

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de de Estudios de Posgrado
H.R. "20 de Noviembre" ISSSTE

ESTUDIO INMUNOGENETICO EN PACIENTES
MEXICANOS CON COLITIS ULCERATIVA
CRONICA INESPECIFICA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
CARLOS GERARDO CANTU BRITO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



México, D.F.

Febrero de 1987



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I N D I C E

INTRODUCCION

I. COLITIS ULCERATIVA CRONICA INESPECIFICA

DESCRIPCION GENERAL

INMUNOLOGIA Y GENETICA

II. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

III. ESTUDIO INMUNOGENETICO EN PACIENTES MEXICANOS CON COLITIS ULCERATIVA CRONICA INESPECIFICA

HIPOTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODO

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

La Inmunogenética es una rama de la Inmunología relativamente reciente que ha ido adquiriendo cada vez mayor relevancia en la práctica de la Medicina ya que los avances en el conocimiento del Complejo Principal de Histocompatibilidad, constituido por un grupo de genes (genes clase I y II del sistema HLA, genes clase III del sistema del complemento y el gen estructural de la enzima Glioxalasa) involucrados en la regulación de la respuesta inmune, ha permitido una mejor comprensión de la fisiopatogenia y comportamiento clínico de diversas enfermedades, sobre todo en aquellas que están vinculadas con alteraciones inmunológicas y cierta predisposición genética.

En base a lo anterior consideramos pertinente llevar a cabo un estudio inmunogenético en pacientes con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica. No obstante que la etiología de esta enfermedad continúa siendo desconocida a pesar de haberse descrito hace más de 100 años, las evidencias actuales sugieren la posible participación de mecanismos inmunológicos y genéticos en el desarrollo y comportamiento clínico de la Colitis Ulcerativa.

Entre las características de la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica, enfermedad intestinal inflamatoria que afecta principalmente la mucosa del recto y colon distal, destacan su relativa predilección por individuos jóvenes, cierta agregación familiar, una evolución crónica con remisiones y exacerbaciones y la presencia de complicaciones locales (megacolon tóxico, estrechez, cáncer de colon, etc.) y extraintestinales (articulares, oculares, hepáticas, etc.) severas. Asimismo resulta interesante señalar que existen notables variaciones geográficas en la frecuencia (indicativo de mayor predilección por ciertos grupos étnicos) y en el comportamiento clínico de la enfermedad ya que se observan más formas severas y hasta fulminantes en ciertos lugares mientras en otros sigue un curso leve o moderado, lo cual sugiere que existen diferencias sustanciales en la magnitud de la respuesta inmune.

Para el desarrollo de la presente Tesis de Posgrado se ha considerado conveniente dividir la exposición en tres partes:

Con la finalidad de dar una mayor aplicación clínica y proporcionar las bases para fundamentar el trabajo, en la Parte I se hace una descripción general de la Colitis Ulcerativa y se consideran más ampliamente los aspectos inmunológicos y genéticos de la enfermedad. Para una mejor comprensión e interpretación de nuestros resultados en la Parte II se describen los principales aspectos del Complejo Principal de Histocompatibilidad y finalmente, en la Parte III se desarrolla el estudio inmunogenético en pacientes con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica realizado en la Clínica de UCUI de nuestro Hospital.

I. COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA INESPECÍFICA.

La Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica (CUCI) es una enfermedad intestinal inflamatoria de etiología desconocida descrita por primera vez por Wilks y Moxon en 1875.

DESCRIPCIÓN GENERAL

Epidemiología

La Colitis Ulcerativa tiene una baja frecuencia anual pero debido a su cronicidad la prevalencia es elevada. La incidencia varía de 2 a 7 casos por año por 100,000 habitantes ^{1,2}. En el Cuadro 1 se presentan la incidencia y prevalencia de los principales estudios epidemiológicos, los cuales han permitido establecer algunos factores demográficos que caracterizan la enfermedad - (Cuadro 2).

Cuadro 1 Incidencia y Prevalencia (por 100,000).

LUGAR	INCIDENCIA	PREVALENCIA
Inglaterra	6.5	79.9
Estados Unidos		
. Baltimore	4.6	
. Minnesota	7.2	87.0
Dinamarca	7.3	44.1
Escocia	11.3	
Israel	3.7	37.4

También es interesante señalar que existen notables variaciones geográficas en el comportamiento clínico de la enfermedad, observándose formas severas y hasta fulminantes en ciertos lugares mientras en otros sigue un curso leve o moderado. ^{3,4}

Patología

La enfermedad consiste en un proceso inflamatorio difuso de la mucosa

que sólo en casos severos afecta la submucosa; generalmente se inicia en el recto y luego se extiende proximalmente a lo largo del colon a una distancia variable.

De acuerdo a la extensión y distribución de la mucosa inflamada se reconocen las siguientes formas de la enfermedad: ⁵

Cuadro 2 Factores Demográficos

• Sexo	Relación aproximadamente - igual
• Edad	Predilección por individuos jóvenes
• Raza	Más en caucásicos y sobre todo entre judíos
• Distribución	Mundial pero principalmente en occidentales
• Predisposición	Agregación Familiar

1. Proctitis Ulcerativa: Afección limitada al recto.
2. Proctosigmoiditis Ulcerativa: La enfermedad se extiende proximalmente más allá de la unión rectosigmoidea.
3. Colitis Ulcerativa Distal: Afección del recto, sigmoides y colon descendente.
4. Colitis Ulcerativa Universal (Pancolitis): Afección completa del colon.
5. Colitis Ulcerativa con Ileitis Retrógada: Afección del colon e ileon terminal (muy rara).

Curso Clínico

Las principales manifestaciones son diarrea, hematoquecia, dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso; con menos frecuencia se aprecia tenesmo, vómito y constipación. Al examen físico los datos relevantes son palidez y dolor a la palpación del marco cólico abdominal.

Entre los datos del laboratorio encontramos anemia, leucocitosis, velocidad de sedimentación globular elevada y en ocasiones trombocitosis.

También se llegan a observar hipoalbuminemia y algunas alteraciones inmunológicas como hipergamaglobulinemia, complejos inmunes circulantes y alteraciones del sistema del complemento.^{6,7}

De acuerdo con Truelove y Witts,⁸ clínicamente la severidad puede definirse dependiendo de las características enunciadas en el Cuadro 3.

Cuadro 3 Curso de la Colitis Ulcerativa

	SEVERO *	LEVE *
Diarrea	6 o mas/día	4 o menos/día
Hematoquecia	Presente	Escasa o No
Fiebre	38.5 o más	No
Taquicardia	90/min o más	No
Anemia	75% Hb o menos	No
VSG	30 mm/hora o más	Normal

* MODERADA = Intermedio entre Severo y Leve

Diagnóstico

El reconocimiento de la enfermedad se basa en Criterios de Inclusión y Exclusión (Cuadro 4), y se fundamenta en los hallazgos bacteriológicos, endoscópicos, histológicos y radiológicos:

Cuadro 4 Criterios Diagnósticos

a) Bacteriología: Los coprocultivos y coproparasitos cópicos son indispensables para descartar causas infecciosas.

A) CRITERIOS DE INCLUSION

Presencia de inflamación recurrente de colon y recto.

B) CRITERIOS DE EXCLUSION

Descartar la presencia de causas específicas de colitis crónica (Cuadro 5)

b) Histología: Los estudios histopatológicos son esenciales para confirmar la presencia de inflamación crónica inespecífica -

descartando causas específicas de colitis crónica (Cuadro 5).

