Rev Cub Ped 54: 418-424, julio-agosto, 1982

Antígenos HLA como posibles marcadores genéticos en la enfermedad celiaca en la población cubana, con un elevado grado de mestizaje

Por:

Prof. ELADIO BLANCO RABASA*, Dr. SERGIO ARCE**, Lic. YOLANDA TRUJILLO***, Dr. CATALINO USTARIZ**** y Dr. EDUARDO SAGARO*****

Blanco Rabasa, E y otros. *Antígenos HLA como posibles marcadores genéticos en la enfermedad celiaca en la población cubana, con un elevado grado de mestizaje.* Rev Cub Ped 54: 4, 1982.

Veinticinco pacientes con enfermedad celiaca y 276 controles normales, se estudiaron con 34 antígenos HLA, de los *loci* A, B y C. La frecuencia fenotípica de estos antígenos se consideró en la población total y por grupos raciales (blancos, negros y mestizos). Se encontró un aumento estadísticamente demostrable de los antígenos A1 y B8 en la población total, no así en el grupo blanco. Estos antígenos fueron hallados también en pacientes clasificados como negros y mestizos, a pesar de ser relativamente restringidos de la raza blanca. Se usó la técnica de microlinfocitotoxicidad. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el estadígrafo Ji-Cuadrado con la corrección de Yates.

INTRODUCCION

La importancia de los antígenos HLA codificados por el sistema mayor de histocompatibilidad, rebasa actualmente el campo del trasplante de órganos.

Estas estructuras glicoproteicas de la pared de las células nucleadas del organismo humano están determinadas por genes localizados en el sexto par de cromosomas. En la misma localización cromosómica y estrechamente unidos a los anteriores, existen genes denominados de inmunorrespuesta, que son determinantes en la respuesta inmune. Por esta razón, algunos antígenos HLA se ven asociados a enfermedades, fundamentalmente autoinmunes, y son considerados como marcadores genéticos de éstas.[1-7]

---

* Doctor en Ciencias Médicas.
** Candidato a doctor en Ciencias Médicas.
*** Licenciada en bioquímica.
**** Especialista de I grado en hematología.
***** Especialista de I grado en gastroenterología.

Diversos autores han demostrado en la enfermedad celiaca una elevada frecuencia del antígeno HLA B8[8-10] considerado eminentemente caucasiano.[11]

El objetivo de nuestro trabajo es demostrar la frecuencia de antígenos HLA en pacientes con enfermedad celiaca en la población cubana, poseedora de un elevado grado de mestizaje.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 25 pacientes con el diagnóstico de enfermedad celiaca, establecido según parámetros internacionales.[12] De ellos 18 fueron clasificados como de raza blanca, 4 de raza negra y 3 mestizos; para ello se emplearon criterios habituales como color de la piel, calidad del pelo, rasgos faciales, etc.

Se estudiaron antígenos HLA pertenecientes a los *loci* A, B y C, empleándose para ello la técnica de microlinfocitotoxicidad estandarizada por el NJH.

Para el análisis estadístico se utilizó el test de Ji-Cuadrado bajo la corrección de Yates para 34 antígenos ($pc < 0{,}001$). Se comparó el grupo total de enfermos con 276 individuos normales de la población cubana, estudiados con la misma técnica.

RESULTADOS

De los 25 enfermos estudiados, 10 (40%) presentaron el antígeno B8 y 11 (44%), el antígeno A1. En 8 enfermos, dos de ellos de la raza negra, ambos antígenos se encontraban presentes en el fenotipo (30%); no se realizó estudios de los padres, por lo que no pudo precisarse en qué individuos los antígenos A1 y B8 formaban un haplotipo. Tanto el antígeno A1 como el B8 se encontraron con una frecuencia significativamente aumentada en el grupo total de enfermos en relación con la población normal, para una $pc < 0{,}001$ (cuadro I).

De los enfermos clasificados como de la raza blanca: 7 eran B8 positivos (39%); dos de los 4 clasificados como de la negra (50%) eran B8 positivos y 1 de los 3 mestizos (33%), poseía también este antígeno. Sin embargo, los antígenos A1 y B8 no estuvieron, en el grupo clasificado como blanco, aumentados en forma estadísticamente demostrable (cuadro II).

