



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**HLA en pacientes con Síndrome Parry Romberg atendidos en el servicio de Cirugía  
Plástica y Reconstructiva del Hospital General Dr. Manuel Gea González**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGIA PLASTICA  
Y RECONSTRUCTIVA**

**PRESENTA: CARLOS DAMIAN PALAFOX VIDAL**

**ASESOR: DRA. CLAUDIA GUTIERREZ GOMEZ**

**SERVICIO DE CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA  
CIUDAD DE MEXICO. FEBRERO 2017**



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.

**Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

**AUTORIZACIONES**



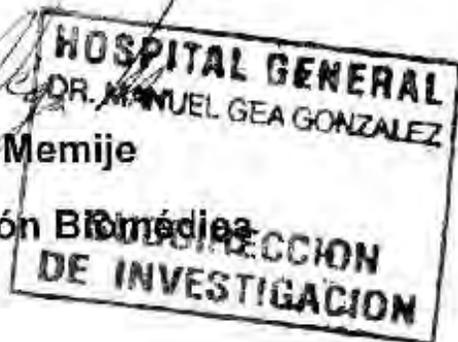
**Dr. Octavio Sierra Martínez**

**Director de Enseñanza e Investigación**



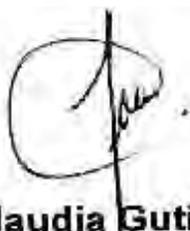
**Dra. Maria Elisa Vega Memije**

**Subdirectora de Investigación Biomédica**



**Dr. Antonio Fuente del Campo**

**Profesor Titular del Curso. Cirugía Plástica y Reconstructiva**



**Dra. Claudia Gutiérrez Gómez**

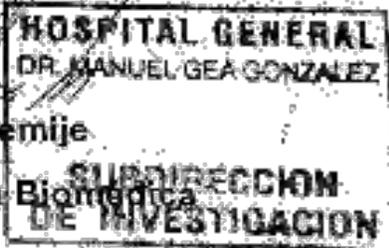
**Asesor de Tesis. Cirugía Plástica y Reconstructiva.**

Este trabajo de tesis fue registrado con el Número de Registro: 05-98-2014 en el Comité de Ética e Investigación del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



**Dra. María Elisa Vega Memije**

**Subdirectora de Investigación**



**Dra. Claudia Gutiérrez Gómez**

**Asesor de Tesis. Cirugía Plástica y Reconstructiva.**

## **Determinación de HLA en pacientes con Síndrome de Parry Romberg atendidos en el servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

Damián Palafox<sup>1</sup>, Claudia-Gutiérrez-Gómez<sup>1</sup>, Julio Granados<sup>2</sup>, Rodrigo Barquera<sup>3</sup>, Esteban Ortega-Hernández<sup>2</sup>, Diana I. Hernández-Zaragoza<sup>4</sup>, Marcia Pérez-Dosal<sup>5</sup>, Hanna R Pacheco-Ubaldo<sup>3</sup>, Abraham Lona-Sánchez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Cirugía Plástica y Reconstructiva. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Ciudad de México. México.

<sup>2</sup> División de Inmunogenética. Departamento de Trasplantes. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. México.

<sup>3</sup> Laboratorio de Fisiología, Bioquímica y Genética. Escuela Nacional de Antropología e Historia (ENAH). Universidad Nacional Autónoma de México. (UNAM).

<sup>4</sup>Laboratorio de Genética Molecular. ENAH. UNAM

<sup>5</sup>Doctorado en Ciencias. Cirugía Plástica y Reconstructiva. Instituto Nacional de Pediatría. (INP).

Autor para correspondencia: Dr. Damián Palafox. División de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Av. Calzada de Tlalpan #4800. Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan. México DF. CP 14080. [palafoxdamian@hotmail.com](mailto:palafoxdamian@hotmail.com)

\*Presentado en XXI Congreso Iberoamericano de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Premiado 3er Lugar en Concurso de Residentes. Federación Iberoamericana de Cirugía, Plástica y Reconstructiva FILACP. Punta del Este, Uruguay. 2016. Presentado en XLVI Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva. Premiado 2do Lugar Concurso Nacional de Residentes. Vallarta 2015. Disponible en resúmenes (abstracts) del Congreso de la Sociedad Internacional de Cirugía Craneofacial (ISCFS) Tokio, Japón. 2015.

