



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Análisis del polimorfismo genético de los *loci* HLA-B y HLA-DR en pacientes con onicomiosis dermatofítica y familiares en primer grado

M.T. García-Romero^a, J. Granados^b, M.E. Vega-Memije^a y R. Arenas^{a,*}

^a Departamento de Dermatología, Servicio de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México D.F., México

^b División de Inmunogenética, Departamento de Trasplantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Recibido el 17 de noviembre de 2010; aceptado el 10 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Onicomiosis;
Dermatofitos;
HLA-DR;
Genes del MHC II

KEYWORDS

Onychomycosis;
Dermatophytes;
HLA-DR;
Class II MHC genes

Resumen En la onicomiosis hay factores predisponentes conocidos y una alta prevalencia en familiares no explicada por transmisión intrafamiliar. Analizamos la frecuencia génica de alelos de los genes HLA-B y HLA-DR en 25 familias de pacientes mexicanos con onicomiosis para conocer el papel del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II en la susceptibilidad genética a esta enfermedad. Se estudiaron 78 individuos, 47 de ellos con onicomiosis y 31 sanos. Se determinaron las frecuencias génicas de los alelos de los *loci* HLA-B y HLA-DR y se compararon con las presentes en familiares de primer grado sin onicomiosis y con un grupo de individuos sanos. Estas fueron semejantes a las de familiares sanos; sin embargo, al comparar pacientes con controles históricos se encontró un aumento de la frecuencia del alelo HLA-DR8 ($p=0,03$; OR=1,89; IC 95%: 0,98-36). Estos datos sugieren que dentro del MHC existen genes de susceptibilidad al desarrollo de onicomiosis; en particular con el alelo HLA-DR8.

© 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Analysis of Genetic Polymorphism of the HLA-B and HLA-DR Loci in Patients with Dermatophytic Onychomycosis and in Their First-Degree Relatives

Abstract Onychomycosis is known to have predisposing factors and a high prevalence within families that cannot be explained by within-family transmission. We determined the frequency of HLA-B and HLA-DR haplotypes in 25 families of Mexican patients with onychomycosis in order to define the role of the class II major histocompatibility complex (MHC) in genetic susceptibility to this infection. Seventy-eight subjects participated in the study, 47 with onychomycosis and 31 healthy individuals. The frequencies of the HLA-B and HLA-DR haplotypes were compared with those found in first-degree relatives without onychomycosis and in a historic control group of healthy individuals. The frequencies in the controls were similar to those of the healthy relatives of the patients. However, on comparison of the patients with historic controls, we detected a higher frequency of the HLA-DR8 haplotype ($P=.03$; odds ratio, 1.89; 95% confidence interval, 0.98-36).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rarenas98@hotmail.com (R. Arenas).

These findings suggest that there are polymorphisms in genes of the MHC that increase susceptibility to onychomycosis, particularly haplotype HLA-DR8.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Las onicomicosis son una de las alteraciones ungueales más frecuentes, siendo *T. rubrum* el agente causal más habitual (70 a 85%)^{1,2}. Los principales factores predisponentes incluyen: humedad, maceración, oclusión, traumatismos, diabetes e inmunosupresión^{1,3}. No se conocen las alteraciones inmunitarias en las dermatofitosis, aunque es probable que las células de Langerhans de la epidermis procesen los productos metabólicos del hongo y los presenten a neutrófilos y linfocitos. Sin embargo, se ha postulado que los pacientes con onicomicosis no evocan una respuesta celular adecuada para eliminar el dermatofito, además de tener disminuida la reactividad de hipersensibilidad retardada⁴. Este déficit inmunológico selectivo, y tal vez inducido, puede ser relativamente común, ya que hasta el 20% de la población general tiene una infección fúngica crónica^{3,5,6}. Por otro lado, se han documentado casos de onicomicosis por *T. rubrum* en miembros de un mismo núcleo familiar, lo que sugiere un factor genético⁵⁻⁸; Zaias et al incluso mostraron por árbol genealógico un patrón de herencia autosómico dominante⁷. Esto no puede atribuirse a transmisión intrafamiliar, pues es muy baja la prevalencia de infección por este dermatofito en personas que se casan y viven durante años con personas afectadas^{6,7}. De cualquier manera, la inmunidad celular disminuida es un factor de riesgo conocido para la onicomicosis, y la inmunidad celular intacta es crítica para erradicar los dermatofitos de la piel. Los genes del MHC son muy polimórficos y están involucrados en la regulación de la respuesta inmune, por lo que son útiles en la identificación de genes asociados con la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades, particularmente infecciosas. Además de que los genes de HLA codifican moléculas

relacionadas con la respuesta inflamatoria (componentes del sistema del complemento y factor de necrosis tumoral)^{4,9,10}, el polimorfismo tiene la peculiaridad de mostrar un fuerte desequilibrio de unión (*linkage disequilibrium*), por lo que cualquier alelo asociado con la enfermedad puede ser un marcador de la susceptibilidad a la enfermedad, y habrá que discernir cuál está en forma primaria y cuál en forma indirecta¹¹⁻¹³; en la población mestiza mexicana el HLA-DR4 es el alelo más frecuente (23%)^{9,10,13}. Estudios previos en población abierta han encontrado en mexicanos alelos de resistencia al desarrollo de onicomicosis¹⁴. El objetivo de este trabajo fue utilizar un diseño de familias que permitiera ampliar la genética de susceptibilidad al desarrollo de onicomicosis.

Casos clínicos

Se realizó un estudio de segregación inmunogenética en familias con al menos un paciente con onicomicosis en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo de enero a julio 2010. El diseño y la metodología del estudio se ciñeron a las normas éticas estipuladas en la Declaración de Helsinki. Se incluyeron 47 pacientes mestizos mexicanos de nacimiento, con diagnóstico clínico de onicomicosis confirmado por examen directo y/o cultivo micológico positivos para un dermatofito. De estos, 25 eran familiares consanguíneos entre sí y 22 no consanguíneos. Además, se estudiaron 31 familiares de primer grado (consanguíneos y no consanguíneos) como sanos. Previa obtención de un consentimiento informado, a todos los individuos se les extrajo ADN genómico a partir de células mononucleares de sangre periférica para posteriormente amplificar las regiones específicas de los *loci* HLA-B y

Tabla 1 Frecuencia génica de alelos del *locus* HLA-DR en pacientes con onicomicosis comparada con controles sanos

Locus HLA-DR	Pacientes N = 71		Controles N = 762		p	OR	IC 95%
	n	FG	n	FG			
DR4	20	0,281	196	0,257	NS	1,92	(1,04-3,54)
DR8	15	0,211	93	0,122	0,03		
DR14	10	0,140	67	0,087	NS		
DR7	6	0,084	69	0,090	NS		
DR13	6	0,084	66	0,086	NS		
DR1	4	0,056	62	0,081	NS		
DR11	3	0,042	46	0,090	NS		
DR3	2	0,028	54	0,070	NS		
DR15	2	0,028	45	0,059	NS		
DR10	1	0,014	12	0,015	NS		
DR12	1	0,014	6	0,007	NS		
DR16	1	0,014	38	0,049	NS		

FG: frecuencia génica; IC: intervalo de confianza; N: muestra; n: número de pacientes con el alelo HLA-DR correspondiente; OR: odds ratio.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3180268>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3180268>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)