

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



TESIS

**“VARIANTES DE HLA MAS FRECUENTES EN INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS EN LA POBLACIÓN SOMETIDA A PROTOCOLO DE
TRANSPLANTE.”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA**

PRESENTA

DRA. NAYELI GARCIA MENDOZA

ASESORES DE TESIS

DRA. MARIA DOLORES MOGICA MARTINEZ

DRA. LAURA SANTANA DÍAZ

QB JOSÉ ALFREDO LÓPEZ SANTIAGO

CDMX

2019



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.

Ciudad de México, 2019

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de División de Educación en Salud e Investigación
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.
“Dr. Antonio Fraga Mouret”

Dr. Marco Antonio Venancio Hernández

Profesor Titular del Curso Universitario de Alergia e Inmunología Clínica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.
“Dr. Antonio Fraga Mouret”

Dra. Nayeli García Mendoza

Médico Residente 2do año de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza
“Dr. Antonio Fraga Mouret”

No. PROTOCOLO

R-2019-3501-052

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4-5
INTRODUCCION.....	6-9
MATERIAL Y METODOS.....	10-12
RESULTADOS.....	13-22
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	23-24
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26-27
ANEXOS. 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	28
ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	29

RESUMEN ESTRUCTURADO

“VARIANTES DE HLA MAS FRECUENTES EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN LA POBLACIÓN SOMETIDA A PROTOCOLO DE TRANSPLANTE”

Mogica Martínez María Dolores, García Mendoza Nayeli.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio: Descriptivo, Observacional, Transversal, Retrospectivo; no probabilístico por conveniencia. Se realizó en el Banco de Sangre del Centro Médico Nacional “La Raza”.

RESULTADOS: Se incluyeron a 11 pacientes desde enero 2017 a enero 2019, 72.73% del sexo masculino y 27.27% sexo femenino. La media de edad de 6.4 años; 18% provenían de la zona metropolitana y 81.8% eran foráneos. 27.2% de los pacientes con Inmunodeficiencia combinada severa, los restantes representaron cada uno el 9% de la muestra.

La moda de las variantes de HLA A fue el *02; HLA B *39; HLA C *03; HLA DRB1 *08; HLA DQA1* 05; HLA DQB1 *03; HLA DPA1 *01; HLA DPB1 *04. Con respecto de los controles sanos la moda fue HLA A *02, *31; HLA B *40 y *15, HLA C *01 y *03, HLA DRB1 *04 y *08, HLA DQA1* 03 y *04, HLA DQB1 *03 y *04, HLA DPA1 *01, HLA DPB1 *02 y *04.

CONCLUSION: Las variaciones en los alelos heredados pueden llegar a ser heterogéneas por lo que es quizá la combinación única de alelos tanto de clase I como de clase II lo que finalmente parece resultar en la expresión de una patología particular, muchas de las variantes no han sido descritas debido al alto polimorfismo de esta región.

PALABRAS CLAVES: Antígeno Leucocitario Humano, Inmunodeficiencias Primarias, Variaciones.

"MOST FREQUENT HLA VARIATIONS IN PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN THE POPULATION SUBMITTED TO TRANSPLANT PROTOCOL"

Mogica Martínez María Dolores, García Mendoza Nayeli.

MATERIAL AND METHODS: Study: Descriptive, Observational, Cross-sectional, Retrospective; no probabilistic for convenience. The analysis was carried out in the Banco de Sangre del Centro Médico Nacional "La Raza".

RESULTS: Eleven patients were included from January 2017 to January 2019, 72.73% male and 27.27% female. The average age of 6.4 years; 18% came from the metropolitan area and 81.8% were foreigners. 27.2% of patients with severe combined immunodeficiency, the remaining ones each represented 9% of the sample.

The more frequent of the HLA A variants was the * 02; HLA B * 39; HLA C * 03; HLA DRB1 * 08; HLA DQA1 * 05; HLA DQB1 * 03; HLA DPA1 * 01; HLA DPB1 * 04. With respect to healthy controls, fashion was HLA A * 02, * 31; HLA B * 40 and * 15, HLA C * 01 and * 03, HLA DRB1 * 04 and * 08, HLA DQA1 * 03 and * 04, HLA DQB1 * 03 and * 04, HLA DPA1 * 01, HLA DPB1 * 02 and * 04

CONCLUSION: Variations in inherited alleles may become heterogeneous, so perhaps it is the unique combination of both class I and class II alleles that finally seems to result in the expression of a particular pathology, many of the variants have not been described due to the high polymorphism of this region.

KEYWORDS: Human Leukocyte Antigen, Primary Immunodeficiencies, Variations.

INTRODUCCION

El complejo de histocompatibilidad (MHC) fue descubierto en el ratón en 1936, porque era un locus resistente a los tumores. Más tarde se demostró que la compatibilidad HLA donante / receptor estaba involucrada en el rechazo de trasplante de órganos y enfermedad de injerto contra huésped. Ahora se sabe que el MHC localizado en el cromosoma 6, es una región genómica de respuesta inmune altamente compleja, compuesto por un gran grupo de genes vinculados, involucrados funcionalmente con la respuesta inmune adaptativa e innata (1) que cubre el 0,13% del genoma humano y muestra un alto grado de polimorfismo, que difiere entre las poblaciones. Un gran número de alelos MHC significa que cada individuo tiene un conjunto único de moléculas MHC alotípicas presentadoras de péptidos, y cada una confiere la capacidad de unir diferentes péptidos. Los genes del MHC se clasifican: la clase I, clase I, clase III las cuales incluyen subregiones.

