

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

## HLA y bocio tóxico difuso. Informe preliminar

*Dr. Ernesto Alavez, Lic. Yolanda Trujillo, Dra. Marta Paradoa*

Alavez, E. y otros: *HLA y bocio tóxico difuso. Informe preliminar.*

Se clasificaron 31 pacientes que presentan bocio tóxico difuso (BTD) de acuerdo con el sistema HLA. Se utiliza como control un grupo de 276 personas normales. Los resultados más importantes fueron: 1) presencia del HLA B8 con riesgo relativo de 5,82 ( $p < 0,00002$ ; P corregida (pe) = 0,0007]; 2) ausencia casi absoluta del HLA-A19 con riesgo relativo de 0,09 ( $p < 0,0005$ , pe = 0,017) y 3); presencia del HLA-A1 con riesgo relativo de 5,0 ( $p < 0,001$ ; pe = 0,03). Puesto que el grupo con BTD no es homogéneo, de acuerdo con el color de la piel, se analizaron por separado las personas de piel blanca, negra y mestiza. Sólo se constató diferencia significativa para el antígeno A1 en los pacientes mestizos ( $p < 0,0014$ ; pe = 0,05) con riesgo relativo de 22. En los pacientes de piel blanca hubo diferencias significativas para los antígenos A1; A19 y B8, pero al corregir la p se perdió su significancia estadística. No se constató predominancia de ningún antígeno en las personas de piel negra. Dada la heterogeneidad racial de nuestra población y el pequeño número de pacientes estudiados, no es posible hacer conclusiones que puedan generalizarse, pero sí que sean útiles para estudios futuros.

En el bocio tóxico difuso (BTD), al igual que en otras enfermedades que se transmiten genéticamente, se ha tratado de encontrar un "marcador genético" que permita precisar qué personas pudieran ser afectadas por la enfermedad. Entre los posibles "marcadores genéticos" estudiados están los grupos sanguíneos del sistema ABO y la respuesta a la feniltiocarbamida, sin que sus resultados hayan sido satisfactorios.

El descubrimiento de un grupo de genes que controlan la respuesta inmune, ubicados en una zona del brazo corto del cromosoma 6 y designado con el nombre de *locus del complejo de histocompatibilidad mayor*, ha abierto nuevas posibilidades en la búsqueda del "marcador genético" en esta enfermedad. La frecuencia con la cual se ha constatado la presencia de diferentes antígenos del grupo HLA en el BTD depende, en gran medida, del grupo racial investigado. Es así que se acepta que en los

Candidato a Doctor en Ciencias. Profesor Titular del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Especialista de II Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología.  
Licenciada en Microbiología. Instituto de Nefrología.  
Especialista de I Grado en Inmunología. Instituto de Hematología e Inmunología.

blancos "caucásicos" sea más frecuente la asociación con el B8,<sup>1,2</sup> en los japoneses con el Bw35<sup>3</sup> y en los chinos con el Bw46.<sup>4</sup>

En cuanto a la raza negra o mestizos de blanco con negro (mulato) o con amarillo, no hemos encontrado en la literatura revisada ningún trabajo que relacione la mayor frecuencia de un antígeno HLA y el bocio tóxico difuso.

La búsqueda de la asociación del BTD con un determinado antígeno del grupo HLA en nuestra población, caracterizado por su polimorfismo racial, constituye el objetivo de la investigación que se realiza y de la cual esta presentación constituye un informe preliminar.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 31 pacientes en el Instituto Nacional de Endocrinología (CINE), a los que se les diagnosticó BTD basado en: índice de tirotoxicosis<sup>5</sup> superior a 19; PBI mayor de 7,0  $\mu\text{g/dl}$  (532  $\text{nmol/l}$ );  $\text{T}_4\text{RIA}$  mayor de 11. 5  $\text{ng/dl}$  (149,5  $\text{nmol/l}$ );  $\text{T}_3\text{RU}$  menor del 95%;  $\text{IT}_4\text{1}$  mayor de 10, así como prueba de inhibición con 1- $\text{T}_3$  positiva.<sup>5</sup>

El tipaje de estos pacientes se realizó en el Instituto de hematología e Inmunología (IHI) y se emplearon para ello los antisueros para reconocer los siguientes antígenos:

HLA- A 1; 2; 3; 9; 10; 11; 19; 25; 26; 28; 29.

