

11237  
207  
253



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIO DE LA ASOCIACION HLA-DEFICIENCIA DE  
21-HIDROXILASA EN INDIVIDUOS MESTIZOS MEXICANOS

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA  
P R E S E N T A  
IGNACIO VAZQUEZ LEON

ASESORES:

DR. LUIS ANGEL TERAN ORTIZ  
DRA. EVANGELINA VALDEZ GUERRERO  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.

MEXICO, D. F.

JUNIO DE 1988.

EMIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	pag.
Antecedentes.....	1
Diagnóstico.....	4
Tratamiento.....	5
Genética.....	5
Asociación al HLA.....	5
Hipótesis.....	10
Objetivos.....	10
Material y Métodos.....	11
Arboles Genealógicos.....	14
Resultados.....	15
Discusión.....	20
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24

ESTUDIO DE LA ASOCIACION HLA-DEFICIENCIA DE  
21-HIDROXILASA EN INDIVIDUOS MESTIZOS MEXICANOS

Antecedentes: la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) o síndrome adrenogenital es consecuencia de la falla de los sistemas enzimáticos, que a partir del colesterol, intervienen en la esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales. Se han descrito seis tipos de deficiencias enzimáticas capaces de producirlas, cada uno con aspectos clínicos y bioquímicos diferentes, cuyo denominador común, es la disminución de la síntesis de cortisol, lo que estimula la sobreproducción de ACTH responsable de la hiperplasia de la corteza suprarrenal (1). Las enzimas cuya deficiencia causa el síndrome son en orden de frecuencia: 1) 21-hidroxilasa (21-OH); 2) 11-hidroxilasa (11-OH); 3) 3- $\beta$ -hidroxiesteroidodeshidrogenasa (3- $\beta$ -HSD); 4) 17-hidroxilasa (17-OH); 5) 1 $\beta$ -hidroxilasa (1 $\beta$ -OH) y la 20-22 desmolasa. La deficiencia de alguna de las tres primeras, se caracteriza por producir virilización in útero de los fetos genéticamente femeninos, calificándose el síndrome en estos casos, como pseudohermafroditismo femenino.

La primera notificación de un caso de pseudohermafroditismo femenino fué hecha por el profesor de Anatomía de la Universidad de Nápoles Luigi De Crecchio, basada en las observaciones hechas sobre el cadáver de un paciente que en vida llevó el nombre de Giuseppe Marzo, quien al parecer, estuvo afectado de una variedad perdedora de sal (2).

