

Déficit hereditario y selectivo de C₂ y púrpura de Schönlein-Henoch. Estudio clínico e inmunológico. Asociación al sistema HLA

F. SOUSA, F. GARIJO *, A. ARNAIZ **, F. MONEO **, J. AVEDILLO, J. G. COTORRUELO, A. L. MARTIN DE FRANCISCO, C. LLAMAZARES y M. ARIAS.

Servicio de Nefrología. Centro Médico N. «Marqués de Valdecilla». Santander.

* Departamento de Anatomía Patológica del C. M. N. «Marqués de Valdecilla». Santander.

** Departamento de Inmunología. Centro Especial «Ramón y Cajal». Madrid.

RESUMEN

Los autores estudian una familia en la que el probando presenta un déficit de C₂ homocigoto y el haplotipo HLA A25, B18, BfS, DR2, asociado a púrpura de Schönlein-Henoch, con insuficiencia renal. Un hermano HLA idéntico, deficitario en C₂, igualmente homocigoto, padecía únicamente psoriasis. Los padres sanos, son heterocigotos para el déficit de C₂. Se ha realizado un estudio del sistema del complemento en todos los miembros de la familia (CH₅₀, C_{1q}, C₂H₅₀, C₃, C₄, C₅, AP₅₀, C_{1s}, C₈, C₉) del sistema HLA (ABO, DR, 4a, 4b y fenotipo Bf).

Aunque la asociación de púrpura de Schönlein-Henoch y déficit de C₂ ya ha sido descrita, su relación con el HLA no se ha estudiado previamente.

Se acepta que los genes de la respuesta inmune están estrechamente ligados al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Siendo sugestiva la hipótesis de que los déficit de los factores de complemento, codificados en esta zona del cromosoma 6, podrían acompañarse de genes de respuesta inmune, igualmente deficitarios, que se expresarían como enfermedades «inmunológicas». El déficit de C₂ en este contexto sería únicamente un gen marcador, aunque pueda por sí mismo amplificar la expresividad clínica de la enfermedad.

Palabras clave: Déficit de C₂. Púrpura de Schönlein-Henoch. Sistema HLA.

HEREDITARY AND SELECTIVE DEFICIT OF C₂ ASSOCIATED WITH SCHÖNLEIN-HENOCH PURPURA. CLINICAL, HLA AND IMMUNOLOGIC STUDY OF A FAMILY

SUMMARY

A patient with homozygotic deficiency of C₂, HLA A-25, B-18, BfS, DR-2, associated with Schönlein-Henoch purpura and Renal Insuficiency and his family are presented. A brother HLA identical with C₂ deficiency presented only psoriasis. The parents were heterozygotic for the C₂ deficiency. The complement System (CH₅₀, C₁₉, C₂H₅₀, C₃, C₄, C₅, AP₅₀, AF₅₀, C_{1s}, C₈ y C₉) and HLA (ABO, DR, 4a, 4b and phenotype Bf) were studied in all members of the family.

Even if association between Schönlein-Henoch purpura and C₂ deficiency has been previously described its relationship with HLA was not studied.

It is accepted that the genes of immune response are closely associated with the major complex of histocompatibility. The hypothesis that deficiencies in complement factors could be accompanied by deficiency of the gene of immune response expressed as immunological diseases is suggestive. The deficiency of C₂ could also be a genetic marker, even if it could «per se» amplify the clinical expression of the disease.

Key words: C₂ deficiency. Schönlein-Henoch purpura. HLA system.

Recibido: 12-IV-1982 y en forma definitiva: 4-VI-1982.

Aceptado: 7-VI-1982.

Correspondencia: Servicio de Nefrología del C. M. N.

«Marqués de Valdecilla».

Santander.

INTRODUCCION

En las últimas dos décadas se han descrito déficit congénitos de la mayoría de las proteínas que componen el sistema del complemento, siendo el déficit de C₂ el más frecuente de todos ellos¹.

A partir de la descripción inicial de SILVERSTEIN² en 1960 han sido publicados un gran número de casos de déficit de C₂ tanto individuales como familiares, primero en sujetos sanos³⁻⁶ y posteriormente asociado a infecciones recurrentes⁷ y sobre todo a trastornos inmunológicos, siendo llamativa su asociación con lupus eritematoso sistémico (LES) y discoide⁸⁻¹⁸, y mucho más raramente a vasculitis crónica¹⁹, dermatomiositis²⁰, glomerulonefritis²¹⁻²³ y púrpura de Schönlein-Henoch (PSH)²⁴⁻²⁶, sugiriendo que esta deficiencia desempeña algún papel en la patogenia de estas enfermedades.

En este trabajo describimos un nuevo caso de déficit hereditario y selectivo de C₂ asociado a púrpura de Schönlein-Henoch. Estudiándose además el sistema del complemento y los antígenos de histocompatibilidad en el probando y su familia.

CASO CLINICO

J. A. A. Varón, con antecedentes familiares de hemofilia (abuelo y primo paterno), que a los 7 años comienza con episodios recurrentes de rash purpúrico en piernas, artralgias de grandes articulaciones y dolores abdominales. En 1975, a los 18 años, es visto en nuestro Servicio por presentar por primera vez, orinas oscuras y afectación del estado general sin proceso infeccioso previo.

En la exploración destacaba una tensión arterial de 140/90 rash purpúrico, edemas en piernas y adenopatías pequeñas y desplazables en todas las cadenas accesibles a la palpación.

