

Frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8 y HLA-B15 en una población de diabéticos I en Costa Rica

*Dr. Carlos Arguedas Ch.**
*Dr. Enrique Falcón Ll.**
*Dr. Jorge E. Fonseca**
*Dr. Gilberto Mejía P.**

RESUMEN

Se presentan los resultados en la determinación de los antígenos HLA-B8 y HLA-B15, así como los alelos A1B8, A2B8 y A9B8, en una población de diabéticos I, comparados con una población de diabéticos II y una población control.

La frecuencia de HLA-B8 fue de 22% en el diabético I ($P = 0.05$), contra el 13% de la población control. El HLA-B15 no mostró importancia en la población diabética, 4% en la I y 2% en la II, contra 18% de la población control.

El riesgo relativo para el antígeno B8 en los diabéticos tipo I encontrado fue dos. Importa destacar la frecuencia alta del alelo A9B8 en la diabetes I. ($P = 0.05$).

INTRODUCCION

En 1979 hicimos nuestra primera comunicación sobre la frecuencia de los antígenos B8 y B15, en una población diabética (tipos I y II), así como de la población control (2). Creemos importante efectuar una nueva comunicación por dos razones fundamentales: una, porque el origen étnico de nuestro

pueblo pertenece a la "cuenca del Mediterráneo" y no a la "cuenca del Mar del Norte" y segundo, porque Fonseca y cols. (16) estudiaron la frecuencia de estos antígenos en una población no diabética en Costa Rica, así como el hecho de aparecer en América Latina estudios donde ya asoman datos que son de importancia capital en relación al sistema HLA. (15,21).

En este primer estudio se mostró que la frecuencia de los antígenos HLA-B8 fue de 14.3% y la del HLA-B15 del 3.5%; se pudo concluir, en dicho estudio, que la frecuencia para el HLA-B8, aunque aparentemente significativa, era menor que en Inglaterra y Dinamarca (13,14,32,33), y que el HLA-B15 no tuvo correlación alguna en nuestra población "diabética juvenil".

En 1981, Fonseca, Barrantes y Ortega (16), estudiando la distribución de los antígenos HLA-B8 y HLA-B15 en la población no diabética, encuentran que la frecuencia es para el HLA-B8 del 11% y para el HLA-B15 del 18%.

Ahora, motivados por la nueva clasificación de la diabetes mellitus y porque ya hay más estudios, tanto en Europa, Asia y

* Servicios de Medicina Interna y Endocrinología, Sección de Medicina, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social. Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

América Latina (13,14,26,32,33,42), decidimos efectuar otra revisión de nuestro material, esta vez ampliado.

Tiene el trabajo, sin embargo, una limitación y es que dichos estudios quedan limitados a las series A y B del sistema HLA; no contamos con los medios para el estudio de las series C, D y Dr, que hoy día tienen importancia trascendental. (41)

Otro dato de importancia a citar, es la puesta en servicio de la nueva clasificación de diabetes mellitus, propuesta por el Data Group y adoptada por la OMS, lo que ha permitido un entendimiento mejor sobre la etiopatogenia y conocimientos de la enfermedad. (30)

MATERIALES Y METODOS

Se analiza un grupo de diabéticos I (50 casos), provenientes del Servicio de Medicina Interna y Servicio de Endocrinología, del Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social y para clasificarlos como tales se adopta la clasificación del Data Group y de la OMS. La población de diabéticos I fue comparada con una población de diabéticos II (46 casos), así como con una población no diabética (225 casos) para lo cual se tomaron los pacientes estudiados por Fonseca y colaboradores en 1981 (16).

La determinación de los histoantígenos de la serie A y B, fueron detectados mediante una batería de antisueros específicos, 11 para el A y 14 para el B, donados por el Instituto Nacional de Salud de Washington (N.I.H.) y empleando la técnica de micro-linfocitotoxicidad, según Terasaki, universalmente aceptada.

No sólo se determinó la frecuencia de HLA-B8, HLA-B15 y HLA-B18 en las tres poblaciones, sino la frecuencia de los alelos

HLA-A1B8, HLA-A2B8 y HLA-A9B8.

El riesgo relativo fue calculado según la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{No. pac. posit. para Ag determinado} \times \text{No. pac. neg. para este Ag}}{\text{No. controles posit. para el Ag} \times \text{No. controles neg. para el Ag}}$$

Finalmente, se compara la frecuencia encontrada, con aquella dada por otros autores en el mundo.

RESULTADOS Y COMPARACIONES

En los 50 diabéticos tipo I, el antígeno B8 se encontró en 11 casos (22%) y en los 46 diabéticos II, se detectó en 6 casos (13%); en las 225 personas estudiadas como control, el antígeno B8 se detectó en 24 casos (11%).

El riesgo relativo para el antígeno B8 en la población estudiada para desarrollar diabetes tipo I, es de dos.

El antígeno B15 se encontró en 2 casos de los diabéticos I (4%), y en un sólo caso de los diabéticos II (2%), en tanto estuvo presente en 40 casos (18%) de la población control. (Tabla I).

El antígeno B18 no se encontró en los pacientes diabéticos estudiados.

El alelo A9B8 se encontró en 6 casos (12%) de los 50 diabéticos tipo I estudiados, comparado con una frecuencia de sólo 5% para este alelo en la población control ($P = 0.05$) y del 2% en los diabéticos tipo II. (Tabla II).

El alelo A2B8 se encontró en 3 casos (6.5%) de los diabéticos tipo II estudiados, comparado con un solo caso (2%) de los diabéticos tipo I y 6 casos (2.7%) de la población control. (Tabla II).

Tabla I
FRECUENCIA DE HLA-B8 y HLA-B15 EN POBLACION DIABETICA
TIPO I Y II Y POBLACION NORMAL, EN COSTA RICA

Población	Nº	HLA-B8		HLA-B15	
		Nº	Frecuencia (%)	Nº	Frecuencia (%)
D.M. I . . .	50	11	22*	2	4
D.M. II . . .	46	6	13	1	2
Control . . .	225	24	11*	40	18

* P = 0,05

Tabla II
PRESENCIA DE HLA-B18 y FRECUENCIA DE
LOS ALELOS HLA-A1B8, HLA-A2B8 y HLA-A9B8,
EN POBLACION DIABETICA I, II y POBLACION NORMAL,
EN COSTA RICA

Población	Nº	B18	Alelos (%)		
			A1B8	A2B8	A9B8
D.M. I . . .	50	0	0	1 (2.0%)	6 (12%)*
D.M. II . . .	46	0	0	3 (6.5%)	1 (2%)
Control . . .	225	1	0	6 (2.6%)	12 (5%)*

* P = 0.05

Tabla III
FRECUENCIA DE HLA-B8 y HLA-B15 EN POBLACION DIABETICA I
EN EL MUNDO, PARA SER COMPARADA CON NUESTRO GRUPO

Población	Nº	País	HLA-B8	HLA-B15	Otro
Diabetes I	159	Inglaterra	49.3%	20.7%	—
Diabetes I	90	Francia	29.0%	11.0%	B18 = 26%
Diabetes I	85	Dinamarca	42.0%	35.0%	—
Diabetes I	54	Alemania	41.0%	43.0%	—
Diabetes I	32	Japón	0.0%	6.3%	B22 = 43.8%
Diabetes I	50	Costa Rica	22.0%	4.0%	—

Fuente: Referencias 14,10,33,34,42.

Tabla IV
Frecuencia de los antígenos HLA-B8
y HLA-B15 en una población control de
Francia, Costa Rica y México

	Francia	Costa Rica	México
HLA-B8	11%	11%	11%
HLA-B15	13%	18%	

Fuente: Referencias 10, 15, 21.

COMENTARIO

La frecuencia para el HLA-B8 fue del 22% en los diabéticos I, contra el 11% en la población control; como se puede apreciar, existe una diferencia significativa ($P = 0.05$). La frecuencia de HLA-B8 en los diabéticos II y la población control es prácticamente igual. Es interesante señalar en la literatura, que una frecuencia más alta para el HLA-B8 se encuentra en Inglaterra, Dinamarca y Alemania (13,14,26,32,33), donde dicha frecuencia es del 49.3%, 42% y 41%, respectivamente. Francia (10) sin embargo, muestra una frecuencia parecida a la nuestra, del 29%, contra el 22%. Merece especial mención el estudio efectuado en Japón por Wakisava y cols. (42), en donde señalan no encontrar importancia para el HLA-B8 en los diabéticos I japoneses. Estas diferencias son importantes, pues los pueblos del Norte: Inglaterra, Dinamarca y Alemania (14,33), son pueblos con poca o ninguna mezcla racial, pero es importante compararlos con Japón, donde en la población diabética el antígeno prevalente fue el HLA-B22 (42), con pobre importancia para el HLA-B8 y para el HLA-B15. Francia es otro país interesante por los orígenes de su pueblo; en el Norte, la inmigración escandinava fue importante en el pasado y en la costa mediterránea estuvo influida por pasos de diferentes pueblos como los cartagineses y romanos y más tarde los árabes, todos pueblos con gran influencia "mediterránea". Igual podemos señalar para España, por lo que creemos es un error craso señalar que somos, como descendientes de españoles, pueblos "caucásicos"; las mezclas raciales que ocurrieron a través del tiempo en la Península Ibérica, hacen de este territorio un

fenómeno de análisis más profundo y es interesante señalar que la frecuencia más relacionada a la encontrada por nosotros para el HLA-B8, fue la de Francia (10). Revisando el capítulo de HLA and Endocrine Diseases, escrito por Nerup y cols. (34), en Francia el HLA-18 tuvo una prevalencia del 26% muy cercana a la prevalencia del HLA-B8 (29%); además, señala que en Italia el HLA-B15 y el HLA-B8 fue pobremente asociado a diabéticos I, pero que el HLA-D35 mostró un incremento importante. Sin embargo, el antígeno B18 no se detectó en ninguno de los grupos de diabéticos estudiados y sólo en un caso de la población control.

Para el antígeno HLA-B15, Inglaterra, Dinamarca y Alemania (13,14,26,32,33) mostraron una prevalencia del 20.7%, 35% y 43%, respectivamente, en diabéticos I; en cambio, en Francia la prevalencia del HLA-B15 fue inferior a la población general, e igual fenómeno ocurrió en nuestro estudio. Por lo que concluimos que dicho antígeno tiene poca importancia en el diabético I en nuestro país.

Pudiera decirse desde este punto de vista, que existen dos tipos de diabetes tipo I: una ligada al DRW3, caracterizada por una distribución global en el mundo, sin diferencia entre sexos, con variaciones estacionales, anomalidades autoinmunes y una gran cantidad de anticuerpos contra la insulina y la otra variedad ligada al DRW4, que ataca con predilección a sujetos nórdicos, más frecuentemente mujeres, en que la inmunidad es transitoria, no tiene variaciones estacionales y las complicaciones son más frecuentes. (1,8,9,38,39).

El alelo A2B8 se encontró con una frecuencia mayor a la esperada, en los diabéticos tipo II (6.5%), en comparación a los diabéticos tipo I (2%) y a los controles diabéticos tipo I (2.7%). El alelo A9B8 tuvo una frecuencia alta del 12% en el diabético I, contra el 2% en la diabetes II y el 5% en la población control ($P = 0.05$). Este dato pudiera tener importancia para nuestro país, ya que junto al HLA-B8, fueron los más prevalentes en el estudio efectuado. (26).

¿Cuáles son las implicaciones de estos conocimientos?

Los estudios de Tattersal y Pyke, en gemelos homocigotas, han mostrado que sólo el 50% tienen diabetes I, cuando el otro es

diabético; por lo tanto, plantean que la diabetes I no es hereditaria y que el medio ambiente es muy importante en su génesis (40).

Pudiera preguntarse, entonces, cuál es la agresividad de ese medio ambiente para producir diabetes tipo I. En 1965, en la Universidad de Bruselas, Gepts mostró que los páncreas de los niños muertos de diabetes, tenían hialinización de los islotes e infiltrados de células plasmáticas y linfocitarias; a este fenómeno lo llamó "insulitis" (19,20). Por otro lado, Gamble y cols (17) y otros (3,32), en Inglaterra, pudieron correlacionar la aparición de la diabetes I en los meses de noviembre a febrero, con la mayor prevalencia de enfermedades virales por virus Coxakie (4).

Estudios posteriores hechos por el grupo Omodera y Nodkins (43), mostraron en cepas de ratones, la susceptibilidad de éstas al virus de la encéfalo-miocarditis, capaces de producir diabetes, mientras que cepas de ratones resistentes a este virus, no desarrollaron la enfermedad cuando le fue aplicado el virus.

El cruzamiento de dichas cepas mostró en la progenie que algunos eran susceptibles al virus de la encéfalo-miocarditis y desarrollaron diabetes, mientras que otros no lo hacían.

Estudios posteriores han mostrado que los citomegalovirus, los virus Coxakie, los virus de rubeola y de la varicela, han sido encontrados en los islotes de niños muertos por virus (3,9), y se ha encontrado ya el Coxakie 4 en los islotes de un niño muerto en cetoacidosis y el virus ha sido replicado en el animal de experimentación susceptible, en donde ha producido el mismo cuadro clínico. (43).

De acuerdo a los estudios, pudiera decirse que los pacientes portadores de HLA-B8, HLA-B15, HLA-DRW3 y HLA-DRW4, son susceptibles a las enfermedades virales, sobre todo el Coxakie 4 y que éste sería capaz de desencadenar una enfermedad autoinmune celular, produciendo un síndrome diabético. (4,5,7,8,11,12,18,23,26,28,35).

Por técnica de inhibición de la migración de linfocitos, la autoinmunidad mediada por células ha sido demostrada en cerca del 30 a 50% de los pacientes con diabetes I y los anticuerpos contra los islotes han sido encontrados por inmunofluorescencia indirecta en cerca del 60-85% de los casos al momento

del diagnóstico. No se ha encontrado asociación entre autoinmunidad humoral y la mediada por células en la diabetes I. De todas maneras, el fenómeno de autoinmunidad celular ha estado más ligado al diabético I, portador de HLA-B8. Sin embargo, los mecanismos por los cuales los genes en la región HLA confieren susceptibilidad para la diabetes I, todavía permanece oscura. (6,11,14,24,25,27,28,29,32,35,36,37).

CONCLUSIONES

1. Se presenta la frecuencia encontrada en cinco años de trabajo, para los antígenos HLA-B8 y HLA-B15, en una población diabéticos I en Costa Rica.
2. Se efectúa una comparación de dicha frecuencia con otros países del mundo.
Señalamos también la importancia de los orígenes étnicos de las diferentes poblaciones del Mundo, caso de las poblaciones latinas, por ejemplo, Francia e Ibero-América y las poblaciones orientales, Japón, donde la prevalencia de los antígenos puede ser muy diferente a la población escandinava y sajona.
3. Se informa que nuestra frecuencia es del 22% en el diabético I siendo la más parecida a Francia, que es del 29%, para el HLA-B8 y que el HLA-B15 no tuvo importancia, ya que su frecuencia, al igual que en Francia, estuvo bajo la población control. El riesgo relativo para el antígeno B8 es de dos en la población diabética de tipo uno.
4. Llamamos la atención sobre una frecuencia mayor al doble (12% contra 5%) del alelo A9B8, encontrada en los diabéticos tipo I, en relación a la población control ($P = 0.05$) y aún mayor en relación al grupo de diabéticos tipo II (2%), lo que habla en favor de un desequilibrio de unión mayor al esperado en los diabéticos tipo I para este alelo.
5. Para el alelo A2B8 se encontró con mayor frecuencia (6.5%) en los diabéticos de tipo II, en relación a los diabéticos de tipo I (2%) y al grupo control (2.7%).

BIBLIOGRAFIA

1. Arguedas, C.: Etiopatogenia de la Diabetes

- Mellitus 1980. *Act. Méd. Cost.*, 24: 137, 1981.
2. Arguedas, C.; Falcón E.: Frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8 y HLA-B15, en una población de diabéticos juveniles costarricenses. *Act. Méd. Cost.*, 22: 251, 1979.
 3. Barbosa, J.; Norsen, H.; Goetz, F.; Simmons, R.; Najarian, J. Yunis, E.: Juvenile diabetes and viruses. *Lancet*, 1: 371, 1976.
 4. Barbosa, J.; King, R.; Yunis, E.: The histocompatibility system in juvenile insulin-dependent Diabetes Mellitus multiplex kindness. *J. Clin. Invest.*, 60: 989, 1977.
 5. Bargo, L.; Simon, S.: Role of HLA-B8 and BW-15 antigen in diabetic children. *New Engl. J. Med.*, 296: 397, 1977.
 6. Bottazzo, G.; F. Christensen, A.; Doniach, D.: Islet-cell antibodies in Diabetes Mellitus with autoimmune pancreatic endocrine deficiency. *Lancet*, 2: 1279, 1974.
 7. Buschard, K.; Madshad, S.; Rygaard, J.: Passive transfer of Diabetes Mellitus from man to mouse. *Lancet*, 1: 908, 1978.
 8. Buschard, K.; Madshad, S.; Rygaard, J.: Etiology of insulin dependent diabetes. *New Engl. J. Med.*, 300: 424, 1979.
 9. Cahill, G.; McDevitt, H.: Insulin-dependent Diabetes Mellitus. The initial lesion. *New Engl. J. Med.*, 304: 1454, 1981.
 10. Cathelineau, G.; Cathelineau, L.; Hans, J.; Schmidt, M.; Doussent, J.: Les groupes HLA dans le diabetes a debut precoce. *Press. Med.*, 5: 885, 1976.
 11. Christy, M.; Nerup, J.; Botrazo, G.; Doniach, D.; Platz, P.; Svejgaard, A.; Ryder, L.; Thonsen, M.: Association between HLA-B8 and autoimmunity in juvenile Diabetes Mellitus. *Lancet*, 2: 142, 1976.
 12. Craighead, J.: Current views and the etiology of insulin depend Diabetes Mellitus. *New Engl. J. Med.*, 299: 1439, 1978.
 13. Cuddworth, A.; Woodrow, J.: HLA system in diabetes mellitus. *Diabetes*, 24: 345, 1975.
 14. Cuddworth, A.; Woodrow, J.: Evidence for HLA linked genes in "juvenile" Diabetes Mellitus. *Brit. Med. J.*, 3: 133, 1975.
 15. Escobar, A.; Gorodesky, C.; Salazar, M.: Distribution of some of the HLA system lymphocyte antigens in Mexicans II. Studies in atopics and lepreans. *Vox Sang.*, 25: 151, 1973.
 16. Fonseca, J.; Barrantes, A.; Ortega, C.: Distribución de antígenos HLA en la población de Costa Rica. *Act. Med. Cost.*, 24: 11, 1981.
 17. Gamble, D.; Taylor, K.: Seasonal incidence of Diabetes Mellitus. *Brit. Med. J.*, 3: 635, 1969.
 18. Gando, O.; Soeldner, J.: Genetic acquired and related factor in the etiology of Diabetes Mellitus. *Arch. Int. Med.*, 137: 461, 1977.
 19. Gepts, W.: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 14: 169, 1965.
 20. Gepts, W.; Le-Comate, P.: The pancreatic islet in diabetes. *Amer. J. Med.*, 70: 105, 1981.
 21. Gorodesky, C.; Escobar, A.; Salazar, M.: Distribution of some HLA system lymphocyte antigens in Mexicans. Mestizo and Mexican indian population. *Vox Sang.*, 23: 439, 1972.
 22. Jenson, A.; Rosemberg, H.; Notkins, A.: Pancreatic islet-cell damage in children with fatal viral infection. *Lancet*, 2: 354, 1980.
 23. Landgrof, R.; Landgrof, M.; Lander, T.; Scholtz, S.; Kuntz, B.; Albert, E.: HLA haplotypes and glucose tolerance in families of patients with juvenile onset Diabetes Mellitus. *Lancet*, 2: 1084, 1976.
 24. Lendrum, R.; Walker, G.; Cuddworth, A.; Woodrow, J.; Gamble, D.: HLA-linked genes and islet-cell antibodies in Diabetes Mellitus. *Brit. Med. J.*, 1: 1565, 1975.
 25. Lernmark, A.; Freedman, Z.; Hoffman, C.: Islet-surface antibodies in juveniles Diabetes Mellitus. *New Engl. J. Med.*, 299: 375, 1978.
 26. Ludwig, S.; Schernithanner, G.; Mayr, W.: Is. HLA-B8 a marker associated with a protective gene in juvenile onset Diabetes Mellitus. *New Engl. J. Med.*, 294: 1066, 1976.
 27. Mario, U.; Iquicois, M.; Andreoli, D.: Circulating immune complexes in Diabetes. *Diabetología*, 19: 89, 1980.
 28. Marnis, P.; Irvine, W.; Gray, R.; Duncan, L.; Vaughan, H.; McCallum, F.; Campbell, C.; Farahar, J.: HLA and pancreatic islet-cell antibodies in Diabetes. *Lancet*, 2: 652, 1976.
 29. McCuish, A.; Jordan, J.; Campbell, C.; Duncan, L.; Irvine, W.: Cell-mediated immunity to human pancreas in Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 23: 263, 1974.
 30. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28: 1039, 1979.

31. Nelson, P.; Pyke, D.; Cuddworth, A.; Woodrow, J.; Batchelor, J.: Histocompatibility antigens in diabetic identical twins. *Lancet*, 2: 193, 1975.
32. Nerup, J.; Orteved, O.; Bendixen, G.; Egeberg, J.; Poulsen, J.: Antipancreatic cellular hypersensitivity in Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 20: 424, 1971.
33. Nerup, J.; Platz, P.; Orteved, O.; Christy, M.; Lyngsoe, J.; Poulsen, J.; Ryder, L.; Thonsen, M.; Staub, L.; Svejgaard, A.: HLA antigens and Diabetes Mellitus. *Lancet*, 2: 864, 1974.
34. Nerup, J.; Cathelineau, C.; Seignart, J.; Thonsen, M.: HLA and endocrine disease. Pág. 149, Williams & Williams Co. Baltimore, 1977.
35. Nerup, J.; Lernmark, A.: Autoimmunity in insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Amer. J. Med.*, 70: 135, 1981.
36. Pozzilli, P.; Sensi, M.; Gansuch, A.; Bottazzo, G.; Cuddworth, A.: Evidence for paired K-cell levels in type I-diabetes. *Lancet*, 2: 173, 1979.
37. Rittenhause, H.; Oxender, D.; Peks, A.D.: Complement mediated cytotoxic effect on pancreatic islet with sera from diabetic patients. *Diabetes*, 29: 397, 1980.
38. Rotter, J.; Rimon, D.; Tarrence, D.: Heterogeneity in Diabetes Mellitus. *Uptake 1978. Diabetes*, 27: 599, 1978.
39. Rubinstein, P.; Suciú F.N.; Nicholson, J.: Genetics of juvenile Diabetes Mellitus: a recessive gene closely linked to HLA-D and with 50 per cent penetrance. *New Engl. J. Med.*, 297: 1036, 1977.
40. Tattersal, R.; Pyke, D.: Diabetes in identical twins. *Lancet* 2, 1120, 1972.
41. Thonsen, R.; Platz, P.; Orteved, O.; Christy, M.; Lyngsoe, G.; Nerup, J.; Rossmussen, K.; Ryder, J.; Staub, N.; Svejgaard, A.: MLC typing in juvenile diabetes mellitus and idiopathic Addison disease *Transplant Rev.*, 22: 129, 1975.
42. Wakisava, A.; Aizawa, M.; Matsuura, N.; Nakogawa, S.; Nakayama, E.; Itokurok, K.; Okuro, A.: HLA and juvenile Diabetes Mellitus in the Japanese. *LANCET*, 2: 970, 1976.
43. Won, J.; Marsharill, A.; Onadera, T.; Notkins, A.: Virus induced Diabetes Mellitus. *New Engl. J. Med.*, 300: 1173, 1979.