

## Τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας στην ψωριασική αρθρίτιδα στον ελληνικό πληθυσμό

Χ. ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ<sup>1</sup>  
 Κ. ΤΑΡΑΣΗ<sup>2</sup>  
 Λ. ΚΟΥΤΣΟΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ<sup>1</sup>  
 Σ. ΣΠΥΡΙΔΩΝΑΚΟΥ<sup>1</sup>  
 Γ. ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ<sup>1</sup>  
 Γ. ΚΑΡΑΝΙΚΟΛΑΣ<sup>3</sup>  
 ΧΡ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ<sup>2</sup>  
 Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ<sup>3</sup>  
 Γ. ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ<sup>4</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία τριάντα περίπου χρόνια, σε μία πληθώρα μελετών που αφορούν σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, διαπιστώθηκε μία ποικιλία συσχετίσεων μεταξύ των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLA) και της επιδεκτικότητας στην ψωριασική αρθρίτιδα.

Σκοπός της παρούσης εργασίας, ήταν η μελέτη της συχνότητας κατανομής των αντιγόνων HLA τάξης I και τάξης II σε Έλληνες ασθενείς πάσχοντες από ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ). Μελετήθηκαν 181 Έλληνες ασθενείς πάσχοντες από ΨΑ, 92 άνδρες και 89 γυναίκες, μη συγγενείς μεταξύ τους, με μέσο όρο ηλικίας 51,64 έτη, με μέσο όρο έναρξης της νόσου την ηλικία των 40,65 ετών και με μέση διάρκεια νόσου τα 9,64 έτη. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 κλινικές υποομάδες της νόσου, δηλαδή της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας (I), της ασύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας (II) και της υποομάδας με αξονική προσβολή (III). Οι ασθενείς με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων (ΑΦΦ) μελετήθηκαν σαν ξεχωριστή ομάδα (προερχόμενοι και από τις 3 υποομάδες και με χαρακτηριστική την προσβολή των ΑΦΦ αρθρώσεων). Ως μάρτυρες μελετήθηκαν 110 υγιείς Έλληνες εθελοντές αιμοδότες, μη συγγενείς μεταξύ τους. Ο προσδιορισμός των HLA αντιγόνων, έγινε με τη μικρολεμφοκυτταροτοξική δοκιμασία των Terrasaki - McClelland, η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων με τη δοκιμασία  $\chi^2$  (chi-square test) και διόρθωση κατά Yates. Υπολογίσθηκε επίσης ο σχετικός κίνδυνος, (Odds Ratio, OR) σύμφωνα με τη μέθοδο Woolf.

Οι HLA θετικές συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν στο σύνολο των 181 ασθενών σε σύγκριση με τους 110 υγιείς μάρτυρες ήταν με τα HLA-B16 ( $p = 0,007$ , OR = 3,17), HLA-B38 ( $p = 0,005$ , OR = 5,85) και HLA-C<sub>W</sub>4 ( $p = 0,019$ , OR = 2,31) αντιγόνα, ενώ αρνητική (στατιστικά σημαντική) συσχέτιση μεταξύ του συνόλου των πασχόντων και των μαρτύρων διαπιστώθηκε με τα HLA-B7 ( $p = 0,003$ , OR = 0,007) και C<sub>W</sub>7 ( $p = 0,009$ , OR = 0,19) αντιγόνα.

<sup>1</sup> Ρευματολογική Κλινική, Γ.Ν.

«Ασκληπιείο» Βούλας

<sup>2</sup> Τμήμα Ανοσολογίας -

Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν. Αθηνών

«Ο Ευαγγελισμός»

<sup>3</sup> Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική

<sup>4</sup> Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν. Αθηνών «Λαϊκό»

Μεταξύ των 76 ασθενών της κλινικής υποομάδας I, παρατηρήθηκαν σημαντικές θετικές συσχετίσεις με τα HLA-B16 ( $p = 0,009$ , OR = 3,76) και B38 ( $p = 0,014$ , OR = 6,10) ενώ σημαντικές αρνητικές με τα HLA-B7 ( $p = 0,039$ , OR = 0) και C<sub>w</sub>7 ( $p = 0,005$ , OR = 0,08) αντιγόνα, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Μεταξύ των 79 ασθενών της κλινικής υποομάδας II, κατεγράφησαν σημαντικές θετικές συσχετίσεις με τα HLA-B16 ( $p = 0,0044$ , OR = 2,7), B38 ( $p = 0,013$ , OR = 5,67), C<sub>w</sub>2 ( $p = 0,009$ , OR = 3,71), C<sub>w</sub>4 ( $p = 0,022$ , OR = 2,69) και HLA-DR4 ( $p = 0,0071$ , OR = 2,44), ενώ σημαντικά αρνητικές, με τα HLA-B5 ( $p = 0,0045$ , OR = 0,25), B7 ( $p = 0,044$ , OR = 0,13) και DR5 ( $p = 0,011$ , OR = 0,39) αντιγόνα σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Στους 26 ασθενείς της κλινικής υποομάδας III, διαπιστώθηκε ισχυρή σημαντική θετική συσχέτιση με το HLA-B27 αντιγόνο ( $p = 0$ , OR = 26,4). Μεταξύ των 36 ασθενών που παρουσίαζαν προσβολή των ΑΦΦ αρθρώσεων, καταγράφηκε σημαντική θετική συσχέτιση με τα HLA-A1 ( $p = 0,0022$ , OR = 4,47) και C<sub>w</sub>6 ( $p = 0,010$ , OR = 4,33) αντιγόνα, συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Συμπερασματικά, όπως φαίνεται στην παρούσα μελέτη, διαπιστώθηκε για πρώτη φορά η συσχέτιση HLA αντιγόνων με την ψωριασική αρθρίτιδα σε Έλληνες ασθενείς τόσο στο σύνολό τους όσο και στις κλινικές υποομάδες της νόσου.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(2):157-178

**Όροι ευρητηρίου:** αντιγόνα HLA τάξης I, αντιγόνα HLA τάξης II, ψωριασική αρθρίτιδα, πολυαρθρίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα, σπονδυλίτιδα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι μία συστηματική φλεγμονώδης νόσος με αρθρικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Η συχνότητα της νόσου στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 0,4-1,4%, ενώ σε πληθυσμούς ψωριασικών ατόμων υπολογίζεται σε ποσοστό 10-40%. Έχουν περιγραφεί 5 κλινικές υποομάδες της νόσου, δηλαδή, της συμ-

μετρικής πολυαρθρίτιδας, της ασύμμετρου ολιγοαρθρίτιδας, της αξονικής μορφής, της μορφής με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων και της πυρωτικής (καταστροφικής) μορφής. Η ακριβής αιτιολογία της ψωριασικής αρθρίτιδας είναι άγνωστη. Γενετικοί, ανοσολογικοί και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, πιθανολογείται ότι παίζουν κάποιο πιθανό ρόλο στην εμφάνιση και διαιώνιση της φλεγμονώδους διαδικασίας στη νόσο αυτή.

Η τεκμηρίωση της στρατηγικής σημασίας του HLA συστήματος στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού, απέτέλεσε τη βάση για τη διερεύνηση των HLA αντιγόνων ως προδιαθεσικών παραγόντων για την εκδήλωση διαφόρων νοσημάτων. Τα HLA τάξης I αντιγόνα και ειδικότερα τα HLA-B27, B16 τα σχιστά του B38 και B39, B17 και C<sub>w</sub>6, έχουν βρεθεί στις περισσότερες μελέτες ότι συσχετίζονται με τη ΨΑ. Σε σχέση με την κλινική έκφραση της νόσου, το HLA-B27 αντιγόνο συσχετίστηκε ισχυρά με την αξονική προσβολή, ενώ τα HLA-B16, B38 και B39 αντιγόνα, παρατηρούνται συχνότερα μεταξύ των ασθενών με περιφερική αρθρίτιδα. Εξ'όσων γνωρίζουμε, η αναζήτηση HLA συσχετίσεων σε Έλληνες πασχόντων από ΨΑ, δεν έχει γίνει αντικείμενο μελέτης στην Ελληνική βιβλιογραφία.

Σκοπός της παρούσης εργασίας, είναι η μελέτη της συχνότητας κατανομής των HLA τάξης I και τάξης II αντιγόνων σε Έλληνες ασθενείς με ΨΑ και η αναζήτηση πιθανών HLA συσχετίσεων μεταξύ των ασθενών αυτών και των υγιών μαρτύρων, τόσο στο σύνολο των πασχόντων, όσο και στις κλινικές υποομάδες της νόσου (συμμετρική πολυαρθρίτιδα, ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, αξονική μορφή), καθώς και στην ομάδα των ασθενών με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων. Τα αποτελέσματα της μελέτης, θα χρησιμεύσουν στον καθορισμό της επιδεκτικότητας στην ψωριασική αρθρίτιδα του Ελληνικού πληθυσμού.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Υλικό της παρούσης πληθυσμιακής μελέτης απέτέλεσαν 181 Έλληνες ασθενείς, μη συγγενείς

μεταξύ τους, που έπασχαν από ΨΑ σύμφωνα με τα κριτήρια των Moll & Wright<sup>1</sup>. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν δερματική ψωρίαση και φλεγμονώδη αρθρίτιδα, ήταν δε οροαρνητικοί για τον IgM ρευματοειδή παράγοντα στην αρχική τουλάχιστον εκτίμηση (πλην 3 που είχαν χαμηλό τίτλο ρευματοειδούς παράγοντος). Από τους ασθενείς αυτούς, οι 94 ήταν άνδρες και οι 87 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας τα 51,64 έτη, μέσο όρο ηλικίας ενάρξεως της νόσου τα 40,65 χρόνια και με μέση διάρκεια νόσου τα 9,46 έτη.