Se objetivó un síndrome nefrótico bioquímico, con hematuria macroscópica, e insuficiencia renal (Crp. 3,8 mg. % y Ccr. 23 ml/min.), se demostraron crioglobulinas compuestas por IgG, IgA, IgM y C₃ en diferentes ocasiones a lo largo de la evolución, con látex positivo en el crioprecipitado. C₃ y C₄: persistentemente normales. C₃ nef.: negativo.

Fenómeno LE, ANA, AntiS-SB, AntiSm, AntiDNA_n, HBsAg y Paul Bunnel: negativas.

Colemia, transaminasas, fosfatasa alcalina, ionograma, inmunoelectroforesis, aglutinaciones, ASLO, urocultivos y cultivo de frotis faríngeos: normales o negativos. Estudio de coagulación: normal.

La biopsia renal mostró una GN endoextracapilar con un 37 % de semilunas. Se trató con esteroides y clorambucil con mejoría clínica y analítica de dudosa relación con dicha terapéutica.

Se biopsia de nuevo a los 6 meses, presentando el mismo cuadro a microscopia óptica y depósitos mesangiales difusos de IgG, IgA, IgM, C₃ y C₄ a la inmunofluorescencia (Fig. 1). En la piel existía vasculitis leucocitoclástica.

En 1978 ingresa en programa de hemodiálisis y en mayo de 1981 fallece por sepsis por gramnegativos y bronconeumonía bilateral.

METODOS

— Determinaciones del complemento: Las determinaciones de CH₅₀, C₂H₅₀, C_{1q}, C_{1s}, C₃, C₄, C₅, C₈, C₉, AP₅₀, FB₅₀ fueron llevadas a cabo según método descrito previamente²⁷.

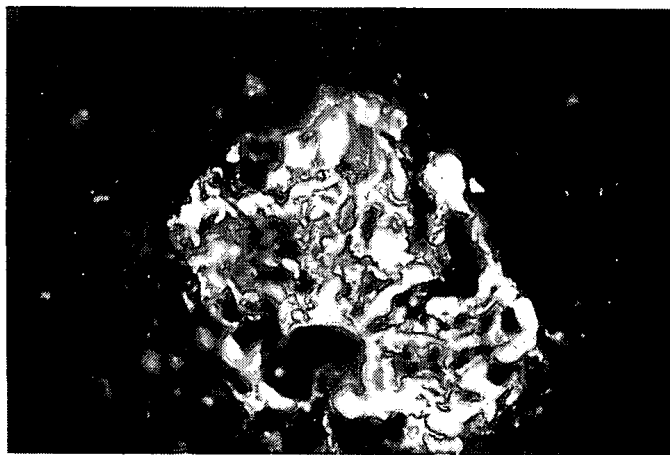


Fig. 1.—Depósito de IgA granular membranoso y mesangial (400 X).

— Determinación del HLA: La sangre fue defibrinada y los linfocitos aislados en un gradiente de Ficoll-Hypaque. La determinación de HLA A, B, C se realizó por técnica de microlinfotoxidad estándar (MITTAL y cols.²⁸, 1969).

— Tipaje HLA DR: Fue hecha por técnica de microlinfotoxidad de doble paso y después purificación de los linfocitos B por Percoll, usando los antisueros del VIII Workshop Internacional HLA.

— Determinación del fenotipo Bf: Se realizó según técnica descrita previamente²⁹.

RESULTADOS

Análisis genético.—Los estudios de la familia de este enfermo mostraron un patrón de herencia autosómico recesivo por lo que se refiere al déficit de C₂ (Fig. 2).

Los estudios de histocompatibilidad revelaron que el enfermo y un hermano son homocigotos para el haplotipo HLA A25, B-18, 4B, BfS, y DR-2. Sus padres son heterocigotos para el haplotipo considerado.

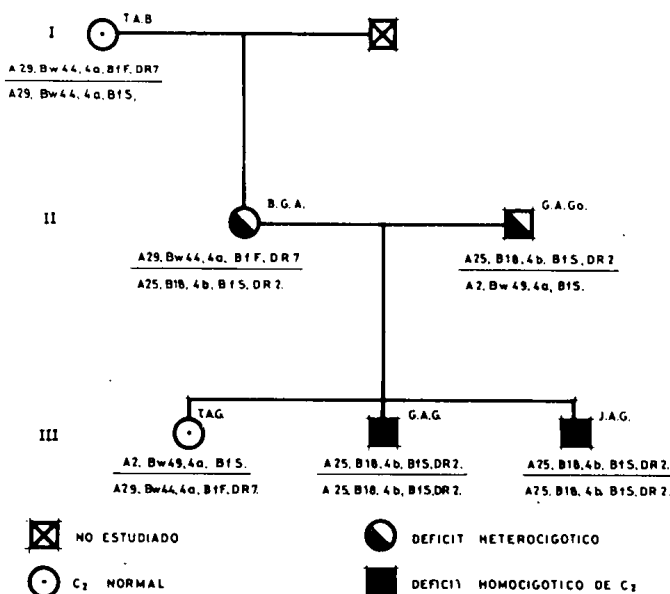


Fig. 2.—Familia A. G. genotipos HLA-A, B, C, DR y relación con niveles de C₂.

