

Associação entre esclerose múltipla e alelos HLA-DRB1 em uma população miscigenada de Salvador, Ba, Brasil

Association between multiple sclerosis and HLA-DRB1 alleles in an admixed population of Salvador, Ba, Brazil

Thaiana de Oliveira Sacramento^{1*}, Roberto José Meyer Nascimento², Denise Carneiro Lemaire³, Maria Teresita Fernandez Bendicho⁴

¹Graduação em Odontologia, Doutorado do Programa de Pós graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, UFBA, Bahia; ²Professor Titular, Superintendente de Saúde, UFBA, Bahia; ³Professora Titular do Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Bahia; ⁴Professora da Fundação Baiana Para o Desenvolvimento da Ciência, Bahia

Resumo

Introdução: a esclerose múltipla é uma doença que afeta preferencialmente o sistema nervoso central de mulheres jovens, causando-lhes graus variáveis de incapacidades física e cognitiva. Etiologicamente associa fatores ambientais, biológicos, sócio-econômicos e genéticos, como por exemplo genes do MHC classe II, especialmente os alelos *HLA-DRB1**. **Objetivo:** determinar a frequência dos alelos *HLA DRB1** em portadores de esclerose múltipla atendidos no centro de referência do C.H.U.P.E.S, UFBA, no período de outubro de 2014 a abril de 2015 e associá-las a variáveis clínico-demográficas. **Metodologia:** estudo do tipo caso-controle, aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de medicina da Universidade Federal da Bahia (CAAE: 3517134.0.0000.5577), que envolveu uma amostra de conveniência composta por 97 indivíduos, cujos dados clínico-demográficos foram coletados através de questionário desenvolvido para a pesquisa. A genotipagem dos alelos *HLA-DRB1** foi realizada através da técnica \square HLA-DR SSO GenotypingTest \square . **Resultados:** a análise quantitativa revelou perfil genotípico do tipo *HLA-DRB1*15* (20,5%), em mulheres (83,0%), das raças/etnias negra ou parda (75,0%), com faixa etária entre 30 e 39 anos (28,0%). Houve predomínio da forma clínica surto-remissiva da doença (76,0%), dentre os doentes com idade mais avançada (55,0%), sem permanência de sequela clínica (70,0%) e que usavam algum tipo de Interferon (58,0%). A análise qualitativa indicou maiores frequências, na forma progressiva de esclerose múltipla dos grupos alélicos *HLA-DRB1*12* (22,0%), e dos alelos *HLA-DRB1*13* (12,6%) e *HLA-DRB1*15* (22,0%) naqueles indivíduos com a forma surto-remissiva. Negros e pardos demonstraram maior prevalência do alelo *HLA-DRB1*15* (24,0%), enquanto que nos brancos houve maior prevalência do alelo *HLA-DRB1*07* (20,0%). **Conclusão:** forte associação entre as frequências alélicas, esclerose múltipla e as variáveis raça/etnia e forma clínica da doença. **Palavras-chave:** Esclerose Múltipla. Frequência Alélica. Genes Classe II do Complexo de Histocompatibilidade (MHC).

Abstract

Background: multiple sclerosis affects young women, causing them physical and cognitive disabilities. Etiologically, it associates biological, socioeconomic and genetic factors, such as *HLA-DRB1** genes. **Objective:** determine the frequency of *HLA DRB1** alleles in multiple sclerosis patients attended at the reference center of the Federal University of Bahia from October 2015 to April 2016 and associate them with clinical-demographic variables. **Methodology:** a case-control study, involving 100 individuals, whose clinical and demographic data were collected through a questionnaire developed for the research. Genotyping was performed using the “*HLA-DR SSO Genotyping Test*”. **Results:** *HLA-DRB1*15* allele was more frequent (20.5%), in women (83.0%), black or brown (75.0%), aged 30-39 years (28.0% (55.0%), with no sequels (70.0%), and were used Interferons (58.0%), with relapsing remitting form (76.0%). Progressive forms were associated with a higher prevalence of *HLA-DRB1*12* (22.0%) and *HLA-DRB1*13* (12.6%) and the relapsing remitting form of the *HLA-DRB1*15* (22.0%). Blacks and browns showed a higher prevalence of *HLA-DRB1*15* (24.0%). Whites showed higher prevalence of *HLA-DRB1*07* allele (20.0%). **Conclusion:** there was a strong association between *HLA-DRB1** frequency and race / ethnicity and clinical form of the disease **Keywords:** Multiple Sclerosis. Allelic Frequency, Genes, MHC class II.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é considerada uma das mais intrigantes doenças neurológicas em virtude de seu caráter autoimune, crônico, frequência e tendência em acometer adultos jovens^{1,2}. Suas características crônicas e incapacitantes determinam custos substanciais aos cofres

