

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Actualización en histocompatibilidad (HLA)

*Dr. Luis Rodríguez P.

INTRODUCCION

Es indiscutida la importancia que ha adquirido en este momento el estudio de la histocompatibilidad (HLA) en relación a la respuesta inmune. Los estudios al respecto comenzaron en 1936 con P. Gorer, cuando descubrió lo que pensó era un nuevo grupo sanguíneo. A partir de ese año se demostró la existencia de un gen que gobierna este sistema y se establecieron las primeras leyes de la histocompatibilidad (Snell). En 1954 Dausset reportó la presencia de anticuerpos en el suero de pacientes multitransfundidos que aglutinaban los linfocitos de ciertos individuos. Prosiguiendo con sus estudios, el mismo Dausset descubrió un antígeno en leucocitos que llamó MAC (hoy HLA-A2) que se encontró en el 60% de la población francesa. Se pensó que estos antígenos, o marcadores de leucocitos, estaban genéticamente controlados debido a que gemelos mostraban antígenos de este tipo muy parecidos. Rose Payne, en 1958, demostró que mujeres embarazadas podían producir anticuerpos dirigidos contra los HLA de origen paterno expresados en el feto. Terasaki y McClella (1964), gracias al descubrimiento de anticuerpos anti-antígenos HLA en el 20% de las múltiparas, fueron

los primeros en idear las técnicas para la detección de antígenos HLA (microlinfocitotoxicidad). Así nació el sistema HLA (Human Leucocyte Antigens), que es en este momento el más importante después de los grupos sanguíneos clásicos.

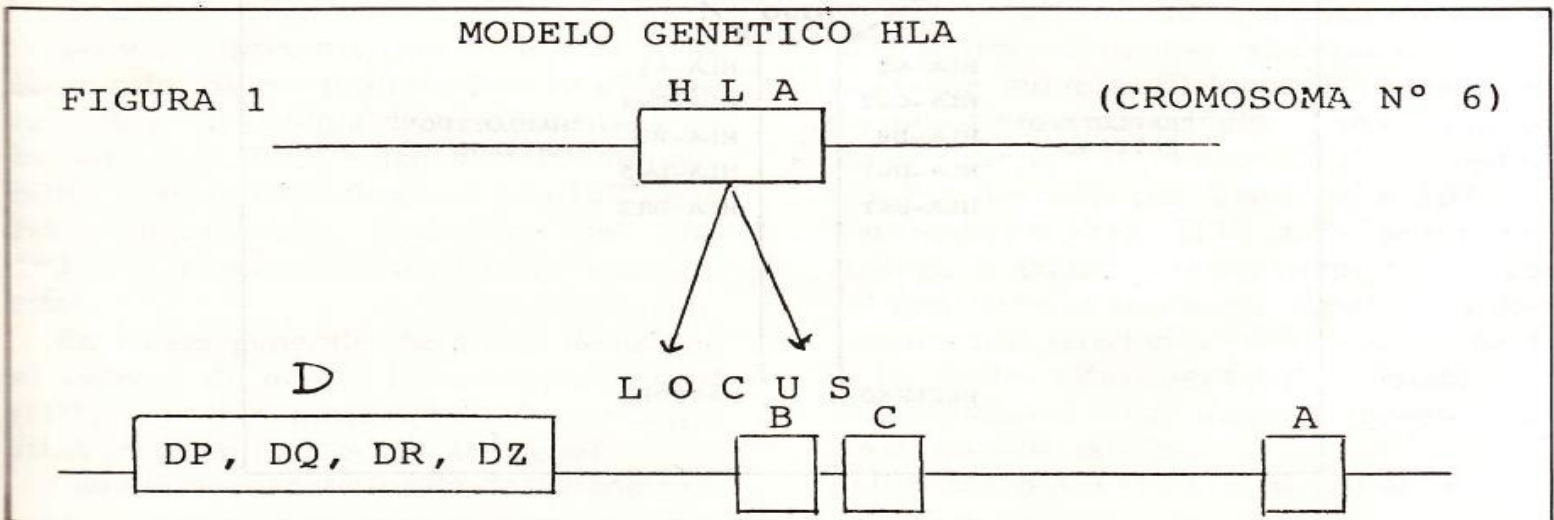
Entender su importancia en los estudios familiares, antropología, paternidad, enfermedades relacionadas y transplantes será el objetivo de esta revisión. Por la relevancia que ha adquirido en los principales centros hospitalarios, nos referiremos con más detalle a la relación HLA y transplante renal.

GENETICA DEL SISTEMA HLA

Los antígenos HLA se encuentran presentes en la membrana celular de la mayoría de las células del organismo. En la sangre se encuentran en polimorfonucleares, linfocitos, plaquetas y sólo residuos de ellos en los glóbulos rojos.

La expresión del sistema HLA sobre la superficie de estas células está controlada genéticamente por una región específica ubicada en un segmento del brazo corto del cromosoma 6 (Figura 1).

* Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

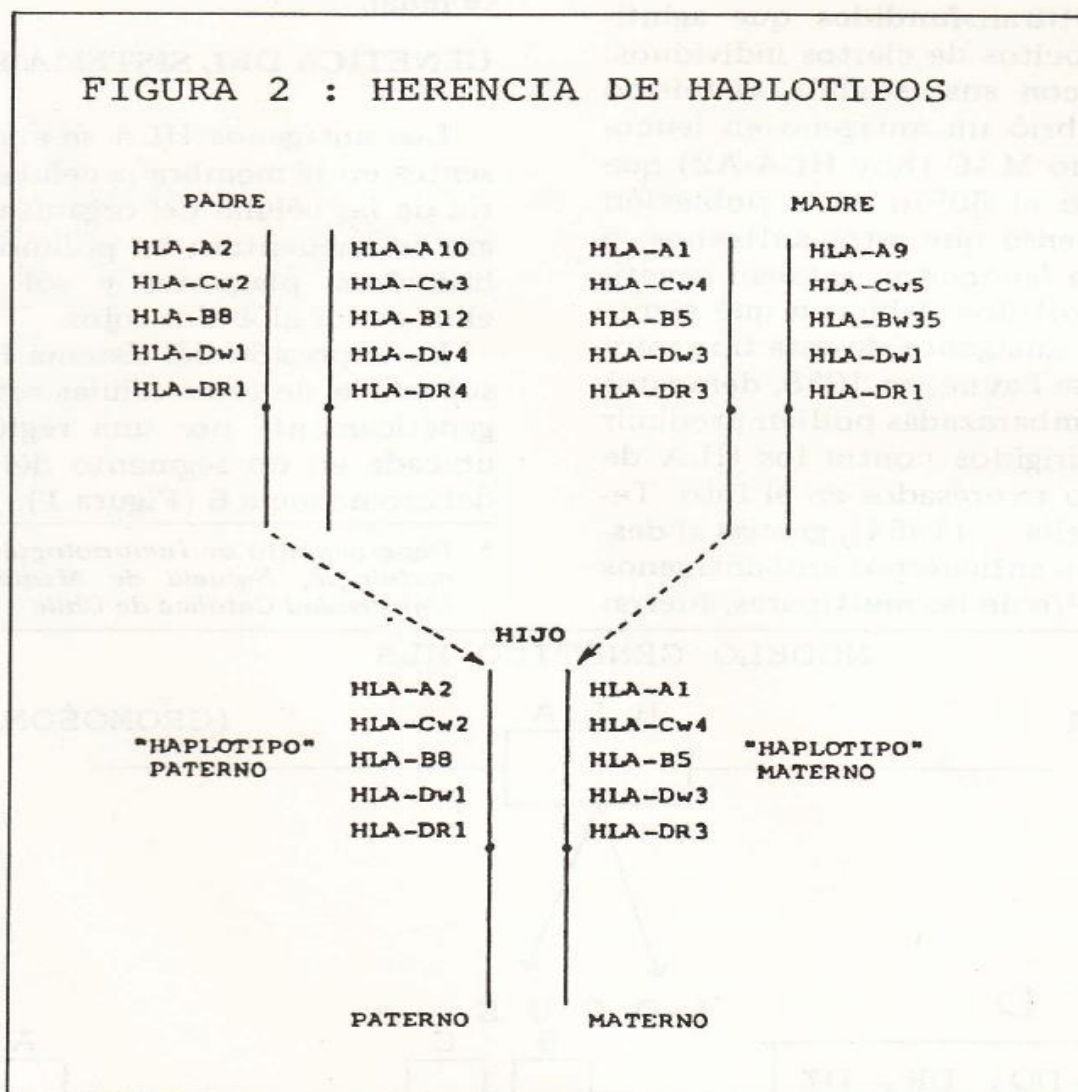


En la actualidad, esta región aparece sub-dividida en cuatro locus mayores (A, B, C, D), cada uno de ellos con varios alelos. Recientemente se ha detectado un antígeno que al parecer estaría codificado por un locus adyacente al locus D o formando parte de él, al cual se le ha llamado DR (D relacionado). También éstos con varios alelos.

Cada individuo posee un par de cromosomas 6 y cada cromosoma tiene cinco locus HLA; por lo tanto, si un individuo es

heterocigoto para los cinco locus, podrá tener diez antígenos HLA.

Los antígenos HLA se heredan de acuerdo a las leyes de Mendel, por lo que un individuo hereda un cromosoma 6 del padre y otro de la madre, o (en otras palabras) un paquete de cinco genes de cada padre (Figura 2). De lo anterior se puede definir el término **haplotipo** como la contribución genética de cada progenitor o la región cromosómica compuesta de los cinco locus genéticos antes mencionados.



Es importante tener presente que lo descrito se aplica siempre que no exista "crossing-over", el que ocurre, aunque a una frecuencia muy baja. Para algunos, ésta es de 1^o%, y para otros de 1 en 10.000.

Se podría deducir que la herencia de los antígenos HLA es el azar. Sin embargo, existe lo que se llama "desequilibrio de unión" (linkage disequilibrium), es decir antígenos que son heredados juntos. Son asociaciones no casuales de los antígenos HLA. Su mecanismo es desconocido y aparecen significativamente más a menudo de lo esperado en un mismo haplotipo. Son frecuentes por ejemplo las asociaciones entre A1-B8; A3-B7; A1-B17; A2-B16; etc.

Debe destacarse que cercanos a los locus genéticos HLA-A, B, C, y DR, se ubican otros locus relacionados con la respuesta inmune, como son Bf (C3 proactivador), C2, C4 y probablemente C8. También es sitio de ubicación de algunos antígenos eritrocitarios (Chido y Rogers). También recientemente se demostró la existencia de genes que identifican nuevos sistemas: DP, DQ, DZ situados en la región D.

NOMENCLATURA DEL SISTEMA HLA

Teniendo presente que el sistema HLA es uno de los más polimórficos en el hombre, idear un sistema de nomenclatura no ha sido fácil. Sólo entre el Histocompatibility Testing Workshop del año 1975 y el Histocompatibility Workshop del año 1977, la nomenclatura se logró estandarizar.

