

Antígenos de histocompatibilidade humanos e dermatologia: da pesquisa para a prática clínica*

*Human histocompatibility antigens and Dermatology: from research to clinical practice**

Crésio Alves¹Cândida Oliveira Alves⁴Nara Vieira²Maria Betânia P. Toralles⁵Isadora Meyer³Maria de Fátima S. P. Oliveira⁶

Resumo: A participação do sistema de histocompatibilidade humano (HLA: *human leukocyte antigens*) na patogênese das doenças auto-imunes é bem conhecida. Situado no braço curto do cromossomo 6, o sistema HLA se destaca por seu polimorfismo e por sua capacidade de conferir susceptibilidade ou proteção a diferentes enfermidades. Em Dermatologia, esse sistema desempenha papel importante na patogenia e história natural de várias doenças. A força e o tipo de associação variam com a dermatose e, algumas vezes, com o grupo étnico-racial estudado. O surgimento de métodos moleculares para tipificação dos alelos HLA e as recentes atualizações de sua nomenclatura têm contribuído para o melhor entendimento desse sistema. Infelizmente, essas informações não têm sido veiculadas de maneira adequada na literatura clínica, o que dificulta o entendimento da associação do HLA com as doenças cutâneas. Nesta revisão, são discutidos alguns aspectos do sistema HLA, métodos de detecção, nomenclatura e sua associação com vitiligo, pênfigo, psoríase, lúpus eritematoso, escabiose, leishmaniose cutânea, hanseníase, paracoccidiodomicose e dermatite atópica.

Palavras-chave: Antígenos HLA; Complexo principal de histocompatibilidade; Dermatopatias

Abstract: *The participation of the human histocompatibility system (HLA: human leukocyte antigens) in the pathogenesis of autoimmune diseases is well known. Situated on the short arm of chromosome 6, the HLA system is very polymorphic and has the capacity to confer susceptibility or resistance to different diseases. In Dermatology, this system has an important participation in the pathogenesis and natural course of various diseases. The strength and type of association differ with conditions and sometimes with the ethnic-racial group studied. The discovery of molecular methods to typify HLA alleles and recent updates in its nomenclature has contributed to a better understanding of this system. Unfortunately, this information has not been adequately transmitted in the literature, hindering identification of the association of the HLA with skin diseases. In this review, some aspects of the HLA system are discussed, such as methods of detection, nomenclature and association with vitiligo, pemphigus, psoriasis, lupus erythematosus, scabies, cutaneous leishmaniasis, leprosy, paracoccidiodomycolosis and atopic dermatitis.*

Keywords: HLA antigens; Major histocompatibility complex; Skin diseases

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador (BA), Brasil.
Conflito de interesse declarado: Nenhum.

¹ Professor de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia - UFBA - e Coordenador do Laboratório de Endocrinologia Especializada, Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Salvador (BA), Brasil.

² Acadêmica de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP - Salvador (BA), Brasil.

³ Acadêmica de Medicina, Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador (BA), Brasil.

⁴ Acadêmica de Medicina, Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador (BA), Brasil.

⁵ Professora de Genética, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia - UFBA e Diretora do Laboratório de Genética Médica, Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Salvador (BA), Brasil.

⁶ Mestre em Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia - UFBA e Médica, Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Salvador (BA), Brasil.

INTRODUÇÃO

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC: *major histocompatibility complex*) representa a região gênica que codifica as moléculas de histocompatibilidade responsáveis pela apresentação de antígenos ao sistema imune.¹ Na espécie humana, o MHC está localizado no braço curto do cromossomo 6, sendo denominado sistema HLA (*human leukocyte antigens*).^{1,3} Os genes do sistema HLA têm sido didaticamente agrupados em três regiões: classe I, II e III.^{1,2,4,5} A região de classe I engloba os *loci* HLA-A, -B e -C, que codificam as moléculas clássicas de histocompatibilidade expressas na superfície de todas as células nucleadas. A região de classe II é composta pelos *loci* HLA-DR, -DQ e -DP, que codificam as moléculas de histocompatibilidade presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos. A região de classe III não codifica moléculas de histocompatibilidade, e sim outras moléculas, como os fatores de necrose tumoral, as proteínas C4, C2 e o fator B do sistema complemento, a proteína do choque térmico e as enzimas 21-hidroxilase.

A principal função das moléculas HLA é a apresentação de peptídeos antigênicos para os linfócitos T, necessária para o desencadeamento da resposta imune adaptativa.^{4,6} Antígenos e alelos HLA de classes I e II têm sido consistentemente associados com a susceptibilidade, proteção e manifestação clínica de várias doenças, destacando-se as auto-imunes, infecciosas, neoplásicas e idiopáticas.^{2,5,7} Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar esses achados,^{2,4} sendo os mais evidenciados: (a) mimetismo molecular entre certos peptídeos do patógeno e peptídeos derivados do hospedeiro; (b) desequilíbrio de ligação entre moléculas de histocompatibilidade e outros genes do MHC ou fora dele que estejam envolvidos com a doença; (c) moléculas HLA atuando como receptores para alguns agentes etiológicos; (d) seleção do peptídeo a ser apresentado ao sistema imune pela molécula HLA; (e) indução da expressão de antígenos HLA classe II em células teciduais que normalmente não o fazem.

Nesta revisão, serão discutidos alguns aspectos do sistema HLA, métodos de detecção, nomenclatura e sua associação como mediador da patogênese de algumas doenças dermatológicas.

