

Estudio de los alelos HLA-C en el bocio multinodular

Antonio Ríos^a, José Manuel Rodríguez^a, María Rosa Moya^b, Pedro José Galindo^a, Manuel Canteras^c, María Rocío Álvarez^b y Pascual Parrilla^a

^aServicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

^bServicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

^cDepartamento de Bioestadística. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Resumen

Introducción. Clásicamente, el bocio multinodular ha sido considerado una enfermedad tiroidea no autoinmune. Sin embargo, en la actualidad su origen sigue siendo incierto y existen varias alteraciones inmunológicas que no permiten descartarlo. El objetivo es determinar si existe alguna asociación entre el bocio multinodular y los alelos HLA-C.

Pacientes y método. Se realiza la tipificación de los genes HLA-C mediante la técnica de biología molecular PCR-SSP en 90 bocios multinodulares intervenidos quirúrgicamente. Como grupo control se utilizó una muestra de 100 controles caucásicos sanos no relacionados representativos de la población. Las variables analizadas son la edad, el sexo, los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, la clínica del paciente, la gradación clínica del bocio, el componente intratorácico tiroideo, el peso del tiroides y el carcinoma asociado. Para el análisis estadístico se han utilizado el test de la χ^2 y la corrección de Bonferroni.

Resultados. Se observa una menor frecuencia del alelo HLA-Cw4 en el bocio multinodular (15,5 frente a 8,3%; $p = 0,0012$), con un riesgo relativo de 0,49 (0,9-0,26). Al analizar las distintas variables clínicas, la asociación más importante es la ausencia del alelo Cw4 con la presencia de bocios con componente intratorácico ($p = 0,0012$) y con la presencia de bocios de más de 200 g ($p = 0,0233$). También se observa una asociación entre la presencia del alelo Cw7 y los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, y entre la presencia de un carcinoma asociado y el alelo Cw1.

Conclusiones. El HLA-Cw4 se comporta como un alelo protector contra el desarrollo del bocio multinodular, pues no sólo aparece con menor frecuencia en la población con esta enfermedad sino que las perso-

nas que presentan este alelo desarrollan bocios más pequeños y sin componente intratorácico.

Palabras clave: Bocio multinodular. HLA. Etiopatogenia. HLA-Cw4. HLA-Cw1. HLA-Cw7.

STUDY OF HLA-C ALLELES IN MULTINODULAR GOITER

Introduction. Classically, multinodular goiter (MG) has been considered a nonimmune thyroid disease. However, currently its etiology remains uncertain and several immunological alterations indicate that an autoimmune etiology cannot be ruled out. The aim of the present study was to determine whether there is an association between MG and HLA-C alleles.

Patients and method. Typing for HLA-C using the molecular biology technique of sequence specific primers (PCR-SSP) was performed in 90 patients with MG who underwent surgery. The control group was composed of 100 healthy, unrelated Caucasians, representative of the population. The variables analyzed were age, sex, family history of thyroid disease, symptomatology, clinical degree of the goiter, intrathoracic thyroid component, thyroid weight, and associated carcinoma. Statistical analysis was performed using the Chi-square test and Bonferroni's correction.

Results. The frequency of the HLA-Cw4 allele was lower in MG (15.5% versus 8.3%; $p = 0.0012$), with a relative risk of 0.49 (0.9-0.26). Analysis of the clinical variables revealed that the most important association was the absence of Cw4 allele with the presence of goiters with intrathoracic components ($p = 0.0012$) and with the presence of goiters of more than 200 g ($p = 0.0233$). An association was also observed between the presence of the Cw7 allele and familial antecedents of thyroid disease and between the presence of associated carcinoma and the Cw1 allele.

Conclusions. HLA-Cw4 behaves as a protective allele against the development of MG not only because it is less frequent in the population with MG but

Correspondencia: Dr. A. Ríos.

Avda. de la Libertad, 208. 30007 Casillas. Murcia. España.

Correo electrónico: ARZRIOS@telefonos.es

Manuscrito recibido el 6-3-2003 y aceptado el 31-7-2003.

also because individuals presenting this allele develop smaller goiters without an intrathoracic component.

Key words: Multinodular goiter. HLA. Etiopathogenesis. HLA-Cw4. HLA-Cw1. HLA-Cw7.

Introducción

El bocio multinodular (BM) es la enfermedad tiroidea más prevalente en todo el mundo, aunque existen grandes oscilaciones geográficas en cuanto a su incidencia en función de la yodación ambiental¹. Así, en Europa, la mayoría de los países del centro y del sur tienen áreas de bocio endémico, con una prevalencia de BM del 3-6%; las zonas más afectadas son Alemania, Italia, Portugal, Grecia, Turquía y España¹. En Estados Unidos, la incidencia anual de la enfermedad tiroidea nodular es del 0,1-1,5%, con una prevalencia del 4-7%¹.