HLA- B 5; 7; 8; 12; 13; 14; 15; 17; 18; 27; 40; W16; W21; W22; W35; W41; W51; W52.

HLA- C; W1; W2; W3; W4; W5.

El tipaje se realizó mediante la microtécnica de linfotoxicidad de Terasaki.<sup>7</sup>

El grupo control estuvo constituido por una población de 276 personas normales.<sup>8</sup>

Las personas del grupo control así como los enfermos con BTD se distribuyeron según el color de su piel en 3 subgrupos: a) personas de piel blanca N = 175 y 20; b) personas de piel negra N = 54 y 6 y c) mestizos N = 47 y 5, respectivamente.

Para valorar las diferencias entre los grupos se utilizaron las pruebas estadísticas del chi cuadrado con la corrección de Yates y la prueba de Fisher cuando el número de casos positivos fue en algún grupo igual a cero.

## RESULTADOS

La diferencia entre los antígenos del HLA-A tipados en la población normal y en los que presentan bocio tóxico difuso, sólo es significativa en la frecuencia del HLA-A1 entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ), así como también la del A19 ( $p < 0,0005$ ) y del A29 ( $p = 0,002$ ). Si se corrige la p, sólo resulta estadísticamente significativa la diferencia constatada para el A19 ( $p_e = 0,017$ ) y para el A1 ( $p_e = 0,03$ ) (tabla 1).

En relación con los antígenos HLA-B, la diferencia es estadísticamente significativa para el B8  $p < 0,00002$ ; la p corregida es significativa también,  $p_e = 0,0007$  (tabla 2).

Tabla 1. Frecuencia fenotípica y génica de 34 antígenos en pacientes con bocio tóxico difuso

Antígenos HLA Locus A	Población normal n = 276			Bocio tóxico difuso n = 31			X <sup>2</sup> Corrección de Yates	Prueba de Fisher
	Casos positivos	F/F	F/G	Casos positivos	F/F	F/G		
1	27	0,09	0,05	11	0,33	0,18	10,73 p < 0,001 pc = 0,03	—
2	110	0,39	0,22	17	0,51	0,33	1,20	—
3	45	0,16	0,09	3	0,09	0,03	0,68	—
9	72	0,26	0,14	10	0,30	0,17	0,09	—
10	39	0,14	0,08	1	0,03	0,01	2,31	—
11	43	0,15	0,08	5	0,15	0,07	1,03	—
19	101	0,36	0,20	1	0,03	0,17	12,52 p < 0,0005 pc = 0,017	—
25	10	0,03	0,02	—	—	—	—	p = 0,34
26	29	0,10	0,06	—	—	—	—	p = 0,04
28	30	0,10	0,06	2	0,06	0,03	0,25	—
29	54	0,19	0,10	—	—	—	—	p = 0,002 pc = 0,068

Nota: pc: p corregida.

Tabla 2. Frecuencia fenotípica y génica de 34 antígenos HLA en pacientes con bocio tóxico difuso

Antígenos HLA Locus B	Población normal n = 276			Bocio tóxico difuso n = 31			X <sup>2</sup> Corrección de Yates	Prueba de Fisher
	Casos positivos	F/F	F/G	Casos positivos	F/F	F/G		
5	70	0,25	0,14	6	0,18	0,09	0,47	—
7	45	0,16	0,09	2	0,06	0,03	1,37	—
8	27	0,09	0,05	12	0,36	0,20	18,42 p < 0,00002 pc = 0,00068	—
12	77	0,27	0,15	8	0,24	0,12	0,56	—
13	10	0,03	0,02	1	0,03	0,01	0,17	—
14	29	0,10	0,06	3	0,04	0,09	0,003	—
15	25	0,09	0,05	—	—	—	—	p = 0,06
17	29	0,10	0,06	1	0,03	0,01	0,93	—
18	27	0,09	0,05	1	0,03	0,01	1,16	—
27	27	0,09	0,05	1	0,03	0,01	1,16	—
40	29	0,10	0,06	2	0,06	0,03	0,14	—
W16	17	0,06	0,04	—	—	—	—	p = 0,156
W21	18	0,06	0,04	—	—	—	—	p = 0,14
W22	11	0,03	0,02	2	0,06	0,03	0,02	—
W35	51	0,18	0,10	3	0,09	0,04	0,92	—
W41	24	0,08	0,05	3	0,09	0,04	0,02	—
W51	12	0,04	0,03	—	—	—	—	p = 0,27
W52	20	0,07	0,04	—	—	—	—	p = 0,11

