

## HLA y asma

Por los Dres.:

JOSE M. BALLESTER,\* SERGIO ARCE,\*\* ABELARDO BUCH,\*\* CATALINO R. USTARIZ,\*  
MIGUEL ALMAGUER,\*\*\* J. FERNANDEZ DE CASTRO,\*\*\*  
RUBEN RODRIGUEZ GAVALDA,\*\*\*\* GILDA ENRIQUEZ\*\*\*\* y SONIA PEREZ\*\*

Ballester, J. M. y otros. *HLA y asma*. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

Se estudiaron 90 asmáticos provenientes de los servicios de alergología de los hospitales docentes, "Enrique Cabrera" y "William Soler" de Ciudad de la Habana. El grupo control estuvo constituido por 109 personas normales estudiadas durante el Taller Internacional de Histocompatibilidad celebrado en la Habana en mayo de 1974. Para clasificar el tipo histico se utilizaron 118 antisueros que definían la presencia de 26 antígenos HLA. Se utilizó la técnica de linfocitotoxicidad NIH estandarizada. El análisis estadístico se realizó por el estadígrafo  $X^2$  con la corrección de Yates. Al comparar la frecuencia fenotípica de los antígenos HLA de los loci A y B se encontró aumento estadísticamente significativo del antígeno HLA-A9 en los asmáticos, en relación con el grupo control.

### INTRODUCCION

Múltiples han sido los usos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA en la práctica médica diaria desde que el profesor *Dausset*, de Francia, describió el primero de estos antígenos en 1958.<sup>1</sup>

Existían como antecedentes importantes los trabajos realizados por el grupo Snell en Bar Harbor, en la década del 50, al describir el sistema H2 del ratón, y la función que este sistema desempeñaba en la compatibilidad de los trasplantes de tejidos en estos animales de experimentación.<sup>2</sup> Al demostrar que el sistema HLA del hombre, equivalía al sistema

H2 del ratón, se consideró al principio que su única utilización estaría en el campo del trasplante. Posteriormente se comprobó la relación existente entre la infección por el virus de Gross, la leucemia murina y la presencia de algunos antígenos del sistema H2 del ratón.<sup>3</sup>

En estos últimos años, el sistema HLA se ha comenzado a estudiar como posible marcador genético de casi todas las enfermedades conocidas.<sup>4-6</sup> De acuerdo con los estudios realizados en el Taller Internacional de Evian, en 1972 se llegó a la conclusión de que en las enfermedades neoplásicas no existe relación demostrable entre enfermedad y HLA,<sup>7</sup> y son muy contradictorios los resultados obtenidos, fundamentalmente en la enfermedad de Hodgkin,<sup>8,9</sup> y en las leucemias.<sup>10</sup> Sin embargo, se ha encontrado asociación de algunas enfermedades no neoplásicas, principalmente las denominadas autoinmunes, y determinados antígenos HLA, y son su ejemplo

\* Instituto de Hematología e Inmunología.

\*\* Instituto de Nefrología.

\*\*\* Servicio de alergología del hospital docente "Enrique Cabrera".

\*\*\*\* Servicio de alergología del hospital pediátrico docente "William Soler".

más conocido la asociación espondilitis anquilosante y antígeno HLA-B27.<sup>11-13</sup>

Se ha informado asociación de antígeno HLA y enfermedad de otro grupo, aunque no tan evidente como en el caso de la espondilitis anquilosante.<sup>14-24</sup> Al hacerse más frecuentes estos estudios se ha comprobado que existen también antígenos HLA cuyas frecuencias se encuentran disminuidas en relación con

grupos controles normales, lo cual pudiera estar en relación con menor predisposición o mayor resistencia a padecerlas.<sup>25-27</sup>

#### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 90 pacientes asmáticos, quienes son atendidos en los servicios de alergología de los hospitales docentes, "Enrique Cabrera" (adultos) y