Clásicamente, el BM ha sido considerado una enfermedad tiroidea no autoinmune y se han descrito hallazgos² que mantienen esta hipótesis. Sin embargo, se han encontrado en estos pacientes varias alteraciones inmunológicas, como la expresión de antígenos HLA-DR en los tirocitos³, la presencia de inmunoglobulinas estimuladoras del crecimiento⁴ y el aumento de células dendríticas y los linfocitos⁵, que no permiten excluir problemas autoinmunes⁶. Así, aunque varios de estos hallazgos pueden ser un epifenómeno de otros defectos primarios en la inmunoregulación, la alteración de las poblaciones linfocitarias indica un defecto primario^{7,8}. Corrales et al⁷ demostraron la existencia de un aumento de los linfocitos T CD8+ CD57+ y de células *natural killer* (NK) CD16 en la sangre periférica. Este aumento celular está relacionado con el incremento de los mecanismos inmunológicos supresor y/o citotóxico⁹, lo que puede constituir un mecanismo de regulación inmunológica en la progresión del bocio. Este hecho, junto con la asociación entre determinadas enfermedades autoinmunes tiroideas y alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), hace que esté justificado realizar estudios de HLA en el BM para intentar identificar asociaciones y posibles marcadores de riesgo.

Clásicamente, la detección de los antígenos HLA se ha realizado por serología, que es un método útil para los alelos de la clase A y B. Sin embargo, en la tipificación, el HLA-C presenta muy malos resultados en la detección de dichos alelos. Esto justifica los pocos estudios que existen sobre los alelos HLA-C en la enfermedad tiroidea¹⁰⁻¹¹. Actualmente, el desarrollo de las técnicas de biología molecular permite detectar estos antígenos con mayor fiabilidad¹². Sin embargo, probablemente debido a su mayor coste económico y su poco tiempo de existencia, son pocos los trabajos realizados con dichas técnicas¹²⁻¹⁵, y ninguno de ellos en el BM.

El objetivo de este trabajo es determinar si existe alguna asociación entre el BM y los alelos HLA-C, para detectar alelos de riesgo y/o protectores de la enfermedad.

Pacientes y método

El grupo a estudio está constituido por 90 pacientes con BM que fueron intervenidos en nuestro servicio entre 1997 y el año 2000. La edad media fue de 49 ± 13 años y la mayoría ($n = 83$; 92%) eran mujeres; el 12% ($n = 13$) tenía antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y el 23% ($n = 21$) residía en zonas con una elevada prevalencia de bocio. El tiempo medio de evolución superaba los 6 años (82 ± 90 meses) y, clínicamente, el 38% ($n = 34$) estaba asintomáticos; el 27% ($n = 24$), con clínica compresiva, y el 26% ($n = 23$) con hipertiroidismo. En la exploración, el bocio era de grado I (no se puede observar pero sí palpar) en 6 casos (7%), de grado II (se puede observar y palpar) en 60 casos (67%) y de grado III (compromete a las estructuras vecinas) en los 24 restantes (27%). En la palpación, el 88% ($n = 79$) era de consistencia elástica, y el 47% ($n = 42$), intratorácicos. En la radiología simple cervicotorácica, 40 casos (44%) presentaban desviación o compresión traqueal y correspondían a bocios intratorácicos. La ecografía confirmó la presencia del BM y en los pacientes con hipertiroidismo (23 casos) se realizó una gammagrafía. Las indicaciones de cirugía fueron la presencia de sintomatología compresiva ($n = 24$; 27%), la sospecha de malignidad ($n = 23$; 26%), el bocio intratorácico asintomático ($n = 14$; 16%), el hipertiroidismo ($n = 12$; 13%), el aumento progresivo de tamaño ($n = 7$; 8%), por petición propia del paciente ($n = 5$; 5%) y por compresión traqueal radiológica ($n = 5$; 5%). En 86 casos se realizó una tiroidectomía total (94%) y en los 4 restantes una hemitiroidectomía por BM unilateral. El peso medio de la pieza extirpada fue de 83 ± 67 g; en 16 casos el peso fue superior a los 200 g y en 11 de ellos (12%) se asociaba un carcinoma tiroideo.

Como grupo control para comparar los resultados obtenidos con los de la población se utilizó una muestra de 100 controles caucásicos sanos no relacionados correspondientes a donantes sanos procedentes del banco de médula ósea de nuestra Comunidad Autónoma. Dicho grupo control es aceptado actualmente como grupo control de nuestra Comunidad en los estudios inmunológicos.