Cuadro 5 Causas Específicas de Colitis Crónica

1. Infecciosas	3. Neoplásias
A. Bacterianas	Carcinoma
Salmonelosis, Shigelosis, Enterocolitis tuberculosa, Proctitis gonorréica, Lin- fogranuloma venéreo	Linfoma
B. Hongos	4. Misceláneas
Histoplasmosis	Sx. Behcet
C. Parasitarias	Esclerodermia
Amibiasis, Esquistosomiasis	Colon Irritable
2. Otras Enfermedades Específicas	Amiloidosis
Proctitis por Radiación	Colon Catártico
Diverticulitis	Poliarteritis
Colitis Isquémica	Colitis Urémica
	Enterocolitis
	Pseudomembranosa

En el diagnóstico diferencial también es importante hacer la distinción con otra enfermedad intestinal inflamatoria de etiología desconocida que comparte algunas de las características de la Colitis Ulcerativa: la Colitis Granulomatosa o Enfermedad de Crohn del Colon. Las principales diferencias incluyen una distribución focal con afectación transmural en la enfermedad de Crohn, así como la presencia de granulomas y una frecuencia más elevada de complicaciones locales como fístulas, enfermedad perianal, etc.⁵

c) Endoscopia: La rectosigmoidoscopia es el procedimiento diagnóstico más importante ya que permite la toma de biopsia que revela la infla uación crónica inespecífica y descarta diversas causas específicas; por otra parte, la apariencia sigmoidoscópica es bastante caracterís tica -aunque no específica- y es útil para catalogar la severidad de la enfermedad.⁹

<u>Leve</u>	La mucosa muestra hiperemia difusa, edema mínimo, discreta friabilidad, puntillero hemorrágico y exudado mucoso.
<u>Moderada</u>	La hiperemia y granulación más pronunciados, exudado mucoso y manchas hemorrágicas, ulceraciones superficiales y mucosa más friable.
<u>Severa</u>	Mucosa intensamente inflamada con sangrado espontáneo, edema importante, exudado mucopurulento y ulceraciones más extensas.

- d) Radiología: Aunque la Colitis Ulcerativa puede diagnosticarse en forma invariable con la endoscopia, no es posible valorar por completo la severidad, extensión y presencia de complicaciones locales de la enfermedad. Para ello resulta esencial el estudio de contraste con bario; los principales hallazgos son: afección continua con una imagen en sierra fina indicativa de ulceraciones superficiales y en casos más graves se observan ulceraciones francas y pseudopólipos, así como pérdida de las haustras, acortamiento del colon y estrecheces.

Complicaciones Locales

La Colitis Ulcerativa puede complicarse con diversas manifestaciones locales (intestinales) y generales (extraintestinales). Las locales pueden ser Menores (cuando no ponen en peligro la vida) y Mayores (potencialmente mortales):¹⁰

<u>Menores</u>	Hemorroides (20%), pseudopólipos (15%), fisuras anales (12%), fístulas anales (4%), abscesos perianales (4%), prolapso rectal (2%) y fístulas rectovaginales (2%).
<u>Mayores</u>	Megacolon tóxico (2%), perforación de colon (3%), estrechez (10%), hemorragia masiva (4%) y la posibilidad de desarrollar cáncer de colon (3.5%).

Complicaciones Extraintestinales

En el Cuadro 6 se pueden apreciar las diversas manifestaciones extraintestinales. Algunas de ellas sugieren que en la enfermedad están im

plicados factores inmunológicos y genéticos.¹¹

En ocasiones llegan a ser la forma de comienzo o - el signo clínico predominante de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento de la - Colitis Ulcerativa está con tituido por 3 etapas funda - mentales: 12,13

- (1) Tratamiento de las fases activas de la enfermedad: Se basa en la aplicación de medidas generales - - (corregir hidratación, - estado nutricional, etc.) y terapia farmacológica a

a base de corticoesteroides (en ataques severos o fulminantes) y sulfasalazina (en ataques leves o moderados).

- (2) Tratamiento de mantenimiento:

De los diversos medicamentos que se han probado como fármacos de sosten y para evitar las recaídas solamente la sulfasalzina ha demostrado ser - eficaz para mantener al paciente libre de síntomas.

- (3) Cirugía Radical:

La mayoría de los pacientes pueden manejarse satisfactoriamente mediante tratamiento médico pero ocasionalmente es necesario realizar procedimien tos quirúrgicos radicales (colectomía con ileostomía permanente) para - lograr el control de la enfermedad y para el tratamiento de algunas com plicaciones.

Pronóstico

La Colitis Ulcerativa fue anteriormente una enfermedad más seria con

Cuadro 6

Manifestaciones Extraintestinales	
A. ARTICULARES (15-40%)	Artropatía periférica, Espondilitis anquilosante
B. HEPATOBILIARES (7%)	Pericolangitis, Colangitis esclerosante, Hepatitis crónica activa
C. OCULARES (5%)	Conjuntivitis, Iritis, Epiescleritis, Uveitis
D. MUCOCUTANEAS (15%)	Úlceras orales, Eritema nodoso y Pioderma gangrenoso.
E. OTRAS	Nefrolitiasis, Trombosis venosa

una mortalidad elevada y una morbilidad considerable. Actualmente la terapia médica y los adelantos en los procedimientos quirúrgicos han transformado el pronóstico de la enfermedad.¹⁴

ASPECTOS INMUNOLOGICOS Y GENETICOS

Inmunología

A pesar de haberse reconocido hace más de 100 años la Colitis Ulcerativa continúa siendo una enfermedad de etiología desconocida. Muchas posibilidades etiológicas han sido propuestas incluyendo factores infecciosos, dietéticos, piscogénicos o inmunológicos.¹⁵

Los factores dietéticos y psicógenos carecen de bases para considerarse en la etiopatogenia. En repetidas ocasiones se ha intentado identificar un agente infeccioso sin éxito; actualmente todavía existe interés en relacionar a agentes virales y a algunas bacterias que carecen de pared celular (formas L) ya que se han cultivado a partir de homogeneizados de mucosa inflamada.

Las evidencias actuales sugieren que las alteraciones inmunológicas participan de manera relevante en la patogénesis de la Colitis Ulcerativa. El interés en la inmunología se deriva de tres observaciones: (a) la asociación de CUCI con entidades que son medidas inmunológicamente (uveítis, espondilitis anquilosante, eritema nodoso, etc.), (b) la respuesta favorable de la enfermedad a los corticoesteroides, y (c) la presencia de una rica fuente inmunológica en el aparato gastrointestinal. Se han encontrado las siguientes alteraciones inmunológicas:

1. Inmunidad Humoral: aumento en los niveles séricos de la IgG, la cual tiende a ser más elevada (a veces junto con la IgM) en presencia de manifestaciones extraintestinales. Se han observado datos de activación del sistema del complemento (vía clásica y alterna); la síntesis y catabolismo de C3 están aumentados, sugiriendo que la activación del complemento está implicada en la patogénesis de las lesiones mucosas en esta enfermedad.^{5,7,17}

2. Anticuepros Anticolon: presencia de anticuerpos contra antígenos del epitelio colónico; estos anticuerpos también se encuentran a título altos en familiares sanos de primer grado de los pacientes con CUCI. Probablemente participen en las reacciones tisulares como constituyentes de complejos inmunes o actúen con células mononucleares en un proceso citotóxico mediado celularmente.¹⁸
3. Complejos Antígeno-Anticuerpo: en algunos pacientes con CUCI están presentes anticuerpos antígeno-anticuerpo circulantes que pueden contribuir a la inflamación intestinal al activar la secuencia del complemento o iniciando una citotoxicidad linfocitaria contra las células intestinales.^{19,20}
4. Inmunidad Celular: se ha demostrado que existen alteraciones en la inmunidad celular, pero es difícil establecer si forman parte de un epifenómeno o de un evento primario.¹⁶
5. Citotoxicidad Linfocitaria: los linfocitos circulantes de pacientes con CUCI son citotóxicos contra las células epiteliales colónicas autólogas y alogénicas. La importancia de este evento en la patogénesis continua siendo poco clara.^{21,22}

Genética

Al poco tiempo de su descripción inicial la Colitis Ulcerativa fué reportada ocasionalmente como una enfermedad que mostaba cierta agregación familiar, considerada como coincidental. Años más tarde, fué cada vez más evidente que existía una relevante predisposición familiar, siendo los informes de Kirsner y Spencer (1964)²³ y de Almy y Sherlock (1966)²⁴ los primeros en aportar evidencias claras sobre una posible participación genética en el desarrollo de la Colitis Ulcerativa. Desde entonces se han publicado numerosos estudios—algunos en gras escala (Cuadro 7) y otros en familias^{28,29} con varios miembros afectados, (Figura 1) que demuestran la elevada frecuencia de afección familiar.

