

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA

Antígenos HLA y leucemias mieloide y linfoide crónicas

Por:

CATALINO R. USTARINI, SERGIO ARCEH, YOLANDA TRUJILLO*†, LUZ M. MORERA†, PORFIRIO HERNANDEZ*, ALFREDO GARCIA*** y JOSE M. BALLESTER*

Ustariz, C.R. y otros. *Antígenos HLA y leucemias mieloide y linfoide crónicas. 'Tgx'Ewd'O gf* (Sup.) 21: 3, 1982.

Se estudiaron 25 pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y 20 con leucemia linfoide crónica (LLC) con 43 antígenos-HUÁ7 de los cuales 17 son del primer *locus*, 21 del segundo y 5 del tercero. La distribución por razas en la LMC fue de 19 blancos, 3 negros y 3 mestizos; y en la LLC de 13 blancos, 1 negro y 6 mestizos. Cada enfermedad se evaluó Independientemente. Se comparó la frecuencia fenotípica y génica de los pacientes con 276 controles normales. Los pacientes blancos se analizaron independientemente con 175 controles normales de la raza blanca. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos estudiados. Los pacientes negros y mestizos no se estudiaron por separado debido al escaso número. El análisis estadístico se hizo mediante la prueba X^2 con la corrección de Yates.

En 1954, *Goter* y *Boyse* demostraron que en el ratón existía una asociación evidente entre leucemia y antígenos de histocompatibilidad expresados en el Sistema H—2.¹ Desde entonces se comenzó a trabajar buscando asociaciones entre antígenos de histocompatibilidad HLA en el hombre y diferentes enfermedades. Se encontró que existe una relación estadísticamente significativa entre antígenos HLA y las denominadas enfermedades autoinmunes; no así entre estos antígenos y las neoplasias malignas, según se evidenció en la reunión celebrada en Evián en 1972. También se han descrito asociaciones negativas, lo cual denota una mayor resistencia o menor predisposición a padecer algunas enfermedades. Esto se ha informado en la leucemia mieloide crónica, linfeblástica y linfoide crónica y la enfermedad de Hodgkin en relación con el antígeno HLA—AH.^{2*7} Los resultados obtenidos

, Especialista de I grado en hematología.

, , Especialista de I grado en nefrología. Instituto de Nefrología.

*** Médico residente en bioestadística. Instituto de Nefrología

****Licenciada en bioquímica

estudios realizados en leucemias por diferentes autores han sido muy contradictorios.⁷⁸ En este trabajo se investigó un grupo de pacientes con leucemia mieloide crónica y otro con leucemia linfocítica crónica, para determinar si en nuestra población existía alguna relación entre antígenos de histocompatibilidad HLA y dichas leucemias.

PACIENTES Y METODO

Se estudiaron 25 pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y 20 con leucemia linfocítica crónica (LLC) diagnosticados en el Instituto de Hematología e Inmunología. Ambos grupos constituidos por pacientes adultos. Se clasificaron según su raza en blancos, negros y mestizos. La distribución por razas en la LMC fue de 19 blancos, 3 negros y 3 mestizos, y en la de la LLC de 13 blancos, 1 negro y 6 mestizos. Los grupos controles estuvieron constituidos por 276 personas normales considerada la población globalmente, y 175 personas blancas. No se hicieron estudios comparativos entre pacientes y controles negros y mestizos en ambas enfermedades, por el escaso número de pacientes en estos dos grupos raciales considerados aisladamente. La clasificación de los controles y pacientes por razas, se hizo tomando en consideración el color de la piel, calidad del pelo, rasgos faciales y color del iris.

En los grupos controles y de pacientes se estudiaron 43 antígenos HLA correspondiendo 17 al primer *locus*, 21 al segundo y 5 al tercero. Del primer *locus* se estudiaron los antígenos: HLA—A1, A2, A3, A9, AW23, AW24, A10, A25, A26, A11, A28, AW19, A29, AW30, AW31, AW32 y AW33; del segundo *locus* HLA-B5, BW51, BW52, B7, B8, B12, B13, B14, B18, B27, B15, BW16, BW38, B17, BW21, BW22, BW35, BW37, BW40 y BW41; y del tercer *locus*: HLA-CW1, CW2, CW3, CW4 y CW5.

Para realizar el estudio se usó la microtécnica estandarizada de linfocito—toxicidad del NIH.

En el análisis estadístico se utilizó la prueba de χ^2 con la corrección de Yates.