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του Krammer σε 3 κλινικές υποομάδες της νόσου, δηλαδή, στις υποομάδες της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας (I) n=76, της ασύμμετρου oligoarthritis (II) n = 79 και της υποομάδος με αξονική προσβολή (παρουσία ιερολαγονίτιδος με ή όχι περιφερική αρθρίτιδα) (III) n = 26. Οι πάσχοντες, κατατάχθηκαν στις κλινικές υποομάδες I και II εφ' όσον είχαν συμμετρική πολυαρθρίτιδα ή ασύμμετρη oligoarthritis για 6 τουλάχιστον εβδομάδες από τη διάγνωση και στην υποομάδα III εφ' όσον ακτινολογικά παρουσίαζαν ιερολαγονίτιδα ή και συνδεμοφύτωση της σπονδυλικής στήλης. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν προσβολή των ΑΦΦ αρθρώσεων μελετήθηκαν σαν ξεχωριστή ομάδα, οι δε πάσχοντες της ομάδας αυτής προήρχοντο και από τις 3 κλινικές υποομάδες της νόσου (χαρακτηρίζονταν από την προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της παρούσης μελέτης φαίνονται στον Πίνακα 1.

Η ομάδα των μαρτύρων αποτελείτο από 110 υγιείς Έλληνες εθελοντές αιμοδότες μη συγγενείς μεταξύ τους από διάφορα τοπογραφικά διαμερίσματα της χώρας.

Για τον προσδιορισμό των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLA) τάξης I και τάξης II, χρησιμοποιήθηκε η λεμφοκυτταροτοξική δοκιμασία Terasaki-Mc Clelland<sup>2</sup>. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ο προσδιορισμός γίνεται σε ολικό πλθυσμό λεμφοκυττάρων φλεβικού αίματος για τα HLA τάξης I αντιγόνα, ενώ ο προσδιορισμός των HLA τάξης II γίνεται στα Β λεμφοκύτταρα.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Χαρακτηριστικά	Ασθενείς n = 181
Άνδρες	n = 94
Γυναίκες	n = 87
Μ.Ο. ηλικίας	Έτη: 51,64
Μ.Ο. ηλικίας ενάρξεως νόσου	Έτη: 40,65
Μέση διάρκεια νόσου	Έτη: 9,46
Συμμετρική πολυαρθρίτιδα	n = 76
Ασύμμετρη oligoarthritis	n = 79
Αξονική προσβολή	n = 26
Προσβολή άπω φαλαγγικών	n = 36

Η δοκιμασία αυτή στηρίζεται στην αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος, που παρατηρείται κατά την ανάμειξη ειδικού αντί-HLA ορού με τα εξεταζόμενα λεμφοκύτταρα σε πλάκες Terasaki παρουσία συμπληρώματος κοκίλλου. Αν τα εξεταζόμενα λεμφοκύτταρα φέρουν το αντίστοιχο HLA αντιγόνο, το τελευταίο αναγνωρίζεται από τον ορό και ακολουθεί λύση των κυττάρων (θετική αντίδραση). Η αντίδραση μπορεί να πιστοποιηθεί με την προσθήκη χρωστικής ουσίας, trypan ή εωσίνης και ανεύρεση της αναλογίας των νεκρών ή ζώντων κυττάρων αντίστοιχα. Για τον προσδιορισμό των HLA τάξης II αντιγόνων μπορούν να χρησιμοποιηθούν δύο φθοριοχρωστικές, εκ των οποίων η μία να βάφει τα Β λεμφοκύτταρα και η άλλη τα νεκρά κύτταρα. Τόσο στο σύνολο των ασθενών, όσο και στις κλινικές υποομάδες της νόσου υπολογίσθηκε η συχνότητα κατανομής των HLA τάξης I και II αντιγόνων και συγκρίθηκε με αυτή των υγιών μαρτύρων.

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή και τη χρήση ειδικού προγράμματος (EPI.6). Εφαρμόσθηκε η δοκιμασία  $\chi^2$  (chi-square test) με διόρθωση κατά Yates<sup>3</sup>. Η διόρθωση κατά Yates έγινε με βάση το γινόμενο της κάθε τιμής P επί τον αριθμό των αλληλομόρφων γονιδίων που εξετάστηκαν σε κάθε γενετικό τόπο HLA τάξης I και τάξης II. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές του διορθωμένου P (Pc) μικρότερες από

0.05. Επίσης, υπολογίστηκε, σύμφωνα με τη μέθοδο του Woolf, ο σχετικός κίνδυνος (Odds Ratio, OR). Η εφαρμογή της στατιστικής μελέτης βασίστηκε στη μελέτη των Svejgaard and Ryder (1994).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται αναλυτικά στους πίνακες 2-6. Αναλυτικότερα, στον πίνακα 2, παρουσιάζεται ο συσχετισμός της συχνότητας κατανομής των HLA τάξης I και II αντιγόνων που καταγράφηκε μεταξύ του συνόλου των 181 ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα, με αυτή των 110 υγιών μαρτύρων, ενώ στον πίνακα 2<sup>ο</sup> παρουσιάζονται συνοπτικά οι στατιστικά σημαντικές HLA συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν μεταξύ του συνόλου των ασθενών και των μαρτύρων. Στον πίνακα 3, παρουσιάζεται ο συσχετισμός της συχνότητας κατανομής των HLA τάξης I και II αντιγόνων που καταγράφηκε μεταξύ των 76 ασθενών με συμμετρική πολυαρθρίτιδα, με αυτή των μαρτύρων, ενώ στον πίνακα 3<sup>ο</sup> παρουσιάζονται συνοπτικά οι στατιστικά σημαντικές HLA συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν μεταξύ των ασθενών με συμμετρική πολυαρθρίτιδα και των μαρτύρων. Στον πίνακα 4, παρουσιάζεται ο συσχετισμός της συχνότητας κατανομής των HLA τάξης I και II αντιγόνων που καταγράφηκε μεταξύ των 79 ασθενών με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, με αυτή των μαρτύρων, ενώ στον πίνακα 4<sup>ο</sup> παρουσιάζονται συνοπτικά οι στατιστικά σημαντικές HLA συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα και των μαρτύρων. Στον πίνακα 5, παρουσιάζεται η στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το HLA-B27 αντιγόνο, που παρατηρήθηκε στους 26 ασθενείς με αξονική προσβολή συγκριτικά με τους μάρτυρες. Στον πίνακα 6, παρουσιάζεται ο συσχετισμός της συχνότητας κατανομής των HLA τάξης I και II αντιγόνων που καταγράφηκε μεταξύ των 36 ασθενών με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων με αυτή των μαρτύρων, ενώ τέλος τον πίνακα 6<sup>ο</sup> παρουσιάζονται συνοπτικά οι HLA συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν μεταξύ

των ασθενών με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων και των μαρτύρων).

Όπως φαίνεται στους πίνακες 2 και 2<sup>ο</sup>, θετικές (στατιστικά σημαντικές) HLA συσχετίσεις παρατηρήθηκαν στο σύνολο των 181 ασθενών, συγκριτικά ως προς τους μάρτυρες, με τα αντιγόνα HLA-B16, (22,93% vs 8,57%,  $\chi^2 = 7,22$ ,  $p = 0,007$ , OR = 3,17), B38 (14,67% vs 2,85%,  $\chi^2 = 7,84$ ,  $p = 0,005$ , OR = 5,85) και C<sub>w</sub> 4 (49,15% vs 29,52%,  $\chi^2 = 5,46$ ,  $p = 0,019$ , OR = 2,31).

Επίσης, στο σύνολο των ασθενών παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα κατανομής των HLA-A1 (21,10% vs 12,38%), C<sub>w</sub> 2 (23,3% vs 11,42%) και C<sub>w</sub> 6 (25,42% vs 13,33%) αντιγόνων συγκριτικά με τους μάρτυρες, διαφορά όμως που δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αρνητική συσχέτιση μεταξύ του συνόλου των ασθενών και των μαρτύρων καταγράφηκε στη συχνότητα κατανομής των HLA-B7 (0,92% vs 11,42%,  $\chi^2 = 8,60$ ,  $p = 0,003$ , OR = 0,07) και C<sub>w</sub> 7 (5,08% vs 21,90%,  $\chi^2 = 6,80$ ,  $p = 0,009$ , OR = 0,19) αντιγόνων. Η συχνότητα κατανομής του HLA-B8 αντιγόνου ήταν ελαττωμένη στο σύνολο των ασθενών σε σύγκριση με τους μάρτυρες (3,67% vs 9,52%), αλλά στατιστικά μη σημαντική.