Nota: pc: p corregida.

En cuanto a los antígenos del *locus C*, la diferencia fue significativa con el W3  $p = 0,007$ . La significación estadística se pierde cuando la  $p$  se corrige:  $p_c = 0,2$  (tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia fenotípica y génica de 34 antígenos HLA en pacientes con bocio tóxico difuso

Antígenos HLA	Población normal n = 276			Bocio tóxico difuso n = 31			X <sup>2</sup> Corrección de Yates	Prueba de Fisher
	Casos positivos	F/F	F/G	Casos positivos	F/F	F/G		
W1	6	0,02	0,02	—	—	—	—	$p = 0,52$
W2	17	0,06	0,04	3	0,09	0,04	0,07	—
W3	43	0,15	0,08	—	—	—	—	$p = 0,007$ $p_c = 0,2$
W4	150	0,18	0,10	7	0,21	0,11	0,03	—
W5	11	0,03	0,02	2	0,06	0,03	0,01	—

Nota:  $p_c$ :  $p$  corregida.

En relación con el riesgo relativo (RR) de padecer la enfermedad, vemos que sólo poseen significación estadística cuando se comparan en el grupo control con el de pacientes con BTD los siguientes antígenos.

	RR	X <sup>2</sup>	P	$p_c$
A1	5,07	10,73	0,001	0,03
B8	5,82	18,42	0,00002	0,0007
A19	0,09	12,52	0,0005	0,017

Según el color de la piel (tabla 4)

Sólo se comparan los resultados obtenidos con los antígenos A1, A19 y B8, por ser éstos los que mostraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos.

Tabla 4. Frecuencia antigénica en los pacientes con bocio tóxico difuso según color de la piel

Color de la piel	Antígenos		BTB	Controles	RR	X <sup>2</sup>	p	$p_c$
	HLA A-B-C							
Piel blanca	A1	7	21	3,94	5,96	0,014	0,5	
	A19	1	63	0,09	6,14	0,013	0,4	
	B8	8	21	4,88	9,00	0,003	0,1	
		n=20	n=175					
Mestizos (blanco + negro)	A1	3	3	22	10,76	0,0014	0,05	
	A19	0	14	0,0	—	0,09	—	
	B8	2	4	16,12	2,76	0,10	0,3	
		n= 5	n= 47					
Piel negra	A1	1	2	5,2	0,15	0,7	—	
	A19	0	20	0,0	—	0,07	—	
	B8	1	1	10,6	0,46	0,46	—	
		n= 6	n= 54					

Nota: RR: riesgo relativo.  
 $p_c$ :  $p$  corregida.

R.C.M.  
MAYO, 1986

457

*Personas de piel blanca.* En este grupo se constató diferencias significativas, para A1, A19 y B8 ( $p < 0,014$ ,  $0,013$  y  $0,003$ , respectivamente) con un riesgo relativo de presentar la enfermedad de 3,94; 0,09 y 4,88. Sin embargo, el valor de la significancia estadística se pierde cuando se corrige la  $p$  ( $p_e = 0,5$ ;  $0,4$  y  $0,1$ ).

*Personas mestizas* (blanco y negro). En este grupo sólo resultó significativa la diferencia para el A1 ( $p < 0,0014$ ) y el riesgo relativo fue elevado (RR-22). La diferencia se mantiene estadísticamente significativa aún después de corregir la  $p$  ( $p_e = 0,05$ ).

*Personas de piel negra.* En este grupo no se obtuvo diferencia significativa en los - antígenos estudiados en controles y pacientes.