RESULTADOS Y DISCUSION

En el análisis estadístico no se halló variaciones significativas en ninguno de los grupos estudiados (cuadros I, II, III y IV). A diferencia de lo que ha sido comunicado por algunos autores, tampoco encontramos disminución en ninguno de los antígenos HLA investigados.

Nuestros resultados coinciden con los de otros trabajos que no informan asociaciones evidentes entre antígenos HLA y las leucemias mieloide y linfocítica crónica, lo cual apoya el criterio de la mayoría de los autores que consideran que no existe relación entre antígenos HLA y estas enfermedades.⁹⁻¹¹

CUADRO I
 FRECUENCIA FENOTÍPICA DE 43 ANTÍGENOS HLA DE 25 PACIENTES
 CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
 COMPARÁNDOLA CON 276 CONTROLES NORMALES

ANTÍGENOS Locus A	POBLACIÓN NORMAL CONTROLES		LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA		X ² con la corrección de Yates
	Casos positivos	Frecuencia fenotípica	Casos positivos	Frecuencia fenotípica	
HLA-A1	27	0,09	7	0,28	0,6642
HLA-A2	110	0,39	8	0,32	1,5860
HLA-A3	45	0,16	7	0,28	1,2681
HLA-A9	72	0,26	9	0,36	1,3367
HLA-AW23	24	0,08	0	—	—
HLA-AW24	48	0,17	1	0,04	0,3031
HLA-A10	39	0,14	1	0,04	0,2633
HLA-A25	10	0,03	0	—	—
HLA-A26	29	0,10	0	—	—
HLA-A11	43	0,15	4	0,16	0,7117
HLA-A28	30	0,10	0	—	—
HLA-AW19	101	0,36	0	—	—
HLA-A29	54	0,19	3	0,12	0,6670
HLA-AW30	11	0,03	0	—	—
HLA-AW31	19	0,06	0	—	—
HLA-32	3	0,01	0	—	—
HLA-AW33	14	0,05	5	0,20	0,3618
Locus B					
HLA-B5	70	0,25	6	0,24	1,0960
HLA-BW51	12	0,04	0	—	—
HLA-BW52	20	0,07	0	—	—
HLA-B7	45	0,16	5	0,20	0,2032
HLA-B8	27	0,09	6	0,24	0,6395
HLA-B12	77	0,27	7	0,28	1,2572
HLA-B13	10	0,03	1	0,04	0,1853
HLA-B14	29	0,10	3	0,12	0,5076
HLA-B18	27	0,09	2	0,08	0,4117
HLA-B27	27	0,09	6	0,24	0,6395
HLA-B15	25	0,09	0	—	—
HLA-BW16	17	0,06	2	0,08	0,3122
HLA-BW38	6	0,02	0	—	—
HLA-BW39	9	0,03	1	0,04	0,1715
HLA-B17	29	0,10	2	0,08	0,4131
HLA-BW21	18	0,06	0	—	—
HLA-BW22	11	0,03	1	0,04	0,2201
HLA-BW35	51	0,18	4	0,16	0,7694
HLA-B37	0	0,00	0	—	—
HLA-B40	29	0,10	0	—	—
HLA-BW41	24	0,08	4	0,16	0,5181
Locus C					
HLA-CW1	6	0,02	1	0,04	0,1343
HLA-CW2	17	0,06	3	0,12	0,3648
HLA-CW3	43	0,15	1	0,04	0,2972
HLA-CW4	150	0,18	3	0,12	1,1796
HLA-CW5	11	0,03	1	0,04	0,2201

CUADRO II
 FRECUENCIA FENOTIPICA DE 43 ANTIGENOS HLA DE 20 PACIENTES CON
 LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA
 COMPARANDOLA CON 276 CONTROLES NORMALES