Όπως φαίνεται στους πίνακες 3 και 3<sup>ο</sup>, στους 76 ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας (I), παρατηρήθηκαν θετικές συσχετίσεις, όσον αφορά τη συχνότητα κατανομής των HLA-B16 (26,8% vs 8,57%,  $\chi^2 = 6,80$ ,  $p = 0,009$ , OR = 3,76) και HLA-B38 (15,22% vs 2,85%,  $\chi^2 = 6,03$ ,  $p = 0,014$ , OR = 6,10) αντιγόνων, συγκριτικά με αυτή των μαρτύρων. Στους ασθενείς της κλινικής αυτής υποομάδας η συχνότητα κατανομής του HLA-A1 αντιγόνου (21,74% vs 12,38%) ήταν αυξημένη συγκριτικά με τους μάρτυρες αλλά στατιστικά μη σημαντική. Στους ασθενείς της I υποομάδας παρατηρήθηκαν ισχυρές αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, στη συχνότητα κατανομής των HLA-B7 (0% vs 11,42%,  $\chi^2 = 4,26$ ,  $p = 0,039$ , OR=0) και HLA-C<sub>w</sub> 7 (2,17% vs 21,90%,  $\chi^2 = 7,90$ ,  $p = 0,005$ , OR = 0,08) αντιγόνων. Η συχνότητα κατανομής των HLA-DR1

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

HLA	Ασθενείς (n = 181) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	$\chi^2$	p	OR
A1	21,10 ↑	12,38	2,32	NS	1,89
A2	59,63	49,52			
A3	12,84	15,23			
A9	35,77	39,04			
A23	2,75	6,66			
A24	30,28	31,42			
A10	12,84	14,28			
A25	0	2,85			
A26	11,01	10,47			
A34	0	0,95			
A66	0	0			
A11	9,17	10,47			
A19	22,01	33,33			
A29	4,59	8,57			
A30	0	3,80			
A31	0,92	1,90			
A32	12,84	14,28			
A33	1,83	4,76			
A74	0	0			
A28	2,75	6,66			
A43	0	0,95			
CW1	3,39	3,80			
CW2	23,73 ↑	11,42	3,41	NS	2,41
CW3	10,17	14,28			
CW4	49,15 ↑	29,52	5,46	0,019	2,31
CW5	3,39	2,85			
CW6	25,42 ↑	13,33	3,01	NS	2,22
CW7	5,08 ↓↓	21,90	6,80	0,009	0,19
CW8	5,08	0,95			
B5	24,77	29,52			
B51	18,34	19,57			
B52	0,92	6,66			
B7	0,92 ↓↓↓	11,42	8,60	0,003	0,07
B8	3,67 ↓↓	9,52	2,12	NS	0,36
B12	10,09 ↓	19,04	2,78	NS	0,48
B44	9,17	18,09			
B45	0,92	0,95			
B13	11,01	6,66			
B14	4,59	3,80			
B15	1,83	5,70			
B62	0,92	4,76			
B63	0	0,95			
B16	22,93 ↑↑↑	8,57	7,22	0,007	3,17
B38	14,67 ↑↑↑	2,85	7,84	0,005	5,85
B39	8,20	5,70			

συνέχεια πίνακα 2 ⇨

συνέχεια πίνακα 2 ⇨

HLA	Ασθενείς (n = 181) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	$\chi^2$	p	OR
B17	10,09	7,61			
B18	22,01	14,28			
B21	5,50	6,66			
B49	2,75	6,66			
B50	0	0			
B22	4,59	5,70			
B54	0,92	0			
B55	0,92	4,76			
B56	1,83	0,95			
B27	6,42	5,70			
B35	35,77	36,19			
B37	1,83	2,85			
B40	6,42	7,61			
B41	1,83	2,85			
B42	0	0			
B46	0	0			
B47	0	1,90			
B48	0	0			
B53	0	2,85			
B59	0	0			
B67	0	0			
B70	0	0,95			
B73	0	0			
DR1	14,02	14,70			
DR2	37,38	35,30			
DR3	15,89	17,60			
DR4	18,69	10,80			
DR5	38,31	51,90			
DR6	19,62	21,50			
DR7	7,48	11,70			
DR8	0,93	7,80			
DR9	0	1,90			
DR10	4,67	6,80			

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2Α. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ. ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ N = 181**

HLA	Ασθενείς (n = 181) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	$\chi^2$	p	OR
B16	22,93	8,57	7,22	0,007	3,17
B38	14,67	2,85	7,84	0,005	5,85
CW4	49,15	29,52	5,46	0,019	2,31
B7	0,92	11,42	8,60	0,003	0,07
CW7	5,08	21,90	6,80	0,009	0,19

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ – ΣΥΜΜΕΤΡΙΚΗ ΠΟΛΥΑΡΘΡΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

HLA	Ασθενείς (n = 76) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	$\chi^2$	p	OR
A1	21,74 ↑	12,38	1,51	NS	1,97
A2	69,57	49,52			
A3	13,04	15,23			
A9	32,60	39,04			
A23	2,17	6,66			
A24	23,91	31,42			
A10	10,87	14,28			
A25	0	2,85			
A26	10,87	10,47			
A34	0	0			
A66	0	0			
A11	10,87	10,47			
A19	21,73	33,33			
A29	4,35	8,57			
A30	0	3,8			
A31	2,17	1,9			
A32	10,87	14,28			
A33	2,17	4,76			
A74	0	0			
A28	0 ↓	6,66	1,88	NS	0
A43	0	0			
CW1	2,17	3,80			
CW2	6,52	11,42			
CW3	10,87	14,28			
CW4	23,91	29,52			
CW5	0	2,85			
CW6	19,57	13,33			
CW7	2,17 ↓ ↓ ↓	21,90	7,90	0,005	0,08
CW8	2,17	0,95			
B5	23,91	29,52			
B51	19,57	21,90			
B52	0	6,66			
B7	0 ↓ ↓ ↓ ↑	11,42	4,26	0,039	(0)
B8	4,35 ↓	9,52	0,57	NS	0,43
B12	6,52 ↓ ↓	19,04	2,98	NS	0,30
B44	6,52 ↓ ↓	18,09	2,58	NS	0,32
B45	0	0,95			
B13	17,39 ↑ ↑	6,66	3,00	NS	2,95
B14	4,35	3,80			
B15	0	5,70			
B62	0	4,76			
B63	0	0,95			
B16	26,08 ↑ ↑	8,57	6,80	0,009	3,76
B38	15,22 ↑ ↑ ↑	2,85	6,03	0,014	6,10

συνέχεια πίνακα 3 ⇨

συνέχεια πίνακα 3 ⇨

HLA	Ασθενείς (n = 76) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	x <sup>2</sup>	p	OR
B39	10,87 ↑↑	5,70	0,61	NS	2,01
B17	10,87	7,61			
B18	15,22	14,28			
B21	4,35	6,66			
B49	2,17	6,66			
B50	0	0			
B22	4,35	5,70			
B54	0	0			
B55	2,17	4,76			
B56	2,17	0,95			
B27	4,35	5,70			
B35	34,78	36,19			
B37	4,35	2,85			
B40	8,69	7,61			
B41	2,17	2,85			
B42	0	0			
B46	0	0			
B47	0	1,9			
B48	0	0			
B53	0	2,85			
B59	0	0			
B67	0	0			
B70	0	0,95			
B73	0	0			
DR1	8,0 ↓	14,7	0,83	NS	0,50
DR2	42,0	35,3			
DR3	16,0	17,6			
DR4	14,0	10,8			
DR5	48,0	51,9			
DR6	22,0	21,5			
DR7	6,0 ↓	11,7	0,69	NS	0,48
DR8	0	7,8			
DR9	0	1,9			
DR10	8,0	6,8			

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3Α. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ – ΣΥΜΜΕΤΡΙΚΗ ΠΟΛΥΑΡΘΡΙΚΗ ΜΟΡΦΗ (N = 76)**

HLA	Ασθενείς (n = 76) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	x <sup>2</sup>	p	OR
B16	26,08	8,57	6,80	0,009	3,76
B38	15,22	2,85	6,03	0,014	6,10
B7	0	11,42	4,26	0,039	0
CW7	2,17	21,90	7,90	0,005	0,08



**ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ – ΑΣΣΥΜΕΤΡΟΣ ΟΛΙΓΟΑΡΘΡΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

HLA	Ασθενείς (n = 79) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	$\chi^2$	p	OR
A1 ↑	20,63 ↑	12,38	1,47	NS	1,84
A2	52,38	49,52			
A3	12,70	15,23			
A9	38,09	39,04			
A23	3,17	6,66			
A24	34,92	31,42			
A10	14,28	14,28			
A25	0	2,85			
A26	11,11	10,47			
A34	0	0,95			
A66	0	0			
A11	7,94	10,47			
A19	22,22	33,33			
A29	4,76	8,57			
A30	0	3,80			
A31	0	1,90			
A32	14,29	14,28			
A33	1,59	4,76			
A74	0	0			
A28	4,76	6,66			
A43	0	0,95			
CW1	2,94	3,80			
CW2	32,35 ↑↑	11,42	6,70	0,009	3,71
CW3	2,94 ↓↓	14,28	2,23	NS	0,18
CW4	52,94 ↑↑	29,52	5,19	0,022	2,69
CW5	5,88	2,85			
CW6	17,65	13,33			
CW7	5,88 ↓↓	21,90	3,45	NS	0,22
CW8	5,88	0,95			
B5	9,52 ↓↓	29,52	8,04	0,0045	0,2
B7	1,59 ↓↓	11,42	4,05	0,044	0,13
B8	3,17 ↓	9,52	1,53	NS	0,3
B12	12,70	19,04			
B44	11,11	18,09			
B45	1,59	0,95			
B13	6,35	6,66			
B14	4,76	3,80			
B15	3,17	5,70			
B62	1,59	4,76			
B63	0	0,95			
B16	20,63 ↑↑	8,57	4,03	0,044	2,7
B38	14,29 ↑↑↑	2,85	6,13	0,013	5,63
B39	6,35	5,70			
B17	9,52	7,61			
B18	26,98 ↑	14,28	3,34	NS	2,22