La región MHC extendida contiene más de 400 genes codificados y pseudogenes que se extienden más allá de los límites que definen el MHC. La región de clase I incluye los 3 loci del gen de Antígeno Humano Leucocitario clásico (HLA): HLA-A, HLA-B y HLA-C; los loci del gen no clásico HLA-E, HLA-F y HLA-G, que muestran un polimorfismo limitado en comparación con los loci clásicos de clase I. (2) La función principal de las moléculas de HLA de clase I, es presentar antígenos no propios derivados de fuentes intracelulares, como virus, a células T CD8 +, esta interacción se lleva a cabo con los complejos de péptido afín-MHC I a través de su receptor de células T (TCR) y la molécula co-receptora CD8. La región de clase II incluye los loci génicos clásicos HLA-DP, HLA-DQ y HLA -DR y también los loci HLA-DO y HLA-DM no clásicos. Se expresan en la superficie de las APC (Células presentadoras de antígenos profesionales), que toman antígenos derivados de fuentes extracelulares, como bacterias o alimentos, y los presentan a las células T auxiliares CD4 +. Lo cual conduce mediante moléculas coadyuvantes a regular otras células inmunitarias, como los macrófagos o las células B. Las células T CD4 + interactúan con los complejos de péptido-MHC II a través de su TCR y la molécula de receptor-CD4 CD4. La región de clase III contiene genes implicados en la inflamación, por ejemplo, cascadas de complemento (C2, C4, CFB) y producción de citoquina (TNF, LTA, LTB), así como muchos otros genes de función no inmune o desconocida que pueden no

estar implicados en la inflamación. En general, las moléculas clásicas MHC I y II presentan péptidos para la vigilancia de células T y, por lo tanto, son fundamentales para la iniciación de las respuestas inmunes adaptativas celulares. Las regiones de los genes MHC clase I y clase II están entre el nucleótido más polimórfico que se extiende dentro del genoma de los mamíferos. Estos polimorfismos incluyen de un solo nucleótido, deleciones, sustituciones, inserciones y elementos repetidos incluidos. Los sitios exónicos hipervariables de los genes MHC de clase I y clase II se interpretan para permitir el transporte de una mayor diversidad de secuencias peptídicas para presentación MHC o que han evolucionado asociado a la respuesta adaptativa (1,2). Este polimorfismo en los genes de clase I puede llegar a ser tan amplio que se han identificado hasta 4000 alelos conocidos para cada uno y hasta 2000 alelos para genes HLA de clase II (caso de HLA-DRB1) (3).

El polimorfismo estructural, que incluye la variación tanto alélica como isotípica influye en muchos aspectos de la bioquímica celular de las moléculas MHCI, especialmente en líneas celulares mutantes con carga defectuosa de péptidos con implicaciones para los mecanismos inmunológicos, y los mecanismos que vinculan el polimorfismo MHCI a patogénesis diversas. Los isotipos HLA-DR, -DP y -DQ muestran un alto grado de conservación en sus estructuras terciarias y cuaternarias generales, en línea con su función en la activación del receptor de células T. Curiosamente, la estructura primaria de los dominios intracelulares es altamente divergentes entre los isotipos y también muestran variaciones alotípicas. el impacto funcional de estas diferencias aún debe ser apreciado en su totalidad (2,3). Los tres isotipos clásicos de MHC, HLA-A, -B y -C expresan diferencias de isotipo en la postraducción, maduración y destino. Los efectos del polimorfismo alélico son menos conocidos (4). Más de 160 fenotipos de enfermedades han sido rastreadas al mayor complejo de histocompatibilidad (MHC), muchos de estos trastornos relacionados con el sistema inmunológico sin embargo se han observado múltiples fenotipos clínicos impulsados por efectos pleiotrópicos, según el Instituto Nacional de Investigación del Genoma (NHGRI) GWAS, 2.5% de SNP de GWAS (Asociación del Estudio del genoma completo), las propiedades pleiotrópicas y el 13.5% de los fenotipos pueden asignarse a una región de 4 Mb en el cromosoma 6p, en el agrupamiento de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) a pesar de ocupar una pequeña proporción (0.1%) del genoma humano (5). Ejemplo de ello se ha demostrado en las