públicos, pois restringem temporária ou definitivamente as atividades econômicas e sociais de seus portadores, impactando ainda na vida de seus familiares^{3,6}. O comportamento clínico da doença lhe confere uma classificação em: surto-remissiva, forma mais branda, onde os surtos desaparecem sem deixar disfunção clínica; ou progressiva; onde o paciente sofre repeditos episódios de piora do quadro clínico restando-lhe alguma sequela^{3,4}.

De modo semelhante a outras doenças autoimunes, a EM é considerada uma desordem multifatorial que associa agentes etiológicos ambientais e genéticos⁷. Diversos genes

Correspondente/Corresponding: *Thaiana de Oliveira Sacramento. – End: General Labatut Street, n. 07, Periperi. Salvador, Ba. CEP: 40725-680 – E-mail: thaisacramento@hotmail.com – Telefone: (071) 99262-2825/ 3397-1669

estão associados à EM no que diz respeito a susceptibilidade das populações, contudo, alelos do Complexo Principal de Histocompatibilidade de classe II (MHC classe II), tais como *HLA DRB1*1501*, merecem destaque, pois foram associados à EM na América do Norte e Europa; o *HLA DRB1*1501*, *HLA DRB1*0301* e *HLA DRB1*0401* nos italianos e o haplótipo *HLA DRB1*04* em turcos e canadenses. No Brasil, o alelo *HLA DRB1*1501* tem sido correlacionado à doença em brancos no Rio de Janeiro⁸.

O conhecimento da frequência dos alelos *HLA DRB1*15* na população baiana fornece evidências importantes da sua influência na ocorrência da EM nesta população, com ampla variabilidade genética.

Revisão de Literatura

A esclerose múltipla (EM) é uma inflamação imunomediada e crônica do SNC, que tende a acometer preferencialmente mulheres jovens. Ela é caracterizada por repetidos episódios de destruição da mielina, o que, consequentemente, determina vários tipos de alterações neurológicas que se refletem em diferentes graus de incapacidades físicas e cognitivas^{4, 10-23}.

Normalmente, a EM é considerada uma doença característica de regiões de clima frio e temperado (entre os paralelos 44° e 64°), o que classifica tais regiões do globo, que possuem casuística superior a 300 casos / 100.000 habitantes, como áreas de alta prevalência, correspondendo ao norte da Europa, sul da Austrália e porção central da América do Norte^{23, 24, 27}. Por outro lado, áreas com número de casos inferiores a 5 casos / 100.000 habitantes são consideradas regiões com baixa prevalência, correspondentes às zonas quentes do globo, como a África e zonas equatoriais^{4, 25}.

Diversos fatores – aspectos geográficos (taxa de incidência dos raios solares)², socioculturais, demográficos, biológicos, constituição genética, além do estilo de vida (estresse e tabagismo) – têm sido relacionados ao desenvolvimento e à distribuição geográfica e racial da EM no mundo. Tais aspectos ocasionam a quebra da homeostase do organismo, ocasionando a ativação desordenada do sistema imune^{1, 13, 24, 26-28}.

De acordo com a evolução do quadro clínico, a EM pode ser classificada em: Surtoremissiva; forma benigna, mais comum, caracterizada por surtos com leves disfunções clínicas que remitem sem deixar sequelas; e Progressiva; forma mais grave, onde a doença evolui com surtos que deixam sempre alguma disfunção clínica^{3, 4}.

Do ponto de vista genético, os alelos *HLA-DRB1**, em especial os do grupo *HLA-DRB1*15*, desempenham papel importante na etiologia da EM, pois já foram associados a doença em Portugal²⁹, Lituânia³⁰, Canadá³¹ e Brasil^{9, 32, 33}.

O genótipo HLA está fortemente relacionado a maior ou menor risco em desenvolver doenças auto-imunes. Os alelos *DQB1*0602*, *DQA1*0102* e *DRB1*1501* têm sido bastante relacionados ao desenvolvimento da EM nos indivíduos da raça/etnia branca. Contudo, o alelo

*DQB1*0602* parece conferir susceptibilidade à doença, mesmo na ausência dos alelos *DQA1*0102*, *DRB1*15018*^{18, 23, 34}. A ocorrência dos alelos DR/DQ em conjunto com propriedades estruturais específicas como por exemplo a localização deste alelo no cromossomo, parece estar mais fortemente associada à EM e outras doenças do que a apresentação do antígeno isoladamente³⁶.