## RESUMEN

### Introducción:

El síndrome de Parry Romberg es un padecimiento caracterizado por atrofia hemifacial progresiva; afecta piel y tejidos blandos y en ocasiones, resulta también en atrofia de músculos, cartílago y las estructuras óseas subyacentes. El diagnóstico diferencial incluye la esclerodermia generalizada, morfea y el síndrome de CREST. Las alteraciones en piel se asocian con variantes alélicas (polimórficas) del sistema HLA (antígeno leucocitario humano). La esclerodermia se ha asociado con HLA DR11, el CREST con DR1 y DR3, en tanto que la morfea no parece estar asociada a genes del HLA en población mexicana.

**Objetivo:** El propósito de éste trabajo es explorar la posibilidad de asociación del síndrome de Parry Romberg con algún alelo del sistema HLA. Con ello se pretende entender el mecanismo fisiopatogénico y el probable papel de la etnicidad en la prevalencia e incidencia de esta enfermedad en individuos mestizos mexicanos.

**Material y método:** Se estudiaron 24 pacientes con Parry Romberg, de la consulta externa de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de la Ciudad De México. El diagnóstico de Parry Romberg se basó en hallazgos clínicos, imagenología y en la histopatología de las lesiones dérmicas. Del total de pacientes, se establecieron las frecuencias génicas y haplotípicas de los antígenos del sistema HLA en los 24 pacientes (48 haplotipos). El estudio incluyó los loci HLA A, B, DR, DQ. Los resultados se compararon con las frecuencias presentes en un grupo de 99 controles mestizos mexicanos sin antecedentes de enfermedades autoinmunes y/o metabólicas. Las diferencias en las frecuencias génicas se analizaron mediante estadística no paramétrica que incluyó la prueba de Chi cuadrada y exacta de Fisher, además de la determinación de RM (razón de momios) y los intervalos de confianza de 95%.

**Resultados:** Se encontró en los pacientes con Parry Romberg aumento significativo del HLA DRB1\*16 (frecuencia génica: 14% en SPR vs 1% en normales.  $p=0.002$ , OR: 6.5, IC 95%: 1.9-21.7) y disminución del HLA DR7 (2% en SPR vs 11% en sujetos sanos.  $p=0.03$ , OR: 0.17, IC 95% 0.02-1.2) Además, se encontró que el HLA DR16 es parte de los haplotipos HLA- DRB1\*16, DQB1\*0301, en combinación con los alelos HLA-B\*39, B\*15, y B\*35. En población sana el alelo de DQ es DQB0502.

**Conclusión:** A nuestro conocimiento, nunca antes se ha realizado un estudio a ésta escala y de ésta naturaleza en Parry Romberg a nivel mundial. Los datos sugieren que el haplotipo de riesgo para Parry Romberg es HLA-DRB1\*16-DQB1\*0301. Dado que éste haplotipo es de origen indígena, sugiere que el mestizo mexicano que padece el síndrome está influido por el fondo genético amerindio, y puesto que los alelos de riesgo (DR11, DR1 y DR3) para las enfermedades típicamente relacionadas al síndrome estuvieron disminuidos en este estudio, sugiere que el Síndrome de Parry Romberg es una entidad clínica independiente, única y extraordinaria.

**Palabras Clave:** Atrofia Hemifacial progresiva, complejo mayor de histocompatibilidad

## Introducción

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) está conformado por un conjunto de genes cuyos productos son expresados en la superficie de las células del sistema inmune. La principal característica de éste grupo de genes es su polimorfismo elevado; lo que indica que puede existir una gran variabilidad en cada persona (1). En el humano, el MHC se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. Actualmente las funciones biológicas del MHC descritas son incontables, desde su aplicación al campo de la inmunología del trasplante, la autoinmunidad y la presentación antigénica. Así mismo, se ha empleado para rastrear poblaciones específicas en el mundo y estudiar migraciones históricas, hasta diversas asociaciones entre antígenos del HLA y enfermedades específicas. Por ejemplo, la bien conocida asociación entre HLA-B27 y Espondilitis anquilosante, ó bien el HLA-B35 asociado al desarrollo temprano de SIDA en mestizos mexicanos.

