

Frecuencia de los Antígenos de Histocompatibilidad HLA-B8 y HLA-B15 en una Población de Diabéticos Juveniles Costarricenses

*Dr. Carlos Arguedas Chi.**

*Dr. Enrique Falcón Ll.***

RESUMEN

Se presenta la prevalencia en un grupo de diabéticos juveniles costarricenses, de los histotángenos HLA-B8 y HLA-B15, comparados con una población diabética adulta y una población control no diabética.

La población juvenil mostró una prevalencia del 14.3% para el HLA-B8, la adulta del 4% y la no diabética del 3.3%. El HLA-B15 fue del 3.5% en el juvenil, no se encontró en el adulto y fue del 6.7% en la población no diabética.

Aunque menor la prevalencia de HLA-B8 que en otros países (Inglaterra y Dinamarca), tiene importancia significativa, siendo el riesgo del 3.31. No así para el HLA-B15 en que no se encontró correlación.

No se pudo afirmar en esta población estudiada, que el daño microvascular del juvenil era mayor en los portadores de HLA-B8, o HLA-B15, comparados con la población que no tienen estos histotángenos.

INTRODUCCION

Desde hace muchos años se pudo separar la población de diabéticos en dos grandes grupos: la población juvenil que desarrolla la diabetes mellitus antes de los 30 años y la población adulta que desarrolla la diabetes sobre los 30 años. (5). Se pudo determinar que el denominador común en el primer grupo es la carencia de insulina y el segundo la presencia de insulina, aunque en menor

cantidad en relación al normal.

El problema fundamental ha sido interpretar la herencia en la población diabética (7-14-19-26-27) y así Harris señalaba la herencia recesiva en el homocigótico juvenil y en el adulto la dominante heterocigótica. Sin embargo, Steimberg afirma todo lo opuesto a Harris. (7-14-19-26-27). En gemelos verdaderos, si uno es diabético el otro también lo será, aunque el tiempo de aparición de la enfermedad no es paralelo (18-22-25). Según Falconer, citado por Goldstein (13), encuentra que el índice de herencia en la diabetes es del 70 a 81% en los jóvenes diabéticos y del 30 a 40% en diabéticos sobre los 55 años de edad. Otro aspecto importante es el índice de herencia que para la diabetes decrece con la edad; sin embargo, el aumento de la prevalencia de diabetes en la gente de edad, puede ser relacionado a la elevación progresiva de la glucosa, que puede ser efecto de la edad "per se". (13).

Finalmente se pretendió explicar la diabetes como expresión de un síndrome poligénico con penetrancia variable. En realidad, sólo quedó claro que la diabetes es un síndrome que tiene como único dato de unión, el que existe una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. (7-13-14).

No fue sino hasta el descubrimiento de los antígenos de histocompatibilidad en que se demostró la relación de algunos de ellos con

*Profesor Asociado de Medicina, Esc. de Medicina, U. de C.R. Asistente de Medicina, Servicio Med. Interna, Hospital México, C.C.S.S.

**Instructor Licenciado de Medicina, Escuela de Medicina, U. de C.R. Jefe de Clínica, Servicio Medicina Interna, Hospital México, C.C.S.S.

ciertas enfermedades. Así como ejemplo más llamativo la asociación entre espondilitis anquilosante y el HLA-B27. Estudios efectuados en Europa (Inglaterra y Dinamarca) (5-6-7-17), han correlacionado la frecuencia entre diabetes mellitus juvenil y los antígenos HLA-B8 y HLA-B15 e inclusive han tratado de demarcar diferencias entre los mismos. (1-2-5-6-17-29). Fue el motivo principal de este trabajo, encontrar la frecuencia de ambos histoantígenos en una población de diabéticos juveniles costarricenses, comparados con una población diabética adulta y una población control no diabética en Costa Rica y comparar los hallazgos con la literatura internacional.

MATERIAL Y METODO

Se analizó un grupo de pacientes diabéticos juveniles, provenientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social. Se tomaron como datos importantes la edad y el sexo, los antecedentes de congéneres diabéticos en dicha población. La población diabética fue comparada con una población de diabéticos adultos y una población control no diabética.

La determinación de los histoantígenos HLA-B8 y HLA-B15 fue efectuada de la manera siguiente: se emplearon linfocitos de 28 pacientes diabéticos juveniles, 19 hombres

6 9 mujeres; 25 pacientes diabéticos adultos, 10 hombres y 15 mujeres y de 30 personas sanas, 20 hombres y 10 mujeres, no emparentadas entre sí, como control. Los antígenos de histocompatibilidad correspondientes a las series A y B, fueron detectados mediante una batería de antiseros específicos, 11 para A y 13 para B, donados por el Instituto Nacional de Salud de Washington (N.I.H.) y empleando la técnica de micro-linfocito-toxicidad según Terasaki, universalmente aceptada. El riesgo relativo ha sido calculado según la fórmula siguiente:

$$R = \frac{\# \text{ Pac. posit. para un Ag. determinado } \times \# \text{ pac. neg. para ese Ag.}}{\# \text{ controles posit. para el Ag. } \times \# \text{ controles neg. para el Ag.}}$$

(*)

$$R = \frac{\text{Número de pacientes positivos para un antígeno determinado por número de pacientes negativos para ese antígeno}}{\text{Número de controles positivos para el antígeno por número de controles negativos para el antígeno.}}$$

El valor normal para el riesgo relativo así calculado es de uno.

Posteriormente fue comparada la prevalencia de la población estudiada con la población estudiada por Cuddworth y Woodrow (5-6), en Inglaterra.

C.C.S.S. Hospital México
Servicio de Medicina Interna
DIABETES JUVENIL

ANTECEDENTES DE DIABETES FAMILIAR

POBLACION: 20 PACIENTES

<u>Padre</u>	<u>Madre</u>	<u>Hermano</u>	<u>Abuelos</u>	<u>Tíos</u>	<u>Hijos</u>
1	1	4	9	5	0

Señala en 20 pacientes diabéticos, los antecedentes diabéticos de los mismos.

C.C.S.S. Hospital México
Servicio de Medicina Interna
DIABETES MELLITUS JUVENIL

Nombre	#	Edad	Sexo	SISTEMA HLA
KRR	1	15	F	HLA-A9; HLA-AW24; HLA-B8; HLA-BW35
MCQ	2	14	M	HLA-A9; HLA-A29; HLA-BW40
DGZ	3	39	M	HLA-A9; HLA-B5; HLA-B8
JUB	4	29	M	HLA-A3; HLA-B7; HLA-BW40
AVR	5	16	M	HLA-A2; HLA-BW35; HLA-BW40
NMP	6	19	M	HLA-A2; HLA-A28
JSB	7	22	M	HLA-B8; HLA-B12; HLA-A9
EUCh	8	25	F	HLA-A3; HLA-A9; HLA-B5; HLA-BW35
JPM	9	37	M	HLA-B5; HLA-BW35
OQH	10	33	F	HLA-A9; HLA-A11; HLA-B12
MSA	11	28	F	HLA-A1; HLA-A3; HLA-B5
JBB	12	29	M	HLA-A2; HLA-A11; HLA-B5; HLA-B12
JPV	13	23	M	HLA-A11; HLA-B12; HLA-BW40
AAC	14	18	M	HLA-B7; HLA-A9; HLA-BW40
MLV	15	23	M	HLA-A2; HLA-B7; HLA-B5
LHM	16	16	F	HLA-B5; HLA-A9; HLA-BW35
MZV	17	13	M	HLA-A9; HLA-B12; HLA-B15
SZV	18	10	M	HLA-A10; HLA-A9; HLA-B8; HLA-B12
MHR	19	36	F	A-2; A-3; BW40
JSV	20	14	M	A-2; A-9; B-5
GRR	21	26	F	A2; A9; B5; B14
EHC	22	32	M	A2; B5
JCR	23	18	M	A3; A11; BW35
RHM	24	24	M	B12; B13
LMH	25	27	F	A3; B5; BW35
GGR	26	21	M	A2; B12; BW35
VGM	27	34	M	A28; AW31; B5; BW17
LLE	28	23	F	A3; BW16

TIPAJE: Muestra los antígenos de las series A y B en juveniles,
28 pacientes estudiados.

C.C.S.S. Hospital México
Servicio de Medicina Interna

FRECUENCIA DE HLA-B 8 y HLA-B 15 EN
POBLACION DIABETICA JUVENIL, ADULTO Y CONTROL
ASI COMO EL RIESGO RELATIVO PARA EL HLA-B 8

Población	#	HLA-B8		HLA-B 15		Riesgo relat. HLA-B8
		#	%	#	%	
JUVENIL	28	4	14.3%	1	3.5%	3.31
ADULTO	25	1	4.0%	0	0	—
CONTROL	30	1	3.3%	2	6.7%	—

C.C.S.S. Hospital México
Servicio de Medicina Interna

COMPARACION

(CUDWORTH, A.; WOODROW, J. Brit. J. Med. 3: 133, 1975.)

INCIDENCIA DE HLA-B8 Y HLA-B15 EN POBLACION DIABETICA
JUVENIL Y EN CONTROLES, PARA SER COMPARADA CON NUESTRO GRUPO

Población	Número	HLA-B8	HLA-B15	Riesgo
DIABETICOS JUVENILES	150	74 - 49.3%	31 - 20.7%	HLA-B8 = 2.17 HLA-B15 = 2.35
CONTROLES	—	93 - 31.0%	30 - 10.0%	
DIABETICOS JUVENILES	11	HLA-B8 + HLA-B15 7.3		4.67
CONTROLES	5	HLA-B8 + HLA-B15 1.7%		

COMENTARIO

Tomando como trabajo de comparación el efectuado por Cuddworth y Woodrow en Inglaterra (5-6), durante el año de 1975, se podría señalar lo siguiente:

La prevalencia de HLA-B8 en esa población inglesa fue del 39.3% y en la población control del 31%, en el grupo costarricense el HLA-B8, en la población diabética juvenil fue del 14.3% y del 3.3% en la población control y del 4% en la población de diabéticos adultos. En el trabajo inglés de los autores citados (5-6), el HLA-B15 en la población juvenil fue del 20.7% contra 3.5% de la población de diabéticos juveniles costarricenses; no se encontró HLA-B15 en la población diabética adulta y en la población control fue del 6.7%. Existe una correlación estadísticamente significativa a favor del HLA-B8 en población diabética juvenil en Inglaterra y en nuestro medio, pero la frecuencia de la presencia de HLA-B8 es más baja que en otros países (Inglaterra y Dinamarca) (5-6-17). No hubo correlación entre HLA-B15 y diabetes mellitus juvenil; en nuestro medio la población diabética adulta no la mostró y en cambio fue del 6.7% para la población control. La prevalencia de HLA-B15 en la población diabética inglesa es más elevada que en la población control.

Ha sido descrito en la literatura que el HLA-B7 presente con el HLA-B8 le daba efecto de protección. (15). En nuestro material los HLA-B8 no tuvieron relación con el HLA-B7. El uso de otros marcadores como el HLD-W3 para el HLA-B8 y el HLC-W3 para el HLA-BW15, no fueron efectuados. (29).

El riesgo relativo para el HLA-B8 en la población inglesa fue del 2.17 y en la costarricense 3.31. Para el HLA-B15 el riesgo fue de 2.35 y para el costarricense no se encontró.

Cuando el HLA-B8 y el HLA-B15 coinciden en el mismo paciente, el riesgo es de 4.67% en Inglaterra. (5-6).

El hallazgo de infiltración de linfocitos y plasma células en los islotes de Langerhans, han reforzado el concepto "inmunológico" de esta enfermedad. (2-16-18-21). Dos estudios efectuados por Gamble y cols. (11-12) en Inglaterra (1969-1973) han mostrado la relación de aparición de la diabetes

mellitus juvenil y las infecciones por virus Coxsackie B4, siendo los meses pico diciembre, enero y febrero, en que se encontraron los títulos más elevados para los anticuerpos anti-Coxsackie 4 en Inglaterra, en diabéticos juveniles entre los 10 y 19 años. Estos datos explicarían que los pacientes con histoantígenos HLA-B8 y HLA-B15 serán fácil presa de las infecciones por Coxsackie 4, los que iniciarán el proceso inmunológico de "insulitis" de los islotes de Langerhans que serían los responsables de la enfermedad. Ha sido abierta la posibilidad para que otros virus puedan ser también responsables del cuadro. Por estas razones es muy importante destacar si la crisis de la diabetes mellitus juvenil se inicia con "dolor abdominal", como lo destacan Campbell y cols. en 1975. (3). Recientemente Won Yoon y cols. (30), han podido aislar el virus Coxsackie B4 de un paciente juvenil muerto en cetoacidosis. La inoculación en el ratón produjo hiperglicemia con inflamación de los islotes y necrosis de las células B. Sin embargo, no todo está claro, pues Hierhalzen (10), en Canadá, no encontró relación entre diabetes juvenil y virus Coxsackie B3 y B4. Durruty y col. en Chile (9), señalan no relación de virus de la parotiditis, influenza A y B, Parainfluenza I, adenovirus, Coxsackie B1-B4 y B5 y la diabetes juvenil, pero sí relación por confirmarse con el Coxsackie B6.

De acuerdo con Rotter y col. (29) lo importante sería señalar algunas diferencias importantes para el diabético juvenil con HLA-B8 y el que tiene HLA-B15; los estudios en gemelos muestran que la frecuencia para el HLA-B8 está aumentada en los verdaderos, mientras que para el HLA-B15 está aumentada indistintamente (verdaderos y no verdaderos). Los pacientes con HLA-B8 no tienen anticuerpos anti-insulina, pero los con HLA-B15 tienen anticuerpos contra la insulina. Los anticuerpos anti-islotes están presentes en el HLA-B8 (16) y no lo están con el HLA-B15. Las células antipáncreas mediadoras de inmunidad están aumentadas en el HLA-B8 y no en el HLA-B15 (21). Existe asociación en el HLA-B8 a otras enfermedades endocrinas (24-28), cosa que no sucede en el HLA-B15. En los pedigrees aislados, la enfermedad en relación al HLA-B8 se muestra como un desorden autoinmune, mientras que la enfermedad en relación al HLA-B15

como un desorden en la liberación de insulina.

Quizá la pregunta más importante sería: ¿Hay diferencia entre el juvenil portador de HLA-B8, HLA-B15 y el que no los tiene, en relación a las alteraciones microvasculares? (4-20). Los autores (Rotter y cols.) (29), creen que el HLA-B8 tiene alta prevalencia de microangiopatía.

En nuestro medio, la prevalencia de HLA-B8, importantes estadísticamente en la población juvenil, no guarda relación a lo informado en otros países. No se pudo encontrar relación de importancia al HLA-B15, pues fue la población control la que mostró una mayor incidencia.

No tenemos tipaje de los "juveniles" muertos y los que están en control no muestran grandes diferencias en cuanto microangiopatía, medida por retinopatía y nefropatía diabéticas básicamente, aunque se cita que a mayor carencia de insulina mayor daño microvascular. (20-23-25-29).

Creemos que el origen racial de nuestro país puede explicar las diferencias de incidencia de HLA-B8 y HLA-B15 y en cuanto a la microangiopatía, se deberá tener mayor experiencia, para poder tener datos concluyentes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BORGIO, L.; SIMON, S.: Role of HLA-B8 and BW-15 antigens in diabetic children. *New Engl. J. Med.* 296: 397; 1977.
- 2.- BARBOSOJ, KING R.; NORCEN, H.; YUNIS, E.: The histocompatibility system in juvenil insulin-dependent diabetic multiplex kindreds. *J. Clin. Invest.* 60: 989; 1977.
- 3.- CAMPBELL, I.; DUNCAN, L.; INNES, J.: Abdominal pain in diabetic metabolic descompensation. Clinical significance. *JAMA* 233: 166; 1975.
- 4.- CAHILL, G.; ETZWIKEN, D.; FRENKEL, N.: Blood glucose control in diabetes. *Diabetes* 25: 237; 1976.
- 5.- CUDDWORTH, A.; WOODROW, J.: HLA system in diabetes mellitus. *Diabetes* 24: 345; 1975.
- 6.- CUDWORTH, A.; WOODROW, J.: Evidence for HLA-linked genes in "juvenile" diabetes mellitus. *Brit. Med. J.* 3: 133; 1975.
- 7.- CUDWORTH, A.: The aetiology of diabetes. *Brit. J. Hosp. Med.* 16: 207; 1977.
- 8.- FAJANS, S.: ¿Qué es diabetes? Definición, diagnóstico y curso. *Clin. Méd. N.A.* 793; 1971.
- 9.- DURRUTY, P.; GARCIA DE LOS RIOS, M.; VERGARA, M.; VICENTE, M. Estudio de anticuerpos antivirales en la diabetes juvenil. *Rev. Méd. Chile* 105: 879; 1977.
- 10.- HIERHALZEN, J.: Follow-up of children infected in a Coxsackie virus B3 y B4 outbreak. No evidence of Diabetes Mellitus. *J. Infect. Dis.* 131: 462; 1975.
- 11.- GAMBLE, D.; KINSLEY, M.; FITZGERALD, M.; BOLTON, R.; TAYLOR, K.: Viral antibodies in Diabetes Mellitus. *Brit. Med. J.* 3: 627; 1969.
- 12.- GAMBLE, D.; TAYLOR, K.; CUMMINGS, H.: Coxsackie viruses and Diabetes Mellitus. *Brit. Med. J.* 260; 1973.
- 13.- GOLDSTEIN, S.; PODOLSKY, S.: The genetics of Diabetes Mellitus. *Med. Clin. N.A.* 62: 639; 1978.
- 14.- JARRETT, R.: Epidemiology of diabetes. *Brit. J. Hosp. Med.* 16: 200; 1977.
- 15.- LUDWIG, H.; SCHERNTHONER, G.; MAYR, W.: Is HLA-B7 a marker associated with a protective gene in juvenile-On set diabetes mellitus? *New Engl. J. Med.* 294: 1066; 1976.
- 16.- MORRIS, P.; IRVINE, W.; GRAY, R.; DUNCAN, L.; VAUGHAN, H.; McCALLUM, F.; CAMPBELL, C.; FARAHOR, J.: HLA and pancreatic islet cell antibodies in Diabetes. *Lancet* 2: 652; 1976.
- 17.- NERUP, J. PLATZ, P.; ORTUED, O.; CHRISTY, M.; LINGSAE, J.; POULSEN, J.: HLA antigens and Diabetes Mellitus. *Lancet* 2: 864; 1974.
- 18.- NELSON, P.; PYKE, D.; CUDWORTH, A.; WOODROW, J.; BATCHELOR, J.: Histocompatibility antigens in diabetic identical twins. *Lancet* 2: 193; 1975.
- 19.- RUBINSTEIN, P.; SUEW-FOCA, N.; NICHOLSON, J.: Genetics of juvenile diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 297: 1036; 1977.
- 20.- SIPERSTEIN, M.; FOSTER, D.; KNOWLES, H.; LEVINE, R.; MADISON, L.; ROTH, J.: Control of blood glucose and diabetic vascular disease. *New Engl. J. Med.* 296: 1060; 1977.

- 21.- SINGAL, D.; BLOJEHMAN, M.: Histocompatibility (HLA) antigens lymphocytotoxic antibodies in tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 22: 429; 1973.
- 22.- TATTERSON, R.; PYKE, D.: Diabetes in identical twins. *Lancet* 2: 1120; 1972.
- 23.- TATTERSON, R.; FAJANS, S.: A difference between to inheritance of classical juvenile onset and moturity onset type diabetes of young people. *Diabetes* 24: 44; 1975.
- 24.- THIER, D.; SMITH, W.; ROBIN, B.; FISHER, S.; LESTER, R.: A syndrome of immunoglobulin A deficiency. Diabetes mellitus malabsorption and a common HLA-hapto-type. *Ann. Int. Med.* 2: 415; 1968.
- 25.- PUKE, D.; TATTERSON, R.: Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes* 22: 613; 1973.
- 26.- RIMOIN, D.: Genetics of Diabetes mellitus. *Diabetes* 16: 346; 1967.
- 27.- RIMOIN, D.: Herencia en Diabetes sacarina. *Clin. Med. N.A.* 807; 1971.
- 28.- UNGAR, B.; STOCKS, A.; MARTIN, F.; WHITTINGHAN, S.; MOCKAY, I.: Intrinsic-factor antibody Parietal -cell antibody and latent pernicious anaemia in Diabetes Mellitus. *Lancet* 2: 415; 1968.
- 29.- ROTTER, J.; RIMOIN, D.; TORRENCE, D.: Heterogeneity in Diabetes Mellitus. Update 1978. *Diabetes* 27: 599; 1978.
- 30.- WON, J.; MORSHORIL, A.; ONADENO, T.; NOTKINS, A.: Virus induced Diabetes Mellitus. *New Engl. J. Med.* 300: 1173; 1979.
- 31.- ZANANA, J.; RIMOIN, D.: Inheritance of Diabetes Mellitus. *New Engl. J. Med.* 295: 603; 1976.