En cuanto al antígeno A1, 8 de los enfermos de la raza blanca lo poseían, así como 2 de los enfermos de la raza negra, a pesar de que este antígeno (como el B8 y el haplotipo A1 y B8), es considerado como relativamente restringido a la raza blanca. Con ninguno de los pacientes clasificados como mestizos, se demostró el antígeno A1.

DISCUSION

Puede concluirse que en la serie de informes estudaidos la enfermedad celiaca se encuentra en evidente rlación con los antígenos A1 y B8 y muy

CUADRO I

FRECUENCIA FENOTIPICA DE 34 ANTIGENOS HLA EN 25 PACIENTES CON ENFERMEDAD CELIACA COMPARADA CON 276 CONTROLES NORMALES

Antígenos HLA Locus A	Población normal (276) Individuos positivos	Frecuencia fenotípica	25 pacientes Individuos positivos	Frecuencia fenotípica	X^2 con la Corrección de Yates
A1	27	0,09	11	0,44	21,3284
A2	110	0,39	11	0,44	0,0368
A3	45	0,16	2	0,08	0,6523
A9	72	0,26	13	0,52	6,3710
A10	39	0,14	3	0,08	0,0001
A11	43	0,15	1	0,04	1,6224
A28	30	0,10	2	0,05	0,0114
AW19	101	0,36	1	0,04	9,4642
A29	54	0,19	0	—	4,7057
AW30	11	0,03	1	0,04	0,2811
AW31	19	0,06	0	—	0,8573
AW32	3	0,01	0	—	0,2781
AW33	14	0,05	0	—	0,4321
Blanco A	86	0,30	6	0,15	0,2677
Locus B					
B5	70	0,25	4	0,10	0,7591
B7	45	0,16	2	0,05	0,6523
B8	27	0,09	10	0,40	16,7128
B12	77	0,27	7	0,18	0,0493
B13	10	0,03	0	—	0,1484
B14	29	0,10	2	0,05	0,0026
B15	25	0,09	1	0,04	0,2404
BW16	17	0,06	1	0,04	0,0001
B17	29	0,10	3	0,08	0,0114
B18	27	0,09	3	0,08	0,0001
BW21	18	0,06	0	—	0,7682
BW22	11	0,03	0	—	0,2120
B27	27	0,09	0	—	1,6222
BW35	51	0,18	10	0,25	5,3066
B40	29	0,10	0	—	1,8253
BW41	24	0,08	1	0,04	0,1903
Blanco YB	31	0,11	5	0,20	0,9446
Locus C					
CW1	6	0,02	0	—	0,0001
CW2	17	0,06	0	—	0,6808
CW3	43	0,15	0	—	3,3608
CW4	50	0,18	3	0,08	0,2446
CW5	11	0,03	3	0,12	1,7589
Blanco C	148	0,54	44	1,76	0,6054

CUADRO II

FRECUENCIA FENOTIPICA DE 34 ANTIGENOS HLA EN 18 PACIENTES DE RAZA BLANCA CON ENFERMEDAD CELIACA, COMPARADA CON 175 CONTROLES NORMALES DE RAZA BLANCA

Antígenos HLA Locus A	Población normal (175) Individuos positivos	Frecuencia fenotípica	18 pacientes Individuos positivos	Frecuencia fenotípica	X^2 con la Corrección de Yates
A1	22	0,12	8	0,44	10,3188
A2	74	0,42	8	0,44	0,0055
A3	26	0,14	1	0,06	0,5278
A9	44	0,25	11	0,44	8,6725
A10	27	0,15	2	0,11	0,0201
A11	25	0,14	1	0,06	0,4496
A28	17	0,09	2	0,11	0,0511
AW19	63	0,36	0	—	5,9037
A29	32	0,18	0	—	5,1378
AW30	4	0,02	0	—	0,6936
AW31	14	0,08	0	—	0,4321
AW32	3	0,01	0	—	0,2781
AW33	10	0,05	0	—	0,1484
Blanco A	26	0,15	4	0,22	0,6745
Locus B					
B5	44	0,25	2	0,11	1,0816
B7	25	0,14	0	—	1,4234
B8	22	0,12	7	0,39	6,9123
B12	52	0,29	5	0,28	0,0100
B13	6	0,03	0	—	0,0001
B14	23	0,13	2	0,11	0,0154
B15	22	0,12	1	0,06	0,2429
BW16	13	0,07	1	0,04	0,0344
B17	12	0,06	3	0,17	1,0362
B18	22	0,12	1	0,06	0,2429
BW21	8	0,04	0	—	0,0956
BW22	5	0,02	0	—	0,0182
B27	11	0,06	0	—	0,2120
BW35	28	0,16	8	0,32	6,9292
B40	23	0,13	0	—	1,2294
BW41	14	0,08	1	0,06	0,0087
Blanco B	10	0,06	4	0,22	6,6111
Locus C					
CW1	6	0,03	0	—	0,0001
CW2	9	0,05	0	—	0,0921
CW3	31	0,17	0	—	2,0326
CW4	31	0,17	2	0,11	0,1443
CW5	8	0,04	3	0,11	2,4771
Blanco C	90	0,51	—	—	—