enfermedades autoinmunes que comparten alelos MHC y por lo tanto las vías moleculares, cuyas principales asociaciones dentro de MHC clase II a través de enfermedades autoinmunes implican la modulación de receptores de células T (TCR) y activación mediante el uso de moléculas MHC que llevan péptidos en células presentadoras de antígeno (CPA) (6). Las variantes o polimorfismos representan adaptaciones a las presiones selectivas locales, como resultado del equilibrio a largo plazo de la selección. Al investigar los patrones de mezcla en genes HLA se proporcionan ideas sobre el marco de tiempo y el modo de selección que se produce cuando las poblaciones de diferentes ascendencias se encuentran y se cruzan. Estas hipótesis co-evolutivas, y de interacciones epigenéticas, permiten probar el efecto de una fuerte selección en HLA sobre variantes enlazadas, un proceso que puede estar impulsando la acumulación de mutaciones deletéreas cerca de genes HLA (7). Las primeras asociaciones entre variaciones y la enfermedad humana se realizaron con el descubrimiento de la asociación entre HLA-B y el linfoma de Hodgkin, desde entonces se ha observado que la mayoría de las enfermedades tienen un componente inmunológico, que es consistente con el enriquecimiento de genes inmunes clave dentro de la región MHC (8). Inclusive en los padecimientos alérgicos se ha encontrado que los polimorfismos genéticos HLA-G confieren susceptibilidad a la hiperreactividad de las vías respiratorias y al desarrollo del asma (9). Con respecto a las Inmunodeficiencias existen 300 Inmunodeficiencias Primarias genéticamente definidas de un solo gen hasta la fecha. Las mutaciones en GATA2, MAGT1 y STAT1 fueron las primeras identificadas. Sin embargo, no todas ellas son defectos monogénicos. Por ejemplo, en el caso de la Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) es un trastorno poligénico heterogéneo en la mayoría de los casos, dado que las manifestaciones autoinmunes son una comorbilidad de IDCV y el locus HLA se asocia con susceptibilidad para IDCV, por ello se planteó la hipótesis de que los IDCV y los síndromes autoinmunes tienen loci de riesgo comunes (10). El enfoque de la genética CVID a lo largo de los años ha sido en gran parte determinar la presencia de subtipos monogénicos, lo que lleva a la identificación de afecto familiar de una serie de genes, incluyendo CD19, CD20, CD81, CR2, ICOS7, LRBA8, PLCG2, PRKCD10 y TNFRSF13B11. El haplotipo del antígeno leucocitario humano (HLA) y asociación con CVID se encontró antes por tipificación de tejidos y un reciente estudio de asociación de genoma completo en CVID apoya además una heredabilidad

genética compleja en CVID, con variantes comunes dentro del complejo HLA asociado al desarrollo de enfermedades y en qué medida las variaciones genéticas comunes fuera de esta región pueden contribuir a la susceptibilidad CVID es desconocida. Revelando a HLA-DQB1 con HLA-DQB1 * 02: 01 y * 05: 03 (alelos de riesgo), así como HLA-DQB1 * 06: 02 y DQB1 * 06: 03 (alelos protectores) (11). Los pacientes con CVID han heredado principalmente HLA * DQ2, * DR7, * DR3, * B8 y / o * B4. En estudios posteriores, Waldrep et al. también analizado para mutaciones en TACI, y encontraron que 11 de 76 pacientes evaluados son portadores del polimorfismo de T-G en la prolina 97 en el exón 339. Se ha identificado 342 alelos MHC, y las mutaciones TACI tienen menos probabilidades de jugar un papel importante en la patogénesis (12). Otras de las asociaciones es la enfermedad celíaca puede estar asociada a Inmunodeficiencia Común Variable y esto, en gran medida, depende de ciertas moléculas de HLA-DQ, 30% de la población llevan el haplotipo HLA DQ2, pero solo 1% de la población desarrolla enfermedad celíaca (13) Otras asociaciones reportadas es la variante S250C ubicada en el dominio SAND de la proteína del gen regulador autoinmune en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable que resulta en una combinación inusual de autoinmunidad e inmunodeficiencia (14).

Aunque la cantidad de alelos HLA va en aumento, aun muchos de ellos no han sido informados debido a ser poco comunes, esto se debe en parte, a la falta de secuenciación de genes de longitud completa (15). Investigaciones en pacientes con respuestas inmunitarias deterioradas continúan revelando nuevos defectos genéticos que afectan la inmunidad y también proporcionan fenotipos clínicos inesperados como en el caso de CVID el papel de TNFRSF13B (codificador de activador transmembrana y CAML activador [TACI]) así como mutación sin sentido en el sustrato de toxina botulínica C3 relacionado con Ras (RAC2) han sido descritas (16).

MATERIAL Y MÉTODOS

- I. Tipo de Estudio: Descriptivo, Observacional, Transversal, Retrospectivo. Serie de Casos
- II. Método de Muestreo: No probabilístico por conveniencia.
- III. Procedencia de los sujetos:

El análisis se realizó en el Banco de Sangre del Centro Médico Nacional “La Raza” ubicado en Avenida Vallejo y Jacarandas sin número, Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, Código Postal 02990.

- a. Métodos de recogida de datos:

Criterios de Inclusión:

- ✓ Pacientes de nacionalidad mexicana que hayan sido sometidos a protocolo o se haya concretado el trasplante de médula ósea.
- ✓ Pacientes con género indistinto.
- ✓ Pacientes que cuenten con determinación de Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

Criterios de Exclusión:

- ✗ Pacientes que en el historial clínico figuren otras comorbilidades como Neoplasias.