TABLA I

| Generación | Paciente | Sexo | Genotipo | | | | CH ₅₀ | C ₂ H ₅₀ | AP ₅₀ | FB ₅₀ | C _{1q} | C _{1s} | C ₃ | C ₄ | C ₅ | C ₆ | C ₉ |
|------------|-----------|------|--------------------------------|----------|------------|------------|------------------|--------------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | | HLA-A, B, C | Factor B | DR | DR | | | | | | | | | | | |
| I | T. A. P. | H | S29, Bw44, 4a S29, Bw44, 4a | SF | DR7 | DR7 | 173 U/ml. | Normal | 50 U/ml. | Normal | Normal | 96 mg. % | 44 mg. % | Normal | Normal | Normal | |
| II | B. G. A. | H | S29, Bw44, 4a S25, B18, 4b | SF | DR7 DR2 | DR7 DR2 | 70 U/ml. | 1/3 val. normal | 50 U/ml. | Normal | Normal | 96 mg. % | 28 mg. % | 7,8 mg. % | Normal | Normal | |
| II | G. A. Go. | V | S25, B18, 4b A2, Bw49, 4a | SS | DR2 | DR2 | 70 U/ml. | 1/3 val. normal | 38 U/ml. | Normal | Normal | 90 mg. % | 20 mg. % | 7,8 mg. % | Normal | Normal | |
| III | T. A. G. | H | A2, Bw49, 4a S29, Bw44, 4a | SF | DR7 | DR7 | 200 U/ml. | Normal | 50 U/ml. | Normal | Normal | 98 mg. % | 13 mg. % | 9 mg. % | Normal | Normal | |
| III | G. A. G. | V | A25, B18, 4b A25, B18, 4b | SS | DR2 DR2 | DR2 DR2 | 25 U/ml. | 0 | 41 U/ml. | Normal | Normal | 107 mg. % | 18 mg. % | 6,4 mg. % | Normal | Normal | |
| III | J. A. G. | V | A25, B18, 4b A25, B18, 4b | SS | DR2 DR2 | DR2 DR2 | 25 U/ml. | 0 | 50 U/ml. | Normal | Normal | 77 mg. % | 21 mg. % | 8,4 mg. % | Normal | Normal | |

Complemento.—Los resultados de las determinaciones del complemento sérico del enfermo y su familia se presentan en la tabla I.

El probando y su hermano, HLA idéntico, presentan niveles de 0 de C₂ y muy bajos de CH₅₀, siendo el factor B un 50 % de lo normal.

Sus padres presentan valores de C₂H₅₀ 1/3 de lo normal y el CH₅₀ ligeramente disminuido, siendo el factor B un 75 % del valor normal para la madre y un 50 % para el padre.

En todos los miembros de la familia los niveles de los restantes componentes del complemento fueron normales.

DISCUSION

La púrpura de Schönlein-Henoch es una enfermedad descrita desde hace más de 100 años, de etiología desconocida y que se diagnostica en base a criterios clínicos^{30,31}. Produce afectación renal en un 20-66 % de los casos, según el modo de selección de los enfermos en las diferentes series estudiadas. En Francia, para HLABIB y LEVY³² representarían el 15 % de todas las nefropatías glomerulares en niños. Aproximadamente 2/3 de los niños afectados presentan de una a 3 semanas antes infecciones del tracto respiratorio superior³¹.

Se ha relacionado con agentes infecciosos que van del estreptoco beta-hemolítico, grupo A, y mycoplasma pneumoniae a la varicela y también con alergias alimentarias, fármacos, vacunaciones³³, picaduras de insectos³⁴ o exposición al frío³⁵, sin que se haya podido establecer ninguna relación causal.

La patogénesis de la PSH es desconocida, pero el patrón granular de los depósitos de inmunoglobulinas, fundamentalmente IgA a nivel mesangial y la presencia de crioglobulinas³⁶, sugiere una enfermedad por inmunocomplejos, lo que vendría apoyado por la demostración reciente de inmunocomplejos circulantes (ICC) que contienen IgA^{37,38}.

El carácter sistémico de la enfermedad se reafirma por la existencia de depósitos de IgA en la piel y la recidiva de la enfermedad en el trasplante renal^{39,40}. En más del 50 % de los casos hay elevación de la IgA sérica^{41,42}. La presencia por inmunofluorescencia de depósitos de IgA y de los componentes finales del complemento, incluyendo la properdina, sugieren la activación del complemento por la vía alterna⁴³.

La coexistencia de PSH y déficit de C₂ (C₂D) apoyaría la base inmunológica de la enfermedad, la falta de C₂ impediría el aclaramiento de ICC, pudiendo así contribuir al desarrollo de la enfermedad⁴⁴.

La asociación de PSH y déficit de C₂ es muy rara y mal documentada²⁴⁻²⁶. En la actualidad, revisada la literatura, sólo hemos encontrado descritos 3 casos, en ninguno de ellos se hace referencia a su relación con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y en dos^{24,25} no existe documentación histológica válida.

Nosotros hemos estudiado una familia en el que el probando presenta un cuadro clínico e histológico de PSH con insuficiencia renal, asociado a déficit de C₂ homocigoto y al haplotipo A25, B18, DR2. Se ha realizado un estudio del sistema del complemento y del HLA en todos los miembros de la familia, detectándose un hermano HLA idéntico, deficitario en C₂, igualmente homocigoto, que padecía psoriasis con mínima expresividad clínica. Los familiares no portadores o heterocigotos estaban sanos.