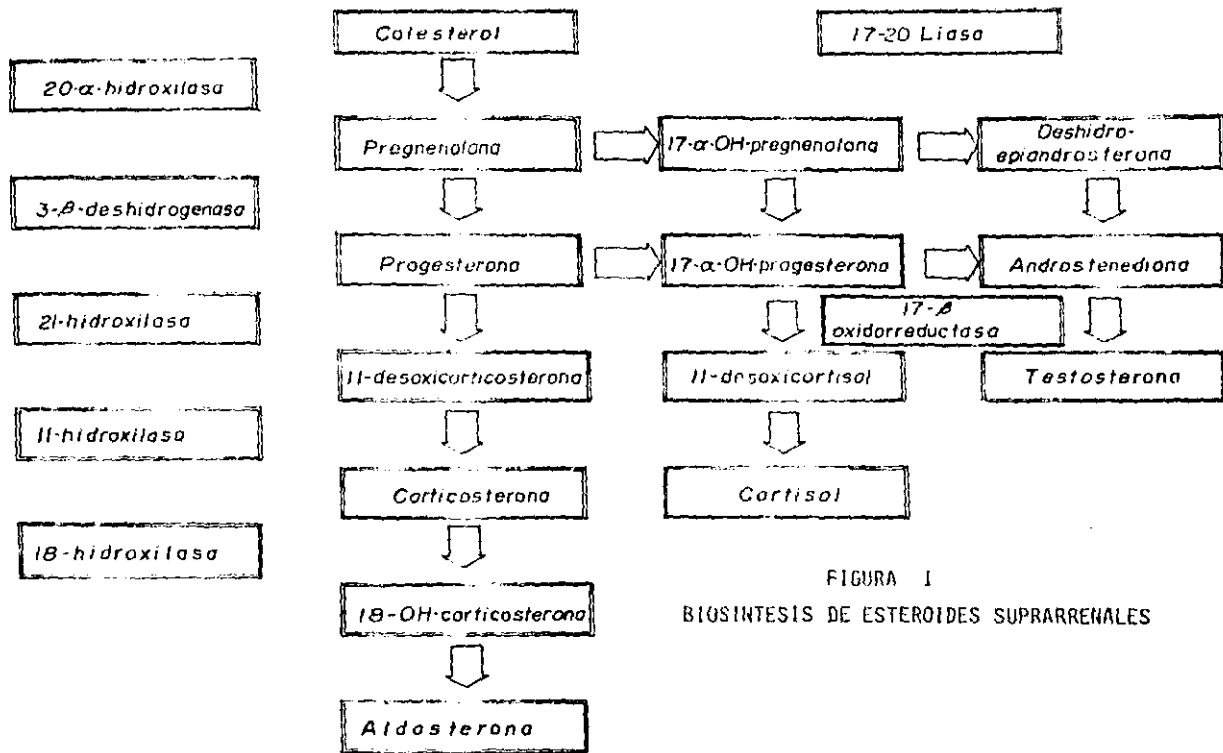


FIGURA I  
BIOSINTESIS DE ESTEROIDES SUPRARRENALES

La causa más frecuente de HSC es la deficiencia de la esteroide 21-hidroxilasa, una forma específica de citocromo P-450 denominado P-450C21, del cual los seres humanos tienen dos genes denominados P450XXIAI y P450XXIAII (3), cada uno de los cuales están localizados adyacentes a cada uno de los dos genes que codifican la fracción C4 del complemento en la región Clase III del complejo HLA (4). Por simplicidad a estos genes se les han dado nombres triviales: P450C21A (seudogene) y P450C21B (gene funcional). La 21 hidroxilasa se encarga de la conversión de progesterona y 17-hidroxiprogesterona a 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol pasos intermedios en la biosíntesis de mineralocorticoides y glucocorticoides respectivamente (5). El defecto en la 21-OH impide la conversión de 17-hidroxiprogesterona a 11-desoxicorticosterona, la 17-hidroxiprogesterona se acumula como consecuencia y es desviada hacia la ruta de biosíntesis de andrógenos causando un exceso en la producción de los mismos por lo que la virilización es un aspecto importante de este trastorno (forma virilizante simple). En más de la mitad de los pacientes con esta enfermedad la biosíntesis de aldosterona está también impedida y pacientes no tratados con hormonas esteroideas pueden morir en las primeras semanas de vida por incapacidad para conservar el sodio urinario (formas perdedoras de sal). Las formas perdedoras de sal y virilizantes simples son formas clásicas típicas de deficiencia de 21-OH (6). Existen dos formas no clásicas de la enfermedad en la cual los individuos permanecen asintomáticos (críptica) o desarrollan los síntomas de un exceso de andrógenos en la pubertad (principio tardío). (7).

En 1977 Dupont y cols. demostraron que la deficiencia de 21-OH está ligada al Complejo mayor de histocompatibilidad y algunos haplotipos tales como HLA:Bw47, HLA:Bw60 y HLA:B51 están estrechamente asociados con esta enfermedad genética (8). Este síndrome es uno de los más frecuentes errores congénitos del metabolismo y por estimaciones hechas en diferentes poblaciones se ha calculado que las formas clásicas están presentes en 1:5000-1:10000 nacimientos y las formas no clásicas hasta en uno de cada mil nacidos vivos (9).

Diagnóstico: la deficiencia de la enzima 21-OH debe ser siempre considerada en: 1) pacientes con genitales ambiguos y signos de pseudohermafroditismo femenino; 2) criptorquidia en lactantes aparentemente masculinos; 3) recién nacidos y lactantes que se presentan con deshidratación severa o shock (crisis perdedora de sal) y 4) niños y niñas con signos de virilización antes de la pubertad. El paso inicial en la evaluación de cualquier lactante con genitales ambiguos es un frotis bucal para determinación de cromatina sexual, luego deben determinarse 17-cetosteroides (17-CO) y pregnantriol urinario (P3), así como niveles plasmáticos de 17 hidroxiprogesterona (17-OHP); me<sup>ta</sup>bolitos que si se encuentran elevados confirman el diagnóstico.

