo de dermatomiositis los alelos más frecuentes fueron de HLA Clase I A2, A9, A28, A24 y B35 y de Clase II DQW3, DQW7, DR1, DR4 Y DR7, siendo en el grupo control HLA Clase I A2, A9, A28, B16, B35 y de Clase II DQW1, DQW7, DR7 DR10 Y DQ7 los más frecuentes.

Al analizarlos con la determinación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y coeficientes de probabilidad, los alelos determinantes en los pacientes con Dermatomiositis fueron de la clase I A2 A3 A9 A24 A28 B16 B35 y B37 y de la clase II DQW3 DQW7, DR1, DR4 Y DR7

Para la clase I la mayor sensibilidad se encontró para los haplotipos A2 (42.3%), A9 (38.4%), A24 (34.5%), A28 (38.5), B16 (34.8%) y B35 (34.6%), de estos, el más específico fue el A24 (98%) con un coeficiente de probabilidad positivo (likelihood ratio positivo) de 17.3, teniendo una gran significancia estadística ($p < 0.001$)

Los coeficientes de probabilidad más elevados en el escrutinio de los haplotipos de HLA fueron A24 (17.3), B37 (3.8) y A3 (3.2)

El único que demostró ser determinante en el diagnóstico de dermatomiositis de acuerdo al coeficiente de probabilidad fue el HLA A24, teniendo una sensibilidad muy baja (24.6%) y una especificidad muy alta (98%), lo que sugiere que los pacientes que resulten positivos para este haplotipo, tendrán una probabilidad diagnóstica de la enfermedad de hasta un 98%

Los haplotipos de la clase II con mayor sensibilidad fueron DQW3 (15.4%), DQW7 (15.4), DR1, DR4 y DR7 (19.2% cada uno), siendo el más específico DQW3 (94%), con un coeficiente de probabilidad no significativo (2.5) Ninguno de los haplotipos de clase II resultó significativo para el diagnóstico de la enfermedad, al ser valorados de acuerdo al coeficiente de probabilidad.

Al ser analizados mediante X2 y corrección de Yates, los haplotipos de valor estadísticamente significativo para diagnóstico de dermatomiositis fueron el B21 ($p < 0.02$), DQW5 ($p < 0.05$) y DR15 ($p < 0.05$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4. Valores estadísticos de haplotipos de Clase I en pacientes con Dermatomiositis

HLA CLASE I	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo	Cociente de probabilidad positivo (LR)	Cociente de probabilidad negativo (LR)	Mantel-Haenszel (Asimp. Sig) p
A2	42.3	24	22.4	44.4	0.55	2.4	NS
A3	19.2	94	62.5	69.1	3.2	0.85	NS
A9	38.5	78	47.6	70.9	1.74	0.78	NS
A10	3.8	86	12.5	63.2	0.27	1.11	NS
A23	3.8	96	33.3	65.8	0.96	1	NS
A24	34.6	98	90	74.2	17.3	0.66	<0.001
A28	38.5	60	33.3	65.2	0.96	1.02	NS
A29	11.5	94	50	67.1	1.92	0.94	NS
B4	3.8	100	100	66.7	NV	0.96	NS
B7	11.5	90	37.5	66.2	1.15	0.98	NS
B12	19.2	86	41.7	67.2	1.37	0.93	NS
B14	3.8	98	50	66.2	1.92	0.98	NS
B16	34.6	80	47.4	70.2	1.73	0.81	NS
B21	3.8	94	25	65.3	0.64	1.02	NS
B35	34.6	50	26.5	11.6	0.69	1.3	NS
B37	15.4	96	66.7	68.6	3.84	0.88	NS
B40	15.4	84	33.3	65.6	0.96	1	NS
BW6	11.5	86	30	65.2	0.82	1.02	NS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. Valores estadísticos de haplotipos de Clase II en pacientes con Dermatomiositis

