

Papel del HLA en la patogenia de los aneurismas de aorta abdominal

G. Moñux^a, P. Vigil^b, F.J. Serrano^a, E. Gómez de la Concha^b

ROLE OF HLA COMPLEX IN THE PATHOGENESIS OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS

Summary. Introduction. Recently, changes in metalloproteinases matrix has been described in abdominal aortic aneurysms (AAA). These changes are due to inflammatory processes that could be implicated in their pathogenesis. There are few reports that study autoimmunity implication in the pathogenesis of this pathology. Objective. To study the HLA class II and III complex to evaluate the implication of autoimmunity in the AAA. Patients and methods. HLA class II and HLA class III corresponding to tumor necrosis factor and its promoter were typed in a group of 72 patients with an AAA. These results were compared with a group of 380 healthy volunteers as control group. Results. HLA-II: HLA-DR4*401 was more frequent in AAA than in control group (12.5% vs 5.2% $p=0.02$ OR 2.59). There were not any other difference between both groups. TNF: TNF $\alpha_4\beta_5$ was more frequent in AAA group than in control group but statistical differences were not encountered ($p=0.055$). There were not any difference in the frequencies of TNF promoters. Haplotypes: HLA-DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$ ancestral haplotype was more frequent in AAA than in control group (16.6% vs 8.4%, $p=0.03$, OR = 2.17). Conclusion. The relationship encountered between HLA-DR4*401 and ancestral haplotype HLA-DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$, that is associated with other autoimmune processes, suggest that autoimmunity could play an important role in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 102-10] **Key words.** Abdominal aortic aneurysms. Ancestral haplotype. Autoimmunity. HLA. Major histocompatibility complex. Tumor necrosis factor.

Introducción

La patogénesis de los aneurismas de aorta abdominal es todavía una incógnita por resolver. El posible papel de la autoinmunidad y su relación con las metaloproteinasas en el desarrollo de esta dolencia está siendo estudiada por diversos autores sin que se haya llegado hasta ahora a una con-

clusión definitiva [1-5]. En las enfermedades autoinmunes, el complejo mayor de histocompatibilidad humana desempeña un papel importante en la presentación de autoantígenos a las células inmunes. Tilson et al [6] e Hirose et al [7] encontraron una asociación entre el HLA-DR-2 y los aneurismas de aorta abdominal en dos estudios diferentes sobre pe-

^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. ^b Servicio de Inmunología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.

Correspondencia:
Dr. Francisco Javier Serrano Hernando. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos, s/n. E-28040 Madrid. Fax: +34913 303 043. E-mail: fserrano@hcsc.insalud.es

© 2002, ANGIOLOGÍA

Tabla I. Subtipos de HLA-DR.

	AAA (n= 72)	Control (n= 380)	p	OR	IC 95%
DR1	12,5%	21,3%	0,09	0,5	0,23-1,15
DR2	25%	26,6%	0,7	0,9	0,49-1,70
DR3	30,5%	24,7%	0,3	1,9	0,74-2,40
DR4	30,5%	21,1%	0,08	1,7	0,90-2,98
DR5	26,4%	29,2%	0,62	0,8	0,47-1,58
DR7	37,5%	28,2%	0,1	0,6	0,87-2,67
DR11	16,7%	22,9%	0,24	0,6	0,32-1,36

queñas muestras poblacionales de pacientes de raza negra y japonesa portadores de un aneurisma de aorta abdominal. Por otra parte, otras moléculas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral, perteneciente al HLA de clase III, todavía no se han estudiado en esta enfermedad. Así como tampoco se ha estudiado una posible relación con haplotipos ancestrales relacionados con fenómenos autoinmunes.

El objetivo de este estudio ha sido analizar el complejo mayor de histocompatibilidad humana en los pacientes portadores de un aneurisma de aorta abdominal, para determinar la presencia de evidencias que sugieran la implicación de fenómenos autoinmunes en su patogenia

Pacientes y métodos

Se ha realizado un análisis del HLA de clase II correspondiente al HLA-DR y del HLA de clase III correspondiente al factor de necrosis tumoral (TNF), así como a su promotor (pTNF). También se ha realizado un análisis de haplotipos ance-

trales relacionados con fenómenos autoinmunes, el formado por los alelos HLA-DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$ y el HLA-DR5-TNF $\alpha_2\beta_5$.

