

Frecuencia de antígenos HLA B8 y B15 en diabéticos juveniles y adultos insulino-dependientes y población control en el Hospital Calderón Guardia, Costa Rica

Autores*:

Minor Díaz Díaz
Sonia Núñez Núñez
Orlando Ordóñez Goñi
José Luis Rodríguez Montoya
Martín Varela Vindas

Colaboradores:

Dr. Eric Mora Morales**
Dr. Rodrigo Morera Villalobos***
Dra. Aurora Arvizu***
Dr. Juan de Dios Cartín Herrera****

OBJETIVOS

Estudiar la incidencia y distribución de los antígenos de histocompatibilidad B8 y B15 en una muestra de población normal y en otra de diabéticos insulino-dependientes, en nuestro país.

INTRODUCCION

En la literatura médica, diferentes autores (1,2,3,4,5,6) han demostrado relación significativa entre antígenos de histocompatibilidad y Diabetes Mellitus Juvenil. Posteriormente se amplió el estudio a diabéticos adultos insulino dependientes. Farid (1) señala que esta enfermedad está fuertemente asociada con los antígenos HLA, B8, B15 y B18 en la raza caucásica.

Se ha demostrado además, que la combi-

nación de antígeno B8 - B15, así como la de B8 - B18 aumenta la susceptibilidad a padecer diabetes mellitus. Es aceptado por la mayor parte de los autores que estos antígenos son marcadores genéticos que indican la predisposición a padecer la enfermedad; sobre todo cuando se agregan factores coadyuvantes como las infecciones virales que lesionan a las células Beta del páncreas.

Se consideró de interés epidemiológico ampliar el conocimiento de estos antígenos en nuestra población, pues Rotter (2) señala que el riesgo de padecer Diabetes Mellitus Juvenil es 2.5 veces mayor en la población que tiene antígenos B8 y B15, los cuales se han encontrado en diabéticos insulino-dependientes, sin mostrar ninguna asociación significativa con diabetes insulino independiente.

En el grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la intolerancia a la glucosa, los antígenos HLA son la respuesta a la heterogeneidad clínica y fisiológica de la DMID, acidótica en personas delgadas y la DMII, no acidótica en personas obesas (7).

Es últi recordar que el sistema HLA es el

* Estudiantes de V año de la Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.
** Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital Rafael Angel Calderón Guardia.
*** Laboratorio Clínico, Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia.
**** Jefe del Laboratorio Clínico, Hospital Calderón Guardia.

principal complejo de histocompatibilidad del hombre. Los genes en la región HLA del cromosoma 6 controlan los Aloantígenos, algunos componentes de la cascada del complemento y algunas respuestas inmunes.

Estudios en diferentes poblaciones han demostrado, sin lugar a duda, que la DMID en caucásicos son: HLA-C3, C4, B8, B15, B18, Dw3, Dw4, DRw3 y Drw4. El B15 se encuentra principalmente al norte de Europa y el B18, al sur. Los antígenos B7 y DW2 se encuentran disminuidos en pacientes con diabetes insulino dependiente (7,8,9,10,11) circunstancia a la que se le atribuye un efecto protector. También se ha visto que los antígenos B7 y Dw2 se encuentran disminuidos en DMID, de allí que a su ausencia se le atribuye un efecto protector (7,8,9,10,11).

La mayoría de los estudios se refieren a caucásicos y muy pocos a otros grupos étnicos. El B8 se encuentra prácticamente ausente en poblaciones donde la prevalencia de DMID es baja, como es el caso de los esquimales, japoneses y negros americanos. En estos últimos se encuentra una fuerte asociación con Dw3.

El B8 y el Dw3 también se encuentran con gran frecuencia en otras enfermedades de naturaleza autoinmune, como lo son la enfermedad de Graves, la enfermedad de Addison autoinmune, la hepatitis crónica autoinmune, el mixedema primario, la tiroiditis de Hashimoto, el hipoparatiroidismo idiopático, el hipogonadismo, el hipergonadotrófico y otras.