Alguns alelos HLA foram sugeridos como fatores de proteção contra a EM em certos grupos raciais, tais como o *HLA-DRB1*09* cuja baixa prevalência entre portadores da doença, sugere que este alelo pode atuar como um fator de proteção^{31, 37}.

O MHC também pode determinar mudanças nas características clínicas e imunológicas da EM, e influenciar a resposta do indivíduo às principais terapias disponíveis para o tratamento da EM uma vez que muitos pacientes não respondem à terapia imunomoduladora ou ainda apresentam uma resposta fraca³⁸. Correlações positivas entre presença do alelo *HLA-DRB1*15* e resposta a terapia com Acetato de Glamatirama foram relatadas por Fusco et al.³⁹, enquanto que a associação entre os alelos de classe II e resposta à terapia com IFN-β ainda não pôde ser confirmada^{39, 40}.

O objetivo do presente trabalho foi determinar a frequência dos alelos *HLA-DRB1** em um grupo de indivíduos portadores de esclerose múltipla (EM), comparando-a com a da população baiana, bem como analisar a sua possível associação com as variáveis forma clínica e raça/etnia.

METODOLOGIA

No presente estudo, do tipo caso-controle, a amostra foi constituída de 100 indivíduos portadores de EM atendidos no ambulatório Francisco de Magalhães Neto, do Hospital Universitário da Universidade Federal da Bahia, no período de outubro de 2014 a abril de 2015, com diagnóstico confirmado por neurologistas do serviço, através de exames de ressonância magnética, testes laboratoriais e avaliação clínica. A análise das frequências alélicas foi realizada com base em um controle histórico, constituído pelos dados de 109.424 doadores voluntários de medula óssea do Estado da Bahia, disponibilizado no site Rede Brasil de Imunogenética cuja metodologia empregada para a determinação genotípica foi a mesma do estudo em questão.

Os dados sócio-clínico-demográficos como sexo, idade e raça/etnia, forma clínica da esclerose múltipla, idade de diagnóstico da doença, presença ou não de seqüela e medicação imunomodulatória em uso, foram obtidos pela aplicação de questionário pré-elaborado especialmente para esta pesquisa, após a assinatura do termo de consentimento livre e informado. O método da autotipagem foi utilizado para a variável raça/etnia tanto no grupo caso como no grupo controle.

Após a coleta, as amostras de sangue foram submetidas a extração e purificação do DNA através do kit GENOMIC DNA – INVITROGEN® e subsequentemente a genotipagem *HLA-DRB1** pela técnica One lambda Incorporation “HLA-DR SSO Genotyping Test” para genotipagem em baixa resolução.

Os dados referentes às informações sócio-clínico-demográficas e de genotipagem *HLA-DRB1** foram submetidos a testes estatísticos para cálculo das frequências simples e da associação entre as variáveis com poder de confiança de 95%. Foram realizadas análises descritivas, demonstrando-se frequências relativas e absolutas das características clínico-sócio-demográficas e prevalências dos grupos alélicos.

RESULTADOS

Caracterização da amostra de estudo

A população do estudo foi composta de 100 indivíduos portadores de EM, com predominância do sexo feminino (83,0%), da raça/etnia negra ou parda (75%) com idade de 30 a 39 anos (29,3%). Grande parte da amostra (55%), teve o diagnóstico da doença estabelecido a partir dos 30 anos de idade (55,0%), sendo que a maior parte destes (76,0%) enquadrou-se na forma mais branda da EM, a surto-remissiva, com ausência de seqüela clínica (70,0%). A maioria dos participantes (58,0%), relatou fazer uso de Interferons para o controle da doença. A tabela 1 apresenta os dados sócio-clínico-demográficos.

Tabela 1 – Número e proporção de portadores de esclerose múltipla (EM) (N=100), de acordo com as variáveis sócio-clínico-demográficas.

VARIÁVEL	%	N
Sexo		
Feminino	83	83
Masculino	17	17
Raça/Etnia		
Branca	25	25
Negra/Parda	75	75
Faixa etária		
≤ 19 anos	4	4
20-29 anos	21	21
30-39 anos	28	28
40-49 anos	26	26
≥ 50 anos	21	21
Idade de diagnóstico da EM		
≤ 19 até 29 anos	45	45
30 até ≥ 50 anos	55	55
Forma clínica da EM		
Surto – remissão	76	76
Progressivas	24	24
Seqüelas		
Não	70	70
Uma ou mais seqüelas	30	30
Medicação específica para EM		
Não	7	7
Interferons (IFN-β1-b ou IFN-β1-a)	58	58
Acetato de glatirama	28	28
Natalizumab	4	4
Níveis séricos de IgG		
mg/dL	75	75
>1600 mg/dL	25	25
TOTAL		100

(n= número de indivíduos; % = Frequência relativa de indivíduos).

