

Determinación de HLA en pacientes con Síndrome de Parry Romberg atendidos en el Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Determination of HLA in patients with Parry Romberg Syndrome treated at the Plastic and Reconstructive Surgery Service General Hospital "Dr. Manuel Gea González"



Palafox, D.

Damián PALAFOX*, Claudia GUTIÉRREZ-GÓMEZ**, Julio GRANADOS***, Rodrigo BARQUERA****, Esteban ORTEGA-HERNÁNDEZ***, Diana I. HERNÁNDEZ-ZARAGOZA*****, Marcia PÉREZ-DOSAL*****, Hanna R. PACHECO-UBALDO*****, Abraham LONA-SÁNCHEZ*****

Resumen

Abstract

Introducción y Objetivo. El síndrome de Parry Romberg se caracteriza por atrofia hemifacial progresiva; afecta piel y tejidos blandos y en ocasiones provoca también atrofia de músculos, cartílago y estructuras óseas subyacentes. Su diagnóstico diferencial incluye: esclerodermia generalizada, morfea y síndrome de CREST. Las alteraciones en piel se asocian con variantes alélicas (polimórficas) del sistema HLA (antígeno leucocitario humano). La esclerodermia se ha asociado con HLA DR11, el CREST con DR1 y DR3, en tanto que la morfea no parece asociarse a genes del HLA en población mexicana.

El propósito de este trabajo es explorar la posibilidad de asociación del síndrome de Parry Romberg con algún alelo del sistema HLA con el fin de entender el mecanismo fisiopatogénico y el probable papel de la etnicidad en la prevalencia e incidencia de esta enfermedad en individuos mestizos mexicanos.

Material y método. Estudiamos 24 pacientes con Parry Romberg, de la consulta externa de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de la Ciudad de México. El diagnóstico se basó en hallazgos clínicos, imagenología e histopatología de las lesiones dérmicas. Establecimos las frecuencias génicas y haplotípicas de los antígenos del sistema HLA en los 24 pacientes (48 haplotipos). El estudio incluyó los loci HLA A, B, DR, DQ. Comparamos los resultados con las frecuencias presentes en un grupo de 99 controles mestizos mexicanos sin antecedentes de enfermedades autoinmunes y/o metabólicas. Analizamos las diferencias en las frecuencias génicas mediante estadística no paramétrica que incluyó prueba de Chi cuadrado y exacta de Fisher, además de determinación de RM (razón de momios) e intervalos de confianza de 95%.

Resultados. Encontramos en los pacientes con Parry Romberg aumento significativo del HLA DRB1*16 (frecuencia génica: 14% en SPR vs 1% en normales, $p=0.002$, OR: 6.5, IC 95%: 1.9-21.7) y disminución del HLA DR7 (2% en SPR vs 11% en sujetos sanos, $p=0.03$, OR: 0.17, IC 95% 0.02-1.2). Además, que el HLA DR16 es parte de los haplotipos HLA-DRB1*16, DQB1*0301, en combinación con los alelos HLA-B*39, B*15, y B*35. En población sana el alelo de DQ es DQB0502.

Conclusiones. A nuestro conocimiento, nunca antes se había realizado un estudio a esta escala y de esta naturaleza en Parry Romberg a nivel mundial. Los datos sugieren que el haplotipo de riesgo para Parry Romberg es HLA-DRB1*16-DQB1*0301. Dado que este haplotipo es de origen indígena, sugiere que el mestizo mexicano que padece el síndrome está influido por el fondo genético amerindio, y puesto que los alelos de riesgo (DR11, DR1 y DR3) para las enfermedades típicamente relacionadas al síndrome estuvieron disminuidos, sugiere que el Síndrome de Parry Romberg es una entidad clínica independiente, única y extraordinaria.

Background and Objectives. Parry Romberg syndrome is a complex and multifactorial disease that affects skin, particularly the face development. The differential diagnosis includes generalized scleroderma, morphea and CREST syndrome. These skin disorders are associated with allelic variants (polymorphic) of the HLA system. Thus, scleroderma is associated with HLA DR*11, CREST syndrome with HLA-DR*03, HLA-DR*01, while the Mexican morphea seems not to be associated.

The purpose of this paper is to explore the possibility of association between Parry Romberg syndrome and some alleles of HLA system, in order to understand the physiopathogenic mechanism and the role of ethnicity in the prevalence and incidence of this disease in Mexican Mestizo individuals.

Methods. We included 24 patients with Parry Romberg from the outpatient clinic of Plastic Surgery, Hospital "Dr. Manuel Gea Gonzalez", Mexico City. The diagnosis was based on SPR clinical study, imaging and histopathology of lesions. The haplotypes of HLA involving HLA loci A, B, DR, DQ antigens were typed in 24 patients (48 haplotype) and the frequencies were established. The results were compared with frequencies in a group of 99 mexican mestizo controls without history of autoimmune or metabolic disease. The differences in gene frequencies were analyzed using nonparametric statistics that included Chi square test and Fisher's exact, besides determining OR (odds ratio) and confidence intervals of 95%.

Results. We hereby report that patients with Parry Romberg showed significant increase in HLA-DRB1*16 (g.f: 14% vs 1% in SPR normal $p=0.002$, OR: 6.5, IC 95%: 1.9-21.7) and diminished HLA-DR*07 (2% vs. 11% in SPR normal, $p=0.03$ OR: 0.17, IC 95% 0.02-1.2). Furthermore, it was found that the HLA-DR*16 is part of haplotypes: HLA-DRB1*16 / DQB1*0301, in combination with HLA-B*39, HLA-B*15 alleles and HLA-B*35, in contrast with normal population HLA-DQB1*0502 allele.

Conclusions. These data suggest that the haplotype HLA-DRB1*16 / HLA-DQB1*0301 confers risk for PRS. Since the indigenous origin of this haplotype, it suggests that mexican mestizo suffering PRS is influenced by the genetic background of Native American and since the risk alleles (HLA-DR*11, HLA-DR*01 and HLA-DR*03) for diseases related to PRS were diminished in this study, it suggests that the PRS is a stereotyped and single entity.

Palabras clave Síndrome Parry Romberg, Atrofia hemifacial progresiva, Histocompatibilidad.

Nivel de evidencia científica 4 Terapéutico

Recibido (esta versión) 22 abril/2016

Aceptado 25 mayo/2016

Key words Parry Romberg syndrome, Progressive hemifacial atrophy, Histocompatibility.

Level of evidence 4 Therapeutic

Received (this version) 22 april/2016

Accepted 25 may/2016

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo.

* Médico Residente, Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México, México.

** Especialista en Cirugía Plástica y Reconstructiva, Médico Adscrito, Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México, México.

*** Jefe de la División de Inmunogenética, Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México.

**** Laboratorio de Fisiología, Bioquímica y Genética, Escuela Nacional de Antropología e Historia (ENAH), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México.

***** Investigador Asociado, División de Inmunogenética, Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México.

***** Investigador Asociado, Laboratorio de Genética Molecular, ENAH, UNAM, Ciudad de México, México.

***** Especialista en Cirugía Plástica y Reconstructiva, Instituto Nacional de Pediatría (INP), Ciudad de México, México

Artículo galardonado con el Tercer Premio del Concurso Internacional de Residentes de la FILACP celebrado durante el XXI Congreso de la Federación Iberoamericana de Cirugía Plástica, Punta del Este (Uruguay), marzo de 2016, y con el Segundo Premio del Concurso Nacional de Residentes de la Asociación Mexicana de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Puerto Vallarta (México), abril de 2015.