El ADN se ha obtenido a partir de los leucocitos de una muestra sanguínea de 10 cm³ conservada con EDTA como anticoagulante a 4 °C hasta su procesamiento. Una vez obtenido el ADN, se ha realizado una amplificación de las zonas de interés en cada caso mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con la finalidad de obtener un número suficiente de copias y así poder trabajar con ellas.

Para el análisis de los diferentes alelos del HLA-DR, se ha empleado la técnica de hibridación con sondas oligonucleóticas específicas (*Dot-Blot*). Las sondas son fragmentos de ADN cuya secuencia de bases es complementaria a la secuencia de bases que se desea detectar. Las sondas se encuentran marcadas con digoxigenina-ddUTP, y esto nos va a permitir la detección de los diferentes alelos mediante el revelado de unas placas fotográficas que se exponen al macador.

Para la determinación del TNF, se ha empleado el análisis de las secuencias de

Tabla II. Subtipos de HLA-DR1.

	AAA (n= 72)	Control (n= 380)	p	OR	IC 95%
DR1-0101	9,7%	12,3%	0,7	0,6	0,30-1,85
DR1-0102	1,4%	6,3%	0,2	0,1	0,02-1,58
DR1-0103	1,4%	1,8%	0,9	0,8	0,09-6,19

Tabla III. Subtipos del HLA-DR4.

	AAA (n= 72)	Control (n= 380)	p	OR	IC 95%
DR4-0401	12,5%	5,2%	0,02	2,6	1,03-6,3
DR4-0402	4,2%	2,6%	0,47	1,6	0,34-6,55
DR4-0403	2,8%	1,6%	0,47	1,7	0,24-10,0
DR4-0404	5,6%	4,9%	0,8	1,1	0,31-3,63
DR4-0405	2,8%	3,7%	0,7	0,7	0,11-3,55
DR4-0407	1,3%	0,2%	0,7	5,3	-8,1-197,0

microsatélites como marcadores específicos de susceptibilidad. Ésta es una técnica desarrollada recientemente en la que se determina el número de repeticiones del dinucleótido que forma el microsatélite. Este número de repeticiones se encuentra en relación por desequilibrio de ligamiento con otras moléculas del HLA de clase III, probablemente el TNF. El análisis se ha realizado por medio de un secuenciador automático (ABI prism 310 Genetic Analyzer) que determina el tamaño del microsatélite por medio de fluorescencia. El promotor del TNF es una secuencia de nucleótidos en donde se comienza la traducción del gen. Mutaciones puntuales en este promotor pueden desencadenar un aumento o una disminución de la producción del TNF. Las mutaciones puntuales que se han estudiado son la presencia de una adenina sustituyendo

a una guanina en las posiciones -238, -308 y -376 de la secuencia de aminoácidos del promotor. Estas mutaciones se han asociado a un aumento de la producción de TNF. Para la determinación de estas mutaciones, se ha empleado una técnica de hibridación con sondas de oligonucleótidos específicas de forma similar a la empleada en la determinación de los alelos del HLA-DR

El estudio se ha diseñado como casos y controles, tomando como casos un grupo de 72 pacientes portadores de un aneurisma de aorta abdominal. Todos los aneurismas cumplían criterios quirúrgicos según las recomendaciones de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, y el diagnóstico fue realizado mediante escáner o angio-RM. Se han excluido todos aquellos pacientes que presentaban un aneurisma inflamatorio, aquellos pa-

Tabla IV. Microsatélites TNF.