Fonte: Autoria própria

Todos os grupos alélicos do gene *HLA-DRB1** foram identificados nos portadores de EM, sendo os mais frequentes o *HLA-DRB1*15* (20,5%), *HLA-DRB1*13* (15%), *HLA-DRB1*04* (12,5%), *HLA-DRB1*07* (11,0%) e *HLA-DRB1*01* (9,5%). A família dos alelos *HLA-DRB1*10*, *HLA-DRB1*12* e *HLA-DRB1*09* foram os grupos que apresentaram menores prevalências com 2,0%, 1,5 % e 0,5 %, respectivamente. Para a população baiana, representada pelos doadores voluntários de medula óssea do Estado da Bahia, os alelos mais frequentes foram *HLA-DRB1*13*(7,1%); *HLA-DRB1*07* (6,2%) e *HLA-DRB1*15* (5,8%).

Na tabela 2, as frequências dos grupos alélicos encontrados nos grupos caso e controle.

Tabela 2 – Frequência dos alelos *HLA-DRB1** em portadores de EM (N=100) e nos doadores voluntários de medula óssea do estado da Bahia, inscritos no REDOME (N= 109.424)

GRUPO ALÉLICO HLA-DRB1*	REDOME, 2016		ESTUDO		P
	Grupo controle		Grupo caso		
	N	%	N	%	
01	10.260	4,6	19	9,5	0,93
03	11.781	5,3	14	7,0	0,08
04	12.215	5,5	25	12,5	0,50
07	13.756	6,2	22	11,0	0,59
08	6.987	3,1	18	9,0	0,14
09	2.206	1,0	01	0,5	0,19
10	2.744	1,2	04	2,0	0,82
11	12.490	5,7	12	6,0	0,01*
12	1.886	0,8	03	1,5	1,0
13	15.713	7,1	30	15	0,76
14	3.527	1,6	04	2,0	0,42
15	12.723	5,8	41	20,5	> 0,01*
16	3.136	1,9	07	3,5	0,52
TOTAL	109.424		100		

(¹ N = número de indivíduos; ² % = Frequência relativa de indivíduos; ³ p = Significância estatística. Valores significantes: p ≤ 0,05).

Fonte: Autoria própria

Dentre os doentes que desenvolveram a forma progressiva da EM, os alelos *HLA-DRB1*12* e *HLA-DRB1*14* foram os mais prevalentes com frequências de 22,0% e 16,0% respectivamente. Por outro lado, para os portadores da forma clínica surto-remissiva, os alelos *HLA-DRB1*15* (22,0%) e *HLA-DRB1*13* (12,6%) foram mais predominantes. A tabela 3 mostra a prevalência de portadores de EM que apresentaram algum alelo *HLA-DRB1**, organizada segundo a forma clínica da EM.

Tabela 3 – Frequência dos alelos HLA-DRB1* nos portadores de EM (N = 100), organizada segundo a forma clínica da doença.

GRUPO ALÉLICO HLA-DRB1*	Forma Clínica				p ³
	Surtoremissão		Progressiva		
	n ¹	% ²	n ¹	% ²	
01	10	6,6	07	14,0	
03	17	11,3	05	10,0	0,75
04	16	10,6	07	14,0	0,78
07	17	11,3	03	6,0	0,79
08	11	7,3	05	10,0	0,26
09	01	0,6	-	-	0,76
10	02	1,3	01	2,0	-
11	11	7,3	-	-	1,0
12	03	2,0	11	22,0	> 0,01*
13	19	12,6	01	2,0	0,02*
14	03	2,0	08	16,0	> 0,01*
15	33	22,0	02	4,0	0,01*
16	07	4,6	-	-	-
TOTAL	150	100	50	100	

(¹ n = número de alelos; ² % = Frequência relativa de indivíduos; ³ p = Significância estatística. Valores significantes: p ≤ 0,05).

Fonte: Autoria própria

Nos indivíduos negros e pardos houve maior ocorrência dos alelos HLA-DRB1*15 (24,0%) e HLA-DRB1*07 (8,0%). Por outro lado, nos brancos, destaque na frequência dos alelos HLA-DRB1*07 (20,0%) e HLA-DRB1*04 (14,0%). Na tabela 4, a distribuição dos portadores de EM que apresentaram algum alelo HLA-DRB1* (N=100), organizada segundo a raça/etnia.

Tabela 4 – Frequência dos alelos HLA-DRB1* nos portadores de EM (N = 100), organizada segundo a raça/etnia

GRUPO ALÉLICO HLA-DRB1*	Raça/Etnia				p ³
	Branca		Negros e Pardos		
	n ¹	% ²	n ¹	% ²	
01	2	4,0	12	8,0	0,57
03	4	8,0	10	6,6	0,74
04	7	14,0	18	12,0	0,79
07	10	20,0	12	8,0	0,02*
08	3	6,0	15	10,0	0,54
09	1	2,0	-	-	-
10	2	4,0	10	6,6	0,54
11	3	6,0	09	6,0	1,0
12	2	4,0	01	0,6	0,15
13	6	12,0	19	12,6	0,31
14	1	2,0	03	2,0	1,0
15	5	10,0	36	24,0	0,01*
16	4	8,0	05	3,3	0,22
TOTAL	50	100	150	100	

(¹ n = número de alelos; ² % = Frequência relativa de indivíduos; ³ p = Significância estatística. Valores significantes: p ≤ 0,05).

DISCUSSÃO

A distribuição alélica da população estudada revelou maior frequência do alelo HLA-DRB1*15, seguido de HLA-DRB1*13 e de HLA-DRB1*04, por outro lado, a população baiana expressou maiores frequências do alelo HLA-DRB1*13. Segundo os dados disponibilizado no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea⁴², no site Rede Brasil de Imunogenética, até 2015, para o Estado da Bahia, o alelo HLA-DRB1*13 registrou uma frequência relativa de 0,14360, sendo, portanto, o grupo alélico mais prevalentemente associado a população baiana. Ainda para estes indivíduos, o segundo alelo mais frequente foi o HLA-DRB1*07, com frequência relativa de 0,12571 e o alelo HLA-DRB1*11 cuja frequência relativa atribuída foi de 0,11414. Os achados apresentados neste trabalho sugerem fortemente a associação entre HLA-DRB1* e EM no estado da Bahia, conforme relatado em São Paulo⁸ e no Rio de Janeiro^{17,33}.

Nos estudos de associação entre HLA e alguma doença é imprescindível que o grupo controle seja obtido da mesma população dos pacientes, pois a frequência dos alelos de HLA varia entre as diferentes raças/etnias⁴¹. Em função disso, optou-se pela comparação dos resultados encontrados com os resultados do perfil genotípico do HLA-DRB1* para a população baiana, disponibilizados no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea⁴² no site Rede Brasil de Imunogenética. Até o ano de 2015, o Cadastro Nacional de Doadores de Medula Óssea registrou a inclusão de 109.424 doadores voluntários deste órgão no Estado da Bahia. Para ser doador voluntário é necessário ter entre 18 e 55 anos de idade e não pode apresentar doença preexistente. Em função das características e metodologia similares ao estudo, os dados dessa população foram utilizados como controle histórico na análise das frequências alélicas.

Para compreender os estudos de associação entre o complexo MHC classe II e as doenças autoimunes tais como a EM, no Brasil, é necessário retroceder ao período da colonização deste país, nos anos de 1500 a 1800, quando povos de diferentes origens vieram para o Brasil ao mesmo tempo. A composição molecular genética da população brasileira é resultado do cruzamento de imigrantes advindos de diversas regiões da Europa e África, e apesar de aproximadamente 3 milhões de imigrantes africanos subsaarianos, essencialmente Bantús, cujo grupo alélico predominante é o HLA-DRB1*03, terem sido deslocados para o território brasileiro, o que justifica a grande contribuição deste grupo étnico para a composição genômica da população brasileira, as altas prevalências encontradas para o grupo HLA-DRB1*15, no estudo em questão, são um legado genético da contribuição européia na constituição da populacional brasileira, que migraram para o país durante o período da corrida imperialista⁸.

As baixas prevalências do grupo alélico HLA-DRB1*09 encontradas neste estudo, quando comparada

à frequência deste alelo no grupo controle, sugere que este alelo figura como fator de proteção para a doença além de confirmar a hipótese etiológica dos alelos múltiplos na sua etiologia³¹. Estas evidências podem indicar que biomoléculas resultantes da expressão de diferentes genes podem aumentar ou diminuir a susceptibilidade para a EM.

A associação entre a forma surto-remissiva e os alelos *HLA-DRB1*13* e *HLA-DRB1*15* e da forma progressiva com os alelos *HLA-DRB1*12* e *HLA-DRB1*14*, sugere que prevalência dos alelos *HLA-DRB1** pode influenciar no curso clínico natural da EM, bem como no grau de incapacidade que ela determina no indivíduo. Os portadores da forma clínica progressiva exibiram maiores frequências da família *HLA-DRB1*08*^{30,35}. Aliado a isso, o fato de a EM possuir peculiaridades do ponto de vista clínico tais como idade avançada de acometimento, alta prevalência em mulheres e sintoma inicial sensorial na maioria das vezes, confirmam a hipótese da autoimunidade⁴³. A associação entre os alelos *HLA-DRB1*13* e *HLA-DRB1*15* com as formas benignas da EM sustentam a hipótese de que existe uma forte associação entre esse último alelo e o polimorfismo no gene Não Receptor de Proteína do tipo Tirosino-fosfatase *PTPN22 1858T*, o que causa o bloqueio das enzimas caspases, promovendo ativação de linfócitos T de maneira desordenada⁴². A elevada ocorrência deste fenótipo tem sido relacionada a diversas desordens autoimunes, tais como o pênfigo vulgar e esclerose sistêmica⁴³. Este gene pode estar associado ao aumento para a manifestação de formas clínicas específicas da EM.

Indivíduos das raças/etnias branca e mulata que apresentam maiores prevalências dos alelos *HLA-DRB1*15* são mais suscetíveis à EM^{9,32,44}. A avaliação do perfil alélico segundo a raça/etnia realizada neste estudo permite inferir que ao associá-lo com o risco em desenvolver a EM os afrodescendentes apresentavam uma susceptibilidade que dependia de sua composição alélica, predominantemente *HLA-DRB1*15* e *HLA-DRB1*07*. Diante do que foi exposto, pôde-se perceber que as características clínico-epidemiológicas e genéticas da EM variam muito de um local para outro e isto pode ser explicado pela natureza miscigenada do perfil genético da população brasileira, que influencia na sua resistência / susceptibilidade em desenvolver EM. Aliado a isso, geograficamente, o Brasil possui características bastante distintas daqueles países com alta (América do Norte; Europa) e baixa (África; Ásia) prevalência da doença, tais como o clima, nível de organização social, industrialização, nível de stress e de incidência dos raios solares, fatores que podem aumentar o risco para desenvolver EM.

CONCLUSÕES

A distribuição dos alelos *HLA-DRB1*15* encontrada na população estudada segue um padrão bastante seme-

lhante aquele referido em estudos de diferentes regiões do planeta. A prevalência destes alelos demonstrou forte associação com as variáveis forma clínica e raça/etnia, uma particularidade desta população quando comparada aos casos de EM relatados por outros estudiosos.

A detecção dos alelos *HLA-DRB1** nos estágios iniciais da EM ajuda a prever seu curso clínico e a escolher o tratamento mais apropriado para controlar sua progressão. Contudo, esta evidência precisa ser investigada, especialmente em estudos que considerem uma amostra maior de pacientes, para que se possa compreender de que forma a presença de um determinado alelo direciona o prognóstico da EM.

Estudos que avaliam o papel dos alelos *HLA-DRB1** na etiologia da esclerose múltipla conseguem apenas determinar a prevalência desses alelos que é diferente nas diversas populações. Isso pode ser explicado principalmente pela sua origem racial com grande participação européia. Entretanto, estes trabalhos não conseguem identificar qual o real papel desta influência genética na etiopatogenia da doença. Pesquisas futuras, de associação genômica podem ajudar a elucidar esta associação. Por hora, a determinação dos alelos *HLA-DRB1** nos estágios iniciais da EM é de grande valia na previsão do curso clínico da doença bem como na escolha da melhor forma de tratamento, com vistas a retardar sua progressividade.

REFERÊNCIAS

1. CHEMALY, D.; LEFRANÇOIS, A.; PÉRUSSE, R. Oral and Maxillofacial manifestations of multiple sclerosis. **J. Can. Dent. Assoc.**, Ottawa, v. 66, n. 11, p. 600-605, 2000.
2. RAMAGOPALAN, S. V. et al. Expression of the Multiple Sclerosis – Associated MHC Class II Allele HLA-DRB1*1501 is Regulated by Vitamin D. **PLoS Genetics**, San Francisco, v. 5, n. 2, p. 1-6, 2009.
3. FRAGOSO, Y. D.; FIORE, A. P. P. Description and characteristics of 81 patients attending the reference center for multiple sclerosis of the coastal region of the state of São Paulo-Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 63, n. 3-B, p. 741-744, 2005.
4. CARDOSO, E. et al. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the state of Bahia, Brasil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 64, n. 3-B, p. 727-730, 2006.
5. SANTOS, E. C.; YOKOTA, M.; DIAS, N. F. R. Esclerose múltipla: estudo de pacientes com a forma surto-remissão cadastrados na Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 65, n. 3-B, p. 885-888, 2007.
6. SELTER, R. C. et al. Natalizumab treatment decreases serum IgM and IgG levels in multiple sclerosis patients. **Mult. Scler.**, Houndmills, v. 19, n. 11, p. 1454-1461, 2013.
7. BETTENCOURT, A. et al. Molecular Genetic Studies of Multiple Sclerosis in the Portuguese Population. **Acta Med. Port.**, Lisboa, v. 25, n. 4, p. 224-230, 2012.
8. BRUM, D. G. et al. Association of the HLA DRB1*15 allele group and the HLA DRB1*1501 and the HLA DRB1*1503 alleles with multiple sclerosis in white and mulatto samples from Brazil. **J. Neuroimmunol.**, Amsterdam, Ohio, v. 189, n. 1, p. 118-124, 2007.

9. GRZESIUK, A. K. Epidemiological profile in Multiple Sclerosis patients, Uberaba, MG, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 69, n. 5, p. 852, 2011.
10. HONAN, W.P. et al. Paradoxical effects of temperature in multiple sclerosis. **J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry**, London, v. 5, n. 1, p. 1160-1164, 1978.
11. ANDERSON, P. B.; GOODKIN, D. Topics in Primary Care Medicine – Current Pharmacology Treatment of Multiple Sclerosis Symptoms. **West J. Med.**, San Francisco, v. 165, n. 1, p. 313-317, 1996.
12. POLMAN, C. H.; UITDEHAAG, B. M. Drug treatment of multiple sclerosis. **JBM**, Rio de Janeiro, v. 321, n. 1, p. 19-26, 2000.
13. CRITCHLEY, E. P. Multiple sclerosis initially presenting as facial palsy. **Aviat. Space Environ. Med.**, Washington, v. 75, n. 2, p. 1001-1004, 2004.
14. VIRLEY, D. J. Developing therapeutics for the treatment of multiple sclerosis. **Neuro Rx**, Milwaukee, v. 2, n. 4, p. 638-649, 2005.
15. ARAUJO, C. R.; MOREIRA, M. A.; LANA-PEIXOTO, M. A. Profile of the Brazilian scientific production in multiple sclerosis. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 9, p. 1143-1148, 2006.
16. GALLUD, L. et al. Multiple sclerosis as first manifestation in oral and facial area: presentation of four cases. **Med. Oral Patol. Cir. Bucal**, Valencia, v. 11, n. 1, p. 141-5, 2006.
17. GRZESIUK, A. K. Características clínicas e epidemiológicas de 20 pacientes portadores de esclerose múltipla acompanhados em Cuiabá – Mato Grosso. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 64, n. 3-A, p. 635-638, 2006.
18. RAMAGOPALAN, S. V. et al. The Inheritance of Resistance Alleles in Multiple Sclerosis. **Plos Genetics**, San Francisco, v. 3, n. 9, p. 1607-1613, 2007.
19. KILLESTEIN, J.; HARTUNG, H. P. Interferon in multiple sclerosis: predicting response at an early stage. **J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry**, London, v. 79, n. 6, p. 616-617, 2008.
20. SAWCER, S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. **Brain**, London, v. 1, n. 1, p. 1-28, 2008.
21. LOURENÇO, P. et al. Oligoclonal bands and cerebrospinal fluid markers in multiple sclerosis associated with disease course and progression. **Mult. Scler.**, Houndmills, v. 19, n. 5, p. 577-584, 2012.
22. BAKSHI, R. et al. Serum lipid antibodies are associated with cerebral tissue damage in multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v. 3, n. 1, p. 1-11, 2016.
23. ISOBE, N. et al. Association of HLA Genetic Risk Burden with disease phenotypes in multiple sclerosis. **JAMA Neurol.**, São Francisco, v. 73, n. 7, p. 795-802, 2016.
24. BINDER, M. D. et al. Common and low frequency variants in MERTK are independently associated with multiple sclerosis susceptibility with discordant association dependent upon *HLA-DRB1*1501* status. **Plos Genetics**, São Francisco, v. 12, n. 3, p. 1-25, 2016.
25. ABREU, P. et al. Esclerose Múltipla: Epidemiologia, etiopatogenia fisiopatologia e diagnóstico diferencial. **Sinapse**, Porto, v. 12, n. 2, p. 5-14, 2012.
26. LISAK, R. P.; LEVINSON, A. I.; ZWEIMAN, B.; ABDUO, N. I. T and β lymphocytes in multiple sclerosis. **Clin. Exp. Immunol.**, London, v. 22, n. 2, p. 30-34, 1975.
27. CRITCHLEY, E. P. Multiple sclerosis initially presenting as facial palsy. **Aviat. Space Environ. Med.**, Washington, v. 75, n. 2, p. 1001-1004, 2004.
28. HOLLEMBACH, J. A.; OKSEMBERG, J. R. The immunogenetics of multiple sclerosis, a comprehensive review. **J. Autoimmun.**, London, v. 64, n. 1, p. 13-25, 2015.
29. SILVA, A. M. et al. The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and outcome of a Portuguese Multiple Sclerosis population. **J. Neurol. Sci.**, Amsterdam, v. 258, p. 258-269, 2007.
30. BALNYTE, R. et al. Associations of HLA DRB1 alleles with igg oligoclonal bands and their influence on multiple sclerosis course and disability status. **Medicina**, Kaunas, v. 52, n. 4, p. 217-222, 2016.
31. DYMENT, D. A. et al. Complex interactions among MHC haplotypes in multiple sclerosis: susceptibility and resistance. **Hum. Mol. Genet.**, Oxford, v. 14, n. 14, p. 2019-2026, 2005.
32. SANTOS, C. C. C. Analysis of HLA DP, DQ, DR alleles associated with multiple sclerosis susceptibility in a population of patients from the Rio de Janeiro city. 2002. 78f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, p. 45-64, 2002.
33. PARADELA, E. R. et al. The CIITA genetic polymorphism rs4774*C in combination with the HLA-DRB1*15:01 allele as a putative susceptibility factor to multiple sclerosis in Brazilian females. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 73, n. 4, p. 283-288, 2014.
34. CARVALHO, A. et al. Determinação de autoanticorpos para antígenos da mielina no soro de pacientes HLA – DQB1*0602 com esclerose múltipla. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 61, n. 4, p. 968-973, 2003.
35. ALCINA, A. et al. Multiple sclerosis risk variant HLA DRB1501 associates with high expression of DRB1 gene in different human populations. **PLos ONE**, San Francisco, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2012.
36. CRISTIANO, E. et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and Caribbean: a systematic review. **Mult. Scler.**, Houndmills, v. 19, n. 7, p. 844-854, 2012.
37. OKSEMBERG, J. R.; BARANZINI, S. E. Multiple Sclerosis genetics is the glass half full, or half empty? **Nat. Rev. Neurol.**, London, v. 6, n. 1, p. 429-437, 2010.
38. FUSCO, C. et al. HLA-DRB1*1501 and response to copolymer-1 therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v. 57, n. 11, p. 1976-1979, 2001.
39. PEREIRA, V. C. S. R. et al. Clinical response to interferon beta and glatamier acetate in multiple sclerosis patients: a brazilian cohort. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 70, n. 10, p. 774-779, 2012.
40. REZENDE, P. A.; ARRUDA, W. O. Aspectos genéticos da Esclerose Múltipla. II. Sistema HLA. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 54, n. 3, p. 439-450, 1996.
41. REDOME. **Resultados do perfil genômico da população brasileira. Estado da Bahia.** Disponível em: <<https://imunogenetica.org/resultados/perfil-genomico-do-redome-rereme/redome-hla-drb1>>. Acesso em: 13 jul. 2016.
42. SACHDEV, A. et al. PTPN22 1858T is not a risk factor for North American pemphigus vulgaris. **Exp. Dermatol.**, Copenhagen, v. 6, n. 20, p. 514-519, 2011.
43. LARONI, A. et al. Dysregulation regulatory CD56 bright NK cells/ T cells interactions in multiple sclerosis. **J. Autoimmun.**, London, v. 72, n. 1, p. 8-18, 2016.

44. ALVES-LEON, S. V. et al. Ethnicity-dependent association of HLA
DRB1-DQA1-DQB1 alleles in Brazilian multiple sclerosis patients. **Acta**

Neurol. Scand., Copenhagen, v. 115, n. 36, p. 306-311, 2007.

Submetido em : 23/06/2017

Aceito em : 04/09/2017