

## Bloqueo auriculoventricular completo congénito familiar

Por los Dres.:

JOSE J. GARCIA RAMOS,<sup>5</sup> BENIGNO REYES VEGA,<sup>6</sup> CANDIDO SALGADO ARIZ,<sup>7</sup> VICENTE LOPEZ  
BENITEZ<sup>\*\*</sup> y AGUSTIN ALFONSO PEREZ<sup>8</sup>

García Ramos, J. J. y otros. *Bloqueo auriculoventricular completo congénito familiar*. Rev Cub Med 18: 2, 1979.

Se estudia el bloqueo auriculoventricular completo congénito familiar. Se presentan dos hermanos que presentan esta afección. Se estudian los familiares de los niños hasta la segunda generación. El estudio no demostró enfermedades cardiovasculares asociadas, ni alteraciones electrocardiográficas. Los niños han permanecido asintomáticos hasta el momento actual.

### INTRODUCCION

Las enfermedades cardíacas congénitas se han estudiado desde el punto de vista causal, experimental y clínico en seres humanos, en quienes se ha observado la influencia de factores hereditarios, infecciones virales, radiaciones, drogas o combinaciones de algunas de ellas. Respecto al factor hereditario se puede plantear cuando un defecto idéntico es encontrado en dos o más miembros de la misma familia.<sup>1,2</sup>

No son muy numerosas las publicaciones que han descrito el bloqueo auriculoventricular congénito familiar (BAVCF),<sup>1,3</sup> algunos de ellos no siguen un criterio para el diagnóstico del mismo.

No hemos encontrado ningún caso de BAVCF en la literatura nacional. Para su diagnóstico se han seguido los criterios de *Yater* citado por *Zamora*<sup>9</sup> y la presencia de esta afección en dos miembros de la familia para considerar el origen hereditario.

### *Presentación de los casos*

Este trabajo describe los hallazgos de una familia en la cual dos de tres hermanos son portadores de esta anomalía.

---

<sup>5</sup> Especialista de I grado en cardiología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. (ICCCV).

<sup>6</sup> Especialista de I grado en cardiología. Jefe del departamento miscelánea pediátrica del iccr.v

<sup>7</sup> Especialista de I grado en cardiología. Jefe del departamento docencia y perfeccionamiento del ICCCV.

<sup>8</sup> Residente de 3er. año de cardiología. ICCCV.

Se realizó un estudio clínico y electrocardiográfico a todos los familiares hasta la segunda generación.

El padre, de 26 años de edad, refiere "palpitaciones", la abuela paterna se le comprobó hipertensión arterial ligera.

El estudio realizado desde el punto de vista clínico resultó ser normal en el resto de la familia. En todos los miembros de dicha familia sus estudios electrocardiográficos resultaron normales.

#### Caso No. 1 M.M.V.

Primer embarazo normal. Se le realizó cesárea por foco fetal bradicárdico a las 37 semanas. Se interpretó como sufrimiento fetal.

Fecha de nacimiento 19/12/72. Peso al nacer 5 libras 12 onzas. No complicaciones al nacimiento.

Se remite al cardiólogo por encontrarse la frecuencia cardíaca baja después del nacimiento. A los 23 días de nacido es nuevamente valorada, y se encuentra al examen físico, como signos positivos, los siguientes:

*Aparato cardiovascular:* no deformidad precordial, primer ruido de intensidad variable, segundo ruido desdoblado, soplo protomesosistólico grado II/VI en región paraesternal izquierda, frecuencia cardíaca 40 por minuto, pulsos periféricos normales.

*Telecardiograma:* Ligera cardiomegalía, flujo pulmonar normal, muy ligero reforzamiento vascular hilar (figura 1).

*Electrocardiograma (ECG):* complejo QRS estrecho, onda P melladas, frecuencia auricular 75 por minuto, frecuencia ventricular 40 por minuto, diagnóstico: bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) (gráfico 1).

