

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**“ANÁLISIS DE LA FRECUENCIA GÉNICA DE LOS ALELOS
HLA-DR EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 1
Y SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN (HAI-CBP) EN POBLACIÓN
MEXICANA”**

T E S I S

Para obtener el título de especialista en Gastroenterología

P R E S E N T A:

DR. ENRIQUE COSS ADAME

TUTOR:

DR. ALDO TORRE DELGADILLO



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. Miguel Angel Valdovinos Díaz

Jefe de enseñanza del Curso de Gastroenterología

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Tutor de la Tesis y Médico Adscrito al departamento de
Gastroenterología

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa

Por el apoyo incondicional durante mi vida como estudiante

ÍNDICE

1.1.- COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	1
1.1.1.- ALELOS DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	1
1.1.2.- FUNCIÓN DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	3
1.2.- HEPATITIS AUTOINMUNE.....	6
1.2.1.- DEFINICIÓN.....	6
1.2.2.- ETIOPATOGENIA.....	6
1.2.3.- CLASIFICACIÓN.....	7
1.2.4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	8
1.2.5.- DIAGNÓSTICO.....	8
1.2.6.- TRATAMIENTO.....	9
1.3.- SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN.....	11
1.3.1.- DEFINICIÓN.....	11
1.3.2.- ETIOPATOGENIA.....	11
1.3.3.- CLASIFICACIÓN.....	11
1.3.4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	11
1.3.5.- DIAGNÓSTICO.....	12
1.3.6.- TRATAMIENTO.....	12
1.4.- HIPÓTESIS.....	13
1.5.- JUSTIFICACIÓN.....	13
1.6.- METODOLOGÍA.....	13
1.6.1.- SELECCIÓN DE PACIENTES.....	13
1.6.2.- DETERMINACIÓN DE HLA-DR.....	14
1.7.- RESULTADOS.....	15
1.8.- DISCUSIÓN.....	16
1.9.- CONCLUSIONES.....	17
1.10.- REFERENCIAS	18
ANEXOS.....	21

1.1.- COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El complejo principal de histocompatibilidad (CPH) constituye un conjunto de genes cuyos productos son expresados en la superficie de las células del sistema inmune. La característica principal es su elevado polimorfismo que confiere una gran cantidad de variaciones en cada uno de los individuos que es clave para el reconocimiento de antígenos propios y extraños. (1)

1.1.1.- ALELOS DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Inicialmente estos genes se denominaron antígenos humanos leucocitarios (HLA), pues se pensó que eran solamente expresados por leucocitos. Los tres primeros loci fueron HLA-A, HLA-B y HLA-C y hoy se conocen como genes o antígenos de clase I. Posteriormente se describieron los loci HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, que en conjunto forman parte de los genes de clase II.

Un alelo es un polimorfismo y a su vez puede estar presente en el par de cromosomas y ser homocigoto o en un solo cromosoma o heterocigoto. El conjunto de los alelos clase I, II conforman un haplotipo. La unión de un haplotipo materno y paterno constituyen un genotipo. Existen muchas variaciones en la frecuencia entre las diferentes poblaciones y etnias.

El CPH esta localizado en el cromosoma 6 y dividido en 6 regiones con los antígenos clase I y II en los extremos, entre ellos se encuentran múltiples genes que codifican proteínas como el complemento, el gene de la enzima 21 hidroxilasa, proteínas de choque térmico y factor de necrosis tumoral. (**Figura 1**)

Moléculas clase I

Las moléculas de clase I están compuestas de dos cadenas polipeptídicas separadas, una cadena α codificada por el CPH de 44 kilodaltons (kD) y otra cadena β de 12 kD codificada por el cromosoma quince. Las tres cuartas partes de cada cadena α se encuentran en la región extracelular, incluyendo el extremo aminoterminal, un segmento corto que atraviesa la membrana y el restante, que incluye el extremo carboxiterminal, se interna en el citoplasma. La cadena β se une mediante enlaces no covalentes con la porción externa de la cadena α y carece de contacto directo con la membrana celular. La región extracelular de la cadena α se divide en dos partes: una región aminoterminal de unión al péptido y otra región similar a las

inmunoglobulinas (Igs). La región de unión al péptido es la más importante dentro de la estructura de la molécula, está compuesta por aproximadamente 180 aminoácidos de la cadena α divididos en dos segmentos simétricos α_1 y α_2 de 90 residuos cada uno. Un péptido se une a la molécula de clase I sólo si su longitud es correcta para entrar en la hendidura y forman uniones no covalentes entre los residuos de los espacios con las cadenas laterales de los extremos del péptido. Cada molécula de clase I puede presentar péptidos diferentes, pero sólo uno al mismo tiempo. La región similar a las Igs está formada por los 90 aminoácidos restantes de la estructura extracelular; este segmento llamado α_3 es una región no polimórfica que establece contacto con la molécula CD8 de las células T durante la unión de la célula efectora y la célula presentadora de antígenos de clase I. La región intracelular posee un segmento transmembranal y está compuesta aproximadamente de 25 aminoácidos hidrofóbicos; esta región se caracteriza por tener sitios de fosforilación dependientes de kinasas como la tirosina kinasa y la proteína kinasa A y además poseen un residuo de glutamina en el extremo carboxiterminal, el cual sirve de sustrato para reacciones de transpeptidación. **(Figura 2)**

Moléculas clase II

La molécula de clase II está formada por dos cadenas polipeptídicas diferentes que están asociadas no covalentemente. Existe una cadena α de 32 a 34 kD y una β de 29 a 32 kD. Ambas cadenas codificadas por el MHC, con excepción de la cadena α de la región HLA-DR, son polimórficas. Similar a la clase I, la molécula clase II se divide estructuralmente en una región extracelular y otra intracelular. La región extracelular se divide en segmentos de 90 aminoácidos, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 . A diferencia de la clase I, la zona de unión al péptido está formada por ambas cadenas, segmentos α_1 y β_1 , respectivamente. Estas cadenas forman la hendidura, al igual que en la molécula clase I, los residuos más polimórficos se concentran en esta área. La región similar a Igs está formada por los segmentos α_2 y β_2 . Se cree que la relación entre células CD4+ y moléculas de clase II se debe a la unión entre la molécula CD4 y los residuos no polimórficos del segmento β_2 . La región intracelular también comprende una zona intramembrana celular y otra intracitoplasmática. Aunque se conoce menos acerca de estas regiones, se cree que son similares a las descritas en clase I. (2-4)

1.1.2.- FUNCIÓN DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

A) Restricción inmune y reconocimiento antigénico:

Los linfocitos T reconocen un antígeno sólo cuando éste es expuesto en unión con una molécula del MHC por medio de una célula presentadora de antígenos (CPA). Los avances realizados en las estructuras tridimensionales de las moléculas de MHC, así como el entendimiento de su regulación, formación e interacción con el antígeno, han incrementado el conocimiento acerca de la participación del MHC en la respuesta inmune. Existen diferencias importantes en el reconocimiento antigénico de las moléculas de clase I y II por parte de las células T. En general, las moléculas de clase I están presentes en todas las células nucleadas, mientras que las de clase II están expresadas en linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y endoteliales. La restricción de clase I o clase II del MHC por parte de los linfocitos T se correlaciona más con la presencia de moléculas **co-receptoras** en la membrana celular (CD4, CD8) que con las características funcionales de las mismas. Las CPA de clase I son reconocidas por células CD8+, mientras que las de clase II por CD4+. En general, las moléculas de clase I unen péptidos de proteínas intracelulares procesadas en el citoplasma de las CPA por estructuras llamadas proteosomas, el acoplamiento del péptido ocurre en el retículo endoplásmico; una vez formado el complejo péptido-molécula clase I, se transporta a la membrana celular. Las moléculas de clase II presentan péptidos de proteínas extracelulares endocitadas por las CPA, procesadas en los lisosomas para obtener el péptido y acoplarlo dentro de dicha vesícula, a la molécula clase II previamente formada en el retículo endoplásmico. Las bases del reconocimiento antigénico por parte de las células T comprenden la interacción de diversas estructuras, entre ellas la molécula de MHC, el antígeno, la molécula **co-receptora** CD4 o CD8 y el receptor de células T.

B) Selección de células T y reconocimiento alogénico:

El MHC también participa activamente en la formación del repertorio de células T, aquellas que expresan receptores con gran afinidad por complejos péptido-molécula de MHC propios, son eliminadas o inhibidas mediante un proceso de selección negativa; por el contrario, las células con receptores de linfocitos T de baja afinidad son seleccionadas positivamente y pasan a conformar el repertorio definitivo de células T maduras. Los timocitos que no son seleccionados mueren en el timo, lo que previene la autoinmunidad. Otros mecanismos de selección de células T no tienen en cuenta la interacción entre el MHC y el receptor de células T. Moléculas **co-receptoras** como el CD4, CD8

y las moléculas de adhesión celular como LFA1 y ICAM-1 participan en el desarrollo de timocitos a través de señales de transducción y cambios de afinidad entre células.

Los miembros de la familia de receptores del TNF como el CD30, CD40 y *Fas*, participan en fenómenos de selección tímica mediante los mecanismos de apoptosis.

La respuesta inmune generada contra antígenos en general, y contra cada combinación específica trasplantada de antígenos HLA del donador en particular, está influida por el código genético HLA del receptor. Las moléculas del MHC son los principales blancos de la respuesta inmune en contra de aloinjertos y este reconocimiento de aloantígenos del MHC por parte de las células T es el evento central que inicia el rechazo al trasplante. Los péptidos HLA y otros antígenos del donador se procesan y presentan a las células T del hospedero mediante las moléculas HLA expresadas por las CPA (incluyendo macrófagos y células dendríticas) del receptor y el repertorio de células T del receptor es moldeado por el proceso de selección positiva y negativa determinada por el fenotipo HLA del propio receptor. Aún más, las CPA del donador en el tejido trasplantado con frecuencia estimulan directamente a las células T del receptor debido a que los receptores de antígeno de las células T muestran una elevada frecuencia de reconocimiento cruzado de las moléculas MHC intactas no propias que son expresadas en las CPA alogénicas. En trasplantes se han descrito dos métodos de reconocimiento de antígenos foráneos: la vía directa e indirecta. La vía directa se considera como la principal fuerza de acción en el rechazo agudo, es un fenómeno restringido al trasplante, en el cual las células T del receptor reconocen las moléculas HLA intactas en las células del donador. Mientras que la segunda, en la que células T del receptor reconocen alo-antígenos del donador que han sido procesados por CPA del receptor del injerto, puede tener un papel importante en el fenómeno de rechazo crónico. En el caso de la vía directa, la respuesta de las células T al alo-antígeno depende de las diferencias o similitudes de las moléculas del MHC entre donador y receptor. Si las moléculas son similares, la respuesta se adscribe al reconocimiento de péptidos nunca antes encontrados por las células del receptor y que estén unidos a las moléculas del donador. En caso que exista diferencia en el sitio de unión del receptor de células T con el MHC, es posible que la molécula de MHC sea la única reconocida por las células CD4+ o CD8+ y que la unión del péptido no sea necesaria para iniciar el fenómeno de rechazo. La mayoría de evidencias sostienen la necesidad del péptido unido al MHC para que ocurra el reconocimiento alogénico.

Sin embargo, otros trabajos proponen que las células T reconocen y responden contra moléculas del MHC en ausencia de un péptido unido a la hendidura. De esta forma, aunque es probable el reconocimiento de moléculas del MHC sin péptido, su significado fisiológico es desconocido y los datos combinados están a favor de que las células T reconocen y responden al complejo péptido-molécula del MHC. Múltiples estudios indican que la vía indirecta de alo-reconocimiento ocurre durante el rechazo de injertos. Para la vía indirecta es necesario el procesamiento de alo-antígenos del donador por parte de células presentadoras del receptor. Para esto es necesario que los alo-antígenos del donador que escapen del injerto sean tomados por las CPA y presentados a las células T del huésped. El papel primordial jugado por el péptido en la respuesta de la célula efectora ha estimulado el uso de péptidos sintéticos para alterar la respuesta de células T contra alo-antígenos. (5)

1.2.- HEPATITIS AUTOINMUNE

1.2.1.- DEFINICIÓN

La hepatitis autoinmune es una importante causa de enfermedad hepática que afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes, dando cuenta de aproximadamente el 20% de las hepatitis crónicas. Se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria predominantemente periportal, asociada a hipergamaglobulinemia, frecuentemente con auto-anticuerpos detectables y buena respuesta a tratamiento inmunosupresor.

1.2.2.- ETIOPATOGENIA

La forma exacta en que la genética determina la alteración autoinmune no se ha aclarado, pero los principales actores involucrados en el proceso son: el complejo de histocompatibilidad mayor humano (HLA), el antígeno y el receptor de linfocitos. El principal efector involucrado en el daño hepático en la hepatitis autoinmune es el linfocito T CD4 positivo. El daño probablemente sea mediado por apoptosis por la vía del receptor de TNF o el ligando de Fas.