	AAA (n= 72)	Control (n= 344)	p	OR	IC 95%
TNF $\alpha_1\beta_5$	6,7%	8,3%	0,7	0,82	0,26-2,35
TNF $\alpha_2\beta_1$	18,7%	18,3%	0,82	1,0	0,53-2,13
TNF $\alpha_2\beta_3$	18,7%	12,7%	0,14	1,65	0,80-3,36
TNF $\alpha_2\beta_5$	12%	6,5%	0,08	2,05	0,83-4,95
TNF $\alpha_4\beta_5$	14,7%	7,7%	0,05	2,06	0,94-4,87
TNF $\alpha_4\beta_7$	1,3%	3,6%	0,56	0,38	0,04-2,99
TNF $\alpha_6\beta_5$	17,3%	21,3%	0,53	0,81	0,40-1,63
TNF $\alpha_7\beta_4$	22,7%	19,8%	0,36	1,32	0,68-2,52
TNF $\alpha_{10}\beta_4$	22,7%	28,4%	0,40	0,77	0,41-1,46
TNF $\alpha_{11}\beta_4$	24%	21,6%	0,52	1,21	0,63-2,27
TNF $\alpha_{13}\beta_4$	2,7%	7,4%	0,25	0,35	0,05-1,6

cientes que tenían evidencias de enfermedades autoinmunes y aquellos cuyo aneurisma tuviera una extensión suprarrenal. En dos de los pacientes no pudo obtenerse el pTNF.

Como grupo control se ha empleado una muestra poblacional de 380 pacientes que no presentaban evidencias de enfermedades autoinmunes. No se realizaron determinaciones de TNF y pTNF en todos los casos, se obtuvieron resultados en 344 sujetos para el TNF y en 348 para el pTNF. No se ha practicado ninguna prueba de cribado de aneurismas de aorta abdominal entre los sujetos pertenecientes a este grupo. No obstante, la incidencia de aneurismas de aorta abdominal en la población general fluctúa según las principales series entre 2,9 y 42,9 casos/100.000 habitantes/año [8,9], por lo que es poco probable que se diagnosticara un aneurisma de aorta abdominal en este grupo.

Los datos se han recogido en una base de datos creada al efecto bajo el entorno Microsoft Access y el análisis estadístico se ha realizado mediante el programa Epi-info, empleando el test de χ^2 (con la corrección de Yates cuando ha sido preciso) para valorar diferencias entre ambos grupos; se ha considerado significativa una $p < 0,05$. Asimismo, se ha empleado la razón de probabilidades (*odds ratio*, OR) para evaluar el riesgo asociado.

Resultados

Al analizar los diferentes alelos del HLA-DR en los dos grupos, encontramos que no existen diferencias significativas entre ellos (Tabla I). Sí se observó una cierta tendencia como factor protector en el HLA-DR1 con una OR de 0,5 ($p = 0,09$),

Tabla V. Mutaciones en el promotor del TNF.

	AAA (n= 72)	Control (n= 348)	p	OR	IC 95%
-238 A	12,8%	6,6%	0,07	2,08	0,84-5,01
-308 A	30,0%	23,3%	0,06	1,7	0,94-3,15
-376 A	7,1%	9,2%	0,58	0,76	0,24-2,14

Tabla VI. Haplotipos ancestrales.

	AAA (n= 72)	Control (n= 344)	p	OR	IC 95%
DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$	16,6%	8,4%	0,03	2,17	0,99-4,74
DR7-TNF $\alpha_2\beta_5$	6,9%	4%	0,45	1,75	0,53-5,46

y una tendencia como factor predisponente en el HLA-DR4 con una OR de 1,7 ($p= 0,08$). Para valorar si estas tendencias estaban producidas por alguno de los subtipos de estos alelos se realizó un análisis de éstos. Así, al analizar los subtipos del HLA-DR1 no se encontraron diferencias entre ambos grupos (Tabla II). Sin embargo, al analizar los subtipos del HLA-DR4 observamos cómo el subtipo 0401 constituía un factor de riesgo para la presencia de un aneurisma de aorta abdominal, con una OR de 2,6 ($p= 0,02$) (Tabla III).

En el análisis del TNF no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos aunque se observó una tendencia a la asociación en uno de los alelos, el TNF $\alpha_4\beta_5$, con una OR de 2,06 ($p= 0,05$) (Tabla IV). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a las mutaciones puntuales del promotor del TNF estudiadas (Tabla V).

