Análisis del grupo sanguíneo Rh en fratrias. ¿Un nuevo sistema de histocompatibilidad en el hombre?

Carlos Y. Valenzuela,¹ Alfredo Avendaño B.,² Zuraiya Harb D.¹ y Mónica Acuña P.¹

ABSTRACT

The Rh blood system is examined in a sample of children from the Northern Area of Santiago. AntiC, antiD, antiE and anti-e are used. 73 sib-sib pairs were included with the condition that brothers or sisters had no more than three years of difference in age in relation to their respective index case. Index cases presented higher frequencies of RH3 (CDe/CDe) and lower frequencies of RH5 (CDe/cDE) and RH6 (CDe/cde) than brothers or sisters. From 17 sib-sib pairs where the index subject was RH3, only one sib was also RH3, the remainder sibs were RH5 (3) RH6 (11) RH7 (cDE/cDE, 1) and RH18 (cde/cde1). The probability of random production of this distribution is $P < 0.00002$. We postulate that a major histocompatibility system is associated to the Rh system in the human chromosome 1 in order to explain our results.

En un trabajo previo describimos los parámetros principales de algunos grupos sanguíneos tipificados en una muestra de escolares del Area Norte de Santiago que están participando en un estudio de seguimiento longitudinal.¹ En ese trabajo concluimos que la muestra examinada no representaba a una población panmictica, sino más bien a una población en vías de misccegenación. Concluimos además que había ciertas desviaciones de la segregación del cromosoma 9 en relación con el sexo. No examinamos detalladamente todas las posibles interacciones entre los diferentes grupos pues se necesitarán varios trabajos para realizarlo. Una de las anomalías mencionadas fue que el grupo RH3 que corresponde mayoritariamente al genotipo CDe/CDe presentaba en los varones una alta frecuencia del grupo sanguíneo O del sistema ABO; esta frecuencia era significativamente distinta de la encontrada en el total de los varones. Nuestro siguiente análisis corresponde a las relaciones del sistema Rh en las fratrias.

POBLACION Y METODO

La muestra corresponde a escolares del Area Norte de Santiago, escogidos aleatoriamente de los ingresados a Enseñanza Básica en 1973. Se solicitó la concurrencia de los hermanos que no

tuvieran más de tres años de diferencia con los casos índices seleccionados. En 1977 se empezó un estudio de variables sanguíneas, entre las cuales se incluyó el sistema sanguíneo Rh que se tipificó con antiC, antiC, antiD, antiE y anti-e de los laboratorios DADE y HYLAND y con suero de Coombs de PFIZER. Otras especificaciones de la muestra están en los trabajos previos.^{1,2}

La nomenclatura, los fenotipos con sus respectivos genotipos más probables se dan en la Tabla 1.

El cálculo de los genotipos más probables se ha hecho aceptando las frecuencias génicas publicadas en un estudio realizado en la misma Area Norte de Santiago³ y aceptando que la población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg. Las probabilidades de encontrar un hermano de un fenotipo Rh dado que el índice es de un determinado fenotipo Rh se encontraron aplicando un programa especialmente diseñado por uno de los autores⁴ de acuerdo con el método de las matrices ITO.⁵

RESULTADOS

La Tabla 1 que es un resumen del trabajo previo presenta la distribución fenotípica según sexo y tipo de sujeto. Tabla 2.

Se observa que mientras RH3, RH7 y RH8 tienen frecuencias superiores en los índices, RH5 y RH6 se dan más frecuentemente en los hermanos. Estas diferencias son más marcadas en los varones que en las mujeres. La diferencia más notable es la del grupo RH3 en los varones; la probabilidad de esta diferencia calculada con test de X^2 y con corrección de Yates es $P < 0.05$. Esta significación está subestimada pues se trata de hermanos que

¹Departamento de Biología Celular y Genética y ²Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Santiago Norte, Universidad de Chile. Area Norte de Santiago.

Este trabajo ha sido financiado por recursos ordinarios del S.N.S. y de la Universidad de Chile, parcialmente por los Proyectos 3097 (1975), M050-795 M050-801, M797-801 (1980) del Servicio de Desarrollo Científico, Creación Artística y Cooperación Internacional de la Universidad de Chile, y por el Convenio Unidad de Genética Humana (CECOM).

Tabla 1.
Nomenclatura, fenotipos y genotipos más probables del sistema Rh

Nombre	Fenotipo					Genotipo Más probable
	C	c	D	E	e	
RH1	+	-	+	+	-	CDE/CDE (Hom)*
RH2	+	-	+	+	+	CDE/CDe (Het)
RH3	+	-	+	-	+	CDe/CDe (Hom)
RH4	+	+	+	+	-	CDE/cDE (Het)
RH5	+	+	+	+	+	CDe/cDE (Het)
RH6	+	+	+	-	+	CDe/cde (Het)
RH7	-	+	+	+	-	cDE/cDE (Hom)
RH8	-	+	+	+	+	cDE/cde (Het)
RH9	-	+	+	-	+	cDE/cde (Het)
RH18	-	+	-	-	+	cde/cde (Hom)
RH19	No pudo ser tipificado					

*Hom = homocigoto, Het = heterocigoto

Tabla 2
Distribución fenotípica para el sistema Rh según sexo y clasificación del sujeto

Fenotipo	Varones				Mujeres			
	Indices		Hermanos		Indices		Hermanas	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
RH1	2	1.35	0	0.00	0	0.00	0	0.00
RH2	0	0.00	1	2.70	1	0.64	0	0.00
RH3	43	29.05	4	10.81	36	23.08	9	20.00
RH4	2	1.35	0	0.00	4	2.56	0	0.00
RH5	28	18.92	11	29.73	41	26.28	13	28.29
RH6	37	25.00	14	37.83	40	25.64	14	31.11
RH7	10	6.76	2	5.41	15	9.62	4	8.89
RH8	14	9.46	3	8.11	10	6.41	2	4.44
RH9	4	2.70	0	0.00	2	1.28	0	0.00
RH18	8	5.41	2	5.41	7	4.49	3	6.67
Total	148		37		136		45	

Tabla 3
Distribución de grupos Rh en fratrias

Hermano(A)												Total
Indice	Rh	2	3	4	5	6	7	8	9	18	19	
Rh												
2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3		0	1	0	3	11	1	0	0	1	0	17
4		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
5		0	2	0	10	1	1	0	0	0	2	16
6		1	4	0	4	6	0	1	0	2	0	18
7		0	0	0	3	1	1	2	0	0	1	8
8		0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	4
9		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
18		0	0	0	0	2	1	0	0	1	1	5
19		0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	3
Total		1	8	0	22	23	5	5	0	5	4	73

tienen una correlación de 0.5 con sus respectivos casos índices. Es obligatorio entonces analizar las fratrias. La Tabla 3 describe estas relaciones entre hermanos; el caso índice se describe en las filas y el hermano en las columnas.

Hemos hecho abstracción del sexo para evitar complicaciones innecesarias y subdivisiones que llevarían a reducir el número en cada casillero.

A primera vista resalta la fila de RH3; de 17 casos índices sólo 1 tuvo un hermano RH3, los restantes tuvieron hermanos RH6,⁽¹¹⁾ RH5,⁽³⁾ RH7⁽¹⁾ y RH18.⁽¹⁾ La probabilidad calculada para que este evento suceda por simple azar es $P < 0.00002$. Las otras filas presentan también ciertas anomalías de distribución pero no alcanzan el nivel estadístico de RH3. La probabilidad de obtener 10 o más hermanos RH5 de 14 índices RH5 es $P < 0.085$. La probabilidad de obtener 6 o menos hermanos RH6 de 18 índices RH6 es $P < 0.13$. La probabilidad de obtener 1 o menos hermanos RH7 de 7 índices RH7 es $P < 0.19$. Se puede realizar un análisis conjunto de grupos, pero en ese caso toda significación estará escondida por la dada por el grupo RH3. Análisis más sofisticados se realizarán posteriormente en otros trabajos. Si se calcula la probabilidad de la diferencia de proporciones del grupo RH3 entre índices y hermanos por un test de *t* de proporciones, ésta resulta ser $P < 0.03$; es decir, existe una clara tendencia a disminuir el grupo RH3 en los hermanos.

DISCUSION

El resultado más llamativo corresponde a la posible fuerza selectiva que estaría operando en los matrimonios que han producido un hijo RH3 y que por razones desconocidas no vuelven a repetir (con la excepción de 1 caso en 17) el mismo fenotipo. La hipótesis que nos parece más plausible es la existencia de un sistema de histocompatibilidad asociado en el cromosoma 1 al grupo Rh. Las evidencias para que no sea el mismo sistema Rh se dan al repetirse las mismas especificidades antigénicas en los hermanos de los grupos RH6, RH5 y RH7, grupos que al parecer son bien tolerados. Creemos que podría tratarse de un sistema de histocompatibilidad que estaría actuando en las primeras etapas de la vida embrionaria, dado que los hermanos seleccionados no pueden tener más de tres años de diferencia en edad. Otra hipótesis que puede postularse es la existencia de algún grupo Rh escondido o producido por alguna interacción no descubierta aún; llama la atención en

este sentido que todos los hermanos, a excepción del que tenía el grupo RH3, poseían el antígeno c. Hay aún otras hipótesis más complejas pero es más productivo empezar a trabajar de tal modo de confirmar o descartar las que aparecen más plausibles a primera vista.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Mireya Bravo y a todo el personal de los laboratorios del Hospital Roberto del Río, como al personal del CECOM sea nuestro agradecimiento por hacer posible este trabajo. A la Sra. Nancy Muñoz del CNCD que revisó pacientemente cada una de las fichas.

RESUMEN

Se examina el sistema sanguíneo Rh en una muestra de niños del Area Norte de Santiago. Los antisueros utilizados fueron: antiC, antic, antiD, antiE y anti 73. parejas de hermanos quedaron incluidas en la muestra, los hermanos no tienen más de tres años de diferencia en edad que sus respectivos casos índices. Los casos índices presentaron frecuencias superiores de RH3 (CDe/CDe) e inferiores de RH5 (CDe/cDE) y RH6 (CD-e/cde) que las encontradas en la muestra de hermanos. De 17 parejas de hermanos donde los índices pertenecían al grupo RH3, sólo un hermano tuvo ese mismo fenotipo, el resto se distribuyó en: RH5,⁽³⁾ RH6,⁽¹¹⁾ RH7 (cDE/cDE, 1) y RH18 (cde/cde, 1). La probabilidad de producción al azar de este resultado es $P < 0.00002$. Para explicar estos resultados, postulamos que hay un sistema mayor de histocompatibilidad asociado al sistema Rh en el cromosoma 1 humano.

REFERENCIAS

- ¹Valenzuela, C.Y., Avendaño, A., Harb, Z. y Acuña, M. Grupos sanguíneos en escolares de un seguimiento longitudinal: un extraño serendipismo. (Enviado a Rev. Chilena de Ped.).
- ²Avendaño, A., Valenzuela, C.Y., Figueroa, L. y Col. Estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo de un 10% de los niños que ingresan a la Enseñanza Básica Fiscal, Area Hospitalaria Norte de Santiago. *Pediatría*, 19, 2, 156-159, 1976.
- ³Armanet, L., Ling, C., Correa, N., Islas, E., Valenzuela, C.Y. y Harb, Z. Frecuencia de los sistemas Rh, MMSs, Duffy, Diego, Kell, Lutheran y Xg en Chile. *Rev. Méd. Chile* 108: 103-106, 1980.
- ⁴Valenzuela, C.Y. Un programa para obtener las matrices de probabilidades de relaciones entre hermanos. Aplicación al caso de gemelos. (Aceptado en Rev. Méd. Chile).
- ⁵Li, C.C. First course in Population Genetics. Pacific Grove, California. The Boxwood Press. 1976.