

# ALGUMAS ASSOCIAÇÕES ENTRE ANTÍGENOS DO HLA E DOENÇAS

CHRISTINE PIETRARÓIA NOGUEIRA WALDRIGUES\*

## RESUMO

*Trabalho de revisão apresentando algumas associações entre antígenos do Complexo Principal de Histocompatibilidade Humano (HLA) com doenças. São discutidas as associações mais bem estabelecidas entre doenças de diversos grupos e ocorrência de antígenos do HLA.*

### INTRODUÇÃO

Desde que AMIEL, 1967 (apud ESPINOZA et alii<sup>(15)</sup>) descreveu a primeira associação entre uma doença e um antígeno do sistema HLA, encontrou-se um grande número de doenças associadas ao aumento ou à diminuição da frequência de antígenos deste sistema, quando amostras representativas de pacientes eram comparadas com um grupo controle apropriado.

Algumas destas associações são detectáveis a nível populacional, enquanto que outras só são detectáveis a nível haplotípico, dentro das famílias (ESPINOZA et alii<sup>(15)</sup>).

A maioria das associações descritas são entre doenças e antígenos HLA A e B. Mas recentemente foram descritas associações mais fortes entre doenças e os antígenos HLA D (DRw) (ESPINOZA et alii<sup>(15)</sup>).

A grande variedade de doenças que demonstraram estar associadas aos antígenos do HLA possuem, em sua maioria, algumas características em comum: a) etiologia e patogenia desconhecidas; b) concentração familiar, sem mostrarem, entretanto, segregação mendeliana simples; c) herança provavelmente poligênica; d) presença de distúrbios imunológicos; e) pequenos efeitos na reprodução. Já foram demonstradas associações de antígenos do HLA com doenças infecciosas, endócrinas, reumáticas, neurológicas, hepáticas, gastrointestinais, malignas e imunológicas primárias.

### DOENÇAS INFECCIOSAS

Desde 1973, há evidências de associações de susceptibilidade e/ou resposta imune e agentes virais, bacterianos e parasitários no homem. Esta susceptibilidade e/ou resposta imune está relacionada ao sistema HLA (de VRIES & van ROOD<sup>(76)</sup>).

Com base em todas as evidências acumuladas sobre este fato, de VRIES & van ROOD<sup>(76)</sup> propuseram um modelo para a associação entre doenças infecciosas e antígenos do sistema HLA. Esse modelo consiste de cinco passos, e pode ser descrito da seguinte maneira:

Passo 1. Existem genes do HLA que influenciam a imunidade (genes de resposta imune).

Passo 2. Esses genes codificam para determinantes que estão na superfície celular.

Passo 3. Os agentes patogênicos (virus, bactérias, parasitas, agentes químicos) invadem o corpo e interagem com os determinantes.

Passo 4. Essa interação leva a uma ativação do sistema imune.

Passo 5. Essa ativação resulta em uma resposta imune forte ou fraca, e isto determinará resistência ou não à doença.

Há informações sobre todos os passos, com exceção da sequência nucleotídica completa dos genes de resposta imune (Passo 1). Os determinantes codificados pelo HLA podem ser reconhecidos sorologicamente, ou por cultura de linfócitos (Passo 2). Também é conhecido que estes determinantes têm papel de reconhecimento de antígenos

virais e também de outros agentes (Passo 3). Esse reconhecimento comprovadamente induz a uma reação imune (Passo 4) (de VRIES & van ROOD<sup>(76)</sup>).

Todos esses passos ainda não estão bem estudados a nível molecular. Também não se sabe se os agentes patogênicos interagem diretamente com os determinantes, se os modificam, ou ainda, se essa interação se dá por algum outro mecanismo de (VRIES e van ROOD<sup>(76)</sup>).

### Lepra

Nos primeiros estudos populacionais da lepra, visando a detecção de uma associação entre a doença e os antígenos do sistema HLA, encontrou-se diferenças significativas na frequência dos antígenos do HLA entre os pacientes e o grupo controle, embora estas diferenças não fossem demonstradas em outras populações (THORSBY et alii<sup>(73)</sup>; KREISLER et alii<sup>(34)</sup>; REIS et alii<sup>(53)</sup>; SMITH et alii, 1975 apud LOBITZ et alii<sup>(38)</sup>).

Por estudos familiares, de VRIES et alii<sup>(75)</sup> encontraram em populações da Índia e do Suriname, associação da lepra tuberculóide com o fenótipo HLA DRw2. Este autor sugere a existência de um gene de susceptibilidade à lepra, ligado ao HLA DRw2, e que se transmitiria por um padrão de herança recessivo.

### DOENÇAS ENDÓCRINAS

Dentre as doenças endócrinas, a que mostra associação mais clara com anti-

\* Departamento de Patologia Aplicada, Legislação e Deontologia. C.C.S — Fundação Universidade Estadual de Londrina.

genos do sistema HLA é a diabete insulina-dependente (juvenil). A diabete não insulina-dependente (diabete da maturidade) não demonstrou tal associação (PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

Diabete-Juvenil  
Insulina-Dependente

SINGAL & BLAJCHMAN<sup>(65)</sup> e NERUP et alii<sup>(48)</sup> foram os primeiros autores a estabelecer associações entre a diabete juvenil insulina-dependente e HLA. Diversos estudos posteriores vieram a estabelecer um aumento significativo na frequência do HLA B8 e B15, e posteriormente HLA Dw3 e Dw4, entre os afetados de diversas populações (FARID et alii<sup>(17)</sup>; BARBOSA et alii<sup>(2)</sup>; DUQUESNOY et alii<sup>(14)</sup>; HAMMOND & ASMAL<sup>(26)</sup>; ILLONEN et alii<sup>(27)</sup>, entre outros).

