

11237
2e1
64



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE MEDICINA

Hospital Regional 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E.

Antigenos de Histocompatibilidad en
la Familia del Paciente Pediatrico
con Nefritis Lupica

TESIS DE POSGRADO

que para obtener la especialidad de:
PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DR. FRANCISCO GOMEZ MEDINA

Asesor: Dr. Armando Manrique Nájera



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FEBRERO, 87.



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 está 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.

INDICE :

Introducción.....	1
Material y Métodos.....	8
Resultados.....	18
Discusión.....	25
Conclusiones.....	32
Bibliografía.....	33

INTRODUCCION:

En el curso de éstos últimos años, ha sido enorme la cantidad de información escrita respecto a las correlaciones existentes entre algunos grupos HLA y ciertas enfermedades en cuya fisiopatogenia existe un componente de órden inmunológico. La comparación más significativa se observó en la espondiloartritis anquilosante en el cual el antígeno HLA B27 se encuentra en el 80 a 90 por ciento de los casos, en comparación con el 10 por ciento de los sujetos normales (1).

Es interesante observar que, en la mayor parte de los casos esas enfermedades (las asociadas a antígenos D y DR), tienen en común el hecho de estar ligadas a alteraciones inmunitarias más ó menos bien definidas y suelen ser más frecuentes en la mujer (1).

Varios autores han estudiado los grupos HLA en el lupus eritematoso sistémico y obtenido resultados muy diversos. Grumet informó de una elevada frecuencia de los grupos HLA A1, HLA A8, HLA B8 y Bw15 en el LES, pero esta correlación es insuficiente y todavía muy controvertida (1, 2).

El sistema HLA es un polimorfismo que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 en el humano y se clasifica en varias regiones o clases: (3).

Clase I: A, B y C en la que se encuentran todas las células inclusive los eritrocitos; aquí sobre la membrana se encuentra una cadena corta y otra larga.

Clase II: DR, DQ y DP en la que se incluyen macrófagos, linfocitos B y T reguladores activados; con dos cadenas grandes en la superficie de cada célula.

Clase III: Complemento soluble en suero.

Figura No. 1

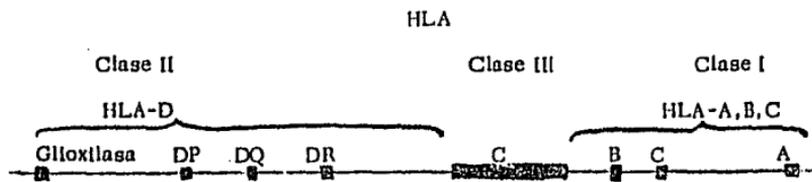


Figura No. 1. Sistema HLA

Puede atribuirse a las moléculas de los antígenos de HLA una función que explicaría la gran asociación de algunos antígenos a una enfermedad determinada. La molécula de antígeno HLA también podría desempeñar la función del receptor para un virus ó una hormona, y ante todo, la molécula de antígeno HLA podría asociarse a un antígeno o un hapteno y permitirle ser reconocido por un receptor de las células T; así sólo algunos antígenos HLA podrían entonces dar lugar a asociaciones inmunopatogénicas (1).

En los casos más evidentes la mayor parte de los sujetos que llevan el antígeno en cuestión no sufren la enfermedad, lo que indica que los fenómenos asociados a la presencia de antígenos HLA no son los únicos factores etiológicos implica

dos en el desarrollo de la enfermedad (1, 3).

Las lesiones glomerulares del LES varían considerablemente de un caso a otro, tanto en su naturaleza histológica, como en su intensidad a pesar del supuesto mecanismo de la Inmunidad celular, común en todas ellas. Se ha demostrado una hipersensibilidad retardada a antígenos nucleares, mediante reacciones cutáneas y pruebas de inhibición de la migración de los leucocitos; sin embargo es difícil de eliminar la posibilidad de que el carácter positivo de éstas reacciones esté ligado a la reacción del DNA con anticuerpos anti DNA, y la formación de complejos inmunes (1, 4).

Es difícil determinar la frecuencia de la afectación renal en el LES puesto que los enfermos no consultan en primer lugar al especialista idóneo. Sin embargo, algunos autores como Dubois en 1964 menciona una frecuencia del 69 por ciento en una serie de 520 internos (5). Esta frecuencia es mucho más elevada en sujetos que se han sometido a biopsias renales sistemáticas con estudios de inmunofluorescencia; en cuyo caso puede ser hasta 85 y 90 por ciento, llegando al 100 por ciento con estudios de microscopía electrónica (1, 6).

En el censo universal el involucro renal es la mayor causa de morbilidad y letalidad en el LES (1,5,7), aunque en nuestra serie la experiencia no es igual (6).

En algunas series se ha comprobado que la morbilidad de la nefritis lúpica -

en sexo masculino es mucho más elevada en comparación con el sexo femenino, siendo la causa principal de la muerte la insuficiencia renal crónica en fase terminal hasta en el 50 por ciento de los casos (5); en nuestra experiencia tampoco estos hechos se han observado (6).

El cuadro clínico es aquel, muy poco específico de las glomerulonefritis crónicas con proteinuria de grado variable, algunas veces masiva y que se acompaña entonces de un síndrome nefrótico. La hematuria es frecuente. La insuficiencia renal es común y una vez que aparece tiene tendencia a agravarse. La hipertensión arterial es frecuente y la favorece los tratamientos con esteroides (1,5). Hay que mencionar también que la nefritis lúpica en niños negros tanto la morbilidad como la mortalidad aparecen a más temprana edad y con mayor frecuencia, encontrándose en ellos HLA A1, comparados con otros grupos étnicos no habiendo diferencias significativas con el tipo de lesión o terapéutica empleada (2, 8).

