

O SISTEMA DE HISTOCOMPATIBILIDADE NAS ESQUIZOFRENIAS

WAGNER F. GATTAZ *
HELMUT BECKMANN **

A produção dos antígenos de histocompatibilidade (HLA = human leucocyte antigens) é controlada por um complexo genético localizado no cromossoma 6. Estes antígenos são importantes nos transplantes de órgãos, visto que eles proporcionam as melhores condições possíveis de histocompatibilidade. Várias doenças com um componente autoimune e frequente ocorrência familiar mostram uma significativa correlação com determinados HLA (para revisão da literatura ver Svejgaard et al.¹⁸).

Esta correlação também foi encontrada em estudos de HLA em pacientes sofrendores das assim chamadas psicoses endógenas. No entanto, os resultados até o momento são contraditórios. Em oito estudos de HLA em pacientes maniaco-depressivos encontrou-se 17 antígenos que ocorriam com uma frequência diferente daquela dos respectivos grupos controle, e em nove investigações com pacientes esquizofrênicos, 28 antígenos diferiam significativamente entre pacientes e controles (Gattaz e Beckmann⁵).

Várias circunstâncias poderiam explicar a heterogeneidade dos achados publicados até o momento: (1) a investigação de populações etnicamente heterogêneas, visto que a incidência dos HLA varia em diferentes grupos raciais; (2) o uso de diferentes critérios para diagnóstico nas esquizofrenias; 3) o estudo em grupos amostrais de tamanho inadequado (Gattaz et al.⁶).

O propósito do presente estudo foi o de investigar os HLA em um grupo de pacientes esquizofrênicos e em controles de uma mesma população, sob o uso de critérios diagnósticos rígidos em um grupo amostral satisfatório.

MATERIAL E METODOS

Trinta e um HLA dos loci A, B e C foram tipados em 100 pacientes internados no Instituto Central de Saúde Mental de Mannheim que satisfaziam o critério diagnóstico para esquizofrenia segundo Feighner e col.⁴. Neste estudo só foram incluídos pacientes da população alemã para evitar-se influências derivadas da diferença na distribuição dos HLA entre as diferentes raças.

Trabalho do Instituto Central de Saúde Mental de Mannheim (Universidade de Heidelberg), Alemanha Federal: * Professor da Cadeira de Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC (Catedrático: Prof. Dr. Paulo Fraletti), São Paulo, Brasil: ** Professor e chefe do Instituto Central de Saúde Mental de Mannheim (Diretor: Prof. Dr. H. Häfner).

A tipagem dos antígenos de histocompatibilidade foi feita pelo "standard lymphocytotoxicity microtest" ¹⁹ e os resultados foram comparados com um grupo de 472 indivíduos sadios com a mesma origem étnica dos pacientes. Pacientes e controles foram tipados concomitantemente e com o mesmo anti-soro no laboratório imunológico do Hospital Municipal de Mannheim.

O grupo de pacientes compreendia 56 mulheres e 44 homens, com idades variando entre 18 a 65 anos (média 34,3 anos). Aplicando-se o critério diagnóstico de Spitzer et al. ¹⁷, os pacientes foram subdivididos em: 1) 61 paranóides e 19 hebefrênicos; 2) 33 agudos e 61 crônicos. A idade por ocasião do primeiro adoecimento foi antes dos 20 anos em 31 pacientes e depois dos 30 anos em 32 pacientes (adoecimento precoce e tardio, respectivamente). Com o uso do critério prognóstico de Robins e Guze ¹⁵ 29 pacientes foram considerados como de prognóstico favorável e 58 como desfavorável. A classificação dos pacientes em subgrupos foi feita sem conhecimento da tipagem dos HLA e vice-versa (estudo duplo-cego).

A análise estatística dos resultados foi feita com o teste do chi-quadrado (correção de Yates) a um nível de significância de 5%. Desde que as diferenças para 31 antígenos deveriam ser testados, surgiu o problema de múltiplos testes estatísticos (isto é, em 20 comparações pelo menos uma é esperada ser significativamente diferente *por chance* a um nível de 5%). Uma forma de se contornar esta fonte de erro (tipo I) é multiplicar os valores de "p" obtidos pelo número de antígenos estudados (Bonferroni inequality). Se o resultado de (p x 31) permanecer abaixo do nível de significância adotado ele pode ser considerado significativo e ajustado para o número de possibilidades.

RESULTADOS

A frequência dos antígenos está resumida na tabela 1.

No grupo total de pacientes esquizofrênicos havia um aumento na frequência do HLA-B27 (p = 0,017). O grupo de pacientes foi subdividido de acordo com os traços clínicos e prognósticos, assim como em relação à idade de adoecimento. HLA-B27 aparecia com uma frequência significativamente elevada nos subgrupos de pacientes paranóides (p = 0,005), crônicos (p < 0,001), com prognóstico desfavorável (p < 0,001) e em pacientes com o início da doença antes dos 20 anos de idade (p = 0,004).

HLA-A9 surgiu com uma frequência aumentada (mas não significativa) no grupo total de pacientes e foi encontrado significativamente mais frequente nos subgrupos de pacientes crônicos (p = 0,028), com prognóstico desfavorável (p = 0,045) e em pacientes com início precoce da doença (p = 0,038).

A combinação A9-B27 foi encontrada em 0,63% dos controles e em 7,0% dos pacientes; 85,7% destes pacientes com A9-B27 eram esquizofrênicos paranóides crônicos com prognóstico desfavorável.

Para ter uma estimativa do grau de associação entre nossos achados e as esquizofrenias, calculamos o risco relativo de adoecimento, conforme sugerido por Woolf ²⁰. O risco relativo indica quantas vezes a doença ocorre mais frequentemente em indivíduos portadores de um determinado antígeno do que em indivíduos sem este antígeno. O risco relativo para esquizofrenia em indivíduos portadores do HLA-A9 é 1,6; para portadores do HLA-B27 é 2,2 e para portadores da combinação A9-B27 é 11,7.

HLA	Schizo- phrenia (n = 100)	Paranoid (n = 61)	Hebe- phrenic (n = 19)	Acute (n = 35)	Chronic (n = 61)	Good prognosis (n = 29)	Poor prognosis (n = 58)	Before 20 (n = 31)	After 30 (n = 32)	Control (n = 472)
1. Sublocus										
A1	25	22.9	21.0	31.4	18.0	31.0	17.2	16.1	31.2	26.9
A2	41	42.6	36.8	45.7	40.9	41.3	39.6	32.2	46.8	47.0
A3	31	34.4	26.3	31.4	29.5	34.4	34.4	41.9	18.7	27.1
A9	30	31.1	26.3	22.8	34.4	24.1	32.7	38.7	31.2	20.9
A10	11	13.1	15.7	17.1	8.1	13.7	8.6	6.4	15.6	16.3
A11	15	11.4	21.0	17.1	14.7	10.3	15.5	12.9	12.5	11.0
A28	9	3.2	15.7	5.7	11.4	6.8	10.3	12.9	9.3	10.3
A29	3	1.6	5.2	0.0	4.9	0.0	5.1	6.4	0.0	3.8
Aw30	2	1.6	5.2	0.0	3.2	0.0	3.4	0.0	0.0	4.0
Aw31	5	4.9	0.0	2.8	6.5	6.0	5.1	9.6	3.1	3.8
Aw32	5	8.1	5.2	8.5	3.2	10.3	3.4	0.0	12.5	6.7
2. Sublocus										
B5	11	11.4	21.0	8.5	13.1	3.4	15.5	22.5	6.2	13.1
B7	25	26.2	26.3	25.7	22.9	20.6	27.5	29.0	25.0	20.5
B8	15	11.4	10.5	11.4	14.7	10.3	13.7	12.9	18.7	13.9
B12	22	19.6	15.7	31.4	18.0	27.5	20.6	25.8	18.7	20.5
B13	2	1.6	0.0	2.8	1.6	0.0	3.4	0.0	3.1	5.7
B14	4	1.6	5.2	5.7	3.2	6.8	3.4	0.0	3.1	4.8
B15	13	16.3	10.5	8.5	13.1	13.7	13.7	12.9	21.8	13.3
Bw16	7	8.1	15.7	14.2	6.5	17.2	5.1	12.9	6.2	10.3
B17	11	13.1	10.5	11.4	11.4	13.7	8.6	6.4	12.5	7.2
B18	10	9.8	15.7	11.4	11.4	3.4	15.5	12.9	6.2	8.6
Bw21	4	4.9	0.0	2.8	4.9	3.4	1.7	0.0	12.5	6.7
Bw22	6	4.9	0.0	11.4	3.2	13.7	0.0	0.0	6.2	7.4
B27	16	19.6	10.5	5.7	22.9	6.8	22.4	22.5	6.2	7.8
Bw35	23	18.0	31.5	22.8	21.3	31.0	20.6	16.1	25.0	24.3
B40	13	16.3	5.2	14.2	13.1	13.7	10.3	6.4	15.6	15.4
3. Sublocus										
Cw1	8	9.8	5.2	11.4	6.5	13.7	5.1	6.4	3.1	5.0
Cw2	12	13.1	5.2	5.7	16.3	3.4	13.7	22.5	6.2	7.6
Cw3	23	29.5	15.7	25.7	19.6	27.5	18.9	16.1	28.1	22.4
Cw4	25	19.6	36.8	28.5	21.3	31.0	25.8	22.5	25.0	24.3
Cw5	2	1.6	0.0	2.8	1.6	3.4	1.7	6.4	0.0	2.7

Tabela 1 — Distribuição dos antígenos de histocompatibilidade (%) nos subgrupos de pacientes esquizofrênicos.

(Fonte: Gattaz, W. F.; Ewald, R. W. & Beckmann, H., em *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 228, páginas 208/209, 1980).

Depois que os valores de "p" foram corrigidos para o número de antígenos estudados, a associação com HLA-B27 nos subgrupos de pacientes crônicos e de prognóstico desfavorável permaneceu significativa, assim como a associação A9'b27 no grupo total de pacientes.

COMENTARIOS

Nossos resultados dão suporte à hipótese de que o termo esquizofrenia é usado para designar um grupo de doenças geneticamente heterogeneo. Comparando o grupo total de pacientes com os controles encontramos uma associação com o HLA-B27. Embora esta associação fosse estatisticamente significativa, ela não resistiu à correção do valor de "p". No entanto, quando o grupo total de pacientes foi subdividido em subgrupos clínica e prognosticamente mais homogêneos, a associação tornou-se mais forte no subgrupo de pacientes que satis-

faziam a definição Kraepeliniana de esquizofrenia (adocimento precoce, prognóstico desfavorável e cronicidade). De fato, quando estudamos o grupo de pacientes que apresentavam todas estas características ao mesmo tempo, encontramos as mais fortes associações, tanto com HLA-B27 como HLA-A9. O primeiro aparecia em 36% dos pacientes comparado com 7,8% nos controles ($p < 0,0005$) e, o segundo, em 56% dos pacientes contra 21% nos controles ($p < 0,001$).

Por outro lado, a incidência dos HLA nos subgrupos de pacientes com esquizofrenia aguda, adocimento tardio e prognóstico favorável não apresentava qualquer diferença significativa do grupo controle. Este fato obscureceu as associações com HLA-B27 e principalmente com HLA-A9 quando o grupo total e heterogeno foi comparado com o grupo controle. Este fato seria uma explicação plausível para os achados negativos de diversos autores que investigaram os HLA em esquizofrênicos e indica assim a necessidade de em estudos futuros considerar-se ao máximo a homogeneidade dos grupos comparados.

Comparando nossos resultados com aqueles de outros autores observamos que a frequência elevada de HLA-A9 em pacientes esquizofrênicos foi encontrada em outros cinco estudos^{1,2,3,10,11,16}. O antígeno B27, que ocorria com uma frequência aumentada em nossos pacientes, foi encontrado diminuído em outros três estudos^{1,2,10,11}. Recentemente o grupo de Menlewicz encontrou um aumento semelhante ao nosso na frequência do HLA-B27 em esquizofrênicos da população belga. Combinando estes resultados com os nossos, tornou-se mais evidente a associação HLA-B27 e esquizofrenias tanto para a população alemã como para a belga (Gattaz et al.⁷).

É interessante notar que o HLA-B27 correlaciona-se fortemente com algumas formas de artropatias. Portadores deste antígeno têm um risco para espondilite anquilopoiética 120 vezes aumentado. No entanto, desde o início dos anos 30 vários autores têm noticiado que pacientes esquizofrênicos sofrem muito raramente de uma artropatia concomitante (para revisão da literatura, ver Österberg¹⁴). Nos nossos 16 pacientes esquizofrênicos com HLA-B27, assim como em 11 outros pacientes de Mendlewicz et al.¹³ foram conduzidos exames radiológicos e laboratoriais para o diagnóstico de qualquer forma de artropatia. Embora estes 27 pacientes fossem de alto risco para artropatias (devido a presença do HLA-B27) não pudemos detectar qualquer indício para a suspeita de um diagnóstico de artropatia (Gattaz et al.⁸). Este achado suporta a hipótese de que artropatias e esquizofrenias tendem a ser mutuamente exclusivas. O HLA-B27 poderia ser visto como um marcador genético tanto para uma como para a outra doença. Este marcador genético não estaria relacionado com a etiologia mas sim com a predisposição para a doença. A interação deste marcador genético com outros fatores (bioquímicos, ambientais, etc.) levaria ao desencadeamento de uma ou de outra doença (Kety et al.¹²; Gottesmann e Shields⁹).

CONCLUSAO

No presente estudo encontramos uma correlação entre os antígenos de histocompatibilidade A9 e B27 com as esquizofrenias, e em especial com o

grupo de pacientes que satisfaziam a definição Kraepeliniana da doença. Além de indicar um possível marcador genético para as esquizofrenias, este achado leva a duas outras considerações:

1) O fato de as correlações não se apresentarem no grupo total de pacientes mas somente num subgrupo indica que existe uma possível heterogeneidade genética no grupo das esquizofrenias. Esta heterogeneidade poderia ser em parte responsável pela relativa falta de sucesso nos estudos (tanto biológicos como familiares e sociais) à procura de uma etiologia para a doença: *o estudo por diferentes autores de grupos heterogeneos de pacientes deve levar indubitavelmente a resultados inconsistentes*. Para futuros estudos parece ser necessária uma classificação rigorosa dos pacientes segundo o quadro clínico e, dentro do possível, com o uso de parâmetros biológicos. Neste sentido é razoável pensar que a tipagem dos HLA poderá fornecer uma contribuição importante na seleção de grupos de pacientes geneticamente mais homogêneos.

2) Não menos importante é o fato de que não só no presente estudo mas em toda a literatura de que se tem conhecimento, todas as correlações encontradas sejam bem abaixo de 1,0 (100%). Isto indica que, além de fatores biológicos, com certeza existem outros fatores desempenhando um papel importante no desencadeamento da doença. Por isso, nossos resultados devem ser interpretados com cautela e futuros estudos em outras áreas (social, epidemiológica, familiar, etc.) são também necessários para que se possa chegar à compreensão mais ampla da origem das diferentes doenças hoje diagnosticadas como esquizofrenias.

RESUMO

Várias doenças com um importante componente autoimune e com frequente ocorrência familiar mostraram uma correlação estatisticamente significativa com determinados antígenos de histocompatibilidade (HLA = human leucocyte antigens). Esta correlação também foi encontrada entre os HLA e algumas doenças psiquiátricas. No entanto, os resultados de diversos autores têm sido contraditórios.

No presente estudo, as frequências de 31 HLA foram investigadas em 100 pacientes esquizofrênicos e em 472 controles da população alemã. A frequência do HLA-B27 estava significativamente aumentada no grupo total de pacientes e nos subgrupos de pacientes paranóides, crônicos, de prognóstico desfavorável e em pacientes com adoecimento precoce. Nestes últimos três grupos encontrou-se também um aumento na frequência do HLA-A9. A combinação A9-B27 foi detectada em 0,63% dos controles e em 7% dos pacientes. Destes pacientes 85,7% eram esquizofrênicos paranóides crônicos com características prognósticas desfavoráveis.

Este estudo suporta a possibilidade do uso da tipagem dos antígenos de histocompatibilidade em estudos genéticos das esquizofrenias, assim como no estabelecimento do diagnóstico diferencial e do prognóstico. Por outro lado, apesar de nossos resultados serem assegurados estatisticamente, o fato de as

associações estarem bem abaixo de 1,0 indica que outros fatores (presumivelmente ambientais) necessitam estar em jogo na etiologia da doença.

SUMMARY

The histocompatibility system in schizophrenia.

Various diseases with a noticeable autoimmune component and frequent occurrence within one family show a statistically significant correlation with specific human leucocyte antigens (HLA). This correlation was also found in studies of HLA in psychiatric disorders. However, results have been contradictory.

The phenotype frequencies of HLA specificities were investigated in 100 schizophrenic patients and 472 controls from the same geographic area in Germany. The frequency of HLA-B27 was significantly increased in the patient group as a whole and in the subgroups of paranoid patients, chronic schizophrenics, patients with poor prognosis and in patients with the onset of the disease before the age of 20 years. In the latter three subgroups an elevated incidence of HLA-A9 was also found. The combination A9-B27 was detected in 0,63% of our control group and in 7% of the patients. Of these patients 85,7% were chronic paranoid patients with poor prognostic features.

The present study indicates a possible marker of genetic heterogeneity in schizophrenia and gives support to the possibility of using HLA typing in genetic studies of schizophrenia as well as in the differential diagnosis and prognosis. Moreover, in spite of the statistical significance of our findings, the fact that the associations are well below 100% indicates that other factors (presumably environmental) must be involved in the ethiology of the disease.

REFERENCIAS

1. CAZZULLO, C. L.; SMERALDI, E. & PENATI, G. — The leukocyte antigenic system HLA as a possible genetic marker of schizophrenia. *British J. Psychiatry* 125:25, 1974.
2. CROWE, R. R.; THOMPSON, J. S.; FLINK, R. & WEINBERGER, B. — HLA antigens and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.* 36:231, 1979.
3. EBERHARD, G.; FRANZÉN, G. & LÖW, B. — Schizophrenia susceptibility and HLA antigens. *Neuropsychobiology* 1:211, 1975.
4. FEIGHNER, J. P.; ROBINS, E.; GUZE, S.; WOODRUFF, R. A.; WINOKUR, G. & MUNOZ, R. — Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiat.* 26:57, 1972.
5. GATTAZ, W. F. & BECKMANN, H. — O sistema HLA em psiquiatria. *Revista de Psiquiatria Clínica da U.S.P. (São Paulo)* 8:33, 1979.
6. GATTAZ, W. F.; KASPER, S. & BECKMANN, H. — HLA-antigens, schizophrenia and brain atrophy. *British J. Psychiat.* 137:398, 1980.
7. GATTAZ, W. F.; MENDLEWICZ, J. & BECKMANN, H. — HLA antigens and schizophrenia: a pool of two studies. *Psychiatry Research* 5:123, 1981.
8. GATTAZ, W. F.; KASPER, S.; EWALD, R. W. & BECKMANN, H. — Arthropathies and schizophrenia. *Lancet* 8193 (II):536, 1980 a.

9. GOTTESMANN, I. I. & SHIELDS, J. — A critical review of recent adoption, twin and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives. *Schizophrenia Bull.* 2:360, 1976.
10. JULIEN, R. A.; MERCIER, P. & CHOURAQUI, P. — Schizophrénies et système d'histocompatibilité tissulaire: mise en évidence de l'augmentation des antigènes A-9 et Cw4 dans la schizophrénie paranoïde. *Ann. Med. Psychol.* 2:939, 1977.
11. JULIEN, R. R.; MERCIER, P.; CHOURAQUI, P. & SUTTER, S. M. — Schizophrénies et antigènes d'histocompatibilité. *L'Encéphale* IV:99, 1978.
12. KETY, S. S.; ROSENTHAL, D. & WENDER, P. H. — Studies based on a total sample of adopted individuals and their relatives: why they were necessary, what they demonstrated and failures to demonstrate. *Schizophrenia Bull.* 2:413, 1976.
13. MENDLEWICZ, J.; VERBANCK, P.; LINHOWSKI, P. & GOVAERTZ, A. — HLA antigens in affective disorders and schizophrenia. *J. Affect. Dis.* 3:17, 1981.
14. OSTERBERG, E. — Schizophrenia and rheumatic disease. *Acta Psychiat. Scand.* 58:339, 1978.
15. ROBINS, E. & GUZE, S. — Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 126:107, 1970.
16. SMERALDI, E.; BELODI, L. & CAZZULLO, C. L. — Further studies on the major histocompatibility complex as a genetic marker for schizophrenia. *Biol. Psychiat.* 11:655, 1976.
17. SPITZER, R. L.; ENDICOTT, J. & ROBINS, E. — Research diagnostic criteria. Instrument No. 58, New York State Psychiatric Institute, 1975.
18. SVEJGAARD, A.; PLATZ, P.; RYDER, L. P.; STAUB-NIELSEN, L. & THOMSEN, M. — HLA and disease association: a survey. *Transplant. Rev.* 22:3, 1975.
19. TERASAKI, P. I. & McCLELLAND, J. D. — Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature (London)* 204:998, 1964.
20. WOOLF, B. — On estimating the relation between blood group and disease. *Ann. Hum. Genet.* 19:251, 1955.

Dr. med. Wagner F. Gattaz — Zentralinstitut für Seelische Gesundheit -- 6800 Mannheim 1, J-5 — Alemanha Federal.