En cuanto a los haplotipos ancestrales, se encontró una asociación significa-

tiva entre los aneurismas de aorta abdominal y el haplotipo HLA-DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$ (OR= 2,2; $p= 0,03$), sin encontrar diferencias en el haplotipo HLA-DR7-TNF $\alpha_2\beta_5$ (Tabla VI).

Discusión

El papel de las células inflamatorias en la patogénesis de los aneurismas de aorta abdominal está siendo estudiado por diferentes grupos de investigación, que intentan establecer una relación entre éstas y la producción de determinadas metaloproteinasas que alterarían la estructura normal del colágeno y la elastina de la pared aórtica [1-5].

En un estudio histológico realizado mediante anticuerpos monoclonales en el que se cuantificaban las diferentes poblaciones de linfocitos, Koch et al demostraron que el patrón de estas poblaciones era diferente al encontrado en la enfermedad arterioesclerosa de la aorta

y sugería un proceso inflamatorio en la pared aórtica que podía representar el resultado de una agresión autoinmune [10].

El aumento de determinadas metaloproteinasas como la estromielina (MMP 3), colagenasa (MMP 1) y gelatinasa B (MMP 9) en la pared aórtica puede ser el responsable de la degradación de la estructura normal del colágeno y la elastina en la adventicia aórtica que lleve a la dilatación de la misma. El aumento de estas enzimas proteolíticas está inducido por citocinas como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1, que se encuentran aumentadas en la pared aórtica [4,11-14].

Tilson et al mostraron cómo una inmunoglobulina IgG purificada de la pared de los aneurismas de aorta abdominal era inmunorreactiva con una proteína de 80 Kd de la pared aórtica normal, y que esta proteína se localizaba en la adventicia. Por tanto, esta IgG purificada de la pared de los aneurismas de aorta abdominal actúa como un autoanticuerpo contra una proteína localizada en la adventicia de la aorta [15]. Esta reacción puede desencadenar el proceso inflamatorio que dé lugar al aumento de citocinas y por tanto al aumento de metaloproteinasas que produzcan la desestructuración de la pared aórtica.

Hay numerosos aspectos que sugieren que los aneurismas de aorta abdominal podrían ser de naturaleza autoinmune. En este tipo de enfermedades, el complejo mayor de histocompatibilidad humana desempeña un papel importante, particularmente el HLA-DR. Así, la artritis reumatoide, prototipo de enfermedad auto-

inmune, se relaciona con la presencia del HLA-DRB1*0401 [16].

Algunos autores han mostrado una relación entre el HLA-DR2 y los aneurismas de aorta abdominal. Así, Tilson et al encontraron esta relación en una pequeña muestra de individuos norteamericanos de raza negra [6]. Rasmussen et al [17] observaron hallazgos similares en individuos norteamericanos portadores de un aneurisma inflamatorio de aorta abdominal. Hirose et al [7] realizaron un estudio similar en una población de 46 pacientes japoneses portadores de un aneurisma de aorta abdominal comparados con 50 controles sanos, y confirmaron los hallazgos encontrados en la población norteamericana.

En el presente estudio hemos realizado un análisis no sólo del HLA-DR, sino también del HLA de clase III correspondiente, factor de necrosis tumoral, citocina implicada en la producción de metaloproteinasas, y los haplotipos ancestrales implicados asimismo en las enfermedades autoinmunes.

En nuestro estudio realizado en la población española no hemos hallado, a diferencia de los realizados en la población americana y japonesa, una relación entre el HLA-DR2 y los aneurismas de aorta abdominal. Sin embargo, hemos encontrado una relación con el subtipo 0401 del HLA-DR4, que se presenta como un factor de riesgo para desarrollar un aneurisma de aorta abdominal (OR= 2,6; IC95%= 1,03-6,3; p= 0,03). El hecho de que se haya observado una relación con diversos alelos en diferentes poblaciones puede corresponder a divergencias genéticas entre las

distintas razas, como ocurre en otras enfermedades autoinmunes.