En los pacientes afectados los valores de 17-OHP varían de 3000 a 40000 ng./dl., dependiendo de la edad y severidad del defecto. Los portadores heterocigotos y pacientes con deficiencia leve de 21-OH pueden tener niveles no diagnósticos, en tales casos la respuesta de la 17-OHP y de la delta4-androstendiona en plasma al estímulo con ACTH identificará a los pacientes

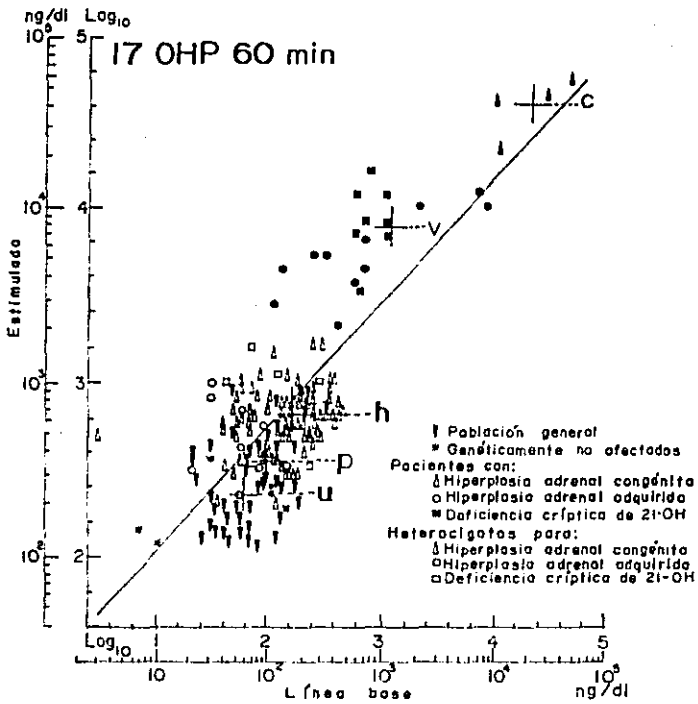


FIGURA 2



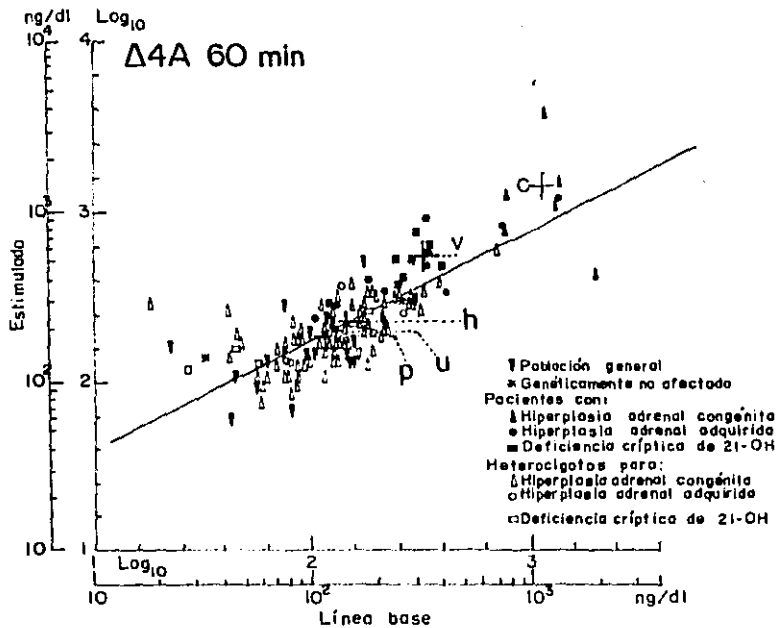


FIGURA 3

afectados (Fig. 2 y 3). El diagnóstico prenatal se puede hacer midiendo la concentración de 17-OHP en líquido amniótico entre la décimocuarta y vigésima semana de gestación (10).

Tratamiento: en general el tratamiento de los pacientes afectados con HSC debe contemplar la solución de los siguientes problemas: 1.- pérdida de sal; 2.- sobreproducción de ACTH; 3.- crecimiento y pubertad; y 4.- control de la presión arterial y de las concentraciones de electrolitos en el suero y en la orina. En esta tesis no se ahondará en estos aspectos y se remite al lector a publicaciones que abundan en detalles sobre los mismos (11,12).

Genética: la HSC por deficiencia de 21-OH es un padecimiento que se transmite en forma autosómica recesiva con riesgo igual para ambos sexos. Con pocas excepciones, las formas virilizantes simples ó perdedoras de sal se encuentran consistentemente en las familias afectadas. La variedad perdedora de sal ocurre en cerca del 50 a 80% de pacientes con deficiencia de 21-OH.

Asociación al HLA: los genes para el HLA (antígenos leucocitarios humanos), los cuales son antígenos de superficie celular importantes en la histocompatibilidad y de utilidad práctica en los trasplantes, están localizados en el brazo corto del cromosoma 6. El complejo HLA consiste de, al menos, 10 loci genéticos los cuales codifican para los antígenos HLA-A, HLA-B, HLA-C, antígenos de clase I). C2, C4A, C4B y FB (antígenos de clase III); DP, DQ, DR (antígenos de clase II), mismos que se

ordenan como se muestra en la Fig. 4. Se han demostrado múltiples alelos para cada locus. Cada individuo hereda un cromosoma 6 de su padre y uno de su madre, expresándose los genes del HLA en forma codominante como se ilustra en seguida:

A3, Bw47(w4), Cw6, DR7  
A28, Bw35(w6), Cw4, DR5

en la cual, un haplotipo (el conjunto de A3, Bw47(w4), Cw6, DR7) es heredado de un padre, mientras que el otro haplotipo (el conjunto de A28, Bw35, Cw4, DR5) es heredado del otro padre.

Al ser la HSC un padecimiento que se transmite en forma recesiva, el enfermo necesariamente tendrá que ser homocigoto; es decir que sus padres son portadores heterocigotos y que cada uno ha aportado un haplotipo HLA conteniendo la deficiencia del gene de la 21-OH. En el Eight International Histocompatibility Workshop realizado en la ciudad de Los Angeles U.S.A. en 1980 se aportaron datos suficientes para mapear la localización del gene de la 21-OH. Es decir, que los genes que codifican para esta enzima están intercalados entre los antígenos HLA; uno entre los dos genes del C4 (C4A y C4B) y otro cercano al locus B.

El estudio simultáneo de la enfermedad y el HLA en familias es una de las estrategias seguidas para el estudio de estas asociaciones (desequilibrios genéticos), la limitación importante es que sus resultados frecuentemente solo tienen validez en grupos limitados de la población ( a veces sólo en la familia en cuestión). Otra estrategia es hacer el estudio en población abierta, lo que consiste en tomar un grupo de enfermos, típicos y comparar la frecuencia de los alelos HLA contra una

población semejante en raza pero sana, este tipo de estudios da asociaciones cuya validez abarca poblaciones enteras, resultados de este tipo de trabajos aparecen en la Tabla 1 (13):

Tabla 1

---

Frecuencias genéticas de alelos del HLA en diferentes poblaciones

---

Controles	B14	B47
Judíos ashkenazi	0.120	0.004
Hispanicos	0.033	0.003
Yugoslavos	0.007	0.040
Italianos	0.037	0.004

Enfermos (no clásicos)

Judíos ashkenazi	0.696*	0
Hispanicos	0.444*	0
Yugoslavos	0	0.125
Italianos	0.667*	0

---

P menor de 0.001

Como se puede apreciar la forma "no clásica" del padecimiento se asocia fuertemente con la presencia del B14. Cuando hacemos el mismo estudio de la forma "clasica" en la población general la asociación es con el alelo B47 como se aprecia en la Tabla 2 (13).

Tabla 2

---

Frecuencias genéticas de alelos del HLA en diferentes poblaciones		
	B14	B47
Controles	0.050	0.006
Perdedores de sal	0.006	0.085
Virilizantes simples	0.047	0.027

---

En trabajos aislados se ha encontrado asociaciones con el Bw51, Bw53, Bw60 y el DR7 (13).

La validación estadística de los datos en población abierta se hace por medio de una tabla 2x2

	Alelo	
	(+) presente	(-) ausente
Enfermos	a	b
Sanos	c	d

En el cuadrante a se pone el número absoluto de enfermos que manifestaron el alelo en estudio ( el B14 ó el B47), en el b los enfermos que no lo tuvieron, de la misma forma en el c y d están los resultados obtenidos en la población sana a comparar.

De esta tabla para establecer si es real la diferencia se

prueba con la  $X^2$  (chi cuadrada) modificada por Yates, mediante la siguiente fórmula:

$$X^2 = \frac{(ad-bc)^2 N/2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

Considerándose significativa la asociación (coincidencia) del alelo con la enfermedad cuando la P es cuando menos menor de 0.05.

Cuando la asociación queda establecida como se describió, se puede obtener el riesgo relativo es decir, el valor obtenido con la siguiente fórmula:

$$R.R. = \frac{ad}{bc}$$

lo que indica teóricamente la probabilidad que tiene un sujeto con un marcador determinado a padecer la enfermedad asociada, así, el B47 tiene un RR de 15.4 y el B14 de 31.9 para las variantes ya mencionadas de la enfermedad.

Aunque como se mencionó los resultados obtenidos en estudios de población abierta cubren una población más amplia de la estrategia de familias, no son resultados aplicables a todo el mundo, ya que las frecuencias de los HLA varían notablemente de raza a raza, lo que explica plenamente los resultados discrepantes del único trabajo en población abierta latinoamericana, hasta la fecha, en donde los marcadores asociados no fueron ni el B14 ni el B47; sino los B39, B38 y el B62 (14).