En seres humanos, se caracterizaron los antígenos humanos leucocitarios (HLA), llamados así inicialmente debido a que se pensaba que sólo eran expresados por leucocitos. Por medio de técnicas de serología, se identificaron los tres primeros *loci* y HLA-A, HLA-B y HLA-C (conocidos hoy como genes de clase I) (1). Posteriormente se describieron los *loci* HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, que en conjunto forman los genes de clase II. Un alelo es cada variante de un gen polimórfico, el cual puede estar presente en ambos cromosomas (homocigocidad) ó diferente para cada cromosoma (heterocigocidad). El grupo total de alelos del MHC (Clases I, II y III) se denomina haplotipo. El genotipo está constituido por los dos Haplotipos de cada individuo, es decir los Haplotipos heredados de padre y madre. La frecuencia de cada alelo y haplotipo varía entre las diferentes poblaciones. Algunos alelos tanto de clase I y clase II se heredan en grupo ó en conjunto y se recombinan con muy baja frecuencia, lo que hoy en día se conoce como desequilibrio de ligamento.

Dentro del complejo mayor de histocompatibilidad, el HLA A se encuentra en la región clase I próxima al telómero dentro del cromosoma, en dirección hacia centrómero, se identifica el HLA B, y posteriormente la región clase III, con moléculas del complemento y marcadores de inflamatorios, finalmente la región clase II, con los HLA DQ y DR (2).

Actualmente, se encuentran bien caracterizados los haplotipos de clase I y II en familias de una gran diversidad de regiones en México (3). El artículo de los autores Barquera y Granados, es de hecho uno de los más grandes referentes para cualquier tipo de estudio de HLA que se realice en población mexicana. Los resultados de dicho trabajo reportan que los haplotipos más frecuentes en nuestro país son A\*02-B\*39-DRB1\*04-DQB1\*0302, A\*02-B\*35-DRB1\*04-DQB1\*0302, A\*68-B\*39-DRB1\*04-DQB1\*0302, A\*02-B\*35-DRB1\*08-DQB1\*04, A\*33-B\*1402-DRB1\*01-DQB1\*05 y A\*24-B\*35-DRB1\*04-DQB1\*0302. El estudio incluyó 191 familias mexicanas y los resultados actualmente permiten la realización de numerosos estudios para analizar la asociación del HLA con enfermedades y con trasplante de cualquier órgano y tejido. Por otra parte, cabe resaltar el hecho de que en términos generales, el estudio del HLA se encuentra bien caracterizado en diversos padecimientos dermatológicos, reumatológicos e inmunológicos. (4-14) En nuestro grupo de investigación hemos logrado identificar haplotipos específicos asociados a episodios de rechazo agudo de trasplante renal, demostrando así que conocer la ancestría del donante, a través del HLA ayuda a individualizar la terapia inmunosupresora.

El síndrome Parry Romberg (SPR) es un padecimiento caracterizado por hemiatrofia facial progresiva; afecta piel y tejidos blandos y en ocasiones, resulta también en atrofia de músculos, cartílago y las estructuras óseas subyacentes (15-16) El SPR progresa lentamente en el transcurso de 2 a 20 años antes de su estabilización completa (15) Si bien inicia temprano en primera década de la vida, se ha demostrado poder tener una instauración posterior. Se encuentra restringido típicamente a una mitad del rostro pero en ocasiones puede afectar el tronco o una extremidad. Es más común en el sexo femenino, tiene carácter esporádico y si bien se han descrito casos familiares, no se ha logrado identificar de manera precisa un mecanismo de transmisión.