Por esta razón analizamos también la posible asociación con haplotipos ancestrales. Durante muchos años, el genotipo HLA se ha considerado como el principal marcador de susceptibilidad para las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, desde hace ya algún tiempo se está considerando que la asociación más sólida se produce no con alelos aislados del HLA-DR, sino con combinaciones de alelos localizados en diferentes *loci* del genoma. Éstos corresponderían a bloques de ADN que se conservan desde un ancestro debido al desequilibrio de ligamiento [18]. El haplotipo ancestral HLA-DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$ se ha relacionado con enfermedades autoinmunes mediadas por autoanticuerpos como la enfermedad celíaca [19], el lupus eritematoso sistémico [20], la dermatitis herpetiforme [21], la miastenia gravis [22], el déficit de IgA [23] y la esclerodermia [24]. La relación encontrada entre este haplotipo ancestral y los aneurismas de aorta abdominal apoya por tanto la teoría de que los aneurismas de aorta abdominal pueden ser un proceso inflamatorio de naturaleza autoinmune.

El estudio del TNF no dio lugar a diferencias significativas entre los pacientes portadores de un aneurisma de aorta abdominal y los controles. Sin embargo, sí se encontró una fuerte tendencia en uno de los alelos, el TNF $\alpha_4\beta_5$, que no alcanzó una diferencia significativa. Serán necesarios estudios con una mayor muestra para valorar la influencia real de este alelo en los aneurismas de aorta abdominal.

El promotor de un gen es una secuencia de aminoácidos que condiciona el comienzo de la traducción de un gen. Mutaciones puntuales en estos promotores pueden condicionar un aumento o una disminución de la expresión de un gen. Por este motivo, estudiamos las mutaciones del promotor del TNF relacionadas con un aumento de la expresión del gen, que son aquellas que presentan una adenina en las posiciones -238, -308 y -376, sin encontrar diferencias en estas mutaciones entre la población control y la portadora de un aneurisma de aorta abdominal.

Conclusiones

Los hallazgos de este estudio, junto con otros, sugieren que fenómenos autoinmunes pueden desempeñar un papel importante en algún punto de la patogenia de los aneurismas de aorta abdominal. La importancia de estos hallazgos radica en la posibilidad de abrir nuevas perspectivas diagnósticas, como el cribado entre los individuos portadores del haplotipo ancestral HLA-DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$ o el alelo HLA-DR4-0401. Desde el punto de vista terapéutico, abre también nuevas posibilidades como la posible aplicación de fármacos inmunomoduladores para disminuir el proceso inflamatorio y frenar así el crecimiento de los aneurismas. No obstante, son necesarios nuevos estudios en este campo que nos ayuden a comprender el papel que desempeña la inflamación y la autoinmunidad en la génesis de los hasta ahora denominados aneurismas inespecíficos de aorta abdominal.