συνέχεια πίνακα 4 ⇨

συνέχεια πίνακα 4 ⇨

HLA	Ασθενείς (n = 79) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	x <sup>2</sup>	p	OR
B21	6,34	6,66			
B49	3,17	6,66			
B50	0	0			
B22	4,76	5,70			
B54	1,59	0			
B55	0	4,76			
B56	1,59	0,95			
B27	7,94	5,70			
B35	36,50	36,19			
B37	0	2,85			
B40	4,76	7,61			
B41	1,59	2,85			
B42	0	0			
B46	0	0			
B47	0	1,9			
B48	0	0			
B53	0	2,85			
B59	0	0			
B67	0	0			
B70	0	0,95			
B73	0	0			
DR1	19,3	14,7			
DR2	33,33	35,3			
DR3	15,79	17,6			
DR4	22,81 ↑↑	10,8	3,24	0,071	2,44
DR5	29,82 ↓↓	51,9	6,40	0,011	0,39
DR6	17,54	21,5			
DR7	21,05 ↑	11,7	1,79	NS	2,00
DR8	1,75	7,8			
DR9	0	1,9			
DR10	1,75	6,8			

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4Α. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ · ΑΣΥΜΜΕΤΡΟΣ ΟΛΙΓΟΑΡΘΡΙΚΗ ΜΟΡΦΗ (N = 79)**

HLA	Ασθενείς (n = 79) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	x <sup>2</sup>	p	OR
B16	20,63	8,57	4,03	0,044	2,77
B38	14,29	2,85	6,13	0,013	5,67
CW2	32,35	11,42	6,70	0,009	3,71
CW4	52,94	29,52	5,19	0,022	2,69
DR4	22,81	10,08	3,24	0,071	2,44
B5	9,52	29,52	8,04	0,0045	0,25
B7	1,59	11,42	4,05	0,044	0,13
DR5	29,82	51,99	6,40	0,011	0,39

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΑΞΟΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ**

HLA	Ασθενείς (n = 26) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	$\chi^2$	p	OR
B27	61,54	5,70	42,57	0	26,40

(8,0% vs 14,7%) και HLA-DR7 (6% vs 11,7%) ήταν μειωμένη συγκριτικά με τους μάρτυρες, αλλά στατιστικά μη σημαντική στην κλινική αυτή υποομάδα.

Όπως φαίνεται στους πίνακες 4 και 4<sup>α</sup> στους 79 ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα της ασύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας (II) παρατηρήθηκαν θετικές συσχετίσεις, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, στη συχνότητα κατανομής των HLA-B16 (20,63% vs 8,57%,  $\chi^2 = 4,03$ ,  $p = 0,044$ , OR = 2,77), HLA-B38 (14,29% vs 28,5%,  $\chi^2 = 6,13$ ,  $p = 0,013$ , OR = 5,67), CW2 (32,35% vs 11,42%,  $\chi^2 = 6,70$ ,  $p = 0,009$ , OR = 3,71), HLA-C<sub>w</sub> 4 (52,94% vs 29,52%,  $\chi^2 = 5,19$ ,  $p = 0,022$ , OR = 2,69) και HLA-DR4 (22,81% vs 10,08%,  $\chi^2 = 3,24$ ,  $p = 0,071$ , OR = 2,44) αντιγόνων. Οι αρνητικές HLA συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν στην υποομάδα II συγκριτικά με τους μάρτυρες, αφορούσαν τη συχνότητα κατανομής των HLA-B5 (9,52% vs 29,52%,  $\chi^2 = 8,04$ ,  $p = 0,0045$ , OR = 0,25), HLA-B7 (1,59% vs 11,42%,  $\chi^2 = 4,05$ ,  $p = 0,044$ , OR = 0,13) και HLA-DR5 (29,82% vs 51,90%,  $\chi^2 = 6,40$ ,  $p = 0,014$ , OR = 0,39) αντιγόνων. Στους ασθενείς παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη συχνότητα κατανομής του HLA-A1 (20,63% vs 12,38%) και μειωμένη των HLA-C<sub>w</sub> 7 (5,88% vs 21,90%) αντιγόνων συγκριτικά με τους μάρτυρες, διαφορές που ήταν στατιστικά μη σημαντικές.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 5, στους 26 ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα με αξονική προσβολή (III), καταγράφηκε ισχυρή (στατιστικά σημαντική) συσχέτιση με το HLA-B27 αντιγόνο συγκριτικά με τους μάρτυρες (61,54% vs 5,70%,  $\chi^2 = 42,57$ ,  $p = 0$ , OR = 26,40).

Όπως φαίνεται από τους πίνακες 6 και 6<sup>α</sup>, στους 36 ασθενείς που παρουσίαζαν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων (ΑΦΦ), παρατηρήθηκαν

(στατιστικά σημαντικές) θετικές συσχετίσεις με τα HLA-A1 (38,71% vs 13,38%,  $\chi^2 = 9,37$ ,  $p = 0,0022$ , OR = 4,47) και C<sub>w</sub> 6 (40,00% vs 13,33%,  $\chi^2 = 6,50$ ,  $p = 0,010$ , OR = 4,33) αντιγόνα, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Στους ΑΦΦ ασθενείς οι συχνότητες των HLA-C<sub>w</sub> 8 (10% vs 0,95%), HLA-DR4 (26,92% vs 10,80%) και HLA-B38 (6,45% vs 2,85%) αντιγόνων ήταν αυξημένες, ενώ του HLA-DR6 (38,5% vs 21,50%) μειωμένη. Οι παραπάνω διαφορές ήταν στατιστικά μη σημαντικές.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τεκμηρίωση της στρατηγικής σημασίας του HLA συστήματος στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού, απετέλεσε και τη βάση για τη διερεύνηση των HLA αντιγόνων ως προδιαθεσικών παραγόντων για την εκδήλωση νοσημάτων<sup>4,5,6,7,8</sup>. Στην παρούσα πληθυσμιακή μελέτη, την πρώτη σε Ελληνικό πληθυσμό, αναζητήθηκαν πιθανές HLA συσχετίσεις σε 181 Έλληνες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Αναζητήθηκαν επίσης συσχετίσεις στις 3 κλινικές υποομάδες της νόσου (συμμετρική πολυαρθρίτιδα, ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα και υποομάδα με αξονική προσβολή), και σε ασθενείς με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων, χωρίς όμως να παραστούν αληθή κλινική υποομάδα της νόσου, καθ' όσον οι ασθενείς αυτοί προήρχοντο και από τις 3 προαναφερθείσες υποομάδες.

Οι σημαντικές θετικές HLA συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν στο σύνολο των ασθενών (n = 181) της μελέτης συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (n = 110) όσον αφορά τη συχνότητα κατανομής των HLA αντιγόνων, ήταν με τα HLA-B16 (22,93% vs 58,57%,  $p = 0,007$ , OR = 3,17), B38 (14,67% vs 2,85%,  $p = 0,005$ , OR = 5,85) και C<sub>w</sub> 4 (49,15% vs 29,52%,  $p = 0,019$ , OR =

2,31) αντιγόνα. Το εύρημα αυτό, σημαίνει ότι τα HLA-B16, το σχιστό του B38 και το C<sub>w</sub> 4 αντιγόνα, παρέχουν επιδεκτικότητα στην ψωριασική αρθρίτιδα για τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά. Επίσης, τα άτομα αυτά έχουν 3πλάσια πιθανότητα να νοσήσουν από ΨΑ.

Στο σύνολο των ασθενών διαπιστώθηκε επίσης σημαντική ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στη συχνότητα κατανομής των HLA-B7 (0,02% vs 11,42%,  $p = 0,003$ , OR = 0,07) και C<sub>w</sub> 7 (5,08% vs 21,90%,  $p = 0,009$ , OR = 0,19) αντιγόνων, γεγονός που σημαίνει ότι τα άτομα που φέρουν τα παραπάνω αντιγόνα προστατεύονται ως προς την εμφάνιση αρθρίτιδας. Στο σύνολο των ασθενών παρατηρήθηκε επίσης αύξηση στη συχνότητα κατανομής των HLA-A1 (21,10% vs 13,38%,  $p = \text{NS}$ ), C<sub>w</sub> 2 (23,3% vs 11,42%) και C<sub>w</sub> 6 (25,42% vs 13,33%) αντιγόνων σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες που ήταν όμως στατιστικά μη σημαντική.

Στους ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας ( $n = 76$ ), παρατηρήθηκαν σημαντικές θετικές συσχετίσεις συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες όσον αφορά τη συχνότητα κατανομής των HLA-B16 (26,8% vs 8,57%,  $p = 0,009$ , OR = 3,76) και HLA-B38 (15,22% vs 2,85%,  $p = 0,004$ , OR = 6,10) αντιγόνων. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκαν επίσης αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στη συχνότητα κατανομής των HLA-B7 (0% vs 11,42%,  $p = 0,039$ , OR = 0) και C<sub>w</sub> 7 (2,17% vs 21,90%,  $p = 0,005$ , OR = 0,08) αντιγόνων. Επίσης, στην ομάδα αυτή, η συχνότητα κατανομής του HLA-A1 αντιγόνου ήταν αυξημένη (21,74% vs 12,38%,  $p = \text{NS}$ ) σε σύγκριση με τους μάρτυρες και των HLA-DR1 (8,0% vs 14,7%,  $p = \text{NS}$ ) και HLA-DR7 (6% vs 11,7%,  $p = \text{NS}$ ) μειωμένη, χωρίς όμως οι διαφορές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές.