### CUADRO

FRECUENCIA FENOTIPICA DE 26 ANTIGENOS HLA EN 90 PACIENTES CON ASMA, COMPARADA CON LA OBTENIDA EN 109 CONTROLES NORMALES

Antígenos HLA	Población normal 109 controles		Casos de asma		X <sup>2</sup> con la corrección de Yates
	Casos positivos	Frecuencia fenotípica	Casos positivos	Frecuencia fenotípica	
<i>Locus A</i>					
HLA-A1	14	0,12	15	0,166	0,312 N.S.
HLA-A2	46	0,42	34	0,377	0,238 N.S.
HLA-A3	18	0,16	32	0,355	8,516 N.S.
HLA-A9	16	0,14	32	0,355	10,625 S.
HLA-A10	12	0,11	12	0,133	0,079 N.S.
HLA-A11	15	0,13	21	0,233	2,436 N.S.
HLA-A28	9	0,08	8	0,088	0,000 N.S.
HLA-A29	20	0,18	7	0,077	3,839 N.S.
HLA-AW30	5	0,04	0	0,000	— —
HLA-AW33	15	0,13	0	0,000	— —
X	31	0,28	18	0,200	— —
<i>Locus B</i>					
HLA-B5	17	0,14	13	0,144	0,000 N.S.
HLA-B7	19	0,17	9	0,100	1,711 N.S.
HLA-B8	9	0,08	11	0,122	0,474 N.S.
HLA-B12	27	0,24	21	0,233	0,004 N.S.
HLA-B13	6	0,05	10	0,111	1,406 N.S.
HLA-B14	17	0,15	2	0,022	8,720 N.S.
HLA-B18	11	0,10	9	0,100	0,000 N.S.
HLA-B27	6	0,05	13	0,144	3,585 N.S.
HLA-BW15	6	0,05	5	0,055	0,000 N.S.
HLA-BW16	5	0,04	0	0,000	— —
HLA-BW17	13	0,11	6	0,066	1,028 N.S.
HLA-BW21	6	0,05	8	0,088	0,423 N.S.
HLA-BW22	5	0,04	1	0,011	1,021 N.S.
HLA-BW35	31	0,29	35	0,388	1,979 N.S.
HLA-BW37	5	0,04	1	0,011	1,021 N.S.
HLA-BW40	7	0,06	6	0,066	0,000 N.S.
Y	25	0,22	30	0,333	— —

Significativo  $p < 0,002$

"William Soler" (niños). El grupo control estuvo constituido por 109 individuos normales, estudiados durante el Taller Internacional de histocompatibilidad celebrado en la ciudad de La Habana en mayo de 1974, donde intervinieron grupos de trabajo de Bulgaria, Checoslovaquia, España, Francia, Hungría, República Democrática Alemana y Cuba.<sup>28</sup> Estos estudios se realizaron por la técnica de linfocitotoxicidad del NIH estándar, y se utilizaron 118 antisueros, los cuales determinan la presencia de 26 antígenos, los cuales correspondían: 10 al locus A y 16 al B. Se tiparon los antígenos HLA-A1, A2, A3, A9, A10, A11, A28, A29, AW30, AW33; y B5, B8, B12, B13, B14, B18, B27, BW15, BW16, BW17, BW21, BW22, BW35, BW37 y BW40; de los loci A y B, respectivamente.

En el análisis estadístico se utilizó el estadígrafo  $X^2$  con la corrección de Yates, siendo significativo para una  $p < 0,002$ .

En nuestro estudio se encontró que la frecuencia fenotípica del antígeno HLA-A9, que en el grupo control era de 0,14 aparece en el grupo de pacientes asmáticos con una frecuencia de 0,355 con un valor de  $X^2$  con la corrección de Yates de 10,625; esta diferencia es estadísticamente significativa para este antígeno ( $p < 0,002$ ) lo cual no se repite en el resto de los antígenos estudiados (cuadro). En otros estudios realizados, se han encontrado antígenos aumentados que no coinciden con los resultados obtenidos por nosotros, y cuyas asociaciones recaen frecuentemente en un antígeno del locus A.<sup>29,30</sup> Las asociaciones HLA y enfermedad, se informa que tienen frecuencia mayor en antígenos del locus B y más recientemente con determinantes pertenecientes al locus D. Es de interés señalar que en nuestro trabajo la asociación encontrada de un antígeno HLA y asma recae sobre el antígeno HLA-A9 perteneciente al locus A.

#### SUMMARY

Ballester, J. M. et al. *HLA and asthma*. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

Ninety asthmatic patients from the allergology services of the "Enrique Cabrera" Teaching Hospital and the "William Soler" Teaching Hospital in the Havana City were studied. The control group involved 109 normal subjects who were studied in the course of the International Histocompatibility Workshop which was held in Havana in May, 1974. One hundred eighteen antisera which defined the presence of 26 HLA antigens were used in the classification of the histic type. The standardized NIH lymphocytotoxicity technique was applied. The statistical analysis involved the use of the  $X^2$  stadigraph with the Yates correction. When the phenotypic frequency of HLA antigens from loci A and B was assessed it was found a statistically significant increase of the HLA-A9 antigen in asthmatic patients when they were compared to the control group.

#### RÉSUMÉ

Ballester, J. M. et al. *HLA et asthme*. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

L'étude porte sur un groupe de 90 asthmatiques traités dans les services d'allergologie des hôpitaux d'enseignement "Enrique Cabrera" et "William Soler" de La Havane-Ville. Le groupe témoin était constitué par 109 individus normaux étudiés pendant l'Atelier International d'Histocompatibilité tenu à La Havane en mai 1974. 118 anti-sérums définissant la présence de 26 antigènes HLA ont été utilisés pour classifier le type tissulaire. On a eu recours à la technique de lymphocytotoxicité NIH standardisés. L'analyse statistique a été réalisée au moyen du stadigraph  $X^2$  avec la correction de Yates. Lors de comparer la fréquence phénotypique des antigènes HLA des loci A et B, un accroissement statistiquement significatif de l'antigène HLA-A9 a été trouvé chez les asthmatiques par rapport au groupe témoin.

## РЕЗЮМЕ

Баиестер, Х.М. и др. HLA и астма. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