Durante el embarazo con LES la incidencia de abortos espontáneos es del 8 por ciento y las muertes perinatales son del 2 por ciento; las principales causas son la trombocitopenia y la nefritis (9). El desarrollo de la insuficiencia renal crónica, durante el embarazo es prácticamente nulo, y este en cambio sí se puede observar durante el puerperio (9).

Se han mencionado varios factores pronósticos en la evolución de la nefritis lúpica, generándose varios modelos para investigación; sin embargo de todos estos

la edad, el sexo, creatinina, índices de cronicidad y actividad de la nefritis, -- etc., sólo dos parecen ser importantes, la edad y el índice de cronicidad que no son influenciados por el tratamiento de la nefritis (10).

En relación al tratamiento de la nefritis lúpica la finalidad de éste, es prevenir el estadio final de la insuficiencia renal. Así se han realizado muchos estudios de utilidad discutible, comparando la prednisona oral y azatioprina con dosis bajas de prednisona y ciclofosfamida y muchos esquemas más, sugiriendo que es mucho más beneficiosa la terapéutica combinada que el uso de una droga oral simple (11); no obstante en nuestra experiencia, no hemos observado diferencias significativas (6, 12) y segundas biopsias.

En el aspecto histológico existe un gran polimorfismo aún si un enfermo determinado presenta el mismo tipo de lesión en el curso de toda la evolución. El riñón puede tener aspecto normal en microscopía óptica, o ser sitio de lesiones glomerulares mínimas más fácilmente visibles con microscopía electrónica. Por lo tanto en numerosos casos la inmunofluorescencia revela una leve fijación del suero anti IgG a lo largo de la membrana basal glomerular o en el mesangio. En otros casos, el aspecto corresponde a un glomerulo con cambios inflamatorios conocida como glomerulonefritis extramembranosa con depósitos de inmunoglobulina y de complemento sobre la superficie epitelial de la membrana basal. Un tercer aspecto es el de la glomerulonefritis membranosa proliferativa que en algunos casos se presenta con el aspecto rígido de la membrana basal glomerular llama-

do "asa de alambre". La inmunofluorescencia revela depósitos granulares de - IgG, IgA, IgM y C3. Un último aspecto es el de glomerulonefritis focal, en que se asocian de manera irregular, las lesiones previamente descritas (1,7,13).

Se han usado pruebas de banda o latex en LES encontrando que el desarrollo de éstas es de dos a cinco veces más frecuentes y junto con la asociación de niveles bajos de complemento significó la presencia de una glomerulonefritis proliferativa difusa en vez de una glomerulonefritis membranosa (14).

Las formas con ríñón normal o que sólo presentan lesiones glomerulares mínimas, por lo general tienen una evolución favorable. De manera similar las glomerulonefritis extramembranosas tienen un pronóstico en conjunto bastante bueno ya que es rara la insuficiencia renal, aunque por lo común esas formas sean resistentes a los tratamientos con esteroides. Por el contrario la evolución de las glomerulonefritis proliferativas difusas, en la mayoría de los casos es desfavorable con manifestaciones tempranas de insuficiencia renal (1, 13).

Las lesiones principales de lupus en la nefritis son: (15)

1. - Depósitos. Pueden ser extramembranosos y se localizan a lo largo de la -- membrana basal glomerular y fuera de ésta debajo de las células epiteliales. Cuando los depósitos son coalescentes a lo largo de un segmento de la membrana basal glomerular.
2. - Proliferación. De carácter difuso y afecta a todos los glomérulos. Puede ser

endocapilar pura, afectando al mismo tiempo las células mesangiales y en dotellales, endo y extracapilar por proliferación de células epiteliales y en docapilar asociada a depósitos fibrinoides extramembranosos.

3. - Lesiones segmentarias y focales. Afectan únicamente una porción de algunos glomerulos, ya sea proliferación, presencia de depósitos ó necrosis - fibrinolde.
4. - En la hialintización segmentaria y focal. Algunos capilares se engruesan irregularmente con una substancia de aspecto hialino.

En nuestro medio en un estudio de 50 pacientes con glomerulonefritis proliferativa intracapilar difusa, seguidos durante un promedio de 9 años ninguno de éstos desarrolló insuficiencia renal crónica en fase terminal. (6, 12).

En este estudio en el que se comparó la relación que existe con los antígenos de histocompatibilidad de los enfermos lúpicos y la nefritis lúpica, con la población general y con sus familiares para investigar si esta relación presenta un desequlibrio en el sistema HLA que nos hable de un posible factor desencadenante de esta enfermedad y así poderla detectar oportunamente, a fin de conocer si los antígenos HLA determinan de algún modo la nefropatía del lupus eritematoso, su variante histológica, su severidad y evolución.

MATERIAL Y METODOS.

De los archivos del servicio de Nefrología del Hospital Regional 20 de Noviembre, ISSSTE, México D.F. se obtuvieron datos de las hojas de registro de la Clínica para el control de la nefritis lúpica, pacientes pediátricos de menos de 17 años de edad cuando se les realizó el diagnóstico de LES y nefritis lúpica. Todos diagnosticados por clínica laboratorio y biopsia renal y atendidos en este centro hospitalario.

Los criterios de inclusión fueron ser pacientes derecho-habientes del ISSSTE, sexo masculino o femenino, de edad comprendida entre 2 y 17 años cuando se les realizó el diagnóstico de LES y nefritis lúpica comprobada con biopsia renal y que aun continuen su seguimiento en el servicio de Nefrología.