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección E.M.A.
UNICIT INFOMED

posiblemente al haplotipo A1 y B8. Esta asociación se presentó en el grupo total de casos, pero no fue exclusiva de aquéllos clasificados como de la raza blanca, sino que también se expresó en individuos de la negra, a pesar de que estos antígenos (y su asociación en haplotipo) son considerados como relativamente restringidos a la raza blanca.

Es interesante cómo al estudiarse solamente a los enfermos casificados como blancos,[13] estos no mostraron un aumento estadísticamente demostrable de los antígenos A1 y B8, en relación con el grupo control clasificado como de raza blanca, lo que pudiera explicarse por la escasez de la muestra.

CONCLUSIONES

Sobre la base de la muestra estudiada no es posible extraer conclusiones definitivas; sin embargo, pueden señalarse elementos interesantes.

Los antígenos A1 y B8 son clásicamente señalados como "caucasianos", sin embargo, en nuestra población normal aparecen en los individuos clasificados fenotípicamente como de la raza negra, sin poder demostrarse diferencias estadísticamente significativas, para estos antígenos, entre blancos y negros de la población cubana normal. En nuestro trabajo los pacientes clasificados como de la raza negra, los antígenos A1 y B8 también aparecieron. Una posibilidad es que tales individuos, fenotípicamente "negros", sean en realidad mestizos oscuros clasificables fenotípicamente como de raza negra y que en su genoma presenten los genes "caucasianos" determinantes de estos antígenos. Nos encontramos ante un fenómeno, donde un antígeno "caucasiano" y a la vez vinculado a diversas enfermedades, se encuentre en una "atmósfera genética" no habitual, a tal punto que al sujeto en cuestión es clasificable fenotípicamente como de raza negra; es decir, se encontraría este antígeno caucasiano (B8) y su gen de inmunorrespuesta *patológico* acompañante, en una atmósfera genética predominantemente "negroide", lo que puede ofrecer ángulos de interés a la observación científica.

Ello también es prueba de que la marcada tendencia al mestizaje de la población cubana hace confusos los límites entre las razas y cuestiona todo intento de clasificación racial en nuestro país, tratando de encasillar con criterios absolutos a nuestra población desde el punto de vista étnico.

La determinación de marcadores genéticos en Cuba debe tener en cuenta este importante hecho y no emplearse extrapolando mecánicamente criterios válidos para Europa, Africa o para los mismos Estados Unidos en Norteamérica, donde el mestizaje entre blancos y negros no constituye un factor de tanta importancia.

Estos criterios clásicos, al evaluar las diferencias raciales, resultan esquemáticos en nuestras condiciones y se alejan de la verdad, al no tener cuenta que es la mezcla racial y no la conservación de las raíces étnicas originales, la principal tendencia, en lo que a las razas respecta, en nuestro país.

SUMMARY

Blanco Rabasa, E. et al. *ALH antigens as possible genetic markers for celiac disease within Cuban population with a high cross-breeding degree.* Rev Cub Ped 54: 4, 1982.

Twenty five patients suffering celiac disease and 276 normal controls were studied with 34 ALH antigens, A,B,C loci. Phenotype rate for these antigens was considered in total population and by racial groups (white, black, and half-breed). An increased A1 and B8 antigens were found statistically significant within general population, no being so for the white race group. These antigens were also found in patients classified as black and half-breed individuals, in spite of being relatively recorded as white. Microlymphocytotoxicity technique was used. In order to perform a statistical analysis chi-square method with Yates' correction was used.