Los datos presentados previamente nos motivaron a realizar una búsqueda de los alelos asociados en la población mexicana.

Pregunta: ¿a qué marcadores genéticos del sistema HLA se asocia la deficiencia de 21-OH en la población mexicana?

### HIPOTESIS

La hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa en la población mexicana está en desequilibrio con marcadores de HLA diferentes de los encontrados en las poblaciones caucásicas.

### OBJETIVOS

- 1.- Determinar que marcadores del HLA están en desequilibrio con la deficiencia de 21-OH.
- 2.- Calcular el riesgo relativo de esas asociaciones
- 3.- De la frecuencia de los marcadores desequilibrados y de la contundencia de su asociación inferir la frecuencia de esta enfermedad en la población mexicana.
- 4.- Establecer el (los) origen (es) étnico (s) de esta deficiencia.

**MATERIAL Y METODOS:**

Aunque originalmente se estudiarían 8 familias en las que se tenían diez pacientes de la consulta externa de los Servicios de Pediatría y Endocrinología del Hospital Regional "20 de Noviembre", se tuvieron muchos problemas por falta de cooperación, por lo que sólo se estudiaron seis familias con nueve pacientes en total; razones por lo que pese a la frecuencia del padecimiento no reunimos un número suficiente de casos estudiados.

La investigación que se realizó fue de tipo familiar, estudiando la mayor cantidad de parientes directos del enfermo como son: padres, hermanos e hijos (en un caso).

El período de estudio abarcó de diciembre de 1986 a junio de 1988 y se tuvieron muchos problemas para su realización debido a:

- a) En el caso de varones afectados, las alteraciones clínicas pueden ser consideradas "normales" o bien no ser una motivación para acudir al médico.
- b) En casos perfectamente diagnosticados, debido a prejuicios culturales, los padres no quieren profundizar en el estudio del problema.
- c) Muchos casos no han sido lo suficientemente estudiados debido a los argumentos anteriores por lo cual no están diagnosticados correctamente.
- d) Hubo mucha dificultad para obtener y procesar las muestras debido a falta de cooperación en algunos casos y posteriormente dificultad para conseguir



algunos marcadores, la necesidad de implementar técnicas nuevas y la muerte o pérdida de algunas células congeladas así como de suero.

Motivos todos que contribuyeron a disminuir el número de muestras.

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes diagnosticados como portadores de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-OH captados en el Hospital Regional "20 de Noviembre", así como todos los familiares no afectados de los pacientes anteriores que accedieron al estudio. Se excluyeron a todos los que no cumplieron con estos requisitos.

A todos los pacientes se les estudiaron los siguientes marcadores del cromosoma 6:

HLA Clase I, loci A y B.

HLA Clase II, loci DR, DP y DQ.

HLA Clase III, loci FB y C4.

Para determinar estos marcadores se tomaron 40 ml. de sangre periférica que fué defibrinada con perlas de vidrio para posteriormente ser separados por centrifugación sobre un gradiente de Fycoll-Hypaque (15). También se tomaron 4 ml. de sangre con EDTA, de los cuales se separó el plasma para el estudio del complemento. Posteriormente los linfocitos fueron descongelados y separados a través de columnas sw nylon en linfocitos T (para tipificar antígenos clase I) y en linfocitos B (para los antígenos clase II), (16).

Los antígenos HLA clase I y II, loci A, B y C, DR y DQ

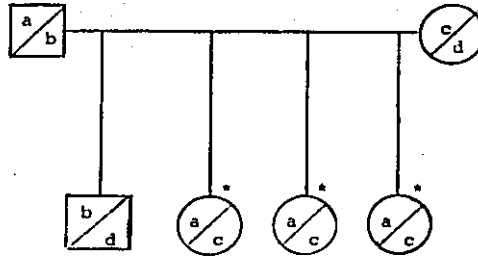
fueron identificados por la técnica de microcitotoxicidad de Terasaki, empleando un panel de antisueros tipificadores que cubrieron la totalidad de las especificidades descritas hasta 1984.

La tipificación de antígenos HLA clase II (Bf y C4) se hizo a partir del plasma mediante inmunofijación (16, 17, - 18, 19).