Los criterios de exclusión son aquellos pacientes que presentaban datos de LES sin evidencia de lesión renal, pacientes masculinos y femeninos mayores de la edad anotada antes, pacientes no derecho-habientes.

Los criterios utilizados en el diagnóstico de LES fueron según la Clasificación de la Asociación Estadounidense contra el Reumatismo en 1982 en el que incluyen 11 parámetros: (4)

1. Eritema facial
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad

4. Ulceras bucales o nasales
5. Atritis no erosiva
6. Serositis: Pleuritis; pericarditis
7. Afección renal
8. Afección Neurológica: Crisis convulsiva

Sicosis

9. Afección y Hematológica; anemia hemolítica

leucopenia

trombocitopenia

linfopenia

10. Afección Inmunológica: Células LE positivas

Anti DNA nativo

Ac Sm

Serolueticas falsas positivas

11. Anticuerpos antinucleares positivos

Dentro de los criterios de afección renal de este estudio, los pacientes se clasificaron en IV grupos :

- I. Hematuria y albuminuria
- II. Síndrome Nefrótico
- III. Síndrome Nefrítico
- IV. Insuficiencia renal

La presencia de eritrocitos en la orina microscópicamente o macroscópicamente como dato aislado o bien asociado a albuminuria menor de 3 gr. , o esta última como dato aislado.

El síndrome nefrótico por albuminuria masiva de más de 3 gr. , en 24 hrs. , con o sin edema de magnitud variable con hipoalbuminemia e hipercolesterolemia.

Síndrome nefrótico con hematuria macroscópica o microscópica e hipertensión arterial y disminución de la función renal con hipocomplementemia.

IR cuando la función renal mostró cualquiera de las variables antes mencionadas y creatinina sérica superior a 2.0 mg. , depuración de creatinina inferior al 25 - por ciento de lo normal para la edad del paciente.

A todos los pacientes con diagnóstico de LES y nefritis lúpica se le tomaron exámenes de laboratorio de control: EGO, cuenta minutada de células en orina de - 3 hrs. , colesterol total, proteínas séricas, complemento hemolítico (al 50% de - lisis, C3 y C4), cultivos, depuración de creatinina, B11, QS, electrolitos séricos y urinarios, y perfil inmunológico; células LE, Ac antinucleares, factor reumatoide, serológicas, inmunoglobulinas, prueba de latex y por último los estudios histopatológicos de las biopsias renales que fueron leídas por el servicio de patología del mismo nosocomio.

La terapéutica empleada consistió en un mismo esquema, independientemente de la forma de expresión de la nefropatía y de los hallazgos histopatológicos o grado de actividad del Lupus: prednisona a 2 mg/kg/ al día por 6 semanas con des-

censo ulterior progresivo hasta encontrar una dosis de sostén que los mantuviera sin datos de actividad; agregándose azatioprina 50 a 100 mg., al día, cuando el esteroide no fué suficiente para hacer remitir la actividad de la enfermedad. Todos los pacientes y familiares se les determinaron antígenos de histocompatibilidad, sistema HLA y DR en el laboratorio y departamento de inmunología del mismo nosocomio usando el método de Terasaki.

A cada paciente se le tomó 40 cc. de sangre y se desfibrinó en tubos con esferas de cristal para impedir la coagulación de la muestra, posteriormente se pasaron por un gradiente con solución Ficoll o Hypaque que contiene una densidad de 1074-1076, así se separan los linfocitos de la muestra del resto de las células; estas se encuentran en el tubo de ensaye en el segundo nivel, enseguida una capa de monocitos, linfocitos y macrófagos y hasta abajo los eritrocitos. Después de separar los linfocitos se lavan con medio de cultivo, es decir con amortiguado res fosfato y se cuentan y colocan en un ml., para que en cada ml., se encuentren 4 millones de linfocitos; así con pipetas especiales, se coloca un microlitro en las placas de tipificación que contienen antisueros específicos dejándolos ahí 30 minutos y posteriormente se les adiciona complemento y se tñen con eosina y azul tritlado; así las células reaccionan o no dependiendo el color que adquieren. La penetración del colorante a la célula se reconoce si ésta se tñe de azul (esto se debe a lesión de la pared celular) y si no hay lesión la célula permanece inte-

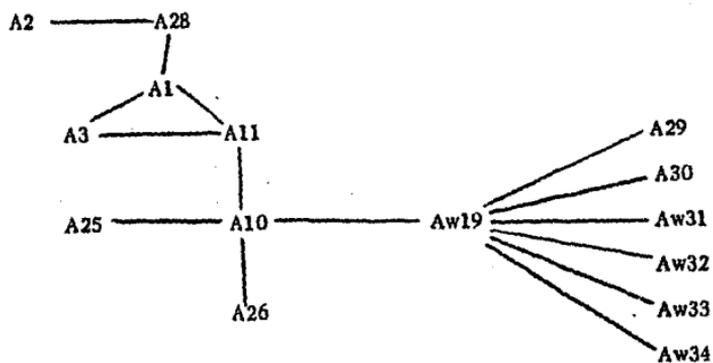
gra y no cambia de color. El modo de calificación es arbitraria, viendo el microscopio si casi todas las células están íntegras se califican con el número 1, y si casi todas las células están muertas se califican con el número 8, pudiendo tener grados intermedios. Estos resultados se vierten a una hoja de recolección, donde se encuentran anotados todos los antígenos de las placas de tipificación y así se califica a cada antígeno por grupos, ya sea A, B y DR tomándose en cuenta como positivo los calificados con el número 8 y comparándose éstos antígenos con las tablas de las familias de antígenos HLA (universal) ya establecidas para formar el alelo correspondiente a cada individuo, tomándose el antígeno con más alta calificación de cada grupo. Figura No. 2.

