

Estudio comparativo del fenotipo HLA DR en niños aragoneses con enfermedad celíaca y población control de la misma región

Fenotipo HLA DR; Enfermedad celíaca.

Sr. Editor: La enfermedad celíaca ha mostrado estar ligada a los haplotipos extendidos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA de clase II, DR3-DQ2 o DR5/DR7-DQ2, que se localizan en el brazo corto del cromosoma 6. La molécula DQ2 es un heterodímero α/β codificado por los alelos DQA 1*0501 y DQB 1*201. Un grupo pequeño de celíacos tienen el haplotipo DR4-DQ8 (DQA 1*0301, DQB 1*0302). A pesar de que numerosos trabajos ponen de manifiesto esta asociación, no existen estudios sistemáticos que establezcan de manera definitiva el papel que desempeña el HLA en la enfermedad celíaca¹. Por otro lado, hay todavía controversias en la distribución de estos marcadores en las distintas poblaciones de celíacos. Dentro de la raza caucásica, se ha observado que en los celíacos de los países del norte de Europa son frecuentes los fenotipos DR3/DR7, DR3/DR3 y DR7/DR7², por contra, el fenotipo DR5/DR7 es detectado de forma mayoritaria en pacientes de la cuenca mediterránea³. En este trabajo se realiza un estudio comparativo entre los alelos y fenotipos DR de los celíacos aragoneses y los hallados en una población control de la misma zona geográfica y algunos países europeos.

De forma prospectiva, se han determinado y comparado las especificidades DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, DR7, DR8, DR9, DR10, DR51, DR52, DR53 y los subtipos DR11(5), DR12(5), DR13(6), DR14(6), DR15(2), DR16(2), DR17(3), DR18(3) de 38 pacientes celíacos, con edades comprendidas entre 5 meses y 18 años, diagnosticados según criterios de la ESPGAN⁴, con las obtenidas de una población control de 895 observaciones, valoradas previamente⁵ en la misma sección de inmunología. La técnica utilizada para la tipificación de estos antígenos HLA DR ha sido la de microlinfocitotoxicidad de Lea et al⁶. Las frecuencias de cada antígeno se han comparado mediante la prueba de χ^2 usando la corrección de Yates, el test exacto de Fisher y la *odds ratio* (OR) para el cálculo del riesgo. El intervalo de confianza (IC) es del 95%.

En los pacientes celíacos, las frecuencias más elevadas para el *locus* HLA DR las presentan DR3, DR7. El alelo DR3 tiene una frecuencia del 76,31%, mientras que en los controles es del 26,39%; sus diferencias son altamente significativas ($p < 0,0000$), con una OR de 8,89. Para DR7, en los celíacos, la frecuencia es del 44,74% y en los controles del 26,81%; también existen di-

ferencias significativas ($p = 0,0253$) y una OR de 2,21. Resultados similares fueron encontrados por Mearin et al⁷, en la población española, con un 71,17% de DR3 y algo más elevada, el 61,35%, para DR7. En países del norte de Europa, como en Noruega², DR3 es el más frecuente (95,70%). También en los celíacos, se han encontrado unas frecuencias altas de DR52 (94,73%) y DR53 (47,36%) con respecto a los controles que han sido del 52,06 y el 27,37% y con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$). Estos antígenos son especificidades adicionales que aparecen en combinación con los productos del gen DR. Clot et al⁸ describen en 1999, para DR53, hechos similares.

En la **tabla 1** se detalla el estudio comparativo de los fenotipos DR en celíacos y controles. En los celíacos aragoneses, el mayor grupo lo representa el fenotipo DR3/DR7 (26,31%) seguido de DR3/DR3 (18,42%) y DR5/DR7 (13,16%). Los porcentajes de los tres fenotipos muestran diferencias significativas con respecto a los controles, en especial con DR3/DR7 y DR5/DR7. El elevado número de casos HLA DR3/DR7 en nuestra muestra contrasta con los de otros países mediterráneos, donde predomina el DR5/DR7. Mazzilli et al⁹ en 1992, encuentran para este fenotipo una frecuencia del 44% en los celíacos.

Estos hallazgos apoyan el papel de los antígenos HLA DR3 y DR7 en una mayor susceptibilidad para la enfermedad celíaca; es posible que el HLA DR53 sea otro antígeno de riesgo. El estudio de estos alelos y sus fenotipos permite un mejor conocimiento de la enfermedad.

Agradecimiento

A la doctora M.^a Pilar Lasiera Díaz, del Departamento de Microbiología (Sección de Inmunología) del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

M. Yolanda Ruiz del Prado,
José Luis Olivares López
y Aurora Lázaro Almaraz

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

1. Vitoria JC, Zubillaga P, Sojo A. Diagnóstico de la enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 602-608.
2. Ek J, Albrechtsen D, Solheim BG, Thorsby E. Strong association between the HLA Dw-related B alloantigen DRw3 and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 229-233.
3. De Marchi M, Borelli J, Olivetti E, Richiardi P, Wright P, Ansaldi N et al. Two HLA DR alleles are associated with celiac disease. *Tissue Antigens* 1979; 14: 309-316.
4. Walker-Smith JA, Guanali S, Schmitz J. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 150-158.