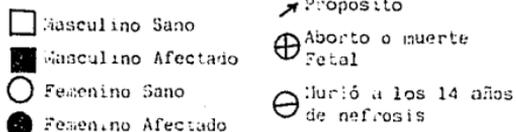
Cuadro 7. Frecuencia de Agregación Familiar

ESTUDIO	No. PACIENTES	No. FAMILIARES AFECTADOS
Kirsner ²³	1084	75 (5.2%)
Singer ²⁵	646	113 (15.5%)
Farmer ²⁶	316	93 (29.4%)
McConnell ²⁷	142	23 (16.2%)

Figura 1

Familia con 8 miembros afectados con CUCI, lo cual sugiere que un factor genético tiene un papel principal en la etiopatogenia de la enfermedad.

(Morris P., 1965)²¹



Es interesante señalar que en la Enfermedad de Crohn también se observa una notable agregación familiar (incluso un poco más elevada) y hay suficientes evidencias que postulan una asociación genética entre estas dos enfermedades, derivada de estudios familiares donde la Enfermedad de Crohn se encuentra en los parientes de casos índice con CUCI y ésta entre los familiares de los casos índice con Enfermedad de Crohn.³⁰

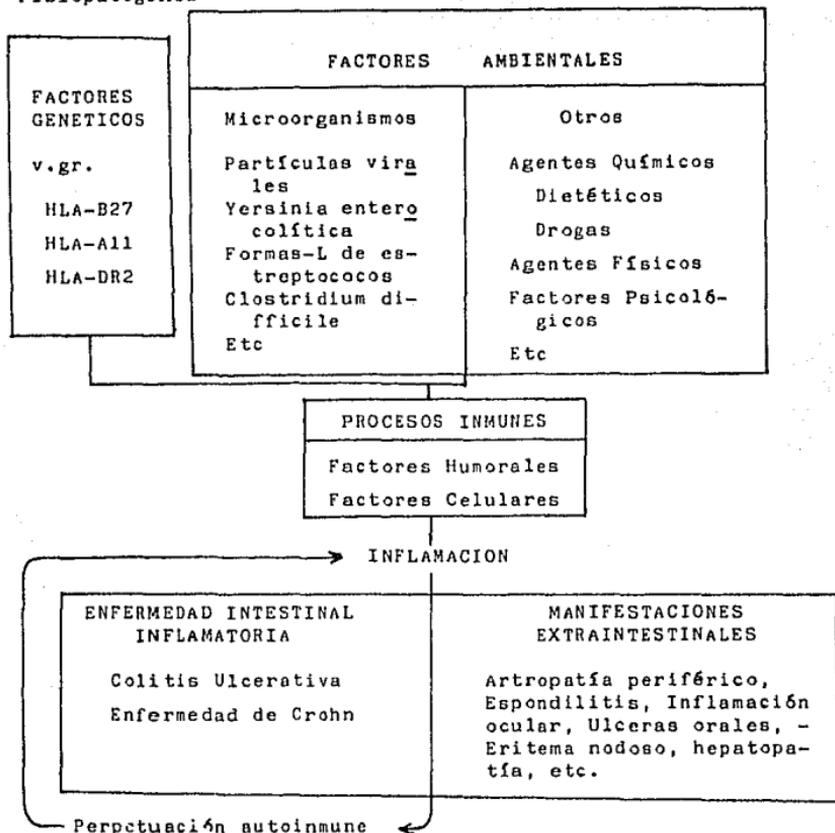
Obviamente el descubrimiento de algún factor de susceptibilidad individual traería un avance notable en la comprensión de la ocurrencia familiar de la Enfermedad Intestinal Inflamatoria (CUCI y Crohn). Por lo tanto, no es sorprendente que se intente encontrar alguna relación entre éstas enfermedades y el Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) ya que como se describe en el apartado II (MHC y Enfermedad) diversas enfermedades ocurren

con una frecuencia mayor o tienen un comportamiento clínico particular en individuos con un tipo de histocompatibilidad determinado. Hasta la actualidad los estudios en búsqueda de un marcador inmunogenético en la Colitis Ulcerativa son discordantes y poco concluyentes. Van den Berg-Loonen y Cols (1977)³¹ encontraron que en 58 pacientes con CUCI el 24% tenían HLA11 comparado con un 9.6% en los controles. Mientras un estudio con 60 pacientes judíos en Israel (Delpre G. y cols, 1980)³² mostró una alta incidencia de HLA-Bw35 y con el HLA-Aw24 asociado con enfermedad de inicio temprano y severo, en un estudio japonés (Hiwatashi N. y cols, 1980)³³ se encontró una disminución del HLA-Bw35 entre los individuos con CUCI, y en otro (Asakura H. y cols, 1982)³⁴ se observó un aumento en la frecuencia de HLA-DR2 y HLA-B5-DR2. En Inglaterra, McConnell (1982)²⁷ también encontró un aumento del DR2 así como una disminución en el DR7 sobre todo en presencia de pancolitis.

También resulta relevante la relación entre CUCI y otras enfermedades que manifiestan ciertos rasgos inmunogenéticos como las artropatías Seronegativas (Espandilitis Anquilosante, Psoriasis, Reiter), caracterizadas por sobreposición entre los miembros del grupo y agregación familiar.^{35,36} De hecho, la Colitis Ulcerativa está considerada dentro de las mismas.³⁷ En este aspecto resulta sobresaliente la asociación entre Espandilitis y CUCI;^{38,39} la prevalencia de la combinación de estas enfermedades es cuando menos 10 a 15 veces mayor a la esperada e incluso la prevalencia de espondilitis y sacroileítis en familiares de pacientes con CUCI es más elevada que en poblaciones normales.⁴⁰ En su estudio, van den Berg-Loonen y Cols (1977)³¹ encontraron que en 39 pacientes con Espandilitis y CUCI el 50% fueron HLA-B27 positivos y en los que fueron B27 negativos se observó un aumento en la frecuencia de HLA-Bw16.

Podemos concluir (Figura 2)⁴¹ que las evidencias actuales apoyan el concepto que en la genética de la Enfermedad Intestinal Inflamatoria Inespecífica, la Colitis Ulcerativa y la Enfermedad de Crohn son prototipos de un proceso único que comprende diversas reacciones tisulares intermedias, con dos sistemas poligénicos que determinan la susceptibilidad y la posesión de genes en común. El poseer sólo unos cuantos genes predispone al individuo al desarrollo de Colitis Ulcerativa, mientras un genotipo más completo predispo

FIGURA 2:
Fisiopatogenia



ne a la Enfermedad de Crohn. Esta contribución genética presumiblemente establece una susceptibilidad para diversos agentes externos tales como virus, bacterias, productos bacterianos, agentes químicos, dietéticos, drogas, factores psicológicos, etc., los cuales precipitan el desarrollo de la enfermedad a través de diversos procesos inmunológicos intermediarios.¹⁶

II. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC)⁴² consiste en un grupo de genes que codifican proteínas de funciones biológicas diversas - entre las que está la regulación de la respuesta inmune. En el ser humano este agrupamiento de genes se localiza en el brazo corto del Cromosoma 6 (Figura 3). Los primeros antígenos del MHC que se estudiaron fueron los del sistema HLA "antígenos leucocitarios humanos", nombre asignado a un grupo de genes altamente polimórficos (i.e. con muchas formas diferentes).

Actualmente en el MHC se reconocen 3 clases de genes según la proteína que producen (para la que codifican):

Las proteínas (antígenos) clase I son glicoproteínas presentes en la mayoría de las células nucleadas. Estas proteínas transmembranales están codificadas en los genes del sistema HLA-A, HLA-B y HLA-C (Figura 3).

Las proteínas clase II tienen dos cadenas polipeptídicas transmembranales fuertemente unidas, restringidas a los linfocitos B, monocitos, macrófagos, células endoteliales y linfocitos T activados. Estas proteínas son codificadas por los genes HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ (Figura 3).

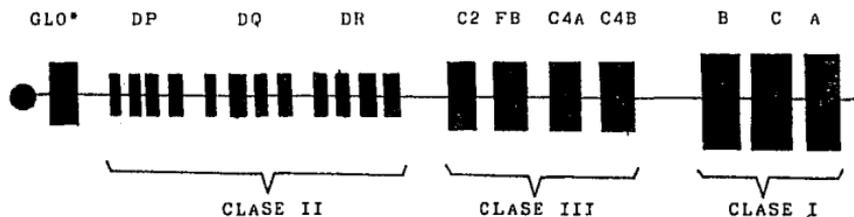


Figura 3: Localización de los genes del Complejo Principal de Histocompatibilidad en el brazo corto del Cromosoma seis.