Predisposición immuno-genética

Se ha descrito una asociación entre HLADR3 y DR4 con hepatitis autoinmune. No sólo estos HLA confieren mayor riesgo, sino que adiferente evolución clínica. Así, por ejemplo, la presencia de HLA DR3 se asocia a formas más graves y de presentación más temprana, mientras que HLA DR4 se asocia a una forma de aparición más tardía y con mejor respuesta a corticoides. Estas asociaciones varían según el grupo étnico.

Antígenos involucrados

Dentro de los antígenos que pueden estar involucrados se pueden distinguir antígenos relacionados a agentes ambientales y auto-antígenos. Diversas infecciones virales como la hepatitis A y C, herpes virus y Epstein-Bar se han reportado como gatillantes de hepatitis autoinmune. Ciertos medicamentos como minociclina, nitrofurantoína, metildopa, diclofenaco, interferón y atorvastatina se han asociado a inducción de la enfermedad. Estos antígenos ambientales posiblemente gatillen el proceso inflamatorio mediante mimetismo molecular con auto-antígenos. El auto-antígeno más estudiado en relación a la hepatitis autoinmune es el receptor de asialoglicoproteína.

1.2.3.- CLASIFICACIÓN

La hepatitis autoinmune se clasifica habitualmente en tipo 1 y 2. Algunos autores han propuesto la hepatitis autoinmune tipo 3, caracterizada por presencia de anticuerpos anti-SLA (soluble liver antigen), pero la utilidad de esta clasificación es discutida, ya que su evolución clínica es similar a la tipo 1.

Hepatitis autoinmune tipo 1

Es la forma más frecuente y puede verse a cualquier edad. Habitualmente se presenta con anticuerpos anti-nucleares (ANA) o anti-músculo liso (ASMA). La presencia de ASMA refleja casi siempre la existencia de anticuerpos anti-actina.

Hepatitis autoinmune tipo 2

Se presenta en niños y adolescentes. Su marcador más característico es la presencia de anticuerpos anti-microsomales de hígado-riñón (LKM-1), que reflejan anticuerpos contra un epítipo del citocromo P450 (CYP2D6) o contra un antígeno de hígado-citosol (ALC-1).

1.2.4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HAI afecta a ambos sexos y a todas las edades, pero es mucho más prevalente en la mujer. Se describe con mayor frecuencia en la raza blanca y en la población europea, existiendo una agrupación familiar y una base hereditaria inmunogenética asociada a positividad para los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad.

La HAI puede presentarse como un proceso crónico o bien como un episodio de hepatitis aguda. Es habitual que los pacientes estén asintomáticos durante largos períodos de tiempo, descubriéndose la HAI de forma casual al realizar un estudio analítico por otras razones. El diagnóstico se establece al excluir otras etiologías responsables de hepatopatía en un paciente, casi siempre de sexo femenino, con hipergammaglobulinemia. La presencia de auto-anticuerpos es determinante. A veces el primer indicio surge en enfermos que tienen patologías extrahepáticas asociadas a alteraciones de la inmunorregulación. El comienzo de la HAI suele ser insidioso e inespecífico, en el sentido de que los enfermos aquejan malestar general, cansancio, astenia ó anorexia. No son infrecuentes las alteraciones menstruales, como retraso de la menarquia, ciclos irregulares o amenorrea. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes aquejan molestias en hipocondrio derecho. La presencia de acné es frecuente, así como la de telangiectasias cutáneas. Entre los datos de laboratorio destaca la hiper transaminasemia, con unos valores a veces más

elevados de GOT que de GPT. Los niveles de citolisis son el mejor indicador de inflamación activa y, en ocasiones, son similares a los que se encuentran en la hepatitis aguda vírica.

La HAI suele tener un curso gradual y lento, pudiendo presentarse a lo largo de su evolución manifestaciones clínicas o analíticas de diferentes enfermedades autoinmunes. A veces se produce un episodio de hepatitis aguda con ictericia como forma de comienzo, posiblemente reflejando la activación de un proceso crónico silente hasta entonces; también durante el curso de la HAI se pueden presentar brotes recurrentes de citolisis. La existencia de estos episodios es impredecible, pero son más raros en los enfermos que reciben tratamiento inmunosupresor. Asimismo, la enfermedad puede manifestarse como una forma fulminante, con encefalopatía y alteraciones graves de la coagulación; estos casos ocurren sobre todo en la HAI tipo II. Se ha descrito la exacerbación de una HAI latente en mujeres con hepatitis C (viremia positiva por PCR) que recibían tratamiento con interferón alfa.

Se desconoce si en las mujeres de edad más avanzada la HAI presenta un curso evolutivo similar al de las enfermas jóvenes. Las pacientes postmenopáusicas parecen tener una menor incidencia de otras patologías autoinmunes asociadas; por el contrario, son más propensas a padecer efectos colaterales del tratamiento. En los estadios finales de la enfermedad es habitual que sobrevengan las complicaciones típicas de la cirrosis hepática, como ascitis, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea y hemorragia por varices esófago-gástricas.

1.2.5.- DIAGNÓSTICO

No existe una manifestación clínica o examen de laboratorio aislado que permita diagnosticar con certeza esta enfermedad, por lo que se emplea una combinación de criterios clínicos, de laboratorio e histológicos. Los hallazgos de laboratorio incluyen elevaciones variables de las transaminasas (SGOT/AST y SGPT/ALT) con valores normales o mínimamente elevados de fosfatasa alcalinas y gamaglutamil transpeptidasa (GGT). Puede haber elevación de la bilirrubina, disminución de la albúmina y prolongación del tiempo de protrombina. Característicamente los niveles de inmunoglobulina G (IgG) están elevados. Como parte de la evaluación, los marcadores serológicos para hepatitis virales son negativos. La mayoría de los pacientes presenta algún autoanticuerpo. Los más frecuentes son:

1. ANA: Anticuerpos anti-nucleares (anti-nuclear antibodies).
2. ASMA: Anticuerpos anti-músculo liso (antismooth muscle antibodies).

3. ALKM-1: Anticuerpos anti-microsomales de hígado riñón (anti-liver kidney microsomal antibodies).

4. Otros anticuerpos: Anti-asialo-glicoproteína (ASGP), anti-actina (AAA), anti-antígeno soluble hepático (SLA), anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA).

La histología obtenida en la biopsia hepática es uno de los principales elementos del diagnóstico, siendo los hallazgos característicos la hepatitis de interfase (“necrosis en sacabocado”) y la presencia de inflamación con células plasmáticas. Pueden verse rosetas y ocasionalmente células gigantes multinucleadas.