MÉTODOS DE DETECÇÃO DOS ANTÍGENOS E ALELOS HLA

A detecção do polimorfismo HLA pode ser realizada por métodos celulares ou moleculares.^{1,2} O método celular tipifica os antígenos de histocompatibilidade expressos nas superfícies celulares. Esse método é realizado pela microlinfocitotoxicidade celular mediada por anticorpo e dependente de com-

plemento (método sorológico de Terasaki) ou pela cultura mista de linfócitos, em que células com fenótipos conhecidos são utilizadas para definir as especificidades do HLA.^{1,2} No método molecular, faz-se a tipificação dos alelos do DNA genômico mediante a amplificação do DNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR: *polymerase chain reaction*) utilizando o método SSP (*sequence specific primers*) ou o método SSOP (*sequence specific oligonucleotide probes*).^{1,2}

NOMENCLATURA DO SISTEMA HLA

A nomenclatura do sistema HLA é periodicamente revista e definida por um Comitê Internacional para conferir nomes aos alelos recém-descobertos ou para alterar a nomenclatura existente.^{1,2} Antes do surgimento das técnicas de Biologia Molecular, a tipificação do HLA era feita sorologicamente pela identificação apenas do antígeno. Quando esse método é usado, o resultado é relatado pela sigla HLA seguida por uma ou duas letras maiúsculas representando o *locus* gênico e por um ou dois algarismos representando o gene (*e.g.*, HLA-A1, HLA-DR4, HLA-B2).⁸ Com a evolução para tipificação por métodos de Biologia Molecular, foi possível a detecção do alelo específico e não apenas do antígeno, o qual podia representar uma grande variedade de alelos. O antígeno HLA-B27, por exemplo, passou a ser denominado HLA-B*27, englobando pelo menos 23 variantes da molécula HLA-B27 (HLA-*2701 a -B*2723). Os alelos são representados pela letra do *locus*, seguida por um asterisco e por dois a oito dígitos (*e.g.*, HLA-DRB1*1501, -DQA1*0102, -A*0101).⁹ Os dois dígitos iniciais definem a família sorológica à qual pertence o alelo; o terceiro e o quarto são o código de variação, ou seja, especificam o alelo dentro da família; o quinto e o sexto dígitos descrevem variações daquele alelo; e o sétimo e oitavo descrevem variações nos íntrons (regiões 5' ou 3' do gene).¹⁰

A nomenclatura de alelos HLA de classe II dos *loci* -DQ e -DP ainda expressa o tipo de cadeia de heterodímeros de suas moléculas (α ou β), as quais são designadas pelas letras "A" ou "B", respectivamente (*e.g.*, HLA-DQB1*1101, -DQA*0102).¹ Em moléculas HLA-DR, o polimorfismo ocorre apenas no domínio β 1 das cadeias β , sendo a cadeia α não polimórfica. Por isso, no HLA-DR só se acrescenta a letra B. A nomenclatura empregada para alelos HLA de classe I não contém essa especificação, visto que eles só apresentam polimorfismo na cadeia α , sendo, então, designados apenas por HLA-A, HLA-B e HLA-C.² Normas de padronização prévias introduziram o sufixo opcional "N" ou "L" para indicar expressão nula (null) ou baixa (low) de um alelo.

ASSOCIAÇÃO DO HLA COM DOENÇAS DERMATOLÓGICAS

Estudos vêm mostrando predisposição genética e associação do sistema HLA com diferentes doenças dermatológicas.¹¹ Esses achados, somados à participação de auto-anticorpos e da imunidade celular mediada por células T na patogênese de algumas dermatoses e à associação dos genes HLA com o sistema imunológico, sugerem caráter auto-imune para essas condições.¹² Apesar de a expressão alterada de antígenos HLA ter sido bastante evidenciada em tecidos afetados por doenças auto-imunes, o motivo pelo qual o sistema imunológico é ativado de forma aberrante contra determinadas células ainda é desconhecido.^{8,13}

Devido ao polimorfismo do sistema HLA, sua associação com doenças dermatológicas é bastante variável. Nesse sentido, dependendo da carga genética, um indivíduo pode ter maior ou menor risco de desenvolver determinada enfermidade. Em muitos casos, a presença de um alelo sugestivo de susceptibilidade não é suficiente para justificar o surgimento da dermatose, sugerindo a participação de outros fatores em sua patogênese.¹¹

Além disso, devido à variabilidade genética observada em diferentes etnias, a combinação de alelos responsáveis pela manifestação das dermatoses varia de acordo com a população estudada, embora alguns alelos prevaleçam independente da base étnica do grupo.¹⁴ Sendo assim, é recomendado que os grupos raciais sejam analisados individualmente para que suas particularidades possam ser percebidas.

Apesar de a participação dos marcadores do MHC ter sido estabelecida na patogênese de algumas doenças dermatológicas, a etiologia de parte delas ainda permanece desconhecida, não se sabendo o verdadeiro significado da associação do HLA com essas enfermidades.¹⁴

As principais doenças dermatológicas associadas ao sistema HLA são vitiligo, pênfigo, psoríase, lúpus eritematoso, escabiose, leishmaniose cutânea, hanseíase, paracoccidiodomicose e dermatite atópica.

VITILIGO

O vitiligo é doença auto-imune poligênica de etiologia desconhecida, caracterizada por perda dos melanócitos epidérmicos, levando à despigmentação cutânea progressiva.^{15,16}

Existem relatos na literatura de associação positiva do vitiligo com o antígeno HLA-DR4 e negativa com o HLA-DR3.¹⁷ Por conta do polimorfismo dos genes HLA, os resultados desses trabalhos podem variar de acordo com a população estudada.¹⁸

Em caucasianos alemães, foi detectada alta frequência dos antígenos HLA-DRw12 e -A2.¹⁹ Na Hungria, Poloy et al. mostraram associação com o

HLA-DR1.²⁰ Orecchia et al., estudando italianos, observaram alta frequência dos antígenos HLA-A30, -Cw6 e -DQw3.²¹ Zamani et al. relataram frequência aumentada dos alelos HLA-DRB4*0101 e -DQB1*0303 em holandeses.²² Em pacientes negros, foi relatada maior frequência dos antígenos HLA-DR4 e -DQw3.²³ Na Turquia, os alelos HLA-DRB1*03, -DRB1*04 e -DRB1*07 foram considerados marcadores de risco.¹⁸