Las moléculas clase III son proteínas plasmáticas que pertenecen al sistema del Complemento y ocupan una región de DNA localizada entre la región del HLA-B y del HLA-DR (Figura 3). Se reconocen cuatro loci (FB, C2, C4A y -C4B) que pueden estar ocupados por diferentes alelos (Cuadro 8). La forma de

segregación de los alelos de estos genes se efectúa en forma de unidad genética, lo que llevó a asignarles el nombre de Complotipos (por haplotipos del Complemento). Como otros genes del MHC son extraordinariamente polimórficos. Este elevado polimorfismo de los Complotipos junto con el de los otros genes del MHC permitió que en los años recientes aumentara considerablemente el conocimiento acerca del mecanismo de "Desequilibrio de Enlace" (conurrencia de antígenos con una frecuencia mayor a los esperado dado sus frecuencias individuales), característica fundamental de los genes del MHC. Asimismo, el conocimiento de los Complotipos ha permitido establecer la presencia de desequilibrio de enlace entre los alelos de los loci del sistema HLA y Complotipos, a lo cual se denomina Haplotipos Extendidos.

El gen estructural de la enzima Glioxalasa I (GLO*) también está localizado en el MHC cerca del HLA-DR, hacia el centrómero (Figura 3). Aún cuando el gen tiene sólo dos alelos (GLO*1 y GLO*2), el número tan elevado de individuos heterocigotos lo hacen un marcador genético muy útil en los estudios de familias.

Cuadro 8

ALELOS DE LOS LOCI DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO				
LOCUS	FB	C2	C4A	C4B
Alelos	S	A	1	1
	F		2	2
	F1	B	3	3
	S1	C	4	4
			5	5
			6	6
			7	7
			8	8

La respuesta y el reconocimiento inmunes requieren una colaboración específica entre dos o más subgrupos de linfocitos, lo cual es requisito que sean idénticos en el MHC (i.e. que posean los mismos alelos de los genes) especialmente en la región que codifica los antígenos de clase II.

La evidencia clínica de que el MHC está involucrado en la fisiopatología de las enfermedades es irrefutable ya que diferentes alelos de distintos loci están asociados con un amplio espectro de enfermedades, a) como la

asociación del HLA-DR4 y DR3 con la Diabetes Mellitus tipo I, el HLA-B27 con la Espondilitis Anquilosante y el HLA-A3 con la hemocromatosis. Aún más, algunas enfermedades segregan con el HLA dentro de las familias, aunque no muestran asociaciones con algún antígeno en particular a nivel de la población.

Finalmente es importante mencionar que diferentes grupos étnicos están caracterizados tanto por los antígenos restringidos a esa población como por enfermedades que sólo ocurren con esas especificidades.

Las causas de tales asociaciones son de naturaleza variada; y seguramente intervienen en ellas tanto la inclusión en la región HLA de genes reguladores de enzimas, genes que codifican para los componentes del complemento, la alteración de antígenos HLA por agentes infecciosos, como también de la reactivación cruzada entre los componentes del HLA y productos bacterianos y virales. Algunos genes del MHC pueden asociarse a susceptibilidad a enfermedades mientras otros se pueden asociar a resistencia a ellas.

Los genes de la respuesta inmune son capaces de determinar el nivel de producción de anticuerpos y de la activación de las células T efectoras; por ejemplo, individuos con HLA-B5 tienen niveles altos de anticuerpos contra antígenos de estreptococo y niveles elevados de complejos inmunes cuando padecen Fiebre Reumática. De manera muy particular los genes del MHC determinan el grado, nivel y equilibrio entre las respuestas inmune humoral y celular influyendo probablemente de esta forma en el comportamiento y pronóstico de la enfermedad.

III. ESTUDIO INMUNOGENETICO EN PACIENTES MEXICANOS CON COLITIS ULCERATIVA CRONICA INESPECIFICA

No obstante las evidencias a favor de la participación de un factor de predisposición genética en la patogénesis de la Colitis Ulcerativa, los estudios con marcadores inmunogenéticos aún son controversiales y solamente se han centrado en la determinación de los antígenos del sistema HLA.

La estructura genética de la población mestiza mexicana y la prevalencia de la enfermedad en nuestro país son acordes con una baja frecuencia

del gen putativo. A pesar de ello diferencias sustanciales en el comportamiento clínico del padecimiento en nuestros pacientes y en base a la posible participación de mecanismos inmunogenéticos en el desarrollo y comportamiento de la Colitis Ulcerativa nos motivaron a realizar un estudio inmunogenético en pacientes mexicanos, principalmente encaminado a determinar los alelos de los genes del sistema del Complemento y de la enzima Glioxalasa I, con la finalidad de establecer si existe alguna correlación con la susceptibilidad y comportamiento clínico de la enfermedad en la población mexicana, así como un intento por esclarecer las controversias observadas en la tipificación del sistema HLA en estudios previos.

HIPOTESIS

En los pacientes con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica, la susceptibilidad y comportamiento de la enfermedad en la población mexicana se relaciona en cierta forma con los genes que codifican para el Complejo Principal de Histocompatibilidad, condicionando una forma particular de respuesta inmune.

OBJETIVOS.

1. Determinar en los pacientes con CUCI los haplotipos del Complemento (Complotipos) y los alelos del gen estructural de la enzima Glioxalasa I. En los casos que se considere pertinente se realizará la tipificación de los antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C.
2. Determinar si alguno de los marcadores inmunogenéticos encontrados se correlaciona de alguna manera con el comportamiento clínico de la enfermedad como sería la severidad, extensión y presencia o no de manifestaciones extraintestinales.
3. Determinar si alguno de los marcadores inmunogenéticos encontrados se correlaciona con la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad en nuestra población.

MATERIAL Y METODOS

A) MATERIAL

Se consideraron dos grupos de estudio, uno formado por pacientes con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica, los cuales constituyeron el grupo - problema y otro compuesto por individuos sanos, los cuales integraron el grupo control.

Grupo Problema:

Para la integración del mismo, de la clínica de CUCI del Hospital se seleccionaron 30 pacientes con Colitis Ulcerativa diagnosticada sobre bases clínicas, bacteriología negativa y hallazgos radiológicos, endoscópicos e - histopatológicos compatibles.

Las características del grupo problema fueron:

1. **Sexo:** 17 pacientes correspondieron al sexo femenino y 13 al masculino.
2. **Edad:** Varió de 20 a 75 años (\bar{X} 42), observándose la mayor frecuencia entre los 20 y 30 años de edad (11 casos).
3. **Antecedentes:** Sin antecedentes familiares de CUCI.
4. **Cuadro Clínico:** En todos los casos las manifestaciones iniciales fueron episodios de dolor cólico abdominal, diarrea y hematoquecia; 14 pacientes cursaron con síntomas generales (fiebre, pérdida de peso, anorexia) y en 7 hubo pujo, tenesmo y dolor rectal. No hubo casos fulminantes.
5. **Severidad:** Clínica y endoscópicamente la severidad fue de leve a moderada.
6. **Extensión:** Radiológicamente, la extensión de la enfermedad se limitó generalmente al colon descendente y/o rectosigmoides, y sólo en 4 casos hubo afección universal (pancolitis).
7. **Complicaciones Locales:** Solamente se observó un caso de estrechez intestinal y ninguna desarrollada cáncer de colon a pesar de que 8 individuos tienen más de 10 años de evolución.
8. **Complicaciones Extraintestinales:** En 21 pacientes no aparecieron mientras

el resto presentó alguna de las siguientes: sacroileitis (2), úlceras orales (2), úlceras genitales (1), litiasis renoureteral (2), conjuntivitis (2), hepatitis crónica activa (1) y trombosis venosa (1).

9. **Alteraciones de Laboratorio:** Trombocitosis (8), disminución de C 3 (7), de C4 (2) y de C450 (3), aumento de C4 (2) y de IgG (14) e IgA (2), factor reumatoide positivo (5), complejos inmunes circulantes (6), anticuerpos antimitocondriales (2) y antinucleares positivos (1).

10. **Evolución:** La mayoría de los pacientes evolucionaron satisfactoriamente con la administración de sulfasalazina a dosis de 1.5 a 3 g, solamente 4 pacientes requirieron más de 3 g, y en 3 casos se utilizaron corticoides. La gran mayoría no ha presentado recaídas (19), ocurrieron 1 a 2 recaídas en 7 casos y más de 3 en sólo 4 pacientes. Ninguno ha fallecido.

