

**Antígeno HLA B-27 como marcador genético en la espondilitis
anquilosante.
Estudio de 40 casos**

Por los Dres.:

SERGIO ARCE,⁶ fMANUEL LOMBAS⁷, CATALINO USTAR^{1Z}, CONCEPCION CASTEII^{**}, MIGUEL
ALMAGUER* y JOSE M. BALLESTER⁸**

Arce, S. y otros. Antígeno HLA B-27 como marcador genético en la espondilitis anquilosante. Estudio de 40 casos. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

El ejemplo más evidente de asociación de un antígeno del sistema HLA y una enfermedad, es el del antígeno B-27 y la espondilitis anquilosante. El grado de esta asociación varía en las diferentes poblaciones. Son estudiados 40 casos de pacientes con esta afección residentes en Ciudad de la Habana y comparadas las frecuencias fenotípicas del sistema HLA encontradas, con las de 109 individuos normales considerados como representativos de la población cubana en su conjunto. En los enfermos el antígeno HLA B-27 estuvo presente en el 55% de los casos, mientras que sólo se encontró en el 5% de la población normal. La diferencia es estadísticamente significativa.

6 Instituto de Nefrología.

7 Servicio Nacional de Reumatología.

8 Instituto de Hematología e Inmunología.

INTRODUCCION

Se ha informado en numerosas ocasiones, la asociación de uno o varios antígenos pertenecientes al sistema HLA con diferentes enfermedades¹⁻⁴. Estos hallazgos han sido más frecuentes y repetidos en enfermedades no neoplásicas (principalmente en las denominadas autoinmunes) que las que lo son^{5,16}. En estas últimas los resultados han sido más contradictorios, y es el Hodgkin, el ejemplo más sobresaliente^{17,18}.

Numerosas dificultades en el orden técnico y del análisis estadístico han obstaculizado el trabajo en este campo, pero el perfeccionamiento y estandarización de los métodos y la unificación de criterios estadísticos han contribuido a la uniformidad de estas investigaciones y a evitar la tendencia a exagerar la aplicabilidad de los resultados en la práctica médica asistencial¹⁹.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 40 pacientes a quienes se diagnosticó espondilitis anquilosante en el Servicio Nacional de Reumatología, del hospital clinicoquirúrgico 10 de Octubre. Para el tipaje tisular se utilizó la técnica NIH estándar de linfocitotoxicidad; fueron empleados 118 antisueros, y se estudiaron 26 antígenos HLA.

CUADRO •

FRECUENCIA FENOTÍPICA DE 26 ANTIGENOS HLA DE 40 PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE, COMPARANDOLA CON 109 CONTROLES NORMALES

Antígenos Locus A	H LA	Población normal 109 controles		Espondilitis anquilosante		X ² con la corrección de Yates	
		Casos positivos	Frecuencia fenotípica	Casos positivos	Frecuencia fenotípica		
HLA —A 1		14	0,12	11	0,27	3,51	N.S.
HLA —A 2		46	0,42	10	0,25	1,14	N.S.
HLA —A 3		18	0,16	12	0,30	2,52	N.S.
HLA —A 9		16	0,14	9	0,22	0,78	N.S.
HLA —A 10		12	0,11	3	0,07	0,10	N.S.
HLA —A 11		15	0,13	7	0,17	0,09	N.S.
HLA —A 28		9	0,08	7	0,17	1,73	N.S.
HLA —A 29		20	0,18	5	0,12	0,35	N.S.
HLA — AW30		5	0,04	0	0,00	0,00	N.S.
HLA— AW33		15	0,13	5	0,12	0,005	N.S.
X		31	0,28	11	0,27	—	N.S.
<i>Locus B</i>							
HLA —B 5		17	0,14	11	0,27	1,99	N.S.
HLA —B 7		10	0,17	2	0,05	2,77	N.S.
HLA —B 8		9	0,08	6	0,15	0,81	N.S.
HLA —B 12		27	0,24	9	0,22	0,005	N.S.
HLA —B 13		6	0,05	2	0,05	0,88	N.S.
HLA —B 14		17	0,15	1	0,02	0,00	N.S.
HLA—B 18		11	0,10	2	0,05	0,42	N.S.
HLA — B 27		6	0,05	22	0,55	43,78	S.
HLA —BW15		6	0,05	1	0,02	0,10	N.S.
HLA—BW16		5	0,04	1	0,02	0,01	N.S.
HLA — BW17		13	0,11	1	0,02	2,04	N.S.
HLA —BW21		6	0,05	1	0,02	0,10	N.S.
HLA — BW22		5	0,04	2	0,05	0,03	N.S.
HLA — BW35		31	0,29	7	0,17	1,31	N.S.
HLA—BW37		5	0,04	1	0,02	0,01	N.S.
HLA — BW40		7	0,06	0	0,00	0,00	N.S.
Y		25	0,22			—	N.S.
						10 0,25 Significativo p.c. <	
						0,002	