En líneas generales se puede decir que el sistema de mayor histocompatibilidad (MHC) en el hombre está definido como HLA (Human Leucocyte Antigens).

Cada locus genético está designado por

las letras A, B, C, D y DR. Entre HLA y el locus descrito se introdujo un guión (HLA-A, HLA-B, etc.). El número que se introduce después de la letra indica el alelo correspondiente, por ejemplo (HLA-A2). La letra provisional w minúscula está designada a aquellos antígenos no suficientemente definidos. Esta letra se elimina cuando la especificidad llega a ser oficialmente reconocida (HLA-Aw33, HLA-Bw16, etc.).

ESTRUCTURA DE LOS ANTIGENOS DEL SISTEMA HLA (1)

Los antígenos HLA actualmente conocidos son alrededor de 95. En el último tiempo su aumento es consecuencia de subdivisiones de los antígenos originales.

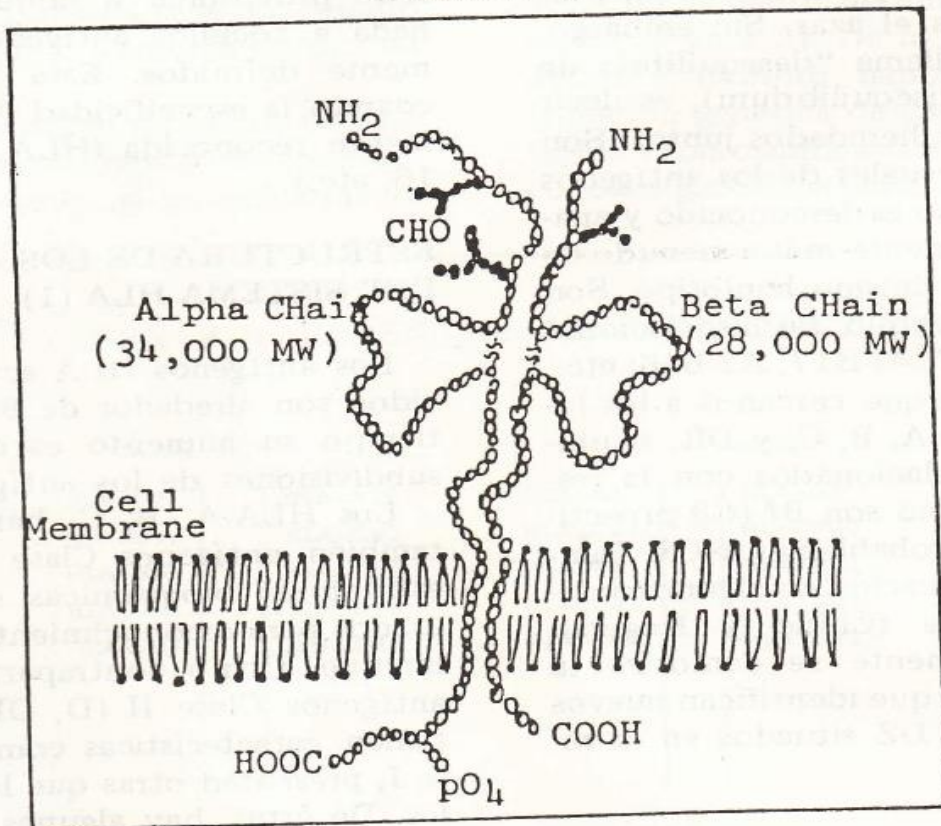
Los HLA-A, B, C, han sido llamados también antígenos Clase I; ellos poseen estructuras bioquímicas similares y son usados para reconocimiento por el sistema inmune. Como contrapartida existen los antígenos Clase II (D, DR) que, aunque tienen características comunes a los Clase I, presentan otras que los hace especiales. De éstas, hay algunas referidas al locus D, como son las de estar sólo definido por el cultivo mixto de linfocitos y la de estar estrechamente relacionado con la respuesta inmune. El locus DR es definido por técnicas serológicas, pero usando como "target" linfocitos B. El antígeno DR fue definido por Leewen en 1973 y Van Rood en 1975. El HLA-DR se supone análogo al antígeno Ia del ratón, producto del gen Ir de la respuesta inmune. Su determinación serológica relativamente fácil lo ha hecho fundamental para establecer compatibilidad entre dador y receptor en los trasplantes renales.

Los antígenos HLA-A, B y C están for-

mados por dos cadenas proteicas, una beta-2-microglobulina de peso molecular 12.000, que representa la cadena liviana,

y una glicoproteína de PM 44.000, o cadena pesada. Ambas están unidas entre sí por enlaces no-covalentes.

FIGURA 3



STROM - CARPENTER

La cadena glicosilada variable da la especificidad HLA-A, B y C, es decir, es la responsable de que en la membrana celular se produzca la reacción antígeno-anticuerpo. Esta misma cadena glicosilada mediante su carboxilo terminal atraviesa la membrana celular biomolecular y se fija a la región hidrofóbica de ella. Por otra parte, al unirse varias glicoproteínas entre sí, adquieren una estructura tetrapéptida. A su vez, la cadena liviana, o beta-2, en cierta forma tiene su homología a la región constante de la cadena gamma de la IgG, no

tiene especificidad HLA, es producida por diversas células del organismo y se la ha aislado de la orina. Las estructuras antes descritas que constituyen los antígenos HLA-A, B, C, son las llamadas moléculas Clase I (Amos).