Os antígenos HLA B8 e Dw3 ocorrem normalmente nas populações em desequilíbrio de ligação, isto é, ocorrem mais frequentemente juntos do que seria esperado, e o mesmo acontece com HLA B15 e Dw4. Acredita-se que os antígenos do HLA D estejam mais fortemente associados a esta doença, e que as possíveis associações com alelos do HLA A, B e C sejam secundárias às associações com HLA D (ILLONEN et alii<sup>(28)</sup>).

O antígeno HLA Dw2 ocorre nas populações geralmente em desequilíbrio de ligação com HLA B7. A presença desse antígeno parece ser um fator de proteção contra a diabete juvenil insulina-dependente: a frequência deste fenótipo entre os afetados é significativamente menor do que na população em geral (ILLONEN et alii<sup>(27)</sup>; NERUP et alii<sup>(49)</sup>; BARBOSA et alii<sup>(2)</sup>).

Os estudos populacionais mostram que os antígenos HLA Dw3 Dw4 possuem fatores de risco aditivos, isto é, o indivíduo que possuir simultaneamente os alelos HLA Dw3 e Dw4 terá um risco dobrado de vir a apresentar a doença. Este dado suporta a idéia de sobredominância ou epistasia de dois ou mais genes diabetogênicos ligados ao HLA Dw3 e Dw4 (CLEDWORTH & FESTENSTEIN, 1978 apud ILLONEN et alii<sup>(28)</sup>; NERUP et alii<sup>(49)</sup>). Alguns autores propõem a existência de um (ou mais) gene(s) de susceptibilidade à diabete com um padrão de herança recessivo (RUBINSTEIN et alii, 1977 apud ILLONEN et alii<sup>(28)</sup>), outros, com um padrão

de herança dominante (NERUP et alii<sup>(49)</sup>).

Em um ponto, os autores estão de acordo: muitos dos indivíduos que possuem um "haplotipo diabético" não desenvolvem a doença. Este fato parece concordar com as evidências obtidas de envolvimento de auto-imunidade e de vírus no aparecimento diabete juvenil insulina dependente (NERUP et alii<sup>(47)</sup>); GEPTS, 1976 apud NERUP et alii<sup>(47)</sup>; PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

Outras Doenças Endócrinas

A doenças de Graves também demonstrou estar associada aos antígenos HLA B8, HLA Dw3, HLA DRw3, e outros antígenos DRw (THORSBY & PIAZZA, 1975 apud MANN & MURRAY<sup>(41)</sup>).

Os antígenos HLA B8 e HLA Dw3 também apresentam frequência aumentada em outras doenças endócrinas auto-imunes, tais como a doença de Addison (PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

DOENÇAS REUMÁTICAS

O grupo das doenças reumáticas apresenta associações significantes e reprodutíveis com antígenos do sistema HLA. As principais associações entre doenças reumáticas e antígenos do sistema HLA estão mostradas na tabela 2.

o HLA B27, diversos autores confirmaram esta associação, e encontraram ocorrência do HLA B27 em 75-100% dos afetados e apenas em 4-8% dos controles. Esta associação foi encontrada em todos os grupos raciais estudados, e em todos os países (CAFREY & JAMES<sup>(9)</sup>; SACHS et alii, 1974 apud ESPINOZA et alii<sup>(15)</sup>; WOODROW & EASTMON<sup>(80)</sup>; CRISTIANSEN<sup>(10)</sup>, entre outros).

COHEN<sup>(11)</sup> sugeriu que os indivíduos portadores do HLA B27 em homozigose apresentariam uma forma extremamente severa da doença. KHAN et alii<sup>(32)</sup> sugeriram que a homozigose para o HLA B27 aumentaria a susceptibilidade à espondilite anquilosante. Contudo, SPENCER et alii<sup>(68)</sup> encontraram que nem a incidência e nem a severidade da doença eram influenciadas pela homozigose do HLA B27.

Foram propostas duas hipóteses para explicar a alta frequência do antígeno HLA B27 entre os indivíduos com espondilite anquilosante:

1. Presença de um gene de susceptibilidade à doença ligado ao HLA B27 (McDEVITT & BODMER<sup>(42)</sup>);

2. Envolvimento direto do antígeno HLA B27 na patogênese da espondilite anquilosante (EBRINGER, 1978 apud WELSH et alii<sup>(77)</sup>).

Se o HLA é antígenicamente similar a alguns antígenos bacterianos, o organismo pode formar auto-anticor-

Tabela 2 - Associação entre o HLA e doenças reumáticas (apud ESPINOZA et alii<sup>(15)</sup>)

DOENÇAS	HLA	PACIENTES(%)*	CONTROLES(%)*
Espondilite anquilosante	B27	75 - 100	4 - 8
Doenças de Reiter	B27	60 - 90	4 - 8
Artrite por <i>Yersinia</i>	B27	50 - 75	4 - 8
Artrite por <i>Salmonella</i>	B27	60 - 70	4 - 8
Artrite reumatóide juvenil	B27	10 - 40	4 - 8
	Dw3	46	24
Artrite reumatóide	Dw4	45 - 75	13 - 20
Artrite psorítica	B27	20 - 50	4 - 8
	Bw38	20 - 36	0 - 7

\* As porcentagens referem-se à frequência em que o antígeno foi encontrado entre os pacientes e os controles.

Espondilite Anquilosante

A associação mais forte deste grupo é a da espondilite anquilosante com o HLA B27. Desde que BREWERTON et alii<sup>(7)</sup> e SCHLOSSTEIN et alii<sup>(57)</sup> descreveram independentemente a associação da espondilite anquilosante com

pos após uma infecção por determinados microorganismos, por um mecanismo de reação cruzada, levando ao aparecimento de determinadas doenças (EBRINGER et alii, 1976 apud WELSH et alii<sup>(77)</sup>). WELSH et alii<sup>(77)</sup> demonstraram que coelhos imunizados com linfócitos humanos de fenótipo HLA

B27 produzem soro que reagia contra alguns microorganismos gram-negativos. Em outras palavras, há reação cruzada entre linfócitos de fenótipo HLA B27 e determinantes antigênicos de certos microorganismos gram-negativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella sonnei* e *Yersinia enterocolitica*).