Criterios de Eliminación:

- ✗ Pacientes que no cuenten con Historial Clínico completo.

Tamaño de Muestra:

Fórmula para estimar una población finita:
$$N = \frac{Z^2 (p * q)(N)}{e^2(N - 1) + Z^2 (p * q)}$$

En donde:

N = 30

Nivel de confianza o seguridad: 95%

Precisión: 3%

Proporción: 5%.

Tamaño Muestral: 26

Proporción esperada de Pérdidas: 15%

Muestra ajustada a las pérdidas: 30.

$N = \frac{1.96^2 (.05 * .95)(30)}{.03^2(30 - 1) + 1.96^2 (.05 * .95)}$	$N = \frac{3.8(.0475)(30)}{.0009(29) + 3.8 (.0475)}$	
$N = \frac{3.8 (7.5)}{.0261 + 0.1805}$	$N = \frac{5.415}{0.2066}$	$N = 26.2 = 26$

I. Definición y descripción de la intervención:

Se sometió a una revisión de la determinación de variantes del antígeno leucocitario humano y se analizó las características clínicas para la determinación de la frecuencia con la que se encuentra expresado determinado polimorfismo en pacientes con fenotipo de Inmunodeficiencia Primaria. La determinación del HLA se puede llevar a cabo mediante 2 métodos: 1) SSP Primers de secuencia específica; 2) SSO Oligonucleótidos de secuencia específica.

II. Descripción:

Se tomaron dos grupos consistentes en un grupo de pacientes objeto de estudio (Pacientes sometidos a protocolo de trasplante de médula ósea por diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria) y un control sano (Pacientes que se haya realizado determinación de HLA por ser candidato donador de trasplante de células hematopoyéticas) Se recabaron los datos del expediente clínico y se procedió al llenado del cuestionario con el objeto de establecer la frecuencia entre la presencia de una variante y el fenotipo de Inmunodeficiencia primaria.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico descriptivo de las variables cuantitativas se usó medidas de tendencia central como son la media, mediana y moda; y medidas de dispersión como la desviación estándar; mientras que en las variables cualitativas se utilizó las frecuencias absolutas, relativas, acumuladas y los porcentajes.

La información fue anotada en la hoja de recolección de datos (Incluida en el anexo 1) y se capturo en hoja de trabajo de Excel y posteriormente con el paquete estadístico SPSS 21 se realizó la importación de la base de datos y se efectuó el análisis estadístico propuesto.

Los resultados son mostrados en gráficas y tablas.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

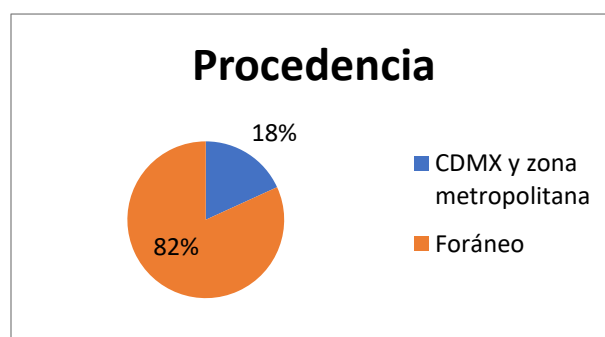
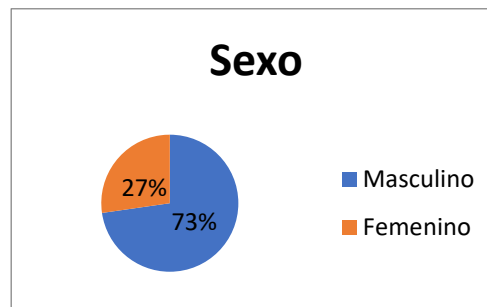
Se incluyeron a 11 pacientes únicamente obtenidos en un periodo de tiempo de enero 2017 a enero 2019, de los cuales el 72.73% corresponden al sexo masculino y el 27.27% al sexo femenino. La media de edad fue de 6.4 años, con una desviación estándar de 7.31, mediana de 3 años con rangos intercuartilares de 5 meses a 10 años, moda de 6 meses. Respecto al lugar de procedencia 2 pacientes provenían de la zona metropolitana correspondiendo al 18%, y 9 correspondían eran foráneos, correspondiendo al 81.8%. La media de edad al diagnóstico fue de 2.32 años con una desviación estándar de 1.21 años, mediana de 2 años, con rangos intercuartilares de 2 a 2.5 años. Respecto a los antecedentes de importancia 1 paciente contaba con el antecedente de un familiar de primer grado con diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria correspondiendo a 9%, y uno de ellos con antecedente de consanguinidad por parte de los abuelos rama paterna y materna

Tabla 1. Edades de los casos

	Media	Desviación Estándar	Mediana	Cuartil 25	Cuartil 75	Moda
Edad	6.4	7.31	3	5 meses	10 años	6 meses
Edad al diagnóstico clínico	2.32	1.21	2	2	2.5	2