Para la tipificación de los genes HLA-C se utilizó la técnica de biología molecular PCR-SSP (*polymerase chain reaction sequence specific primers*)¹²⁻¹⁴. Para ello, se realiza una extracción de sangre periférica del paciente en un tubo con EDTA. Los pasos de dicha técnica incluyen el método de extracción rápida de ácidos nucleicos de Higuchi y la cuantificación de la cantidad de ADN con un espectrofotómetro (Pharmacia Biotech). Posteriormente, para la tipificación se utiliza el equipo comercial FASTYPEM System de Bio-Synthesis suministrado por Diagnostica Longwood S.L., que consta de 20 tubos con PCR de alta calidad. Al terminar la reacción de amplificación, los tubos se dejan enfriar a temperatura ambiente y se realiza la visualización del amplificado en gel de agarosa, utilizando para su lectura un transiluminador de luz ultravioleta. La presencia de amplificado se registra mediante una cámara Polaroid 440 (Polaroid, Francia).

Las variables analizadas para detectar asociaciones entre determinados alelos y subgrupos de pacientes con bocio son la edad, el sexo, los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, residir en áreas geográficas en las que tradicionalmente existe una elevada prevalencia de bocio, estar clínicamente asintomático, la presencia de hipertiroidismo, la sintomatología compresiva, la gradación del bocio en la exploración física, la presencia de componente intratorácico del bocio según el concepto de Eschape¹⁶ (bocio que en posición operatoria tiene su borde inferior al menos 3 cm por debajo del manubrio esternal), peso del bocio extirpado superior o igual a 200 g y la presencia de carcinoma tiroideo asociado al bocio.

En el análisis estadístico, las frecuencias alélicas del gen HLA-C se estimaron por recuento directo y reflejan el porcentaje de individuos positivos para un cierto alelo. Para las comparaciones entre el grupo control y el de BM se realizó un análisis de las tablas de contingencia 2×2 por el test de la χ^2 de Pearson y el test de Mantel-Haenszel con la corrección de Yates, o con el test exacto de Fisher cuando el valor esperado para un marcador HLA resultaba menor de cinco, todo ello disponible en el paquete estadístico EPI-INFO-5.01 (Center for Disease Control, Atlanta, Georgia). Los valores *p* se corrigieron multiplicando por el número de alelos testados (corrección de Bonferroni)¹⁷. La asociación entre las variables clínicas y los alelos HLA-C se realizó mediante el análisis de las tablas de contingencia con el test de la χ^2 de Pearson, complementado con el análisis de residuos. Sólo los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

TABLA 1. Distribución de los distintos alelos HLA-C en el grupo control y en el del bocio multinodular

Alelo HLA-C	Control (n = 100)	Bocio multinodular (n = 90)	p	pc ^c
Cw01	4 (2%)	4 (2,2%)	> 0,05	0,0224
Cw02	8 (4%)	11 (6,1%)	> 0,0	
Cw03	7 (3,5%)	7 (3,8%)	> 0,0	
Cw04	31 (15,5%)	15 (8,3%) ^a	0,0012	
Cw05	15 (7,5%)	19 (10,6%)	> 0,05	
Cw06	14 (7%)	14 (7,8%)	> 0,05	
Cw07	49 (24,5%)	37 (20,6%)	> 0,05	
Cw08	7 (3,5%)	9 (5%)	> 0,05	
Cw09	—	—	> 0,05	
Cw10	—	—	> 0,05	
Cw11	—	—	> 0,05	
Cw12	23 (11,5%)	14 (7,8%)	> 0,05	0,8928
Cw13	0	0	> 0,05	
Cw14	2 (1%)	3 (1,7%)	> 0,05	
Cw15	6 (3%)	4 (2,2%)	> 0,05	
Cw16	15 (7,5%)	24 (13,3%)	0,0496	
Cw17	4 (2%)	3 (1,7%)	> 0,05	
Cw18	0	0	> 0,05	
Cw blancos	15 (7,5%)	16 (8,9%)	> 0,05	
Total ^b	200 (100%)	180 (100%)		

^ap < 0,001 en comparación con el grupo control.^bEl total de alelos es el doble que el total de pacientes, pues cada uno presenta dos alelos HLA, uno paterno y otro materno.^cpc: valor de p tras la aplicación de la corrección de Bonferroni.