ANTIGENOS	POBLACION NORMAL CONTROLES		LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA		X ² con la corrección de Yates
	Casos positivos	Frecuencia fenotípica	Casos positivos	Frecuencia fenotípica	
<u>Locus A</u>					
HLA-A1	27	0,09	5	0,25	3,0496
HLA-A2	110	0,39	8	0,40	0,0500
HLA-A3	45	0,16	3	0,15	0,0360
HLA-A9	72	0,26	6	0,3	0,0146
HLA-AW23	24	0,08	0	—	—
HLA-AW24	48	0,17	0	—	—
HLA-A10	39	0,14	1	0,05	0,6637
HLA-A25	10	0,03	0	—	—
HLA-A26	29	0,10	0	—	—
HLA-A11	43	0,15	5	0,25	0,6234
HLA-A28	30	0,10	4	0,20	0,7632
HLA-AW19	101	0,36	2	0,10	4,7195
HLA-A29	54	0,19	1	0,05	1,7409
HLA-AW30	11	0,03	0	—	—
HLA-AW31	19	0,06	0	—	—
HLA-AW32	3	0,01	0	—	—
HLA-AW33	14	0,05	3	0,15	1,8116
<u>Locus B</u>					
HLA-B35	70	0,25	10	0,50	4,5939
HLA-BW51	12	0,04	0	—	—
HLA-BW52	20	0,07	0	—	—
HLA-B7	45	0,16	7	0,35	3,3366
HLA-B8	27	0,09	2	0,10	0,1327
HLA-B12	77	0,27	6	0,30	0,0031
HLA-B13	10	0,03	0	—	—
HLA-B14	29	0,10	0	—	—
HLA-B18	27	0,09	3	0,15	0,1317
HLA-B27	27	0,09	0	—	—
HLA-B15	25	0,09	0	—	—
HLA-BW16	17	0,06	0	—	—
HLA-BW38	6	0,02	0	—	—
HLA-BW39	9	0,03	1	0,05	0,0508
HLA-B17	29	0,10	1	0,05	0,1938
HLA-BW21	18	0,06	1	0,05	0,0419
HLA-BW22	11	0,03	0	—	—
HLA-BW35	51	0,18	3	0,15	0,0079
HLA-B37	—	—	—	—	—
HLA-B40	29	0,10	4	0,25	0,8735
HLA-BW41	24	0,08	0	—	—
<u>Locus C</u>					
HLA-CW1	6	0,02	3	0,15	6,5103
HLA-CW2	17	0,06	3	0,15	1,1258
HLA-CW3	43	0,15	1	0,05	0,9204
HLA-CW4	50	0,18	3	0,15	0,0023
HLA-CW5	11	0,03	2	0,10	0,4935

CUADRO III
 FRECUENCIA FENOTIPICA DE 43 ANTIGENOS HLA DE 19 PACIENTES
 DE LA RAZA BLANCA CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA
 COMPARANDOLA CON 175 CONTROLES NORMALES

ANTIGENOS	POBLACION NORMAL CONTROLES		LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA		X ² con la corrección de Yates
	Casos positivos	Frecuencia fenotípica	Casos positivos	Frecuencia fenotípica	
Locus A					
HLA-A1	22	0,12	6	0,32	3,5930
HLA-A2	74	0,42	6	0,32	0,4392
HLA-A3	26	0,14	5	0,26	0,9320
HLA-A9	44	0,25	6	0,32	0,1106
HLA-AW23	14	0,08	1	0,05	0,0108
HLA-AW24	30	0,17	1	0,05	1,0354
HLA-A10	27	0,15	1	0,05	0,7398
HLA-A25	7	0,04	0	—	—
HLA-A26	20	0,11	0	—	—
HLA-A11	25	0,14	2	0,11	0,0199
HLA-A28	17	0,09	0	—	—
HLA-AW19	63	0,36	0	—	—
HLA-A29	32	0,18	2	0,11	0,2880
HLA-AW30	4	0,02	0	—	—
HLA-AW31	14	0,08	0	—	—
HLA-AW32	3	0,01	0	—	—
HLA-AW33	10	0,05	3	0,16	1,4049
Locus B					
HLA-B5	44	0,25	6	0,32	0,1104
HLA-BW51	0	—	0	—	—
HLA-BW52	0	—	0	—	—
HLA-B7	25	0,14	3	0,16	0,0378
HLA-B8	22	0,12	5	0,26	1,6891
HLA-B12	52	0,29	6	0,32	0,0196
HLA-B13	6	0,03	0	—	—
HLA-B14	23	0,13	2	0,11	0,0314
HLA-B18	22	0,12	1	0,05	0,3262
HLA-B27	11	0,06	6	0,32	3,7533
HLA-B15	22	0,12	0	—	—
HLA-BW16	13	0,07	2	0,11	0,0201
HLA-BW38	4	0,02	0	—	—
HLA-BW39	9	0,05	0	—	—
HLA-B17	12	0,06	1	0,05	0,0580
HLA-BW21	8	0,04	0	—	—
HLA-BW22	5	0,02	1	0,05	0,0250
HLA-BW35	28	0,16	1	0,05	0,8243
HLA-BW37	0	—	0	—	—
HLA-B40	23	0,13	0	—	—
HLA-BW41	14	0,08	4	0,21	2,1054
Locus C					
HLA-CW1	6	0,03	1	0,05	0,0618
HLA-CW2	9	0,05	3	0,16	1,7646
HLA-CW3	31	0,17	1	0,05	1,1349
HLA-CW4	31	0,17	2	0,11	0,2210
HLA-CW5	8	0,04	1	0,05	0,1927