Στους ασθενείς της κλινικής υποομάδας της ασύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας ( $n = 79$ ), παρατηρήθηκαν θετικές συσχετίσεις συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες στη συχνότητα κατανομής των HLA-B16 (20,63% vs 8,57%,  $p = 0,044$ , OR =

2,77), HLA-B38 (14,29% vs 28,5%,  $p = 0,013$ , OR = 5,67), C<sub>w</sub> 2 (32,35% vs 11,42%,  $p = 0,009$ , OR = 3,71), C<sub>w</sub> 4 (52,94% vs 29,52%,  $p = 0,022$ , OR = 2,69) και DR4 (22,81% vs 10,08%,  $p = 0,071$ , OR = 2,44) αντιγόνων.

Τα ευρήματα αυτά, σημαίνουν ότι τα άτομα που φέρουν τα παραπάνω αντιγόνα, έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα. Οι αρνητικές HLA συσχετίσεις που σημειώθηκαν σε αυτή την υποομάδα ασθενών συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, αφορούσαν τη συχνότητα κατανομής των HLA-B5 (9,52% vs 29,52%,  $p = 0,0045$ , OR = 0,25), B7 (1,59% vs 11,42%,  $p = 0,044$ , OR = 0,13) και HLA-DR5 (29,82% vs 51,90%,  $p = 0,011$ , OR = 0,39) αντιγόνων. Στην υποομάδα παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κατανομής του HLA-A1 (20,63% vs 12,38%,  $p = \text{NS}$ ) και μειωμένη των C<sub>w</sub> 7 (5,88% vs 21,90%,  $p = \text{NS}$ ) και B8 (3,17% vs 9,52%,  $p = \text{NS}$ ) αντιγόνων, διαφορές που ήταν όμως στατιστικά μη σημαντικές.

Στους ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα με αξονική προσβολή ( $n = 26$ ) διαπιστώθηκε ισχυρή στατιστικά συσχέτιση με το HLA-B27 αντιγόνο συγκριτικά, με τους μάρτυρες (61,54% vs 5,70%,  $p = 0$ , OR = 26,40). Η παραπάνω θετική συσχέτιση σημαίνει ότι το HLA-B27 αντιγόνο παρέχει επιδεκτικότητα στα άτομα που το φέρουν, για ανάπτυξη της παραπάνω μορφής της νόσου. Ειδικότερα, τα άτομα αυτά έχουν 26πλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν ψωριασική σπονδυλίτιδα.

Στην ομάδα των ασθενών που παρουσίαζαν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων ( $n=36$ ) παρατηρήθηκαν θετικές συσχετίσεις με τα HLA-A1 (38,71% vs 13,38%,  $p = 0,022$ , OR = 4,47) και C<sub>w</sub> 6 (40% vs 13,33%,  $p = 0,010$ , OR=4,33) αντιγόνα, γεγονός που σημαίνει ότι τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά, έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν την παραπάνω κλινική μορφή της νόσου. Στην υποομάδα αυτή, οι συχνότητες των HLA-C<sub>w</sub> 8 (10% vs 0,95%,  $p = \text{NS}$ ), DR4 (26,92% vs 10,80%,  $p = \text{NS}$ ) και B38 (6,45% vs 2,85%,  $p = \text{NS}$ ) αντιγόνων ήταν

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ – ΜΟΡΦΗ ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΩΝ ΑΠΩ ΦΑΛΑΓΓΙΚΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ**

HLA	Ασθενείς (n = 36) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	$\chi^2$	p	OR
A1	38,71 ↑↑↑	12,38	9,37	0,0022	4,47
A2	58,06	49,52			
A3	9,68	15,23			
A9	41,93	39,04			
A23	6,45	6,66			
A24	32,26	31,42			
A10	12,90	14,28			
A25	0	2,85			
A26	12,9	10,47			
A34	0	0			
A66	0	0			
A11	6,45	10,47			
A19	22,58	33,33			
A29	9,68	8,57			
A30	0	3,80			
A31	0	1,90			
A32	12,90	14,28			
A33	0	4,76			
A74	0	0			
A28	3,23	6,66			
A43	0	0			
CW1	5	3,80			
CW2	30	11,42			
CW3	10	14,28			
CW4	40	29,52			
CW5	0	2,85			
CW6	40 ↑↑↑	13,33	6,50	0,010	4,33
CW7	5 ↓↓	21,90	2,10	NS	0,19
CW8	10 ↑↑	0,95	2,64	NS	11,56
B5	29,03	29,52			
B51	25,81	19,57			
B52	0	6,66			
B7	0	11,42			
B8	6,45	9,52			
B12	12,90	19,04			
B44	12,90	18,09			
B45	0	0,95			
B13	9,68	6,66			
B14	6,45	3,80			
B15	3,23	5,70			
B62	3,23	4,76			
B63	0	0,95			
B16	6,45	8,57			
B38	6,45	2,85	0,15	NS	2,34

συνέχεια πίνακα 6 ⇨

συνέχεια πίνακα 6 ⇨

HLA	Ασθενείς (n = 36) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	$\chi^2$	p	OR
B39	0	5,70			
B17	3,23	7,61			
B18	16,12	14,28			
B21	0	6,66	1,03	NS	0
B49	0	6,66			
B50	0	0			
B22	6,45	5,70			
B54	3,23	0			
B55	0	4,76			
B56	3,23	0,95			
B27	9,68	5,70			
B35	38,70	36,19			
B37	3,23	2,85			
B40	3,23	7,61			
B41	3,23	2,85			
B42	0	0			
B41	0				
B42	0				
B46	0	0			
B47	0	1.90			
B48	0	0			
B53	0	2.85			
B59	0	0			
B67	0	0			
B70	0	0.95			
B73	0	0			
DR1	11.54	14.70			
DR2	34.61	35.30			
DR3	11.54	17.60			
DR4	26.92 ↑↑	10.80	3.23	NS	3.05
DR5	50.0	51.90			
DR6	3.85 ↓↓	21.50	1.03	NS	0.26
DR7	7.69	11.70			
DR8	0	7.80			
DR9	0	1.90			
DR10	11.54	6.80			

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6Α. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ · ΑΠΩ ΦΑΛΑΓΓΙΚΗ ΜΟΡΦΗ (N = 36)**

HLA	Ασθενείς (n = 36) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	$\chi^2$	p	OR
A1	38,71	12,38	9,37	0,0022	4,47
CW6	40,00	13,33	6,50	0,010	4,33

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΗΛΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΙ ΣΤΗ ΔΙΕΘΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

ΜΕΛΕΤΕΣ	N=	ΗΛΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ	* ΥΠΟΟΜΑΔΕΣ ΨΑ		
			I	II	III
Lambert <sup>188</sup> (1976)	82		-	-	B27
Murray <sup>189</sup> (1980)		A26, B38, B39, DRW4	-	-	-
Gerber <sup>190</sup> (1982)		B38, CW6	DR4, B40	-	B27-CW1
Armstrong <sup>191</sup> (1983)	28	-	-	-	B27-DR7
Beauliev <sup>192</sup> (1983)	100	B57, B39, CW6 - CW7	-	-	-
Mc Kendry <sup>193</sup> (1988)	64	B39	-	-	-
Kantor <sup>194</sup> (1984)	60	B17, B38	B17	B38	B27
Glandman <sup>185</sup> (1986)	150	B16, B17, B39, CW6	B38, B39	-	B27
Zizzi <sup>195</sup> (1986)	30	B16, B38	B16, B38	B38	B27-DR3
Salvarini <sup>196</sup> (1986)	42	B38, DR3	B38	B38-B17-CW6	B27
Mc Hugh <sup>197</sup> (1987)	60	A1, B17, B27, DR7	-	-	B27
Salvarini <sup>198</sup> (1989)	101	A1, ↓B5, B38 DR3	-	B38	B27-B39
Lopez <sup>199</sup> (1990)	104	B16, B17, B27	-	B17-CW6	B27
Torre Alonso <sup>200</sup> (1992)	180	-	-	B17-CW6	B27
Dimitrova <sup>201</sup> (1991)	60	A24, B27 DR4-DR7	-	-	B27
Fournie <sup>202</sup> (1991)	193	B16, B17, B27	-	-	B27
Mazzanti <sup>203</sup> (1991)	58	-	-	-	B27
Trabace <sup>204</sup> (1994)	58	B39 CW6 DQ2	-	-	-
Glandman <sup>205</sup> (1995)		B17, B39 DQ3 DR7↓	-	-	B27
Muto <sup>206</sup> (1995)	28	A2 B46 CW6	-	-	-
Marsal <sup>210</sup> (1999)	73	-	-	-	B27
Alenius <sup>211</sup> (2002)	58	B17, B37, B62	-	-	-
Queiro <sup>212</sup> (2002)	70	-	-	-	B27
Korendowych <sup>213</sup> (2003)	158	DR7 RR2↓	-	-	-
Tsai YG <sup>214</sup> (2003)	41	-	-	-	B27
Queiro <sup>215</sup> (2004)	120	DR4↓	DR8	DR7	-
Crubicz <sup>217</sup> (2004)	58	B39, B57			-
ElKayam <sup>218</sup> (2004)	50	A3, B13, B38			-

\* I = Συμμετρική πολυαρθρίτιδα, II = Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, III = Αξονική προσβολή

αυξημένες, αλλά στατιστικά μη σημαντικές, ενώ η συχνότητα κατανομής του HLA-DR6 ήταν μειωμένη (3,85% vs 21,50%, p = NS) αλλά επίσης στατιστικά μη σημαντική.