Introducción

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) está conformado por un conjunto de genes cuyos productos son expresados en la superficie de las células del sistema inmune. La principal característica de este grupo de genes es su polimorfismo elevado; lo que indica que puede existir una gran variabilidad en cada persona (1). En el humano, el MHC se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. Actualmente las funciones biológicas descritas del MHC son incontables, desde su aplicación al campo de la inmunología del trasplante, la autoinmunidad y la presentación antigénica. Asimismo, se ha empleado para rastrear poblaciones específicas en el mundo y estudiar migraciones históricas, hasta diversas asociaciones entre antígenos del HLA y enfermedades específicas. Por ejemplo, la bien conocida asociación entre HLA-B27 y espondilitis anquilosante, o bien el HLA-B35 asociado al desarrollo temprano de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en mestizos mexicanos.

En humanos, se caracterizaron los antígenos humanos leucocitarios (HLA), llamados así inicialmente debido a que se pensaba que sólo eran expresados por leucocitos. Por medio de técnicas de serología se identificaron los tres primeros loci HLA-A, HLA-B y HLA-C, conocidos hoy como genes de clase I (1). Posteriormente se describieron los loci HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, que en conjunto forman los genes de clase II. Un alelo es cada variante de un gen polimórfico, el cual puede estar presente en ambos cromosomas (homocigocidad) o ser diferente para cada cromosoma (heterocigocidad). El grupo total de alelos del MHC (Clases I, II y III) se denomina haplotipo. El genotipo está constituido por los dos haplotipos de cada individuo, es decir los haplotipos heredados de padre y de la madre. La frecuencia de cada alelo y haplotipo varía entre las diferentes poblaciones. Algunos alelos, tanto de clase I y clase II, se heredan en grupo o en conjunto y se recombinan con muy baja frecuencia, lo que hoy en día se conoce como desequilibrio de ligamento.

Dentro del complejo mayor de histocompatibilidad, el HLA A se encuentra en la región clase I, próxima al telómero dentro del cromosoma; en dirección hacia el centrómero, se identifica el HLA-B y posteriormente la región clase III, con moléculas del complemento y marcadores de inflamatorios; finalmente la región clase II, con los HLA DQ y DR (2).

Actualmente se encuentran bien caracterizados los haplotipos de clase I y II en familias de una gran diversidad de regiones en México (3). El artículo de Barquera y Granados es de hecho uno de los más grandes referentes para cualquier tipo de estudio de HLA que se realice en población mexicana. Los resultados de dicho trabajo recogen que los haplotipos más frecuentes en nuestro país son A*02-B*39-DRB1*04-DQB1*0302, A*02-B*35-DRB1*04-DQB1*0302, A*68-B*39-DRB1*04-DQB1*0302,

A*02-B35-DRB1*08-DQB1*04, A*33-B*1402-DRB1*01-DQB1*05 y A*24-B*35-DRB1*04-DQB1*0302. El estudio incluyó 191 familias mexicanas y los resultados actualmente permiten la realización de numerosos estudios para analizar la asociación del HLA con enfermedades y con trasplante de cualquier órgano y tejido. Por otra parte, cabe resaltar el hecho de que en términos generales, el estudio del HLA se encuentra bien caracterizado en diversos padecimientos dermatológicos, reumatológicos e inmunológicos (4-14). En nuestro grupo de investigación hemos logrado identificar haplotipos específicos asociados a episodios de rechazo agudo de trasplante renal, demostrando así que conocer la ancestría del donante a través del HLA ayuda a individualizar la terapia inmunosupresora.

El síndrome de Parry Romberg (SPR) es un padecimiento caracterizado por hemiatrofia facial progresiva; afecta a la piel y a los tejidos blandos, y en ocasiones, provoca también atrofia de músculos, cartílago y de las estructuras óseas subyacentes (15, 16). El SPR progresa lentamente en el transcurso de 2 a 20 años antes de su estabilización completa (15). Si bien se inicia temprano, en la primera década de la vida, se ha demostrado que puede tener una instauración posterior. Se encuentra restringido típicamente a una mitad del rostro, pero en ocasiones puede afectar al tronco o a una extremidad. Es más común en el sexo femenino, tiene carácter esporádico, y si bien se han descrito casos familiares, no se ha logrado identificar de manera precisa un mecanismo de transmisión.

Afecta principalmente a la cara en la región maxilar, y característicamente respeta el tejido sobre el puente nasal. Puede extenderse a la frente, mentón, cavidad ocular, ángulo de la boca, lengua, paladar, faringe y laringe. La afección es unilateral, y un rasgo característico es el hecho de que dicha afección ocurre en la distribución de una o múltiples ramas del nervio trigémino (17).

La etiología del síndrome no está esclarecida. Existen teorías vascular, neurógena involucrando al quinto par craneal, y multifactorial. Asimismo, algunos pacientes son positivos a anticuerpos, no obstante, no existe relación directa comprobada entre sistema inmunológico y padecimiento. En diversas partes del mundo se ha vinculado a la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* y al SPR. Uno de los pocos estudios realizados en Ibero-latinoamérica para analizar esta relación entre la infección por *B. burgdorferi* y el SPR y la morfea lineal en golpe de sable, fue realizado en colaboración entre los Servicios de Dermatología y Cirugía Plástica y Reconstructiva de nuestro centro hospitalario. Los resultados demostraron una falta de asociación de ambas entidades clínicas con la presencia de anticuerpos anti-Borrelia. De hecho, se considera en la actualidad, que los reportes previos en la literatura de esta asociación fueron hallazgos incidentales y que no parecen tener relación causal (18).

La asociación entre HLA y SPR no ha sido estudiada previamente a nivel mundial, salvo en casos aislados y

en individuos aislados, situación que motivó nuestro trabajo actual. Algunos autores han propuesto al SPR como una manifestación severa de la esclerodermia, debido a que comparten una histología similar y a que se ha identificado la coexistencia de estos padecimientos en algunos sujetos (19). Dado que se halla bien caracterizada la asociación entre HLA y padecimientos asociados al SPR, y a que algunos de ellos comparten características clínicas, histológicas y de presentación, propusimos la idea de una potencial asociación entre HLA y Síndrome de Parry Romberg (19).

El objetivo de este trabajo es por tanto el caracterizar el HLA haplotipos de clase I y II (HLA-A, B y C) en el Síndrome de Parry Romberg (SPR) en pacientes del Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en la Ciudad de México. Asimismo, determinar los haplotipos más frecuentes en dichos pacientes y realizar una comparación con un grupo de controles mestizos mexicanos.

Material y método

Identificamos a los pacientes con el Síndrome de Parry Romberg una vez descartada de manera clínica y serológica otros padecimientos que podrían incluirse en el diagnóstico diferencial, como esclerosis, morfea y CREST. El diagnóstico de Parry Romberg se basa en características clínicas del paciente, correspondiendo a una atrofia hemifacial, con región hemifacial contralateral respetada (sin datos de afección), lesión en piel deprimida, plegable, con hipotriquia, en hemicara o en alguno de los tercios faciales.

Determinamos los haplotipos del HLA por conteo genético, es decir, hallando un patrón común y más frecuente presente en el estudio de resolución de cada paciente. La cohorte de pacientes a analizar fue de 24 pa-

cientes con el padecimiento. Comparamos resultados con las frecuencias presentes en un grupo de 99 controles mestizos mexicanos, sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, neurológicas o metabólicas (3).

Para el análisis estadístico, estudiamos las diferencias en las frecuencias génicas mediante estadística no paramétrica que incluyó: prueba de Chi cuadrado y exacta de Fisher, además de determinación de razón de momios (RM) e intervalos de confianza del 95%.

RESULTADOS

Presentamos las frecuencias génicas de alelos de HLA-A, HLA-B, DRB1 y DQB1 en la Tabla I. Además encontramos que el HLA-DR16 es parte de los haplotipos HLA-DRB1*16, HLA-DQB1*0301, en combinación con los alelos HLA-B*39, B*15 y B*35. En tanto que en población normal el alelo de DQ es DQB*0502. Los haplotipos extendidos de los sistemas HLA-A, HLA-DRB1 y HLA-DQB1 de los 24 pacientes se hallan en la Tabla II. Encontramos en los pacientes con Parry Romberg un aumento significativo del HLA-DRB1*16 (f.g: 14% en Parry Romberg frente a 1% en sujetos normales. $p=0.002$, OR: 6.5, IC 95%: 1.9-21.7) Asimismo, identificamos disminución también significativa del HLA-DR7 (2% en Parry Romberg frente al 11% en sujetos normales. $p=0.03$, OR: 0.17, IC 95% 0.02-1.2)

Ambos resultados son estadísticamente significativos y nos llevan a realizar diferentes conclusiones en relación a la presencia notable del HLA DRB1*16. Haciendo la correlación podemos identificar que el haplotipo de riesgo para Síndrome de Parry Romberg es HLA-DRB1*16-DQB1*0301. La Tabla III corresponde a la comparación entre alelos HLA-DRB1 de los 24 pacientes con Síndrome de Parry Romberg (48 haplotipos) con 99 controles mexicanos sanos (198 haplotipos).

Tabla I. Frecuencias génicas de alelos de HLA-A, HLA-B, DRB1 y DQB1 en 24 pacientes con Síndrome de Parry Romberg

Pacientes			Pacientes			Pacientes			Pacientes		
N:48			N:48			N:48			N:48		
HLA-A	n	g.f	HLA-B	n	g.f	HLA-DRB1	n	g.f	HLA-DQB1	n	g.f
A*02	19	0.396	B*39	14	0.292	DRB1*04	18	0.375	DQB1*03:02	18	0.375
A*24	11	0.229	B*35	10	0.208	DRB1*08	10	0.208	DQB1*03:01	13	0.271
A*31	7	0.146	B*40:05	4	0.083	DRB1*16	7	0.146	DQB1*04	10	0.208
A*68	7	0.146	B*51	4	0.083	DRB1*14	5	0.104	DQB1*05	3	0.063
A*01	2	0.042	B*48	3	0.063	DRB1*13	2	0.042	DQB1*02	2	0.042
A*30	1	0.021	B*07	2	0.042	DRB1*03:01	2	0.042	DQB1*03:03	1	0.021
A*32	1	0.021	B*15:01	2	0.042	DRB1*07	1	0.021	DQB1*06	1	0.021
			B*08	2	0.042	DRB1*01:03	1	0.021			
			B*57	1	0.021	DRB1*11	1	0.021			
			B*44	1	0.021	DRB1*01	1	0.021			
			B*40:08	1	0.021						
			B*37	1	0.021						
			B*15:15	1	0.021						
			B*14:02	1	0.021						
			B*49	1	0.021						

Tabla II. Haplotipos extendidos de HLA-A, HLA-DRB1 y HLA-DQB1

A -B -DRB1 -DQB1 haplotype				n	g.f
A*02	B*40:05	DRB1*04	DQB1*03:02	4	0.083
A*24	B*39	DRB1*08	DQB1*04	4	0.083
A*02	B*39	DRB1*04	DQB1*03:02	4	0.083
A*24	B*39	DRB1*14	DQB1*03:01	3	0.063
A*68	B*48	DRB1*04	DQB1*03:02	3	0.063
A*02	B*51	DRB1*08	DQB1*04	2	0.042
A*68	B*39	DRB1*16	DQB1*03:01	2	0.042
A*02	B*15:01	DRB1*16	DQB1*03:01	2	0.042
A*31	B*35	DRB1*08	DQB1*04	2	0.042
A*02	B*08	DRB1*03:01	DQB1*02	2	0.042
A*01	B*57	DRB1*07	DQB1*03:03	1	0.021
A*31	B*44	DRB1*08	DQB1*04	1	0.021
A*02	B*07	DRB1*01:03	DQB1*05	1	0.021
A*31	B*35	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*02	B*40:08	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*02	B*51	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*02	B*35	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*24	B*35	DRB1*14	DQB1*03:01	1	0.021
A*01	B*37	DRB1*13	DQB1*06	1	0.021
A*31	B*15:15	DRB1*08	DQB1*04	1	0.021
A*31	B*35	DRB1*16	DQB1*03:01	1	0.021
A*68	B*14:02	DRB1*16	DQB1*05	1	0.021
A*24	B*35	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*24	B*35	DRB1*16	DQB1*03:01	1	0.021
A*30	B*07	DRB1*11	DQB1*03:01	1	0.021
A*32	B*35	DRB1*13	DQB1*03:01	1	0.021
A*24	B*49	DRB1*01	DQB1*05	1	0.021
A*31	B*51	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021
A*02	B*39	DRB1*14	DQB1*03:01	1	0.021
A*68	B*35	DRB1*04	DQB1*03:02	1	0.021

Discusión

El síndrome de Parry Romberg es un padecimiento que crea importantes y devastadoras secuelas estético-funcionales en quienes lo padecen. Altera por completo su dinámica socio-cultural y desenvolvimiento laboral, así como sus relaciones interpersonales. Consideramos que es indispensable obtener información a través de protocolos de investigación que nos permitan dilucidar el complejo mecanismo fisiopatogénico de la enfermedad. En nuestro estudio, propusimos la caracterización inmunogenética del padecimiento, un área no explorada antes a nivel mundial, para de esta manera poder contribuir a comprender esta compleja enfermedad descrita hace más de 150 años y cuya causa, hasta el momento, no se ha esclarecido.

Se ha estudiado previamente la asociación entre HLA y padecimientos vinculados directamente al Síndrome de Parry Romberg, como la morfea, escleroderma y Síndrome CREST. Sin embargo, la asociación entre HLA y SPR nunca ha sido explorada previamente, situación que motivó nuestro trabajo actual. En México, la esclerodermia se asocia con HLA DR11, el CREST con DR1 y DR3, en tanto que la morfea no parece estar asociada a genes del HLA. Los datos de nuestro estudio demuestran que el haplotipo de riesgo para Parry Romberg es HLA-DRB1*16-DQB1*0301.

Algunos de los cuestionamientos que exploraremos en el futuro son: ¿puede usarse el HLA como prueba de tamizaje en familiares de primer y segundo grado? ¿Está sustentada en el HLA la progresión de la enfermedad? Uno de nuestros objetivos será correlacionar haplo-

Tabla III. Comparación entre alelos HLA-DRB1 de 24 pacientes con Síndrome de Parry Romberg (48 haplotipos) y 99 controles mexicanos sanos (198 haplotipos)

Pacientes			Controles		p	OR 95%	IC 95%
N:24			N:99				
n:48			n:198				
Alelo	n	f.g	n	f.g			
DRB1*04	18	0.375	47	0.236			
DRB1*08	10	0.208	33	0.166			
DRB1*16	7	0.146	5	0.025	0.002	6.5	1.9 - 21.7
DRB1*14	5	0.104	21	0.105			
DRB1*13	2	0.042	10	0.050			
DRB1*03:01	2	0.042	11	0.045			
DRB1*01	1	0.021	7	0.050			
DRB1*07	1	0.021	22	0.111	0.03	0.17	0.02 - 1.2
DRB1*15	-	-	13	0.065			
DRB1*11	1	0.021	20	0.100			
DRB1*01:03	1	0.021	3	0.015			
DRB1*12	-	-	2	0.010			
DRB1*10	-	-	1	0.015			
DRB1*09	-	-	3	0.015			
Total	48		198				

tipos según el grado de severidad del padecimiento. ¿Cuáles son los factores epigenéticos que podrían desencadenar el padecimiento? Otro tema a investigar será el comparar los haplotipos encontrados en este estudio con los existentes en otras enfermedades autoinmunes o de origen criptogénico, quizá alguno que tenga en común la afección de un par craneal pero sin un origen determinado o preciso. A corto plazo, realizaremos la siguiente fase de nuestro proyecto estudiando haplotipos HLA-DR-DQ, y HLA B- DR-DQ. Confiamos en que los resultados serán de gran apoyo científico para complementar el estudio actual.

Por otra parte, recientemente en nuestro grupo de investigación hemos logrado identificar haplotipos específicos asociados a episodios de rechazo agudo de trasplante renal (20). Gracias a dicho estudio determinamos que el conocer la ancestría del donante a través del HLA ayuda a individualizar la terapia inmunosupresora. Traspolando este aspecto al tema de Parry Romberg, consideramos que los hallazgos de nuestro estudio tendrán un alto impacto en el abordaje integral de estos pacientes, no sólo para realizar asesoría genética a los individuos afectados por el padecimiento, sino también para lograr ofrecer un tratamiento quirúrgico óptimo; exploraremos la idea de que existan pacientes con un haplotipo específico que esté relacionado directamente a una forma más severa de la enfermedad, lo que se traducirá en identificar a aquellos pacientes que requieran de un tratamiento quirúrgico más dirigido y agresivo desde etapas tempranas.

Nuestro país, al igual que el resto de Ibero-latinoamérica, posee una gran variabilidad genética y riqueza étnica. Al analizar dicho haplotipo con bloques genéticos ya caracterizados para población mexicana, podemos apreciar que el origen de este haplotipo es indígena. Esto nos sugiere que el mestizo mexicano que padece SPR está fuertemente influido por el fondo genético amerindio (21). Asimismo, el hecho de que los alelos de riesgo (DR11, DR1 y DR3) asociados a enfermedades tradicionalmente vinculadas al síndrome estuvieron disminuidos en nuestro estudio, sugiere que el SPR es una entidad clínica independiente, única y extraordinaria.

A nuestro juicio, los hallazgos del presente estudio serán vitales para continuar diversas líneas de investigación con otras instituciones y profundizar más sobre la fisiopatología del síndrome.

Conclusiones

Los datos de nuestro estudio sugieren que el haplotipo de riesgo para Síndrome de Parry Romberg es HLA-DRB1*16-DQB1*0301. Puesto que el origen de este haplotipo es indígena, sugiere que el mestizo mexicano que padece el síndrome está influido por el fondo genético amerindio, y puesto que los alelos de riesgo conocidos para enfermedades asociadas al Síndrome de Parry Romberg, como escleroderma, y síndrome de CREST

(DR11, DR1 y DR3) estuvieron notablemente disminuidos en nuestros pacientes, sugiere que el Síndrome de Parry Romberg es una entidad clínica independiente, única y extraordinaria.

Dirección del autor

Dr. Damián Palafox
División de Cirugía Plástica y Reconstructiva
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Av. Calzada de Tlalpan #4800
Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan
México DF. CP 1408
palafoxdamian@hotmail.com

Agradecimientos

Al Dr. Jorge Rojas por su invaluable colaboración técnica en el inicio del proyecto de investigación.

Bibliografía

1. **López-Martínez A, Chávez-Muñoz C, Granados J.** Función Biológica del complejo principal de histocompatibilidad. *Rev Invest. Clin.* 2005; 57 (2); 132-141.
2. **Hunt JS, Orr HT.** HLA and maternal-fetal recognition. *FA-SEBJ* 1992; 6: 2344-2348.
3. **Barquera R, Zuñiga J, Hernández-Díaz R et al.** HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Molecular Immunology* 2008; 45: 1171-1178.
4. **Riquelme-Mc Loughlin MC, Granados J, Acuña-Alonzo V et al.** Extended major histocompatibility complex haplotypes, ancestry and acute kidney transplant rejection in Mexicans. *Rev Invest Clin.* 2011; 63 (4): 370-375.
5. **Vargas-Alarcón G, Granados J, Rodríguez-Pérez JM et al.** Distribution of HLA class II alleles and haplotypes in Mexican Mestizo population: comparison with other populations. *Immunol Invest.* 2010; 39 (3): 268-283.
6. **Cantú de León D, Pérez-Montiel D, Villavicencio V et al.** High-resolution human leucocyte antigen (HLA) class I and class II allele typing in Mexican mestizo women with sporadic breast cancer: Case-control study. *BMC Cancer* 2009; 9 (48): 1-9.
7. **Vargas-Alarcón G, Londoño JD, Hernández-Pacheco G et al.** Effect of HLA-B and HLA-DR genes on susceptibility to and severity of spondyloarthropathies in Mexican patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (8): 714-717.
8. **Vega-Memije ME, de Ocariz-Gutierrez MM, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L, Granados-Arriola J.** Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. *Gac Med Mex* 2001; 137 (6): 535-540.
9. **Herrera-Goepfert R, Zuñiga J, Hernández-Guerrero A, Rodríguez-Reyna T, Osnalla N, Ruíz-Morales J et al.** Association of the HLA-DQB*0501, allele of the major histocompatibility complex with gastric cancer in Mexico. *Gac Med Mex.* 2004; 140 (3): 299-303.
10. **Miranda-Duarte A, Kraus-Weisman A, Granados J, Vill AR.** Human leukocyte antigens class II genes are associated with cancer development in the autoimmune rheumatic diseases. *Rev Invest Clin.* 2011; 63 (3):236-243.
11. **Arnaiz-Villena A, Moscoso J, Granados J et al.** HLA genes in Mayos population from Northeast Mexico. *Current Genomics* 2007, 8 (4): 466-475.
12. **Vargas-Alarcón G, García A, Bahena S et al.** HLA-B alleles and haplotypes in Mexican patients with seronegative spondyloarthropathies. *Annals of Rheumatic Diseases.* 1994; 53 (5): 755-758.

13. **Fernández-Torres J, Flores-Jiménez D, Arroyo-Pérez A, Granados J, López-Reyes A.** HLA-B*40 allele plays a role in the development of acute leukemia in Mexican population: a case-control study. *BioMed Research International*, 2013, Article ID 705862, 6 pages, 2013. doi:10.1155/2013/705862
14. **Bernal-Silva S, Granados J, Gorodezky C et al.** Infect Agent. *Cancer*. 2013; 30; 8 (1):31.
15. **Grippaudo C, Deli R, Grippaudo FR, Di Cuiua T, Paradisi M.** Management of craniofacial development in the Parry-Romberg syndrome: report of two patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004; 41 (1): 95-104.
16. **Arana E, Pérez M, Barret JP.** Lipoinfiltrado enriquecido con células madre en población pediátrica con Síndrome de Parry Romberg. Actualización. *Cir plást iberolatinoam*. 2013; 39 (Supl. 1): 99-106.
17. **Viana M, Glastonbry CM, Sprenger T, Goadsby PJ.** Trigeminal neuropathic pain in a patient with progressive facial hemiatrophy (Parry Romberg Syndrome). *Arch Neurol*. 2011; 68(7). 938-943.
18. **Gutiérrez-Gómez C, Godínez-Hana AI, García-Hernández M et al.** Lack of IgG antibody seropositivity to *Borrelia burgdorferi* in patients with Parry-Romberg syndrome and linear morphea en coup de sabre in Mexico. *Int J Dermatol*. 2014; 53 (8):947-951.
19. **Khan M, Khan M, Negi R, Gupta N.** Parry Romberg Syndrome with localized scleroderma: a case report. *J Clin Exp Dent* 2014; 6 (3): 313-316.
20. **Torres-Machorro A, Camorlinga-Tagle N, Rodríguez-Ortíz C, Palafox D, González N, López M, Castelán N, de Leo C, Vilatobá M, Gabilondo B, Alberú J, Morales-Buenrostro L, Granados J.** Role of Major Histocompatibility Complex and Ethnicity in Acute Renal Graft Rejection. *Transplant Proc*. 2010; 42 (6):2372-2375.
21. **Zúñiga J, Yu N, Barquera R, Alosco S, Ohashi M, Lebedeva T et al.** HLA class I and class II conserved extended haplotypes and their fragments or blocks in Mexicans: implications for the study of genetic diversity in admixed populations. *PLoS One*. 2013; 23; 8 (9):e74442.