El análisis estadístico a los resultados se hizo de la siguiente manera:

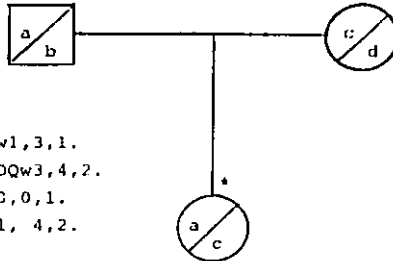
Se realizó comparación entre los enfermos con sus respectivos parientes, de una sumatoria de enfermos contra la sumatoria de los parientes y finalmente de la sumatoria de enfermos contra la población normal. Para esto se hicieron cálculos por medio de la Tabla de Contingencias de 2x2, aplicándose la prueba de chi cuadrada. En los casos en que se sospechó asociación se calculó el riesgo relativo.

FAMILIA 1



- a) A28, B60, DR4, 3, 0.
- b) A25, B52, DR2, 3, 1.
- c) A28, B62, DR8, 4, 2.
- d) A24, B35, DR5, 0, 1.

FAMILIA 4



- a) A23, B51, Cw2, DR1, DQw1, 3, 1.
- b) Ax, B44, Cw4, DR7, DQw3, 4, 2.
- c) A1, B62, Cw6, DR4, DQw3, 0, 1.
- d) A2, B51, Cw4, DR1, DQw1, 4, 2.

\* afectados

Estos árboles pertenecen a dos de las familias estudiadas y son representativos de la forma en que los haplotipos se heredan de ambos padres. En el caso de la familia 1, los haplotipos enfermos son el a y c. De igual forma sucede en el caso de la familia 4.

TABLA I  
R E S U L T A D O S

HAPLOTIPOS DE LOS SANOS

A28, B62 DR8  
A24, B35 DR5

A28, B60, DR4  
A25, B52, DR2

A25, B52, DR2  
A24, B35, DR5

A 3, B 8, DR8  
A25, B14, DR2

A25, B13 DRx  
A24, B49 DR1

A25, B13, DRx  
A 3, B 8, DR8

A36, B39, DR4  
A28, B57, DR3

A36, B39, DR4  
A28, B35, DR2

A28, B57, DR3  
A24, B35, DR8

A 1, B62, DR4  
A 2, B51, DR1

A23, B51, DR1  
Ax , B44, DR7

FAMILIA 1

FAMILIA 2

FAMILIA 3

FAMILIA 4

HAPLOTIPOS DE LOS ENFERMOS

A28, B60, DR4  
A28, B62, DR8

A28, B60, DR4  
A28, B62, DR8

A28, B60, DR4  
A28, B62, DR8

A24, B49, DR1  
A25, B14, DR2

A24, B35, DR8  
A36, B39, DR4

A23, B51, DR1  
A 1, B62, DR4

FAMILIA 1

FAMILIA 2

FAMILIA 3

FAMILIA 4

A23, B39, DR3  
A 2, B 5, DR2

A28, B35, DR7  
Ax, B 8, DR4

FAMILIA 5

A23, B39, DR3  
A28, B35, DR7

FAMILIA 5

A2,A31, B58,B51, DR4,DRx  
A2,A31, B58,B51, DR4,DRx

FAMILIA 6

TABLA II

Ag.	N=9 ENFERMOS		N=11 FAMILIARES SANOS		X <sup>2</sup>	POBLACION GENERAL		X <sup>2</sup>	R. R.
	a (+)	b (-)	c (+)	d (-)		c' (+)	d' (-)		
A1	1	8	1	10	0.36	9	91	0.15	
A2	2	7	2	9	0.11	57	43	5.54	0.22
A11	2	7	0	11	0.81	11	89	0.21	
A23	2	7	2	9	0.11	1.2	98.8	6.49	23.5
A24	2	7	3	8	0.61	25.9	74.1	0.41	
A25	1	8	4	7	3.30	7.0	93.0	0.05	
A28	5	4	4	7	0.17	5.0	95.0	19.62	23.75
A31	2	7	0	11	0.81	0.0	100.00	11.98	28.5
A36	1	7	2	9	1.07	0.0	100.00	2.64	
A3	0	9	2	9	3.94	5.7	94.3	2.30	

$$R. R. = \frac{ad}{bc} = \frac{86}{399}$$

	+		-	
ENFERMOS	a		b	
CONTROLES	c		d	
POB. GRAL.	c'		d'	