Para definir al antígeno real, éste debe aparecer en una familia determinada, no pudiendo corresponder a dos familias distintas; pudiendo así resultar alelos con un sólo antígeno o varios de cada grupo.

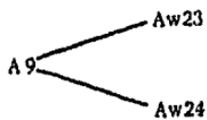
En este estudio se realizó la significancia de asociación de alelos buscando un desequilibrio entre parejas de alelos, calculando con la delta de Mathius, que expresa la diferencia entre las frecuencias de asociación de parejas de alelos expresadas y observadas, y se validó mediante la prueba de la χ^2 con corrección de Yates.

También se realizó un estudio comparativo de la frecuencia de cada uno de los alelos de los pacientes pediátricos con LES y nefritis lúpica con sus familiares.

Figura No. 2. Familias de Antígenos de Histocompatibilidad

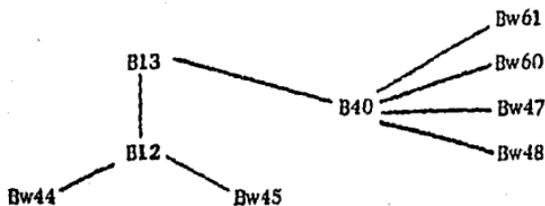
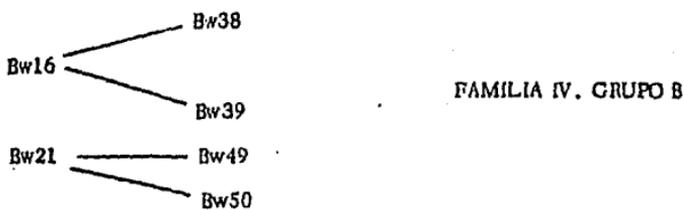
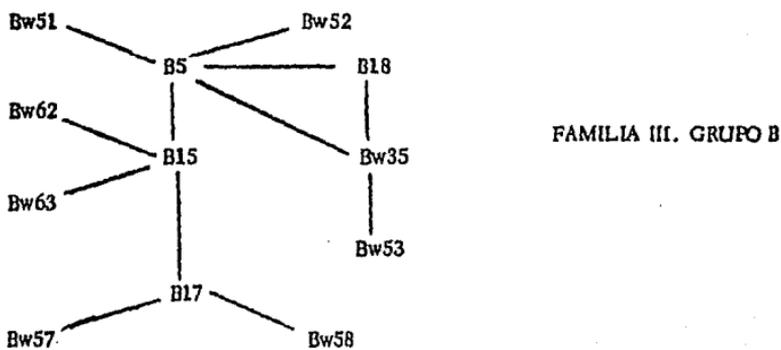


FAMILIA I . GRUPO A



FAMILIA II . GRUPO A

Figura No 2 . Familias de Antígenos de Histocompatibilidad.



Se tomó la frecuencia fenotípica de los antígenos de histocompatibilidad de los - pacientes (16), tomando estos valores como control para nuestros pacientes y - sus familiares, tomándose también como control la frecuencia fenotípica de éstos alelos en la población mundial (16) como muestra la tabla No. 1.

Se sacó la frecuencia de asociación de antígenos de histocompatibilidad de los - pacientes comparando los antígenos del grupo A con el B; el grupo A con el DR; y también el B con el DR. Tabla No. 2.

Así se obtiene la frecuencia fenotípica de los antígenos de los pacientes lúpicos, de la población general y con sus miembros familiares y su asociación.

También con los resultados de los pacientes, se observó la relación que pudie- ra existir de éstos antígenos con la variedad histológica de la lesión renal del pa- ciente.

Tabla No 1. Antígenos de histocompatibilidad en la población general mestiza supuestamente sana.

Antígenos	n=119	Frecuencia fenotípica
A2	64	.5378
A3	18	.1512
A9	36	.3025
A11	14	.1576
Aw19	1/19	.1596
A10	10/100	.1000
Ax	60	.5042
B5	23	.1932
B7	17	.1428
B12	4	.0336
B16	6	.0504
B35	39	.3277
B44	10	.840
Bx	53	.4872
DR3	24	.2016
DR4	67	.5630
DR5	21	.1764
DRx	67	.5630

Tabla No 2. Frecuencia de Asociaciones de antígenos de histocompatibilidad de los pacientes entre los diferentes grupos.

	A2	A3	A9	A11	Aw19	Ax	A10
B5	2	0	2	1	1	0	0
B7	2	0	2	0	0	0	0
B12	1	1	0	0	0	1	1
B16	0	0	1	1	0	0	0
B35	0	1	0	0	0	2	2
Bx	1	0	1	0	1	0	0
B41	0	0	0	0	0	1	1

	A2	A3	A9	A11	Aw19	Ax	A10
DR3	2	1	2	1	0	2	2
DR4	3	1	3	1	0	1	1
DR5	2	0	1	0	1	0	0
DRx	1	0	0	0	1	1	1

	B5	B7	B12	B16	B35	B44	Bx
DR3	2	1	2	1	3	1	0
DR4	2	2	2	1	2	0	1
DR5	1	1	0	0	0	0	2
DRx	1	0	0	0	1	1	1

RESULTADOS:

Se estudiaron 7 pacientes con lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica con una frecuencia de 6 femeninos por 1 masculino. El promedio de edad al diagnóstico de LES y nefritis lúpica fué de 14 años siendo las edades entre 8 y 17 años. La primera manifestación por frecuencia, por la que se llegó a LES fué eritema facial, edema, artralgias y fenómeno de Raynaud y más raramente fiebre y parálisis facial; un paciente como único dato, presentaba serológica positiva de 9 años de evolución sin ninguna manifestación clínica durante este tiempo, posteriormente presentó anemia.

La primera manifestación sobre nefritis que se encontró conjuntamente con lupus sistémico fué hematuria siguiéndole en frecuencia la proteinuria.

5 de los 7 pacientes presentaron eritema facial (71%); dos de ellos alopecia -- (28%); tres con fotosensibilidad (42%); sólo uno de ellos presentó úlceras en mucosas (14%); tres presentaron artritis importante no deformante y en el mismo porcentaje fenómeno de Raynaud (42%); sólo dos de los siete pacientes -- presentaron serocititis del tipo de la pericarditis y pleuritis, no siendo éstas importantes (28%); También dos presentaron sicosis importante y en igual porcentaje anemia hemolítica (28%); los anticuerpos antinúcleos resultaron positivos en todos ellos (100%); las células LE tomadas en forma seriada de tres, resultaron positivas en tres de ellos (42%); las pruebas serológicas fueron positivas en cua

tro de los pacientes (57%); el complemento hemolítico se encontró disminuido -- en seis de ellos (85%); y con el tratamiento se normalizó éste en todos; la IgG se encontró disminuida en cuatro de los siete pacientes (57%); la prueba inmunológica de latex resultó positiva en tres de ellos (42%); y el factor reumatoide en -- tres de los siete (42%). (Tabla No. 3)

Sobre los datos de nefritis, los siete pacientes presentaron sintomatología de síndrome nefrótico (100%) y de ellos tres presentaron en alguna etapa de la evolución síndrome nefrótico (42%); seis de los pacientes presentaron hematuria (85%); a tres de ellos se les documentó hipertensión arterial y en el mismo porcentaje edema de grado variable (42%); por último seis de los siete pacientes tuvieron como dato de nefritis, proteinuria (85%) y sólo uno de ellos cilindruria (14%). Tabla No. 3.

El resultado de los antígenos de histocompatibilidad de los pacientes y familiares que se muestran en la tabla No 4 reporta que el alelo A2 se presentó en 4 pacientes; el A3 solo en uno de ellos; el A9 lo presentaron 3; el A11 solo uno de ellos; -- uno con Aw19; el A10 lo presentaron 2 de ellos; y el Ax, que no tiene marcador -- antigénico, 2 de los 7 pacientes.

En el grupo B, el B5 se presentó en 3 pacientes; el B7 en 2 de ellos; el B12, al -- igual que el B16 lo presentaron 2 de los 7; el B35 lo presentaron 3 de los 7 pacientes; el B44 solo uno de ellos; y por último el Bx se presentó en 2.

En el grupo DR, el DR3 lo presentaron 5 pacientes; el DR4 igualmente lo presenta

Tabla No 3. Sintoma y signos de los pacientes lúpicos y nefritis lúpica

SINTOMA	No	%
Eritema facial	2	28%
Alopecia	3	42%
Fotosensibilidad	3	42%
Úlceras en mucosas	1	14%
Artritis	3	42%
Fenomeno de Raynaud	3	42%
Serositis	2	42%
Psoriasis	2	28%
Anemia Hemolítica	2	28%
Anticuerpos antinucleo	7	100%
Celulas LE	3	42%
Serolueticas positivas	4	57%
Complemento hemolítico disminuido	6	85%
IgG disminuida	4	57%
Prueba de latex positiva	3	42%
Síndrome Nefrotico	7	100%
Síndrome nefritico	3	42%
Hematuria	6	85%
Hipertensión arterial	3	42%
Edema	3	42%
Proteinuria	6	85%

Tabla No 4 . Antigenos de histocompatibilidad en el paciente pediátrico
lupico con nefritis lupica y su familia.

Paciente	Padre		Madre		Hermano a		b		
I. A2 B7 DR4	A9 B5 DR3	Ax B18 DRx	A9 B5 DR3	A2 B7 DR4	Ax B15 DR2	A2 B7 DR4	A9 B5 DR3	A2 B35 DR4	A1 B7 DRx
II. A2 Bx DR5	Aw19 B5 DRx	A9 B21 DR4	A2 Bx DR5	Ax B14 DR7	Aw19 B5 DR5	A9 B21 DR4	Aw19 B5 DRx		
III. A9 B16 DR3	A11 B5 DR4	A9 B16 DR3	A10 B35 DR7	A11 B5 DR4	Aw19 B60 DR5	A10 B35 DR7	A11 B5 DR4		
IV. A10 B35 DR3	A3 B12 DR4	A10 B35 DR3	Ax Bx DRx	Ax B44 DRx	A3 B12 DR4	A10 B35 DR3	Ax B44 DRx	A10 B35 DR3	Ax B44 DRx
V. A2 B7 DR4	A9 Bx DR5	A9 Bx DR5	A3 B8 DRx	A2 B7 DR4	A1 B14 DRx	A2 B7 DR4	A3 B8 DRx		
VI. A2 B35 DR3	Ax B12 DR4	A2 B35 DR3	A9 B57 DR5	Ax B12 DR4	A3 B40 DRx	Ax B12 DR4	A3 B40 DR3	Ax B12 DR4	A3 B40 DR3
VII. A10 B35 DR3	Ax B44 DRx	A10 B35 DR3	Ax Bx DRx	Ax B44 DRx	A3 B12 DR4	A10 B35 DR3	Ax B44 DRx		

rón 5 de los 7 pacientes; el DR5 en 2 de ellos; y el DRx o sin marcador tambien en 2 de ellos.

Con la prueba de la χ^2 con corrección de Yates, calculando tambien la delta de Mathius y buscando el desequilibrio de los alelos de los pacientes, no se encontro diferencia significativa estadisticamente.

En la tabla No 1 se muestra la frecuencia fenotípica de la población general abierta comparandola con la tabla No 5, de los pacientes motivo del estudio, y la mayoría de los antígenos se encuentran con la misma frecuencia o en equilibrio. Sólo dos antígenos, el B12 y el DR3 se encuentran a simple vista en desequilibrio, sin embargo usando y aplicando la prueba de χ^2 con corrección de Yates resulta una p no significativa, y posteriormente se realizó la prueba de la p corregida, para validarla aún más, tampoco significativa estadisticamente.

Comparando tambien la frecuencia fenotípica de los pacientes lúpicos con sus familiares y la población abierta no se encontró diferencia significativa.

Se realizó tambien la comparación de los alelos entre grupos (A, B y DR) no encontrando desequilibrio entre estas asociaciones, resultando estadisticamente no significativo.

Tambien se buscó la relación de algún antígeno de histocompatibilidad con la variedad histológica de la nefritis o la actividad lúpica en su severidad no encontrando diferencia significativa; ya que la variedad histológica reportada fué en la mayoría de los pacientes la nefritis proliferativa endocapilar difusa.

Tabla No 5. Antígenos de histocompatibilidad en la población pediátrica con nefritis lúpica

Antígenos	n=7	Frecuencia fenotípica
A2	4	.5714
A3	1	.1428
A9	3	.4285
A11	1	.1428
Aw19	1	.1428
A10	2	.2857
Ax	2	.2857
B5	3	.4285
B7	2	.2857
B12	2	.2857
B16	2	.2857
B35	3	.4285
B44	1	.1428
Bx	2	.2857
DR3	5	.7142
DR4	5	.7142
DR5	2	.2857
DRx	2	.2857

Uno de los familiares de los pacientes con LES y nefritis lúpica, presentó el mismo resultado de parejas de alelos que la enferma, esta familiar se observó y estudió exhaustivamente en busca de datos anormales sobre lupus eritematoso sistémico y así como una nefritis silenciosa, atiendo todos estos resultados negativos y sin que la paciente presentase alguna manifestación de enfermedad.

DISCUSION:

En el estudio de la transmisión comparada de la enfermedad y de los fenotipos - HLA en el seno de una familia pueden distinguirse dos tipos de asociación entre una enfermedad y marcadores. En el primer tipo, la enfermedad tiene un carácter genético simple, la transmisión es dominante. Cuando se transmite la enfermedad, siempre se encuentra determinado alelo del sistema inmunogenético que, en la familia investigada, representa un marcador de la enfermedad (1).

Sin embargo, esta condición no es absoluta y depende de la tasa de recombinación entre el gene de la enfermedad y el gene del sistema inmunogenético. Hay transmisión simultánea de la enfermedad y de un alelo en el seno de una familia, pero de una familia a otra, no es siempre el mismo alelo el que está implicado. Las más de las veces, las enfermedades no son hereditarias, en el sentido estricto de la palabra; existe un factor familiar pero ningún esquema genético puede explicar algunos casos familiares raros. Entonces, se trata de determinar si un alelo dado de un sistema inmunogenético está más representado en los enfermos que en el grupo control (1).

Seguramente la interpretación de éstas asociaciones no es único. La hipótesis más atractiva es que la enfermedad este ligada a la presencia de un gene I, en desequilibrio de unión con el antígeno HLA. Diversos alelos en distintos loci I podían explicar una respuesta inmunitaria exagerada ó deficiente a algunos antígenos. Sin

embargo la susceptibilidad a las enfermedades es generalmente dominante y la -- presencia de un gene I "desfavorable" debería rprovocar una respuesta inmunitaria anormal más que una falta de respuesta, puesto que la mayor parte de los ca sos (heterocigoto) existe un alelo "no patológico" (1).

La expresión clínica principal de la enfermedad lúpica fué en todos los pacientes manifestada en distinta forma y teniendo cada uno de ellos por lo menos siete pa rámetros de la clasificación de la Asociación Estadounidense de Reumatología - (4).

Los reportes hasta ahora disponibles no hacen alusión a los antígenos de histo--- compatibilidad asociados con esta enfermedad y su forma de expresión clínica, la boratorial ó histopatológica desde el punto de vista de la afección renal; sólo se - ha asociado a algunos autoanticuerpos específicos. Se han mencionado diferentes en cuanto a la gravedad, formas de expresión y evolución en aquellos cuadros de - lupus inducido, particularmente por fármacos (1). Sin embargo se ignora si en es- tos casos existe un terreno ó un factor inmunogenético predisponente, como pudie ra ser su asociación con los antígenos de histocompatibilidad, que hasta ahora se han asociado al lupus (6).

Los siete pacientes presentaron datos de afección renal de grado variable, predomi- nando en todos ellos el síndrome nefrótico, cuatro pacientes con función renal

disminuida en un 80 por ciento, dos inferior al 20 por ciento y una con insuficiencia renal de magnitud terminal, a pesar de que en seis el resultado histopatológico de la biopsia renal fué de lesión proliferativa endocapilar difusa, y uno con proliferación focal. Estos hechos hasta ahora tampoco han sido relacionados con los antígenos de histocompatibilidad, aunque como se sabe en la población negra, particularmente cuando desarrolla la enfermedad a más temprana edad es más frecuente y severa la nefropatía igual como sucede en la población mestiza mexicana (19, 24).