*Personas de piel amarilla.* Sólo 1 persona presentó esta característica racial entre los enfermos y ninguno en el grupo control. Era portador de los antígenos A2 y B8.

## COMENTARIOS

Como ocurre en todo estudio preliminar, y sobre todo cuando la heterogeneidad de la muestra en cuanto a características raciales existe tanto en los controles como en el grupo de estudio, es muy difícil llegar a conclusiones que puedan ser motivo de una generalización.

Al referirnos sobre la heterogeneidad de la muestra lo hacemos en el aspecto racial. Muestra población está constituida fundamentalmente por blancos, negros y su mestizaje, y es muy difícil establecer por el color de la piel quién es "puro" en cuanto a una raza u otra, por lo que es muy posible que personas consideradas como blancas o negras sean mestizas y por lo tanto, su carácter genético sea mezcla de ambas.

No obstante, creemos que es posible hacer algunas observaciones que pueden ser de utilidad para estudios futuros.

1. En nuestra población con BTB, la presencia de HLA-B8 fue constatada de manera altamente significativa ( $p < 0,00002$ ;  $p_e = 0,0007$ ) y el riesgo relativo de padecer la enfermedad fue de 5,82.

Este resultado es similar al obtenido por la mayoría de los autores en pacientes clasificados como blanco "caucásico" y por lo tanto, en una población considerada como homogénea desde el punto de vista racial. Pero nuestra población no es homogénea, lo cual nos obliga a pensar en: a) que todos ellos se comportan de forma similar con independencia del color de la piel o b) que la presencia del HLA-B8 predomine en un grupo determinado –personas de piel blanca– y no en todos.

Otra característica de nuestro grupo es la poca frecuencia del HLA-A19, lo cual es altamente significativo ( $p < 0,0005$ ;  $p_e = 0,017$ ) y el bajo riesgo relativo observado (RR = 0,09), lo cual pudiera hacernos pensar en que su presencia tendría cierta acción "protectora", como sería el Bw52 en los japoneses.<sup>9</sup>

2. El análisis, de los pacientes según el color de la piel nos permite apreciar lo siguiente:

En las personas de piel negra, llama la atención la ausencia de diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre los enfermos y los controles de los antígenos estudiados. Esto pudiera estar relacionado

con la ausencia de dichos antígenos y por lo tanto, estaríamos obligados a buscar

otros como marcadores de esta enfermedad en este grupo racial.

En el grupo de los mestizos se observó diferencia estadísticamente significativa, aun después de corregir la p, del HLA-A1 entre el grupo control y los pacientes ( $p > 0,0014$   $p_e = 0,05$ ); el riesgo relativo de este grupo a padecer la enfermedad fue de 22.

Es de mencionar la poca frecuencia con la cual se constató la presencia del HLA-A19 en estos subgrupos, si bien es cierto que la diferencia no es estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) cuando se compara con el grupo control, salvo en el grupo de personas con piel blanca ( $p < 0,012$ ), significancia que se pierde al corregir la p ( $p_e = 0,4$ ). Además, es de notar que aunque la diferencia para el HLA-B8 en las personas de piel blanca entre el grupo control y el de pacientes fue significativa ( $p < 0,003$ ), con un riesgo relativo elevado de presentar la enfermedad (4,88), éste desaparece al corregir la p ( $p_e = 0,1$ ).

Estos resultados, con toda seguridad, deben estar relacionados con el número tan pequeño de pacientes que constituyen estos subgrupos, por lo que consideramos debe lograrse una muestra mayor a fin de permitirnos hacer generalizaciones y, de esta manera, caracterizar —de acuerdo con el sistema HLA— a los pacientes con BTG en países que presenten diversas influencias raciales como el nuestro.