CLASE II	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo	Cociente de Probabilidad Positivo (LR)	Cociente de Probabilidad Negativo (LR)	Mantel-Haenszel (Asimp. Sig) p
DQ4	7.7	100	100	67.6	NV	0.92	NS
DQ5	3.8	96	33.3	65.8	0.96	1	NS
DQ7	3.8	82	10	62.1	0.2	1.1	NS
DQ9	3.8	100	100	66.7	NV	0.96	NS
DQW1	7.7	86	22.2	64.2	0.5	1	NS
DQW2	3.8	100	100	66.7	NV	0.96	NS
DQW3	15.4	94	57.1	68.1	2.5	0.9	NS
DQW4	7.7	90	28.6	65.2	0.7	1	NS
DQW5	7.7	94	40	66.2	1.2	0.9	NS
DQW7	15.4	86	36.4	66.2	1	0.9	NS
DQW8	11.5	100	100	68.5	NV	0.8	NS
DR1	19.2	92	55.6	68.7	2.4	0.8	NS
DR3	3.8	96.1	33.3	66.2	0.9	1	NS
DR4	19.2	90	50	68.2	1.9	0.8	NS
DR7	19.2	56	18.5	57.1	0.4	1.4	NS
DR8	7.7	98	66.7	67.1	3.8	0.9	NS
DR9	3.8	94	25	65.3	0.6	1	NS
DR10	7.7	88	25	64.7	0.6	1	NS
DR15	7.7	94	40	66.2	1.2	0.9	NS
DR17	3.8	90	16.7	64.3	0.3	1.7	NS
DRW11	3.8	96	33.3	65.8	0.9	1	NS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Las líneas de investigación sugieren que, como sucede en el caso de otras enfermedades autoinmunes, las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) se desarrollan como resultado de exposiciones ambientales específicas en individuos genéticamente susceptibles. Datos actuales implican a múltiples genes que están involucrados en la etiología de esas alteraciones complejas, pero dada la rareza y heterogeneidad de las MII se han limitado nuestros conocimientos de sus genes asociados (26)

Se han realizado diversos estudios para determinar la asociación entre diversas enfermedades y un alelo o haplotipo específico del HLA, para determinar su papel en el diagnóstico y probablemente para la prevención de dichas patologías

Una de las enfermedades más estudiadas es el lupus eritematoso sistémico (LES) en dicha entidad se ha encontrado relación con el HLA DR3, DR7 Y DQ2 y más específicamente el DR7 se ha relacionado con el síndrome antifosfolípidos, ya que se demostró una gran asociación con anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM (16, 15). Se ha demostrado que el DRB1*0301 es el principal alelo de clase II asociado con susceptibilidad genética para LES en mexicanos, además, la baja frecuencia de este alelo en la población sana sugiere que la mezcla genética entre mexicanos y la población caucásica fue un evento que pudo haber incrementado el riesgo de los mexicanos a desarrollar LES(38) En otro estudio se demostró que la susceptibilidad a LES en mexicanos es más fuertemente influenciada por el HLA que por alelos solos, es decir, que los genes no actúan solos sino en combinación, como el (HLA DR3-DQA1*0501-DOB1*0201) y (HLA DR1-DQA1*0101-DOB1*0501) En ese mismo estudio se encontró una asociación de HLA DR8-DQA1*0401-DQB1*0402 como característico entre la población indígena mexicana, el cual se encontró como factor protector para LES(4)

Con respecto a la artritis reumatoide (AR) y HLA se ha encontrado mayor susceptibilidad en aquellos pacientes que presentan HLA DR3, DQ2 y A1 y la asociación de (B44-DR4) y (B8-DR3) se comprobó ser de mayor susceptibilidad genética para desarrollar AR que solos (2). Para las espondiloartropatías, se conoce la asociación del HLA B27 además de encontrarse otras asociaciones relevantes principalmente con B44(32). En el caso de la esclerosis sistémica la asociación es con DRW52 y DR5 este último en la forma difusa y limitada, pero no con el síndrome de CREST(33). También se han determinado asociaciones de HLA y arteritis de Takayasu con DR6 y B62, y en mexicanos probablemente con DR6(13), B39, B15 y B40(36). En la enfermedad mixta del tejido conectivo la asociación es con A2, B35 Y DQ1(40), en el penfigoide y herpes gestacional con DR3 y DR4, así como con subtipos específicos(10). En la esclerosis múltiple con DRW13 y la combinación de A3, B7 y DR2(14).

En otras investigaciones para determinar la asociación del HLA y tuberculosis, los resultados de un estudio sugieren que las células responsables de la

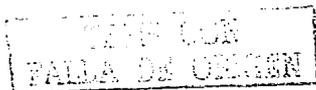
respuesta inmune en pacientes con tuberculosis, tienen un número disminuido de antígenos de HLA serológicamente determinados (para HLA A3, A9, B5, B8, B13, B17 y B27)(30). En otro estudio, en pacientes inmunocompetentes con tuberculosis, se encontró una asociación con DQA1*0101, DQB1*0501 y DRB1*1501, mientras que en pacientes inmunocomprometidos (con infección por VIH) la mayor asociación fue con DRB1*1101(29).