AVAKIAN et alii<sup>(1)</sup> e GECZI et alii<sup>(24)</sup> demonstraram o mesmo fato. Estes achados estão mais de acordo com a segunda hipótese: o fenótipo HLA B27 estaria diretamente envolvido na doença, por ter determinantes antigênicos semelhantes aos de bactérias gram-negativas.

#### Psoríase

A psoríase é uma doença que afeta cerca de 1-2% da população mundial e acredita-se que sob esta denominação comum esteja incluído um grupo heterogêneo de doenças (LOBITZ et alii<sup>(38)</sup>; PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

RUSSEL et alii<sup>(55)</sup> e WHITE et alii<sup>(78)</sup> descreveram pela primeira vez a associação da psoríase com os antígenos HLA B13 e HLA B27. A partir de então, diversos estudos foram feitos, e pode-se estabelecer uma forte associação da psoríase com os antígenos HLA B13, B17 e B37 (BRENNER et alii<sup>(6)</sup>; GAZIT et alii<sup>(23)</sup>; GUNN et alii<sup>(25)</sup>, entre outros).

MURRAY & MANN, 1979 (apud MANN & MURRAY<sup>(41)</sup>) realizaram um estudo com psoríase e artrite psorítica. No grupo de pacientes com psoríase, estes autores confirmaram as associações encontradas por outros autores. No grupo de pacientes com artrite psorítica encontraram associações com HLA A26, B38, Cw6, DRw4 e DRw7. Estes autores propõem que, apesar de a psoríase e a artrite psorítica apresentarem sintomas clínicos comuns, os marcadores genéticos são claramente diferentes indicando possíveis diferenças na patogênese destas doenças.

Algumas artropatias psoríticas estão associadas ao HLA B27, da mesma forma que a espondilite anquilosante. Acredita-se que o conhecimento dos antígenos do HLA possa vir a ser útil na diferenciação deste grupo de doenças (LOBITZ et alii<sup>(38)</sup>; MANN & MURRAY<sup>(41)</sup>; MOORE<sup>(44)</sup>; PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

## DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Entre as doenças neurológicas, as associações mais fortes entre doenças e antígenos do sistema HLA são a da esclerose múltipla e a da miastenia grave.

#### Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla apresenta associações mais fortes com antígenos HLA D do que com antígenos HLA A, B ou C (PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

JERSILD et alii<sup>(29)</sup> demonstraram associação entre a esclerose múltipla e o fenótipo HLA Dw2. Esta associação também foi encontrada por outros autores (OPELZ et alii<sup>(50)</sup>; STENDAHL-BRODIN<sup>(69)</sup>; STEWART et alii<sup>(70)</sup>, entre outros).

JERSID et alii<sup>(29)</sup> propuseram que os portadores do fenótipo HLA Dw2 apresentariam uma forma mais severa da doença, e confirmaram este achado em uma parte dos pacientes (STENDAHL-BRODIN et alii<sup>(69)</sup>). A proposição atual é que uma parte dos pacientes afetados com esclerose múltipla apresentaria susceptibilidade à doença por causas genéticas (envolvimento do HLA Dw2), enquanto que em outros pacientes, as causas seriam inteiramente não genéticas (PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

#### Miastenia Grave

A miastenia grave parece resultar de destruição de receptores de acetilcolina por fenômenos auto-imunes. Esta hipótese, originalmente especulativa, hoje está bem fundamentada (CONTI-TRONCONI et alii<sup>(12)</sup>). Vários estudos foram feitos com a intenção de se detectar alguma associação entre a miastenia grave e o sistema HLA. Nestes estudos, encontrou-se um aumento altamente significativo na frequência do antígeno HLA B8 (BEHAN et alii<sup>(4)</sup>; FELTKAMP et alii<sup>(20)</sup>; FRITZE et alii<sup>(21)</sup>; NAEIM et alii<sup>(46)</sup>; SAFWENBERG et alii<sup>(56)</sup>; SMITH et alii<sup>(66)</sup>, entre outros).

Além da susceptibilidade à miastenia grave, o HLA B8 está relacionado ao aparecimento precoce da doença e à hiperplasia do timo (FRITZE et alii<sup>(21)</sup>; FELTKAMP et alii<sup>(20)</sup>; SAFWENBERG et alii<sup>(56)</sup>).

Demonstrou-se também associação da miastenia grave com os antígenos HLA Dw3 e DRw3, embora esta asso-

ciação fosse mais fraca do que com o HLA B8 (KAAKINEN et alii<sup>(30)</sup>; MOLLER et alii<sup>(43)</sup>; CHRISTIANSEN et alii, 1979 apud MANN & MURRAY<sup>(41)</sup>).

## DOENÇAS HEPÁTICAS

#### Hemocromatose

A associação entre a hemocromatose e o sistema HLA não era esperada, já que a hemocromatose é uma anormalidade metabólica bem definida (MACKAY<sup>(39)</sup>; BOTHWELL & CHARLON, 1975 apud MACKAY<sup>(39)</sup>).

Diversos autores, entretanto, descreveram a associação da hemocromatose com os fenótipos HLA A3 e B14 (SIMON et alii<sup>(60)</sup>; SIMON et alii<sup>(59, 61)</sup>; KUHNL et alii<sup>(35)</sup>; LPINSKI et alii<sup>(37)</sup>; FAUCHET et alii<sup>(18)</sup>, entre outros). SHEWAN et alii<sup>(58)</sup> e LAUKENS et alii<sup>(36)</sup> demonstraram que os indivíduos que possuem simultaneamente os alelos HLA A3 e B14 possuem um risco praticamente dobrado de apresentarem a doença. Foi demonstrado também que os indivíduos portadores de fenótipo HLA B27 são raros entre os afetados, sugerindo que este alelo dê proteção contra esta doença.