Figura 1

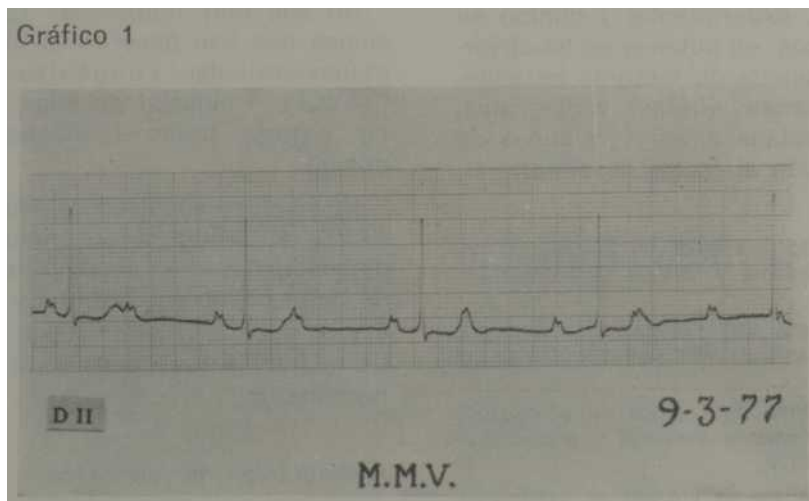
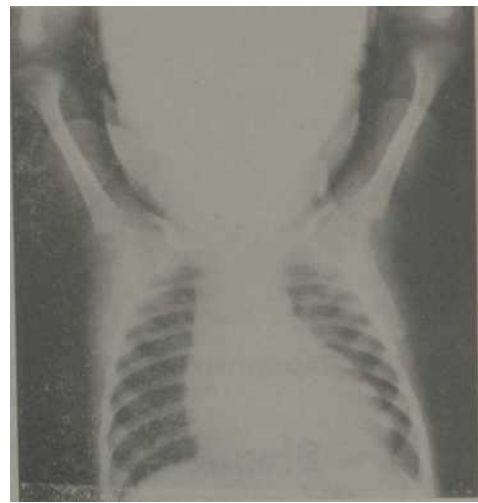
Durante todo el tiempo en que se ha evolucionado a través de la consulta externa, el telecardiograma muestra reducción del área cardíaca. El ECG no ha variado. Y al examen físico se visualiza una ligera onda "a en cañón" en el pulso yugular, la frecuencia cardíaca ha aumentado a 52 por minuto; durante todo este tiempo ha permanecido asintomática.

#### Caso No. 2 M.M.V.

Tercer embarazo, realizada cesárea a las 36,2 semanas por bradicardia fetal.

Fecha de nacimiento 23/3/77, peso al nacer 5 libras, no complicaciones al nacimiento.

Es remitido al cardiólogo por presentar un "soplo" y frecuencia cardíaca baja. Es visto en



consulta a los 24 días de nacido, y se encuentra al examen físico, como signos positivos, los siguientes:

*Aparato cardiovascular:* no deformidad precordial, primer ruido de intensidad variable, segundo ruido desdoblado, soplo protomesosistólico grado II/VI en borde esternal izquierdo, frecuencia cardíaca 45 por minuto, pulsos periféricos normales.

*Telecardiograma:* ligera cardiomegalia, flujo pulmonar normal, no alteraciones pleuropulmonares (figura 2).

*E.C.G.:* complejos QRS estrechos con ligera melladura en su porción media, ondas P norma-

les, frecuencia auricular 125 por minuto, frecuencia ventricular 45 por minuto, diagnóstico: BAVC (gráfico 2).