Από την προσιτή σε μας βιβλιογραφία, τα τελευταία 30 περίπου χρόνια, ένας αριθμός μελετών που αφορούν διάφορες πληθυσμιακές ομάδες ασθενών, αποκάλυψαν μία ποικιλία συσχετίσεων μεταξύ των HLA αντιγόνων και της επιδεκτικότητας στην ψωριασική αρθρίτιδα<sup>9,10</sup>. Τα HLA τάξης I αντιγόνα και ειδικότερα τα HLA-B27, HLA-B16

και τα σχιστά του B38 και HLA-B39, B17 και C<sub>W</sub>6 έχουν βρεθεί ότι συσχετίζονται σταθερά με τη ΨΑ στις περισσότερες μελέτες. Σε σχέση δε με την κλινική έκφραση της νόσου, το HLA-B27 αντιγόνο συσχετίζεται ισχυρά με την αξονική προσβολή, ενώ τα HLA-B16, και τα σχιστά του B38 και B39 αντιγόνα, παρατηρούνται συχνότερα μεταξύ ασθενών με περιφερική αρθρίτιδα<sup>9,10</sup>. Τα HLA-B13, HLA-B17 το σχιστό του HLA-B57, και το HLA-C<sub>W</sub>6 αντιγόνα, έχουν συσχετισθεί σταθερά με τη δερματική ψωρίαση.

Η συσχέτιση της ΨΑ με τα HLA τάξης II αντίγονα είναι σποραδική. Το αντιγόνο HLA-DR4 έχει αναφερθεί ότι συσχετίζεται με την πολυαρθρική μορφή της ψωριασικής αρθρίτιδας<sup>11,12</sup>. Επίσης, πρόσφατα διαπιστώθηκε συσχέτιση της νόσου με το HLA-DR7 αντιγόνο<sup>12</sup>. Τα ευρήματα της παρούσης μελέτης είναι, σε γενικές γραμμές, σε συμφωνία με τα ευρήματα άλλων μελετών που αφορούν ασθενείς καυκάσιας φυλής πάσχοντες από ΨΑ. Στον Πίνακα 7 παρατίθενται συνοπτικά οι μελέτες που αφορούν τις HLA συχνότητες που καταγράφηκαν σε ασθενείς με ΨΑ και πραγματοποιήθηκαν ως σήμερα καθώς και συνεκτίμηση τους με τα ευρήματα της παρούσης μελέτης.

Οι θετικές HLA συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν στο σύνολο των ασθενών μας με το HLA-B16 και το σχιστό του B38 αντιγόνα, είναι σε γενικές γραμμές σε συμφωνία με τα ευρήματα πολλών άλλων μελετών<sup>12-17,21-31</sup>. Στις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε, όπως και στην παρούσα, συσχέτιση του συνόλου των ασθενών με τα HLA τάξης I αντιγόνα και ειδικότερα με τα HLA-B16 ή τα σχιστά του B38 και B39 αντιγόνα<sup>9,10</sup>.

Ορισμένοι συγγραφείς διαπίστωσαν συσχέτιση του συνόλου των ασθενών τους με τα HLA-B17<sup>12,32,24,25,205,34</sup>, B27<sup>32,24,25</sup>, B37, B62<sup>34</sup> και B57<sup>30</sup> αντιγόνα. Αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι το HLA-B37 αντιγόνο συσχετίστηκε με Βόρειους Σουηδούς και το B57 με Κροάτες ασθενείς οπότε οι διαφορές με την παρούσα μελέτη μπορεί να οφείλονται στο διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο ή και τον μικρό αριθμό ασθενών των δύο ανωτέρω μελετών (n = 58<sup>34</sup> και n = 68<sup>30</sup>).

Το HLA-B17 αντιγόνο δεν συσχετίστηκε με τους ασθενείς της παρούσης μελέτης. Το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγηθεί επίσης από το διαφορετικό γενετικό υπόστρωμα των ασθενών των διαφόρων μελετών. Εξ άλλου, το HLA-B17 αντιγόνο δεν συσχετίστηκε με τους πάσχοντες στην πλειοψηφία των σχετικών μελετών<sup>14,15,17,18,21,22, 23,35,27,36,30,31</sup>.

Για τη συσχέτιση της ψωριασικής αρθρίτιδας με αλληλία του HLA-C γενετικού τύπου, σημειώνονται τα εξής: Το HLA-C<sub>W</sub>6 αντιγόνο που ως γνωστόν συσχετίζεται σταθερά με τη δερματική

ψωρίαση, διαπιστώθηκε ότι συσχετίζεται και με τη ΨΑ σε ορισμένες μελέτες.<sup>37,12,15,17,27,36</sup> Στην παρούσα μελέτη, η συχνότητα του HLA-C<sub>W</sub>6 στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες (25,42% vs 13,33%) ήταν μεν αυξημένη, αλλά στατιστικά μη σημαντική, αλλά διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση με το HLA-C<sub>W</sub>4. Το HLA-C<sub>W</sub>6 βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με τους ασθενείς που παρουσίαζαν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων.

Σχολιάζοντας τις HLA-A συσχετίσεις, σημειώνουμε ότι ορισμένοι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς τους συνδέονται με τα HLA-A26<sup>14</sup>, A1<sup>32,23</sup>, A24<sup>35</sup> και A2<sup>36</sup> αντιγόνα. Στην παρούσα σειρά Ελλήνων πασχόντων από ψωριασική αρθρίτιδα, η συχνότητα του HLA-A1 αντιγόνου βρέθηκε αυξημένη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (21,1% vs 12,38%) αλλά στατιστικά μη σημαντική. Αξίζει να σχολιασθεί το γεγονός ότι η συχνότητα του HLA-A26 αντιγόνου ήταν σημαντικά αυξημένη σε Αμερικανούς πάσχοντες, του A2 σε Ιάπωνες και του A24 αντιγόνου σε Ρώσους ασθενείς. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής, η αυξημένη δηλαδή συχνότητα του HLA-A1 αντιγόνου που διαπιστώθηκε στους ασθενείς μας, συνάδουν με αυτά που παρατηρήθηκαν σε άλλους καυκάσιους πληθυσμούς (Ιταλοί<sup>32</sup>, Νεοζηλανδοί<sup>23</sup>). Εν τούτοις, η πλειοψηφία των μελετών όπως και η παρούσα, δεν διαπίστωσαν σημαντικές HLA συσχετίσεις με τα αντιγόνα του γενετικού τύπου A στους πάσχοντες από ψωριασική αρθρίτιδα.

Η συσχέτιση των HLA τάξης II αντιγόνων που διαπιστώθηκε στους πάσχοντες από ΨΑ στις διάφορες μελέτες, είναι σποραδική. Αντίθετα, στην συντριπτική πλειοψηφία των μελετών δε διαπιστώθηκαν HLA-τάξης II συσχετίσεις.<sup>13,15,17-19,21-24,38,,28,34,29,39,41,30,31</sup> Με τη διαπίστωση αυτή είναι σύμφωνα και τα ευρήματα της μελέτης μας, όπου στο σύνολο των Ελλήνων πασχόντων από ΨΑ δεν διαπιστώθηκαν συσχετίσεις με τα HLA τάξης II αντιγόνα. Ορισμένοι εν τούτοις συγγραφείς διαπίστωσαν θετικές συσχετίσεις της ψωριασικής αρθρίτιδας με το HLA-DRW4,<sup>14</sup> με το HLA-DR3,<sup>22</sup>



με το HLA-DR7,<sup>32</sup> με τα HLA -DR4, HLA -DR7,<sup>35</sup> με το HLA-DQ2,<sup>27</sup> με το HLA-DR8,<sup>36</sup> και με το HLA-DR7.<sup>39</sup> Αρνητική συσχέτις διαπιστώθηκε με το HLA-DR2<sup>39</sup> και με το HLA-DR7<sup>33</sup>.

Στην παρούσα μελέτη, οι καταγραφείσες αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στο σύνολό τους, αφορούσαν τη συχνότητα των HLA-B7 και C<sub>w</sub>7 αντιγόνων, που φαίνεται να έχουν «προστατευτικό» ρόλο στους Έλληνες ως προς την εμφάνιση της ΨΑ. Η μειωμένη συχνότητα του HLA-C<sub>w</sub>7, πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι το αντιγόνο αυτό βρίσκεται σε θετική διαταραχή ισορροπίας σύνδεσης με τα HLA-B7 και B8 αντιγόνα που βρέθηκαν με μειωμένη συχνότητα στους ασθενείς, της μελέτης μας.

Στο σύνολο σχεδόν των σχετικών μελετών που αναζητήθηκαν HLA συσχετίσεις στους ασθενείς των κλινικών υποομάδων της νόσου, υιοθετήθηκε η κατάταξη κατά Krammer. Δηλαδή, οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε 3 υποομάδες της νόσου (συμμετρική πολυαρθρίτιδα, ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα και υποομάδα με αξονική προσβολή). Δεν υιοθετήθηκε η κατάταξη κατά Moll και Wright, που περιλαμβάνει 5 υποομάδες της νόσου (τις 3 προαναφερθείσες συν την πυρωτική και την μορφή με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων), γιατί η μεν πυρωτική (καταστροφική) μορφή της νόσου είναι εξαιρετικά σπάνια και ως εκ τούτου δεν προσφέρεται για στατιστική ανάλυση, η δε μορφή με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων δεν υπήρχε σαν «αυτοτελής» κλινική οντότητα στη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών. Για τους παραπάνω λόγους υιοθετήθηκε και στην παρούσα μελέτη η κατά Krammer κατάταξη των ασθενών σε 3 κλινικές υποομάδες.