Por otra parte, también se han identificado las moléculas Clase II que corresponden al gran grupo antigénico D, que incluye los subgrupos DP, DQ, DR, DZ. De estos últimos el mejor identificado hasta ahora ha sido el DR. Estas moléculas están presentes en linfocitos B, monocitos-ma-

crófangos y células endoteliales. Son dos cadenas polipeptídicas, una de PM 28.000, y otra de 34.000 (Figura 3). La cadena liviana más pequeña es en este caso la responsable de la especificidad D/DR. Ambas cadenas están insertas en la membrana celular por su región hidrofóbica. También en el último tiempo se han encontrado otras moléculas Clase II que corresponden a los antígenos DP, DQ y DZ, que son controlados, al parecer, por locus genéticos separados a los DR y que forman parte de la región D.

Los antígenos HLA se desarrollan tempranamente en la vida fetal, alrededor de la sexta semana, y persisten durante toda la vida. Están presentes en todas las células del cuerpo y constituyen el 1 al 2% de las proteínas de la membrana celular.

De estos antígenos sólo se encuentran restos en los glóbulos rojos y por lo general no existen en ellos. Está claro que se pierden constantemente y se renuevan por las células nucleadas, proceso que no es posible para el glóbulo rojo, por carecer de núcleo.

TECNICAS DE ESTUDIO DE ANTIGENOS HLA

Las técnicas para la identificación de los antígenos HLA son de dos tipos, de acuerdo a los antígenos a determinar:

- las técnicas serológicas, y
- el cultivo mixto de linfocitos

TECNICAS SEROLOGICAS

Son también llamadas de citotoxicidad o linfocito-toxicidad, y permiten la identificación de antígenos HLA-A, B, C y DR. Como su nombre lo indica, emplean los

linfocitos periféricos, porque son más fáciles de aislar, dan reacciones más reproducibles y se mantienen más tiempo viables sin refrigeración.

Las etapas de esta técnica se pueden resumir como sigue:

1. Separación de linfocitos de la sangre periférica con heparina mediante gradiente de densidad.
2. Incubación de los linfocitos obtenidos con los diferentes antisueros HLA en una microplaca.
Los antisueros HLA son obtenidos de multíparas sensibilizadas por sus diferentes embarazos, politransfundidos o pacientes con trasplantes previos. La incidencia de estos anti-HLA es de 4.3-25% después del primer embarazo y va en aumento con el número de embarazos, comenzando a elevarse después de la semana 24 de gestación. En el caso de los politransfundidos, los títulos son más altos una semana después de la transfusión y se presentan en el 25% de los pacientes con más de 20 transfusiones. Estos anticuerpos anti-HLA son moléculas del tipo IgG con propiedades de aglutinación y citotoxicidad.
3. Incubación con complemento de conejo, el cual lesiona la membrana celular en presencia de los anticuerpos específicos. El complemento de conejo tiene, además, anticuerpos anti-humanos que ayudan a producir la muerte celular.
4. Incorporación de la eosina por las células lisadas.
5. Fijación de la reacción con formol neutro.
6. Evaluación del test mediante lectura con microscopio invertido con contraste de fase. La lectura se hace según el esquema siguiente:

100% de células muertas (-)	1
10 - 20% de células muertas (+/-)	2
20 - 40% de células muertas (+)	4
40 - 80% de células muertas (++)	6
> 80% de células muertas (+++)	8

Para efectuar la tipificación de antígenos HLA-DR, la técnica es similar, pero se deben separar los linfocitos B de los T y poner los primeros en la microplaca de Teraski con los antiseros DR, porque los antígenos DR sólo se encuentran en los linfocitos B.

En general, las ventajas de estas técnicas serológicas de linfotoxicidad son:

- no necesitan compatibilidad de grupo sanguíneo clásico ABO
- son técnicas reproducibles
- los linfocitos mantienen la reactividad mucho mejor que otras células (granulocitos).

En la interpretación de estas técnicas serológicas por linfotoxicidad, además de evaluar si una reacción es positiva o negativa, se debe tener presente que no todos los antiseros reaccionan igual con el mismo antígeno, aunque se suponga que tienen el mismo anticuerpo. Ello se puede deber a otros anticuerpos presentes no determinados o a reacciones cruzadas. Estas reacciones cruzadas se interpretan como debidas a subdivisiones, fragmentos de los antígenos primitivos.

Por otra parte, con alguna frecuencia no se logran detectar todos los locus HLA, siendo en estos casos muy importante el estudio familiar, a fin de configurar el posible haplotipo del paciente.

TECNICAS DE CULTIVO MIXTO DE LINFOCITOS (CML)

Esta técnica es bastante más compleja que la previa y se usa para la detección de antígenos HLA-D.

El cultivo mixto de linfocitos será positivo cuando las dos poblaciones de células puestas en contacto posean distintos alelos D y será negativo cuando tengan iguales alelos D.

APLICACIONES DE LA HISTOCOMPATIBILIDAD

ESTUDIOS FAMILIARES

En el análisis genético previo ya vimos que existen dos haplotipos paternos y dos haplotipos maternos. En consecuencia, en una familia los hijos sólo pueden heredar cuatro posibles combinaciones. Esto es importante, ya que dos hermanos tienen una posibilidad del 25% de ser idénticos en sus HLA, 50% de compartir un haplotipo y 25% de ser diferentes en ambos haplotipos. De esto se desprende que si uno tipifica sólo HLA-A y B en dos hermanos, y éstos comparten dos haplotipos, por lo general también son idénticos para el locus C, D y DR. Esto tiene cierta importancia, dado que por dificultades técnicas la mayoría de los laboratorios sólo identifican los locus A y B.