O padrão de herança da hemocromatose, e o papel real dos antígenos do sistema HLA no aparecimento da doença ainda não estão esclarecidos (SIMON et alii<sup>(62)</sup>).

#### Hepatite

A hepatite crônica ativa do subgrupo A apresenta associação com os fenótipos HLA A1 e B8 (MACKAY & MORRIS<sup>(40)</sup>; GALBRAITH et alii<sup>(22)</sup>, entre outros). PAGE et alii<sup>(51)</sup> e VOGTEN et alii<sup>(74)</sup> propõem que o aumento da frequência do HLA A1 seria secundária ao aumento do HLA B8.

Demonstrou-se também que a frequência do fenótipo HLA Dw3 está aumentada entre os afetados (DUMBLE & MACKAY, 1976, apud WILLIAMS et alii<sup>(79)</sup>; OPELZ et alii apud MACKAY<sup>(39)</sup>) observaram que pacientes portadores de fenótipo HLA Dw3 pareciam mais resistentes ao tratamento.

A hepatite do subgrupo B não demonstrou estar associada a antígenos do sistema HLA (PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

### Doenças Provocadas Por Álcool

FAUCHET et alii<sup>(19)</sup> estudando indivíduos portadores de pancreatite crônica provocada por álcool, encontraram um aumento da frequência do antígeno HLA B40. Estes autores propõem duas possibilidades: o alelo HLA B40 poderia expressar susceptibilidade a doenças de fígado ou pâncreas, ou o alelo B40 poderia ser um marcador do alcoolismo.

MORGAN et alii<sup>(45)</sup> demonstraram que indivíduos portadores de hepatite provocada pelo álcool, com ou sem cirrose, possuíam uma frequência aumentada do HLA B8.

### DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

#### Doença Celíaca (enteropatia de sensibilidade ao glúten)

Embora a má absorção celíaca seja mediada pelo glúten, está comprovado que, o que provoca a citotoxicidade é a auto-imunidade (STROBER<sup>(72)</sup>).

A associação entre a doença celíaca e antígenos do sistema HLA foi uma das primeiras a ser demonstrada. FALCHUK et alii<sup>(16)</sup> e STOKES et alii<sup>(71)</sup> demonstraram que a frequência do HLA B8 entre os afetados era cerca de oito vezes maior do que na população controle. Esta associação foi confirmada por outros pesquisadores (BETUEL et alii<sup>(5)</sup>; MACKINTOSH & ASQUITH, 1978 apud BETUEL et alii<sup>(5)</sup>). Encontrou-se também uma frequência diminuída do fenótipo HLA B7, o que sugere que este alelo dê proteção contra a doença (BETUEL et alii<sup>(5)</sup>).

Foram apresentadas também evidências de associação forte da doença celíaca com o HLA Dw3 (KEUNING et alii<sup>(31)</sup>; SOLHEIM et alii<sup>(67)</sup>; ALBERT et alii, 1978 apud BETUEL et alii<sup>(5)</sup>). Acredita-se que este fato se deva provavelmente ao desequilíbrio de ligação entre o HLA B8 e Dw3 (BETUEL et alii<sup>(5)</sup>).

Nem todos os indivíduos com o fenótipo HLA B8/Dw3 apresentam a doença. STROBER<sup>(72)</sup> propõe que o HLA B8 seja um gene marcador intimamente ligado à doença, embora hajam evidências que o HLA B8 possa, por si mesmo ter um papel primário na doença (NELSON, 1975 apud STROBER<sup>(72)</sup>; WELSH et alii<sup>(77)</sup>).

### Outras Doenças Gastrointestinais

DELPRE et alii, 1980 (apud ROSEN<sup>(54)</sup>) encontraram uma frequência significativamente aumentada de HLA Bw35 entre pacientes com colite ulcerativa, e uma frequência normal entre os indivíduos com doenças de Crohn. Encontraram também que o HLA Aw24 aparecia com frequência aumentada entre os indivíduos com aparecimento precoce da forma severa da doença.

### DOENÇAS MALIGNAS

As doenças malignas foram as primeiras doenças em que foram feitos estudos buscando uma associação com os antígenos do sistema HLA. Entretanto, estas associações são poucas quando comparadas com outros grupos, como por exemplo, o das doenças reumáticas. Isto pode se dever ao fato que dentro de um grupo heterogêneo de doenças uma associação real pode passar despercebida (MANN & MURRAY<sup>(41)</sup>; PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

Dentre as doenças malignas, as doenças em que se demonstrou associação significativa com fenótipos do sistema HLA foram a doença de Hodgkin, a leucemia linfóide aguda e o carcinoma nasofaríngeo em chineses.

#### Doenças de Hodgkin

A primeira associação entre uma doença e determinado antígeno do sistema HLA foi feita por AMIEL, 1967 (apud SIMONS & AMIEL<sup>(63)</sup>); este autor demonstrou associação entre a doença de Hodgkin e o antígeno conhecido na época como 4C.

Estudos subseqüentes demonstraram que o sistema 4C compreende quatro especificidades antigênicas: HLA B5, Bw35, B18 e Bw15. FORBES & MORRIS, 1970 (apud MANN & MURRAY<sup>(41)</sup>) demonstraram que o aumento da frequência do grupo 4C na doença de Hodgkin deve-se quase que inteiramente ao aumento da frequência do HLA B5. Não se demonstrou associação da doença de Hodgkin com antígenos HLA D (MANN & MURRAY<sup>(41)</sup>).

#### Leucemia Linfóide Aguda

WALFORD et alii, 1970 (segundo SIMONS & AMIEL<sup>(63)</sup>) foram os primeiros autores a descrever a associação

da leucemia linfóide aguda com os fenótipos HLA A2 e B12. Este fato foi confirmado em outros estudos (ROGENTINE et alii, 1972; SANDERSON et alii, 1973; GLUCKAMN et alii, 1976 — todos relacionados no trabalho de BRUJIERE<sup>(8)</sup>).