#### SUMMARY

Alavez, E. et al.: *HLA and diffuse toxic goiter. Preliminary report.*

Thirty one patients with diffuse toxic goiter (DTG) were classified according to HLA system. As control group were used 276 normal individuals. The most important results were: 1) presence of HLA B8 with relative risk of 5,82 ( $p < 0,00002$ ; corrected' p (cp) = 0,0007); 2) almost absolute absence of HLA-A19 with relative risk of 0,09 ( $p < 0,0005$ ; cp = 0,017) and 3) presence of HLA-A1 with relative risk of 5,0 ( $p < 0,001$ ; cp = 0,03). Since the group with DTG is not an homogenous one, according to race, white, black and half-breed individuals were analyzed separately. Significant difference for A1 antigen was only proved in half-breed patients ( $p < 0,0014$ ; cp, = 0,05) with relative risk of 22. There was significant differences for A1; A19 and B8 antigens in white patients, but when p was corrected its statistical significance got lost. Prevalence of any antigen in black patients was not proved. Due to racial heterogeneity of our population and the limited number of patients studied, it is not possible to bring up conclusions to be generalized, but indeed useful for further studies.

#### RÉSUMÉ

Alavez, E. et al.: *HLA et goitre toxique diffus. Rapport préliminaire.*

Les auteurs ont classifié 31 malades atteints de goitre toxique diffus (GTD) suivant le système HLA. Ils ont utilisé comme contrôle un groupe de 276 personnes normales. Les résultats les plus importants ont été: 1) présence du HLA B8 avec un risque relatif de 5,82 ( $p < 0,00002$ ; P corrigé (pc) = 0,0007; 2) absence presque absolue du HLA-A19 avec risque relatif de 0,09 ( $p < 0,0005$ ; pc = 0,017); et 3) présence du HLA-A1 avec risque relatif de 5,0 ( $p < 0,001$ ; pc = 0,03). Etant donné: que le groupe atteint de GTD n'est pas homogène, en ce qui concerne la couleur de la peau, il a été analysé séparément les personnes ayant, la peau blanche, noire et métisse. Il n'a été constaté de différence

significative que pour l'antigène A1 chez les malades métis ( $p < 0,0014$ ;  $pc = 0,05$ ), avec un risque relatif de 22. Chez les patients ayant la peau blanche, il y a eu de différences significatives pour les antigènes A1, A19 et B8, mais lors de corriger le  $p$  la signification statistique a disparu. Aucun antigène n'a prédominé chez les sujets avec la peau noire. Etant donné l'hétérogénéité raciale de notre population et le petit nombre de malades étudiés, il n'est pas possible de faire des conclusions qui puissent être généralisés, mais elles peuvent néanmoins être utiles pour des études futures.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Grumet, F. C. et al.*: HLA antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 1115-1119, 1974.
2. *Thorby, E. et al.*: The frequency of major histocompatibility antigens (SD-LD) in thyrotoxicosis. *Tissue Antigens* 6: 54, 55, 1975.
3. *Grumet, F. C. et al.*: HLA antigens in Japanese patients with Graves' disease. *Tissue Antigens* 6: 347-352, 1975.
4. *Chan, S. H. et al.*: HLA and thyrotoxicosis (Graves' disease) in Chinese. *Tissue Antigens* 12: 109-114, 1978.
5. *Crooks, J.; I. P. C. Murray; E. J. Wayne.* Statistical methods applied to the clinical diagnosis of thyrotoxicosis. *Quart J Med* 110: 211-234, 1959.
6. *Alavez, E. M.; Ft. P. Suárez.* Valor diagnóstico de la prueba de inhibición con 1-triiodo- tironina. *Rev Cub Med* 13: 359-365, 1974.
7. *Terasaki, P. E. et al.*: *In: Manuals of tissue typing techniques.* Ray, J. G. et al. Bethesda, TLB, NIAID, NIH, 1974. P. 67.
8. *Arce, S. A. et al.*: Compatibilidad HLA y raza. Su influencia en la evolución clínica del trasplante renal de cadáveres. Cuba (en prensa).
9. *Kawa, A. et al.*: HLA-BW52 in Japanese patients with Graves' disease. *IRCS Medical Sciences* 7: 48, 1979.

Recibido: 9 de septiembre de 1985

Aprobado: 8 de diciembre de 1985

Dr. *Ernesto Alavez*  
Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y C, Vedado  
Municipio Plaza de la Revolución  
Ciudad de La Habana  
Cuba