Afecta principalmente la cara en la región maxilar y característicamente respeta el tejido sobre el puente nasal. Puede extenderse a la frente, mentón, cavidad ocular, ángulo de la boca, lengua, paladar, faringe y laringe. La afección es unilateral y un rasgo característico es el hecho de que la afección ocurre en la distribución de una o múltiples ramas del nervio trigémino (17)

La etiología del Síndrome no está esclarecida. Existen teorías vascular, neurógena involucrando al quinto par craneal y etiología multifactorial. Así mismo, algunos pacientes son positivos a anticuerpos, no obstante, no existe relación directa comprobada entre Sistema inmunológico y el padecimiento. En diversas partes del mundo se ha vinculado a

la espiroqueta *B. burgdorferi* y Parry Romberg. Uno de los pocos estudios realizados en Ibero-latinoamérica para analizar la relación entre la infección por *B. burgdorferi* y el SPR y la morfea lineal en golpe de sable, fue realizado en colaboración entre los servicios de Dermatología y Cirugía Plástica y Reconstructiva de nuestro centro hospitalario. Los resultados demostraron una falta de asociación de ambas entidades clínicas con la presencia anticuerpos anti-Borrelia. Se considera actualmente de hecho que los reportes previos en la literatura de ésta asociación fueron hallazgos incidentales y que no parecen tener relación causal (18)

La asociación entre HLA y SPR no ha sido estudiado previamente a nivel mundial, salvo en casos aislados y en individuos aislados, situación que motivó nuestro trabajo actual. Algunos autores han propuesto al SPR como una manifestación severa de la escleroderma debido a que comparten una histología similar y que se ha identificado la coexistencia de los padecimientos en algunos sujetos (19)

Dado que se haya bien caracterizada la asociación entre HLA y padecimientos asociados al SPR y algunos de ellos comparten características clínicas, histológicas y de presentación, propusimos la idea de que existe una potencial asociación entre HLA y el Síndrome Parry Romberg (19)

### **Objetivo**

Caracterizar el HLA Haplotipos de clase I y II (HLA A, B y C) en el Síndrome de Parry Romberg (SPR) en pacientes del servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Así mismo determinar los haplotipos más frecuentes en dichos pacientes y realizar una comparación con un grupo de controles mestizos mexicanos.

### **Metodología**

Se identificó a los pacientes con el Síndrome una vez descartándose de manera clínica y serológica otros padecimientos que podrían incluirse en el diagnóstico diferencial, como esclerosis, morfea y CREST. El diagnóstico de Parry Romberg se basa en características clínicas del paciente, correspondiendo a una atrofia hemifacial, con región hemifacial contralateral respetada (sin datos de afección) lesión en piel deprimida, plegable con hipotriquia en hemicara o en algunos de los tercios faciales.

Los Haplotipos del HLA se determinan por conteo genético, es decir, hallando un patrón común y más frecuente presente en el estudio de resolución de cada paciente. La cohorte de pacientes a analizar es de 24 pacientes con el padecimiento. Se compararon resultados con las frecuencias presentes en un grupo de 99 controles mestizos mexicanos, sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, neurológicas o metabólicas (3).

Análisis Estadístico: Las diferencias en las frecuencias génicas se analizaron mediante estadística no paramétrica que incluyeron: prueba de Chi cuadrada y exacta de Fisher, además de la determinación de razón de momios (RM) e intervalos de confianza de 95%.

## **Resultados**

Las frecuencias génicas de alelos de HLA-A, HLA-B, DRB1 y DQB1 se encuentran en la Tabla 1. Además se encontró que el HLA-DR16 es parte de los haplotipos HLA-DRB1\*16, HLA-DQB1\*0301, en combinación con los alelos HLA-B\*39, B\*15 y B\*35. En tanto que en población normal el alelo de DQ es DQB\*0502. Los Haplotipos extendidos de los sistemas HLA-A, HLA-DRB1 y HLA-DQB1 de los 24 pacientes se hallan en la tabla 2. Se encontró en los pacientes con Parry Romberg aumento significativo del HLA DRB1\*16 (f.g: 14% en Parry Romberg vs 1% en sujetos normales.  $p=0.002$ , OR: 6.5, IC 95%: 1.9-21.7) Así mismo, identificamos disminución también significativa del HLA-DR7 (2% en Parry Romberg vs 11% en sujetos normales.  $p=0.03$ , OR: 0.17, IC 95% 0.02-1.2)