TABLA 2. Correlación entre las distintas variables clínicas del bocio multinodular y la distribución de los distintos alelos HLA-C

Variable	n = 90 ^a	Alelos asociados	p	pc ^b
Edad, años	49 ± 13 años ^c	—	> 0,05	0,4662
Sexo	83 M/7 V ^d	—	> 0,05	
Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea	13	Cw7	0,0259	
Residentes en áreas geográficas bociógenas	21	—	> 0,05	
Asintomático	34	—	> 0,05	
Hipertiroidismo	23	—	> 0,05	
Sintomatología compresiva	24	—	> 0,05	
Gradación del bocio	6 I/60 II/24 III ^e	—	> 0,05	
Intratorácico	42	—Cw4	0,0012	
Peso ≥ 200 g	16	—Cw4	0,0233	
Cáncer asociado	11	Cw1	0,0181	0,3258

^aSe expresa el número de casos que presentan la variable analizada.^bpc: valor de p tras la aplicación de la corrección de Bonferroni.^cEdad Media.^dM: mujer; V: varón.^eI: bocio grado I; II: bocio grado II; III: bocio grado III.

Resultados

En el BM, los alelos más frecuentes son el HLA-Cw7, con una frecuencia del 20,6%, el HLA-Cw16, con una frecuencia del 13,3%, y el HLA-Cw5, con una frecuencia del 10,6% (tabla 1).

Al comparar la distribución de los alelos HLA-C en los 2 grupos se observa que el BM presenta una asociación significativa entre la menor frecuencia del alelo HLA-Cw4 y la aparición del BM, con respecto a la población control (p = 0,0012; pc = 0,0224). Así, en el grupo control de la

población, el HLA-Cw4 tiene una incidencia del 15,5%, mientras que en el BM sólo se presenta en el 8,5%. Se trata de un alelo protector frente al bocio y el riesgo relativo (RR) de presentar un BM en personas con el alelo HLA-Cw4 es de 0,49 (rango, 0,9-0,26). Dicho de otra forma, la presencia de este alelo supone un grado de protección de 2,02 (rango, 1,11-3,85) frente al bocio (tabla 1).

El alelo HLA-Cw16 tiene una frecuencia menor en el grupo control de la población (7,5%) que en el del BM (13,3%) (p = 0,0496; RR = 1,9; rango, 0,96-3,74). Sin embargo, estas diferencias significativas iniciales (p = 0,0496) se pierden al aplicar la corrección de Bonferroni (pc = 0,8928).

La distribución del resto de alelos HLA-C, incluidos los Cw blancos, es similar en los dos grupos, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Al analizar las asociaciones entre las distintas variables clínicas de los pacientes con BM y los alelos HLA-C observamos que no existe ninguna asociación con la edad, el sexo, la residencia en zonas geográficas tradicionalmente bociógenas, la sintomatología que presentan los pacientes (asintomáticos, síndromes compresivos por el bocio o hipertiroidismo) ni con la gradación del bocio. Se objetivaron 4 asociaciones estadísticamente significativas entre alelos HLA-C y algunas variables clínicas, como se observa en la tabla 2.

Los alelos con distribución distinta son tres: Cw1, Cw4 y Cw7. Como se observa en la tabla 2, la asociación más importante es la ausencia del alelo Cw4 con la presencia de bocios con componente intratorácico y de bocios de más de 200 g (p = 0,0012 y p = 0,0233, respectivamente). En los otros 2 casos se observa una asociación entre la presencia del alelo Cw7 y los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, así como entre la presencia de un carcinoma asociado y el alelo Cw1.

Al aplicar la corrección de Bonferroni persiste la asociación entre la presencia de un componente intratorácico del bocio y la ausencia del alelo HLA-Cw4 (pc = 0,0216). Es decir, se trata de un alelo protector frente al desarrollo de un bocio con componente intratorácico; el RR de presentar dicho componente intratorácico en estos pacientes es de 0,19 (rango, 0,04-0,48). Dicho de otra forma, la presencia de este alelo supone un grado de protección frente al desarrollo del componente intratorácico de 5,3 (rango, 2,1-22,02).

Discusión

Las moléculas del HLA son glucoproteínas de membrana cuyo papel biológico es la presentación de péptidos a los linfocitos Tαβ¹⁸ y se caracterizan por su extraordinario polimorfismo¹⁹. Así, proporcionan continuamente un muestrario actualizado de los antígenos potenciales, tanto citosólicos como extracelulares, para su escrutinio por los linfocitos T²⁰⁻²¹. En la enfermedad tiroidea benigna autoinmune se ha observado la asociación con determinados alelos HLA, y la susceptibilidad para desarrollar dichas enfermedades autoinmunes está primariamente asociada a la presentación de algunos péptidos por las

TABLA 3. Alelos HLA asociados con enfermedad tiroidea benigna descritos en la bibliografía