Bibliografía

1. Tilson D, Reilly JM, Brophy M, Webster E, Barnett TR. Expression and sequence of the gene for tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1993; 18: 266-70.
2. Newman KM, Jean-Claude J, Hong L, Scholes JV, Ogata Y, Nagase H, Tilson MD. Cellular localization of matrix metalloproteinases in the abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 1994; 20: 814-20.
3. Newman KM, Ogata Y, Malon AM, Irizarry E, Ghandi R, Nagase H, Tilson MD. Identification of matrix metalloproteinases 3 (stromelysin) and 9 (gelatinase B) in abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 1315-20.
4. Newman KM, Malon AM, Shin RD, Scholes JV, Ramey WG, Tilson MD. Matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms: characterization, purification and its possible sources. *Connect Tissue Res* 1994; 30: 265-76.
5. Pearce WH, Sweis I, Yao JS, Mc Carthy WJ, Koch AE. Interleukin 1 beta and tumor necrosis factor-alpha release in normal and diseased human infrarenal aortas. *J Vasc Surg* 1992; 16: 784-9.
6. Tilson MD, Ozsvath K, Hirose H, Shichao X. A genetic basis for autoimmune manifestations in the abdominal aortic aneurysm resides in the MHC class II locus DR beta 1. *N Y Acad Sci* 1996; 800: 208-17.
7. Hirose H, Tagaki M, Miyagawa N, Hashiyada H, Noguchi M, Tada S, et al. Genetic risk factor for abdominal aortic aneurysm: HLA-DR2(15): a Japanese study. *J Vasc Surg* 1998; 27: 500-3.
8. Armour RH. Survivors of ruptured abdominal aortic aneurysm: The iceberg's tip. *Br Med J* 1977; 2: 1055-7.
9. Samy AK, MacBain G. Abdominal aortic aneurysm: Ten year's hospital population study in the city of Glasgow. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 561-6.
10. Koch AE, Haines K, Rizzo R, Radosevich J, Pope R, Robinson P, et al. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Am J Pathol* 1990; 137: 1199-213.
11. Herron GS, Unemori E, Wong M, Rapp JH, Hibbs MH, Stoney RJ. Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneurysms: involvement of the vasa vasorum in the pathogenesis of aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1667-77.
12. Evans CH, Georgescu HI, Lin CW, Mendelow D, Steed DL, Webster MW. Inducible synthesis of collagenase by cells of aortic origin. *J Surg Res* 1991; 51: 399-404.
13. Vine N, Powell JT. Metalloproteinases in degenerative aortic disease. *Clin Sci* 1991; 81: 233-9.
14. Irizarry E, Newman KM, Ghandi RH, Nackman GB, Halpern V, Wishner S, et al. Demonstration of interstitial collagenase in abdominal aortic aneurysm disease. *J Surg Res* 1993; 54: 571-4.
15. Gregory AK, Yin N, Capella J, Xia S, Newman KM, Tilson MD. Features of autoimmunity in the abdominal aortic aneurysm. *Arch Surg* 1996; 131: 85-8.
16. Weyand CM, Gronow JJ. Functional domains on HLA-DR molecules: implications for the linkage of HLA DR genes for different autoimmune disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 70: 91-8.
17. Rasmussen TE, Hallett JV, Mathewu-Metzger RL, Richardson DM, Gronow JJ, Weyand CM. Genetic risk factor in inflammatory abdominal aortic aneurysms: polymorphic residue 70 in the HLA DRB1 gene is a key element. *J Vasc Surg* 1997; 25: 356-64.
18. Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Choy Kok C, et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological disease. *Immunol Rev* 1999; 167: 257-74.
19. Hall MA, Lanchbury JS, Ciclitira PJ. HLA class II region genes and susceptibility to dermatitis herpetiformis: DPB1 and TAP2 associations are secondary to those of the DQ subregion. *Eur J Immunogenet* 1996; 23: 285-96.
20. Christiansen FT, Zhang WJ, Griffiths M, Malal SA, Dawkins RL. Major histocompatibility complex (MHC) complement deficiency, ancestral haplotypes and systemic lupus erythematosus (SLE): C4 deficiency explains some but not all of the influence of the MHC. *J Rheumatol* 1991; 18: 1350-8.
21. Wilson AG, Clay FE, Crane AM, Cork MJ, Duff GW. Comparative genetic association of human leucocyte antigen class II and tumor necrosis factor alpha with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 856-8.
22. Degli-Esposti MA, Andreas A, Christiansen FT, Schalke B, Albert E, Dawkins RL. An approach to the localization of the susceptibility genes for generalised myasthenia gravis by mapping recombinant ancestral haplotypes. *Immunogenetics* 1992; 35: 355-64.

23. Volanakis JE, Zhu ZB, Schaffer FM, Macon KJ, Palermos J, Barger BO, et al. Major histocompatibility complex class III genes and susceptibility to immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Clin Invest* 1992; 89: 1914-22.

24. Kallenberg CGM, van der Voort-Beelem JM, D'Amato J, The TH. Increased frequency of B8/DR3 in scleroderma and association of the haplotype with impaired cellular immune response. *Clin Exp Immunol* 1981; 43: 478-85.