Outros trabalhos vêm mostrando diversidades na associação HLA/vitiligo com relação à idade de apresentação, presença de história familiar e manifestações clínicas. O antígeno HLA-DR4 é mais freqüente em indivíduos com a manifestação precoce (antes dos 20 anos), enquanto o antígeno HLA-DRw6 é associado com o desenvolvimento tardio.²³ Os antígenos HLA-DQw3 e -DR4 parecem ser mais freqüentes nos pacientes com história familiar para doenças auto-imunes, enquanto os antígenos HLA-DRw6, -A30 e -DQw3 ocorrem com maior frequência naqueles sem história familiar para distúrbios auto-imunes.^{21,23}

Com relação ao espectro clínico, Orecchia et al. observaram que indivíduos com lesões extensas apresentavam maior frequência dos antígenos HLA-A30 e -Cw6.²¹ Venkataram et al. sugeriram associação do antígeno HLA-DR7 com a forma acrofacial.²⁴

Em se tratando de um distúrbio auto-imune associado com o sistema HLA, as diversidades nos resultados dos diferentes estudos são esperadas, principalmente porque abordam populações de diferentes etnias.

PÊNFIGO

Pênfigo refere-se a um grupo de doenças auto-imunes, caracterizadas pela formação de bolhas intra-epidérmicas afetando pele e, algumas vezes, as mucosas como resultado da acantólise e ação de células T e imunoglobulinas IgG contra as glicoproteínas desmossomais dos queratinócitos. Pode-se apresentar de três formas: pênfigo vulgar (PV), pênfigo foliáceo (PF) e a forma endêmica, pênfigo foliáceo endêmico (PFE), também conhecido como fogo selvagem (FS).^{25,26} Os alelos HLA parecem ser os fatores genéticos predisponentes mais importantes.^{26,27}

Em relação à associação com o sistema HLA de classe I, Glorio et al. não encontraram associação do PV com os antígenos HLA-A, -B ou -C em caucasianos argentinos.²⁷ Miyagawa et al. observaram alta prevalência do antígeno HLA-B15, especificamente do alelo HLA-B*1507 em japoneses com PV,²⁸ e Abroobaker et al., na África do Sul, relataram positividade para o antígeno HLA-B8.²⁹ Em brasileiros caucásios com FS, observou-se frequência aumentada do antígeno HLA-B16.³⁰

Em relação ao HLA de classe II, foi observado

que os alelos HLA-DRB1*04 e -DRB1*14 estão associados com o PV, independente do perfil étnico da amostra estudada.²⁸ Em caucasianos argentinos com PV, Glorio et al. relataram frequência aumentada dos antígenos HLA-DR3 e -DR4, dos alelos HLA-DRB1*0402, -DQB1*0302, -DRB1*1401 e -DQB1*0503.^{27,31} Na Itália, foi observada alta frequência dos alelos HLA-DRB1*04 e -DRB1*1401 tanto em indivíduos com PV quanto naqueles com PF, com a proteção sendo associada ao alelo HLA-DRB1*07.¹¹ Em japoneses com PV, foi relatada associação positiva com os alelos HLA-DQB1*0503 e -DRB1*1405, e negativa com os alelos HLA-DQA1*0103 e -DQB1*0601.³² Em brasileiros caucásios com FS, Petzl-Erler & Santamaría observaram frequência aumentada dos antígenos HLA-DR1 e -DR4.³⁰ No trabalho de Moraes et al. o alelo HLA-DRB1*0102 foi destacado como marcador de susceptibilidade para o FS em brasileiros, e o antígeno HLA-DQw2, associado à proteção.³³ Os alelos HLA-DRB1*0404, -DRB1*1402 e -DRB1*1406 foram associados com o FS nos índios Terena e Xavante.^{34,35} Ainda em brasileiros, Pavoni et al. relataram frequência aumentada dos alelos HLA-DRB1*0101, -DRB1*0102, -DRB1*0103, -DRB1*0404, -DRB1*0406, -DRB1*0410, -DRB1*1406 e -DRB1*1601 nos pacientes com FS, e associação negativa com os alelos HLA-DRB1*0301, -DRB1*0701, -DRB1*0801, -DRB1*1101, DRB1*1104 e -DRB1*1402.³⁶

A partir da análise desses resultados, é possível sugerir associação dos alelos HLA-DRB1*04 e -DRB1*14 com o pênfigo, uma vez que eles estiveram associados com essa doença em todas etnias estudadas. Destaca-se também a associação dos alelos HLA-DQB1*0302 e -DQB1*0503. Com relação à proteção, poucos estudos detectaram alelos associados negativamente com o pênfigo, e, entre os que o fizeram, não houve consenso. Por exemplo, segundo Niizeriki et al., os alelos protetores são HLA-DQA1*0103 e -DQB1*0601;³² já segundo Lombardi et al. a proteção é associada ao alelo HLA-DRB1*07.¹¹

PSORÍASE

A psoríase é doença inflamatória crônica e recorrente que acomete principalmente pele e articulações, sendo caracterizada por diferenciação celular alterada e por proliferação exacerbada da epiderme e dos queratinócitos.³⁷⁻³⁹ Essas alterações são mediadas pelos linfócitos T ativados, destacando-se a participação ativa dos linfócitos CD4⁺ e CD8⁺ em desencadear e manter o processo.⁴⁰ Na patogênese da psoríase destaca-se a participação de fatores genéticos e constitucionais, sobretudo do complexo principal de histocompatibilidade.⁴¹

A psoríase pode ser classificada em dois tipos:

tipo I, associado à manifestação psoriática precoce e história familiar positiva, e tipo II, relacionado com manifestação tardia e história familiar negativa.⁴²