Enfermedad	HLA	HLA protector
Enfermedad de Graves ^{23,24,27-30}	DR3 DQB1 DQA1 (varones)	
Tiroiditis autoinmune bociosa o de Hashimoto ^{22,23,29,31,32}	A2 DR3 DR4 DR5 DR8 DRB1 DRB4 DRw53 DQ7 DQA1 DQB1	Dqw1 ³⁰ DR6 ²⁹
Tiroiditis juvenil autoinmune ³³	DR4	
Tiroiditis posparto ³⁴	DR5	
Tiroiditis autoinmune no bociógena ³⁵	DR5 DQ7	
Tiroiditis subaguda ²⁴	B35	
Hipertiroidismo autoinmune ²⁷	DR3	
Bocio multinodular ^{36,37}	Aw19 A28 B18	A11 A2 B35

moléculas HLA²²⁻²³, como se ha demostrado con anterioridad en la diabetes mellitus tipo 1²⁴. Así, se han descrito asociaciones, sobre todo con la enfermedad de Graves-Basedow y con la tiroiditis de Hashimoto, ambas autoinmunes^{22,25-26}. Como se aprecia en la tabla 3^{22-24,27-37}, los alelos HLA que más se han detectado en estas enfermedades son el HLA-DR3 en la enfermedad de Graves y en la tiroiditis de Hashimoto, y el HLA-DR5 en las tiroiditis de Hashimoto, posparto y autoinmune no bociógena. Hay que destacar que también se ha descrito la presencia de alelos, aunque con menor frecuencia, en determinadas enfermedades, lo que representa un factor protector para su desarrollo como se observa en nuestra serie con el HLA-Cw4.

Existen pocos trabajos que estudien la asociación del HLA con el BM, pues hasta la actualidad se han limitado a las enfermedades tiroideas de claro origen autoinmune, que es donde parece existir una clara asociación. En la revisión bibliográfica realizada, sólo hemos encontrado el estudio ruso de Rosavskii et al³⁶, en el que revisaron 101 bocios nodulares y encontraron asociación con el HLA-Aw19, HLA-A28 y HLA-B18. Papasteriades et al³⁷ estudiaron el HLA en el hipertiroidismo, sobre todo en la enfermedad de Graves, y observaron que no se asociaba ningún alelo HLA A ni B a los casos de BM tóxico de su serie.

Actualmente, en la enfermedad tiroidea benigna se han realizado pocos estudios de los alelos HLA-C, y Ozaki et al³⁸ son los únicos que han descrito una asociación de un alelo HLA-C con la enfermedad tiroidea (alelo HLA-Cw7 y carcinoma diferenciado de tiroides). En nuestro estudio se observa que hay una asociación significativa entre la menor incidencia del alelo HLA-Cw4 y la aparición del BM. Es más, al analizar las distintas variables clínicas en el subgrupo del BM observamos una asociación entre la ausencia del alelo HLA-Cw4 y la presencia de bocios de

más de 200 g y con componente intratorácico (tabla 2). El alelo HLA-Cw4 se ha asociado con enfermedades como la de Meniere³⁹, la esquizofrenia⁴⁰, la osteoartritis⁴¹ y otras, entre ellas enfermedades tumorales, como la leucemia⁴². Sin embargo, no se ha descrito como un alelo protector de ninguna enfermedad. En nuestra serie se comporta como un alelo protector contra el desarrollo del BM, pues no sólo se da en menor frecuencia en la población con BM, sino que las personas que presentan este alelo desarrollan bocios más pequeños y sin componente intratorácico.

Si se analiza el riesgo de presentar el bocio en los portadores del alelo Cw4, observamos que se reduce a la mitad respecto al del resto de la población (RR = 0,59). Dicho de otra manera, el grado de protección frente al bocio de estos pacientes es del doble que en la población general (2,02). En los BM que presentan el alelo HLA-Cw4, el grado de protección frente al desarrollo de un componente intratorácico es superior a 5 veces respecto al resto de bocios. Es decir, la incidencia de dicho componente intratorácico es 5,3 veces más alta en los bocios sin el alelo Cw4 que cuando éste está presente. En este mismo sentido, el grado de protección frente al desarrollo de un bocio grande de más de 200 g es de 6 veces, es decir, la incidencia de estos bocios grandes es 6 veces más alta en los casos sin el alelo Cw4. Finalmente, esta última asociación con los bocios de más de 200 g, a pesar de su alto grado de protección, modifica su significación estadística al aplicar la corrección de Bonferroni. Sin embargo, la tendencia de dicha asociación es clara y, posiblemente, la justificación de que se pierda la significación al aplicar dicha corrección se debe al escaso número de bocios grandes (n = 16). Por ello, es muy probable que conforme se vaya incrementando el número de bocios que estamos incluyendo en el estudio, y por tanto aumente paralelamente el número de bocios grandes, dicha asociación alcance significación con la corrección de Bonferroni.