Αναζητήσαμε όμως πιθανές HLA συσχετίσεις και στους ασθενείς που παρουσίαζαν προσβολή των ΑΦΦ, μελετώντας τους σαν ξεχωριστή ομάδα (προήρχοντο και από τις 3 υποομάδες και χαρακτηρίζονταν από την προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων). Όπως προαναφέρθηκε, οι σημαντικές HLA συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν μεταξύ των ασθενών που ανήκαν στις 3 κλινικές υποομάδες της νόσου, στην παρούσα

μελέτη ήταν:

α) Στην υποομάδα των 76 ασθενών με συμμετρική πολυαρθρίτιδα, θετική συσχέτιση με τα HLA-B16, HLA-B38 και αρνητική με τα HLA-B7 και HLA-CW7 αντιγόνα,

β) στην υποομάδα των 79 ασθενών με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, θετική συσχέτιση με τα HLA-B16, HLA-B38, HLA-C<sub>w</sub>2, HLA-C<sub>w</sub>4 και HLA-DR4, ενώ αρνητική με τα HLA-B5, HLA-B7 και HLA-DR5 αντιγόνα,

γ) στην υποομάδα των ασθενών με αξονική προσβολή, ισχυρή θετική συσχέτιση με το HLA-B27 αντιγόνο και

δ) στην ομάδα με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων, θετική συσχέτιση με τα HLA-A1 και HLA-C<sub>w</sub>6 αντιγόνα.

Λίγοι σχετικά συγγραφείς επιχειρήσαν αναζήτηση πιθανών HLA συσχετίσεων στους ασθενείς τους ταξινομώντας τους στις κλινικές υποομάδες της ΨΑ και τούτο λόγω του μικρού αριθμού των πασχόντων στις διάφορες μελέτες.<sup>12,15,19,21-24,38,43</sup>

Οι HLA συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν μεταξύ των ασθενών των 3 υποομάδων της νόσου στην παρούσα μελέτη, είναι σε γενικές γραμμές σε συμφωνία με αυτές που ανέδειξαν και άλλοι συγγραφείς. Όσον αφορά την υποομάδα των ασθενών με συμμετρική πολυαρθρίτιδα, τα ευρήματά μας συμφωνούν σε γενικές γραμμές με αυτά των D. Glandman και συν<sup>12</sup>, Zizzi και συν<sup>21</sup>, και Salvarini και συν<sup>22</sup> οι οποίοι, όπως και εμείς, διαπίστωσαν θετική συσχέτιση με τα HLA-B16 και τα σχιστά του B38 και B39 αντιγόνα. Διαφέρουν δε από τα ευρήματα των Kantor και συν<sup>19</sup>, που διαπίστωσαν θετική συσχέτιση με το HLA-B17 και των Gerber και συν<sup>15</sup>, που έδειξαν θετική συσχέτιση με το HLA-DR4 αντιγόνο. Οι διαφορές αυτές πιθανόν να οφείλονται στο μικρό αριθμό ασθενών των δύο αυτών μελετών (n = 58<sup>19</sup> και n = 60<sup>15</sup>, αντίστοιχα).

Όσον αφορά την υποομάδα των ασθενών με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης είναι, σε γενικές γραμμές σε συμφωνία με αυτά των Kantor και συν<sup>19</sup>, Zizzi και συν<sup>21</sup>, Salvarini και συν<sup>22,23</sup> οι οποίοι, όπως και

εμείς έδειξαν θετική συσχέτιση με τα HLA-B16, B38 και B39 αντιγόνα. Διαφέρουν δε, από αυτά των Lopez και συν<sup>24</sup> και των Torre Alonso και συν<sup>38</sup>, οι οποίοι περιέγραψαν θετική συσχέτιση με το φαινότυπο B17/C<sub>W</sub>6<sup>24,38</sup> αλλά και του Queiro<sup>33</sup>, που περιέγραψε θετική συσχέτιση με το HLA-DR7 αντιγόνο. Οι καταγραφείσες αρνητικές συσχετίσεις στους Έλληνες ασθενείς της ομάδας αυτής ήταν με τα HLA-B5, B7 και DR5 που φαίνεται να έχουν «προστατευτικό» ρόλο.

Όσον αφορά την ισχυρή θετική συσχέτιση με το HLA-B27 αντιγόνο, που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα της ΨΑ με αξονική προσβολή, η συμφωνία των ευρημάτων της παρούσης μελέτης με παρόμοια άλλων συγγραφέων είναι σχεδόν καθολική. Η συσχέτιση του HLA-B27 αντιγόνου είναι ισχυρότερη στην «αμιγή» αξονική προσβολή, (ιερολαγονίτιδα και συνδεσμοφύτα) χωρίς την παρουσία περιφερικής αρθρίτιδας. Αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι τόσο στην παρούσα, όσο και στο σύνολο σχεδόν των σχετικών μελετών, διαπιστώθηκε ανδρική υπεροχή στους ασθενείς αυτής της υποομάδας. Σε λίγες μελέτες, η αξονική προσβολή δεν συσχετίστηκε με το HLA-B27 αντιγόνο<sup>27,36,34,29</sup>, γεγονός που οφείλεται ίσως στο μικρό αριθμό ασθενών των παραπάνω μελετών.

Το HLA-B27 δεν είναι ένα αλλήλιο, αλλά μία οικογένεια τουλάχιστον 26 διαφορετικών αλληλίων που καλούνται και υπότυποι<sup>37</sup>. Ο πλέον διαδεδομένος υπότυπος στην Καυκάσια φυλή είναι το HLA-B\*2705, που συσχετίστηκε σταθερά με την αγκυλοποιητική σπονδυλαθρίτιδα (ΑΣ), ενώ ο HLA-B\*2704 υπότυπος συσχετίστηκε με τη νόσο στους Κινέζους και Ιάπωνες ασθενείς<sup>37</sup>. Δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες που να συνδέουν τους παραπάνω ή άλλους υποτύπους με την αξονική προσβολή στη ΨΑ, όπως επίσης δεν έχουν προταθεί θεωρίες που να ερμηνεύουν τον πιθανό μηχανισμό πρόκλησης της σπονδυλικής νόσου μέσω των HLA-B27 αλληλίων, σε αντίθεση με την κλασική ΑΣ, όπου η σύνδεση «αρθριδογόνων» πεπτιδίων στη σχισμοειδή αντιγονική «θήκη» των HLA-B27 μορίων, μπορεί να ευθύνεται για την

έναρξη της νόσου<sup>4</sup>. Νεώτερες απόψεις προσπαθούν να ερμηνεύσουν την παθογένεια της Ας με την εναπόθεση συμπλεγμάτων β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνης στους αρθρικούς θυλάκους, που προκαλούν τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις, έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών που οδηγούν βαθμιαία στην ιστική καταστροφή των αρθρώσεων και στις «αγκυλωτικές» βλάβες. Ίσως παρόμοιοι πιθανοί μηχανισμοί να ισχύουν και για την παθογένεση της ψωριασικής σπονδυλίτιδας<sup>4</sup>.

Στην κλινική ομάδα των ασθενών της παρούσης μελέτης που παρουσίαζαν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων, καταγράφηκαν θετικές συσχετίσεις με τα HLA-A1 και -C<sub>W</sub>6 αντιγόνα. Σε μία μόνο μελέτη επιχειρήθηκε ανάλυση παρόμοιας ομάδας πασχόντων, από τον Elkayam και συν<sup>31</sup> οι οποίοι διαπίστωσαν θετική συσχέτιση με τα HLA-A26 και B38 αντιγόνα σε Ισραηλίτες ασθενείς. Ο λόγος των διαφορετικών ευρημάτων, πιθανώς, οφείλεται στο διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο Ελλήνων και Ισραηλινών ασθενών.

Η διερεύνηση των HLA συσχετίσεων σε διάφορα νοσήματα, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, διότι οι συσχετίσεις που τυχόν θα αποκαλυφθούν μπορεί να οδηγήσουν σε χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά τη γενετική, την παθογένεση, τη διάγνωση και την πρόληψη μιας νόσου. Επιπλέον, μπορεί να βοηθήσουν στη διάκριση μεταξύ των υποομάδων μιας νόσου, ενώ μελλοντικά πιθανόν να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση, τη θεραπεία, την πρόληψη και την προγεννητική διάγνωση διαφόρων νοσημάτων<sup>8</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τονίζεται ότι στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε η συσχέτιση HLA αντιγόνων με την ψωριασική αρθρίτιδα σε Έλληνες ασθενείς τόσο στο σύνολό τους όσο και στις 3 κλινικές υποομάδες της νόσου.

Στο σύνολο των ασθενών βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση με τα HLA-B16 (OR=2,31), -B38 (OR = 5.8) και -C<sub>W</sub>4 (OR=2.31) αντιγόνα, γεγονός που σημαίνει ότι τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά έχουν επιδεκτικότητα στη ΨΑ.

Αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε με τα HLA-B7 (OR = 0,07) και -C<sub>W</sub>7 (OR = 0,19) αντιγόνα, γεγονός που υποδηλώνει «προστατευτικό ρόλο», ότι δηλαδή τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά, έχουν μειωμένη επιδεκτικότητα στην ΨΑ. Αναφορικά με τις κλινικές υποομάδες της νόσου παρατηρήθηκαν οι εξής HLA συσχετίσεις στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες:

Στους ασθενείς με συμμετρική πολυαρθρίτιδα θετική συσχέτιση με τα HLA-B16 (OR = 3,76) και B38 (OR = 6,10) αντιγόνα, γεγονός που σημαίνει ότι τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά, έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν συμμετρική πολυαρθρίτιδα. Αρνητική συσχέτιση με τα HLA-B7 (OR=0) και -C<sub>W</sub>7 (OR=0,08) αντιγόνα, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά, προστατεύονται από το να αναπτύξουν την κλινική αυτή υποομάδα, δηλαδή συμμετρική πολυαρθρίτιδα. Στους ασθενείς με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, θετική συσχέτιση με τα HLA-B16 (OR = 2,77), B38 (OR = 5,67), C<sub>W</sub>2 (OR = 3,71), C<sub>W</sub>4 (OR = 2,69) και DR4 (OR=2,69) αντιγόνα, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα άτομα που φέρουν τα παραπάνω αντιγόνα έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα. Αρνητική συσχέτιση με τα HLA-B5 (OR = 0,25), -B7 (OR = 0,13) και DR5 (OR = 0,39) αντιγόνα, γεγονός που σημαίνει ότι τα άτομα που φέρουν τα παραπάνω αντιγόνα προστατεύονται από το να αναπτύξουν ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα. Μεταξύ των ασθενών της υποομάδας με αξονική προσβολή ισχυρή θετική συσχέτιση με το HLA-B27 (OR=26,40) αντιγόνο, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα άτομα που φέρουν το αντιγόνο αυτό, έχουν πολύ αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν ιερολαγονίτιδα και συνδεσμοφύτα (αξονική προσβολή). Στην ομάδα των ασθενών που παρουσίαζαν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση με τα HLA-A1 (OR = 4,47) και C<sub>W</sub>6 (OR = 4,33) αντιγόνα, γεγονός που σημαίνει ότι τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά, έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν προσβολή των άπω φαλαγγικών ορθώσεων.

Γενικότερα, τα αποτελέσματα της παρούσης ανοσογενετικής μελέτης, ενισχύουν την ύπαρξη ετερογένειας στην ψωριασική αρθρίτιδα, όπως αυτή χαρακτηρίζεται από διάφορα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα και μας κατευθύνουν στην ύπαρξη πιθανών διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών, μέσω διαφόρων εκλυτικών αρθριτοδογόνων παραγόντων – αιτίων, που συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου.

## ABSTRACT

### HLA class I and class II antigens in Greek patients with psoriatic arthritis

Antoniades C<sup>1</sup>, Tarasi K<sup>2</sup>, Koutsogeorgopoulou A<sup>1</sup>, Spyridonakou S<sup>1</sup>, Gianopoulos G<sup>1</sup>, Karanikolas G<sup>3</sup>, Papasteriades C<sup>2</sup>, Sfikakis P<sup>3</sup>, Vaiopoulos G<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Rheumatology Dept., Asclepeion Gen. Hospital, Voula,  
<sup>2</sup>Immunology and Histocompatibility Lab, Evagelismos Gen. Hospital, Athens, <sup>3</sup>1<sup>st</sup> Dept. of Propaedeutic Medicine and <sup>4</sup>1<sup>st</sup> Dept. of Internal Medicine, Laikon Gen. Hospital, Athens, Greece

Psoriatic arthritis (PsA) has been associated with HLA antigens such as HLA-B27, B16, B17, B38, B39 and C<sub>W</sub>6 in various populations. To our knowledge, HLA<sub>W</sub> antigen frequencies have not been studied in Greek patients with PsA. The aim of this study was to investigate the distribution of HLA classes I and II antigens in a group of Greek patients and identify any HLA associations of PsA or its subgroups. HLA class I and II antigens were studied in 181 unrelated Greek patients with PsA. (92 cases were male, 89 female, with a mean age of 51,64 years, mean age of disease initiation 40,65 years and mean disease duration 9,64 years). All had inflammatory arthritis and psoriasis and were (except 3) seronegative for IgM rheumatoid factor. Patients were divided according to Krammer's Criteria into 3 disease subsets: Symmetrical polyarthritis (I), asymmetrical oligoarticular arthritis (II) and patients with axial involvement. Those with DIP involvement were studied separately. (This subset included patients from the 3 subgroups of the disease). One hundred and ten unrelated Greek healthy

blood donors were used as controls. HLA antigens were determined by a standard microlymphocytotoxicity method on peripheral lymphocytes (Terrasaki – McClelland). Statistical analysis was carried out by the  $\chi^2$  test with Yate's correction. Relative risk (Odds ratio – OR) was also calculated according to Woolf's method. All p values refer to two – tailed tests and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. In the total patient group there was a significant increase of HLA-B16 ( $p = 0,007$ , OR = 3,17), HLA-B38 ( $p = 0,005$ , OR = 5,85) and HLA-C<sub>4</sub> ( $p = 0,019$ , OR = 2,31) while HLA-B7 ( $p = 0,003$ , OR = 0,007) and C<sub>7</sub> ( $p = 0,009$ , OR = 0,19) antigens, were significantly reduced compared with controls. The subgroup I (n = 76) patients, had a significant increased frequency of HLA-B16 ( $p = 0,009$ , OR = 3,76) and B38 ( $p = 0,014$ , OR = 6,10) while HLA-B7 ( $p = 0,039$ , OR = 0) and C<sub>7</sub> ( $p = 0,005$ , OR = 0,08) antigens were significantly reduced compared with controls. In the patient II subset (n=79) there was a significant increase of HLA-B16 ( $p = 0,0044$ , OR = 2,7), B38 ( $p = 0,013$ , OR = 5,67), C<sub>2</sub> ( $p = 0,009$ , OR = 3,71), C<sub>4</sub> ( $p = 0,022$ , OR = 2,69) and HLA-DR4 ( $p = 0,0071$ , OR = 2,44), while HLA-B5 ( $p = 0,0045$ , OR = 0,25), B7 ( $p = 0,044$ , OR = 0,13) and DR5 ( $p = 0,011$ , OR = 0,39) were significantly reduced compared with controls. In the patient subgroup III, the association of HLA-B27 with axial disease was highly significant compared with the control population ( $p = 0$ , OR = 26,4). The group with DIP involvement (n = 36) had a significantly increased frequency of HLA-A1 ( $p = 0,022$ , OR = 4,47) and HLA-C<sub>6</sub> ( $p = 0,010$ , OR = 4,33) compared with controls. Among these patients, the frequency of HLA-C<sub>8</sub>, HLA-DR4 and HLA-B38 was increased, while the frequency of HLA-DR6 was diminished. These differences were not statistically significant. This study showed HLA associations between Greek patients with PsA. Our results in the total patient group suggest that subjects possessing HLA-B16, B-38 and C<sub>4</sub> antigens are susceptible to develop psoriatic arthritis while subjects possessing HLA-

B7 and CW4 antigens are protected from disease development. In general, the findings of this immunogenetic study, support the hypothesis that psoriatic arthritis is a heterogenous disorder

Hellenic Rheumatology 2007; 18(2):157-178

**Key words:** HLA antigens class I, HLA antigens class II, psoriatic arthritis, polyarticular arthritis, oligoarticular arthritis, spondylitis.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Reum 1973;3:55-78.
2. Terrasaki P. and J.D: Microdroplet assay of human serum Nature 1964;998-1000.
3. Οικονομίδου Ι, Παπαστεριάδη Χ, Βαρελιτζίδης Α, Στρατηγός Ι. Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA-A,B και ψωρίαση. Συσχέτιση με κλινικές μορφές της νόσου. Materia Graeca 1995:407-11.
4. Σεμινάριο Ανοσολογίας, 20ος κύκλος (τριετής).2ο Μέρος. Ειδική ανοσία. 22-24 Ιανουαρίου 2004;143-149.
5. Tiwari JL and Terrasaki P. HLA and Disease Associations, Springer, New York (1988).
6. Brewerton Da, Hart Fd, Nicholls A, Caffrey M, James D, Sturrock R. Ankylosing spondylitis and HL-A27.Lancet 1973;1:904-907.
7. Dorak Tevfik M.Statistical analysis in HLA and disease association studies-Workshop BSHI 2002 meeting, Glasgow, Sept.16, 2002.
8. Tomlison I.P and W.F Bodmer, The HLA System and the analysis of multifactorial genetic disease. Trends Genet.1995;11:493-8.
9. Rahman and Eldert JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann.Rheum. Dis 2005;64(suppl II):37-39.
10. Eastmond CJ. Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens. Baillieres Clin. Rheumatol. 1994;8:263-76.
11. Gladman DD, Farewel VT. HLA studies in psoriatic arthritis: current situation and future needs. J Rheumatol 2003;30(1): 4-6.
12. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart HLA antigens in psoriatic arthritis. J. Rheumatol.1986;13:586-92.
13. Lambert JR, Wright V, J.M Rajah, J.M.H. Moll Histocompatibility antigens in psoriatic arthritis.

- Ann. Rheum. Dis 1976;35:526.
14. Muzzay C., Mann PL, