

## ESTUDO DA CORRELAÇÃO HLA E MIASTENIA GRAVIS EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA

ELZA DIAS-TOSTA \* — RUBENS N. MORATO-FERNANDEZ \*\*  
JOSÉ A. VILLAÇA \*\*\*

**RESUMO** — Sabendo-se da miscigenação da população brasileira, o que a diferencia de caucasianos, amarelos ou negros americanos, os autores estudaram a correlação HLA e miastenia gravis em 37 pacientes e os compararam com o grupo controle estudado no mesmo laboratório, composto de 69 indivíduos normais. Foi encontrado um risco relativo (RR) estatisticamente significativo para HLA B8 em pacientes jovens do sexo feminino. Também alto foi o RR para B8 no grupo com hiperplasia tímica e de A1 e B8, para o grupo da raça negra.

### HLA and myasthenia gravis: a Brazilian population study.

**SUMMARY** — Based on the fact that Brazilian ethnic groups are mixed and therefore different from caucasian, chinese or japanese populations the authors studied the HLA antigen distribution in 37 myasthenic patients. The control group consisted of 69 healthy individuals of the same population studied in the same laboratory. The antigens HLA B8 showed the highest relative risk for female, younger than 40 years old, with thymic hyperplasia. Also the HLA B8 and A1 showed high frequency for black myasthenic patients.

Embora algumas doenças não tenham provas irrefutáveis de determinação genética, pode haver uma tendência familiar, racial ou geográfica que sugira esta predisposição. Por marcadores, como o sistema HLA (histocompatibility locus antigen), procuram-se evidências dessa susceptibilidade. Se indivíduos com certa doença têm uma mesma combinação de alelos ou um determinado alelo além do esperado por chance, esta associação pode sugerir predisposição para aquela doença. Há várias hipóteses para esta relação HLA e MG: — existiria uma ligação entre o HLA e o sistema imune que influenciaria o desenvolvimento da doença; — a doença pode ser produzida por um gen ligado ao gen do HLA (embora sem associação); — o antígeno de superfície do HLA pode agir como receptor para um vírus ou outro agente patogênico, ou pode ter reação cruzada com antígenos virais ou bacterianos resultando numa resposta imune diferente a um antígeno estranho<sup>9</sup>. Devido à heterogeneidade clínica da miastenia gravis foram realizados estudos em miastênicos levando em consideração o grupo racial, sexo, idade de início da doença e tipo histológico do timo. Foi determinada a existência de associação entre miastenia gravis e os antígenos HLA A1, B8, DRW3 em caucasianos do sexo feminino com início da doença antes dos 40 anos, com hiperplasia tímica e com altos títulos de anticorpos<sup>2,7</sup>. Nas diversas etnias os estudos demonstram diferentes prevalências em relação ao tipo de HLA. Em japoneses foi observado maior frequência do HLA B5 em pacientes com timoma<sup>11</sup>, enquanto em chineses de Hong Kong houve prevalência do HLA BW46 em miastênicos jovens<sup>6</sup>. Foram ainda realizados estudos em indianos miastênicos nos quais houve maior incidência do HLA BW21 e BW35<sup>8</sup> e, em negros americanos miastênicos, que apresentavam HLA A1 B8 e DR5 em maior frequência<sup>1</sup>.

\* Ph.D., Neurologista, Hospital Docente Assistencial de Brasília (HDA); \*\* Neurologista, atualmente no Hospital de Doenças do Aparelho Locomotor/SARAH, Brasília; \*\*\* Hematologista, responsável pelo Laboratório de Histocompatibilidade do HDA.

O objetivo de nosso estudo é, pois, verificar se existe prevalência de determinados HLA em miastênicos dentro de nossa população que é multi-racial, utilizando-se controles dentro da mesma população conforme preconiza Dausset<sup>3</sup>.

#### GRUPOS DE ESTUDO E MÉTODOS

Foram estudados 37 miastênicos, sendo 21 da raça branca e 16 da raça negra (incluídos neste grupo os pacientes pardos). Tivemos o resultado histopatológico do timo em 26 (detalhes dos estudos clínicos foram publicados anteriormente<sup>4</sup>).

Foi realizada a tipagem do HLA em todos os pacientes e, para determinar a chance destes virem a desenvolver a doença, foi feito o estudo do risco relativo (RR). O RR é dado pela fórmula:  $RR = a.d/b.c.$ , onde *a* e *b* correspondem ao número de doentes com e sem antígeno respectivamente, *c* e *d* ao número de indivíduos normais com e sem antígeno. O RR é, pois, o índice que indica quantas vezes a doença é mais freqüente no paciente que é portador do antígeno, comparado ao grupo controle. Para este estudo, os dados do grupo controle constam da tabela 1. Para avaliar a significância dos achados nos valem os do teste do qui-quadrado.

#### RESULTADOS

No grupo de 37 miastênicos o HLA A2 foi o mais freqüente aparecendo 16 vezes (43%), seguido do HLA A1 em 8 vezes (22%), HLA B8 em 7 vezes (19%), HLA A9 e B14 em 6 vezes (16%). Não discutiremos o HLA A19.2 que na realidade engloba o HLA A30 e A31, que não foram separados devido a problemas técnicos.

HLA	Frequência	Frequência	
		Branco (47)	Negro (22)
A 2	46,38% (32)	44,68% (21)	50,00% (11)
B 35	31,88% (22)	36,17% (17)	22,73% (5)
A 1	24,64% (17)	34,04% (16)	4,54% (1)
A 3	18,84% (13)	25,53% (12)	4,54% (1)
B 14	11,59% (8)	10,64% (5)	13,64% (3)
B 8	7,26% (5)	6,33% (3)	9,09% (2)
A 9	5,80% (4)	8,51% (4)	

Tabela 1 — HLA na população controle (N = 69).

Relacionando o HLA com a raça branca obtivemos HLA A2 em 8, HLA B14 em 5, HLA A1 e A9 em 4 e HLA B8 em 3. Na raça negra observamos HLA A2 em 8, HLA A1 e B8 em 4 (Tabela 2). O estudo do HLA com relação à idade de início da doença para os pacientes menores que 40 anos mostrou os seguintes resultados: HLA A2 em 13, HLA A1 em 8, HLA B8 em 7, HLA B14 em 6, HLA A9 em 5, sendo os resultados dispersos para os pacientes iniciando a doença após os 40 anos. Os pacientes do sexo feminino do grupo acima citado mostraram maior freqüência do HLA A1, B8 e A9 (Tabela 3). Na correlação entre o padrão histológico do timo no grupo de hiperplasia tímica encontrou-se maior incidência do HLA A2 (n=5), HLA A1 (n=4), HLA B8 (n=3). Para os demais tipos histológicos os índices são insuficientes em número para análise estatística (Tabela 4).

O estudo do risco relativo nos 37 pacientes mostrou os seguintes valores: HLA A9 = 3,1; HLA B8 = 3,0; HLA B14 = 1,5. Quando realizamos este estudo nos pacientes com a doença iniciando antes dos 40 anos (29 pacientes) observamos: HLA B8 = 4,1; HLA A9 = 3,4; HLA B14 = 2,0; HLA A1 = 1,2. Selecionando neste grupo os pacientes do sexo feminino (21 pacientes) obtivemos: HLA B8 = 5,1; HLA A9 = 3,8; HLA B14 = 1,8; HLA A1 = 1,2. No estudo das raças tivemos: para os brancos (21 pacientes) HLA B14 = 2,6; HLA A9 = 2,5; HLA B8 = 2,4; para os negros (16 pacientes) HLA A1 = 7,0; HLA B8 = 3,3; (Tabela 5). Considerando-se os pacientes que iniciaram a doença antes dos 40 anos o estudo estatístico do teste do qui-quadrado foi significativo para o HLA B8 ( $\chi^2 = 3,964$ ,  $p < 0,005$ ). Observamos valor mais expressivo quando selecionamos apenas os pacientes do sexo feminino para análise do HLA B8 ( $\chi^2 = 4,982$ ,  $p < 0,05$ ), sendo utilizado o fator de correção de Yates.

HLA	Branços		Negros	
	Feminino (16)	Masculino (5)	Feminino (11)	Masculino (5)
<b>A</b>				
1	3	1	3	1
2	7	1	5	3
3	3		2	
9	4		1	1
10	1	1	1	
9 (24)	1			
10 (26)	1	1	2	
11	1	1	2	
19.2	5	1	3	2
23	1			
28	1		1	
29				2
32	1	1		
W 32	1			
<b>B</b>				
5	1		1	
7	3			1
8	3		3	1
12	1		1	
12 (44)	3	1		1
12 (W44)	1			
12 (45)			1	1
14	3	2	1	
15	2	1		1
16	1			
17			1	2
18	2			
17 (57)			1	
21	1		2	1
22			1	
27			1	1
35	2	1	1	1
W 35	2			
40		1	3	
21 (49)			1	
W 52	1			
<b>CW</b>				
3	1	2	5	2
4	3	1	4	2
5	1			
6		1		
7	1			
8	1			

Tabela 2 — Relação de HLA com raças branca e negra em 37 pacientes.

HLA	Feminino		Masculino	
	Menor 40a (21)	Maior 40a (6)	Menor 40a (8)	Maior 40a (2)
<b>A</b>				
1	6		2	
2	9	3	4	
3	3	2		
9	4	1	1	
10	1	1	1	
9 (24)	1			
10 (26)	1	1	1	
11	2	1		1
19.2	6	2	3	
23		1		
28	2			
29			1	1
32	1		1	
W 32	1			
<b>B</b>				
5	2			
7	2	1	1	
8	6		1	
12	1	1		
12 (44)	3		2	
12 (W44)	1			
12 (45)	1		1	
14	4		2	
15	1	1	2	
16	1			
17	1		2	
18	1	1		
17 (57)	1			
21	2	1		1
22	1			
27	1		1	
35	1	2	1	1
W 35	2			
40	3		1	
21 (49)	1			
W 52		1		
<b>CW</b>				
3	5	1	4	
4	7		2	1
5	1			
6			1	
8	1			
7	1			

Tabela 3 — Distribuição de HLA em 37 pacientes de acordo com a idade de início da doença e sexo.

HLA	Hiperplasia (14)	Atrofia (4)	Timoma (8)
<b>A</b>			
1	4		1
2	5	1	4
3		2	1
9	2	1	1
10	1		1
9 (24)	1		
10 (26)	2		
11	1	1	1
19.2	3	1	3
23			1
28	2		
29	1		1
32		1	
W 32	1		
<b>B</b>			
5	1		
7	1	2	1
8	3	1	
12	2		
12 (44)	2		2
12 (W44)	1		
12 (45)	1		
14	2		2
15	2	1	1
16	1		
17	1	1	1
17 (57)	1		
18		1	
21	1		1
27	1		1
35	1		2
W 35	1		
40			1
W 52			1
<b>CW</b>			
3	2	1	3
4	3		1
5	1		
6	1		
8	1		
7		1	

Tabela 4 — HLA e histopatologia tímica em 26 pacientes timectomizados.

HLA	RR no total (N = 37)	<40 anos (N=29)	Feminino <40 anos (N=21)	Branco (N=21)	Negros (N=16)	Hiperplasia tímica (N=14)
A1	0,8	1,2	1,2	0,4	7,0	1,2
A9	3,1	3,4	3,8	2,5		2,7
B8	3,0	4,1	5,1	2,4	3,3	3,5
B14	1,5	2,0	1,8	2,6		1,3

Tabela 5 — Estudo do risco relativo (RR) em 37 pacientes com miastenia gravis.

#### COMENTARIOS

Nossos estudos sugerem haver forte correlação entre os pacientes com antígeno HLA B8 e o desenvolvimento de miastenia gravis antes dos 40 anos, sendo ainda mais evidente quando o paciente é do sexo feminino. Estes dados estão de acordo com os encontrados em caucasianos<sup>2,5,10</sup>. Na análise estatística do grupo com hiperplasia tímica nossos resultados não foram significativos, embora o maior RR tenha ocorrido em relação ao HLA B8, como também foi observado em caucasianos<sup>2</sup>. O RR em miastênicos da raça negra de nossa população foi maior para HLA A1 e B8, estando de acordo com a literatura, apesar destes valores não serem estatisticamente significantes<sup>1</sup>.

Concluimos por existirem evidências de susceptibilidade genética para desenvolver miastenia gravis naqueles pacientes do sexo feminino com HLA B8, com idade menor que 40 anos. Embora outras relações sejam passíveis de ser pesquisadas, como aquela com a gravidade da doença<sup>6</sup>, outros antígenos ainda necessitam ser tipados, como o grupo DR. Este estudo chama a atenção para a pesquisa de dados dentro da nossa população que, só então, podem ser comparados aos dados de literatura, procurando elucidar o porquê da heterogeneidade clínica da miastenia gravis.

#### REFERÊNCIAS

- Christiansen FT, Pollack MS, Garlepp MJ, Dawkins RL — Myasthenia gravis and HLA antigens in American blacks and other races. *J Neuroimmunol* 7:121, 1984.
- Compston DAS, Vincent A, Newson-Davis J, Batchelor JR — Clinical, pathological HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 103:579, 1980.
- Dausset J — HLA et maladies. *Rev Bras Pesq Méd Biol* 11:147, 1978.
- Dias-Tosta E, Morato-Fernandes RN — Miastenia grave: tratamento com timentomia, corticóide e plasmafereze. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 47:39, 1989.
- Fritze D, Herrman C Jr, Naeim F, Smith GS, Walford RL — HLA antigens in myasthenia gravis. *Lancet* 1:240, 1974.
- Hawkins BK, Ip MSM, Lam KSL, Ma JTC, Chan-Lui WY, Yeung RTT, Dawkins RL — HLA antigens and acetylcholine receptor antibody in the subclassification of myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 49:316, 1986.
- Kessey J, Naeim F, Lindstrom J, Roe D, Herrmann C Jr, Walford R — Acetylcholine receptor antibody titer and HLA-B8 antigen in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 39:73, 1982.
- Mehra NK, Ahuja GK, Taneja V, Vaidya MC — HLA antigens and myasthenia gravis in North India. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 46:361, 1983.
- Michels VV, Dyck PJ — Mendelian inheritance and basis of classification of hereditary neuropathy with neuronal atrophy and degeneration. In Dyck PJ et al (eds): *Peripheral Neuropathy*. Saunders, Philadelphia, 1984.
- Pirkanen R — Genetic associations between myasthenia gravis and the HLA system. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 39:23, 1976.
- Yoshida T, Tsuchiya M, Ono A, Yashimatsu H, Satoyoshi E, Tsuji K — HLA antigens and myasthenia gravis in Japan. *J Neurol Sci* 32:195, 1977.