Ambos resultados son estadísticamente significativos y nos llevan a realizar diferentes conclusiones en relación a la presencia notable del HLA DRB1\*16. Haciendo la correlación podemos identificar que el haplotipo de riesgo para Síndrome de Parry Romberg es HLA-DRB1\*16-DQB1\*0301. La tabla 3 corresponde a la comparación entre alelos HLA-DRB1 de los 24 pacientes con Síndrome de Parry Romberg (48 haplotipos) con 99 controles mexicanos sanos (198 haplotipos).

## **Discusión**

El síndrome de Parry Romberg es un padecimiento que crea importantes y devastadoras secuelas estético-funcionales en quienes lo padecen. Altera por completo su dinámica socio-cultural y desenvolvimiento en sitios de trabajo y sus relaciones interpersonales.

Consideramos que es indispensable obtener información a través de protocolos de investigación que nos permitan dilucidar el complejo mecanismo fisiopatogénico de la enfermedad. En nuestro estudio, propusimos la caracterización inmunogenética del padecimiento, un área no explorada antes a nivel mundial, para de ésta manera poder contribuir a comprender ésta compleja enfermedad descrita hace más de 150 años y cuya causa al momento, no se ha esclarecido aún.

Se ha estudiado previamente la asociación entre HLA y padecimientos vinculados directamente al Síndrome Parry Romberg, como la morfea, escleroderma y Síndrome CREST. Sin embargo, la asociación entre HLA y SPR nunca ha sido explorada previamente, situación que motivó nuestro trabajo actual. En México, la esclerodermia se asocia con HLA DR11, el CREST con DR1 y DR3, en tanto que la morfea no parece estar asociada a genes del HLA. Los datos de nuestro estudio demuestran que el haplotipo de riesgo para PR es HLA-DRB1\*16-DQB1\*0301.

Algunos de los cuestionamientos que exploraremos en el futuro son: ¿Puede usarse el HLA como prueba de tamizaje en familiares de primer y segundo grado? ¿Está sustentada en el HLA la progresión de la enfermedad? Uno de nuestros objetivos a futuro será correlacionar haplotipos según el grado de severidad del padecimiento. ¿Cuál son los factores epigenéticos que podrían desencadenar el padecimiento? Otro tema a investigar será el comparar los haplotipos encontrados en éste estudio, con los existentes en otras enfermedades autoinmunes o de origen criptogénico, quizá alguno que tenga en común la afección a un par craneal pero sin un origen determinado o preciso. A corto plazo, realizaremos la siguiente fase de nuestro proyecto, estudiando haplotipos HLA-DR-DQ, y HLA B- DR-DQ. Confiamos en que los resultados resultarán de gran apoyo científico para complementar el estudio actual.

Por otra parte, recientemente, en nuestro grupo de investigación hemos logrado identificar haplotipos específicos asociados a episodios de rechazo agudo de trasplante renal. (23). Gracias a dicho estudio determinamos que el conocer la ancestría del donante, a través del HLA ayuda a individualizar la terapia inmunosupresora; traspolado al tema de Parry Romberg, consideramos que los hallazgos de nuestro estudio tendrán un alto impacto en el manejo integral de éstos pacientes, no sólo para realizar asesoría genética a los individuos afectados por el padecimiento, sino también para lograr ofrecer un tratamiento quirúrgico óptimo, exploraremos la idea de que existan pacientes con un haplotipo específico que esté relacionado directamente a una forma más severa de la enfermedad,

lo que se traducirá en identificar a aquellos pacientes que requieran de un tratamiento quirúrgico más dirigido y agresivo desde etapas tempranas.