TABLA III

AB	N=9 ENFERMOS		N=11 SANOS		N=100 POBLACION GENERAL		$\chi^2$	$\chi^2$	R. R.
	a (+)	b (-)	c (+)	d (-)	c' (+)	d' (-)			
B5	0	9	1	10	16.7	83.3	3.84	3.30	
B8	2	7	3	8	7	93	0.61	0.92	3.79
B14	1	8	1	10	8	92	0.36	0.09	
B35	2	7	4	7	41.7	58.3	1.39	2.24	
B39	2	7	3	8	71	92.9	0.61	0.89	
B49	1	8	1	10	1.2	98.8	0.36	0.62	
B51	3	6	2	9	13.1	86.9	0.07	1.32	3.3
B58	2	7	0	11	2.4	97.6	0.81	4.04	11.6
B62	2	7	1	10	10.7	89.3	0.04	0.24	
B13	0	9	2	9	4.8	95.2	4.40	2.31	
B44	0	0	1	10	34.5	65.5	3.84	6.28	
B60	3	6	0	11	7.1	92.9	2.10	4.00	6.5
B52	0	9	1	10	4.9	95.1	3.84	2.31	
B57	0	9	2	9	4.0	96.0	4.40	2.36	

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA IV

AG	N=9 ENFERMOS		N=11 SANOS		CONTROL		FAM. SANOS $\chi^2$	POB. CONTROL $\chi^2$	P. Corregida X 10	R.R.
	a (+)	b (-)	c (+)	d (-)	e' (+)	d' (-)				
DR1	2	7	3	8	8	92	0.61	0.66		
DR2	1	8	4	7	14.8	85.2	3.30	0.63		
DR3	1	8	3	8	16.0	84.0	2.13	0.75		
DR4	7	2	4	7	28.4	71.6	1.96	7.07	.01x0.1	8.82
DR7	1	8	2	9	22.7	77.3	1.14	1.51		
DR8	4	5	3	8	8.0	92.0	0.11	7.78	.01x0.1	9.2
DRX	2	7	2	9			0.11			



**Discusión:**

Para determinar la existencia de asociación entre los antígenos del Complejo Principal de Histocompatibilidad y la deficiencia de 21-OH en la población estudiada se compararon los diferentes loci HLA de los enfermos contra sus respectivos familiares y posteriormente con los de la población general.

Al analizar los antígenos del locus A encontramos al comparar la sumatoria de enfermos contra familiares, tendencia del marcador A25 a estar significativamente disminuido en los enfermos. Al comparar la sumatoria de enfermos contra la población general encontramos que el A31 presentó una chi cuadrada igual a 11.98 (significativa) lo que pudiera ser un artificio ya que su frecuencia es de 0 en la población general. Estos resultados son discutibles ya que hasta la fecha no se ha descrito asociación de los antígenos de este locus a la deficiencia de 21-OH (13,14).

Al analizar los antígenos de locus B se puso especial atención, ya que aquí es donde más expectativas se ofrecían, debido a que los genes de la 21-hidroxilasa, se encuentran intercalados entre los genes que codifican C4A, C4B y el locus B, con los que ha caído en desequilibrio según los reportes realizado (13,14).

Primero: nos fijamos en los alelos en los que hay antecedente de asociación y no encontramos ninguna significativa ni cercana a serlo.

Segundo: al revisar los antígenos con chi cuadrada altas, se destacaron tres: B58 (chi cuadrada de 4.04), el B44 (chi cuadrada de 6.26) y B60 (chi cuadrada de 4.0); los que son diferen

tes a los reportados en la literatura (13,14) .

Las posibles explicaciones para estos resultados son:

- a) la heterogeneidad étnica en la población estudiada
- b) número muy limitado de pacientes que definitivamente no son representativos en nuestra población
- c) polimorfismo y multiplicidad en los mecanismos de herencia de la enfermedad estudiada ya que se ha reportado recientemente que esta puede deberse también a conversión, recombinación y delección de los genes involucrados en la enfermedad ( 3,7).

Al revisar el locus DR, encontramos que el DR4 y el DR8 se incrementan en los enfermos sólo que cuando corregimos la P dejan de ser significativos.

Con el Factor B no encontramos diferencias significativas ni presencia de alelos extraños.

Al revisar los resultados de C4 se notó en la comparación de los enfermos contra familiares sanos que el C4AQO<sup>\*</sup> estaba presente en el 88% de los enfermos en cambio el C4BQO sólo en el 22% lo cual se hizo más notable al comparar contra la población general ya que la frecuencia normal en mexicanos para C4AQO es de 15% y C4BQO es de 10% (20), por lo que al hacer la prueba de chi cuadrada encontramos que no hubo diferencia significativa en la frecuencia de C4BQO (chi cuadrada 0.62); no así, con C4AQO (chi cuadrada de 23) con P corregida menor de 0.001 y R.R. de 45. Este resultado no tiene explicación para nosotros, ya que no se ha descrito desequilibrio de asociación con este marcador y puede deberse a un artificio debido al reducido número de muestras, sin

embargo, queda el dato para investigadores interesados en dar una explicación.