Es importante hacer notar que los antígenos de histocompatibilidad de los pacientes lúpicos con nefritis lúpica aquí encontrados no son semejantes a la mayoría de los reportados en la literatura mundial y que pueden obedecer a factores genéticos determinantes en el huésped que lo predisponen para el desarrollo del LES, como algunos antígenos del sistema HLA que se han encontrado en alta frecuencia en otras partes del mundo, como el HLA A8 en pacientes blancos, HLA A1, HLA A5 en pacientes negros y caucásicos así como HLA w10, en mexicanos, HLA DR w2, DR w3, HLA DR3 y HLA DR2 (2, 16, 19, 20, 21).

Ninguno de los antígenos encontrados en este estudio presentó desequilibrio comparado con los antígenos de histocompatibilidad reportados en la población abierta - supuestamente sana y con los demás miembros de la familia de cada enfermo, aunque de éstos últimos no contamos con el estudio convencional en busca de otras manifestaciones sugestivas de un proceso lúpico subclínico, como serían alteraciones

del laboratorio comunes o propias del LES, pues ya se han descrito algunas alteraciones inmunitarias en familiares de enfermos, sin que éstos desarrollen una verdadera diátesis lúpica, como pudiera ser VDRL falso positivo, factor reumatoide positivo con prueba de latex, inmunoglobulina disminuídas, hipocomplementemia, anticuerpos específicos, etc. (1). De lo que pudieramos inferir que las características fenotípicas, desde el punto de vista de los antígenos de histocompatibilidad no parecen influir en el desarrollo de la enfermedad (6).

El testing de histocompatibilidad publicado en 1980, menciona la presencia o no de antígenos de histocompatibilidad que determinan alguna enfermedad como la artritis reumatoide juvenil (ARJ) y la diabetes mellitus juvenil (DMJ) en los que se ha reportado que la ARJ no tiene antígenos de histocompatibilidad o marcadores -- como lo presenta la AR del adulto a diferencia de lo que sucede en el DMJ que sí presenta marcadores de histocompatibilidad y la del adulto no; proponiendo para esto que probablemente no existan marcadores específicos para éstas enfermedades (ARJ y DM del adulto) lo que significaría que son enfermedades distintas en -- cuanto a su etiología y no a sus manifestaciones, es decir que tanto la ARJ y la DM del adulto no son una enfermedad heredable en el sentido estricto de la palabra sino que probablemente en estas poblaciones existan factores que aún desconocemos y que no se asocian de ninguna forma al sistema HLA (17). Esto puede ser extrapolable a los pacientes lúpicos adultos en los que se han asociado determinados antígenos del sistema HLA y que probablemente en los pacientes pediátricos con nefri

tis lúpica, no existan, es decir, que el LES del adulto y el LES del niño sean dos enfermedades distintas con las mismas manifestaciones clínicas, para lo cual ne cesitaríamos estudiar por separado la población adulta y pediátrica y en número estadísticamente significativo (6,18).

Es frecuente encontrar desequilibrio de algunos antígenos de histocompatibilidad en alteraciones inmunes como el HLA B8 y DR3 en lupus eritematoso sistémico, reportado en otras series; al parecer éstos pacientes presentan una inmunidad - más efectiva en comparación con la población abierta, contra infecciones bacterianas. Sin embargo éstos pacientes que presentan en desequilibrio éstos antígenos, al tener un sistema inmune mucho más efectivo, hay algo que lo altera hasta atacar al propio organismo (18). Así se podrían explicar quizás los complejos inmunes con exceso de antígenos o exceso de anticuerpos que se reconocen como responsables o desencadenantes de los eventos inmunológicos en la psicopatología de la enfermedad por complejos inmunes circulantes como es en particular en LES (25).

Si bien en nuestros resultados encontramos con elevada frecuencia el DR3 (71% de los pacientes lúpicos y 44% entre los familiares de éstos enfermos) a diferencia del 20 por ciento con que se encuentra en la población general sana, el análisis estadístico de éstos números arroja un $p =$ no significativa estadísticamente; - es probable que la insignificancia estadística de nuestros casos obedezca al reducido tamaño de la muestra y acaso en una serie mayor resulte realmente signifi-

cativa; en esencia nuestros resultados concuerdan en los reportados de Hochberg, Bold, Alvarelos y Madisson que son estudios amplios y con un número significativo de pacientes (19, 22, 23).

Es interesante señalar que se han observado diferencias de orden racial siendo más frecuente el HLA DR3 en la población negra que en la población blanca (19), vale la pena recordar que nuestra población es mestiza.

Hay estudios más sofisticados en donde se han asociado otros antígenos de histocompatibilidad como el HLA DR2 y el HLA DR3 mismo entre pacientes lúpicos que cuentan con cierto tipo de anticuerpos específicos (anti Ro, anti LA, anti Sm, anti RNP, SS-A, B), principalmente cuando se asocian anti Ro con anti LA (19) y también los estudios de A. Hearn y Provost quienes compararon los antígenos del sistema DR con otros aloantígenos como el MT y MB demostrando interrelación con éstos (21).

En la mayoría de los reportes publicados es significativa la elevada frecuencia con que se asocian algunos antígenos de la serie HLA D y algunos autoanticuerpos específicos; así se ha obtenido evidencia del profundo efecto que ejercen los genes de la región HLA D en la expresión serológica del LES (22). En cambio la relación al azar entre LES y antígenos HLA D y DR 3 en particular parece no tener ningún valor.

Acaso el estudio de nuestra población con este tipo de marcadores pudiera demostrar cierta correlación con el antígeno de histocompatibilidad y darle relevancia

como un factor de interés en la génesis o susceptibilidad para desarrollar lupus eritematoso sistémico; y acaso también éstos otros marcadores tengan que ver con las características en cuanto a severidad, morbilidad, letalidad y la presencia y variedad de la nefropatía lúpica. Como mencionan Alvarelos y Cols, se requiere algo más que genes del sistema HLA para desarrollar LES. Por otra parte hay que tener presente que el sistema del complemento, mediador importante en el desarrollo de la nefropatía lúpica que se encuentra representado también en el cromosoma 6 del humano, por lo que no obligadamente debemos considerar al sistema HLA como un factor responsable de la enfermedad.

CONCLUSIONES:

Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes de nuestra serie -- son parecidos a los reportados por otros doctores.

La variedad histológica de la lesión renal predominante es la proliferación endocapilar difusa, igual a la reportada en la literatura.

No encontramos marcadores del sistema HLA para LES y nefritis lúpica en los pacientes pediátricos.

Los pacientes aquí presentados con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica, independientemente de su variedad histológica y severidad en la enfermedad tienen mejor pronóstico y respuesta más favorable al tratamiento que lo reportado en la literatura mundial.

No encontramos los antígenos de histocompatibilidad comunmente reportados en la literatura mundial asociados para LES en esta serie.

El DR3 aparentemente muy frecuente, no se encontró en desequilibrio respecto a la población abierta.

No hay relación desde el punto de vista de los antígenos de histocompatibilidad con los pacientes lúpicos y sus familiares, con la población abierta, ni con la variedad y severidad de la lesión renal.

Para mayor confiabilidad se considera de interés hacer éste mismo análisis en una muestra mayor.

BIBLIOGRAFIA:

1. Jean Francoise Bach, *Inmunología*. Limusa. El complejo mayor de histocompatibilidad, Limusa 1984: 581 - 609.
2. Golderberg MA, Arnett FC; Histocompatibility antigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 1976; 19: 129 - 34.
3. Burton MD, The class II genes and products; The HLA-D region. *Immunology* 6 (3); 1985.
4. Loredó Abdalá. *Medicina Interna Pediatría*. Salvat. Lupus Eritematoso -- Sistémico. Salvat; 1983: 345 - 89.
5. David S. Celemerjer, MD, Paul S. Thorner; Sex differences in childhood lupus Nephritis. *AJDC* 1984; 138: 586 - 88.
6. Manrique Nájera. Comunicación verbal. Nefrólogo del Hospital Regional 20 de Noviembre ISSSTE, 1986.
7. Nelson, Vaughn. *Pediatría*. Salvat. Lupus Eritematoso Sistémico, Glomerulonefritis. Salvat; 1980: 560 - 72.
8. Amir Tejani, MD, Anthony D. Nicastri, MD, Lupus Nephritis in black and hispanic children. *Am J. Dis. Child* 1983; 137: 481 - 3.
9. Michael W. Varner, MD, Richard T. Meehan, MD, Pregnancy in patients -- with systemic lupus erythematosus. *Am J. Obstet Gynecol* 1983; 145 (8): -- 1025 - 40.

10. Howard A. Austin; Tatiana A. Antonovych; Margarita E. Kullick; Prognostic factors in lupus nephritis. Am J. of Med. 1983; 75: 382 - 91.
11. Simon Carette, MD, John H. Klippel, MD, Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis. Ann Int. Med. 1983; 99: 1 - 8.
12. Manrique Nájera. Estudio de 100 pacientes con nefritis lúpica. Presentados en sesión general del Hospital Regional 20 de Noviembre ISSSTE. 1986.
13. Edelman. Pediatría Médica. Méndez Cervantes Editor. Glomerulonefritis - en Lupus. MC Editor. 1979: 246.
14. B. A. Adam; F. Wang; Lupus Nephritis and Lupus Band Test. Post Med. J. 1981; 57: 499 - 501.
15. Sudesh P. Makker, MD, Tubular Basement Membrane Antibody - induced interstitial nephritis in Systemic lupus erythematosus. AM J. of Med. 1980: - 69: 949 - 52.
16. Niel KM, Brown JC, Dubois EL, HLA antigens and lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1974; 17: 397 - 400.
17. USA. Testing Hystocompatibility, 1980.
18. Comunicación verbal Dr. Terán. Inmunólogo. Jefe de Servicios del INER, - CH. 20 de Noviembre ISSSTE. 1986 - 87.
19. Marc. Hochberg; Robert Boyd. Systemic lupus erythematosus. A review clinical laboratory features and immunogenit markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. Medicine, 64 (5); 1985.

20. Rensensten JC, Klippel JH, Johnson AH. Increased Frequency of HLA-DR2 - in LES. *Lancet*, Oct. 1979; 27.
21. Alan JM. Stevens. Interrelationships of HLA DR, MB and MT phenotypes - automatus. *Arthritis Rheumatism* 25; (9) 1982; 1031 - 9.
22. Alvarellos A. Ahorn JM. Relationships of HLA DR and MT antigens to antibody expression in systemic lupus. *Arthritis Rheumatism* 26; 1983; 1533.
23. Davis A. Bell; Peter Madisson. Serologic Subsets in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 23 (11) Nov. 1980.
24. Felipe Mota Hernández. Evolución de la nefropatía lúpica en niños. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. Vol. 32 (Sept, Oct) Num. 5, 787-802 1982.
25. Merrell MD, Glomerulonefritis 1a. de 3 partes. *Br J. of Med.* 1986.