ESTUDIOS DE PATERNIDAD

Las pruebas en este sentido realizadas con los antígenos de histocompatibilidad son en general pruebas para descartar paternidad y no para realizar confirmación de ella. Es una prueba recientemente introducida y que da un alto porcentaje de

seguridad (90%), debido a que estos antígenos se heredan según leyes de Mendel, están bien desarrollados al nacimiento, sus técnicas de detección son reproducibles y dan muy buenos resultados. El éxito de estos test HLA para paternidad ha sido reconocido por la Asociación Médica Americana y el American Bar Association, utilizándose en general cuando los test de paternidad en glóbulos rojos no dan suficiente información. Por ejemplo, Majskey (2), mediante los estudios HLA realizados a un par de mellizos estableció que el padre de cada uno de ellos no era el mismo.

HLA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

Se ha demostrado claramente una fuerte asociación entre algunos antígenos HLA y algunas enfermedades específicas, siendo la mayoría de ellas de naturaleza autoinmune. Así se ha logrado establecer en algunos casos el diagnóstico, y en otros el riesgo relativo (RR) de algunos individuos.

Los primeros trabajos publicados al respecto aparecieron en los años 1967 (Amiel) y 1968 (Kourilsky), demostrando asociación entre antígenos HLA y enfermedad de Hodgkin, lo cual no fue confirmado en trabajos posteriores. Desde entonces los estudios han establecido un gran número de asociaciones (Tabla 1). El ejemplo más típico de ellas es la asociación entre espondilitis anquilosante y HLA-B27.

El riesgo relativo (RR) es la posibilidad que una persona, con un antígeno dado, tenga la enfermedad, comparándola con la frecuencia en la población general. También el RR se suele definir como el riesgo de desarrollar una enfermedad cuando un antígeno HLA está presente, relacionado

con el riesgo a desarrollar la enfermedad cuando está ausente. Lo antes dicho se puede resumir como:

RR (riesgo relativo) :

$$\frac{\text{pacientes (+) x control (-)}}{\text{control (+) x pacientes (-)}} = \text{RR}$$

La asociación será estudiada entonces estableciendo un grupo control, y en pacientes en lo posible no relacionados. El RR será mayor que uno cuando un antígeno esté presente con más frecuencia en los pacientes que en el control. Los estudios actuales están encaminados a establecer los riesgos relativos no sólo en relación a HLA-A, B, C, sino más bien a DR (Milgrom, 1981) (3). Analizando con más detalle la tabla, se puede deducir que el 90 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante son positivos para B27, pero sólo el 8% de los individuos sanos tienen dicho antígeno. El riesgo de desarrollar la enfermedad en un individuo B27 es 104 veces mayor que en un individuo no B27.

La otra forma de establecer relaciones entre HLA y enfermedad, además del RR en grupos poblacionales, es el estudio en familias donde se transmite una determinada enfermedad. Esto permite establecer una probable unión genética entre el locus HLA y el gen que controla la enfermedad, a diferencia de los estudios poblacionales, donde la relación se establece sólo entre el antígeno HLA y la enfermedad.

La variedad de antígenos relacionados a enfermedades es diversa; sin embargo, en la actualidad se puede concluir que las más frecuentes asociaciones están en relación a los locus B y DR.

TABLA 1

ENFERMEDADES MAS FRECUENTES QUE SE ASOCIAN A HLA

Enfermedad de Hodgkin	A1
Enfermedad de Behcet	B5
Espondilitis Anquilosante	B27
Enfermedad de Reiter	B27
Uveitis Anterior	B27
Psoriasis	Cw6
Dermatitis Herpetiforme	D/DR3
Enfermedad Celíaca	D/DR3
Enfermedad de Graves	D/DR3
Diabetes Insulino Dependiente	D/DR3
	D/DR4
	D/DR2
Miastenia Gravis	D/DR3
Lupus	D/DR3
Artritis Reumatoídea	D/DR4
Tiroiditis de Hashimoto	D/DR5
Anemia Perniciosa	D/DR5
Artritis Reumatoídea Juvenil	D/DR5

Las asociaciones más estudiadas se relacionan con el antígeno B27. Además de la espondilitis anquilosante, B27 se relaciona con el síndrome de Reiter, uveitis anterior y artritis reumatoídea juvenil. Importante es destacar que los homocigotos a este antígeno siempre presentan espondilitis anquilosante.

Otro antígeno que se ha estudiado bastante, y que tiene diversas asociaciones, es el B8; ejemplo de ellas son la enteropatía sensible al gluten, diabetes mellitus juvenil, enfermedad de Graves y Addison, enfermedades todas ellas de tipo inmunológico. En relación a este mismo antígeno, Friedman y Pachman (4) estudiaron 87 niños con dermatomiositis juvenil comprobada, encontrando un aumento significativo de

la frecuencia de HLA-B8 en los pacientes de raza blanca, pero no en negros ni latinoamericanos. Behan (5) estableció, por su parte, una relación entre polimiositis y HLA-B8 en otra población de raza blanca. Estos trabajos permitieron ubicar a la dermatomiositis juvenil y la polimiositis como enfermedades relacionadas también al HLA-B8.

Sólo en los últimos años se ha podido establecer una correlación entre HLA y artritis reumatoídea (AR), debido principalmente al estudio de los antígenos DR. El trabajo de Ohta y Nishimura (6) confirmó la asociación ya establecida entre AR y DR4 en la población japonesa. De igual forma, Mehra (7) demostró una fuerte asociación entre DR4 y AR en el Norte de la India (70% contra 12% de su grupo control). El antígeno HLA-DR4 se ha encontrado en el 75% de los pacientes con AR familiar y en el 50% de los pacientes con AR esporádica, no encontrándose asociación con otros antígenos (8).

También hay trabajos que muestran asociación entre AR y factor reumatoideo positivo con DR4. Oen y Petty (9) estudiaron 162 niños con AR juvenil y lograron establecer correlación sólo en niñas con ARJ monoarticular y HLA-A2. Esto podría sugerir que la ARJ monoarticular, poliarticular y sistémica tendrían orígenes genéticos distintos. Sin embargo, hay que tener presente que el antígeno HLA-A2 es uno de los más comunes y está presente en el 60% de la población.

La asociación entre lupus eritematoso y HLA no se ha logrado establecer, pese a la gran cantidad de trabajos al respecto (10). Sin embargo, hay datos que demuestran la posibilidad de subdivisiones de la enfermedad lúpica. Así por ejemplo, el lupus cu-

táneo subagudo está asociado con el haplotipo A1, B8, DR3, el cual está presente en varias otras enfermedades autoinmunes.

También está confirmada la relación entre los antígenos HLA-Bw51-B5 y la enfermedad de Behcet, estableciéndose también su distribución geográfica (11).

Los trabajos de Le Petit (12) confirmaron también una fuerte asociación entre HLA-B8-DR3 con la nefropatía membranosa idiopática.

Se ha planteado una serie de posibles mecanismos que expliquen estas asociaciones. El más avanzado es el que explicaría la asociación HLA-B27 y espondilitis anquilosante. Se supone que un patógeno infectante (klebsiella, virus) tiene un determinante antigénico similar al antígeno HLA de tal forma que el infectante no es reconocido como extraño por el organismo y fácilmente causa enfermedad sin ser rechazado. En este sentido, ya se ha establecido una reacción cruzada entre HLA-B27 y klebsiella specie. Como no todos los HLA-B27 tienen espondilitis anquilosante, se sugiere que hay probablemente otro antígeno característico de la respuesta inmune y que es responsable de la enfermedad.

También se cree que no es el antígeno HLA el involucrado, sino un gen causante muy cercano a él. Este gen estaría por supuesto en desequilibrio de unión con el gen HLA. El "crossing-over" entre estos genes es bajo; por lo tanto ambos genes estarían con alta frecuencia en el mismo haplotipo. Este gen causante sería responsable de que se reaccione poco ante el agente extraño o jugaría un rol en el inicio de la enfermedad. En otras palabras, se postularía que el sistema HLA estaría genéticamente ligado a una función genética controladora del sistema inmune.

Resumiendo lo antes expuesto, la asociación de HLA con enfermedad reúne las siguientes características:

- a) La mayoría de las enfermedades relacionadas con antígenos HLA tienen características inmunológicas.
- b) No está claro el mecanismo por el cual ocurre la asociación.
- c) Son más frecuentes las asociaciones con el antígeno B y DR.
- d) No hay ejemplo con un 100% de asociación.
- e) Son asociaciones de susceptibilidad, más que de resistencia.
- f) Ocurren generalmente en adultos y su etiología es desconocida.
- g) El propósito de establecer esta asociación es definir poblaciones susceptibles a una enfermedad o identificar enfermedades genéticamente relacionadas.

HLA Y TRANSPLANTE RENAL (13, 14)

Una de las aplicaciones más importantes de los estudios de histocompatibilidad es su empleo en la evaluación de la compatibilidad entre dador y receptor en el caso de trasplantes. Los estudios publicados en los últimos tres años coinciden en señalar que la sobrevida del injerto en trasplante de riñón entre relacionados es superior al 80 por ciento, y en el caso de trasplantes con donante cadáver sobre 45 por ciento. Esta sobrevida aumenta a medida que aumentan los antígenos HLA comunes entre dador y receptor, tanto para el caso de relacionados como donante cadáver. Así por ejemplo, la sobrevida del injerto es 90% a 10 años en hermanos que son idénticos en cuanto a HLA (15).

Además del estudio de laboratorio corriente y de grupos sanguíneos que se realiza al donante y receptor de un riñón,

existe un estudio más específico relacionado con los antígenos HLA. Estas pruebas son el cross-match, la compatibilidad HLA-A y B, y la compatibilidad DR.

Cross-match

Los anticuerpos responsables de que el riñón trasplantado se rechace en forma aguda son anticuerpos contra los antígenos de histocompatibilidad del dador. El cross-match (CM) es el examen que detecta la presencia de estos anticuerpos al poner en contacto los linfocitos del dador (Ag) con el suero del receptor (Ac). En este momento es la prueba más importante previa al trasplante renal. Al paciente en espera de trasplante se le debe extraer sangre (suero) una vez al mes, guardando estas muestras en forma refrigerada (-70°), pues los anticuerpos pueden disminuir o ir apareciendo en el transcurso del tiempo. En el momento de presentarse el donante, se realiza el CM con el suero del día, más los sueros del paciente acumulados sensibilizados. Esto significa que dichos sueros han sido enfrentados a un "panel" de linfocitos con antígenos HLA conocidos previamente.

La técnica del CM es similar a la ya vista para estudios de antígenos HLA, con la diferencia que en la microplaca de tipificación se han puesto los sueros del receptor (del día y sensibilizados).

El test se considera positivo con mortalidad celular superior al 10% (+2), lo que contraindica el trasplante.

Sin embargo, puede haber rechazo pese a estar negativo el CM previo al trasplante; esto por diversos factores. No es un test muy sensible, por lo que puede dar falsos negativos. Después de la sensibilización se pueden desarrollar anticuerpos anti-HLA,

que no son dependientes del complemento y que pueden dañar al órgano injertado. Antígenos no HLA, específicos de tejido pueden también actuar como antígenos de histocompatibilidad. En estos casos serían antígenos específicos del riñón trasplantado, los que provocan su propio rechazo. A fin de corregir los inconvenientes antes detallados, se han introducido algunas modificaciones a este test. Están en general orientadas a aumentar su sensibilidad, para lo cual se prolongan los períodos de incubación entre suero-linfocitos y entre suero-linfocitos-complemento. A ello se refieren los informes de CM corto y CM de larga incubación. Con estas modificaciones el CM detecta la mayoría de los anticuerpos más relevantes.

Según Perkins (15), no hay aceptación para incorporar a la técnica de rutina el CM con linfocitos T y B separados y a diferente temperatura, porque no aumentaría la sobrevida del injerto. Sin embargo, en un trabajo reciente de Noreen (16) se estudió el efecto de CM positivo a linfocitos B en 293 receptores de riñón con resultados bastante interesantes. Los CM de rutina en estos pacientes fueron negativos. Luego se realizó CM a linfocitos B y a diferentes temperaturas. La sobrevida fue mejor en los pacientes CM (-) en frío y caliente, pero en los CM (+) en frío la sobrevida fue mejor que los CM (+) en caliente.

Se ha postulado que anticuerpos anti-HLA-DR (caliente 37°) revelan presensibilización y se correlacionan con pobre sobrevida. La mejor sobrevida en los CM (+) a-B en frío se relaciona con la presencia de auto-anticuerpos, lo cual se evaluó con autocross-match (suero del receptor contra sus propios linfocitos), repitiéndose la positividad del CM entre donante y receptor. En otras palabras, pacientes con CM

(+) a-B y con auto-anticuerpos demostrables andan mejor en cuanto a sobrevida del injerto que los CM (+) a-B y auto-anticuerpos no demostrables.

En resumen, el CM es un examen de gran utilidad, dado que es simple, detecta los anticuerpos relevantes involucrados en un rechazo y puede ser incorporado a la rutina, siempre que no se prolonguen demasiado los períodos de incubación.

Estudios de compatibilidad y trasplante

No es nuestro propósito discutir cómo se identifican técnicamente los antígenos HLA, ya que fue visto anteriormente.

Discutiré a continuación la importancia de la compatibilidad HLA-A, B y DR y el trasplante renal, basándome en algunos de los últimos trabajos publicados.

HLA y trasplante entre relacionados

P. J. Morris (17), en 1978, señaló que el trasplante entre hermanos HLA idénticos es el ideal y que en tales casos la sobrevida del injerto a dos años es sobre el 80%, siempre que se mantenga terapia inmunosupresora. Morris recalcó que en general los hermanos que no comparten haplotipos se comportan en forma similar a los trasplantados con donante cadáver en cuanto a sobrevida. Este trabajo es importante, porque resume la opinión general en el sentido que el trasplante ideal es aquel que se realiza entre hermanos HLA idénticos.

HLA y trasplante con donante cadáver

Actualmente, en el extranjero, la mayor

fuerza de órganos para trasplante son los donantes cadáver, y a ella se refiere la mayoría de las estadísticas.

La sobrevida del injerto está relacionada también directamente con la histocompatibilidad A-B. Esta sobrevida mejora en un 10% a medida que aumentan los antígenos comunes entre donante cadáver y receptor. Con respecto a la tipificación HLA en estos casos es importante tener presente algunos hechos: inicialmente se pensó que el antígeno involucrado en la respuesta inmune era sólo el HLA-B y en ese sentido se orientaron los estudios. Sin embargo, no se llegó a una conclusión clara. Se sabe sí que sólo el antígeno HLA-C no tiene nada que ver en la respuesta inmune. En relación a los antígenos A y B, se postula actualmente que es importante hacer estudios de compatibilidad en pacientes sensibilizados previamente y, fundamentalmente, en pacientes que han tenido un trasplante anterior y esperan un segundo.

En un trabajo reciente, Bent Berg (18) analizó la influencia de la compatibilidad HLA-A-B en el éxito del trasplante renal de cadáver desde 1979 a 1980 en 362 pacientes. Es un estudio bastante detallado, por lo que creemos merece un mayor análisis. Los cross-match se consideraron positivos con más del 10% de las células muertas. Los pacientes se agruparon en cuanto a compatibilidad A y B; no se consideró el locus C, y se le dió especial importancia al locus B, por su cercanía al DR. No fueron incluidos pacientes que recibieron transfusión previa y todos recibieron terapia inmunosupresora posterior al trasplante. Se analizó la sobrevida del injerto en el total de los pacientes de los diversos centros y por separado el grupo del Hospital Huddinge (Estocolmo), por ser un grupo más homogéneo. Se conclu-

yó que la compatibilidad HLA-A y B produjo un aumento significativo de la supervivencia del injerto y del paciente. No quedó claro cómo se produjo este efecto, pudiendo estar HLA-A-B relacionados con el locus que está realmente involucrado en la aceptación o rechazo del órgano (DR?). Se aconsejó entonces emplear la tipificación A y B en los trasplantes de cadáver. Bashir (19) va más allá, y en un trabajo publica que la compatibilidad al locus B es más importante que al A en cuanto a supervivencia.

El mismo Berg (20) evaluó 124 pacientes receptores de riñón de cadáver (1977 a 1980), pero ahora analizando la compatibilidad al locus DR. Demostró que a mayor compatibilidad DR, mejor supervivencia. Esta tipificación debería ser incluida como rutina en futuros trasplantes. Para Goeke y Shulak (21), la identidad DR conduce a una excelente supervivencia en trasplantes de cadáver. Esta supervivencia del injerto va de un 90%, cuando hay igualdad a 2 DR, a un 41%, cuando hay cero igualdad DR. Sin embargo, ¿cuánto debe esperarse cada paciente para tener un riñón de donante cadáver compatible, tanto para grupo sanguíneo clásico como para DR?

El tiempo medio de espera para 70 pacientes estudiados fue de 120 días (tanto para ABO como DR). 67% de los pacientes esperó menos de 6 meses y un 11% más de un año. Observaron que DR2, 3 y 4 son los más comunes, por lo que reciben

trasplantes más rápidamente. Todos los pacientes recibieron el riñón en menos de un año, con excepción de los DR8, que son los menos comunes. Luego, el tipo de DR influye en el tiempo de espera.

Se debe tener presente que cuando se consigue tipificar sólo un DR, el suponer que el individuo es homocigoto para ese DR tiene un error del 50%. En la actualidad se analizan también los otros subgrupos de D (DP, DQ, DZ), los cuales al parecer también están involucrados en la respuesta inmune. Se concluye por tanto, que se debe realizar tipificación para DR en el caso de trasplante de riñón de donante cadáver, dado que encontrar esta compatibilidad no es difícil. Thorsby (22, 23) en 199 casos de trasplantes de cadáver demostró un 65% de supervivencia del injerto a un año cuando hay 2 DR comunes, comparándolo con un 43 y 23% cuando hay uno y cero compatibilidad. También Thorsby analizó el problema de la espera y concluyó que ésta es mucho menor en relación al DR que en relación a los antígenos A y B. Lo anterior se debe obviamente a que hay alrededor de 70 antígenos HLA-A y B contra sólo 10 DR.

En resumen, hemos visto que lo ideal es realizar un trasplante renal, sea el caso de relacionados o con donante cadáver, con el máximo de compatibilidad HLA, dando, eso sí, especial importancia al DR por su relación con la respuesta inmune.

REFERENCIAS

1. Cicciarelli J, Foon K, Terasaki P: Leucocyte antigens. *Leucocyte Function* 4: 84, 1982.
2. Majskey A, Kout M: Another case of occurrence of two different fathers of twins by HLA typing. *Tissue Antigens* 20: 305, 1982.
3. Milgrom F, Abeyounis CJ, Kano K: Histocompatibility and transplantation. *Principles of Immunological Diagnosis in Medicine* 1: 421, 1981.
4. Friedman J, Pachman L et al: Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis. *Tissue Antigens* 21: 45, 1983.
5. Behan W, Behan M, Dick: HLA-B8 in polymyositis. *New Engl J Med* 298: 1260, 1978.
6. Ohta N, Nishimura T et al: Association between HLA and Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Human Immunology* 5: 123, 1982.
7. Mehra N, Vaidya M et al: HLA-DR antigens in rheumatoid arthritis in North India. *Tissue Antigens* 20: 300, 1982.
8. Khan M, Kammer G et al: Study of HLA antigens in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 21: 35, 1983.
9. Oen K, Petty R, Schroeder M: An association between HLA-A2 and juvenile rheumatoid arthritis in girls. *Journal of Rheumatology* 6: 916, 1982.
10. Kameda S, Naito S et al: HLA antigens of patients with systemic lupus erythematosus in Japan. *Tissue Antigens* 20: 221, 1982.
11. Ohno S, Ohguchi M et al: Close association of HLA Bw51 with Behcet disease. *Arch Ophthalmol* 100: 1455, 1982.
12. Le Petit J, Laurent B: HLA-DR3 and idiopathic membranous nephritis (IMN) association. *Tissue Antigens* 20: 227, 1982.
13. Hokama Y, Nakamura R: The major histocompatibility complex and transplantation. *Immunology and Immunopathology* 1: 297, 1982.
14. Funderberg H, Stites D: Inmunología del trasplante. *Inmunología Clínica*, 1980.
15. Perkins H: El complejo de mayor histocompatibilidad del humano 9 MHC. *Manual de Inmunología Clínica* 2: 182, 1980.
16. Noreen H, Van Der Hagen E et al: Renal allograft survival in patients with positive donor-specific B-lymphocyte crossmatches. *Transplantation Proceedings* 1: 1216, 1983.
17. Morris PJ: Matching for HLA in transplantation. *British Medical Bulletin* 3: 259, 1978.
18. Berg B: The influence of HLA-A-B compatibility on the outcome of cadaver renal transplantation in Stockholm during 1979-1980. *Tissue Antigens* 18: 306, 1981.
19. Bashir HV, D'Apice A: Cadaver renal transplantation and HLA matching in Australia from 1971 to 1980. *Transplantation* 4: 183, 1982.
20. Berg B, Moller E: The influence of HLA-DR match on outcome of cadaver renal transplantation in Stockholm during 1977-1980. *Tissue Antigens* 18: 316, 1981.
21. Goeken N, Schulak J et al: Feasibility of optimal HLA-DR matching. *Transplantation* 5: 297, 1982.
22. Thorsby E: Present estate of histocompatibility typing and matching in renal transplantation: an introduction. *Transplantation Proceedings* 1: 173, 1982.
23. Thorsby E, Kissmeyer F: Influence of histocompatibility matching in clinical transplantation. *Scan J Urol Nephrol* 42: 55, 1977.