Tabla 2. Características de los casos

Variable	n	%
Sexo		
Masculino	8	72.73
Femenino	3	27.27
Procedencia		
CDMX y Zona		
Metropolitana	2	18.18
Foráneo	9	81.82
Antecedentes heredofamiliares		
Inmunodeficiencias		
Primarias Familiares	1	9.09
Consanguinidad	1	9.09
Endogamia	0	0.00



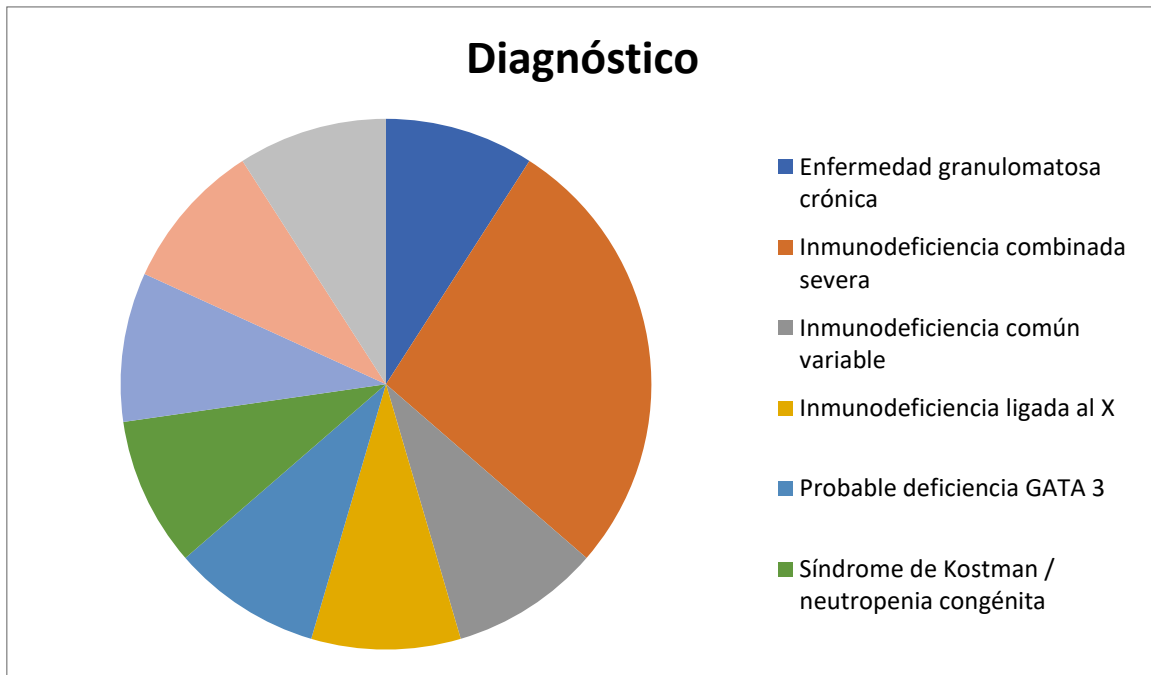
CARACTERISTICAS FENOTIPICAS

Respecto a las características de la población en estudio y los fenotipos clínicos el 27.2% de los pacientes se correspondió con Inmunodeficiencia combinada severa, los restantes representaron cada uno el 9% de la muestra con un paciente con Enfermedad Granulomatosa Crónica, Inmunodeficiencia común variable, Inmunodeficiencia ligada a X, probable deficiencia de GATA 3, síndrome de Kostman, Deficiencia de DOCK 8, Síndrome de Wiskott Aldrich y finalmente un paciente con diagnóstico de Síndrome del linfocito desnudo II.

Tabla 3. Inmunodeficiencias Primarias diagnosticadas en los casos

Diagnóstico	n	%
Enfermedad granulomatosa crónica	1	9.09
Inmunodeficiencia combinada severa	3	27.27
Inmunodeficiencia común variable	1	9.09

Inmunodeficiencia ligada al X	1	9.09
Probable deficiencia GATA 3	1	9.09
Síndrome de Kostman	1	9.09
Deficiencia de Dock 8	1	9.09
Síndrome de Wiskott-Aldrich	1	9.09
Síndrome de linfocito desnudo II	1	9.09
TOTAL	11	100



FRECUENCIAS DE ANTIGENO LEUCOCITARIO HUMANO

La moda de las variantes de HLA A fue el *02; HLA B *39; HLA C *03; HLA DRB1 *08; HLA DQA1* 05; HLA DQB1 *03; HLA DPA1 *01; HLA DPB1 *04. Con respecto de los controles sanos la moda fue HLA A *02, *31; HLA B *40 y *15, HLA C *01 y *03, HLA DRB1 *04 y *08, HLA DQA1* 03 y *04, HLA DQB1 *03 y *04, HLA DPA1 *01, HLA DPB1 *02 y *04.