Junto con los cambios inflamatorios, pueden observarse grados variables de fibrosis, desde periportal a fibrosis en puente o cirrosis hepática.

El diagnóstico requiere que se excluyan otras causas de enfermedad hepática como hepatitis virales, consumo excesivo de alcohol o exposición a medicamentos hepatotóxicos. Se han desarrollado criterios diagnósticos que permiten obtener un puntaje y clasificar en hepatitis autoinmune probable o definitiva (Tabla 1). Su propósito es más bien para fines de investigación, ya que su utilidad es limitada en pacientes individuales.

1.2.6.- TRATAMIENTO

No todos los pacientes con hepatitis autoinmune requieren tratamiento. Se aceptan ciertos criterios para comenzar el tratamiento:

1. Transaminasas sobre 10 veces el valor máximo normal.
2. Transaminasas sobre 5 veces el valor máximo normal en presencia de gammaglobulinas (o IgG total) sobre 2 veces valor máximo normal.
3. Necrosis en puente o multiacinar en la biopsia hepática.

Dentro de las indicaciones relativas están la presencia de síntomas (fatiga, artralgia, ictericia) y hepatitis de interfase en la biopsia. Se considera que mayoría de los niños debiera recibir tratamiento al momento del diagnóstico.

Los medicamentos más utilizados son los corticoides (prednisona) y la azatioprina. Existen dos esquemas ampliamente utilizados para iniciar el tratamiento, que se resumen en la Tabla 2. La decisión del esquema a utilizar depende en gran parte del perfil de efectos adversos y de las enfermedades concomitantes del paciente.

El tratamiento se continúa hasta lograr la remisión (Figura3), o hasta que se evidencian efectos adversos del tratamiento. La remisión histológica es más lenta, obteniéndose habitualmente unos 6 a 12 meses después de la remisión clínica y bioquímica. Se recomienda mantener al paciente en remisión por al menos 2 años antes de intentar la suspensión gradual del tratamiento. La decisión de suspender tratamiento debe ser tomada con precaución, ya que la enfermedad recurre en un 80% de los pacientes. Uno de los factores que mejor predice la recaída es la presencia de actividad inflamatoria histológica, motivo por el cual se recomienda realizar una biopsia hepática antes de planear una suspensión de tratamiento. Aproximadamente un 10% de los pacientes no responde al tratamiento inicial. Esta situación es más frecuente en pacientes cirróticos, los más jóvenes, aquellos con un período prolongado de síntomas antes de comenzar el tratamiento y en pacientes con HLA D3 y B8.

En estos casos se han utilizado terapias de segunda línea que incluyen ciclosporina, micofenolato y tacrolimus.

La opción de trasplante hepático está indicada en aquellos pacientes con falla de tratamiento y complicaciones de la cirrosis hepática. Si bien la enfermedad puede recurrir en un 20 a 30% de los pacientes trasplantados, habitualmente se controla bien ajustando el nivel de inmunosupresión. (6-9)

1.3.- SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN

1.3.1.- DEFINICIÓN

Las enfermedades hepáticas autoinmunes, Hepatitis Autoinmune (HAI), Cirrosis Biliar Primaria (CBP) y Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), son consideradas como entidades distintas, cada una de ellas tienen características clínicas, serológicas e histológicas definidas.

El término de síndromes de sobreposición se usa para describir las formas variantes de las enfermedades hepáticas autoinmunes, que tienen presente características colestásicas y de hepatitis, que no es posible ubicarlas dentro de las categorías diagnósticas clásicas. En las cuales se sobreponen características de HAI con CBP, o características de HAI con CEP. Además de estos casos con características simultáneas de dos enfermedades autoinmunes hepáticas, se ha observado que las enfermedades hepáticas autoinmunes son capaces de tener un proceso de transición de una forma a otra, las bases de esta transformación permanecen desconocidas, en este contexto se han descrito pacientes con CBP con transición a HAI y HAI con transición a CBP.

1.3.2.- ETIOPATOGENIA

Los mecanismos fisiopatológicos aún no están claros, algunos autores creen que el SSP HAI-CBP deriva de un único proceso autoinmune con efectos tanto en los hepatocitos como en la vía biliar, otros consideran que son dos enfermedades distintas que se presentan en el mismo paciente, mientras que una tercera hipótesis es que el SSP sea una variante de la CBP o de HAI

1.3.3.- CLASIFICACIÓN

La actual clasificación se expresa en la tabla 4

1.3.4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

CBP y HAI son la hepatopatía autoinmune más frecuente con una prevalencia de 25-40/100000 y 17/1000000, respectivamente, en estudios epidemiológicos en Europa y en USA.

Los pacientes que presentan características de ambas enfermedades han sido reportados desde 1970. La prevalencia los SSP HAI-CBP es variable, un 4.8 a 19% de pacientes con CBP presentan características de HAI y 5 a 8.3% de pacientes con HAI presentan características de CBP, estas variaciones

porcentuales se explican en parte porque no todos los estudios comparten los mismos criterios diagnósticos.

El cuadro clínico es inespecífico, con bioquímica tanto de colestasis como de necrosis hepatocelular, en la biopsia hepática también hay características de CBP y HAI. El grupo más afectado son las mujeres jóvenes.

Para la mayoría de los pacientes las características de CBP y HAI se presentan simultáneamente, sin embargo el SSP se puede desarrollar durante el curso de una CBP o más raramente en el curso de una HAI, inclusive trece años más tarde del diagnóstico inicial.

1.3.5.- DIAGNÓSTICO

los criterios diagnósticos para el SSP HAI-CBP no se han establecido. La mayoría de los estudios prefieren usar los criterios de Chazouilleres O y cols descritos en 1998 presentados en la tabla 3. Para el diagnóstico de cada enfermedad se requieren por lo menos dos de los tres criterios. (Figura 5)

1.3.6.- TRATAMIENTO

El tratamiento estándar de la HAI y CBP son bien conocidos, basados en Inmunosupresores y Ácido Ursodeoxicólico (AUDC) respectivamente, pero el tratamiento de SSP CBP-HAI no está definido. La falta de criterios diagnósticos y lo infrecuente de la patología hace difícil la elaboración de estudios clínicos prospectivos controlados destinados a este fin, manteniéndose la controversia.