En cuanto a la distribución general de los alelos, también hemos observado una tendencia, al límite de la significación estadística, entre el bocio y el alelo HLA-Cw16. Este alelo está incluido entre los que no han podido ser bien estudiados hasta el desarrollo de las técnicas de biología molecular, pues la serología presentaba muchas limitaciones para su detección. Es un alelo de reciente descripción y algunos de sus subtipos se están describiendo en estos últimos años⁴³. Esto justifica los pocos estudios realizados en los que se incluye su determinación. Entre las escasas asociaciones descritas de dicho alelo destacan las que lo vinculan con la enfermedad de Behçet⁴⁴, de la cual se considera el principal marcador HLA, y con el sida⁴⁵, aunque existen otros alelos más específicos como el HLA-A29, el HLA-B22, el HLA-B14 y el HLA-Cw8, los dos primeros factores se consideraron de mal pronóstico pues implican una progresión más rápida y agresiva de la enfermedad, y los dos últimos, de mejor pronóstico, pues implican una progresión más lenta; también se encuentra vinculado con el melanoma^{46,47}. Dado que hemos hallado una asociación entre el bocio y la detección del alelo HLA-Cw6 y la no detección del HLA-Cw4, cabría pensar en una posible relación de desequilibrio de asociación de estos dos alelos. Sin embargo, en

la bibliografía publicada sobre el HLA-C no se ha descrito la posibilidad de dicha asociación, aunque la experiencia es escasa y habrá que esperar los resultados de más estudios.

El alelo HLA-Cw1 se ha asociado con los BM que presentan asociados un carcinoma tiroideo, lo que indica que es un alelo de mal pronóstico o de riesgo que puede servir para detectar bocios con riesgo de desarrollar malignidad. En este sentido, el alelo Cw1 se ha considerado en algunos estudios⁴⁸ como un regulador de la respuesta inmune en los procesos neoplásicos. A pesar de que el alelo HLA-Cw1 cuando se asocia con el BM podría considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de un carcinoma tiroideo, dado el escaso número de casos con cáncer en nuestra serie dicha asociación debe tomarse con reservas.

Por último, la asociación existente entre los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y el alelo HLA-Cw7 también debe ser valorada con reservas, dado el escaso número de casos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el Cw7 ha sido considerado como un alelo de mala respuesta en los pacientes con neoplasias^{48,49}, ha sido asociado con el carcinoma diferenciado de tiroides por Ozaki et al³⁸, y los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea tienen más riesgo de desarrollar un carcinoma tiroideo^{50,51}.

Estas últimas asociaciones modifican su significación estadística al aplicar la corrección de Bonferroni. Sin embargo, las tendencias de dichas asociaciones son claras, como muestran sus elevados riesgos relativos. Como hemos comentado con anterioridad para el alelo HLA-Cw4 y los bocios grandes de más de 200 g, la justificación de que se pierda la significación al aplicar dicha corrección posiblemente se deba al escaso número de casos en algunos de los subgrupos que se analizan. Por ello, es muy probable que conforme se vaya incrementando el número de bocios que estamos incluyendo en el estudio y, por tanto, aumente paralelamente el número de los distintos subgrupos, dichas asociaciones también alcanzarán una significación estadística cuando se les aplique la corrección de Bonferroni.

En la actualidad se acepta que una asociación entre una enfermedad y un antígeno HLA es universalmente válida¹⁴. Por ello, se debe considerar que el alelo HLA-Cw4 es un factor protector contra el BM, y en los pacientes con dicho alelo que presentan bocio es un factor protector contra el desarrollo de un componente intratiroideo. Es posible que, en el futuro, con el desarrollo de las técnicas diagnósticas del HLA y la reducción de sus costes, la determinación de estos alelos pueda utilizarse en la clínica, con una relación coste-beneficio aceptable, como una herramienta más para la toma de decisiones.