Grupo Control:

Estuvo constituido por 53 estudiantes universitarios mestizos mexicanos, de ambos sexos, en buen estado de salud y sin antecedentes familiares de padecimientos autoinmunes en cuando menos dos generaciones previas.

B) METODO

Mediante punción venosa se obtienen 30 ml de sangre periférica; 5 de los cuales se depositan en un tubo que contiene EDTA y que se utilizará para la tipificación de los haplotipos del complemento y de los alotipos de la - Glioalasa. El resto de la sangre se somete a centrifugación en un gradiente de ficoll-hypaque para la obtención de las células linfoides, mismas que se utilizarán en la tipificación de los genes del sistema HLA.

Mediante la técnica de microlinfototoxicidad y utilizando un panel de más de 100 antisueros se reconocen las diferentes especificidades de los Loci A, B y C del sistema HLA. Los lineamientos que se siguen para la tipificación de estos antígenos son aquellos señalados por la Asociación Americana de Histocompatibilidad y la técnica de microlinfocitotoxicidad es la empleada por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica.

Haplotipos del Complemento: El tubo de EDTA que contiene los 5 ml de sangre total, es centrifugado en frío y el plasma se separa y se congela a -70 grados, los globulos rojos que quedan son lisados y también congelados - hasta -70 grados. Para la detección del factor B del complemento, el plasma es sometido a electroforesis de alto voltaje en gel de agarosa utilizando un amortiguador de barbital y lactato de calcio; cuando el marcador visual de hemoglobina ha migrado cinco centímetros, la placa es inmunofijada con medio mililitro de antifactor B humano (Atlantic Antibodies, Scarborough, Maine, - USA). Para la detección de C4, otra alicuota del plasma es sometida a un proceso de microdiálisis e incubada con neuraminidasa para eliminar el ácido siálico de la muestra; posteriormente el plasma desialado es sometido a electroforesis de alto voltaje en gel de agarosa utilizando un amortiguador de tris -glicina- y barbital (Sigma Scientific Company), cuando el marcador visual de hemoglobina lenta ha migrado 7 centímetros, la placa es inmunofijada con anti-C4 humano en cantidad de un mililitro.

En aquellas muestras que se sugiera la existencia de alelos nulos, la muestra se somete a electroforesis cruzada de doble dimensión en un amortiguador de barbital y gel de agarosa que contiene anti-C4 humano. Para la detección de las variantes estructurales de C2, las muestras de plasma son sometidas a electroenfoque en placa delgada del gel de poliacrilamida y reveladas mediante un ensayo hemolítico que contiene eritrocitos de carnero sensibilizados con IgG y utilizando suero humano deficiente en C2.

Para la detección de las variantes estructurales de la glioxalasa se utilizan los lisados de globulos rojos, los cuales son sometidos a electroforesis en acetado de celulosa utilizando un amortiguador de tris-barbital; la placa es revelada posteriormente con los siguientes reactivos específicos: un amortiguador de fosfatos que contiene metil-glioxal, glutatión y metilte trazolio, enseguida se aplica un amortiguador de Tris-HCl que contiene Dinicrocloroindofenol, de esta forma las variantes de la glioxalasa aparecen teñidas de morado en fondo blanco.

Análisis estadístico.- Para contrastar las diferencias obserbadas se utilizó la prueba de χ^2 .

RESULTADOS

En el Cuadro 9 se muestran los resultados de la tipificación de los alelos de los genes del sistema del Complemento (FB, C2, C4A, C4B) y de los alelos del gen estructural de la enzima Glioxalasa I (GLO*1 y GLO*2).

Al obtener las frecuencias de los alelos de los loci de C4A y C4B se observa que está aumentada la frecuencia de alelos nulos (Q0) en C4B en los pacientes con CUCI; 11 de los 30 pacientes (36.6%) son portadores de estos alelos (C4BQ0), lo cual representa hasta casi tres veces la frecuencia observada en la población mestiza mexicana (Cuadro 10).

Como los genes del sistema del Complemento tienden a segregarse como una unidad genética, la observación anterior adquiere mayor relevancia al asociarse con los otros alelos de los genes del Complemento (FB, C2, C4A), ya que el alelo C4BQ0 se segrega con el Complotipo SC30 en los 11 de los 30 pacientes portadores de alelos nulos de C4B.

Al comparar la frecuencia de Complotipo SC30 entre los pacientes con CUCI y los individuos sanos se observa que la frecuencia de este Complotipo está significativamente aumentada ($p < 0.025$) en la población con CUCI (Cuadros 11, 12, 13).

En estos Cuadros se puede apreciar también que en ambos grupos el Complotipo SC31 es el más frecuente y en un porcentaje similar; sin embargo, se observa que el Complotipo SC30 ocupa el segundo lugar en frecuencia en el grupo de CUCI mientras que en la población control normal ocupa el quinto lugar. También se aprecia un aumento en la frecuencia del Complotipo FC31 encontrándose en 9 de los pacientes con CUCI (.150) en comparación con 9 de 58 individuos del grupo control (.077); esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Al calcular el porcentaje de la población con CUCI estudiada que comprende los 3 Complotipos más frecuentes (sin contar el SC31 que tiene frecuencia similar en ambos grupos) se encontró que los Complotipos SC30, FC31 y SC21 están presentes en el 66.6% de los pacientes con Colitis Ulcerativa (Cuadro 14). Este dato sugiere que probablemente estos tres Complotipos están -

involucrados en la patogenia de la enfermedad.

En relación a los resultados de la tipificación de los alelos del gen estructural de la enzima glioxalasa I, hubo 10 individuos homocigotos para la GLO*2, 4 fueron homocigotos para la GLO*1 y 16 fueron heterocigotos para los alelos del gen de esta enzima.

Al combinar la frecuencia de homocigotos y heterocigotos con los Complotipos (Cuadro 15), se observa que para el Complotipo SC30, 6 individuos fueron heterocigotos para los alelos del gen de la enzima Glioxalasa, 4 - fueron homocigotos para la GLO*2 y solamente 1 fue homocigoto para la GLO*1. Estos resultados no muestran diferencias a los observados en poblaciones - normales, además de que la determinación de los alelos del gen de la Glioxalasa es más útil para estudios de genética formal en familias que para - el estudio de poblaciones abiertas.

En 15 individuos se realizó tipificación de los alelos de los genes que codifican para las proteínas I del MHC (HLA-A, B, C). Los resultados se observan en el Cuadro 16. Los antígenos más frecuentes fueron el HLA-A2, HLA-A1, HLA-A28, HLA-B13, HLA-B35 y HLA-Cw4 (Cuadro 17), no existiendo diferencias significativas en las frecuencias de los mismos en relación a la población mestiza mexicana.⁴³

Tampoco se aprecia un haplotipo relevante y al asociar los haplotipos, complotipos y alelos de la Glioxalasa (Cuadro 18) solamente destaca el haplotipo B14, SC21, GLO*1, el cual es extraordinariamente raro en la población mexicana normal y ocurrió en dos casos de CUCI en forma total - (i.e. todos los genes del MHC) y en forma parcial en 3 casos (con el Complotipo SC21). Por otra parte, los resultados obtenidos permiten inferir que la segregación del Complotipo SC30, portador de los alelos nulos de - C4B, parece ser independiente del sistema HLA.

Al correlacionar los hallazgos inmunogenéticos con los datos clínicos no se aprecia asociación alguna entre sexo, edad, severidad de la forma de inicio, extensión y presencia o no de alguna de las manifestaciones

extraintestinales de la enfermedad con alguno Complotipo o alelo del sistema HLA en particular.

No obstante se observa que 10 de los 11 pacientes portadores del Complotipo SC30, ninguno ha presentado recaídas después de iniciar el tratamiento con azulfidina y la mayoría se controla satisfactoriamente con menos de 2.5 gr del fármaco.

Resulta interesante señalar que la única excepción (un paciente con más de 3 recaídas) resultó ser también el único individuo que es homocigoto para la GLO*1. Por otra parte, 5 de 9 pacientes con alguna alteración de los componentes del sistema del complemento en los exámenes de laboratorio, tienen el Complotipo SC30.

Cuadro 9

COMPLOTIPOS Y ENZIMA GLIOXALASA DE LOS 30 PACIENTES CON CUCI											
CASO No	COMPLOTIPO				ENZIMA GLO*	CASO No	COMPLOTIPO				ENZIMA GLO*
	FB	C2	C4A	C4B			FB	C2	C4A	C4B	
1	S	C	0	1	2	16	S	C	3	1	1
	S	C	2	1	1		S	C	6	1	1
2	S	C	3	1	2	17	S	C	3	1	2
	S	C	2	1	1		S	C	3	1	2
3	F	C	3	1	1	18	S	C	3	1	2
	S	C	0	1	1		S	C	3	1	2
4	S	C	3	0	2	19	S	C	2	1	1
	S	C	3	1	2		S	C	1	1	2
5	S	C	3	0	2	20	F	C	3	1	2
	F	C	0	1	2		S	C	2	1	2
6	S	C	3	1	1	21	S	C	3	1	2
	S	C	3	0	1		S	C	3	1	2
7	S	C	3	0	2	22	F	C	3	1	1
	S	C	3	1	1		S	C	3	1	2
8	S	C	3	1	2	23	F	C	3	1	2
	S	C	3	1	1		S	C	5	1	2
9	F	C	3	1	2	24	F	C	3	1	2
	S	C	3	0	2		S	C	3	0	1
10	S	C	3	0	2	25	S	C	4	2	1
	S	C	0	1	1		S	C	3	1	2
11	S	C	3	1	2	26	S	C	4	2	1
	S	C	3	1	2		S	C	3	1	2
12	S	C	4	2	2	27	S	C	3	0	2
	F	C	3	1	1		S	C	0	1	2
13	S	C	2	1	1	28	S	C	4	2	1
	F	C	3	1	1		F	C	3	1	2
14	F	C	3	1	1	29	S	C	4	1	1
	S	C	3	0	2		S	C	3	1	2
15	S	C	3	0	2	30	S	C	3	0	2
	S	C	3	1	1		S	C	3	1	1

Cuadro 10

FRECUENCIA DE ALELOS DE C4A Y C4B
DE LOS 30 PACIENTES CON CUCI

C4A	No.	(%)
1	1	(.033)
2	5	(.166)
3	28	(.933)
4	5	(.166)
5	1	(.033)
6	1	(.033)
Q0	5	(.166)
C4B		
1	30	(1.000)
2	4	(0.133)
Q0	11	(0.366)

El Cuadro representa el porcentaje de individuos portadores del alelo de cada uno de los loci genes estructural de C4.

Cuadro 11

FRECUENCIAS DE COMLOTIPOS DE LOS 30 PACIENTES CON CUCI					
COMLOTIPO				No.	%
FB	C2	C4A	C4B		
S	C	3	1	22	.366
S	C	3	0	11	.186
F	C	3	1	9	.150
S	C	2	1	5	.083
S	C	0	1	4	.066
S	C	4	2	4	.066
F	C	0	1	1	.016
S	C	1	1	1	.016
S	C	4	1	1	.016
S	C	5	1	1	.016
S	C	6	1	1	.016

n=60 2 Comlotipos por cada individuo, uno del crono
soma materno y otro del paterno

Cuadro 12

FRECUENCIA DE COMPLOTIPOS DE
58 INDIVIDUOS SANOS
n = 116

FB	COMPLOTIPO			No.	%
	C2	C4A	C4B		
S	3	3	1	49	.422
S	C	0	1	12	.193
S	C	4	2	11	.092
F	C	3	1	9	.077
S	C	3	0	8	.068
S	C	2	1	8	.068
F1	C	3	0	3	.025
F	C	3	0	2	.017
S	C	3	2	2	.017
F	C	0	1	2	.017
S	C	6	2	1	.009
S	C	6	1	1	.009
Otros				3	.068

Cuadro 13

COMPARACION DE COMPLITIPOS MAS FRECUENTES
ENTRE INDIVIDUOS SANOS Y PACIENTES CON CUCI

COMPLITITPO				30 PACIENTES	58 CONTROLES
FB	C2	C4A	C4B	n = 60 No. (%)	n = 116 No. (%)
S	C	3	1	22 (.366)	49 (.422)
S	C	3	0	11 (.186)*	8 (.068)
F	C	3	1	9 (.150)	9 (.077)
S	C	2	1	5 (.083)	8 (.068)
S	C	0	1	4 (.066)	12 (.103)
S	C	4	2	4 (.066)	11 (.092)

* $\chi^2 = p < 0.025$

Cuadro 14

PORCENTAJE DE PACIENTES CON CUCI QUE COMPARTEN LOS
TRES COMPLETOS MAS FRECUENTES (SIN CONTAR SC31)

COMPLETOS

SC 30 / SC 30	0	}	36.6 %	}
SC 30 / FC 31	3			
SC 30 / SC 31	5			
SC 30 / SC 21	0			
SC 30 / Otros	3			
FC 31 / FC 31	0	}	20.0 %	
FC 31 / SC 31	2			
FC 31 / SC 21	1			
FC 31 / Otros	3			
SC 21 / SC 21	0	}	10.0 %	
SC 21 / SC 31	1			
SC 21 / Otros	2			
OTROS / OTROS	10			66.6 %

Cuadro 15

FRECUENCIA DE LA ENZIMA GLIOXALASA EN RELACION
A LOS COMLOTIPOS DE LOS 30 PACIENTES CON CUCI

FB	COMLOTIPO			HOMOCIGOTO	HOMOCIGOTO	HETEROCIGOTO
	C2	C4A	C4B	GLO*1	GLO*2	GLO*1-2
S	C	3	1	2	5	9
S	C	3	0	1	4	6
F	C	3	1	2	3	4
S	C	2	1	1	1	3
S	C	0	1	1	1	2
S	C	4	2	-	-	4
F	C	0	1	-	1	-
S	C	1	1	-	-	1
S	C	4	1	-	-	1
S	C	5	1	-	1	-
S	C	6	1	1	-	-
TOTAL				8	16	30

Cuadro 16

HAPLOTIPOS DEL SISTEMA HLA
DE 15 PACIENTES CON CUCI

PACIENTE No.	HLA-A	HLA-B	HLA-C
1	A19	B14	Cw8
	A1	B3	Cw2
2	Ax	B14	Cwx
	Ax	B35	Cwx
6	A2	B52	Cwx
	Ax	Bx	Cw2
3	A2	B35	Cw4
	A19	B27	Cw2
9	A28	B22	Cw1
	A30	B13	Cwx
16	A1	B16	Cwx
	A9	B17	Cwx
17	A9	Bx	Cwx
	A28	B13	Cw4
18	A1	B7	Cwx
	A2	Bx	Cwx
20	A1	B3	Cwx
	A2	Bx	Cwx
21	A1	B13	Cwx
	A2	B5	Cwx
22	A32	B13	Cwx
	A28	B35	Cw4
23	A2	B39	Cwx
	Ax	Bx	Cwx
27	A2	B5	Cwx
	Ax	B21	Cwx
28	A2	B16	Cw1
	A24	B52	Cwx
29	A2	B27	Cw1
	A25	B50	Cw1

Cuadro 17

FRECUENCIA DE ALELOS DEL SISTEMA HLA
DE 15 PACIENTES CON CUCI

HLA-A	No. (%)	HLA-B	No. (%)	HLA-C	No. (%)
A2	9 (36.0)	B13	3 (12.0)	Cw4	5 (45.5)
A1	5 (20.0)	B35	3 (12.0)	Cw2	3 (27.3)
A23	4 (16.0)	B5	2 (8.0)	Cw1	2 (18.2)
A9	2 (8.0)	B8	2 (8.0)	Cw3	1 (9.0)
A13	2 (8.0)	B14	2 (8.0)		
A24	1 (4.0)	B15	2 (8.0)		
A30	1 (4.0)	B27	2 (8.0)		
A32	1 (4.0)	B7	1 (4.0)		
		B17	1 (4.0)		
		B18	1 (4.0)		
		B21	1 (4.0)		
		B22	1 (4.0)		
		B39	1 (4.0)		
		B52	1 (4.0)		
		B60	1 (4.0)		
		B62	1 (4.0)		

Número de Alelos Tipificados:

HLA-A n = 25

HLA-B n = 25

HLA-C n = 11

Cuadro 18

HAPLOTIPOS DEL SISTEMA HLA ASOCIADOS CON LOS COMPTIPOS
Y LA ENZIMA GLIOXALASA DE 15 PACIENTES CON CUCI

PACIENTE	HLA-A	HLA-B	HLA-C	FB	C2	C4A	C4B	GLO*
1	A19	B14	Cw3	S	C	2	1	1
	A1	B9	Cw2	S	C	0	1	2
2	Ax	B14	Cwx	S	C	2	1	1
	Ax	B35	Cwx	S	C	3	1	2
6	A2	B52	Cwx	S	C	3	1	1
	Ax	Bx	Cw2	S	C	3	0	1
7	A2	B35	Cw4	S	C	3	1	2
	A19	B27	Cw2	S	C	3	1	1
9	A23	B22	Cw1	S	C	3	0	2
	A30	B13	Cwx	F	C	3	1	2
15	A1	B16	Cwx	S	C	3	1	1
	A9	B17	Cwx	S	C	1	1	1
17	A9	Bx	Cwx	S	C	3	1	2
	A23	B13	Cwx	S	C	3	1	2
18	A1	B7	Cwx	S	C	3	1	2
	A2	Bx	Cwx	S	C	3	1	2
20	A1	Bx	Cwx	S	C	2	1	2
	A2	B8	Cwx	F	C	3	1	2
21	A1	B13	Cwx	S	C	3	1	2
	A2	B5	Cwx	S	C	3	1	2
22	A32	B16	Cwx	S	C	3	1	1
	A28	B35	Cw4	S	C	3	1	2
23	A2	B39	Cwx	S	C	3	1	2
	Ax	B21	Cwx	S	C	5	1	1
27	A2	B5	Cwx	S	C	0	1	2
	Ax	B21	Cwx	S	C	3	0	2
28	A2	B16	Cw4	S	C	1	2	1
	A23	Bw62	Cwx	S	C	3	1	2
29	A2	B17	Cw1	S	C	3	1	2
	A28	B40	Cw1,2	S	C	4	1	1

DISCUSIÓN

La Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica constituye un problema médico cuya magnitud es relevante a nivel mundial y está considerada como una enfermedad prototipo para el estudio de una amplia variedad de problemas médicos, ya que si bien la afección principal es en el colon y recto - el padecimiento se extiende más allá del aparato digestivo constituyendo - un proceso sistémico. En la epidemiología de la Colitis Ulcerativa destacan tres aspectos:

- (1) La presencia de agregación familiar hasta en 20 o 30 por ciento de los casos.²³⁻²⁷
- (2) La ocurrencia de amplias variaciones geográficas en la incidencia de la enfermedad, ya que en ciertos países la frecuencia es elevada mientras que en otros es baja.^{1,2}
- (3) Se observan también notables variaciones geográficas en cuanto al comportamiento clínico de la enfermedad apreciándose más formas severas y hasta fulminantes en ciertos lugares, mientras en otros sigue un curso leve o moderado.⁴

En estos aspectos, los pacientes con Colitis Ulcerativa de la Clínica de CUCI del Hospital 20 de Noviembre (reflejo en cierta forma del panorama nacional al ser un Hospital de concentración) presentan dos hechos peculiares:

- (1) Una baja prevalencia de la enfermedad y la ausencia de agregación familiar, lo cual puede deberse a una baja frecuencia del gen o genes involucrados o a la presencia de genes que confieren resistencia a la enfermedad.
- (2) El padecimiento tiene una forma de presentación generalmente leve o moderada con control y evolución satisfactorios a base de tratamiento médico con una baja frecuencia de manifestaciones extraintestinales. Estos datos sugieren que deben existir factores étnicos que maten el comportamiento clínico de la enfermedad.

No obstante que la causa de la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica continúa siendo desconocida, existen suficientes evidencias que apoyan la participación de mecanismos inmunológicos y la influencia de factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad, probablemente en combinación con algunos agentes ambientales (Figura 2).^{41,44} Obviamente el descubrimiento de algún factor de susceptibilidad individual traería un avance notable en la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad. Por lo tanto, no es sorprendente que se intente encontrar alguna relación entre la Colitis Ulcerativa y los alelos de los genes que codifican para el Complejo Principal de Histocompatibilidad, ya que como se describe en el apartado II (MHC) diversas enfermedades ocurren con una frecuencia mayor o tienen un comportamiento clínico particular en individuos con un tipo de histocompatibilidad determinado. Los estudios de los alelos de los antígenos del sistema HLA en los pacientes con CUCI han identificado varias asociaciones (A11, B35, DR2)^{31,32,34,45} pero los resultados son contradictorios y poco concluyentes sin poderse confirmar por otros autores^{43,47,48} por lo que ninguna asociación conocida hasta ahora ha sido de suficiente magnitud para ser de utilidad clínica.

En el presente estudio no hubo algún aumento significativo en los alelos de los genes que codifican para las proteínas clase I del MHC (HLA-A, B y C), lo cual concuerda con algunos estudios previos⁴⁵⁻⁴⁸ siendo discordantes con la elevada frecuencia de HLA-A11 y HLA-B35 encontrada en los trabajos de van den Berg-Loonen y Cols³¹ y de Delpre y Cols³² respectivamente.

Mucho más relevante resulta el hallazgo de una elevada incidencia del alelo nulo de C4B (C4BQ0) asociado al Complotipo SG30 observado en el 36.6% de los pacientes con CUCI en comparación con el 13.3% de la población control normal. El hecho de que exista una asociación con el alelo nulo de C4B sugiere per se que un defecto en el sistema del complemento probablemente contribuya al desarrollo de una forma peculiar de Colitis Ulcerativa en algunos de los pacientes estudiados.

La relevancia de los alelos nulos en la patogénesis de las enfermedades tiene ya antecedentes en otros padecimientos autoinmunes, de tal forma que Briggs y Cols (1985)⁴⁹ y Mollenhauer y Cols (1984)⁵⁰ han demostrado en

individuos caucásicos una notable asociación de los alelos nulos en los loci C4A y C4B respectivamente en pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva. Aún más, también se conoce (Láw y Cols, 1984)⁵¹ que existen diferencias en la actividad biológica de los productos de los loci, A y B, de esta proteína (C4) de tal forma que un defecto en uno de los mismos probablemente afecte la sucesión de la activación de la cascada del sistema del Complemento independientemente de la actividad del otro componente del loci.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo se puede establecer que el Complotipo SC30 probablemente esta involucrado en la patogénesis de la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica en los pacientes mexicanos ya que al ser portadores de alelos nulos de C4B da lugar a que exista una deficiencia parcial de los productos del locus C4B, condicionando una forma peculiar de respuesta inmune que matiza el comportamiento clínico de la enfermedad en los pacientes mexicanos. Este hallazgo adquiere mayor relevancia al correlacionarlo con los datos clínicos ya que se observa que los pacientes con CUCI portadores de Complotipo SC30 -y por lo tanto de C4BQ0- han tenido una evolución clínica favorable, siendo relevante que la única excepción a este hecho (un paciente con más de 3 recaídas) resultó ser también el único individuo que es homocigoto para la GLO*1, sugiriendo que la homocigocia para GLO*1 pudiera influir de forma desfavorable en el comportamiento de la enfermedad.

También resulta pertinente señalar que si bien el Complotipo SC30 es tuvo presente en 5 de los 9 individuos con alteraciones en los componentes del Complemento en los exámenes de laboratorio, la presencia de alelos nulos no necesariamente se debe asociar a alteraciones en los niveles séricos de dichos componentes, ya que el defecto es más bien cualitativo.

Desde su descripción inicial por Wilks y Moxon hace más de un siglo se han propuesto múltiples mecanismos etiopatogénicos para explicar el desarrollo de la Colitis Ulcerativa, pero los conceptos que prevalecen y adquieren cada vez más énfasis son los inmunológicos y genéticos, ya que las evidencias sugieren alteraciones en la inmunoregulación determinada genéticamente, estableciendo una susceptibilidad para diversos agentes externos -virus, productos bacterianos- que precipitan el desarrollo de la enfermedad.^{14,41}

CONCLUSIONES

- 1.- En nuestro país la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica se caracteriza por ausencia de agregación familiar, en contraste en lo encontrado en otras áreas geográficas. Esto puede estar condicionado por una baja frecuencia del gen putativo o bien por la presencia de genes que le confieren resistencia a la misma.
- 2.- En los pacientes con CUCI estudiados se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia del Complotipo SC30, el cual es portador de alelos nulos para C4B.
- 3.- El Complotipo SC30 está implicado en la patogénesis de la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica en los pacientes mexicanos, ya que al ser portador de C4B η 0 da lugar a una deficiencia parcial en los productos biológicos de C4B, condicionando una forma particular de respuesta inmune que matiza el comportamiento clínico de la enfermedad.
- 4.- Aunque el mecanismo por el cual se ejerce el efecto se desconoce, probablemente está relacionado con los mecanismos de activación del sistema del complemento y con la capacidad de degradación de complejos inmunes en los individuos portadores de este Complotipo.
- 5.- Estos datos están influyendo tanto en el comportamiento clínico de la enfermedad como en la incidencia de recurrencias.
- 6.- Excepciones a esta regla son los influidos por la presencia de homocigocia para el alelo 1 de la enzima Glioxalasa.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Whelan G. Epidemiology of Ulcerative Colitis. Scand J Gastroenterol (Suppl) 17:8, 1982
- 2.- Mendeloff A.I. The epidemiology of inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol 9(2):259, 1980
- 3.- Sinclair T, Brunt P, et al. Nonspecific Proctocolitis in Northeastern Scotland: a community study. Gastroenterology 85:1, 1983
- 4.- Dworken H, J. Ulcerative Colitis: a clearer picture (Ed). Ann Int Med 99(5):717, 1983
- 5.- Roth J, A. Diagnosis and differential diagnosis of chronic ulcerative colitis and Crohn's colitis. in Inflammatory Bowel Disease. Kirsner J. and Shorter R. Ed. Lea & Febiger; pp 166-202, 1980
- 6.- Hodgson H. and Jewell D. The humoral immune system in inflammatory bowel disease: II. Immunoglobulin levels. Am J Dig Dis 23:123, 1978
- 7.- Hodgson H. and Potter B. I Complement levels. Gut 18:490, 1977
- 8.- Truelove S. and Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. Report on therapeutic trial. Br Med J 2:375, 1953
- 9.- Truelove S. Ulcerative Colitis. In Oxford Textbook of Medicine. Weatherall D. J. Ed. pp 12.110; Oxford 1983
- 10.- Edwards F. and Truelove S. The course and prognosis of ulcerative colitis. III. Complications. Gut 5:1, 1964
- 11.- Greenstein A.J, Janowitz H. and Sachar D. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. Medicine 55:401, 1976
- 12.- Kirsner J. and Shorter R. Recent developments in "nonspecific" inflammatory bowel disease (First of two parts). N Eng J Med 306(14):775, 1982
- 13.- Buls J. and Goldberg S. Surgical options in ulcerative colitis. Postgrad Medicine 74(6):175, 1983
- 14.- Kirsner J. B. Inflammatory Bowel Disease at the University of Chicago - The first 50 years: some personal reflections. Am J Gastroenterol 80:219, 1985

- 15.- Sachar D, Auslander M, et al. Aetiological Theories of inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol 9(2):231, 1980
- 16.- Kirsner J. and Shorter R. Recent developments in nonspecific inflammatory bowel disease (Second of two parts). N Eng J Med 306(14):837, 1982
- 17.- Lake A, Stitzel A, et al. Complement alterations in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 76:1374, 1979
- 18.- Bartnik W. Shorter R. Inflammatory Bowel Disease: Immunologic developments. In Berk J.E, Ed Developments in Digestive Disease. Vol 3; Lea & Febiger; pp 95-128; 1980
- 19.- Hodgson H, Potter B, Jewell D. Immune complexes in ulcerative colitis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol 29:187, 1977
- 20.- Kelmer B. and Alpert E. Inflammatory bowel disease associated circulating immune complexes. Gut 21:195, 1980
- 21.- Shorter R, Cardoza M, et al. Inflammatory bowel disease: cytophilic antibody and the cytotoxicity of lymphocytes for colonic cells in vitro. Am J Dig Dis 56:304, 1969
- 22.- Kelmer B. and Alpert E. Inflammatory bowel disease: study of cell mediated cytotoxicity for isolated human colonic epithelial cells. Gut 21:353, 1980
- 23.- Kirsner J. and Spencer J. Family occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis and ileocolitis. Ann Int Med 59(2):133, 1963
- 24.- Almy T. and Sherlock P. Genetic aspects of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 51(5):757, 1966
- 25.- Singer H, Anderson J, et al. Familial aspects of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 61(4):423, 1971
- 26.- Farmer R and Michener W. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol 9(2):271, 1980
- 27.- McConnell R. B. Ulcerative Colitis -Genetic Features. Scand J Gastroenterol (Suppl) 17:14, 1982
- 28.- Gelfand M. and Krone Ch. Inflammatory bowel disease in a family. Obser-

vations related to pathogenesis. *Ann Int Med* 72:803, 1970

- 29.- Morris P. J. Familial ulcerative colitis. *Gut* 6:176, 1965
- 30.- Hammer B, Ashurst P, and Naish J. Diseases associated with Ulcerative Colitis and Crohn's disease. *Gut* 9:17, 1968
- 31.- Van den Berg-Loonen E, Dekker-Saeyls B, et al. Histocompatibility antigens and other genetic markers in ankylosing spondylitis and inflammatory bowel diseases. *J Immunogenetics* 4:167, 1977
- 32.- Delpre G, Kadish U, et al. HLA antigens in Ulcerative Colitis and Crohn's disease in Israel. *gastroenterology* 78:1452, 1980
- 33.- Hiwatashi N, Kikuchi T, et al. HLA antigens in inflammatory bowel disease. *J Exp Med* 151:138, 1980
- 34.- Asakura H, Tschiya M, et al. Association of the human lymphocyte-DR2 antigen with Japanese Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 82:413, 1982
- 35.- Morris R, Metzger A, et al. HLA-B27 - a useful discriminator in the arthropathies of inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 296(20):1117, 1977
- 36.- Yates V, Wilkinson G, and Kelman A. Further evidence for an association between Psoriasis, Crohn's disease and Ulcerative Colitis. *Br J Derm* 106:323, 1982
- 37.- Moll J, Hallock I, et al. Associations between Ankylosing Spondylitis, Psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine* 53(6):343, 1974
- 38.- Jayson M, Salmon P, and Harrison W. Inflammatory bowel disease and Ankylosing spondylitis. *Gut* 11:506, 1970
- 39.- Dekker-Saeyls B, Meuwissen S, et al. Clinical characteristics and results of histocompatibility typing (HLA-B27) in 50 patients with both Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 37:36, 1978
- 40.- Macrae I. and Wright V. A family study of Ulcerative Colitis with particular reference to Ankylosing spondylitis and sacroiliitis. *Ann Rheum Dis* 32:16, 1973

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 41.- Moll J.M. Inflammatory bowel disease. *Cell* 37, 1985
- 42.- Granados J. El Complejo Principal de Histocompatibilidad: Su importancia biológica y aplicaciones clínicas. Uribe Ed. Medicina Interna. (en prensa).
- 43.- Arellano y Cois. HLA antigens in mexican poblation. *Tissue Antigens*, 1982
- 44.- Lewkonja R. and McConnell R. Familial inflammatory bowel disease: heredity or environment? *Gut* 17:235, 1976
- 45.- Asquith P, Stokes P, et al. Histocompatibility antigens in patients with inflammatory bowel disease. *Lancet* 1:305, 1974
- 46.- Gleeson M, Walker J, et al. Human leucocyte antigens in Crohn's disease and Ulcerative Colitis. *Gut* 13:438, 1972
- 47.- Hallas E, Mackintosh P, et al. Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease. *Gut* 17:906, 1975
- 48.- Bergman L, Lindolom B, et al. HLA-frequencies in Crohn's disease and Ulcerative Colitis. *Tissue Antigens* 7:145, 1976
- 49.- Briggs D, Welsh K, et al. A strong association between Null alleles at the C4A Locus int the Major Histocompatibility Complex and Systemic Sclerosis. *Arthritis and Rheum* 29(10):1274, 1986
- 50.- Mollenhauer E, Schmidt E, et al. Scleroderma: Possible significance of silent alleles at the C4B locus. *Arthritis Rheum* 27:711, 1984
- 51.- Law S, Dodds A, Porter R. A comparison of the properties of the Two classes, C4A and C4B, of the human complement component C4. *EMBO J* 3:1819, 1984.