Também descreveu-se decréscimo da frequência do HLA A9 (BATCHELOR et alii, 1971; SANDERSON et alii, 1973 apud BRUJIERE et alii<sup>(8)</sup>); KLOUDA et alii<sup>(33)</sup>). ROGENTINE et alii, 1973 e DAUSSET et alii, 1977 (ambos os trabalhos relacionados em BRUJIERE et alii<sup>(8)</sup>) encontraram um excesso de indivíduos com fenótipo HLA A2 nos pacientes sobreviventes de leucemia linfóide aguda. LAELER et alii, 1974 e COHEN et alii, 1977 (apud BRUJIERE et alii<sup>(8)</sup>) demonstraram que o HLA A9 parecia estar associado à sobrevivência dos afetados. Hoje sabe-se que os fenótipos HLA A2 e A9 parecem estar associados à sobrevivência dos afetados pela leucemia linfóide aguda (MANN & MURRAY<sup>(41)</sup>). BRUJIERE et alii<sup>(8)</sup> encontraram que pacientes portadores dos haplotipos HLA A2B12 e/ou HLA A2B40 sobrevivem por mais tempo do que os pacientes com outros haplotipos.

MOERLOOSE, 1977 (segundo MANN & MURRAY<sup>(41)</sup>) encontraram associação entre a leucemia linfóide aguda e o fenótipo HLA Dw7.

#### Carcinoma Nasofaríngeo

Os chineses apresentam alta incidência relativa de carcinoma nasofaríngeo (SIMONS & AMIEL<sup>(63)</sup>).

SIMONS et alii, 1974 (apud SIMONS & AMIEL<sup>(63)</sup>) ao estudarem chineses, encontraram uma forte associação entre carcinoma nasofaríngeo e antígenos não detectáveis do locus HLA B, além de uma frequência aumentada do HLA A2. Levantou-se então na época a hipótese que a associação entre o carcinoma nasofaríngeo e antígenos não detectáveis do locus HLA B se deveria à presença de um outro antígeno, ainda não detectado, pois o estudo em chineses foi realizado com os anti-soros que eram usados em caucásios: foi predito que o antígeno a ser descoberto estaria associado a alto risco de carcinoma nasofaríngeo, e seria encontrado principalmente em chineses.

Realmente, este antígeno foi descoberto por SIMONS et alii<sup>(64)</sup>: era um novo antígeno do locus HLA B

e foi denominado "Singapore 2" (Sin 2), e hoje está bem estabelecida a associação entre os antígenos HLA A2 e Sin-2 com carcinoma nasofaríngeo em chineses (PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

#### DOENÇAS IMUNOLÓGICAS PRIMÁRIAS

As doenças de deficiências imunológicas primária não mostram associações significantes com o sistema HLA (DUPONT et alii<sup>(13)</sup>, PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(52)</sup>).

É possível que as expressões fenotípicas variáveis de diversas doenças

imunológicas primárias (lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, sarcoidose, etc.) sejam determinadas, em parte, por genes dentro do sistema HLA (DUPONT et alii<sup>(13)</sup>).

#### PERSPECTIVAS

Um dos aspectos mais importantes do estudo da associação dos antígenos HLA com as doenças é que há possibilidade de se propor mecanismos prováveis que justificariam estas associações, com base principalmente no conhecimento do sistema H-2 de camundongo.

Nas associações encontradas para outros marcadores genéticos, como por exemplo os grupos sanguíneos, não há muitos meios de se propor tais mecanismos, e provavelmente este foi um dos motivos que despertou tanto interesse nesta área da pesquisa.

O estudo do sistema HLA e dentro deste estudo, as suas associações com doenças, têm revolucionando a genética e a imunologia. Provavelmente dentro de pouco tempo poderá também esclarecer muitos aspectos dentro da medicina, e trazer como conseqüência avanços na clínica e terapêutica.

#### ABSTRACT

Review presenting some associations between antigens of the human Major Histocompatibility Complex (HLA) and disease. The most well-established associations between diseases of various groups and the occurrence of HLA antigens are discussed.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. AVAKIAN, H.; WELSH, J.; EBRINGER, A.; ENTWISTLE, C.C. Ankylosing spondylitis, HLA B27 and *Klebsiella*. II. Crossreactivity studies with human tissue era. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 61:92-96, 1980.
02. BARBOSA, J.; CHERN, M.M.; REINSMOEN, N.; NOREEN, H.; ROMSEY, R.; GRANBERG, L. HLA-Dw antigens in unrelated juvenile insulin-dependent diabetes. *Tissue Antigens*, 14: 426-436, 1979.
03. BATCHELOR, J.R.; EDWARDS, J.H.; STUART, J. Histocompatibility and acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, i: 669, 1971.
04. BEHAN, P.O & SIMPSON, J.A. Imune response genes in myasthenia gravis. *Lancet*, i, 1033, 1973.
05. BETUEL, H.; GEBUHRER, L.; DESCOS, L.; PERCEBOIS, H.; MINAIRE, H.; MINAYRE, Y.; BERTRAND, J. Adult celiac disease associated with HLA DRw3 and - DRw7. *Tissue Antigens*, 15: 231-238, 1980.
06. BRENNER, W.; GSCHNAIT, F.; MAYR, W.R. HLA B13, B17, B37 e Cw6 in *Psoriasis vulgaris*: association with the age of onset. *Arch. Dermatol. Res.*, 262: 337-339, 1978.
07. BREWERTON, D.A.; CAFFREY, M.; HART, F.D.; JAMES, D.C.O.; NICHOLAS, A.; STURROCK, R.D. Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet*, i: 904-907, 1973.
08. BRUJIERE, M. de; CORNU, G.; HEREMANS-BRACKE, T.; MALCHAIRE, J. SOKAL, G. HLA haplotypes and long survival in childhood acute lymphoplastic leukemia treated with transfer factor. *Brit. J. Haematol.*, 44: 243-251, 1980.
09. CAFFREY, M.F.P. & JAMES D.C.O. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. *Nature*, 242: 242-241.
10. CHRISTIANSEN, F.; ZILKO, P.; DAWKINS, R.L. Ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive individuals: use in diagnosis. *Brit. Med. J.*, 1: 125, 1979.
11. COHEN, T. Are homozygotes for HLA B27 more susceptible to ankylosing spondylitis? *New Engl. J. Med.*, 295: 342, 1976.
12. CONTI-TRONCONI, B.M.; MORGUTTI, M.; SGHIRLANZONI, A.; CLEMENTI, F. Cellular imune response against acetylcholine receptor in myasthenia gravis. I. Relevance to clinical course and pathogenesis. *Neurology*, 29: Neurology, 29: 496-501, 1979.
13. DUPONT, B.; GOOD, R.A.; HAUPTMANN, G.; SCHREUDER, I.; SELIGMANN, M. Immunopathology, immunodeficiencies and complement deficiencies. In: DAUSSET, J. & SVEJGAARD, A.; (orgs.) *HLA and disease*. Copenhagen, Munksgaard, 1977. p. 233-48.
14. DUQUESNOY, R.J.; MacDONALD, M.J.; MULLINS, P.; NACKBARTH, S.A. TRAISMAN, H.S.; LEVITSKY, L.L. Increased frequency of HLA Dw3 in north-american black patients with juvenile-onset diabetes. *Tissue Antigens*, 13: 369-372, 1979.
15. ESPINOZA, J.R.; GERMAIN, B.F.; VASEY, F.B. HLA, juvenile rheumatoid arthritis and other disease associations. *Adv. Pediat.*, 26: 93-118.
16. FAUCHUK, Z.M.; ROSENTINE, G.N.; STROBER, W. Predominance of histocompatibility antigen B8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J. Clin. Invest.*, 51: 1602-1606. 1972.
17. FARID, N.R.; BARNARD, J.M.; PEPPER, B.; NOEL, E.P.; KELLY, F.; DAVIS, A.J.; HOBLIKA, C.; MARSHALL, W.H. The association of HLA with juvenile diabetes mellitus in Newfoundland. *Tissue Antigens*, 12: 115-222, 1978.
18. FAUCHET, R.; GENETET, N.; GENETET, B.; SIMON, M.; BOUREL, M. HLA determinants in idiopathic haemochromatosis. *Tissue Antigens*, 14: 10-14, 1979.
19. FAUCHET, R.; GENETET, B.; GOSSELIN, M.; GASTARD, J. HLA antigens in chronic alcoholic pancreatitis. *Tissue Antigens*, 13: 163-166.
20. FELTKAMP, F.E.W.; BERG-LOONEN, P.M. van den; NIJENHUIS, L.E.; ENGELFRIET, C.P.; ROSSUM, A.L. van; LOGHEM, J.J. van;