MATERIAL Y METODOS

Se estudió un total de 124 pacientes de la consulta externa de los hospitales Dr. Rafael A. Calderón Guardia, y Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera. Los 23 diabéticos adultos fueron tomados al azar de una población de 1.440 diabéticos de consulta externa, todos mayores de 30 años y los 46 diabéticos juveniles del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera. Se excluyeron del estudio a pacientes con Diabetes Mellitus secundaria a enfermedades pancreáticas, hepáticas o por ingestión de medicamentos.

Los antígenos se determinaron empleando la técnica de microlinfocito-toxicidad de

Terasaki (6), antisuero fabricado por el laboratorio Hoechst.

El riesgo relativo se calculó según la siguiente fórmula: número de pacientes (más) para un antígeno determinado por el número de pacientes (menos) para ese mismo antígeno, relacionado con el número de controles (más) para ese antígeno por el número de controles (menos) para el mismo antígeno.

Se usó una hoja de recolección de datos con: nombre, edad, sexo, número de expediente, raza, grupo de clasificación (control o diabéticos), antecedentes familiares de DM y resultados de la determinación de antígenos B8 y B15.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se presentan las características de los pacientes con diabetes mellitus juvenil en cuanto a edad, sexo y presencia de antígenos HLA. La misma información contiene el cuadro 2, en relación con diabetes tipo adulto.

Los cuadros 3 y 4 describen idénticas características para los grupos control, de ambos tipos de diabetes. En el cuadro 5 se presenta un resumen de los resultados obtenidos en cuatro grupos de personas estudiadas, en cuanto a la frecuencia encontrada de pacientes con antígenos HLA B8 y B15 y el riesgo relativo para cada uno de ellos.

DISCUSION

Desde 1970 se señala que la DMID es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales, tales como los virus coxsackie B tipo 4 y el virus de la encefalomiocarditis principalmente.

Diferentes autores han establecido, sin lugar a dudas la relación entre DMID y la presencia de HLA-B8 y B15. El estudio de los antígenos HLA ha permitido dividir a la DM en dos grupos diferentes de individuos dependientes e independientes de insulina, la primera es infrecuente en poblaciones donde la frecuencia de HLA es baja. En este estudio se encontró una frecuencia para el antígeno B8 de 39.1% en el grupo de diabéticos insulino-dependientes juveniles, con un riesgo relativo de 4.5. Para el antígeno B15 se encontró una frecuencia del 6.5% y el riesgo relativo no se pudo calcular.

En la población diabética insulino-dependiente adulta, se encontró un alto porcentaje de B8 positivo (17.4%). Este hecho está de acuerdo con la clasificación actual de la DM, dependiente e independiente de insulina. En el primer caso, la población genética susceptible portadora de los antígenos B8 y B15, desarrollan diabetes mellitus cuando concurren factores etiopatogénicos ambientales como las infecciones por virus. La determinación positiva de antígenos B8 y B15 indicaría la susceptibilidad de padecer DM insulino-dependiente. La diferencia porcentual de antígenos B8 y B15 indicaría la susceptibilidad de padecer DM insulino-dependiente. La diferencia porcentual de antígenos B8 y B15 positivos entre DMID juvenil y adulta podría explicarse porque muchos de los diabéticos pudieron haber comenzado como insulino-independiente y luego cambiaron a insulino-dependiente por factores concurrentes no conocidos (5).

Se encontró relación entre HLA-B15 y DMID juvenil, frecuencia de 6.5% para el diabético juvenil y ausente en el grupo control. Arguedas y Falcón (4), no encontraron correlación entre DM Juvenil y HLA-B15.

Nuestras cifras de positividad para B8 correlacionan con las reportadas en Dinamarca e Inglaterra para población caucásica e incluso son más altas que las reportadas por Solow y colaboradores (11), quien reportó 29% en diabéticos juveniles contra un 39.1% en el presente estudio.

El hecho de encontrar B8 positivo en 4 de 32 personas jóvenes no diabéticas (12.5%) y en 8 de 23 adultos sanos (34.8%) indica que la población no diabética es también portadora de este antígeno.

El riesgo relativo de padecer diabetes mellitus juvenil en nuestra población es más del doble del reportado por Cudworth y Woodrow (13). Nerup, en 1974, encontró un aumento significativo de antígenos B8 en diabéticos insulino-dependientes, sea cual fuere la edad de inicio de la enfermedad, con un riesgo relativo de 2.4 para el antígeno B8 y 2.5 para el B15. En la población estudiada por nosotros el riesgo relativo para los diabéticos juveniles fue de 4.5 para el antígeno B8, en tanto que no se pudo calcular para el antígeno B15. Sin embargo, la

frecuencia de este antígeno en nuestra población diabética (6.5%) es mucho más baja que la encontrada en poblaciones caucásicas localizadas en el norte de Europa, lo cual podría indicar una diferencia racial importante, en la frecuencia de estos antígenos.

En cuanto al riesgo relativo para B8, encontramos que en los diabéticos juveniles tienen una mayor susceptibilidad genética, lo que fue claramente señalado por Nerup y colaboradores (5) al decir: "Una o más respuestas inmunogénicas asociadas con HLA B8 y B15 pueden ser responsables de una respuesta alterada de los linfocitos T. El huésped genéticamente determinado fallaría en la respuesta inmunológica ante la infección viral que destruiría las células beta o desencadenaría una reacción autoinmune contra el órgano infectado".

La mayor parte de los autores concuerdan en que por lo menos hay dos genes que aumentan el riesgo de padecer DMID en relación con los antígenos B8 y B15 (5,7,8, 9,10). Cuando se presentan juntos aumenta la susceptibilidad.

Sin embargo, en estudios realizados en otras poblaciones caucásicas se han encontrado otros antígenos, como el Dw3 y el Dw4, con más frecuencia que los B8 y B15.

Al ser el sistema HLA factor importante de una serie de padecimientos organo-específicos autoinmunes, es necesario que la población costarricense sea tipificada, por nuestros genetistas.

CONCLUSIONES

1. Se encuentra una asociación positiva entre el antígeno B8 y la DMID juvenil; ésta es similar a la encontrada en poblaciones europeas.
2. Se encuentra una asociación positiva entre el antígeno B15 y la DMID juvenil, siendo la frecuencia de este antígeno menor que la encontrada en poblaciones al norte de Europa.

RECOMENDACIONES

1. Tipificar los HLA en la población costarricense.
2. Tipificar en la población costarricense antígenos distintos a B8 y B15, tales como Dw3, Dw4 y B18, entre otros, en

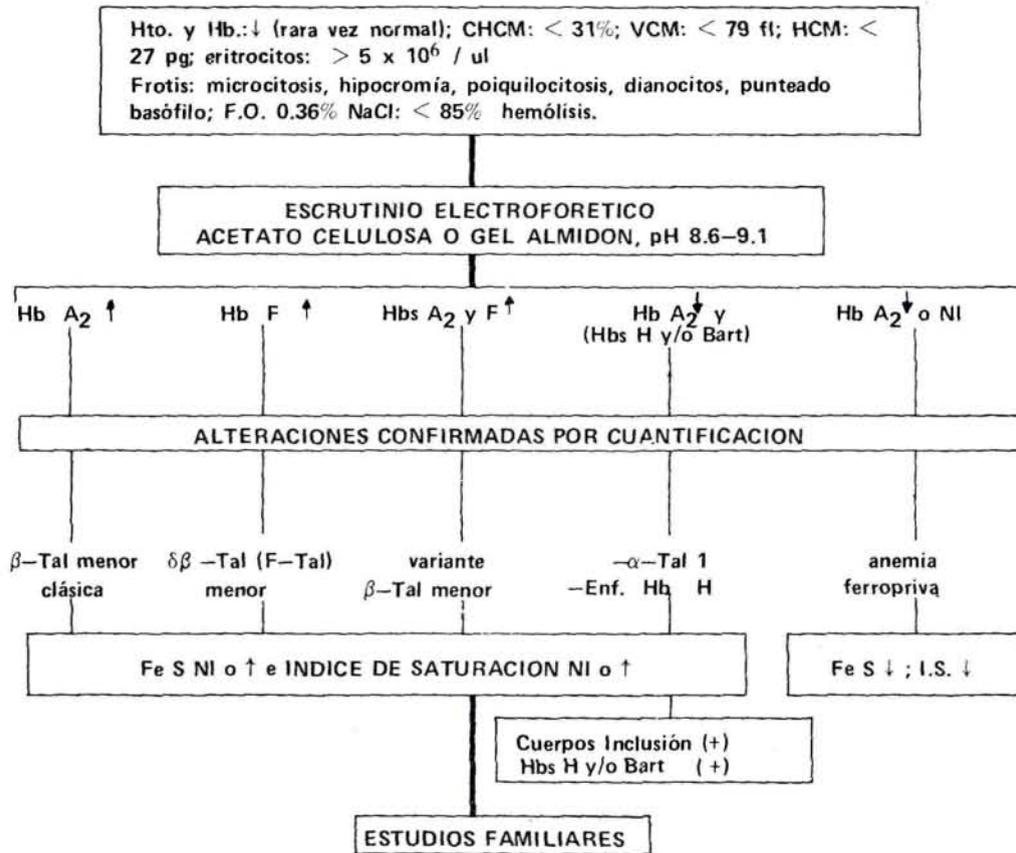
relación con la DMID.

3. Con base en la tipificación poblacional, iniciar estudios que determinen la asociación entre HLA y enfermedades organo-específicas autoinmunes.
4. Dilucidar en el futuro la relación que existe entre HLA, DMID y un modo de herencia específico.
5. Evaluar en estudios poblacionales si la determinación de HLA es un mejor criterio para diferenciar la DMID de la DMII.
6. Realizar estudios de HLA en familias de diabéticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Mora, E; Solano L; Salazar, R.: Frecuencia de Diabetes Mellitus en Costa Rica. Acta Médica Costarricense 12 (3) 207-220; 1969.
2. Mera Morales, Eric. Diabetes Mellitus in Costa Rica. International Diabetes Federation Bulletin, 25 (1) 24-25, January 1980.
3. Mata, L. et al. La salud en Costa Rica en 1978: Ciencia y Tecnología en un marco de prioridades. Acta Médica Costarricense 22 (2), 209-215, 1979.
4. Arguedas, Carlos; Falcón, Enrique: Frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8 y HLA-B15 en una población de diabéticos juveniles costarricenses. Acta Médica Costarricense 22 (3), 251-257, 1979.
5. Nerup, J; Cathelineau, C; Signalet, J; Thomsen, M. HLA and endocrine diseases. Svegaard; Eds. Copenhagen, Munksgaard, 1977, p. 149-167.
6. Terasaki, P. et al. Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. Manual of tissue typing techniques. Edited by J.G. Ray, D.B. Ylare, P.D. Pedersen, D.I. Mullally.
7. Christy, M. et al: Studies of the HLA system and insulin dependent diabetes. Diabetes Care 2:3, 209-214, 1979.
8. Rotter, I.I. Genetic Markers of Diabetes. Diabetes Care 2:3, 215, 1979.
9. Kaldany, Antoine: Autoantibodies to islet cells in Diabetes Mellitus. Diabetes 28: 102-105 Feb, 1979.
10. Suárez, Brian et al: Is juvenile diabetes determined by a single gene closely linked to HLA? Diabetes 28: 527-532 June 1979.
11. Solow, H. et al. Juvenil onset Diabetes HLA-A-B-C and DR alloantigens. Diabetes 28: 1-4, January 1979.
12. Kirk, R.L. et al. Genetic susceptibility to Diabetes Mellitus: The distribution of properdin factor B (Bf) and Glyoxalase (GLO) phenotypes. Diabetes 28: 949-951, Octubre, 1979.
13. Cudworth, A; Woodrow, J. Evidence for HLA linked genes in "juvenile" Diabetes Mellitus. British Medical Journal 3: 133, 1975.