Tabla 4. Moda de las variantes de HLA en los casos

Determinación Polimorfismo	A	B	C	DR	DQA	DQB	DPA	DPB
Sujeto								
Paciente	2	39	3	8	5	3	1	4
Hermanos	2, 31	40, 15	1, 3	4, 8	3, 4	3, 4	1	2, 4

FRECUENCIAS DE LAS VARIANTES DE HLA EN LOS PACIENTES EN LAS DOS DETERMINACIONES

Respecto a la determinación de la variante de HLA A la frecuencia más alta que incluyo a pacientes y controles sanos fue HLA A *68 con un porcentaje de 22.7%, seguido de HLA A *02, y *24 ambos correspondiendo al 18.2%. Respecto a la variante de HLA B el porcentaje más alto correspondió a HLA B *39 con un 22.7%, en orden descendente HLA B *15 con 13.6%. HLA C la frecuencia más alta fue ocupa por la variante HLA C *07 en un 27.3% consecutivamente por HLA C *03 en un 22.7%. Respecto a la región de la clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad; HLA DR la mayor frecuencia corresponde al *04 que representa 22.7%, en orden consecutivo por HLA DR * 14, representando un 18.2%. HLA DQA *05 resulto la mayor frecuencia con un porcentaje observado de 36.4%, subsecuentemente HLA DQA *01 y *03 que representan el 18.2%. HLA DQB *03 represento el 50%, en orden consecutivo HLA DQB *02 y *04 que equivale al 13.6%. HLA DPA *01 representando el 68.2%, seguido en menor frecuencia de HLA DPA *02 en el 22.7%. Finalmente, HLA DPB * 04 tuvo la frecuencia más alta y se correspondió con 59.1%, en menor frecuencia HLA DPB *01 correspondiendo al 13.6%.

El fenotipo más frecuentemente observado en la muestra obtenida correspondió a un error innato de la inmunidad denominado inmunodeficiencia combinada severa donde incluyendo a los 3 pacientes y sus controles sanos observamos que en la región del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I HLA A la variante más frecuentemente observado fue la *02 en un 33.3%, HLA B no obtuvimos ninguna con frecuente más alta, al igual que con HLA C. La región II reveló HLA DR una frecuencia mayor en *08 y *13 correspondiendo ambos a un 33.3%; mientras que HLA DQA *04 Y *05 también se correspondieron a un 33.3% ambos. HLA DQB * 03 y *04 en un 33.3% respectivamente. HLA DPA *04 fue la más frecuentemente observada con un 66.7% y finalmente HLA DPB *04 en un 50%.

Tabla 5. Frecuencias de las variantes de HLA en los pacientes en las dos determinaciones

A				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
1	1	4.5	4.5	4.5
2	4	18.2	18.2	22.7
3	1	4.5	4.5	27.3
24	4	18.2	18.2	45.5
26	2	9.1	9.1	54.5
29	1	4.5	4.5	59.1
30	1	4.5	4.5	63.6
31	2	9.1	9.1	72.7
66	1	4.5	4.5	77.3
68	5	22.7	22.7	100.0
<i>Total</i>	<i>22</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>	
B				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
8	2	9.1	9.1	9.1
13	1	4.5	4.5	13.6
15	3	13.6	13.6	27.3
27	1	4.5	4.5	31.8
35	1	4.5	4.5	36.4
39	5	22.7	22.7	59.1
40	2	9.1	9.1	68.2
41	1	4.5	4.5	72.7
44	1	4.5	4.5	77.3
48	2	9.1	9.1	86.4
52	2	9.1	9.1	95.5
53	1	4.5	4.5	100.0
<i>Total</i>	<i>22</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>	

C				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
1	1	4.5	4.5	4.5
2	1	4.5	4.5	9.1
3	5	22.7	22.7	31.8
4	2	9.1	9.1	40.9
6	1	4.5	4.5	45.5
7	6	27.3	27.3	72.7
8	2	9.1	9.1	81.8
12	2	9.1	9.1	90.9
16	1	4.5	4.5	95.5
17	1	4.5	4.5	100.0
<i>Total</i>	<i>22</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>	
DR				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
ND	1	4.5	4.5	4.5
1	2	9.1	9.1	13.6
3	2	9.1	9.1	22.7
4	5	22.7	22.7	45.5
7	1	4.5	4.5	50.0
8	3	13.6	13.6	63.6
13	2	9.1	9.1	72.7
14	4	18.2	18.2	90.9
15	1	4.5	4.5	95.5
16	1	4.5	4.5	100.0
<i>Total</i>	<i>22</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>	
DQA				

Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
ND	2	9.1	9.1	9.1
1	4	18.2	18.2	27.3
2	1	4.5	4.5	31.8
3	4	18.2	18.2	50.0
4	3	13.6	13.6	63.6
5	8	36.4	36.4	100.0
<i>Total</i>	22	100.0	100.0	
DQB				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
ND	1	4.5	4.5	4.5
2	3	13.6	13.6	18.2
3	11	50.0	50.0	68.2
4	3	13.6	13.6	81.8
5	2	9.1	9.1	90.9
6	2	9.1	9.1	100.0
<i>Total</i>	22	100.0	100.0	
DPA				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
ND	2	9.1	9.1	9.1
1	15	68.2	68.2	77.3
2	5	22.7	22.7	100.0
<i>Total</i>	22	100.0	100.0	
DPB				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
ND	2	9.1	9.1	9.1