Nuestro país, al igual que el resto de Ibero-latinoamérica, posee una gran variabilidad genética y riqueza étnica. Al analizar dicho haplotipo con bloques genéticos ya caracterizados para población mexicana, podemos apreciar que el origen de éste haplotipo es indígena. Esto nos sugiere que el mestizo mexicano que padece SPR está fuertemente influido por el fondo genético amerindio. (24) Así mismo, el hecho de que los alelos de riesgo (DR11, DR1 y DR3) asociados a enfermedades tradicionalmente vinculadas al síndrome estuvieron disminuidos en este estudio, sugiere que el Síndrome de Parry Romberg es una entidad clínica independiente, única y extraordinaria.

Los hallazgos de nuestro estudio serán vitales para continuar diversas líneas de investigación con otras instituciones y profundizar más sobre la fisiopatología del síndrome.

## **Conclusiones**

Los datos sugieren que el haplotipo de riesgo para Síndrome de Parry Romberg es HLA-DRB1\*16-DQB1\*0301. Puesto que el origen de éste haplotipo es de origen indígena, sugiere que el mestizo mexicano que padece el Síndrome está influido por el fondo genético amerindio, y puesto que los alelos de riesgo conocidos para enfermedades asociadas al Síndrome de Parry Romberg, como escleroderma, y síndrome de CREST (DR11, DR1 y DR3) estuvieron notablemente disminuidos en nuestros pacientes de éste estudio, sugiere que el Síndrome de Parry Romberg es una entidad clínica independiente, única y extraordinaria.

## Referencias

- 1.- López-Martínez A, Chávez-Muñoz C, Granados J. Función Biológica del complejo principal de histocompatibilidad. *Rev Invest. Clin.* 2005. 57 (2); 132-141
- 2.- Hunt JS, Orr HT. HLA and maternal-fetal recognition. *FASEBJ* 1992; 6: 2344-2348
- 3.- Barquera R, Zuñiga J, Hernández-Díaz R et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Molecular Immunology* 2008; 45. 1171-1178.
- 4.- Riquelme-Mc Loughlin MC, Granados J, Acuña-Alonzo V et al. Extended major histocompatibility complex haplotypes, ancestry and acute kidney transplant rejection in Mexicans. *Rev Invest Clin.* 2011 Jul-Aug;63(4):370-5.
- 5.- Vargas-Alarcón G, Granados J, Rodríguez-Pérez JM et al. Distribution of HLA class II alleles and haplotypes in Mexican Mestizo population: comparison with other populations. *Immunol Invest.* 2010 Jan;39(3):268-83
- 6.- Cantú de Leon D, Pérez-Montiel D, Villavicencio V et al. High resolution human leucocyte antigen (HLA) class I and class II allele typing in Mexican mestizo women with sporadic breast cancer: Case-control study. *BMC Cancer* 2009; 9(48): 1-9
- 7.-Vargas-Alarcón G, Londoño JD, Hernández-Pacheco G et al. Effect of HLA-B and HLA-DR genes on susceptibility to and severity of spondyloarthropathies in Mexican patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(8): 714-717
- 8.- Vega-Memije ME, de Ocariz-Gutierrez MM, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L, Granados-Arriola J. Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. *Gac Med Mex* 2001; 137(6): 535-540
- 9.-Herrera-Goepfert R, Zuñiga J, Hernández-Guerrero A, Rodríguez-Reyna T, Osnalla N, Ruíz-Morales J et al. *Gac Med Mex.* 2004. 140(3): 299-303
- 10.- Miranda-Duarte A, Kraus-Weisman A, Granados J, Vill AR. Human leukocyte antigens class II genes are associated with cancer development in the autoimmune rheumatic diseases. *Rev Invest Clin.* 2011 May-Jun;63(3):236-43.

- 11.-Arnaiz-Villena A, Moscoso J, Granados J et al. HLA genes in Mayos population from Northeast Mexico. *Current Genomics* 2007, 8(4). 466-475
- 12.- Vargas-Alarcón G, García A, Bahena S et al. HLA-B alleles and complotypes in Mexican patients with seronegative spondyloarthropathies. *Annals of Rheumatic Diseases*. 1994; 53(5): 755-758
- 13.- Fernández-Torres J, Flores-Jiménez D, Arroyo-Pérez A, Granados J, López-Reyes A. HLA-B\*40 allele plays a role in the development of acute leukemia in Mexican population: a case-control study. *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 705862, 6 pages, 2013. doi:10.1155/2013/705862
- 14.- Bernal-Silva S, Granados J, Gorodezky C et al. *Infect Agent Cancer*. 2013 Aug 30;8(1):31.
- 15.- Grippaudo C, Deli R, Grippaudo FR, Di Cuia T, Paradisi M. Management of craniofacial development in the Parry-Romberg syndrome: report of two patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004 Jan;41(1):95-104.
- 16.- Arana E, Pérez M, Barret JP. Lipoinfiltrado enriquecido con células madre en población pediátrica con Síndrome de Parry Romberg. Actualización. *Cir. Plást. Iberolatinoam*. 39(1): 99-106
- 17.- Viana M, Glastonbry CM, Sprenger T, Goadsby PJ. Trigeminal neuropathic pain in a patient with progressive facial hemiatrophy (Parry Romberg Syndrome). *Arch Neurol*. 68(7). 938-943
- 18.- Gutiérrez-Gómez C, Godínez-Hana AI, García-Hernández M et al. Lack of IgG antibody seropositivity to *Borrelia burgdorferi* in patients with Parry-Romberg syndrome and linear morphea en coup de sabre in Mexico. *Int J Dermatol*. 2014 Aug;53(8):947-951
- 19.-Khan M, Khan M, Negi R, Gupta N. Parry Romberg Syndrome with localized scleroderma: a case report. *J Clin Exp Dent* 2014; 6(3): 313-316
- 20.- Castro-Govea Y, De La Garza-Pineda O, Lara-Arias J et al. Cell-assisted lipotransfer for the treatment of parry-romberg syndrome. *Arch Plast Surg*. 2012 Nov;39(6):659-662.
21. Gutiérrez-Gómez C. Injerto de adipocitos para mejorar el contorno facial en cirugía reconstructiva utilizando cánula para bloqueo epidural. *CirPlast*. 2011. 21(2): 85-91.

22.- Alencar JC, Andrade SH, Pessoa SG, Dias IS. Autologous fat transplantation for the treatment of progressive hemifacial atrophy (Parry-Romberg syndrome: case report and review of medical literature). *An Bras Dermatol*. 2011 Jul-Aug;86(4 Suppl 1):S85-8.

23. Torres-Machorro A, Camorlinga-Tagle N, Rodríguez-Ortíz C, Palafox D, González N, López M, Castelán N, de Leo C, Vilatobá M, Gabilondo B, Alberú J, Morales-Buenrostro L, Granados J. Role of Major Histocompatibility Complex and Ethnicity in Acute Renal Graft Rejection. *Transplant Proc*. 2010 Jul-Aug;42(6):2372-5.

24.- Zúñiga J, Yu N, Barquera R, Alosco S, Ohashi M, Lebedeva T et al. HLA class I and class II conserved extended haplotypes and their fragments or blocks in Mexicans: implications for the study of genetic diversity in admixed populations. *PLoS One*. 2013 Sep 23;8(9):e74442

## Anexos

**Tabla 1. Frecuencias Génicas de alelos de HLA-A, HLA-B, DRB1 y DQB1 en 24 pacientes con Síndrome de Parry Romberg.**

Pacientes N:48			Pacientes N:48			Pacientes N:48			Pacientes N:48		
HLA-A	n	g.f	HLA-B	n	g.f	HLA-DRB1	n	g.f	HLA-DQB1	n	g.f
A*02	19	0.396	B*39	14	0.292	DRB1*04	18	0.375	DQB1*03:02	18	0.375
A*24	11	0.229	B*35	10	0.208	DRB1*08	10	0.208	DQB1*03:01	13	0.271
A*31	7	0.146	B*40:05	4	0.083	DRB1*16	7	0.146	DQB1*04	10	0.208
A*68	7	0.146	B*51	4	0.083	DRB1*14	5	0.104	DQB1*05	3	0.063
A*01	2	0.042	B*48	3	0.063	DRB1*13	2	0.042	DQB1*02	2	0.042
A*30	1	0.021	B*07	2	0.042	DRB1*03:01	2	0.042	DQB1*03:03	1	0.021
A*32	1	0.021	B*15:01	2	0.042	DRB1*07	1	0.021	DQB1*06	1	0.021
			B*08	2	0.042	DRB1*01:03	1	0.021			
			B*57	1	0.021	DRB1*11	1	0.021			
			B*44	1	0.021	DRB1*01	1	0.021			
			B*40:08	1	0.021						
			B*37	1	0.021						
			B*15:15	1	0.021						
			B*14:02	1	0.021						
			B*49	1	0.021						