- OOSTERHUIS, H.J.G.H. Myasthenia gravis, autoantibodies and HL-A antigens. *Brit. Med. J.*; 1: 1310-133, 1973.
21. FRITZE, D.; HERRMAN, C.; NALIM, F.; SMITH, G.S.; WALFORD, R.L. HLA antigens in myasthenia gravis. *Lancet*, i: 240-243, 1973.
22. GALBRAITH, R.M.; EDDLESTON, A.L.; SMITH, M.G.M.; WATKINSON, G.; DICK, H.; KENNEDY, L.A.; BATCHELOR, J.R. Histocompatibility antigens in active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Brit. Med. J.*, 3: 604-605, 1974.
23. GAZIT, E.; BRENNER, S.; EFTER, T.; ORGAD, S.; MIZRACHI, Y.; KRAKOWSKI, A. HLA antigens in patients with psoriasis. *Tissue Antigens*, 12: 195-199, 1978.
24. GECZY, A.F.; ALEXANDER, K.; BASHIR, H.V. A factor(s) in *Klebsiella* culture filtrates specifically modifies an HLA-B27 associated cell-surface component. *Nature*, 283: 782-784, 1980.
25. GUNN, J.; LEHENY, W.; LAKSMIPATHI, T.; LAMONT, M.A.; FAED, M. HLA antigens in a scottish psoriatic population. *Tissue Antigens*, 41: 157-164, 1979.
26. HAMMOND, M.G.; ASMAL, A.C. HLA and insulin dependent diabetes in south african indians. *Tissue Antigens*, 15: 244-248.
27. ILONEN, J.; HERVA, E.; TIILIKAINEN, A.; AKERBLUM, H.K.; KOIVUKANGAS, T.; KOUVALAINEN, K. HLA-Dw2 as a marker of resistance against juvenile diabetes mellitus. *Tissue Antigens*, 11: 144-146, 1978.
28. ILONEN, J.; HERVA, E.; TIILIKAINEN, A.; AKERBLUM, H.K.; MUSTONEN, A.; KOIVUKANGAS, T.; KOUVALAINEN, K. HLA genetics of insulin dependent juvenile-onset diabetes mellitus in northern Finland. *Tissue Antigens*, 15: 381-388, 1980.
29. JERSILD, C.; FOG, T.; HANSEN, S.; THOMSEN, M.; SVEJGAARD, A.; DUPONT, B. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *Lancet*, ii: 122101224.
30. KAAKINEN, A.; PIRSKANEN, R.; TIILIKAINEN, A. LD antigens associated with HL-A8 and myasthenia gravis. *Tissue Antigens*, 6: 175-182, 1975.
31. KEUNING, J.J.; PEÑA, A.S.; LEEUWEN, A. van; HOOFF, J.P. van; ROOD, J.J. van. HLA-Dw3 associated with coeliac disease. *Lancet*, i: 506-508, 1976.
32. KHAN, M.A.; KUSHNER, J.; BRAUN, W.E.; ZANCHARY, A.A.; STEINBERG, A.G. HLA-B27 homozygosity in ankylo-spondylitis: relationship to risk and severity. *Tissue Antigens*, 11: 434-438, 1978.
33. KLOUDA, P.T.; LAWREY, S.D.; TILL, M.M.; HARDISTY, R.M. Acute lymphoblastic leukemia and HLA: a perspective studies. *Tissue Antigens*, 4: 462-265, 1974.
34. KREISLER, M.; ARMAIZ, A.; PEREZ, B.; CRUZ, E.F.; BOOTELLO, A. HL-A antigens in leprosy. *Tissue Antigens*, 4: 197-201, 1974.
35. KUHN, P.; KALTWASSER, J.P.; SLIDI, S. HLA antigens in patients with idiopathic haemochromatosis (IH). *Tissue Antigens*, 12: 398-401, 1978.
36. LAUKENS, P.; VERSIECK, A.; POTTER, E. de.; BARBIER, F. Association of HLA antigens with idiopathic haemochromatosis. *Gastroenterology*, 74: 1351-1352, 1978.
37. LIPINSKI, M.; HORS, J.; SALEUN, J.; SADDI, R.; PASSA, P.; LAFAURIE, S.; FEINGOLD, N.; DAUSSET, J. Idiopathic haemochromatosis linkage with HLA. *Tissue Antigens*, 11: 471-474, 1978.
38. LOBITZ, W.C. Jr.; CIVATTE, J.; THIVOLET, J.; BETUEL, H.; THORSBY, E. Dermatology. In: DAUSSET, J. & SVEJGAARD, A. (orgs.). *HLA and disease*. Copenhagen, Munksgaard, 1977, p. 126-48.
39. MACKAY, I.R. HLA and Liver Disease. In: DAUSSET, J. & SVEJGAARD, A. (Orgs.). *HLA and disease*. Copenhagen, Munksgaard, 1977. p. 186-95.
40. MACKAY, I.R. & MORRIS, P.J. Association of auto-immune active chronic hepatitis with HL-A1, B8. *Lancet*, ii: 793-95, 1973.
41. MANN, D.L. & MURRAY, C. HLA alloantigens: disease association and biologic significance. *Sem Hematol*, 16: 293-308, 1979.
42. McDEVITT, H.O. & BODMER, W.F. HLA immune response gene and disease. *Lancet*, i: 1269-75, 1974.
43. MOLLER, E.; HAMMARSTROM, L.; SMITH, E.; MATELL, G. HL-A8 and LD-8a in patients with myasthenia gravis. *Tissue Antigens*, 8: 39-44, 1976.
44. MOORE, S.B. HLA. *Mayo Clinical Proceedings*, 54: 385-93, 1979.
45. MORGAN, M.Y.; ROSS, M.G.R.; ADAMS, D.M.; THOMAS, H.C.; SHERLOCK, S. HLA-B8, immunoglobulins, and antibody responses in alcohol-related liver disease. *J. Clin. Pathol.*, 33: 488-492, 1980.
46. NAEIM, F.; KEESEY, J.C.; HERRMAN, C.; LINDSTROM, J.; ZELLER, E.; WALFORD, R.L. Association of HLA-B8, DRw3, and anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Tissue Antigens*, 12: 381-86, 1978.
47. NERUP, J.; CATHELINAEU, C.; SEIGNALET, J.; THOMSEN, M. HLA and Endocrine Disease. In: DAUSSET, J. & SVEJGAARD, A. (orgs.). *HLA and disease*. Copenhagen, Munksgaard, 1977. p. 149-67.
48. NERUP, J.; PLATZ, P.; ANDERSEN, O.O.; CHRISTY, M.; LINGSOE, J.; POULSEN, J.E.; RYDER, L.P.; NIELSEN, L.S.; THOMSEN, M.; SVEJGAARD, A. HL-A antigens and diabetes mellitus. *Lancet*, ii: 864-66.
49. NERUP, J.; PLATZ, P.; RYDER, L.P.; THOMSEN, M.; SVEJGAARD, A. HLA, islet antibodies, and diabetes mellitus. *Diabetes*, 27: 247-50, 1978.
50. OPELZ, G.; TERASAKI, P.; MYERS, L.; ELLISON, G.; EVERS, G.; ZABRISKIE, J.; WEINER, H.; KEMPE, H.; SIBLEY, W. The association of HLA antigens A3, B7, and Dw2 with 330 multiple sclerosis patients in the United States. *Tissue Antigens*, 9: 54-8, 1977.
51. PAGE, A.R.; SHARP, H.L.; GREENBERG, J.L.; YUNIS, E.J. Genetic analysis of patients with chronic active hepatitis. *J. Clin. Invest.*, 56: 530-35, 1975.
52. PASSARGE, E. & VALENTINE-THON, E. Everything the pediatrician ever wanted to know about HLA but was afraid to ask. *Eur. J. Ped.*, 133: 93-100, 1980.
53. REIS, A.P.; MATA, F.; REIS, V.F.; ANDRADE, J.M.; CAMPOS, A.A.S. HL-A antigens in leprosy. *Lancet*, ii: 1384, 1974.
54. ROSSEN, R.D. HLA ad Disease: a postulated role for HLA in gastrointestinal disease. *Gastroenterology*, 78: 1629-35, 1980.
55. RUSSEL, T.J.; SCHULTES, L.M.; KUBAN, D.J. Histocompatibility