DIAGNOSTICOS DE SINDROMES TALASEMICOS



Sáenz, G.F. -CIHATA-UCR

Cuadro 3
CARACTERISTICAS DEL GRUPO CONTROL INFANTO-JUVENIL

Paciente	Edad (en años)	Sexo	Antígenos HLA
1. Q.C.G.	14	F	(-)
2. C.F.W.	18	M	(-)
3. M.M.V.	19	F	(-)
4. N.C.F.	21	F	B8
5. A.M.	22	F	(-)
6. G.V.E.	22	F	(-)
7. O.G.O.	22	M	(-)
8. M.C.G.	22	F	(-)
9. C.C.F.	22	F	B8
10. Z.R.L.	22	F	(-)
11. B.C.	23	F	(-)
12. A.E.	23	F	(-)
13. G.A.B.	23	M	(-)
14. J.R.F.	23	M	(-)
15. A.M.J.	23	M	(-)
16. S.M.A.	23	F	(-)
17. R.M.J.	23	M	(-)
18. A.V.M.	23	M	(-)
19. M.C.M.	23	M	(-)
20. G.R.	24	M	(-)
21. M.S.G.	24	F	(-)
22. J.A.E.	24	M	(-)
23. F.H.	24	M	(-)
24. C.J.	24	M	(-)
25. J.A.	25	M	B8
26. D.D.M.	25	M	(-)
27. G.D.	25	M	(-)
28. Q.M.Z.	27	F	(-)
29. C.D.D.	27	F	(-)
30. V.O.M.	28	M	B8
31. A.U.R.	28	M	(-)

Cuadro 4
CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL ADULTO

Paciente	Edad (en años)	Sexo	Antígenos HLA
P.H.	34	M	(-)
C. B. V.	35	F	B8
T. B. O.	35	F	(-)
R.A.M.	36	M	(-)
J. T. C.	36	F	(-)
A. U. M.	38	F	B8
M. S. R.	43	F	B8
N. L.	43	F	B8
M. A. H.	44	M	B8
P. Z.	44	M	B8, B15
M. B. T.	47	F	(-)
R. P. J.	50	M	B8
U. R. M.	51	F	(-)
M. R. H.	53	F	B8
O. L.	53	M	(-)
S. C. H.	53	F	(-)
C. S.	54	F	(-)
S. J. B.	54	M	(-)
S.P.D.	56	F	(-)
M. C. E.	57	M	B8
V. B. A.	58	F	(-)
V. M. C.	60	M	(-)
V. N. M.	72	F	B15

Cuadro 5
FRECUENCIA DE ANTIGENOS HLA, B8 y B15
EN DIABÉTICOS JUVENILES Y ADULTOS, RIESGO RELATIVO

Población	Número	Antígenos		Riesgo Relativo	
		B8	B15	B8	B15
Diabetes Mellitus Juvenil	46	18 (39.1%)	3 (6.5%)	4.5	
Diabetes Mellitus Adulto	23	4 (17.39%)	1 (4.3%)	0.63	0.52
Grupo Control Juvenil	32	4 (12.5%)			
Grupo Control Adulto	23	8 (34.8%)	2 (8.7%)		
Total	124				