Los controles normales fueron tipados durante el Taller Internacional de Histocompatibilidad, celebrado en La Habana en mayo de 1974, donde intervinieron equipos de trabajo de Bulgaria, Checoslovaquia, España, Francia, Hungría, República Democrática Alemana y Cuba⁰. La significación de la asociación entre la enfermedad y la presencia de un antígeno HLA determinado se realizó mediante el estadígrafo X^2 con la corrección de Yates. El nivel de significación alfa para la familia de las 26 hipótesis (26 antígenos estudiados) es de 0,05, el nivel de significación para cada prueba es $\alpha/26=0,002$.

RESULTADOS Y DISCUSION

Como se ha informado en numerosos trabajos²¹⁻²⁷ en nuestro estudio el antígeno HLA-B-27 (W27) se encontró aumentado significativamente en un grupo de pacientes que presentaban espondilitis anquilosante. El grado de esta asociación varía en las diferentes poblaciones²⁸ⁿ²⁹, y se presentan casos interesantes como en los negros afri-

canos, donde la ausencia del antígeno B-27 coincide con la casi ausencia de esta enfermedad³⁰. Por ello creemos de interés determinar el grado de asociación que en nuestra población presenta el antígeno B-27 y la espondilitis anquilosante. Este antígeno se presenta en el 5% de nuestra población normal, mientras que en el grupo de enfermos estudiados la frecuencia del B-27 fue de 55% (cuadro). En la población cubana se mezclan en infinitas combinaciones elementos genéticos de origen caucásico y africano. Sin embargo, el antígeno B-27 se encuentra en la población cubana con una proporción semejante a la caucásica. Quizás por la resultante de esta mezcla étnica se han unido posibles factores de susceptibilidad a la enfermedad ligados al antígeno B-27, con factores de resistencia de posible origen africano que los atenúen o neutralicen en alguna forma, lo que da como resultado la disminución en la frecuencia de asociación antígeno-enfermedad. Aún así, esta asociación es altamente significativa en la población cubana y el antígeno B-27 sigue siendo un marcador genético en la espondilitis anquilosante.

SUMMARY

Arce, S. et al. HLA B27 antigen as a genetic marker for ankylosing spondylitis. Study of 40 cases. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

The most evident example of association between an HLA antigen and a disease is the association between B-27 antigen and ankylosing spondylitis. The degree of association varies in the different populations. Forty patients with this affection living in the Havana City were studied, and the phenotypic HLA system frequencies were compared to those of 109 normal individuals considered as representatives of the Cuban population as a whole. The HLA B27 antigen was present in 55% of patients and in 5% of normal individuals. The difference is statistically significant.

RÉSUMÉ

Arce, S. et al. Antigène HLA B27 en tant que marqueur génétique dans la spondylite ankylosante. Etude de 40 cas. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

L'exemple le plus évident d'association d'un antigène du système HLA et d'une maladie, est celui de l'antigène B27 et de la spondylite ankylosante. Le degré de cette association varie dans les différentes populations. Cette étude a porté sur 40 cas de patients ayant cette affection lesquels habitaient à La Havane-Ville, et nous avons comparé les fréquences phénotypiques du système HLA trouvées avec celles de 109 individus normaux considérés comme représentatifs de la population cubaine dans son ensemble. Chez les

malades l'antigène HLA B27 était présent dans 55% des cas, tandis qu'il n'était trouvé que dans 5% des individus normaux. La différence est statistiquement significative.

BIBLIOGRAFIA

1. Chase, G.A. Genetic linkage, gene-locus 13. *Opelz, G. et al. HLA determinants in chromosome assignment and the association of alleles with active liver disease. J Clin Invest* 58: 1000, 1977.
2. Hors, J. et al. Les associations HL-A et maladies. *Actualités Hematol (9 serie)*, p. 243-260, 1975.
3. Me. Devit et al. Histocompatibility antigens, sclerosis patients in the United States, immune responsiveness and susceptibility to disease. *Am J Med* 52: 1, 1972.
4. Vladutln, A.O. HL-A and disease. *Lancet* 1: 1179, 1976.
5. Bertrams, H.J.; E.K. Kuwert. Association of HL-A and idiopathic Addison's histocompatibility haplotype HLA-A3-B7 with multiple sclerosis. *J Immunol* 117: 1906, 1976. Part 2 of 2nd. parts.
6. Feltkamp, T.E.W. et al. Myasthenia gravis, autoantibodies and HL-A antigens. *Br Med J* 1: 1179, 1976.
7. Garovoy, M.R. et al. Increased incidence of HL-A8 in juvenile onset diabetes mellitus. *Diabetes* 25: 352, 1976.
8. Golstone, A.H. et al. HL-A antigens and gene disorders. *Clin Exp Immunol* 25: 352, 1976.
9. Hammond, M.G. et al. HL-A and cancer in South African negroes. *Tissue Antigens* 9: 1, 1977.
10. Keuning, J.J.; A.S. Peña. HL-A-DW3 association and ankylosing spondylitis in an informative pedigree with coeliac disease. *Lancet* 1: 506, 1976.
11. Mac. Kie, R. et al. HL-A and mycosis fungoides in apparently healthy HL-A27 carriers. *Lancet* 1: 1179, 1976.
12. Majsky, A.; F. Novotny. HL-A antigens in ankylosing psoriasis vulgaris and patients siblings. *Abstracts HLA and diseases, predisposition to disease and clinical implications. Paris. Vol. 58 INSERM, 1976, page 47.*
13. Scholsstein, L. et al. High association of an HL-A antigen W27 with ankylosing spondylitis. *New Engl J Med* 288: 704, 1973.
14. Opelz, G. et al. The association of HLA antigens A3, B7 and DW2 with 330 multiple sclerosis patients in the United States, immune responsiveness and susceptibility. *Tissue Antigens* 9: 80, 1977.
15. Pasternack, A.; A. Tiilikainen. HL-A-B27 in rheumatoid arthritis and amyloidosis. *Tissue Antigens* 9: 80, 1977.
16. Platz, P. HL-A and idiopathic Addison's histocompatibility haplotype HLA-A3-B7 with multiple sclerosis. *J Immunol* 117: 1906, 1976.
17. Thorsby, E. et al. HL-A antigens in Hodgkin's disease. *Transplant Proc* 3: 1279, 1971.
18. Ivarsson, J. et al. HL-A antigens and gene disorders. *Clin Exp Immunol* 25: 352, 1976.
19. Feingol, N. Critical analysis of relationships HL-A8 in juvenile onset diabetes mellitus. *Diabetes* 25: 352, 1976.
20. Arce, S. et al. HL-A antigens and gene disorders. *Clin Exp Immunol* 25: 352, 1976.
21. Brewerton, D.A. et al. Ankylosing spondylitis and HL-A antigens in South African negroes. *Tissue Antigens* 9: 1, 1977.
22. de Bruyere, M. et al. Segregation of HL-A27 in ankylosing spondylitis and HL-A27 carriers. *Lancet* 1: 506, 1976.
23. Lewis, M. et al. Increased risk for spondylitis in HL-A27 carriers. *Ann Intern Med* 84: 1179, 1976.
24. Reiten, T. et al. HL-A B27 in ankylosing psoriasis vulgaris and patients siblings. *Abstracts HLA and diseases, predisposition to disease and clinical implications. Paris. Vol. 58, INSERM, 1976, page 17.*
25. Scholsstein, L. et al. High association of an HL-A antigen W27 with ankylosing spondylitis. *New Engl J Med* 288: 704, 1973.
26. Shirakura, F. et al. Genetic significance of HL-A-B27 in ankylosing spondylitis. A study of 27 families. *Abstracts HLA and diseases, predisposition to disease and clinical implications. Paris. Vol. 58, INSERM, 1976 page 51.*
27. Zander Linden, J.M.J. et al. HL-A and ankylosing spondylitis. *Lancet* 1: 520, 1975.
28. Brautbar, C. et al. HL-A-B27 and ankylosing spondylitis in the Israel population. *Abstracts HLA and disease, predisposition to disease and clinical implications. Paris. Vol. 58, INSERM, 1976, page 31.*
29. Gomor, B. et al. Distribution of the ankylosing spondylitis and HL-A B27 of the Hungarian population, Abstracts HLA and disease, predisposition to disease and clinical implications. Paris. Vol. 58. INSERM, 1976. page 31.
30. Premier symposium international sur HLA et maladies. *Medicine et Hygiène. Journal Suisse D'Information* N° 1206, page 1257- 1261.