PAPEL DEL HLA EN LA PATOGENIA DE LOS ANEURISMAS DE AORTA ABDOMINAL

Resumen. Introducción. En los últimos años, se han descrito alteraciones en el patrón de las metaloproteinasas en los aneurismas de aorta abdominal (AAA), secundarias a procesos inflamatorios que podrían estar implicados en la patogenia de los mismos; existen muy escasos estudios que valoren el papel de la autoinmunidad en la etiopatogenia de esta enfermedad. Objetivo. Estudiar el patrón HLA de clase II y III para valorar la participación de un proceso autoinmune en los AAA. Pacientes y métodos. Se realizó el tipaje de los HLA-II y las zonas del HLA-III correspondientes al factor de necrosis tumoral (TNF) y su promotor en un grupo de 72 pacientes con AAA, y se comparó con una muestra control de 380 personas sanas. Resultados. HLA-II: se encontró mayor incidencia de HLA-DR-4*401 en AAA respecto a controles (12,5% frente a 5,2%; $p = 0,02$; OR = 2,59). No hubo diferencias entre los demás alelos. TNF: la frecuencia de aparición del TNF $\alpha_4\beta_5$ en el grupo de AAA mostró una tendencia a la significación ($p = 0,055$) sin encontrar otras diferencias respecto a los controles. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a los promotores del TNF. Haplotipos: el haplotipo HLA-DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$ fue significativamente más prevalente entre los AAA respecto a los controles (16,6% frente a 8,4%; $p = 0,03$; OR = 2,17). Conclusiones. La relación encontrada entre el HLA-DR4*401 y el haplotipo ancestral HLA-DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$ que se encuentra asociado a otras enfermedades autoinmunes, sugiere que fenómenos de autoinmunidad pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de los aneurismas de aorta abdominal. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 102-10]

Palabras clave. Aneurismas de aorta abdominal. Autoinmunidad. Complejo mayor de histocompatibilidad. Factor de necrosis tumoral. Haplotipo ancestral. HLA.

PAPEL DO HLA NA PATOGENIA DOS ANEURISMAS DA AORTA ABDOMINAL

Resumo. Introdução. Nos últimos anos, foram descritas alterações no padrão das metaloproteínas nos aneurismas da aorta abdominal (AAA), secundário a processos inflamatórios que poderiam estar implicados na patogenia dos mesmos, existindo raros estudos que avaliam o papel da auto-imunidade na etiopatogenia desta doença. Objectivo. Estudar o padrão HLA de classe II e III para avaliar a participação de um processo auto-imune nos AAA. Doentes e métodos. Realizou-se a tipificação dos HLA-II e as zonas do HLA-III correspondentes ao factor de necrose tumoral (TNF) e seu promotor no grupo de 72 doentes com AAA, comparando-o com uma amostra de controlo de 380 indivíduos sãos. Resultados. HLA-II: encontrou-se maior incidência de HLA-DR-4*401 no AAA em relação aos controlos (12,5% contra 5,2%; $p = 0,02$; OR = 2,59), não houveram diferenças entre os restantes alelos. TNF: a frequência de aparecimento de TNF $\alpha_4\beta_5$ no grupo de AAA mostrou uma tendência para ser significativo ($p = 0,055$) sem encontrar outras diferenças no que diz respeito aos controlos; da mesma forma, não se encontraram diferenças quanto aos promotores do TNF. Aplotipos: o haplotipo HLA-DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$ foi significativamente mais prevalente entre os AAA do que diz respeito aos controlos (16,6% contra 8,4%; $p = 0,03$; OR = 2,17). Conclusões. A relação encontrada entre o HLA-DR4*401 e haplotipo ancestral HLA-DR3-TNF $\alpha_2\beta_3$, que está associada a outras doenças auto-imunes, sugere que fenómenos de auto-imunidade podem representar um papel importante na patogenia dos aneurismas da aorta abdominal. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 102-10]

Palavras chave. Aneurismas da aorta abdominal. Auto-imunidade. Complexo maior de histocompatibilidade. Factor de necrose tumoral. Haplotipo ancestral. HLA.