A associação com o sistema HLA varia de acordo com o grupo étnico, tipo de psoríase e manifestações clínicas da doença.^{12,42} Apesar dessa diversidade, destaca-se forte associação do alelo HLA-Cw*0602 em diferentes grupos étnicos.⁴³ Apesar da associação do HLA-Cw*0602, apenas 10% dos indivíduos que possuem esse alelo desenvolvem psoríase, sugerindo a participação de outros genes em sua patogênese.⁴⁴

Em caucasianos, a presença do alelo HLA-Cw*0602 confere risco 10 vezes maior para o desenvolvimento de psoríase.⁴⁵ Em chineses, foi observada associação com os alelos HLA-Cw*0602, -A*26, -B*27, -DQA1*0201, -DQB1*0303, -DQB1*0201 e -DQA1*0104.^{14,40,42} Em brasileiros, Gonzaga et al. relataram associação com os antígenos HLA-Cw6, -B13 e -B17.⁴⁶ Reforçando os achados de Gonzaga et al., Vignale & Paciel observaram aumento da frequência do antígeno HLA-B13 na membrana molecular dos linfócitos circulantes na psoríase vulgar.⁴⁷

Zangh et al. relataram associação dos alelos HLA-DQA1*0104, -DQA1*0201 e -DQA1*0501 com psoríase do tipo I.14 Em croatas, foi observada associação dos alelos HLA-DRB1*0701, -DQA1*0201, -DQB1*0201 e -DQB1*0303 com a psoríase tipo I e nenhuma associação com a psoríase tipo II.⁴⁸ Não foram encontradas diferenças na gravidade e nas manifestações clínicas da psoríase (distribuição de placas, alterações ungueais) entre indivíduos em homozigose e heterozigose para o alelo HLA-Cw*0602.⁴⁵

LÚPUS ERITEMATOSO

O lúpus eritematoso é desordem auto-imune com amplo espectro de manifestações clínicas, que vão desde formas cutâneas (LEC) à doença multissistêmica.⁴⁹ O lúpus eritematoso discóide (LED) e o lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA) são as formas clínicas que afetam primariamente a pele.⁴⁹ No LECSA, são reconhecidos dois padrões: psoriasiforme ou papuloescamoso e uma forma anular com lesões maculopapulosas.

Múltiplos fatores estão envolvidos com o desenvolvimento do LEC.^{50,51} Estudos experimentais sugerem forte associação com os genes polimórficos que codificam moléculas imunorreguladoras (e.g., HLA, TNF- α e complemento), especialmente em pacientes anti-Ro-positivos.⁵⁰ A variação da expressão da doença pode ser atribuída a uma predisposição genética conferida, talvez, por determinados polimorfismos genéticos como os do sistema HLA.^{50,52}

Os antígenos HLA-B8 e -DR3 têm sido associados ao desenvolvimento do LECSA.^{53,54} Em alguns

estudos, o antígeno HLA-DR3 tem sido observado em mais de 50% dos pacientes com LECSA.⁵³ O antígeno HLA-DR3 mostra associação especialmente com o subtipo anular e com a presença de anticorpos anti-Ro-SSA.⁵³ O lúpus eritematoso neonatal também tem sido associado ao antígeno HLA-DR3 materno.⁵⁵

Em relação à associação do HLA com o LED, destacam-se os antígenos HLA-A1, -B8, -DR3, -B7 e -DR2 em pacientes caucasianos.⁵⁰

Associações dos antígenos HLA-DR2 e -DR3 com susceptibilidade para o lúpus eritematoso sistêmico (LES) são encontradas em diferentes grupos étnicos, principalmente em caucasianos europeus.^{56,57} Também foi descrita forte associação dos antígenos HLA-DR e -DQ com os auto-anticorpos relacionados com o LES.^{56,57}

ESCABIOSE

A escabiose é uma dermatozoonose causada pelo *Sarcoptes scabiei*. A ação desse ácaro é responsável pelo aparecimento de uma dermatite, sendo o rash cutâneo e o prurido conseqüências da resposta imune do organismo à invasão pelo parasito.⁵⁸

A resposta imune pode ajudar a limitar a quantidade de ácaros *Sarcoptes scabiei* na pele humana, proporcionando susceptibilidade ou proteção à doença.⁵⁸

Existem poucos relatos na literatura sobre a associação do HLA com a escabiose. O antígeno HLA-A11 foi associado com aumento da susceptibilidade.^{59,60}

Em pacientes resistentes ao tratamento para escabiose que desenvolveram múltiplas lesões papulonodulares, apesar do uso adequado de medicamentos, percebeu-se intensa infiltração perivascular de células linfocíticas compatíveis com células de Langerhans positivas para antígenos HLA-DR.⁶¹

LEISHMANIOSE CUTÂNEA

A leishmaniose é zoonose causada por um protozoário do gênero *Leishmania*. A infecção pode resultar em quatro síndromes diferentes: leishmaniose cutânea localizada (LCL), leishmaniose cutânea difusa (LCD), leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) e leishmaniose visceral (LV). O tipo de síndrome desenvolvida depende da interação entre a espécie do protozoário *Leishmania* e do status imunológico e genético do hospedeiro.^{62,63}

Em relação à associação de leishmaniose cutânea com antígenos HLA de classe I, Barbier et al. relataram baixa freqüência do antígeno HLA-Cw7.⁶⁴ Em egípcios, associação significativa foi encontrada entre os antígenos de classe I HLA-A11, -B5 e -B7 e a LCD.^{60,65}

Avaliando antígenos HLA de classes I e II, Lara et al. sugeriram que os antígenos HLA-Bw22 e -DQw3 estavam positivamente associados com a LCL em

venezuelanos.⁶⁶

Estudo em mestiços mexicanos mostrou que o antígeno HLA-DQ3 e os alelos HLA-DRB1*0407, -DQA1*3011, -DPA1*0401 e -DPB1* 0101 estavam associados com susceptibilidade para a LCL, enquanto o grupo HLA-DR2 (-DRB1*1500, -DRB1*1600) e o alelo HLA-DPB1*0401, com proteção.⁶³ Estudo anterior nesse mesmo grupo populacional encontrou significativo aumento do antígeno HLA-DQ3 e diminuição do -DPw4 em pacientes com LCL.⁶⁷

Em brasileiros, Petzl-Erler et al. investigaram a associação da LCM com as moléculas HLA de classes I e II em caucasianos e mulatos, não encontrando diferença significativa para os antígenos HLA de classe I entre pacientes e controles.⁶⁸ Entretanto, para os antígenos HLA de classe II foi encontrada associação importante. O antígeno HLA-DQw3 foi associado com susceptibilidade para a LCM enquanto o antígeno HLA-DR2 foi associado com proteção.⁶⁸ Pirmez et al., estudando a expressão dos antígenos HLA-DR, -DQ e -DP em lesões de brasileiros com leishmaniose tegumentar americana, observaram expressão anormal de moléculas HLA-DR em queratinócitos no período de atividade das lesões com reversibilidade após terapia com antimonial ou formação espontânea da escara.⁶⁹ Esse resultado sugeriu que a expressão anormal de moléculas HLA-DR em queratinócitos é restrita às lesões em atividade, podendo estar envolvida com a imunopatologia da doença.

Apesar das variações étnicas e das diferentes interações parasito/hospedeiro, o antígeno HLA-DQw3 tem sido associado à susceptibilidade em mestiços venezuelanos com LCL.⁶⁶ em mestiços mexicanos com LCL,⁶⁷ e em caucasianos e mulatos brasileiros com LCM.⁶⁸ O antígeno HLA-DR2 é associado com a proteção em mexicanos⁶³ e em brasileiros.⁶⁸ Os antígenos HLA-DQw3 e -DR2 podem ser prováveis marcadores de risco e proteção genética, respectivamente, para a leishmaniose cutânea.

HANSENÍASE

A hanseníase é doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. Suas manifestações clínicas dependem da resposta imune celular do hospedeiro.^{70,71} Na fase inicial da doença, tem-se o grupo indeterminado (HI), que pode envolver espontaneamente ou evoluir para uma das principais formas da doença: hanseníase tuberculóide (HT), hanseníase virchoviana (HV) e hanseníase dimorfa (HD).⁷² A HT e a HV são as duas formas estáveis.^{71,72} A primeira está relacionada com forte resposta imune celular, e a segunda, com resposta imune celular deficiente.^{71,72} A HD é uma forma clínica instável, em que o paciente apresenta uma mistura de características das duas formas estáveis.^{72,73}

Fatores genéticos do hospedeiro têm sido apontados como os principais responsáveis pela susceptibilidade para a hanseníase.^{74,75} A imunogenética e os estudos em humanos sugerem que o sistema HLA esteja associado com o desenvolvimento das várias formas da doença^{70,72,73}

As associações com as moléculas HLA de classe I têm sido inconsistentes.^{74,76} Já as associações entre as moléculas HLA de classe II e a HT e HV têm sido bem estabelecidas em vários grupos étnicos, particularmente com os antígenos HLA-DR2, -DR3 e -DQ1.^{72,74,76,77} Na maioria dos estudos os antígenos HLA-DR2 e -DR3 têm sido associados com a HT, e o antígeno HLA-DQ1, com a HV.^{74,78} Em população do sul do Brasil, o antígeno HLA-DR2 foi significativamente associado à forma tuberculóide da hanseníase.⁷³

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

A paracoccidiodomicose (PCM) é doença granulomatosa crônica causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*. Acredita-se que um defeito no processo de fagocitose do fungo pelos neutrófilos associado com moléculas HLA de classe I presentes na membrana dessas células esteja envolvido com o desenvolvimento da PCM.⁷⁸

Em brasileiros, Lacerda et al. relataram associação do antígeno HLA-B40 com o desenvolvimento da PCM.⁷⁹ Goldani et al. mostraram associação dos antígenos HLA-B40 e -Cw1 com a susceptibilidade para PCM.⁸⁰ Nesse estudo também foi estabelecida associação com os antígenos HLA-A2, -B7 e -B21 e com os haplótipos HLA-B40-Cw1 e -A2-B40. Visentainer et al. encontraram associação positiva com os antígenos HLA-A1, -A3, -B8, -Cw7, -DQw2 e -DQw3 e negativa com os antígenos HLA-Cw3, -DR1 e -DQw1.⁸¹ Entretanto, quando corrigido o valor de p, nenhuma associação estatisticamente significativa foi demonstrada. Dias et al. observaram aumento da frequência do antígeno HLA-A1 nos pacientes com PCM, porém estatisticamente insignificante.⁷⁸

A falta de resultados uniformes pode ser atribuída à variabilidade na frequência dos antígenos HLA na população brasileira, o que recomenda a realização de estudos mais amplos para melhor definir o tipo e a força da associação.⁷⁸

DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica (DA) consiste em doença inflamatória crônica da pele, altamente pruriginosa e recidivante, com frequência associada ao desenvolvimento da rinite alérgica ou asma.^{82,83}

Estudos de concordância entre gêmeos indicam forte influência de fatores genéticos em atopia e

doença atópica.⁸³ Uma vez que as moléculas HLA participam da apresentação e do reconhecimento de alérgenos na resposta imune, supõe-se que os antígenos HLA de classes I e II estejam envolvidos com a patogênese da dermatite e de outras desordens atópicas.^{84,85} Baseados nessas informações, vários estudos têm sido realizados buscando associações entre atopias e o sistema HLA.⁸⁵

Alguns trabalhos sugeriram associação com os genes HLA. Lee et al., estudando pacientes coreanos, mostraram associação com o antígeno HLA-A24.⁸⁴ Saeki et al., no Japão, observaram alta frequência, porém não estatisticamente significativa, dos antígenos HLA-A24, -A33, -Cwblank, -B44, -DR13 e dos alelos HLA-DRB1*1302, -DQB1*0604 e -DPB1*0301, e frequência reduzida dos antígenos HLA-Cw1, -Bw6, -DR4, e -DR53 e do alelo HLA-DQ1*0302.⁸⁶ Em outro estudo, esse mesmo grupo mostrou associação dos epítomos de aminoácidos nas moléculas HLA de classe II com a DA severa acompanhada de altos níveis séricos de IgE.⁸⁷

CONCLUSÃO

A associação entre algumas doenças dermatológicas e o sistema HLA chama a atenção para a participação de mecanismos imunes e predisposição genética na patogenia dessas enfermidades. Entretanto, essa associação não é suficiente para explicar toda a patogênese desses distúrbios, sugerindo a contribuição de outros fatores (e.g., ambientais, infecciosos) em seu desenvolvimento. É importante ressaltar que, apesar de a susceptibilidade estar associada a alguns alelos e a proteção a outros, ser portador de um determinado alelo ou antígeno de susceptibilidade não significa que necessariamente o indivíduo desenvolverá a doença, assim como a presença de um alelo ou antígeno protetor não garante o não desenvolvimento da enfermidade.

Como os genes do sistema HLA são extremamente polimórficos, as diversidades alélicas entre as diferentes populações fazem com que os marcadores estabelecidos para um determinado grupo étnico não possam ser extrapolados para outro. Portanto, estudos em populações etnicamente distintas, principalmente naquelas miscigenadas, como a brasileira, são recomendados para verificar se a susceptibilidade ou proteção se associa aos alelos descritos na literatura.

Como previsto nesta revista há quase 10 anos por Santamaría et al. (1996),⁸ o melhor conhecimento da associação do HLA com doenças cutâneas tem contribuído para diagnóstico, prognóstico, caracterização da forma e curso clínicos, e da predileção anatômica para determinadas dermatoses. □

REFERÊNCIAS

1. Alves C, Meyer I, Vieira N, Toralles MB. Associação do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) com doenças endócrinas auto-imunes. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2005;29:105-120.
2. Donadi EA. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2000;33:7-18.
3. Klein J, Sato A. The HLA System - First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343: 702-9.
4. Navarrete CV. The HLA system in blood transfusion. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 2000;13:511-32.
5. Turner D. The human leucocyte antigen (HLA) system. *Vox Sang*. 2004; (Suppl 1): 87-90.
6. Singh N, Agrawal S, Rastogi AK. Infectious diseases and immunity: special reference to major histocompatibility complex. *Emerg Infect Dis*. 1997;3:41-9.
7. Thorsby E. The invited anniversary review. HLA associated diseases. *Hum Immunol*. 1997;53:2-11.
8. Santamaria JR, Campbell IT, F^o Delfini O, Habermann MC, F^o Abreu OA. HLA na dermatologia: o que existe de concreto. *An Bras Dermatol*. 1996;71(Supl 2):32-7.
9. Furusho JKY. Papel de los genes del complejo principal de histocompatibilidad en los procesos infecciosos. *Rev Invest Clin*. 2000;52:461-6.
10. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2004. *Tissue Antigens*. 2005;60:301-69.
11. Lombardi ML, Mercurio O, Ruocco V, Lo Schiavo A, Lombardi V, Guerrera V, et al. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol*. 1999;113:107-10.
12. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Gulcher JR, Stefánsson K, et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6 negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol*. 2002;118:362-5.
13. Gazit E, Loewenthal R. The immunogenetics of pemphigus vulgaris. *Autoimmun Rev*. 2005;4:16-20.
14. Zhang X, Wei S, Yang S, Wang Z, Zhang A, He P, Wang H. HLA-DQA1 and DQB1 alleles are associated with genetic susceptibility to psoriasis vulgaris in Chinese Han. *Int J Dermatol*. 2004;43:181-7.
15. Ahn SK, Choi EH, Lee SH, Won JH, Hann SK, Park YK. Immunohistochemical studies from vitiligo: comparison between active and inactive lesions. *Yonsei Med J*. 1994;35:404-10.
16. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16:208-14.
17. Venneker GT, Westerhof W, de Vries IJ, Drayer NM, Wolthers BG, de Waal LP, et al. Molecular heterogeneity of the fourth component of complement (C4) and its genes in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1992;99:853-8.
18. Tastan HB, Akar A, Orkunoglu FE, Arca E, Inal A. Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment Cell Res*. 2004;17:181-4.
19. Schallreuter KU, Levenig C, Kühnl P, Löliger C, Hohl-Tehari M, Berger J. Histocompatibility antigens in vitiligo: Hamburg study on 102 patients from northern Germany. *Dermatology*. 1993;187:186-92.
20. Poloy A, Tibor L, Kramer J, Anh-Tuan N, Kraszits E, Medgyessy I, et al. HLA-DR1 is associated with vitiligo. *Immunol Lett*. 1991;27:59-62.
21. Orecchia G, Perfetti L, Malagoli P, Borghini F, Kipervarg Y. Vitiligo is associated with a significant increase in HLA-A30, Cw6 and DQw3 and a decrease in C4AQ0 in northern Italian patients. *Dermatology*. 1992;185:123-7.
22. Zamani M, Spaepen M, Sghar SS, Huang C, Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, et al. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol*. 2001;145:90-4.
23. Dunston GM, Halder RM. Vitiligo is associated with HLA-DR4 in black patients. A preliminary report. *Arch Dermatol*. 1990;126:56-60.
24. Venkataram MN, White AG, Leeny WA, al Suwaid AR, Daar AS. HLA antigens in Omani patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 1995;20:35-7.
25. Aoki V, Huang MHT, Périgo AM, Fukumori LMI, Maruta CW, Santi CG, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris: immunoglobulin G heterogeneity detected by indirect immunofluorescence. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59:251-6.
26. Gazit E, Loewenthal R. The immunogenetics of pemphigus vulgaris. *Autoimmun Rev*. 2005;4:16-20.
27. Glorio R, Rodriguez Costa G, Haas R, Gruber M, Fainboim L, Woscoff A. HLA haplotypes and class II molecular alleles in Argentinian patients with pemphigus vulgaris. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:422-6.
28. Miyagawa S, Niizeki H, Yamashina Y, Kaneshige T. Genotyping for HLA-A, B and C alleles in Japanese patients with pemphigus: prevalence of Asian alleles of the HLA-B15 family. *Br J Dermatol*. 2002;46:52-8.
29. Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol*. 2001; 0:115-19.
30. Petzl-Erler ML, Santamaria J. Are HLA class II genes controlling susceptibility and resistance to Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem)? *Tissue Antigens*. 1989;33:408-14.
31. Glorio RR, Rodriguez Costa G, Haas R, Larriba J, Fainboim L, Woscoff A. PCR determination of an association between class II HLA and pemphigus vulgaris. *Medicina (B Aires)*. 1999;59:28-32.
32. Niizeki H, Inoko H, Mizuki N, Inamoto N, Watababe K, Hashimoto T, Nishikawa T. HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 genotyping in Japanese pemphigus vulgaris patients by the PCR-RFLP method. *Tissue Antigens*. 1994;44:248-51.
33. Moraes JR, Moraes ME, Fernandez-Vina M, Diaz LA, Friedman H, Campbell IT, et al. HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil. *Immunogenetics*. 1991;33:388-91.
34. Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, Filho GH, Friedman H, et al. An epitope in the third hyper-variable region of the DRB1 gene is involved in the sus-

- ceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antigens*. 1997;49:35-40.
35. Cerna M, Fernandez-Vina M, Friedman H, Moraes JR, Moraes ME, Diaz L, et al. Genetic markers for susceptibility to endemic Brazilian pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) in Xavante Indians. *Tissue Antigens*. 1993;42:138-40.
 36. Pavoni DP, Roxo VM, Marquart Filho A, Petzl-Erler ML. Dissecting the associations of endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) with HLA-DRB1 alleles and genotypes. *Genes Immun*. 2003;4:110-6.
 37. Rigoni ACM, Carneiro SCS. Estudo aberto com pentoxifilina em pacientes com psoríase. *An Bras Dermatol*. 2001;76:39-49.
 38. Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MDF. Psoríase. *An Bras Dermatol*. 2001;76:141-67.
 39. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2004;135:1-8.
 40. Yang S, Ge HS, Zhang AP, Wei SC, Gao M, Wang HY, et al. Haplotype associations of the MHC with psoriasis vulgaris in Chinese Hans. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:399-405.
 41. Schmitt-Egenolf M, Boehncke WH, Stander M, Eirmann TH, Sterry W. Oligonucleotide typing reveals association with type I psoriasis with the HLA-DRB1*0701/2, -DQA1*0201, -DQB1*0303 extended haplotype. *J Invest Dermatol*. 1993;100:749-52.
 42. Zhang XJ, Zhang AP, Yang S, Gao M, Wei SC, He PP, et al. Association of HLA class I alleles with psoriasis vulgaris in southeastern Chinese Han. *J Dermatol Sci*. 2003; 33:1-6.
 43. Chang YT, Shiao YM, Chin PJ, Liu YL, Chou FC, Wu S, et al. Genetic polymorphisms of the HCR gene and a genomic segment in close proximity to HLA-C are associated with patients with psoriasis in Taiwan. *Br J Dermatol*. 2004; 150:1104-11.
 44. Elder JT, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ, Nair RP. Of genes and antigens: the inheritance of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1994;103(Suppl):150S-3.
 45. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol*. 2003;148:233-5.
 46. Gonzaga HF, Torres EA, Alchorne MM, Gerbase-Delima M. Both psoriasis and benign migratory glossitis are associated with HLA-Cw6. *Br J Dermatol*. 1996; 135:368-70.
 47. Vignale R, Paciel J. Estrutura da membrana linfocitária na psoríase. *An Bras Dermatol*. 1989;64:29-33.
 48. Kastelan M, Gruber F, Cecuk-Jelicic E, Grubic Z, Kastelan A. A new extended haplotype Cw*0602-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0201 associated with psoriasis in the Croatian population. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:200-2.
 49. Callen JP. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2004;151:731-36.
 50. Millard TP, McGregor JM. Molecular genetics of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:184-91.
 51. Bielsa I, Herrero C, Ercilla G, Collado A, Font J, Ingelmo M, Mascaro JM. Immunogenetic findings in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(2 Pt 1):251-57.
 52. Fowler JF, Callen JP, Stelzer GT, Cotter PK. Human histocompatibility antigen associations in patients with chronic cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1985;121 (Pt 1):73-77.
 53. David-Bajar KM. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 1993; 100:2S-8S.
 54. Provost TT, Watson R. Anti-Ro (SS-A) HLA-DR3-positive women: the interrelationship between some ANA negative, SS, SCL, and NLE mothers and SS/LE overlap female patients. *J Invest Dermatol*. 1993;100: 14S-20S.
 55. Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Am J Reprod Immunol*. 1992; 28:259-63.
 56. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003;56:481-90.
 57. Wakeland EK, Liu Kui, Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2001;15:397-408.
 58. Dahl MV. The immunology of scabies. *Ann Allergy*. 1983;51:560-6.
 59. Morsy TA, Romia SA, al-Ganayni GA, Abu-Zackham AA, al-Shazly AM, Rezk RA. Histocompatibility (HLA) antigens in Egyptians with two parasitic skin diseases (scabies and leishmaniasis). *J Egypt Soc Parasitol*. 1990;20:565-72.
 60. Falk ES, Thorsby E. HLA antigens in patients with scabies. *Br J Dermatol*. 1981; 104:317-20.
 61. Hashimoto K, Fujiwara K, Punwaney J, DiGregorio F, Bostrom P, el-Hoshy K, et al. Post-scabetic nodules: a lymphohistiocytic reaction rich in indeterminate cells. *J Dermatol*. 2000;27:181-94.
 62. Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:363-70.
 63. Olivo-Díaz A, Debaz H, Alaez C, Juárez-Islas V, Pérez-Pérez H, Hobart O, et al. Role of HLA class II alleles in susceptibility to and protection from localized cutaneous leishmaniasis. *Hum Immunol*. 2004;65:255-61.
 64. Barbier D, Demenais F, Lefait JF, David B, Blanc M, Hors J, et al. Susceptibility to human cutaneous leishmaniasis and HLA, Gm, Km markers. *Tissue Antigens*. 1987;30:63-7.
 65. El-Mogy MH, Abdel-Hamid IA, Abdel-Razic MM, Rizk RA, Romia SA. Histocompatibility antigens in Egyptians with cutaneous leishmaniasis: a preliminary study. *J Dermatol Sci*. 1993;5:89-91.
 66. Lara ML, Layrisse Z, Scorza JV, Garcia E, Stoikow Z, Granados J, et al. Immunogenetics of human American cutaneous leishmaniasis. Study of HLA haplotypes in 24 families from Venezuela. *Hum Immunol*. 1991;30:129-35.
 67. Gorodezky C, Guzman J, De la Rosa G, Hobart O, Castro L, Hernandez O, et al. DR, DQ and antigens are associated with localized cutaneous leishmaniasis in Mexicans. *Hum Immunol*. 1991;32(Suppl 1):60.

68. Petzl-Erler ML, Belich MP, Queiroz-Telles F. Association of mucosal leishmaniasis with HLA. *Hum Immunol.* 1991;32:254-60.
69. Pirmez C, Oliveira-Neto MP, Grimaldi Junior G, Savino W. Immunopathology of American cutaneous leishmaniasis. Modulation of MHC class II gene products by keratinocytes before and after glucantime therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1990;85:203-9.
70. Koçak M, Balci M, Pençe B, Kundakçi N. Associations between human leukocyte antigens and leprosy in the turkish population. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:235-9.
71. Ohyama H, Kato N, Takeuchi K, Soga Y, Uemura Y, Nishimura F, et al. Monocytes of distinct clinical types of leprosy are differentially activated by cross-linking class II HLA molecules to secrete IL-12. *APMIS.* 2004;112:271-4.
72. Marcos EVC, Souza FC, Ura S, Opromolla DVA. Estudo de associação entre antígenos HLA e reação hansênica tipo 1 ulcerada. *An Bras Dermatol.* 2000;75:283-90.
73. Visentainer JEL, Tsuneto LT, Serra MF, Peixoto PRF, Petzl-Erler ML. Association of leprosy with HLA-DR2 in a Southern Brazilian population. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30: 51-9.
74. Shankarkumar U, Ghosh K, Badakere S, Mohanty D. Novel HLA class I alleles associated with Indian leprosy patients. *J Biomed Biotechnol.* 2003;2003:208-11.
75. Hegazy AA, Abdel-Hamid IA, Ahmed el-SF, Hammad SM, Hawas SA. Leprosy in a high-prevalence Egyptian village: epidemiology and risk factors. *Int J Dermatol.* 2002;41:681-6.
76. Meyer CG, May J, Stark K. Human leukocyte antigens in tuberculosis and leprosy. *Trends Microbiol.* 1998; 6:148-54.
77. Cooke GS, Hill AV. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet.* 2001;2:967-77.
78. Dias MF, Pereira AC, Pereira A, Alves MS. The role of HLA antigens in the development of paracoccidioidomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:166-71.
79. Lacerda GB, Arce-Gomez B, Telles Filho FQ. Increased frequency of HLA-B40 in patients with paracoccidioidomycosis. *J Med Vet Mycol.* 1988;26:253-56.
80. Goldani LZ, Monteiro CM, Donadi EA, Martinez R, Voltarelli JC. HLA antigens in Brazilian patients with paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 1991; 114: 89-91.
81. Visentainer JEL, Tsuneto LT, Moliterno RA, Telles Filho, Queiroz F. Lack of association between paracoccidioidomycosis and HLA histocompatibility antigens. *Rev Bras Genet.* 1993;16:1035- 41.
82. Antúnez C, Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-Garcia JA, Santamaría-Babi LF, Blanca M. Different cytokine production and activation marker profiles in circulating cutaneous-lymphocyte-associated antigen T cells from patients with acute or chronic atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:559-66.
83. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet.* 2004;13:R43-55.
84. Lee HJ, Ha SJ, Han H, Kim JW. Distribution of HLA-A, B alleles and polymorphisms of TAP and LMP genes in Korean patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31:1867-74.
85. Coleman R, Trembath RC, Harper JI. Genetic studies of atopy and atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1997;136:1-5.
86. Saeki H, Kuwata S, Nakagawa H, Etoh T, Yanagisawa M, Miyamoto M, et al. Analysis of disease-associated amino acid epitopes on HLA class II molecules in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96(6 Pt 2):1061-8.
87. Saeki H, Kuwata S, Nakagawa H, Etoh T, Yanagisawa M, Miyamoto M, et al. HLA and atopic dermatitis with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94:575-83.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Crésio Alves

Rua Plínio Moscoso, 222/601

40157-190 - Salvador – BA

Tel.: (71) 9975-8220

E-mail: cresio.alves@uol.com.br

Como citar este artigo: Alves C, Vieira N, Meyer I, Oliveira-Alves C, Toralles MB, Oliveira MF. Antígenos de histocompatibilidade humanos e dermatologia: da pesquisa para a prática clínica. *An Bras Dermatol.* 2006;81(1):65-73.