1	3	13.6	13.6	22.7
2	1	4.5	4.5	27.3
3	1	4.5	4.5	31.8
4	13	59.1	59.1	90.9
9	1	4.5	4.5	95.5
17	1	4.5	4.5	100.0
<i>Total</i>	<i>22</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>	

ND= No hay dato

Tabla 6. Frecuencias de las variantes de HLA en ambas determinaciones en los pacientes con Inmunodeficiencia combinada severa

A				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
2	2	33.3	33.3	33.3
24	1	16.7	16.7	50.0
30	1	16.7	16.7	66.7
66	1	16.7	16.7	83.3
68	1	16.7	16.7	100.0
<i>Total</i>	<i>6</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>	
B				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
13	1	16.7	16.7	16.7
15	1	16.7	16.7	33.3
39	1	16.7	16.7	50.0
40	1	16.7	16.7	66.7
41	1	16.7	16.7	83.3
53	1	16.7	16.7	100.0
<i>Total</i>	<i>6</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>	
C				

Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
3	1	16.7	16.7	16.7
4	1	16.7	16.7	33.3
6	1	16.7	16.7	50.0
7	1	16.7	16.7	66.7
12	1	16.7	16.7	83.3
17	1	16.7	16.7	100.0
<i>Total</i>	6	100.0	100.0	
DR				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
7	1	16.7	16.7	16.7
8	2	33.3	33.3	50.0
13	2	33.3	33.3	83.3
14	1	16.7	16.7	100.0
<i>Total</i>	6	100.0	100.0	
DQA				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
1	1	16.7	16.7	16.7
2	1	16.7	16.7	33.3
4	2	33.3	33.3	66.7
5	2	33.3	33.3	100.0
<i>Total</i>	6	100.0	100.0	
DQB				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
2	1	16.7	16.7	16.7
3	2	33.3	33.3	50.0

4	2	33.3	33.3	83.3
6	1	16.7	16.7	100.0
<i>Total</i>	6	100.0	100.0	
DPA				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
1	4	66.7	66.7	66.7
2	2	33.3	33.3	100.0
<i>Total</i>	6	100.0	100.0	
DPB				
Variante	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
1	1	16.7	16.7	16.7
3	1	16.7	16.7	33.3
4	3	50.0	50.0	83.3
9	1	16.7	16.7	100.0
<i>Total</i>	6	100.0	100.0	

ANALISIS Y DISCUSION

Las Inmunodeficiencias Primarias son enfermedades poco frecuentes, en México debido no solo debido a la rara prevalencia, sino al costo de los estudios moleculares y genéticos pocas de ellas están caracterizadas para el rastreo de la frecuencia en las variaciones de MCH, así como el fenotipo clínico expresado. De acuerdo a los resultados obtenidos y en base a la revisión de la literatura nosotros esperábamos obtener como variaciones más frecuentes HLA-DQB1 * 02 y *01 o * 05 y *03, o HLA DR *07 y *03, HLA B *08 y *04, en este estudio pudimos determinar algunas de las variantes más frecuentes en HLA no descritas como las variantes de HLA A la más frecuente fue el *02 y HLA C *03 respecto a la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad HLA DPA1 *01; HLA DPB1 *04 que no había sido reportado; al referirnos a HLA B nosotros encontramos en nuestros pacientes HLA B*39 diferente de las descrita en la literatura; al igual que hubo diferencia respecto a la moda reportada por HLA DRB1 *08; refiriéndonos a HLA DQA1* 05; HLA DQB1 *03 si fueron identificadas respecto a lo descrito en la literatura y que inclusive han sido descritos como alelos de riesgo en el caso de pacientes con el diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable, debemos hacer énfasis en que en el espectro más severo de error innato de la inmunidad con falla tanto en el brazo efector de la inmunidad celular como en la humoral, y que en nuestro estudio encontramos respecto a el complejo mayor de histocompatibilidad en su región I a la HLA A *02 que igualmente se encontró con la frecuencia más alta respecto al resto de Inmunodeficiencias Primarias reportadas, HLA B y HLA C mostro más heterogeneidad y por tanto en este estudio de casos no obtuvimos ninguna frecuencia. La región II reveló HLA DR *08 y *13, respecto a los alelos heredados se correspondían con las variaciones de HLA DQA *04 Y *05, este último que ha sido reportado como parte de las variaciones del MHC en pacientes con fenotipo de Inmunodeficiencia común variable. HLA DQB * 03 y *04. HLA DPA *04 y HLA DPB *04 sin existir reportes de estos en la literatura. Derivado de ese podemos describir que aún tenemos desconocimiento de los mecanismos en que las variaciones de este complejo puede desencadenar un proceso patológico que finalmente resulte en la presentación clínica de un fenotipo en particular puesto que como este descrito

en los párrafos anteriores algunos de los alelos más expresados en las Inmunodeficiencias también los encontramos frecuentemente en el grupo de pacientes controles sanos como es el caso de HLA A *02, por otro lado también podemos observar que en otros casos el mismo alelos y sus variaciones observadas contribuyen a distintos fenotipos de enfermedad como en el caso de la identificación de HLA B *04 que lo encontramos en la literatura en pacientes en Inmunodeficiencia común variable y en nuestro estudio en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa por lo cual esta combinación aleatorio y los posibles mecanismos desencadenantes que favorecen en ciertos individuos la presentación o no de enfermedad aún permanecen no dilucidados.