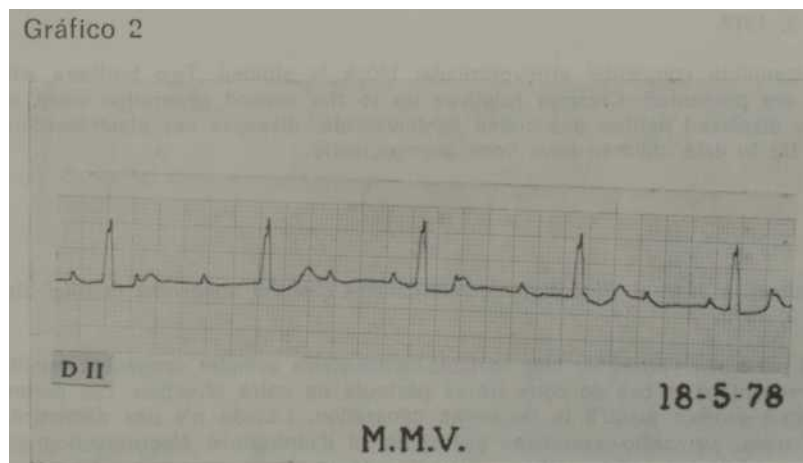
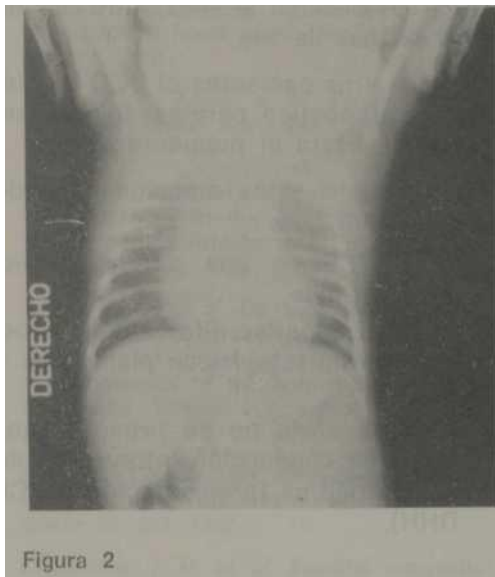
Evolutivamente, es seguido por consulta externa, a intervalos de un mes una de otra, los tres primeros meses, y cada seis meses a partir del tercer mes de vida: se mantiene asintomático. El telecardiograma no ha mostrado variación. El ECG continúa con BAVC. Al examen físico se ha encontrado evolutivamente sístoles en eco.

No se realizaron estudios hemodinámicos, angiocardiográficos ni electrogramas del haz de His, por negativa de los familiares.

#### DISCUSION

El diagnóstico del bloqueo cardíaco congénito (BCC) descrito en este trabajo ha sido sin duda convenido a los criterios establecidos por *Yater*, los cuales se basan en: 1) pulso lento en personas de poca edad; 2) comprobación del bloqueo por ECG; 3) antecedentes negativos de enfermedades infecciosas; 4) malformaciones cardíacas asociadas y 5) síncope en la primera infancia."

Hay estudios en la literatura que mencionan la asociación de BCC con defectos septales u otras lesiones cardíacas,<sup>7</sup> " en este trabajo esto no se ha evidenciado. En ambos casos presentados, radiográficamente, el flujo pulmonar no ha estado aumentado y eso estaría en contra del cortocircuito de izquierda a derecha, así como la ausencia



de otros datos auscultatorios, que nos hagan sospechar otra malformación cardíaca asociada, puesto que al examen clínico de los pacientes, hemos encontrado en ambos: un soplo protomesotónico grado II/VI, que lo interpretamos como secundario a los trastornos hemodinámicos de la entidad.

Es frecuente encontrar soplos suaves en los pacientes portadores de esta enfermedad, dichos soplos sugirieron a los primeros autores la posible asociación de BCC con defectos septales; estudios posteriores de Paul, Rudolph, y Nadas,<sup>11</sup> y el seguimiento de casos a largo plazo por Campbell y Thorne,<sup>12</sup> han aclarado que estos soplos se deben a la hemodinamia de la entidad y no a defectos septales.

Wendkos,<sup>5</sup> en su publicación, tampoco demostró asociación con defecto septal y Heith, citado por Wallgren, de 23 casos de BCC estudiados 17 no presentaron asociación a otras lesiones.<sup>7</sup>

Otros trabajos señalan que puede presentarse la asociación del síndrome de preexcitación (PR corto, onda delta y complejo QRS ancho, Wolff Parkinson White), en los padres de niños portadores de BAVCF,<sup>8</sup> no se demostró este trastorno de conducción entre los familiares estudiados.

#### SUMMARY

Otros autores plantean, coincidiendo con este trabajo, que los padres no padecen de afecciones cardiovasculares.<sup>0</sup>

Se han presentado casos en los cuales se demuestran otros trastornos de conducción entre familiares de pacientes portadores de BAVCF,<sup>13</sup> lo cual no se presentó en este estudio.

Los casos publicados en nuestro trabajo, son asintomáticos y no han presentado crisis de Stokes-Adams en ningún momento de su evolución.

Por lo general, el BCC es bien tolerado y tiene un pronóstico favorable, pues habitualmente la lesión del sistema de conducción se encuentra por encima del haz de His.<sup>12</sup>

En nuestros pacientes el BCC ha sido de buen pronóstico, permaneciendo asintomáticos hasta el momento actual.

Por todo lo antes mencionado podemos concluir que:

1. El BAVCF es una entidad clínica bien definida.
2. En el diagnóstico diferencial de toda bradicardia fetal, debe plantearse el BCC.
3. En esta serie no se presentó anomalía de conducción intraventricular en los padres (preexcitación o BCR- DHH).

García Ramos, J. J. et al. *Familial complete congenital atrioventricular block*. Rev Cub Med 18: 2, 1979.

Familial complete congenital atrioventricular block is studied. Two brothers with this affection are presented. Children relatives up to the second generation were studied. The study disclosed neither associated cardiovascular diseases nor electrocardiographic changes. Up to date children have been asymptomatic.

#### RÉSUMÉ

García Ramos, J. J. et al. *Bloc auriculo-ventriculaire complet congénital familial*. Rev Cub Med 18: 2, 1979.

Le travail porte sur l'étude du bloc auriculo-ventriculaire complet congénital familial. Les auteurs présentent le cas de deux frères porteurs de cette affection. Les parents des enfants sont étudiés jusqu'à la deuxième génération. L'étude n'a pas démontré l'existence de maladies cardio-vasculaires associées, ni d'altérations électrocardiographiques. Les enfants restent asymptomatiques jusqu'à présent.

PE3KMR'

Papims PaMoc, X.X. n flp. CeiaeftHafl BpoMéHRaH cyioxHan-  
aypHKyjioxe.Ty^o'tiKOBaff ojonana. Rev Cub Med le; 2, 1979.

IpoBojgiTcfl nccjie,noBarae ceMefiHoft BpoaméHHofi cjioxhoü aypuKyjro  
jcejryso'qKOBOfi ÓJioicanH. Ipe,ncTaBJLfleTcfl cJiy^aS c kbjmh  
ópaTBHMH, CTpajZiaroiHPIMH 3TKM paCTpoKCTBOM. ùpOBOOTTcfl HCCJief10BaHHe  
pOfiCT **BeHHHKOB 3THX fteTeíi BIUTOTi J(O BTOpOrO IIOKOJieHHH. 3TO  
HCCJieTO** BaHHe He noKa3ano accompyeMHx cep^eHHo-cocyipcTHX satiojreBa  
HHñ, hh 9JieKTpoKapjporpapniecKiix a^LTepamiñ. Biuiotb ,50 HacTO «mero  
BpeMeHH sera ójhjH OecchMnTOMHH.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Lynch, R. J.; Engle, A. M.* Familial congenital complete heart block. *Am J Dis Child* 102: 88, 1961.
2. *Lynch, R. J.; Engle, A. M.* Familial congenital heart block. *Am J Dis Child* 102: 210, 1961.
3. *Wright, F. S. et al.* Congenital atrioventricular dissociation due to complete or advanced atrioventricular heart block. *Am J Dis Child* 98: 72, 1959.
4. *James, T. N. et al.* De subitaneis morbitus XXI adult onset syncope with comments on the nature of congenita heart block and the morphogenesis of the human atrioventricular septal juncton. *Circulation* 54: 1001, 1976.
5. *Carp, C.* Dissociation auriculo-ventriculaire complete congenitale et familiale *Arch Mal Coeur* 50: 654, 1957.
6. *Crittenden, I. H. et al.* Familial congenital heart block. *Am J Dis Child* 108: 104, 1964.
7. *Wallgren, G A g o r i o , E.* Congenital complete A-V block in three siblings. *Acta Pediátrica* 49: 49, 1960.
8. *Wendkos, M. H.; Study Robert, S.* Familial congenital complete AV heart block. Philadelphia, P. A. *Am Heart J* 34: 138, 1947.
9. *Zamora, C. y otros.* Bloqueo auriculoventricular congénito. Estudio de 32 casos. *Arch Inst Cardiol Méx* 42: 494, 1972.
10. *Paul, M. et al.* Congenital complete atrioventricular block. Problems of clinical asses- sment. *Circulation* 18: 183, 1958.
11. *Campbell, M.; Thorne, M. G.* Congenital heart block. *Br Heart J* 18: 90, 1956.
12. *Toruncha, A. y otros.* Electrograma del haz de His. Técnica, utilidad diagnóstica. Presentado en Sesión del Consejo Científico de la Sociedad Cubana de Cardiología. Aceptado para publicar en el Folleto de Información Temática, julio 1978 (pendiente de publicación).

El sistema HL-A se hereda de acuerdo con la primera ley de Mendel, y existen casos interesantes de *crossing-over*, que han permitido el estudio y localización de los genes que las determinan con bastante precisión.

En 1958, el profesor francés *Jean Dausset* descubrió el primer antígeno HL-A al que denominó Mac. Desde entonces, decenas de estos antígenos han sido individualizados y clasificados según la localización cromosómica de los genes determinantes.<sup>1</sup>

La primera aplicación de este sistema fue en el campo del trasplante de órganos, ya que al igual que el ABO, constituye un sistema mayor de histocompatibilidad. Los órganos incompatibles con el receptor (que poseen antígenos HL-A distintos) serán rechazados, y la respuesta inmune estará dirigida principalmente contra las estructuras HL-A, aunque exista compatibilidad ABO entre donante y receptor. El *match*, o pariamiento entre donante y receptor para este sistema, se expresa en una evolución estadísticamente más favorable en la medida que exista más compatibilidad HL-A.

Otros usos prácticos de este sistema son: la determinación de la paternidad, estudios antropológicos, y en el campo de la inmunohematología, los cuales se realizan en forma habitual en países con desarrollo en el campo de la medicina.

En los últimos años se han realizado estudios sobre asociaciones entre antígenos de histocompatibilidad, y su relación con enfermedades.<sup>2-11</sup> En junio de 1976 se celebró el Primer Simposio Internacional de HL-A y Enfermedad, en París, Francia. La asociación entre antígenos de histocompatibilidad y susceptibilidad o resistencia a un tipo de específico de enfermedad, ha sido demostrado primeramente en el ratón, y así la susceptibilidad a la leucemia murina, determinada por el virus Friend, se demostró que está asociada al Alele H-2-d y la leucemia murina determinada por el virus Gross al Alele H-2-k. La resistencia a ser afectado por la leucemia, causada por el virus Gross, está en el ratón vinculada al Alele H-2-b.<sup>1,14</sup>

En el hombre, en diversas afecciones neoplásicas<sup>12</sup> y no neoplásicas<sup>13</sup> ha sido señalada esta relación antígenos HL-A y enfermedad. La presencia del antígeno HLA-B27 (80,90% de los casos) en la espondilitis anquilosante, es el ejemplo más sólido de esta asociación.<sup>1</sup> Otras asociaciones positivas se señalan, *mias-tenia gravis* y HLA-B8,<sup>20</sup> enfermedad celíaca y HLA-A1 y HLA-B8,<sup>1</sup> enfermedad de Addison idiopática y HLA-B8, soriasis y HLA-B13 y HLA-BW17<sup>23</sup> glomerulonefritis crónica y HLA-A2,<sup>24</sup> esclerosis múltiples y HLA-A3, HLA-B7, -'diabetes mellitus y HLA-BW15 y HLA-B8," Hepatitis crónica activa autoinmune y HLA-A1 y HLA-B8,<sup>28</sup> lupus eritematoso diseminado y HLA-B8 y HLA-BW15,<sup>29</sup> inmunodeficiencias y HLA-A1,<sup>16</sup> leucemia mielocítica crónica y HLA-A3 y HLA-B12,<sup>4,30</sup> asma y HLA-A1 y HLA-B27;<sup>6</sup> en resultados obtenidos por nuestro grupo de trabajo, aún por publicar, encontramos una relación estadísticamente significativa entre carcinoma transicional de vejigas y HLA-A9. En otras diversas enfermedades se han informado también asociaciones con antígenos HL-A.<sup>31-36</sup>

Otros ejemplos, esta vez de asociaciones negativas, entre antígenos HL-A y algunas enfermedades, señalan la existencia de factores de resistencia ligados a estos marcadores genéticos, como en relación al HLA-A11 y diversas afecciones malignas como la leucemia linfoblástica aguda, mielocítica crónica, linfocítica crónica, y en la enfermedad de Hodgkin,<sup>37</sup> del HLA-B12 y la soriasis<sup>38</sup> y el HLA-A9 y la leucemia linfoblástica aguda.<sup>39</sup>

Estas asociaciones han sido relacionadas no sólo al diagnóstico, sino con la evolución y pronóstico, e incluso a la decisión terapéutica, en algunos casos quizás se exagera la importancia de la aplicación práctica de estos marcadores genéticos.<sup>40</sup> Tres posibles hipótesis sobre esta asociación se tienen en cuenta generalmente:<sup>14</sup>

1. Que estos antígenos sean receptores de la pared celular utilizable por los virus en la invasión de las células.
2. Que los virus antigénicamente parecidos a estas estructuras HL-A puedan, aprovechando estas características, "burlar la vigilancia" del aparato inmunológico. Estas teorías son poco aceptadas en la actualidad, por diversas razones.
3. Una tercera explicación, sustentada por la demostración de la existencia en el ratón de genes determinantes de la respuesta inmune, ligados estrechamente a los *loci* de histocompatibilidad, es la más aceptada actualmente. Es decir, que genes determinantes de una

respuesta frente a determinados agentes causales externos o de una respuesta autoinmune, se encuentran vinculados a genes que determinan antígenos HL-A específicos, como el ejemplo citado del HLA-B27, que se encuentra en el 80 al 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante, mientras que sólo aparece en el 5% de la población normal caucásiana.

El estudio de estas asociaciones en condiciones técnicas uniformes y cooperando distintos grupos de trabajo y países diferentes, uniendo e intercambiando resultados, abrirá sin lugar a dudas, un ancho y prometedor camino hacia la comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos de numerosas enfermedades que afectan al hombre.

#### SUMMARY

Arce Bustabad, S. et al. *The histocompatibility HL-A system as a genetic marker for different diseases.* Rev Cub Med 18: 2, 1979.

The HL-A system is used as ABO in the selection of a compatible donor-recipient pair in the field of organ transplantation. These systems are called "major histocompatibility systems since in the case of incompatibility the immune recipient apparatus acts against them. Furthermore, it has been recently demonstrated an association between certain HL-A antigens and specific diseases. In conclusion, these antigens are considered as genetic markers for different diseases.

#### RÉSUMÉ

Arce Bustabad, S. et al. *Système d'histocompatibilité HL-A comme marqueur génétique de différentes maladies.* Rev Cub Med 18: 2, 1979.

De même que le système ABO, le système HL-A est utilisé, dans le domaine de la transplantation d'organes, pour sélectionner une paire donneur-receveur compatibles entre eux. Ces systèmes sont dénommés "systèmes majeurs d'histocompatibilité", car dans le cas d'incompatibilité, l'appareil immunitaire du receveur exerce une action contre eux. En plus, on signale que récemment il a été constatée l'association de certains antigènes HL-A et de maladies spécifiques. Donc, ces antigènes sont considérés comme des marqueurs génétiques de certaines maladies.

## FE3KME

Apee ByoTadajG, C. H ap.

rHCTOcanocTaBHTejn>HaH cHCTena—

hl-A kslk reHenneckoro MapKHpoBtHhKa pa3JopqHHx 3a(5cwieBafmfl,

Bev Cub Mea 18: 1, 1979-

IloiC'iepKHBaeTCH, 'ito CHCTeMa HL-A ncnojn>3yeTCH b Ka^ecTBe ABO jylfl BHÓopa nojiH nepecajm oprHOB, napa ~~ron~~napa-no Jiy^aTejw — epaBHHMHX Mesjy COOOO. STB CHCTeMH Ha3HBaioTCfl "ÓOJÜIIIHMH rHCTO conocTaBHMHNm"; b cjiynaix HeconocTaBUMocpa BHCTynaET nponiB-“ HMMYHHoro airaapaTa nojiy^aTejin. ýpoie Toro poBopHTCH, ^ito He aaBHo óiua npofleMOHCTpypoBaHa acconjiamw HeKOTopux amureHOB HL-A h HeKOTopHe cneoppReckHe 3aóoJieBaHHH. H no 3TOMy 5th - aHTHreHH c^mTaivrcfl Kan reHeTOTecraie MaprapoBmaKH pa3JDMHHX - 3a6ojieBaHHñ.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arce, S. et al. HL-A Antigens and gene distribution in Cuban population. Joint report of the results of the International Histocompatibility Workshop held at Havana, Cuba, 1974. Tissue Antigens. In Press.
2. Coukell, A. et al. HL-A types of 44 Hodgkin's patients. Transplant Proc 3: 1291, 1971.
3. Davey, F. R. et al. HL-A Antigens and Acute Lymphocytic Leukemia. Am J Clin Pathol 61: 662, 1974.
4. Degos, L. et al. HL-LA Antigens in Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Chronic Lymphoid Leukemia (CLL). Transplant Proc 3: 1309, 1971.
5. Freingold, N. Critical analysis of Relationships between HL-A System and susceptibility to disease. Transplant Proc 3: 1317, 1971.
6. Kissmeyer-Nielsen, F. et al. HL-A Phenotypes in Hodgkin's Disease. Preliminary Report. Transplant Proc 3: 1287, 1971.
7. Morris, P. J.; Forbes, J. F. HL-A and Hodgkin's Disease. Transplant Proc 3: 1275, 1971.
8. Rood van, J. J.; Leeuwen van, A. HL-A and the group five system in Hodgkin's Disease. Transplant Proc 3: 1283, 1971.
9. Thorsby, E. et al. HL-A Antigens in Hodgkin's Disease. Transplant Proc 3: 1279, 1971.
10. Viza, D. et al. Solubilization and partial purification of human Leukaemic specific antigens. Nature 227: 1249, 1970.
11. Zervas, J. D.; Delamore, I. W. Leucocyte Phenotypes in Hodgkin's Disease. Lancet 2: 634, 1970.
12. Duran Reynals, M. L.; Lilly, F. The role of genetics factors in the combined neoplastic effects of Vaccinia Virus and methyl-cholanthrene. Transplant Proc 3: 1243, 1971.
13. Lilly, F. The influence of H-2 Type on Gross Virus Leukemogenesis in mice. Transplant Proc 3: 1239, 1971.
14. McDevitt, H. O.; Bodmer, W. F. Histocompatibility Antigens, Immune Responsiveness and susceptibility to disease. Am J Med 52: 1, 1972.
15. Harris, R.; Miza, D. HL-A Leukemia and Leukemia associated Antigens. Lancet 2: 1134, 1971.
16. Hors, J. et al. Les associations HL-A et maladies. Actualités Hématologiques (9e série), pp. 243: 260.
17. Aho, K. et al. HL-A Antigen 27 and Reactive Arthritis. Lancet 2: 157, 1973.
18. Cohén, L. M. et al. Increased risk for Spondylitis Stigmata in apparently healthy HL-A W27 men. Ann Intern Med Vol. 84, Number 1, pp. 1-7. January, 1976.
19. Lee Schollosstein, M. D. et al. High association of an HL-A Antigen W27, with Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 228: 704 1973.
20. Feltkamp, T. E. W. et al. Myasthenia Gravis, Autoantibodies, and HL-A Antigens. Br Med J 1: 131, 1974.
21. Stokes, P. L. et al. Histocompatibility Antigens associated with adult Coeliac Disease. Lancet 2: 162, 1972.
22. Plats, P. et al. HL-A and Idiopathic Addison's Disease. Lancet 2: 289, 1974.
23. Rusell, T. J. et al. Histocompatibility (HL-A) Antigens associated with Psoriasis. N Engl J Med 287: 738, 1972.
24. Patel, R. et al. Leucocyte Antigens and Disease: association of HL-A 2 and Chronic Glomerulonephritis. Br. Med J 2: 424, 1969.



25. *Jersild, C. et al.* Histocompatibility determinaras in Múltiple Sclerosis, with special reference to clinical course. *Lancet* 2: 1221, 1973.
26. *Lancet, The (Editorial):* Múltiple Sclerosis. *Lancet* 1: 129, 1976.
27. *Singal, D. P.; Blajchman, M. A.* Histocompatibility (HL-A) Antigens, Lymphocytotoxic. Antibodies and Tissue Antibodies in patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes* 22: 429, 1973.
28. *Mackay, I. R.; Morris, P. J.* Association of Autoimmune Active Chronic Hepatitis with HL-A 1,8. *Lancet* 2: 793, 1972.
29. *Grumet, C. F. et al.* Histocompatibility Antigens associated with Systemic Lupus Erithe- matosus. *N Engl J Med* 285: 193, 1971.
30. *Meyer, S. et al.* Etude des Antigenes HL-A dans la Leucémismyéloide chronique. *Nouv Rev Fr Hematol* 15: 284, 1975.
31. *Kreth, H. W. et al.* HL-A and subacute scler- osing panencephalitis. *Lancet* 2: 415, 1975.
32. *Kurent, J. E. et al.* HL-A W29 and subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 2: 927, 1975.
33. *Morris, P. J.; Forbes, J. F.* HL-A in Follicular Lymphoma, Reticulum Cell Sarcoma, Lym- phosarcoma and infectious Mononucleosis. *Transplant Proc* 3: 1315, 1971.
34. *Thorsby, E.; Lis, S. O.* Relationship between the HL-A System and susceptibility to di- sease. *Transplant Proc* 3: 1305, 1971.
35. *Walford, R. L. et al.* Acute Childhood Lau- kaemia in relation to the HL-A human trans- plantation genes. *Nature* 461: 5231, 1970.
36. *Waltman, S. R. et al.* Glaucoma and HL-A Antigens. *Lancet* 2: 927, 1975.
37. *Jeannet, M.; Magnin, C.* HL-A Antigens in malignant diseases. *Transplant Proc* 3: 1301 1971.
38. *White, S. H. et al.* Disturbance of HL-A Antigens frequency in psoriasis. *N Engl J Med* 287: 740, 1972.
39. *Lawler, S. D. et al.* Survival and the HLA-A System in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Br Med J* 1: 547, 1974.
40. *Vladutin, A. O.* HL-A and Disease. *Lancet* 2: 288, 1974.