\* C4AQO es la expresión nula del marcador en los individuos estudiados. Podría significar la delección de la región donde se encuentran los loci C4A y 21-OHA.

**CONCLUSIONES:**

1.- no encontramos asociación significativa de los marcadores del HLA con la HSC por deficiencia de 21-OH en la población estudiada, tal vez porque la muestra fué muy pequeña, debido a la heterogeneidad étnica de la población mexicana y al polimorfismo de la enfermedad.

2.- los marcadores más significativos del locus B son diferentes a los reportados en caucásicos y similares a los reportados por otro grupo de investigadores latinoamericanos de Venezuela.

3. este estudio demuestra que los marcadores de HLA asociados a enfermedad son diferentes en las diversas razas, por lo cual justifica proseguir con sus estudios.

4.- los resultados obtenidos, sugieren la presencia de marcadores indígenas para la enfermedad, lo que apoya las conclusiones anteriores.

5.- es necesario efectuar un estudio a largo plazo y de preferencia interinstitucional con el objeto de poder calcular la frecuencia de este padecimiento en la población mexicana, objetivo que no pudimos cumplir, debido a que la muestra resultó pequeña.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Salmerón De Diego J, Sánchez García-Cervigón P, Tercero Mora V, Pato Castel I: Hiperplasia Suprarrenal Congénita; en *Medicine (Méx)* 11;758-69;1982.
- 2.- De Crechio L; Sopra un caso di apparenzi virili in una donna; *Morgagni* 7: 154-188; 1865.
- 3.- Miller W L; Gene conversions, deletions, and polymorphisms in congenital adrenal hyperplasia; *Am. J. Hum. Genet.* 42: 004-007, 1988.
- 4.- Trowsdale J, Campbell D; Physical map of the human HLA region; *Immunology Today* 9:2;34-35;1988.
- 5.- New M I; Clinical and endocrinological aspects of 21-hydroxy lase deficiency. *Ann NY Acad Sci* 458: 1-27; 1985.
- 6.- Migeon C J, Rosenwaks Z, Lee P; The Attenuated form of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 97:81; 1980.
- 7.- Higashi Y, Tanaka A, Inoue H, et al; Evidence for frequent gene conversion in the steroid 21-hydroxylase P-450 (c21) gene: implications for steroid 21-hydroxylase deficiency; *Am J. Hum. Genet.* 42:017-025, 1988.
- 8.- Dupont B, Oberfeld S E, Smithwick E M, et al. *Lancet* 2:1309-1311; 1977.
- 9.- New M I et al; Congenital adrenal hyperplasia and related conditions in: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th Ed, Stanbury et al (editors) Mc Graw Hill, 1983.
- 10.- Pang S, Levine L, et al; *J. Clin. Endocrinol Metab.* 51:223-229; 1980.
- 11.- Larrea F, Ulloa-Aguirre A, Pérez Palacios G; Hiperplasia suprarrenal congénita como causa de pseudohermafroditismo femenino. *Rev. Invest. Clín (Méx)* 38: 209-17; 1986.
- 12.- Bondy P K; Disorders of the adrenal cortex: congenital adrenal hyperplasia. En *Williams' Textbook of Endocrinology* 816-90; 1985.
- 13.- Terasaki P I (Ed); *Histocompatibility Testing 1980*, UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles U.S.A. 1980.

- 14.- Layrisse Z, Guncsler P , Arias S: International Congress of A.S.H.I., USA, pag 37; 1985.
- 15.- Thorsby E, Bratlie A,:A rapid method for the production of pure lymphocyte suspensions. Hystocompatibility testing. Terasaki P.I. (ed) Munskaard, Copenhagen, pag. 655, 1970.
- 16.- Danilous J A, Ayoub G, Terasaki P I: B lymphocyte isolation by thrombin-nylon wool. In: Histocompatibility Testing. Terasaki P I (ed). L.A. Cal. pag.287. 1980.
- 17.- Terasaki P I, Bernoco D, Park S M, et al: Microdroplet testing for HLA-A, B, and C antigens. American Journal of Clinical Pathology, 69:103; 1978.
- 18.- Alper C A, Boenish T, Watson L : Genetic polymorphism in human glycin-rich beta glycoprotein. Journal of experimental Medicine 135: 68 : 1972.
- 19.- Awden Z L, Alper C A : Inherited structural polymorphism of the fourth component of complement (C4). Proceedings of National Academy of Sciences U.S.A. 77:3576; 1980.
- 20.- Gorodezky C, Nájera R, Rangel B E, et al: Immunogenetic - Profile of Multiple Sclerosis in Mexicans; Hum Inn : 16: 364-374 (1986).