CONCLUSIONES

Esta serie de casos, aunque pequeña es representativa por la poca prevalencia de este tipo de padecimientos, es importante su difusión debido a que encontramos que la media de edad del diagnóstico clínico es a los 2.3 años, así mismo los médicos de primer contacto o médicos Pediatras deben tener un alto índice de sospecha puesto que solo en el 9% de nuestra serie de casos encontramos un antecedente familiar. Respecto a las variaciones en los alelos heredados hemos descrito algunos que más frecuentemente fueron expresados sin embargo es quizá la combinación única de alelos tanto de clase I como de clase II lo que finalmente parece resultar en la expresión de una patología particular, muchas de las variantes no han sido descritas debido al alto polimorfismo de esta región, puesto que en los genes de clase I puede llegar a ser tan amplio que se han identificado hasta 4000 alelos conocidos para cada uno y hasta 2000 alelos para genes HLA de clase II, a pesar de ello en este estudio reportamos algunos de los más frecuentes en la población mexicana lo cual no solo podrá contribuir a aspectos epidemiológicos sino en un futuro con la implementación de métodos diagnósticos moleculares se podría determinar el riesgo de la expresión de un fenotipo determinado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shiina T, Blancher A. Comparative genomics of the human, macaque and mouse major histocompatibility complex, *Immunolog.* 2016; 1-12.
2. Thibodeau, Jacques, Abdelwafi M. Mohamed, Balthazard, Renaud. On the structure-function of MHC class II molecules and how single amino acid polymorphisms could alter intracellular trafficking. *Hum Immunol.* 2018; 1-69.
3. Jeanmougin M, Noirel J, Coulonges C, Zagury J. HLA-check: evaluating HLA data from SNP information. *BMC Bioinformatics.* 2017;1–8.
4. Prevosto C, Usmani MF, McDonald S, Gumienny AM. Allele-Independent Turnover of Human Leukocyte Antigen (HLA) Class Ia Molecules. *Plos One.* 2016;1–25.
5. Liu J, Ye Z, Mayer JG, Hoch BA, Green C, Rolak L, et al. Phenome-wide association study maps new diseases to the human major histocompatibility complex region. *J Med Genet.* 2016;681–9.
6. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol.* 2017;18(1).
7. Meyer D, Vitor VR, Bitarello BD, Débora DY, Nunes K. A genomic perspective on HLA evolution. *Immunogenetics.* 2018; 5–27.
8. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(5):325–39.
9. Murdaca G, Contini P, Negrini S, Ciprandi G, Puppo F. Immunoregulatory role of HLA-G in allergic diseases. *J Immunol Res.* 2016; 1-8.
10. Saikia B, Gupta S. Common Variable Immunodeficiency. *Indian J Pediatr.* 2016; 1-7.
11. Li J, Jorgensen SF, Maggadottir SM, Bakay M, Warnatz K, Glessner J, et al. Association of CLEC16A with human common variable immunodeficiency disorder and role in murine B cells. *Nature Communications.* 2015; 1-7.
12. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmun Rev.* 2014; 1-7.
13. Venhoff N, Emmerich F, Neagu M, Salzer U, Koehn C, Driever S, et al. The role of HLA DQ2 and DQ8 in dissecting celiac-like disease in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2013;33(5):909–916.

14. Bellacchio E, Palma A, Corrente S, Di F, Kemp EH, Di G, et al. The possible implication of the S250C variant of the autoimmune regulator protein in a patient with autoimmunity and immunodeficiency: in silico analysis suggests a molecular pathogenic mechanism for the variant. *Gene*. 2014;549(2):286–294.
15. Voorter CEM, Groeneweg M, Groeneveld L, Tilanus MGJ. Uncommon HLA alleles identified by hemizygous ultra-high Sanger sequencing: haplotype associations and reconsideration of their assignment in the Common and Well-Documented catalogue. *Hum Immunol*. 2015;1–7.
16. Chinen J, Notarangelo LD, Shearer WT. Advances in clinical immunology in 2015. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1531–1540.

Carta de Consentimiento Informado y Anexos Tablas y Figuras

No fue requerido al ser un estudio Observacional.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACION

**"VARIANTES DE HLA MAS FRECUENTES EN INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS EN LA POBLACIÓN SOMETIDA A PROTOCOLO DE
TRANSPLANTE"**

Nombre Completo _____

Edad _____ Años y _____ Meses

Género Femenino Masculino

Lugar de Procedencia _____

Domicilio Actual _____

AHF

Inmunodeficiencias Primarias Familiares SI NO

Consanguinidad SI NO

Endogamia SI NO

APP

Edad al diagnóstico Clínico _____ Años y _____ Meses

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Determinacion de Polimorfismo de MHC _____