**Tabla 2.- Haplotipos extendidos de HLA-A, HLA-DRB1 y HLA-DQB1.**

<b>A -B -DRB1 -DQB1 haplotype</b>				<b>n</b>	<b>H.F.</b>
A*02	B*40:05	DRB1*04	DQB1*03:02	4	0.083
A*24	B*39	DRB1*08	DQB1*04	4	0.083
A*02	B*39	DRB1*04	DQB1*03:02	4	0.083
A*24	B*39	DRB1*14	DQB1*03:01	3	0.063
A*68	B*48	DRB1*04	DQB1*03:02	3	0.063
A*02	B*51	DRB1*08	DQB1*04	2	0.042
A*68	B*39	DRB1*16	DQB1*03:01	2	0.042
A*02	B*15:01	DRB1*16	DQB1*03:01	2	0.042
A*31	B*35	DRB1*08	DQB1*04	2	0.042
A*02	B*08	DRB1*03:01	DQB1*02	2	0.042
A*01	B*57	DRB1*07	DQB1*03:03	1	0.021
A*31	B*44	DRB1*08	DQB1*04	1	0.021
A*02	B*07	DRB1*01:03	DQB1*05	1	0.021
A*31	B*35	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*02	B*40:08	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*02	B*51	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*02	B*35	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*24	B*35	DRB1*14	DQB1*03:01	1	0.021
A*01	B*37	DRB1*13	DQB1*06	1	0.021
A*31	B*15:15	DRB1*08	DQB1*04	1	0.021
A*31	B*35	DRB1*16	DQB1*03:01	1	0.021
A*68	B*14:02	DRB1*16	DQB1*05	1	0.021
A*24	B*35	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*24	B*35	DRB1*16	DQB1*03:01	1	0.021
A*30	B*07	DRB1*11	DQB1*03:01	1	0.021
A*32	B*35	DRB1*13	DQB1*03:01	1	0.021
A*24	B*49	DRB1*01	DQB1*05	1	0.021
A*31	B*51	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*02	B*39	DRB1*14	DQB1*03:01	1	0.021
A*68	B*35	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021

**Tabla 3.- Comparación entre alelos HLA-DRB1 de 24 pacientes con Síndrome de Parry Romberg (48 haplotipos) con 99 controles mexicanos sanos (198 haplotipos)**

Alelo	Pacientes		Controles		<i>p</i>	OR 95%	IC 95%
	N:24 n:48		N:99 n:198				
	n	f.g	n	f.g			
DRB1*04	18	0.375	47	0.236			
DRB1*08	10	0.208	33	0.166			
<b>DRB1*16</b>	<b>7</b>	<b>0.146</b>	<b>5</b>	<b>0.025</b>	<b>0.002</b>	<b>6.5</b>	<b>1.9 - 21.7</b>
DRB1*14	5	0.104	21	0.105			
DRB1*13	2	0.042	10	0.050			
DRB1*03:01	2	0.042	11	0.045			
DRB1*01	1	0.021	7	0.050			
<b>DRB1*07</b>	<b>1</b>	<b>0.021</b>	<b>22</b>	<b>0.111</b>	<b>0.03</b>	<b>0.17</b>	<b>0.02 - 1.2</b>
DRB1*15	-	-	13	0.065			
DRB1*11	1	0.021	20	0.100			
DRB1*01:03	1	0.021	3	0.015			
DRB1*12	-	-	2	0.010			
DRB1*10	-	-	1	0.015			
DRB1*09	-	-	3	0.015			
<b>Total</b>	<b>48</b>		<b>198</b>				