CUADRO IV
 FRECUENCIA FENOTIPICA DE 43 ANTIGENOS HLA DE 13 PACIENTES
 DE LA RAZA BLANCA CON LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA
 COMPARANDOLA CON 175 CONTROLES NORMALES

ANTIGENOS	POBLACION NORMAL CONTROLES		LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA (BLANCOS)		X ² con la corrección de Yates
	Casos positivos	Frecuencia fenotípica	Casos positivos	Frecuencia fenotípica	
Locus A					
HLA-A1	22	0,12	3	0,23	0,4264
HLA-A2	74	0,42	7	0,54	0,2723
HLA-A3	26	0,14	1	0,08	0,0903
HLA-A9	44	0,25	4	0,31	0,0142
HLA-AW23	14	0,08	0	-	-
HLA-AW24	30	0,17	0	-	-
HLA-A10	27	0,15	0	-	-
HLA-A25	7	0,14	0	-	-
HLA-A26	20	0,11	0	-	-
HLA-A11	25	0,14	4	0,31	1,4152
HLA-A28	17	0,09	1	0,08	0,0646
HLA-AW19	63	0,36	1	0,08	3,1506
HLA-A29	37	0,18	1	0,08	0,3474
HLA-AW30	4	0,02	0	-	-
HLA-AW31	14	0,08	0	-	-
HLA-AW32	3	0,01	0	-	-
HLA-AW33	10	0,05	3	0,23	3,2933
Locus B					
HLA-B5	44	0,25	6	0,46	1,7816
HLA-BW51	0	-	0	-	-
HLA-BW52	0	-	0	-	-
HLA-B7	25	0,14	4	0,31	1,4101
HLA-B8	22	0,12	1	0,08	0,0058
HLA-B12	52	0,29	5	0,38	0,1220
HLA-B13	6	0,03	0	-	-
HLA-B14	23	0,13	0	-	-
HLA-B18	22	0,12	1	0,08	0,0063
HLA-B27	11	0,06	0	-	-
HLA-B15	22	0,12	0	-	-
HLA-BW16	13	0,07	0	-	-
HLA-BW38	4	0,02	0	-	-
HLA-BW39	9	0,05	0	-	-
HLA-B17	12	0,06	1	0,08	0,2043
HLA-BW21	8	0,04	0	-	-
HLA-BW22	5	0,02	0	-	-
HLA-BW35	28	0,16	3	0,23	0,0761
HLA-BW37	0	-	0	-	-
HLA-B40	23	0,13	5	0,38	2,2865
HLA-BW41	14	0,08	0	-	-
Locus C					
HLA-CW1	6	0,03	1	0,08	0,0006
HLA-CW2	9	0,05	0	-	-
HLA-CW3	31	0,17	0	-	-
HLA-CW4	31	0,17	1	0,08	0,2972
HLA-CW5	8	0,04	1	0,08	0,0275

SUMMARY

Ustariz, C.R. et al. *HLA antigens and chronic myeloid and lymphoid leukemia*. Rev Cub Med (Supl.) 21: 3, 1982.

Twenty five patients with chronic myeloid leukemia (CML) and twenty with chronic lymphoid leukemia (CLL) were studied with 43 HLA antigens, where 17 are from first locus, 21 from the second and 5 from the third. CML distribution by races was: 19 white patients, 3 black patients, and 3 half-breed patients; and CLL distribution was: 13 white patients, 1 black patient, and 6 half-breed patients. Each disease was independently evaluated. Phenotypical and genetic frequency of patients was compared with 276 normal controls. Statistically significant differences were not found in any of the studied groups. Black and half-breed patients were not separately studied because they were only a few. Statistical analysis was performed by X^2 test using Yates' correction. *

RÉSUMÉ

Ustariz, C.R. et al. *Antigènes HLA et leucémies myéloïde et lymphoïde chroniques*. Rev Cub Med (Supl.) 21: 3, 1982.

Les auteurs étudient 25 patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) et 20 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec 43 antigènes HLA, dont 17 du premier *locus*, 21 du deuxième et 5 du troisième. Dans la LMC, la distribution par races était de 19 blancs, 3 noirs et 3 métis; dans la LLC, 13 blancs, 1 noir et 6 métis. Chaque maladie s'est évaluée de façon indépendante. Il est comparé la fréquence phénotypique et génique des patients avec 276 témoins normaux. Les patients de la race blanche sont analysés indépendamment avec 175 témoins normaux de la race blanche. Il n'est pas trouvé de différences avec signification statistique dans aucun des groupes étudiés. Les patients de la race noire et les métis n'ont pas été étudiés séparément à cause du petit nombre. L'analyse statistique est réalisée au moyen du test X^2 avec la correction de Yates.

PE5MME

ycTapac, K.P. a np. AHTarsHH hla g xpoHH^ecKae Maejionimo-
JDUFiJãTH^qeCKHa ôe^OKpOBMA^ Rev Cub Med (Supl.) 21: 3, 1982.

Ehæo np0BeaeH0 accuieBOBaHze 25 nauaeHTOB c xdohhh8ck2m »mejio- hjuihm
ôejioKPOBúeM (XME) h 20 naraeHTOB c xponaHecKBM JiaMÉoim- HMM
(5ejI0KÜ0B29M (XJEE) C 42 aHTHreHaMH, 03 KOTOptCC 17 HBjIHJOTCH 03 neDBorê -
ocua. 21 23 3Tonoro a 5 as TpeTero. Pacnye.ne.Ke - aae nauaeHTOB no r@eTy kosh'Oüüic
cjiejtynmiM : 19 nauaeHTOB <5e jio2 koxb c XME, 3 c HépHoi 0 3 MyJiaTa; c LIE - 12
nauaeHTOB c ûejihM HB6TOM kojkh, I c HëJHHM a o MyjiaTOB. OneHKa Kaaaoro 3a- ôo^eBanaa
tfana ocvmeciBJieHa b oTflejiBHOCa. Ehjio npoBeaeno eras HQHae ieHOTanHoe a
reHB^ecKoe naixaeHTOB c 276 HouwajiiHHMH na- noeHTaMO. IlauaeHTH c Oç.üim uBeTOM
KOXB ohjib nnoaHajrasapoBaHH- OTnejiLHO co 175 kohtpoef.hhmO hoEMajiBHHMB nanaeHTaMa c objihm -

nB0TOM KO3K0. He *ôwio* oÔHapyxeHo*3HaHaTejiBHix cTaTacia^ecKax - pa'cHÛH
HH B OOTOit 33 OCCJieiOBQKHHX i'PyiiU. -iaiXlieHTH C 'iépHHM - ïB0TOM KOXH 0
MeTHCH OtiCJieüOBa.'mCB BMoCT9, T3K KaK 23 'ñic.'IO -
OHJIO HotCojiBinuM. CraTacTE^ecKHá anajiH3 <5HJI npoBQUSH o HOMOHJLD-

BIBLIOGRAFIA

1. *Frank, L.* The influence of H-2 type on gross vims leukemogenesis in mice. *Transplant Proc* 3: 1239, 1971.
2. *Histocompatibility testing.* Munksgaard, Copenhagen, 1972.
3. *Dausset, J.; A. Svejgaard.* HLA and diseases. Munksgaard, Copenhagen, 1977.
4. *Ritzirumn, S.E.* HLA patterns and disease associations. *JAMA* 20: 2305, 1976.
5. *First International Symposium on HLA and Disease.* Predisposition to disease and clinical implications. *Biomedicine* 26: 157, 1977.
6. *Mittal, K.K.* Possible mechanisms for association of HLA antigens and disease HLA and malignancy. P. 39—51, Alan R. Liss, Inc., New York, N.Y., 1977.
7. *Jeannet, M.; C. Magniu* HLA antigens in malignant diseases. *Transplant Proc* 3: 1301, 1971.
8. *Dickson, A.* A raised incidence of HL-A2 plus HL—A9 and other anomalies of HLA antigens of patients with leukaemia. *Acta Hematol* 3: 143, 1977.
9. *Terasaki, P.I.; M.R. Mickey.* HLA haplotypes of 32 diseases. *Transplant Rev* 22: 105, 1975.
10. *Hester, J.P. et al* Frequency of HLA antigens in chronic myelocytic leukemia. *South Med* 70: 691, 1977.
11. *Jeannet, M.; P. Alberto.* Antigens in chronic lymphocytic leukemia: preliminary evidence for the existence of "leukemia specific" antigens Schweiz. *Med Wochenschr* 102: 1170, 1972.

Recibido: 10 de junio de 1980.
Aprobado: 15 de febrero de 1981.

Dr. *Catalino R. Ustáriz*
Instituto de Hematología e Inmunología
Apartado 8070
Ciudad de La Habana 8.