RÉSUMÉ

Blanco Rabasa, E. et al. *Antigènes HLA en tant que possibles marqueurs génétiques dans la maladie coeliaque chez la population avec un haut degré de métissage.* Rev Cub Ped 54: 4, 1982.

Les auteurs ont étudié 25 patients atteints de maladie coeliaque et 276 témoins normaux, avec 34 antigènes HLA des *loci* A, B et C. La fréquence phénotypique de ces antigènes a été considérée chez la population totale et par groupes raciaux (blancs, noirs et métis). Il a été trouvé une augmentation, démontrable sur le plan statistique, des antigènes A1 et B8 chez la population totale, qui n'a pas été observée dans le groupe blanc. Ces antigènes ont été aussi trouvés chez des patients classifiés comme noirs et métis, quoiqu'ils soient relativement enregistrés comme appartenant à la race blanche. La technique employée a été celle de la microlymphocytotoxicité. Pour réaliser l'analyse statistique, il a été employé le test X^2 avec la correction de Yates.

РЕЗЮМЕ

Бланко Рабаса, Э. и др. Антигены HLA в качестве возможных генетических отметчиков при кишных заболеваниях среди кубинского населения с высокой степенью смешанности. **Rev Cub Ped 54: 4, 1982.**

Двадцать четыре пациента с кишечными заболеваниями и 276 нормальных контрольных пациентов были исследованы с 34 антигенами HLA из loci A, B и C. Фенотипная частота этих антигенов - была зарегистрированна у населения в общем и по рассовым группам (белые, чёрные и мулаты). Было обнаружено статистичес - кое явное повышение антигенов B8 и AI в общем населении, иначе дело обстояло в группе пациентов с белой кожей. Эти антигены также были обнаруженны у пациентов, которые классифицированы как чёрные и метисы, несмотря на то, что были относительно зарегистрированы как белые. При этом применялся метод микролимфоцитотоксичности. Кроме того, для осуществления статистического анализа применялась стратегия Хи в квадрате по отношению к

BIBLIOGRAFIA

1. *Vives, J.:* Conceptos Actuales sobre el Sistema HLA. Sangre 21:354, 1976.
2. *Arce, S.; C. Ustáriz; J. M. Ballester:* Sistema de histocompatibilidad HLA como marcador genético de diferentes enfermedades. Rev Cub Med 1. P: 165, 1979.
3. *Dausset, J.. A. Svejgaard:* HLA and diseases. Muaksgaará, Copenhagen, 1977.

4. First International Symposium on HLA and disease predisposing to disease and clinical implications. June 23-25. Biomedicine 26: 157, 1977.
5. *Mittal, K. K.:* The HLA polymorphism and susceptibility to disease. Vox Sang 31: 161, 1976.
6. *Mittal, K. K.:* Possible mechanism for association of HLA antigens and Disease HLA and Malignancy. New York, Alan R. Liss. Inc., 1977. Pp. 39-51.
7. *Ritzmann, S. E.:* HLA patterns and disease association. J Am Med Assoc 236: 2305, 1976.
8. *Mackiastosh, P.; P. Asquith:* HLA and coelic disease. Br Med J 34: 291, 1978.
9. *Stokes, P. L. et al.:* Histocompatibility antigens associated with adult coelic disease. Lancet 2: 167, 1972.
10. *Falchuk, A. M.; G. M. Rogentino; W. Strober:* Predominance of histocompatibility antigen HLA-A8 in patients with gluten sensitive enteropathy. J Clin Invest 51: 1602, 1972.
11. *Mc. Neish, A. S. et al.* Factors affecting the different racial incident of coeliac disease. Proceedings of the 2nd International Coeliac Symposium 1974. P. 330.
12. *Mcneish, A. S.; H. K. Harms; J. Rey; D. H. Shmerling; J. K. Vasakorpi; J. A. Walker-Smith:* The diagnosis of coeliac disease. Arch Dis Child 54: 783-786, 1979.
13. National Institute of Health, Bethesda, Maryland: Manual of Tissue Typing Techniques, 1976-1977.

Recibido: 25 de diciembre de 1981.
Aprobado: 16 de enero de 1982.

Dr. *Eladio Blanco Rabasa*
Instituto de Gastroenterología
Hospital general docente "Calixto García"
Universidad y J Vedado
Ciudad de La Habana.

Centro de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED