

# Estudio de los antígenos HLA en el síndrome nefrótico córtico-sensible

A. Núñez Roldán, E. Villechenous Pineda,  
F. Arenzana Seisdedos,  
C. Fernández-Andrade y J. Martín Govantes

Sección de Inmunología. Departamento de Análisis Clínicos.  
Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío". Sevilla.

Sección de Nefrología Infantil. Hospital Infantil.  
Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío". Sevilla.

## Steroid-responsive nephrotic syndrome: A HLA-DR associated disease

Fifty patients affected of steroid-responsive nephrotic syndrome were studied in relation to HLA-DR antigens. An increase of HLA-DR7 was confirmed. The antigen HLA-DR2 was present in a significant lower frequency in companion to the control group. In this paper the possible protector role of HLA-DR2 is discussed.

Se ha estudiado la frecuencia de los antígenos HLA-DR en 50 enfermos afectados de síndrome nefrótico sensible a los corticoides, confirmando un incremento del antígeno HLA-DR7 y observándose un descenso significativo del antígeno HLA-DR2. En el trabajo se comenta el posible papel protector del antígeno HLA-DR2.

## INTRODUCCION

El síndrome nefrótico corticosensible (SNCS) es el síndrome nefrótico más frecuente en la infancia. Su etiopatogenia es desconocida si bien algunas características tales como la buena respuesta al tratamiento con esteroides o inmunosupresores, la presencia en algunos pacientes de complejos inmunes circulantes y su frecuente asociación con estados de hipersensibilidad han hecho pensar en la existencia de mecanismos inmunitarios en el desarrollo de la enfermedad.

La asociación entre SNCS y antígenos del sistema HLA fue primeramente descrita por Thomson et al<sup>1</sup>, que demostraron un aumento en la frecuencia del antígeno HLA-B12 entre los pacientes. Posteriormente, Alfiler et al<sup>2</sup> mostraron un aumento significativo del antígeno HLA-DR7 que es un antígeno en desequilibrio de asociación con HLA-Bw44 (una de las formas de HLA-B12).

Nosotros presentamos en este trabajo nuestros resultados del tipaje HLA en 50 pacientes afectados de

SNCS que fueron seguidos en el Hospital Infantil de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío" de Sevilla.

## MATERIAL Y METODOS

Pacientes: 50 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 15 años (media: 4,2 años) afectados de SNCS fueron estudiados. En todos ellos se observó una remisión total de la enfermedad tras el tratamiento con prednisona. En 29 de ellos se practicó biopsia renal, encontrándose como único hallazgo patológico un borramiento de los pedicelos en microscopía electrónica.

Tipaje HLA: de 30 ml de sangre periférica se obtuvieron, tras defibrinación con bolas de vidrio, linfocitos totales por el método clásico de Boyum<sup>3</sup>. Una vez lavados se resuspendieron en 0,6 ml de medio RPMI 1640 (Flow) enriquecido con un 10% de *Foetal bovine serum* (Flow). La suspensión fue depositada en una columna de plástico flexible (paja de beber común) que había sido cerrada por el extremo inferior mediante calor, dejándose sólo un orificio de 2 mm. La columna contenía 100 mg de fibra de nylon previamente impregnada del mismo medio de cultivo e incubada 30 minutos a 37° C. Una vez añadidas las células, la columna fue introducida en la estufa durante 45 minutos para posteriormente dejar pasar

Correspondencia: Dr. Antonio Núñez Roldán. Sección de Inmunología. Departamento de Análisis Clínicos. Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío". Avda. Manuel Siurot s/n. Sevilla-13.

gota a gota 10 ml de medio de cultivo que arrastran las células no adherentes (linfocitos T). Otros 10 ml de medio de cultivo fueron añadidos de igual forma, y las células adherentes (linfocitos B) fueron eluidas por escurridos energéticos.

Los linfocitos T se enfrentaron a 120 antisueros que reconocían 14 especificidades HLA-A, 26 especificidades HLA-B y 7 especificidades HLA-C por la técnica clásica de microlinfocitotoxicidad del NIH en dos tiempos (30 minutos de incubación con el antisuero y 60 con complemento). Las células B se enfrentaron por igual método aunque con tiempos de incubación más largos (60 y 120 minutos) a un panel de 48 antisueros procedentes de los laboratorios de France-Transplant, entre ellos el nuestro, que definían las especificidades HLA-DR conocidas en la actualidad.

Estimación de los resultados: las frecuencias de los antígenos HLA obtenidas se compararon con las frecuencias de la población local normal. Las diferencias encontradas entre ambos grupos fueron calculadas mediante un análisis convencional de  $\chi^2$ . Los riesgos relativos (RR) fueron estimados según la fórmula de Woolf<sup>4</sup>. Los niveles de significación fueron corregidos multiplicando por el número de alelos estudiados<sup>5</sup>.

## RESULTADOS

Las frecuencias de los antígenos HLA-A, B y C obtenidas en el grupo de enfermos no variaron significativamente de las halladas en el grupo control. Fue notable sin embargo el aumento de la frecuencia de Bw44, 38 % frente a 29 % (NS), así como de B8, 26 % frente a 9 % (NS). Por el contrario, las frecuencias de los antígenos DR variaron significativamente en ambos grupos (tabla I). En primer lugar se observó un

aumento de la frecuencia de DR7, 72 % frente a 37,6 % ( $p_c < 0,001$ ). En segundo lugar, una disminución de la frecuencia de DR2, 10 % frente a 29,8 % ( $p_c < 0,005$ ). Los riesgos relativos (RR) fueron de 4,5 para DR7 y de 0,23 para DR2.

## DISCUSION

Hasta el momento presente, la asociación con antígenos HLA ha sido investigada en más de 300 enfermedades. En más de un centenar de ellas se han encontrado resultados positivos que consisten habitualmente en la observación de un aumento de la frecuencia de uno o más antígenos HLA entre los enfermos. Ello ha permitido suponer la existencia de genes de susceptibilidad para tales enfermedades en el interior de la región HLA.

Al existir un singular aumento en la frecuencia del antígeno HLA asociado a la enfermedad, las frecuencias de los demás antígenos se encuentran homogéneamente disminuidas. La disminución de la frecuencia de un antígeno HLA en particular es un hallazgo muy infrecuente. El gran polimorfismo de la región HLA hace que en general las frecuencias de sus antígenos sean bajas. Por esta razón, son más fáciles de detectar estadísticamente aumentos que disminuciones en las frecuencias de los antígenos HLA cuando se han estudiado dichas frecuencias en grupos de enfermos.

Nuestros resultados muestran un aumento significativo de DR7 (72 %) como ya hubiese demostrado Alfiler. Sin embargo, el aumento de DR7 parece hacerse a expensas exclusivamente de la disminución de DR2, quedando las frecuencias del resto de los antígenos de la serie DR similares a las de la población normal. De esta manera, calculando los RR, un individuo sano portador de DR7 tiene 4-5 veces más probabilidades de contraer la enfermedad que un individuo que no sea DR7, a menos que sea DR2, en cuyo caso ( $RR = 0,23$ ) tiene un riesgo 4 veces menor que el resto de los individuos.

La explicación más fácil para el fenómeno que hemos observado sería que en el sistema HLA no sólo existirían genes de susceptibilidad sino asimismo genes de resistencia contra enfermedades determinadas. El concepto actual de que los genes HLA, y más precisamente los genes de la región HLA-D, modulan la respuesta inmune explicaría globalmente estos resultados. En efecto, el polimorfismo HLA que induce una gran variabilidad entre los individuos en cuanto a su fenotipo HLA induciría paralelamente una gran diversidad en cuanto a "comportamientos inmunitarios" entre esos individuos. Gráficamente, podríamos decir que la personalidad inmunitaria de un indivi-

TABLA I Antígenos HLA-DR en 50 pacientes con síndrome nefrótico córtico-sensible y en 198 controles normales

Antígeno HLA-DR	Frecuencias HLA-DR (%)		$P_c$	RR
	Pacientes	Controles		
DR1	22	11,1	NS	-
DR2	10	29,8	< 0,005	0,23
DR3	30	20,4	NS	-
DR4	14	16	NS	-
DR5	24	22,1	NS	-
DRw6*	12	15,5	NS	-
DR7	72	37,6	< 0,001	4,5
DRw8	0	3,9	NS	-
DRw9	0	3,9	NS	-
DRw10	2	2,2	NS	-

\* Se incluye la frecuencia de DRw6Y.

duo radica en su fenotipo HLA. El mecanismo íntimo de esta consecuencia final, como sería la asociación HLA-enfermedad, seguiría sin conocerse, aunque la demostración de alelos protectores junto a alelos de susceptibilidad podría tener una importancia capital para llegar a poseer tal conocimiento.

---

#### Bibliografía

1. Thomson, P.D., Barratt, T.M., Stokes, C.R. Turner, M.W. y Soothill, J.F.: HLA antigens and atopic features in

the steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Lancet*, 2: 765, 1976.

2. Alfiler, C.A., Roy, L.P., Doran, T., Sheldon, A. y Bashir, H.: HLA-DRw7 and steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Clinical Nephrol*, 14: 71-74, 1980.

3. Boyum, A.: A one stage procedure for isolation of granulocytes and lymphocytes from human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, suppl. 21., 97: 51, 1968.

4. Woolf, B.: On estimating the relation between blood groups and disease. *Ann. Hum. Genet.*, 19: 251, 1955.

5. Svejgaard, A. y Ryder, L.P.: Associations between HLA and disease: notes on methodology and a report from the HLA and Disease Registry. *HLA and Disease*. (Editores J. Dausset y A. Svejgaard). Munksgaard. Copenhagen. pp. 46-71, 1977.