Bibliografía

- Hurley DL, Gharib H. Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:527-40.
- Aguayo J, Sakatsume Y, Jamieson C, Row VV, Volpe R. Non toxic nodular goiter and papillary thyroid carcinoma are not associated with peripheral blood lymphocyte sensitization to thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:145-9.
- Jansson R, Karlsson A, Forsum V. Intrathyroidal HLA-DR expression and T lymphocyte phenotypes in Graves' thyrotoxicosis, Hashimoto's thyroiditis and nodular colloid goiter. *Clin Exp Immunol* 1984;58:264-72.
- Van der Gaag RD, Drexhage HA, Wiersinga WM, Brown RS, Docter R, Bottazzo GF, et al. Further studies on thyroid growth stimulating immunoglobulins in euthyroid nonendemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:972-9.
- Kabel PJ, Voorbij HAM, De Haan M, Van der Gaag RD, Drexhage HA. Intrathyroidal dendritic cells. *J Clin Endocrinol* 1988;66:199-207.
- Kraiem Z, Glaser B, Yigla M, Pauker J, Sadeh O, Sheinfeld M. Toxic multinodular goiter: a variant of autoimmune hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:659-64.
- Corrales JJ, Orfao A, Miralles JM, López Berges MC, García LC, González M, et al. Immunological features of sporadic multinodular goiter. *Clin Invest* 1993;71:552-8.
- Grubeck B, Derfler K, Kassal H, Knapp W, Krisch K, Liszka K, Smyth PPA, et al. Immunological features of non immunogenic hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:150-5.
- Wall JR, Baur R, Schleusener H, Bandy P. Peripheral blood and intrathyroidal mononuclear cell populations in patients with autoimmune thyroid disorders enumerated using monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:164-9.
- Rigopoulou D, Martínez Laso J, Martínez Tello F, Alcaide JF, Benmamar D, Hawkins F, et al. Both class I and class II HLA antigens are thyroid cancer susceptibility factors. *Tissue Antigens* 1994;43:281-5.
- Ahuja S, Hoppe I, Von Keyserlingk H, Ernst H. HLA and thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol* 1992;99:134-6.
- Bunce M, Welsh KI. Rapid DNA typing for HLA-C using sequence specific primers (PCR-SSP): identification of serological and non-serologically defined HLA-C alleles including several new alleles. *Tissue Antigens* 1994;43:7-17.
- Bunce M, Barnardo MCNM, Welsh KI. Improvements in HLA-C typing using sequence specific primers (PCR-SSP) including definition of HLA-Cw9 and Cw10 and a new allele HLA-Cw7/8v. *Tissue Antigens* 1994;44:200-3.
- Levine JE, Yang SY. SSOP typing of the Tenth International Histocompatibility Workshop reference cell lines for HLA-C alleles. *Tissue Antigens* 1994;44:174-83.
- Ando H, Mizuki N, Ando R, Miyata Y, Miyata S, Wakisaka K, et al. HLA-C genotyping in the Japanese population by the PCR-SSP method. *Tissue Antigens* 1996;48:55-8.
- Dahan M, Gaillard J, Eschapase H. Surgical treatment of goiters with intrathoracic development. En: Delarue NC, Eschapase H, editors. *Thoracic surgery: frontiers and uncommon neoplasms. International trends in general thoracic surgery*. St Louis: Mosby, 1989; p. 5.
- Svejgaard LP. HLA and disease associations: detecting the strongest association. *Tissue Antigens* 1994;43:18.
- Geelhoed GW. Tracheomalacia from compressing goiter: management after thyroidectomy. *Surgery* 1988;104:1100-8.
- Takahata N. MHC diversity and selection. *Immunol Rev* 1995;143:225-47.
- DeGroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1989;10:537-62.
- Duquesnoy RJ. Immunogenetics of the human major histocompatibility complex. *Clin Lab Med* 1991;11:509-36.
- Heward J, Gough SC. Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease. *Clin Sci (Colch)* 1997;93:479-91.
- Weetman AP. New aspects of thyroid immunity. *Horm Res* 1997;48(Suppl 4):51-4.
- Thorsby E. Invited anniversary review: HLA associated disease. *Human Immunology* 1997;53:1-11.
- McLachlan SM. The genetic basis of autoimmune thyroid disease: time to focus on chromosomal loci other than the Major Histocompatibility Complex (HLA in man). *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:A605-C605.
- Dalton TA, Bennett JC. Autoimmune disease and the major histocompatibility complex: therapeutic implications. *Am J Med* 1992;92:183-8.
- Kotsa K, Watson F, Weetman AP. A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves' disease and autoimmune hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:551-4.
- Farid NR. Are the immune responses to endocrine autoantigens genetically restricted? *Autoimmunity* 1989;3:47-55.
- Tamai H, Kimura A, Dong RP, Matsubayashi S, Kuma K, Nagataki, Sasazuki T. Resistance to autoimmune thyroid disease is associated with HLA-DQ. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:94-7.