En una cohorte definida de 16 pacientes con HAI CBP la respuesta a AUDC (13-15 mg/kg/día) mostró una supervivencia de estos pacientes similar con la clásica de CBP. Existe datos que sugieren que la terapia combinada de AUDC más corticoides es la mejor alternativa sobre todo en aquellos pacientes con marcada elevación de las transaminasas que sugieren un componente predominante de necrosis hepatocelular e histología con hepatitis de interfase o lobulillar severa. Las características histológicas y el valor de las enzimas hepáticas pueden ser una herramienta que permita seleccionar los pacientes en el momento de elegir la terapia inicial. En los pacientes con un componente principal de colestasis parece razonable iniciar el tratamiento con AUDC (13-15 mg/kg/día) y si no hay respuesta agregar corticoides (prednisona 10 a 15 mg/día). Los pacientes con pobre respuesta a la combinación AUDC más corticoides se pueden beneficiar agregando azatioprina y si aun la respuesta es mala considerar Ciclosporina. (10-12)

1.4.- HIPÓTESIS

La hepatitis autoinmune y el síndrome de sobreposición (HAI-CBP) comparten antígenos HLA y a su vez tienen alelos diferentes.

1.5.- JUSTIFICACIÓN

La Hepatitis autoinmune tiene un espectro de presentación amplio. Se ha determinado que estas diferencias pueden ser debido a la presencia de factores genéticos precisamente localizados en el CPH además de interacciones con el medio ambiente. Por otra parte el síndrome de sobreposición de HAI-CBP comparte algunas características y tiene respuesta al tratamiento variable. Esto hace suponer que al mismo tiempo de compartir alelos del CPH también pueden tener diferencias a este nivel que conlleve a una expresión diferente de la enfermedad así como su respuesta al tratamiento.

1.6.- METODOLOGÍA

1.6.1.- SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluyeron pacientes subsecuentes de la consulta externa con el diagnóstico de HAI en base a criterios internacionales previamente establecidos (16). Los pacientes con síndrome de sobreposición se diagnosticaron en base a los criterios establecidos por Chazouillères et al. (18) basado en: 1) Fosfatasa alcalina sérica más de dos veces el límite superior del valor normal y/o gamaglutamil-traspeptidasa 5 ó más veces el límite superior del valor normal, 2) Positividad para AMA y 3) Evidencia histológica de daño florido a conductos biliares cumpliendo además con criterios de HAI como son: 1) alanino aminotransferasa (ALT) al menos 5 veces el límite superior del valor normal, 2) Niveles de inmunoglobulinas IgG al menos dos veces el límite superior del valor normal y/o positividad para anticuerpos anti-músculo liso y 3) biopsia hepática mostrando hepatitis de interfase con infiltrado linfoplasmocitario de moderado a grave periportal. Se consideró la positivo ante la presencia de 2 de 3 criterios como diagnóstico. Se excluyó la ingesta de alcohol mediante interrogatorio así como también afectación por VHB y VHC. No existió evidencia de exposición a drogas hepatotóxicas. Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes y el estudio fue aprobado por el comité de ética del nuestro hospital.

1.6.2 SEROLOGÍA

Todos los pacientes se valoraron mediante la determinación de anticuerpos antinucleares por técnica de inmunofluorescencia indirecta, antimitocondriales en su fracción M2 mediante técnica de ELISA así como también anti-músculo liso a través de inmunofluorescencia.

1.6.3.- HISTOLOGÍA

Se realizó biopsia hepática con fines diagnósticos y pronósticos en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Las biopsias hepáticas fueron valoradas por diferentes patólogos en diferentes periodos de tiempo teñidas mediante hematoxilina y eosina, PAS y Masson. Se estableció diagnóstico de hepatitis autoinmune en presencia de hepatitis de interfase, infiltrado linfoplasmocitario. Se diagnóstico como síndrome de sobreposición en presencia de datos de hepatitis autoinmune previamente señalados asociado a daño a conductos manifestado como destrucción de los mismos y /o ductopenia.

1.6.4.- DETERMINACIÓN DE HLA-DR

Se tomó muestra de sangre periférica en cada paciente para obtención de células mononucleares y posterior extracción del DNA mediante el uso de proteinasa K, extracción con fenol-cloroformo y precipitación con isopropanol según el protocolo del Doceavo taller internacional de histocompatibilidad. (17) Se llevó a cabo amplificación del DNA mediante PCR para el locus de HLA-DR. Los productos del PCR fueron desnaturalizados y colocados en membranas de nylon para posteriormente inmovilizarlos mediante uso de radiación UV. Las membranas fueron lavadas con iniciadores específicos de secuencia para luego ser incubados con anticuerpo anti-DIG por espacio de 60 minutos. Después de remover el exceso, se visualizaron los patrones de hibridación a través de quimio-luminescencia. Se amplificó con PCR-SSP (iniciadores específicos de secuencias) para confirmar los diferentes *loci* de HLA-DR.

1.6.5.- GRUPO CONTROL

Se tomaron ciento-noventa y ocho controles de pacientes adultos, que nacieron y han vivido en México compartiendo el mismo grupo étnico, sin enfermedades autoinmunes asociadas.

1.6.6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis estadístico posterior a conocer las diferentes frecuencias génicas para cada grupo (HAI, SSP) así como los del grupo control. Se compararon las frecuencias génicas entre los pacientes con HAI y controles y SSP y controles mediante la prueba de X^2 . En aquellos alelos en que se encontró diferencia significativa se obtuvo la razón de momios (RM) para valorar la fuerza de la asociación. Se realizó la comparación de pacientes con HAI vs SSP mediante la prueba exacta de Fisher a dos colas cuando el número esperado de sujetos fuera menor de 5. Se estableció un valor de $p \leq 0.05$ como significativo.

1.7.- RESULTADOS

La tabla 2 y 3 muestran las frecuencias génicas de los pacientes con HAI en relación con los controles y aquellos con SSP y controles respectivamente.

Los datos mostraron que los alelos HLA-DR3 y DR1 tienen un incremento estadísticamente significativo en HAI en comparación con el grupo control con un valor de $p = 0.04$ y una RM 2,6 (0.87-7.9, 95% IC) respectivamente.

Sin embargo al corregir el valor de p por el número de comparaciones desaparece dicha significancia estadística. Por otro lado, en el grupo de HAI se encontró disminución estadísticamente significativa del alelo HLA-DR8 cuando se comparó con los controles $p = 0.04$ con una RM 3.2 (0.9-13.98, 95% IC).

El análisis en el caso de los sujetos con SSP mostró que las frecuencias génicas de los alelos HLA-DR no difieren de manera estadística en comparación de los controles.

Finalmente, al comparar las frecuencias génicas de los pacientes con HAI contra los de SSP (tabla 4), se encontró que el HLA-DR7 parece distinguir a los pacientes de SSP de aquellos con HAI, comparación que resulto significativa desde el punto de vista estadístico mediante la aplicación de prueba exacta de Fisher a dos colas con un valor de $p = 0.02$ y una RM de 9.8 (1.02-233.6, 95% IC)

1.7.- RESULTADOS

La tabla 2 y 3 muestran las frecuencias génicas de los pacientes con HAI en relación con los controles y aquellos con SSP y controles respectivamente.

Los datos mostraron que los alelos HLA-DR3 y DR1 tienen un incremento estadísticamente significativo en HAI en comparación con el grupo control con un valor de $p= 0.04$ y una RM 2,6 (0.87-7.9, 95% IC) respectivamente.

Sin embargo al corregir el valor de p por el número de comparaciones desaparece dicha significancia estadística. Por otro lado, en el grupo de HAI se encontró disminución estadísticamente significativa del alelo HLA-DR8 cuando se comparó con los controles $p= 0.04$ con una RM 3.2 (0.9-13.98, 95% IC).

El análisis en el caso de los sujetos con SSP mostró que las frecuencias génicas de los alelos HLA-DR no difieren de manera estadística en comparación de los controles.

Finalmente, al comparar las frecuencias génicas de los pacientes con HAI contra los de SSP (tabla 4), se encontró que el HLA-DR7 parece distinguir a los pacientes de SSP de aquellos con HAI, comparación que resulto significativa desde el punto de vista estadístico mediante la aplicación de prueba exacta de Fisher a dos colas con un valor de $p= 0.02$ y una RM de 9.8 (1.02-233.6, 95% IC)

16

1.8.- DISCUSIÓN

Este trabajo muestra que los alelos HLA-DR3 y DR1 se encuentran asociados a HAI y que el alelo HLA-DR8 protege contra ello. El SSP no parece estar influido por los alelos HLA-DR, sin embargo el alelo DR7 distingue entre HAI y SSP.

Estos datos confirman el papel preponderante de los alelos HLA-DR3 y DR1 en la susceptibilidad genética para HAI. Por otra parte, es la primera vez, para nuestro conocimiento, que se describe un alelo que confiere protección en individuos mexicanos.

Czaja et al, describió el riesgo compartido de alelos HLA para desarrollo de HAI, CBP y colangitis esclerosante primaria (CEP). Encontró que la combinación de susceptibilidad para HAI HLA DR3/DR4 con HLA-DR8 es poco

común y que la presencia de HLA-DR8 con DR3/DR4 negativos ocurrió en pocas ocasiones en pacientes con HAI y CBP en 2 y 11% respectivamente. Aquellos sujetos con HAI y HLA-DR8 presentaron niveles de gamaglobulinas más bajos en comparación de aquellos sin este alelo ($p= 0.03$) indicando que el HLA-DR8 tiene un factor protector cuando no se asocia a HLA-DR3/DR4 y que estos individuos que presentan la enfermedad tienen una expresión leve. (20)

Por otra parte, estudios previos habían mostrado susceptibilidad genética del alelo HLA-DR4 en mexicanos (16), tanto como en japoneses (21), Argentinos (22) y el segundo más prevalente en población caucásica después de HLA-DR3 (23-25). Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró que la frecuencia génica de HLA-DR4 difiriera de la población control, esto quizá debido a tamaño de la muestra o por el grupo étnico involucrado.

En nuestro trabajo se encontró que HLA-DR3 y DR1 están presentes en pacientes con HAI en comparación con el grupo control y que el HLA-DR3 está asociado a una mala respuesta al tratamiento inmunosupresor en población sajona. (26) Este hallazgo no había sido reportado con antelación en población mexicana.

Los resultados de este trabajo sugieren que la regulación de la respuesta inmune probablemente en contra de infecciones virales, está dirigida hacia la autoinmunidad hepática. La regulación está orientada hacia la autoinmunidad en individuos genéticamente susceptibles e identificados por variantes alélicas de los genes de histocompatibilidad probablemente debido al papel que tiene este en la presentación de antígenos derivados de dichas infecciones virales. (27)

17

Es probable que los individuos con HLA-DR3 y DR1, son proclives a la generación de auto-anticuerpos dirigido contra epítopes presentes en los hepatocitos, lo que no ocurre en individuos con HLA-DR8 y que abre varias líneas de investigación para comprender el mecanismo por el que los auto-anticuerpos generan autoinmunidad hepática.

No se encontró asociación de alelos HLA-DR en el grupo de sobreposición en comparación con el grupo control pero sí se asoció un alelo HLA-DR7, distintivo entre pacientes con SSP en comparación a los pacientes con HAI. El resto de las variantes alélicas fueron similares en ambos grupos. Estudios previos han demostrado que los pacientes con SSP comparten alelos HLA-DR con los pacientes que tiene HAI y difieren de los que tienen CBP (15)

En nuestro conocimiento, este trabajo es el primero en encontrar un alelo HLA-DR, distintivo de los pacientes con SSP. Se requieren mayores

estudios para corroborar estos hallazgos y el valor que tienen en la susceptibilidad genética de estos individuos.

1.9.- CONCLUSIONES

En conclusión, este trabajo confirma el papel preponderante del locus HLA-DR en la susceptibilidad genética para el desarrollo de autoinmunidad hepática asociado al incremento de la frecuencia de los alelos DR 3 y DR1 y el HLA DR7 parece distinguir los pacientes con SSP comparado con aquellos con HAI. Por último probable protección de autoinmunidad hepática el presentar el alelo DR8. Se requieren estudios para explorar genes modificadores de la respuesta para generar un mapa genético que sea de utilidad diagnóstica y de tratamiento en los pacientes con enfermedades autoinmunes del hígado.

1.10.- REFERENCIAS

- 1.- Klein J, Sato A. Birth of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol* 1998; 47: 199.
- 2.- Strominger JL, Wiley DC. The class II proteins of the human major histocompatibility complex. *JAMA* 1995; 274: 1074.
- 3.- Engelhard VA. Structure of peptides associated with class I and Class II MHC molecules. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 181.
- 4.- Jackson MR, Peterson PA. Assembly and intracellular transport of MHC class I molecules. *Annu Rev Cell Biol* 1993; 9: 207.
- 5.- Cresswell P. Assembly, transport, and function of MHC class II molecules. *Ann Rev Immunol* 1994; 12: 259
- 6.- Czaja AJ. Current and future treatments of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun;3(3):269-91.
- 7.- Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009 Mar 7;15(9):1035-41. Review.
- 8.- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):54-66.
- 9.- Montano Loza AJ, Czaja AJ. Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;4(4):202-14. Review.
- 10.- Czaja AJ. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a foray across diagnostic boundaries. *J Hepatol*. 2006 Feb;44(2):251-2.
- 11.- Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol*. 2006 Feb;44(2):400-6.
- 12.- Silveira MG, Lindor KD. Overlap syndromes with autoimmune hepatitis in chronic cholestatic liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;1(2):329-40. Review.
- 13.- Doherty DG, Donalson PT, Underhill JA, Farrant JM, Duthie A, Mieli-Vergani G, McFarlane G, Johnson PJ, Eddleston ALWF, Mowat AP, Williams R. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1994; 19:609-15

- 14.- Czaja AJ, Strettell MDJ, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Donaldson PT, Williams R. Associations between alleles of the mayor hystocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25: 317-23
- 15.- Lohse AW, Meyer zum Büchenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: Evidence for it being a hepatitis form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999; 29: 1078-84
- 16.- Vázquez-García MN, Alaéz C, Olivo A, Debaz H, Pérez-Luque E, Burguete A, Cano S, de la Rosa G, Bautista N, Hernández A, Bandera J, Torres LF, Kershenobich D, Álvarez F, Gorodezky C. MHC class II sequences of susceptibility and protection in mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1998; 28: 985-990
- 17.- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WGE, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston ALWF, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RNM, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büchenfelde KH, Mieli-Vergani G, Nakanuma Y, Nishiota M, Penner E, Porta G, Portmann BC, Reed WD, Rodes J, Shalm SW, Scheuer PJ, Schrupf E, Toda G, Tsuji T, Tygstrup N, Vergani D, Zeniya M. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38
- 18.- Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary Biliary Cirrhosis-Autoimmune Hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296-301
- 19.- Bignon JD, Fernández-Viña M, Arnajz-Villena A, Fauchet R, Weiss E, Powis S, et al. In: Charron D, Fauchet R, editors. Technical handbook of the twelfth international histocompatibility workshop, HLA et Medicine, Paris, 1996.
- 20.- Czaja AJ, Santrach PJ, Moore SB. Shared genetic risk factors in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 140-47
- 21.- Seki T, Kiyosawa K, Inoko H, Ota M. Association of autoimmune hepatitis with HLA-Bw54 and DR4 in Japanese patients. *Hepatology* 1990; 12: 1300-1304
- 22.- Marcos Y, Fainboim HA, Capucchio M, Findor J, Daruich J, Reyes B, Pando M, Theiler GC, Méndez N, Satz ML, et al. Two-locus involvement in the association of human leukocyte antigen with the extrahepatic manifestations of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1994;19:1371-4

23.- Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology*. 1991;13:701-6.

24.- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1993;105:1502-7.

25.- Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Czaja AJ, Williams R. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1997;112:2028-35.

26.- Opelz G, Vogten AJ, Summerskill WH, Schalm SW, Terasaki PI. HLA determinants in chronic active liver disease: possible relation of HLA-Dw3 to prognosis. *Tissue Antigens*. 1977;9:36-40.

27.- Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 7;14(21):3306-3312.

ANEXOS:

Figura 1 Estructura del Complejo Principal de Histocompatibilidad

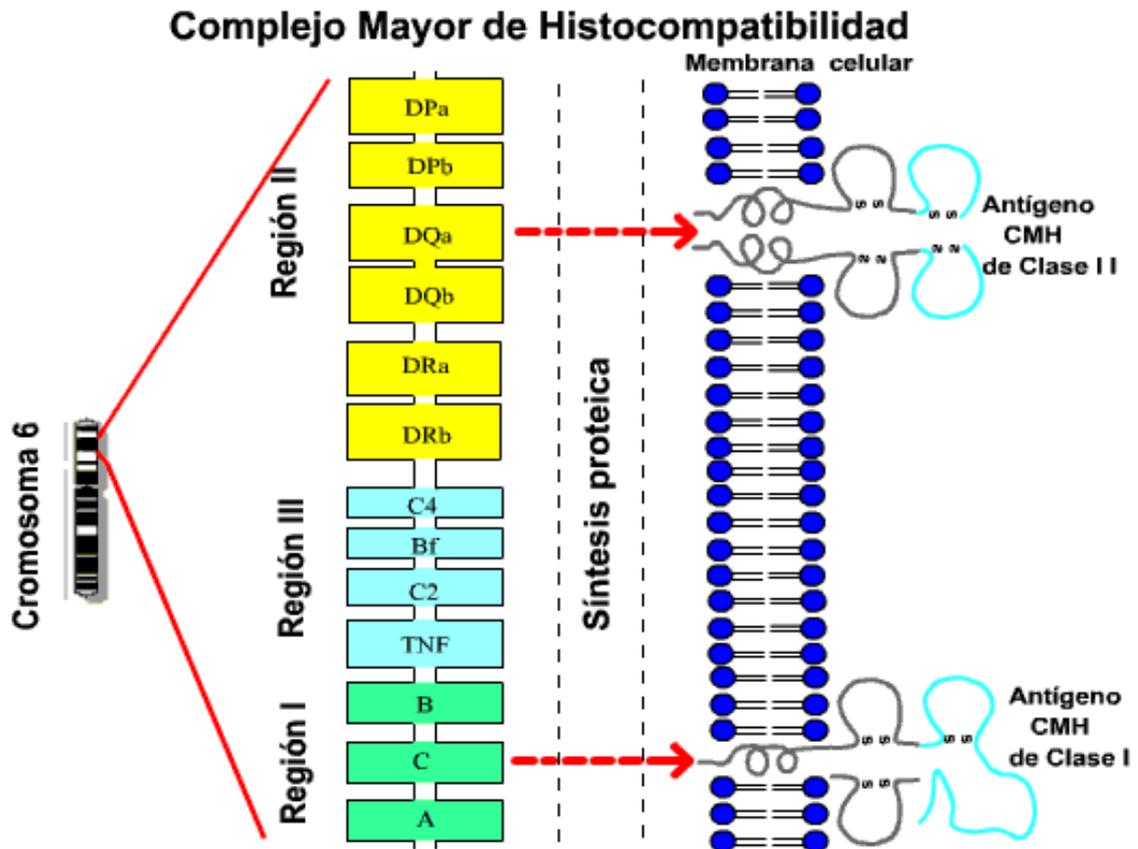


Figura 2 Regiones del Complejo Principal de Histocompatibilidad

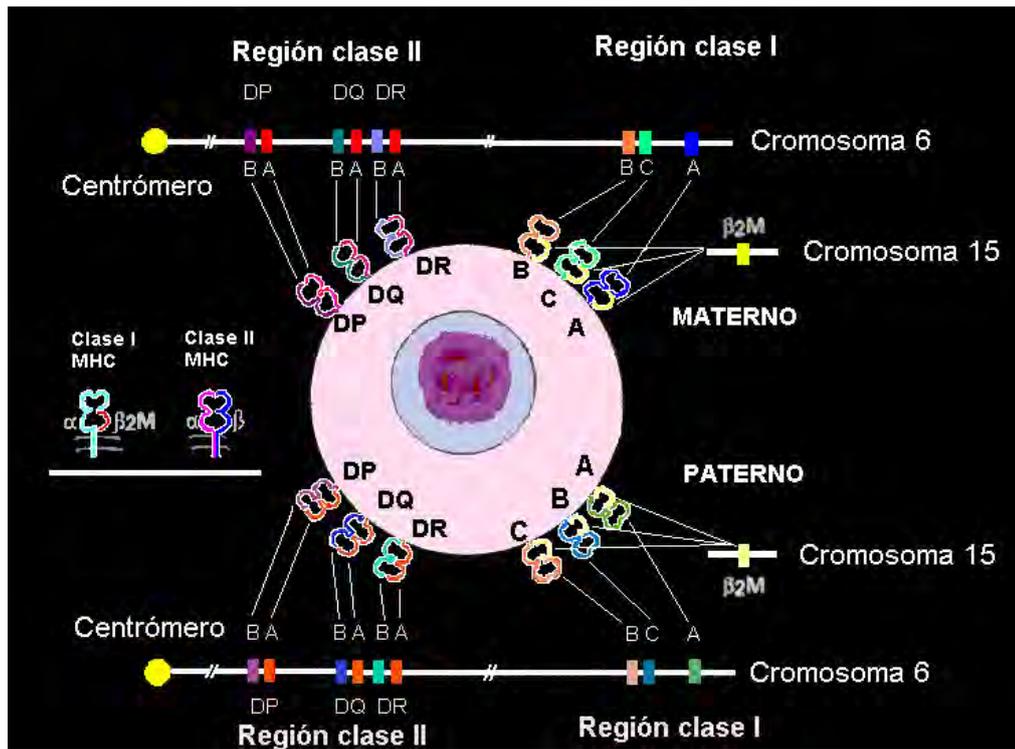


Figura 3 Esquema de Tratamiento para Hepatitis Autoinmune

	Monoterapia Prednisona (mg/d)	Tratamiento combinado Prednisona (mg/d) Azatioprina (mg/d)	
Semana 1	60	30	50
Semana 2	40	20	50
Semana 3	30	15	50
Semana 4	30	15	50
Mantenición hasta obtener respuesta	20	10	50
Razón para preferencia:	Citopenia Embarazo Cáncer	Mujer postmenopáusica Osteoporosis Diabetes Acné Inestabilidad emocional Hipertensión	

Figura 4 Clasificación de Síndromes de sobreposición

Síndromes de Sobreposición	Síndromes No clasificados	Síndromes Secuenciales
HAI-CBP	CAI *	HAI⇔CBP
HAI-CEP		HAI⇔CEP
HAI-CAI		

Figura 5 Criterios Diagnósticos del síndrome de Sobreposición

CRITERIOS DIAGNOSTICOS AIH-PBC
CBP
a. F. Alcalina > 2 veces el valor del límite superior normal o GGT > 5 veces el valor del límite superior normal
b. AMA positivos
c. Lesión de conductos biliares por histología
HAI
a. TGP > 5 veces el valor del límite superior normal
b. Ig G sérica al menos 5 veces el valor del límite superior normal o AML positivo
c. Biopsia hepática mostrando Hepatitis de interfase moderada o severa

Tabla 1 Score para Diagnóstico de Hepatitis Autoinmune

PARÁMETRO	PUNTUACIÓN
GÉNERO	
Femenino	+2
Masculino	0
BIOQUÍMICA SÉRICA	
Proporción de elev de FA Vs transaminasas	
>3.0	-2
1.5-3.0	0
<1.5	+2
Globulina sérica total gama-glob o IgG	
Veces por arriba del límite normal superior	
>2.0	+3
1.5-2.0	+2
1.0-1.5	+1
<1.0	0
Autoanticuerpos (títulos por IF) Adultos	
ANA, SMA o LKM-1	
>1:80	+3

1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
Anticuerpos antimitocondrial	
Positivo	-4
Negativo	0
Marcadores de hepatitis viral	
Negativo	+3
Positivo	-3
Otros factores etiológicos	
Historia de uso de fármacos	
Si	-4
No	+1

Tabla 2 Frecuencias génicas de los alelos de pacientes con HAI comparado con los controles

Alelos	HAI		Controles	
	n: 52	FG	n: 198	FG
DR4	14	0.269	47	0.237
DR3	7	0.134*	11	0.055
DR1	7	0.134*	11	0.055
DR15	6	0.115	13	0.065
DR14	4	0.076	9	0.045
DR13	4	0.076	10	0.050
DR11	3	0.057	20	0.101
DR16	3	0.057	5	0.025
DR8	3	0.057^	33	0.166
DR12	1	0.019	2	0.010

HAI= Hepatitis Autoimmune, FG= Frecuencia génica

* p= 0.04 RM 2.6 (0.87-7.9 95% IC)

^ p = 0.046 RM 3.27 (0.91-13.98 95% IC)

Alelos	SSP		Controles	
	n: 30	FG	n: 198	FG
DR4	10	0.333	47	0.237
DR8	5	0.166	33	0.166
DR7	4	0.133	22	0.111
DR3	3	0.100	11	0.055
DR15	3	0.100	13	0.065
DR11	2	0.066	20	0.101
DR1	2	0.066	11	0.055
DR14	1	0.033	9	0.045

SSP: Síndrome de Sobreposición, FG: Frecuencia génica

Alelos	HAI		SSP	
	n: 52	FG	n: 30	FG
DR4	14	0.269	10	0.333
DR3	7	0.134	3	0.100
DR1	7	0.134	2	0.066
DR15	6	0.115	3	0.100
DR14	4	0.076	1	0.033
DR13	4	0.076	-	-
DR11	3	0.057	2	0.066
DR16	3	0.057	-	-
DR8	3	0.057^	5	0.166
DR12	1	0.019	-	-
DR7	-	-	4	0.133*

HAI=Hepatitis autoinmune, SSP= Síndrome de sobreposición

* $p=0.025$ RM 9.8 (1.02-233.6, 95% IC)