5. Vallés JA, Vallés V, Nieto JL, Larrad L. Antropología del Sistema HLA en la población aragonesa actual: frecuencias fenotípicas, génicas y haplotipos de moléculas de clase I y II (loci HLA DR y HLA DQ). En: Nieto JL, Moreno L, editores. *Avances en antropología ecológica y genética*. Zaragoza: Departamento de Ciencias Morfológicas, Universidad de Zaragoza, 1995; 397-404.
6. Lea T, Vartdal F, Davies C, Ugelstad J. Magnetic monosized polymer particles for fast and specific fractionation of human mononuclear cells. *Scand J Immunol* 1985; 22: 207-216.
7. Mearin ML, Biemond I, Peña AS, Polanco I, Vázquez C, Schreuder GTHM et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1993; 24: 532-537.
8. Clot F, Gianfrani C, Babron MC, Bouguerra F, Southwood S, Kagnoff MF et al. HLA-DR53 molecules are associated with susceptibility to celiac disease and selectively bind gliadin-derived peptides. *Immunogenetics* 1999; 49: 800-807.
9. Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, Martone E, Petroncelli F, Triglione P et al. A study of Italian paediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer. *Hum Immunol* 1992; 33: 133-139.

CARTAS AL EDITOR

Peritonitis bacteriana espontánea por *Alcaligenes xylosoxidans*

Peritonitis bacteriana; Alcaligenes xylosoxidans.

Sr. Editor: La infección por *Alcaligenes xylosoxidans* es rara y de pronóstico grave, debido a su contexto de adquisición frecuentemente nosocomial, porque asienta en pacientes con enfermedad de base habitualmente inmunodepresora, y a la dificultad de elección del régimen antibiótico adecuado¹⁻⁵. La forma clínica de presentación más frecuente es la bacteriemia primaria, pero también se ha asociado a casos de infección de catéter intravenoso, meningitis, otitis externa, neumonía, endocarditis, colangitis e infección urinaria^{6,7}. Su aislamiento a partir del líquido ascítico se ha realizado en varios casos de peritonitis secundaria al uso de un catéter de diálisis peritoneal⁸, pero no tenemos noticia, tras revisar la base de datos MEDLINE (1979-1999) utilizando como descriptores *Alcaligenes* y peritonitis, de ningún caso de peritonitis bacteriana espontánea, como se detalla en el caso que a continuación presentamos.

Varón de 43 años de edad, diagnosticado de hepatopatía crónica no biopsiada de origen etílico y/o viral por VHB, estadio de Child-Pugh C12: albúmina: 2,9 g/dl (2). Ascitis ligera-moderada (2). Encefalopatía hepática grados I-II (2). Bilirrubina total: 6,5 mg/dl (3). Actividad de protrombina: 25% (3). Había tenido un ingreso hacia un mes por un episodio de ascitis neutrofílica con cultivo de líquido ascítico y hemocultivos negativos, durante el cual se había realizado tratamiento parenteral durante 14 días con cefotaxima con buena respuesta, indicando en el momento de su alta realizar de forma indefinida tratamiento profiláctico con 400 mg de norfloxacino oral. A pesar de asegurar un buen cumplimiento del tratamiento, consultó un mes después por cuadro de unos 4 días consistente en fiebre, aumento del perímetro abdominal y dolor abdominal difuso de carácter persistente. En la exploración física se evidenció una temperatura axilar de 38,2 °C, signos de encefalopatía grado II con flapping, estigmas cutáneos de hepatopatía crónica y abdomen con palpación dolorosa de forma difusa, sin signos de irritación peritoneal y semiología de ascitis moderada como hallazgos más relevantes. En la analítica destacaba: leucocitos: $12 \times 10^9/l$; Hb:

TABLA 1

Distribución de fenotipos DR en niños con enfermedad celíaca y en controles

HLA DR	Enfermedad celíaca		Controles		P	OR (IC del 95%)
	N (38)	Porcentaje	N (895)	Porcentaje		
DR3/DR3	7	18,42	65	7,26	0,0219	2,88 (1,03-7,01)
DR3/DR5	3	7,89	36	4,02	NS	2,05 (0,38-6,98)
DR3/DR7	10	26,31	42	4,69	0,0000	7,25 (2,93-16,59)
DR3/X	9	23,68	95	10,61	0,0292	2,61 (1,05-5,88)
DR5/DR5	0	0,00	50	5,58	(-)	(-)
DR5/DR7	5	13,16	31	3,46	0,0000	7,25 (2,93-16,59)
DR5/X	0	0,00	85	9,49	(-)	(-)
DR7/DR7	1	2,63	69	7,70	NS	0,31 (0,01-1,98)
DR7/X	1	2,63	98	10,94	NS	0,22 (0,01-1,34)
Otros	2	5,26	324	36,20	0,0001	0,10 (0,01-0,39)

N: número de casos; p: significación; NS: no significativo; (-): no valorado; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.