30. Yanagawa T, Manglabruks A, DeGroot LJ. Strong association between HLA-DQA1*0501 and Graves' disease in a male caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:227-9.
31. Cho BY, Chung JH, Shong YK, Chang YB, Han H, Lee JB, et al. A strong association between thyrotopin receptor blocking antibody positive atrophic autoimmune thyroiditis and HLA-DR8 and HLA-DQB1*0320 in koreans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:611-5.
32. Honda K, Tamai H, Morita T, Kuma K, Nishimura Y, Sasazuki T. Hashimoto's thyroiditis and HLA in japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1268-73.
33. Maenpaa J, Lautenschlager I, Nyberg M, Koskimies S, Kontiainen S. Thyroid infiltrating lymphocytes, thyroid function, and HLA-DR in juvenile autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:573-7.
34. Parkes AB, Darke C, Othman S, Thomas M, Young N, Richards CJ, et al. Major histocompatibility complex class II and complement polymorphisms in postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 1996;134:449-53.
35. Bogner U, Badenhop K, Peters H, Schmiege PD, Mayr WR, Usadel KH. HLA-DR/DQ gene variation in nongitrous autoimmune thyroiditis at the serological and molecular level. *Autoimmunity* 1992;14:155-8.
36. Rosawskii BL, Dimovaa MN, Kiseleva TP, Akhmed'ianova LG, Minina VM. Antigens of the HLA system in nodular formations of the thyroid gland (artículo en ruso) [abstract]. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1993;39:28-30.
37. Papasteriades C, Alevizaki MN, Economidou J, Ikkos DG. HLA antigens in Greek patients with thyrotoxicosis (Graves' disease and toxic nodular goiter). *J Endocrinol Invest* 1984;7:283-6.
38. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Suzuku A, Manabe Y, Hosoda Y. Familial occurrence of differentiated, nonmedullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1988;12:565-71.
39. Koyama S, Mitsuishi Y, Bibee K, Watanabe I, Terasaki PI. HLA associations with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1993;113:575-8.
40. Ivanyi P, Ivanyi D, Zemek P. HLA Cw4 in paranoid schizophrenia. *Tissue Antigens* 1977;9:41-4.
41. Wakitani S, Imoto K, Mazuka T, Kim S, Murata N, Yoneda M. Japanese generalised osteoarthritis was associated with HLA class I a study of HLA-A, B, Cw, DR in 72 patients. *Clin Rheumatol* 2001;20:417-9.
42. Bortin MM, D'Amato J, Bach FH, Rimm AA, van Rood JJ. HLA associations with leukemia. *Blood* 1987;70:227-32.
43. Grundschober C, Labonne MP, Javaux F, Steiner QG, Gebuhrer L, Tiercy JM. Sequence of four new HLA-Cw alleles: a possible role of interallelic recombination. *Tissue Antigens* 1998;51:72-9.
44. Sanz L, González Escribano F, de Pablo R, Nuñez Roldan A, Kreisler M, Vilches C. HLA-Cw*1602: a new susceptibility marker of Behçet's disease in southern Spain. *Tissue Antigens* 1998;51:111-4.
45. Hendel H, Caillat Zucman S, Lebuane H, Carrington M, O'Brien S, Adrieu JM, et al. New class I and II HLA alleles strongly associated with opposite patterns of progression to AIDS. *J Immunol* 1999;162:6942-6.
46. Carrel S, Schreyer M, Spagnoli G, Cerottini JC, Rimoldi D. Monoclonal antibodies against recombinant MAGE 1 protein identify a cross reacting 72 kDa antigen which is co-expressed with MAGE 1 protein in melanoma cells. *Int J Cancer* 1996;67:417-22.
47. Van der Bruggen P, Szikora JP, Boel P, Wildmann C, Somville M, Sensi M, et al. Autologous cytolytic T lymphocytes recognize a MAGE 1 nonapeptide on melanomas expressing HLA-Cw*1601. *Eur J Immunol* 1994;24:2134-40.
48. Araki K, Noguchi Y, Hirouchi T, Yoshikawa E, Kataoka S, Silvern L, et al. Cancer regression induced by modified CTL therapy is regulated by HLA class II and class I antigens in japanese patients with advanced cancer. *Int J Oncol* 2000;17:1107-18.
49. Heidecker L, Brasseur F, Probst-Kepper M, Gueguen M, Boon T, Van den Eynde BJ. Cytolytic T lymphocytes raised against a human bladder carcinoma recognize an antigen encoded by gene MAGE-A12. *J Immunol* 2000;164:6041-5.
50. Ríos A, Rodríguez JM, Illana J, Torregrosa NM, Parrilla P. Familial papillary carcinoma of the thyroid. Report of 3 families. *Eur J Surg* 2001;167:339-43.
51. From G, Møllemaard A, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H. Review of thyroid cancer cases among patients with previous benign thyroid disorders. *Thyroid* 2000;10:697-700.