El valor clínico de la tipificación del HLA para el diagnóstico de enfermedades se limita a B27 y a la espondilitis anquilosante, a pesar de que incluso en este caso, existe un 10% de falsos positivos y negativos. La investigación del HLA es útil también en el consejo genético y en el diagnóstico precoz de las enfermedades en las familias con hemocromatosis idiopática o hiperplasia suprarrenal congénita debida a deficiencia de 21 hidroxilasa, sobre todo desde que es posible tipificarlo en células obtenidas por amniocentesis (11).

En diversos estudios se han reportado los alelos o haplotipos de HLA más frecuentes en la **población mestiza mexicana sana**, uno de los estudios más importantes resalta en orden de frecuencia el HLA B35, B39, B61, DR4, DR5, DR8 y DQ3, siendo los haplotipos más frecuentes B16-DR4 (80%) así como DR4-DQ3 y DR5-DQ3 (10%) (7). En otros se reportan como característico a DRB1*1501 y DRB1*1502 presente sólo en mazatecos(37), el DRB1*04 sólo(35) o en asociación DRB1*0407-DQB1*0302(12), A30, B39 y DR4 (15), el B*3514 probablemente asociado con invasiones europeas (34).

En este trabajo, se encontró que el alelo A24 está específicamente asociado con dermatomiositis en población mexicana con valor estadísticamente significativo. Los hallazgos de asociaciones de subtipos de HLA y alelos ligados, como el DRB1*0301 y DQA1*0501 con las miopatías inflamatorias idiopáticas y pacientes blancos por el momento no puede compararse con la población mexicana hasta realizarse los estudios específicos para dichos subtipos y alelos, además, será necesario estudiar una población mayor de pacientes para confirmar dichas asociaciones.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, podemos afirmar que si un paciente con sospecha de dermatomiositis, presenta el alelo A24, tiene 98% de posibilidad de tener la enfermedad. Esta conclusión puede tener un papel importante para el diagnóstico de dermatomiositis en pacientes con sospecha clínica, cuadro clínico característico y parámetros bioquímicos compatibles, ya que su utilidad puede ser muy valiosa, debido a que además de ser técnicamente más rápido, incluso podrían evitarse procedimientos diagnósticos invasivos como la biopsia de músculo, o especiales como la electromiografía, sin embargo, no existen estudios que comparen la eficacia del DX con biopsia muscular vs la determinación de HLA, lo cual abre una línea de estudio, en la cual además de determinar alelos, haplotipos y subtipos específicos también deberá compararse con las pruebas diagnósticas más específicas para esta enfermedad. Por otra parte también nos permitiría evaluar y comparar el costo y la eficacia de dichos procedimientos e incluso valorar la instalación del tratamiento de manera más temprana, así como su impacto en la duración de la estancia hospitalaria.



CONCLUSIONES:

Hasta el momento no se han reportado estudios de HLA asociados a las MII en población mexicana, pero si se han determinado los de mayor prevalencia en mexicanos mestizos sanos, siendo de la clase I el HLA B35, B39 y B61, mientras de la clase II se encuentran DR4, DR5, DR8 y DQ3, siendo los haplotipos más frecuentes B16-DR4 (en el 80% de los casos) y DR4-DQ3 y DR5-DQ3 (10% de los casos)(15). Al ser comparados con nuestros resultados, encontramos que en nuestra población tanto de casos y controles los alelos más frecuentes (A2, A9, A24, A28, B16, DR1, DR7, DR10, DQ7, DQW1, DQW3 y DQW7) son diferentes a los reportados, y únicamente B35 y DR4 son similares a los encontrados en la población sana mexicana

Los datos obtenidos en población caucásica reportan la asociación de HLA A1, DR3, DR6, DR7, DR52 y B8 con dermatomiositis, de los cuales el único que se encontró con mayor frecuencia en nuestros casos fue el DR7, sin embargo, no demostró ser significativo al realizar el análisis estadístico, al ser evaluado con χ^2 y con el coeficiente de probabilidad, además de tener una sensibilidad (19.2%) y especificidad (56%) bajas

En nuestro estudio, el único alelo que demostró ser determinante en el diagnóstico de dermatomiositis de acuerdo al coeficiente de probabilidad fue el HLA A24 (likelihood ratio positivo) de 17.3, teniendo una gran significancia estadística ($p < 0.001$), con una sensibilidad muy baja (24.6%) pero una especificidad muy alta (98%). Teniendo en cuenta este resultado, podemos afirmar de manera categórica que los pacientes de la población estudiada mediante HLA Clase I que resulten positivos para este haplotipo, tendrán una probabilidad diagnóstica de la enfermedad de hasta un 98%

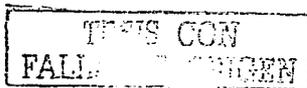
Al comparar los resultados obtenidos de las evaluaciones (sensibilidad, especificidad, coeficientes de probabilidad) con los de χ^2 y corrección de Yates, no se observa ninguna semejanza entre las 2 pruebas

Con lo anterior, podemos corroborar que existe una gran variabilidad genética entre la población mexicana y la caucásica. No obstante, habrá que evaluar estos datos en una población mayor de pacientes, en la cual podría incluirse la realización de PCR para determinar subtipos de los alelos y haplotipos prevalentes, determinando su valor estadístico y compararlos con los reportados en la literatura.

TRIPS COPY
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA.

1. Alam, Mahmood, CHEST. 1998; 114(4) sup: 423s - 424s.
2. Avila, Portillo, CLINICAL & EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY. 1992; 12(5): 497-502
3. Backhouse, Oliver. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES. 1998, 5 7(8) 447-49
4. Becker, Mendez C. SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY. 1998, 27(5) 373-6
5. Brownell, A THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. 1994; 330(19): 1392-93
6. Corona, F. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES. 2000; 59(9): 728
7. De Leo C. HUMAN BIOLOGY. 1997; 69(9):809-19.
8. Eisenstein, Daniel PEDIATRICS. 1997; 100(3): 391-93.
9. Eisenstein, Daniel PEDIATRICS. 1999; 103(1): 195.
10. Garcia Gonzalez E. INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY. 1999; 38(1): 46-51.
11. Gamboa R. HUMAN BIOLOGY. 2000; 72(6): 975-81
12. Gil, Carrasco F. AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY. 1999; 128(3) 297-300
13. Girona E. HEART & VESSELS 1996; 11(6): 277-80.
14. Gorodezky C. HUMAN IMMUNOLOGY. 1998; 16(4): 364-74.
15. Granados J. LUPUS. 1996; 5(3): 184-9.
16. Granados J. Vargas Alarcón, LUPUS. 1997; 6(1): 57-62
17. Hengstman G J D ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES. 2000; 59(2): 141-42
18. Hupperstz, H. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2000; 59(9): 728
19. Kagen, L. DERMATOLOGY. 1995; 131(12): 1458-59
20. Klippel, J. PRINCIPIOS DE LAS ENFERMEDADES REUMATICAS. Arthritis foundation. 1997 Edición 11: 315-22.
21. Lisker R. AMERICAN JOURNAL OF PHYSICAL ANTHROPOLOGY. 1998; 76(3): 331-5.



22. Marie, I. MEDICINE 1995, 78(3): 139-47
23. Mascaro, J. ARCHIVES OF DERMATOLOGY 1995, 131(12) 1386-92
- 24 Mierau., R. ARTHRITIS & RHEUMATISM 1996, 39(5) 868--76
- 25 Person, D. PEDIATRICS 1999, 103(1) 294-5
- 26 Shamim, E. CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY 2000, 12(6) 482-9
- 27 Silva B, Yamamoto-Furusho. REVISTA DE INVESTIGACION CLINICA. 1997, 49(3): 183-7
- 28 Smyth, AE ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2000, 59(7): 575
- 29 Teran, Escandon D. CHEST, 1999, 115(2) 428-33.
30. Teran, Selman M. ANNALS OF CLINICAL RESEARCH 1985, 17(1): 40-2.
- 31 Till, S ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES. 1988; 57(4): 198-200
- 32 Vargas A, ANNALS OF THE RHEUMATOLOGY DISEASFS. 1994; 53(11): 755-8
- 33 Vargas A, CLINICAL & EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 1995, 13(1), 11-6.
34. Vargas A, HUMAN INMUNOLOGY 1996, 45(2) 148-51
- 35 Vargas A, HUMAN INMUNOLOGY 2000 61(3) 341-4
36. Vargas A, INT. JOURNAL OF CARDIOLOGY 2000, 75 suppl 1: s17-22.
37. Vargas A, HUMAN INMUNOLOGY. 2001; 62(3): 289-91.
38. Vargas A, HUMAN INMUNOLOGY. 2001; 62(8). 814-20.
39. Walsh, J. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES. 2000; 59(9): 728
40. Weckmann A L. CLINICAL & EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY. 1999; 17(1): 91-4.
41. Yosipovitd G. ARCHIVES OF DERMATOLOGY. 1999; 135(6): 721-23.

TEXE CON
FALLA DE ORIGEN