Проводится исследование 90 пациентов, страдающих астмой и которые были направлены к нам из отделения аллергологии Клинической больницы имени Энрике Кабрера, а также из больницы имени Вильгельма Солера города Гаваны. Контрольная группа была составлена из 100 нормальных пациентов, исследованных в течении международного цеха Гистосопоставимости, состоявшегося в мае месяце 1974 года. Для проведения классификации гистического типа были использованы 118 антисывороток, которые определили 26 антигенов HLA. Была использована техника лимфоцитотоксичности стандаризованной M.H. Статистический анализ был реализован на стадиографическом с коррекцией Yates. При сравнении фенотипной частоты антигенов HLA locus A и B было обнаружено значительное, со статистической точки зрения, увеличение антигенов HLA - A9 у пациентов, страдающих астмой, по отношению к контрольной группе.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vives, J. Conceptos actuales sobre el sistema HL-A. Sangre 21: 354, 1976.
2. Thorsby, E. The human mayor histocompatibility system. Transplant Rev 18: 51, 1974.
3. Frank, L. The influence of H-2 type on Gross virus leukemogenesis in mice. Transplant Proc 3: 1239, 1971.
4. Chase, G. A. Genetic linkaje, gene-locus assignment, and the association of alleles with diseases. Transplant Proc 9: Supl. 1: 167, 1977.
5. Hors, J. et al. Les associations HL-A et Maladies. Actualités hématologiques (9a. serie), p. 243-260, 1975.
6. Vladutin, A. O. HLA and disease. Lancet 2: 288, 1974.
7. Histocompatibility testing. Munksgaard, Copenhagen, 1972.
8. Morris, P. J.; Forbes, J. F. HL-A and Hodgkin's disease. Transplant Proc 3: 1275, 1971.
9. Thorsby, E. et al. HL-A antigens in Hodgkin's disease. Transplant Proc 3: 1279, 1971.
10. Dickson, A. A raised incidence of HLA-A2 plus HL-A9 and other anomalies of HL-A antigens of patients with leukaemia. Acta Hematol 3: 143, 1975.
11. Lewis, M. et al. Increased risk for spondylitis stigmata in apparently healthy HLA-W27 men. An Intern Med 84: 1, 1976.
12. Shimizu, T. Genetic significance of HLA-B27 in ankylosing spondylitis, a study of 27 families. Abstracts HLA and disease predisposition disease and clinical implications. 58: 51, INSERM, Paris, 1976.
13. Vander Linden, J. M. et al. HL-A and ankylosing spondylitis. Lancet 1: 520, 1975.
14. Christy, M. et al. Association between HLA-B8 and autoimmunity in juvenile diabetes mellitus. Lancet 2: 142, 1976.
15. Dupont, B. et al. HL-A antigens in black American patients with multiple sclerosis. Transplant Proc 9, Supl. 1: 181, 1977.
16. Garovoy, M. R. et al. Increased incidence of HLA-B8 in juvenile-onset diabetes mellitus. Transplant Proc 9, Supl. 1: 177, 1977.
17. Goldstone, A. H. et al. HL-A antigens in pernicious anaemia. Clin Exp Immunol 25: 352, 1976.
18. Ivanyi, P. et al. HLA-CW4 in paranoid schizophrenia. Tissue Antigens 9: 41, 1977.
19. Keuning, J. J.; Peña, A. S. HLA-DW3 associated with coeliac disease. Lancet 1: 506, 1976.
20. Majsky, A.; Novotny, F. HLA antigens in psoriasis vulgaris and patients'siblings. Tissue antigens 9: 131, 1977.
21. Mc Intyre, J. A. et al. Increased HLA-B7 antigens frequency in South Carolina blacks in association with sarcoidosis. Transplant Proc 9, Supl. 1: 173, 1977.
22. Opelz, G. et al. The association of HLA antigens A3, B7 and DW2, with 330 multiple

- sclerosis patients in the United States. *Tissue Antigens* 9: 54, 1977.
23. *Opelz, G. et al.* HLA determinants in chronic active liver disease: possible relation of HLA-DW3 to prognosis. *Tissue antigens* 9: 36, 1977.
  24. *Pasternack, A.; Tiilikainen, A.* HLA-B27 in rheumatoid arthritis and amyloidosis. *Tissue antigens* 9: 80, 1977.
  25. *Jeannot, M.; Magnin, C.* HL-A antigens in malignant disease. *Transplant Proc* 3: 1301, 1971.
  26. *Lawler, S. D. et al.* Survival and the HL-A system in acute lymphoblastic leukemia. *B. Med J.* 1: 547, 1974.
  27. *White, S. H. et al.* Disturbance of HL-A antigens frequency in psoriasis. *N Engl J Med* 287: 740, 1972.
  28. *Arce, S. et al.* HL-A antigens and gene distribution in a Cuban population. *Tissue Antigens.* (In Press).
  29. *Morries, M. J. et al.* HLA and asthma. Abstracts HLA and disease, predisposition to disease and clinical implications. 58: 182. INSERM. Paris, 1976.
  30. *Rachelefsky, G. S. et al.* B Lymphocyte and histocompatibility antigens in extrinsic asthma. Abstracts HLA and Disease, predisposition to disease and clinical implications. 58: 186. INSERM, Paris, 1976.

Recibido: noviembre 1, 1978.

Aprobado: octubre 30, 1978.