El déficit selectivo de C₂ se hereda de forma autosómica recesiva³⁻⁹, demostrándose en los individuos homocigotos niveles de C₂ y CH⁵⁰ muy bajos, mientras que los heterocigotos tienen el CH⁵⁰ ligeramente disminuido o en el límite inferior de la normalidad²¹.

El déficit de C₂ es debido a un defecto de síntesis (déficit antigénico y funcional) y no a la síntesis de una molécula anormal (déficit funcional pero no antigénico) como demostró EINSTEIN²⁶ en 1975. Su frecuencia se estima en 1/10.000 para el homocigoto^{46,47}.

La distribución por sexos es aproximadamente de 5:1 a favor de las hembras para individuos con enfermedad asociada, proporción similar a lo visto en otras enfermedades autoinmunes. Presentan enfermedad asociada tan sólo un 30 % de los individuos con déficit heterocigoto, mientras que en los sujetos C₂d homocigotos este porcentaje se eleva hasta el 61 %.

La prevalencia del déficit heterocigoto de C₂ en enfermedades reumáticas ha sido estudiada por GLASS y cols.⁴⁰ en 1976, encontrando que es más elevada en el LES (5,9 %) y en la artritis reumatoide juvenil (3,7 %) que en la población normal.

FU y cols.⁴⁵ demostraron por vez primera en 1974 la existencia de una estrecha relación genética entre el déficit de C₂ y los antígenos del CHM, relación que en la actualidad está bien establecida^{18,48,49}.

Estudios familiares con individuos homocigotos y heterocigotos para la deficiencia de C₂ han demostrado una fuerte asociación del locus responsable del déficit de C₂ con el HLA A10 (79 % de los casos) y con el HLA B18 (91 % de los casos), o con su combinación 43 % de los casos^{45,50}. Recordemos que el haplotipo A-10, B18 se encuentra en el 1 % de la población general⁵¹. También se ha podido demostrar una estrecha relación entre la C₂D y el HLA DW₂⁵¹ en aproximadamente un 49 % (1,52). Existe, pues, un fuerte desequilibrio de unión entre el C₂D y los alelos del HLA A10 (A25), B18, DW2.

Se podría deducir que el alelo C₂D resultaría de una mutación única y relativamente reciente del genoma A10, B18, BfS, C₂D. El pequeño número de asociaciones entre el déficit de C₂ y otros antígenos HLA^{1,9,17,51,53}, así como su asociación casi constante con el DW2²¹, podrían explicarse a través de recombinaciones producidas en este genoma.

ALPER⁵⁴ ha propuesto tres determinantes alélicos de C₂: C₂1 (variante común), C₂2 (variante infrecuente) y C₂0 (variante deficiente), con unas frecuencias aproximadas

del 96 %, 3 % y 1 %, respectivamente. Se ha demostrado en varios trabajos que el gen C₂ deficiente es un gen silente o nulo del gen estructural^{55,56}.

El factor B de la properdina (BF) componente del sistema del complemento por la vía alterna es también polimórfico con dos alelos comunes BfS, dos menos frecuentes BfF₁ y BfS₁ y dos raramente hallados BfF 0,55 BfS 0,8.

El locus estructural del Bf está estrechamente relacionado con el HLA en humanos⁵⁷. La estrecha unión de los genes C₂D y Bf y el hecho de que no se hayan descrito reacciones cruzadas entre los alelos del C₂ y Bf^{58,59} y que su actividad fisicoquímica y funcional sea similar sugiere que estas proteínas están muy próximas entre sí.

La localización exacta de los locus de C₂ y Bf no se conoce (Fig. 3). FRIEND y cols.⁶⁰ en 1975 presentan una familia que permite asumir que el locus deficiente en C₂ está fuera del HLA-D en dirección al centrómero. Se han observado recombinaciones cromosómicas entre los locus de CMH y el gen codificante del C₂D en diversas familias^{51,60,61}. DEWALD y RITNER⁶² encuentran una frecuencia e de recombinación de 1,61 % entre el HLA-B y C₂ que añadidas a las de MEO⁶³ y OLAISEN⁶⁴ dan una frecuencia de recombinación de 0,86 %. Otras recombinaciones estudiadas en familias con déficit de C₂ son

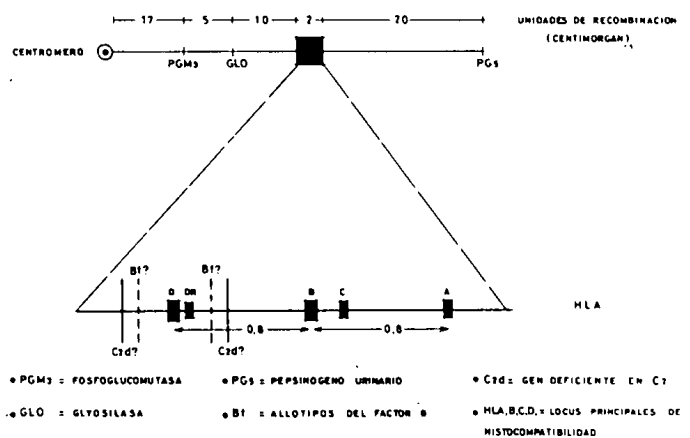


Fig. 3.—Mapa genético de la región cromosómica HLA.

también compatibles con esta localización^{12,15,18,51,58,59,61,62}. El orden de los genes en el cromosoma 6 de fuera a dentro del centrómero sería: HLA-A, B, D, Bf, C₂D. Esta posición está también apoyada por la frecuencia de recombinaciones registradas entre el HLA-B y C₂D que es del 3,5 %^{58-4 %}⁵¹. Por el contrario, otra serie de autores, basados también en estudios familiares, sitúan el gen C₂D entre el HLA-B y el HLA-D^{21,65}).

Los estudios de ZUHEIR y cols.⁵² en 1981 sugieren que el locus del C₂ está muy cerca del Bf y de los dos loci del C₄: C₄A y C₄B y que a su vez el C₂ estaría más cerca del C₄A que del C₄B, mientras que los genes del complemento estarían situados entre el HLA-B y el HLA-DR.

Existen también déficit del C₂ asociados a otros déficits

del complemento, en especial con el déficit de C₄^{52,66}, de C₆⁶⁷ y con el déficit de C₇⁶⁸.

La ausencia de C₂ por sí misma podría no ser la única causa de la génesis de estas enfermedades, sobre todo si nos fijamos en el porcentaje de individuos sanos, como ocurre en nuestra familia, que son homocigotos para el déficit de C₂, lo que haría pensar en la existencia de unos factores desencadenantes como podrían ser infecciones víricas de repetición o enfermedades por inmunocomplejos, favorecidas por una disminución del aclaramiento de ICC⁴⁴ o de la neutralización vírica⁶⁹, u otras alteraciones de la respuesta inmune. CUKROVA y cols.⁷⁰ en 1977 demostraron que los linfocitos de individuos sanos portadores del haplotipo A10 (A25), A18, DW2 tienen con mucha frecuencia una disminución en su capacidad para reaccionar contra linfocitos xenogénicos (murinos). Mientras que los estudios realizados midiendo la actividad opsonica, quimiotáctica y bactericida de los nuevos deficientes en C₂ han dado resultados contradictorios^{3,19,24,25}. En el ratón y cobaya la capacidad para aumentar la respuesta de las células T a ciertos antígenos definidos está controlada genéticamente transmitiéndose con carácter autosómico dominante, estos genes han sido denominados genes de respuesta inmune (Ir) y en el ratón se sitúan entre el H₂D y H₂K en una región equivalente al locus D en el hombre⁷². Aunque se desconoce en el momento actual la localización exacta de los genes de respuesta inmune en el hombre, varios investigadores han señalado la asociación de la respuesta inmune con el sistema HLA.

Siendo sugestiva la hipótesis de que los déficits de los factores de complemento, codificados en esta zona del cromosoma 6, podrían acompañarse de genes de respuesta inmune, igualmente deficitarios que se expresarían como enfermedades «inmunológicas». La deficiencia en este contexto sería únicamente un gen marcador, aunque pueda por sí mismo amplificar la expresividad clínica de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. APNELLO, V.: «Complement deficiency states». *Medicine*, 57: 1-23, 1978.
2. SILVERSTEIN, A. M.: «Essential hipocomplementemia. Report of a case». *Blood*, 16: 1338-1341, 1960.
3. KLEMPERER, M. R.; WOODWORTH, H. C.; ROSEN, F. S., y AUSTEN, K. F.: «Hereditary deficiency of the second component of complement (C₂) in man». *J. Clin. Invest.*, 45: 880-888, 1966.
4. KLEMPERER, M. R.; AUSTEN, K. F., y ROSEN, F. S.: «Hereditary deficiency of the second component of complement (C₂) in man: Further observations of a second kindred». *J. Immunol.*, 98: 72-78, 1967.
5. COOPER, N. R.; TEN BENDEL, R., y KOHLER, P. F.: «Studies of an additional kindred with hereditary deficiency of the second component of human complement (C₂) and description of new method for the quantitation of C₂». *Immunol.*, 101: 1176-1182, 1968.
6. RUDDY, S.; KLEMPERER, M. R.; ROSEN, F. S.; AUSTEN, K. F., y KUMATE, J.: «Hereditary deficiency of the second component of complement (C₂) in man: Correlation of C₂ haemolytic activity with immunochemical measurements of C₂ protein». *Immunology*, 18: 493-954, 1970.
7. GLOUSKY, M. M.; OPELZ, G., y TERASAKI, P. I.: «Genetic, opsonic and bactericidal studies in a C₂ deficient family». *Clin. Res.*, 24: 327A, 1976.
8. AGNELLO, V.; DE BRACCO, M. M. E., y KUNKEL, H. C.: «Hereditary C₂ deficiency with some manifestations of systemic Lupus and erythematosus». *J. Immunol.*, 108: 837-840, 1972.
9. OSTERLAD, C. K.; ESPINOZA, L.; PARKER, L. P., y SCHUR, P. H.: «Inherited C₂ deficiency and systemic Lupus Erythematosus: studies on a family». *Ann. Intern. Med.*, 82: 323-328, 1975.
10. BROUET, J. C.; FRIDMAN, W. H.; CLAUVEL, J. P.; SASPORTES, M.; DANON, F., y SELIGMAN, M.: «Déficit génétique de la deuxième fraction du complément avec manifestations lupiques». *Nouv. Presse Méd.*, 6: 3199-3203, 1977.
11. DANANT, M.; RIVAT, Q.; GILLERT, D.; FONTAINE, M.; CAVELER, B.; GODIN, M., y FILLASTRE, J. P.: «Selective deficiencies in complement component a family with hereditary C₂ deficiency». *Biomedicine*, 28: 185-190, 1978.
12. GEWURZ, A.; LINT, T. F.; ROBERTS, J. L.; ZEITZ, H., y GEWURZ, H.: «Homozygous C₂ deficiency with fulminant Lupus Erythematosus». *Arthritis Rheum.*, 21: 28-34, 1978.
13. LAURET, P.; BOULLIE, M. C.; THOMINE, E., y TILLY, H.: «Lupus Erythemateux systémique et déficit héréditaire de la fraction C₂ du complément». *Ann. Dermatol. Venerol.*, 106: 285-288, 1979.
14. MOREL, P.; SOHIER, J.; PELTIER, A. P.; COTTENOT, F., y CIVATTE, J.: «Lupus Erythemateux et déficit héréditaire en complément». *Ann. Dermatol. Venerol.*, 104: 831-839, 1977.
15. RYNES, I.; URIZAR, E.; PICKERING, J.: «Genetic deficiency of the second component of complement (C₂). Associated with systemic lupus erythematosus». *Am. J. Med.*, 63: 281-288, 1977.
16. STERN, R.; FU, S. M.; FOTINO, M.; AGNELLO, Y KUNKEL, H. G.: «Hereditary C₂ deficiency. Association with skin lesions resembling the discoid lesion of systemic Lupus Erythematosus». *Arthritis Rheum.*, 19: 517-522, 1976.
17. WILD, J. H.; ZVAIFLER, N. N. J.; MULLER-EBERHARD, H. J., y WILSON, C. B.: «C₃ metabolism in a patient with deficiency of the second component of complement (C₂) and discoid Lupus Erythematosus». *Clin. Exp. Immunol.*, 14: 238-248, 1976.
18. DAY, K.; L'ESPERANCE, P.; GOOD, R. A.; WICHAEL, A. F.; HANSEN, J. A.; DUPONT, B., y JERSILD, C.: «Hereditary C₂ deficiency: Genetic studies and association with the HLA-System». *J. Exp. Med.*, 141: 1464-1469, 1975.
19. FRIEND, P.; REPINE, J. E.; YOUNGKI, K.; CLAWSON, C. C., y MICHAEL, A. F.: «Deficiency of the second component of complement (C₂) with chronic vasculitis». *Ann. Intern. Med.*, 83: 813-816, 1975.
20. LEDDY, J. P.; GRIGGS, R. C.; KLEMPERER, M. R., y FRANK, M. M.: «Hereditary complement (C₂) deficiency with dermatomyositis». *Am. J. Med.*, 58: 83-91, 1975.
21. GENIN, C.; FREYCON, M. T.; BERTHOUX, F. C.; LEPETIT, J. C.; BETNEL, H.; FREIDEL, C., y FREYCON, F.: «Glomerulonephritis familiale et déficit héréditaire de la deuxième fraction du système du complément». *Arch. Fr. Pédiatr.*, 35: 1085-1095, 1978.
22. SOBEL, A. T.; MOISY, M.; HIRBEC, G.; TOURNESAC, A.; BERRY, J. P.; MANNONI, P.; PELTIER, A. P., y LAGRUE, G.: «Hereditary C₂ deficiency associated with non systemic glomerulonephritis». *Clin. Nephrol.*, 12: 132-136, 1979.
23. KIM, J.; FRIEND, P. S.; DRESNER, I. G.; YUNIS, E. J., y MICHAEL, A. F.: «Inherited deficiency of the second component of complement C₂ with membranoproliferative glomerulonephritis». *Am. J. Med.*, 62: 765-771, 1977.
24. SUSSMAN, M.; JONES, J. H.; ALMEIDA, J. D., y LACHMAN, P. J.: «Deficiency of the second component of complement associated with anaphylactoid purpura and presence of mycoplasma in the serum». *Clin. Exp. Immunol.*, 14: 531-539, 1973.
25. GELFAND, E. W.; CLARKSON, J. E., y MINTA, J. O.: «Selective deficiency of the second component of complement in a patient with anaphylactoid purpura». *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 4: 269-276, 1975.
26. EINSTEIN, L. P.; ALPER, A.; BLOCH, K. J., y HERRIN, J. T.: «Bio-synthetic defect in monocytes from human beings with genetic deficiency of the second component of complement». *N. Engl. J. Med.*, 292: 1169-1171, 1975.
27. LEYVA-COBIAN, F.; MONEO, I.; MAMPASO, F.; SANCHEZ-BAYLE, J.; ECILJA, J. L., y BOOTELLO, A.: «Familial C_{1q} deficiency associated with renal and cutaneous disease». *Clin. Exp. Immunol.*, 44: 173-180, 1981.
28. MITTAL, K.; MICKEY, M. R.; SINGAL, D. P., y TERASAKI, P. I.: «Serotyping for homotransplantations XVIII. Refinement of microdroplet lymphocyte cytotoxicity test». *Transplantation*, 6: 904-912, 1969.
29. RODRIGUEZ-CORDOBA, S.; BOOTELLO, A., y ARNAIZ-VILLENA, A.: «Bf polymorphism and its relationship with HLA antigens in a sample of the Spanish population. Hing Bf Fl. Frequencies». *Tissue Antigens*, 17: 231-237, 1981.
30. MEADOW, S. R.; GLASGOW, E. F.; WHITE, R. H. R.; MONCRIEFF, M. W.; CAMERON, J. S., y OGG, C. S.: «Schönlein-Henoch Nephritis». *Q. J. Med.*, 163: 241-258, 1972.
31. ALLEN, D. M.; DIAMOND, L. K., y HOWELL, D. A.: «Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch Syndrome)». *Am. J. Dis. Child.*, 99: 833-854, 1960.
32. LEVY, M.; BROYER, M.; ARSAN, A.; LEVY-BENTOLILA, D., y HABIB, R.: «Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: Natural history and immunopathology». *Adv. Nephrol. Necker Hôsp.*, 6: 183-228, 1976.
33. MEADOW, R.: «Schönlein Henoch Syndrome» in *Pediatric kidney di-*

- sease, pp. 788-795. Editado por C. M. Edelmann, Little Brown Company, Boston, 1976.
34. BURKE, D. M., y YELLINCK, J. L.: «Nearly fatal case of Schönlein-Henoch nephritis». *Br. Med. J.*, 2: 11-14, 1977.
 35. ROGERS, P. W.; BUN, S. M.; HURTZMAN, M. C., y WHITE, M. C.: «Schönlein-Henoch. Syndrome associated with exposure to cold». *Arch. Intern. Med.*, 128: 782-786, 1971.
 36. GARCIA-FUENTES, M.; CHANTLER, C., y WILLIAMS, D. G.: «Crio-globulinemia in Henoch-Schönlein purpura». *Br. Med. J.*, 2: 163-165, 1977.
 37. LEVINSKY, R. J., y BZRRALT, T. M.: «IgA immune complexes in Henoch Schonlein purpura». *Lancet*, 2: 1100-1103, 1979.
 38. KAUFFMANN, H.; ROBERT; HERRMANN, A., WERNER; MEYER, J. L. M.; CHRIS; DAHA, R.; MOHAMED; VANES, A., y LEENDERT.: «Circulating IgA-Immune complexes in Henoch-Schonlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA». *Am. y Med.*, 69: 859-866, 1980.
 39. BAART DE LA FAILLE; KUYPER, E. M.; KATER, L.; KUYTEN, R. H.; KOOIKER, C. J.; WAGENAAR, S. S.; VANDER ZOUWEN, P., y DORHOUT MEES, E. J.: «Occurrence of vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease». *Kidney Int.*, 9: 424-429, 1976.
 40. BALIAH, T.; KIN, K. H.; ANTHONE, S.; ANTHON, R.; MONTES, M., y ANDRES, G. A.: «Recurrence of Henoch-Schonlein purpura (HSP) glomerulonephritis in transplanted kidney». *Transplantation*, 18: 343-346, 1974.
 41. CLARKSON, A. R.; SEYMOUR, A. E.; THOMSON, A. J.; HAYNES, W. D. G., y JACKSON, B.: «IgA nephropaty: Asyndrome of uniforme morphology diverse clinical factures and uncertain prognosis». *Clin. Nephrol.*, 8: 459-471, 1977.
 42. CORDONIER, D.; VIALTER, P.; CHENAIS, F.; CROSLAMBERT, P., y BOVAGNET, M. C.: «Augmentation du taux des IgAseriques dans las glomerulonephrites avec depôts d'IgA dans le mesangium». *Nouv. Presse Med.*, 3: 2264, 1974.
 43. SPITZER, R. E.; VROMSON, J. R.; FARRET, M. L.; STITZEL, A. E., y PROST, E. M.: «Alteration of the complement system in children with Hnoch-Schonlein purpura». *Clin. Immunol. Immunophatol.*, 11: 52-56, 1978.
 44. PETERS, D. K., y LACHMANN, P. J.: «Immunity deficiency in pathogenesis of glomerulonephritis». *Lancet*, 12: 58-60, 1974.
 45. FU, S. M.; KUNKEL, H. C.; BRUSMAN, H. P.; ALLEN, F. H., y FOTINO, M.: «Evidence for linkage between HLA histocompatibility genes and those involved in the syntesis of the second component of complement». *J. Exp. Med.*, 140: 1108-1111, 1974.
 46. STRATTON, F., y LACHMAN, P. J.: «Genetic deficiencies of the complement system». *Boll. Ist. Sieroter Milan*, 53 (suppl.): 195-207, 1974.
 47. AGNELLO, V.; RUDDY, S.; WINCLESTER, R. J.; CHRISTIAN, C. L., y KUNKEL, H. G.: «Hereditary C₂ deficiency in systemic L.E., and acquired complement abnormalities in an unusual SLE-related syndrome, in birth defects: original article». *Genies XI*, Ed. by Bergsme, D.; GOOD, R. A.; FINSTAD, J.; Paul, N. W. Sinauer, 312, Sunderland, 1975.
 48. GLASS, D.; RAUM, D.; GIBSON, D.; STILLMAN, J. S., y SOHUR, P. H.: «Inherited deficiency of the second component of complement». *J. Clin. Invest.*, 58: 853-861, 1976.
 49. MAHOWOLD, M. L.; DALMASSO, A. P.; PETGEL, R. A., y YUNIS, E. J.: «Linkage relationship of C₂ deficiency, HLA and glyoxalase I loci». *Vox Sang.*, 37: 321-328, 1979.
 50. RAUM, D.; GLASS, D.; AGNELLO, V.; SHUR, P., y ALPER, CH. A.: «Congenit deficiency of C₂ and factor B». *N. Engl. J. Med.*, 299: 313, 1978.
 51. FU, S. M.; STERN, R.; KUNKEL, H. G.; DUPONT, B.; HAUSEN, J. A.; DAY, N. K.; GOOD, R. A.; JERSILD, C., y FOTINO, M.: «Mixed lymphocyte culture determinants and C₂ deficiency. LD-7a asociated with deficiency in four families». *J. Exp. Med.*, q42: 495-506, 1975.
 52. AWDEH, Z. L.; RAUN, D.; GLAS, D.; ANGELLO, V.; SCHUR, H.; JOHNSTON, B.; GELFAND, E. W.; BALLOW, M.; YUNIS, E., y ALPER, C. A.: «Complement-Human histocompatibility antigen haplotypes in C₂ deficiency». *J. Clin. Invest.*, 67: 581-583, 1981.
 53. WOLSKI, K. P.; SCHMID, F. R., y MITTAL, K. K.: «Genetic linkage between the HLA-A System and a deficit of the second component (C₂) of complement». *Science*, 188: 1020-1021, 1975.
 54. ALPER, C. A.: «Inherited structural polymorphism in human C₂- Evidence for genetic linkage between C₂ and Bf». *J. Exp. Med.*, 144: 1111-1115, 1976.
 55. MONTESEN, J. P.; BUSKJAER, L., y LAMM, L. U.: «Studies of the C₂ deficiency gene in man». *Immunology*, 39: 541-549, 1980.
 56. WAHL, B.; MEO, T.; SHREFFLER, D.; MILLER, W.; ATKINSON, J. P.; SHOULZ, J., y OSTERLAND, C. K.: «C₂ deficiency and a Lupus erythematosus like Family Re-evaluation». *Ann. Intern. Med.*, 90: 717-718, 1979.
 57. ALLEN, F. H., Jr.: «Linkage of HLA and GBG». *Vox. Sang.*, 27: 328-384, 1974.
 58. RAUM, D.; GLASS, D.; CARPENTER, C. B.; ALPER, CH. A., y SCHUN P. H.: «The chromosomal order of genes controlling the major histocompatibility complex, properdin, factor B and deficiency of the second component of complement». *J. Clin. Invest.*, 58: 1240-1248, 1976.
 59. RAUM, D.; GLASS, D.; CARPENTER, CH., SCHUR, P., y ALPER CHESTER, A.: «Mapping of the structural gene for the second component of complement with respect to the human major histocompatibility complex». *Am. J. Hum. Genet.*, 31: 35-41, 1979.
 60. FRIEND, P. S.; HANDWENGER, B. S.; KIN, Y.; MICHAEL, A. F., y YUNIS, E. J.: «C₂ deficiency in man. Genetic relationship to a mixed lymphocyte reaction determinant (7a*)». *Immunogenetic*, 2: 569-576, 1975.
 61. GIBSON, D. J.; GLASS, D.; CARPENTER, C. B., y SCHUR, P. H.: «Hereditary C₂ deficiency: diagnosis and HLA gene complex associations». *Journal of Immunol.*, 116: 1065-1070, 1976.
 62. DEWALD, G., y RITNNER, C.: «Polymorphism of the second component of human complement (C₂)». *Vox. Sang.*, 37: 47-54, 1979.
 63. MEO, T.; ATKINSON, J.; BERNOCO, D., y CEPPELLIN, R.: «Mapping of the HLA locus controllings C₂ estructural variants and linkage disequilibrium between alleles C₂2 and BW15». *Eur. J. Immunol.*, 6: 916-920, 1976.
 64. OLAISEN, B.; TEISBERG, P.; GEDDE-DAHL, R., y THORSBY, E.: «Genetic polymorphism of the second component of human complement (C₂)». *Hum. Genet.*, 42: 301-308, 1978.
 65. SELINGMANN, M.; BROUT, J. C., y SASPORTES, M.: «Hereditary C₂ deficiency associated with common variable immunodeficiency». *Ann. Intern. Med.*, 91: 216-217, 1979.
 66. NERL, B., CH.; GROSSEWILDE, H., y VALET, C.: «Association of low C₂ and C₄ serum levels with the HLA-DW2 allele in healthy individuals». *J. Exp. Med.*, 148: 704-713, 1978.
 67. DELAGE, J. M.; LEHNER-NETSCH, G.; LAFLEUR, R.; SIMARD, J.; BRUM, G., y PROCHAZKA, E.: «Simultaneous occurrence of hereditary C₆ and C₂ deficiency in a French-Canadian family». *Immunology*, 37: 419-428, 1979.
 68. LEHNER-NETSH, G.; SIMARD, J.; PROCHAZKA, E.; BRUN, G., y DELAGE, J. M.: «Double deficit en C₂ et en C₇, chez un même sujet. Etude du complement et du systema HLA». *Union Med. Can.*, 107: 928-932, 1978.
 69. KOHLER, P. F.: «Inherited complement deficiencies and systemic lupus eithematosus: an inmunogenetic puzzle (editorial)». *Ann. Int. Med.*, 82: 410-421, 1975.
 70. CUKROVA, V.; RYCHLIHOVA, M., y DEMANT, P.: «Defective MLR capacitation in the human: low xenogeneic capacity associated with HLA antigenes AW 25, B18, and DW2». *Immunogenetics*, 4: 531, 1977.
 71. Mc DEVITT, H. D., y BODMER, W. F.: «HLA immune response genes, and disease». *Lancet*, 1: 1269-1274, 1974.