- (HL-A-) antigens associated with psoriasis. *New Engl. J. Med.*, 287: 738-40, 1972.
56. SAFWENBERG, J.; HAMMARSTRON, L.; LINDBLOM, J.B.; MATTEL, G.; MOLLER, E.; OSTERMAN, P.O.; SMITH, C.I. E. HLA A,-B,C, antigens in male patients with myasthenia gravis. *Tissue Antigens*, 12: 136-42, 1978.
57. SCHLOSSTEIN, L.; TORASAKI, P.J.; BLUESTONE, R.; PEARSON, C.M. High associated of an HL-A antigens w27, with ankylosing spondylitis. *New Engl. J. Med.*, 288: 704-10, 1973.
58. SHEWAN, W.G.; MOUAT, S.A.; ALLAN, T.M. HLA antigens in haemochromatosis. *Brit. Med. J.* 1: 281-82, 1975.
59. SIMON, M.; ALEXANDRE, J.L.; BOUREL, M.; LEMARREC, B.; SCORDIA, C. Heredity of idiopathic haemochromatosis: a study of 106 families. *Clinical Genetics*, 11: 324-41, 1977.
60. SIMON, M.; BOUREL, M.; FAUCHET, R.; GENETET, B. Association of HLA A3 and HLA B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. *Gut*, 17: 332-334, 1976.
61. SIMON, M.; BOUREL, M.; GENETET, B.; FAUCHET, R. Idiopathic haemochromatosis: demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *New Engl. J. Med.*, 297: 1017-21, 1977 b.
62. SIMON, M.; FAUCHET, R.; HESPEL, J.P.; BEAUMONT, C.; BRISSOT, P.; HERY, B.; DE NERY, Y. H.; GENETET, B.; BOUREL, M. Idiopathic hemochromatosis, a study of biochemical expression in 247 heterozygous members of 63 families: evidence for a single major HLA linked gene. *Gastroenterology*, 78: 703-708, 1980.
63. SIMONS, M.J. & AMIEL, J.L. HLA and malignant disease. In: DAUSSET, J. & SVEJGAARD, A. (orgs.) *HLA and disease*. Copenhagen, Munksgaard, 1977. p. 212-32.
64. SIMONS, M.J.; WEL, G.B.; CHAN, S.H.; SHANMUGORATNAM, K.; DAY, N.E.; THÉ, G. Probable identification of HLA second locus associated with a riger of nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, i, 142-43, 1975.
65. SINGAL, D.P. & BLAJCHAMN, M.A. Histocompatibility (HL-A) antigens lymphocytic antibodies, and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*, 22: 429-432, 1973.
66. SMITH, C.J.E., HAMMARSTROM, L.; MOLLER, E.; LEFVERT, A.; MATELL, G. No significant correlation of HLA-B8 and amount of antibodies directed to acetylcholine receptor protein in patients with myatensis gravis. *Tissue Antigens*, 12: 387-95.
67. SOLHEIM, B.G.; EK, K.; THUNE, P.O.; BAKLIEN, K.; BRATLIE, A.; RONKIN, B.; THORESEN, A.B.; THORSBY, E. HLA antigens in dermatitis herpetiformes and coeliac disease. *Tissue Antigens*, 7: 57-59, 1976.
68. SPENCER, D.G.; DICK, H.M.; DICK, W.C. Ankylosing spondylitis: the role of HLA-B27 homozigosity. *Tissue Antigens*, 14: 379-384, 1979.
69. STENDHAL-BRODIN, L.; LINKE, H.; MOLLER, E.; NORBY, E. Genetic basis of multiple sclerosis: HLA antigens disease progression and oligoclonal IgC in CSF. *Acta Neurol. Scandinav.*, 58: 297-308, 1979.
70. STEWART, G.J.; BASTEN, A.; KIRK, R.I. Strong linkage disequilibrium between HLA Dw2 and Bf in multiple sclerosis in the normal population. *Tissue Antigens*, 14: 297-308, 1979.
71. STOKES, P.L.; ASQUITH, P.; HOLMES, G.K.T.; MACKINTOSH, P.; COOKE, W.T. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *Lancet*, ii: 162-165, 1972.
72. STROBER, W. Abnormalities of the HLA system and gastrointestinal disease. In: DAUSSET, J. & SVEJGAARD, A (orgs.) *HLA disease*. Copenhagen, Munksgard, 1977, p. 68-85.
73. THORSBY, E.; GODAL, T.; MYRVANG, B. HL-A antigens and susceptibility to disease. II, Leprosy. *Tissue Antigens*, 3: 373-377, 1973.
74. VOGTEN, A.J.M.; SHORTER, R.G.; OPELZ, G. HLA and cell mediated immunity in HBsAg negative chronic active hepatitis. *Gut*, 20: 523-525, 1979.
75. VRIES, R.P. de; MEHRA, N.K.; VAIDYA, M.C.; GUPTA, M.D.; MEERA KAN, P.; ROOD, J.J. van. HLA linked control of susceptibility to tuberculoid leprosy. *Int. J. Lepr.*, 47: 321-326, 1980.
76. VRIES, R.P. de & ROOD, J.J. van HLA and infectious disease. *Arch. of. Dermatol. Res.*, 264: 321-326, 1980.
77. WELSH, J.; COWLING, P.; EBRINGER, A.; WOOLEY, P. PANAYI, G.; BRINGER, R. Ankylosing spondylitis. HLA-B27 and *Klebsiella*. I. Cross-reactivity studies with rabbit antisera. *Brit. J. Exp. Path.*, 61: 85-91, 1980.
78. WHITE, S.H.; NEWVOMER, V.D.; MICKEY, M.R.L.; TERASAKI, P.J. Disturbance of HL-A antigens frequency in psoriasis. *New Engl. J. Med.* 287: 740-43, 1972.
79. WILLIAMS, R.M.; MARTIN, S.; FALCHUK, K.R.; TREY, C.; DUBEY, D.E.; CANADY, W.G.; FITZPATRICK, D.; NOREEN, H.; DUPONT, B.; YUNIS, E.J. Increased frequency of HLA-Drw4 chronic active hepatitis. *Vox Sang.* 35: 366-369, 1978.
80. WOODROW, J.C. & EASTMOND, C.J. HLA B27 and the genetics of ankylosing spondylitis. *Ann, Rheum. Dis.*, 37: 504-509, 1978.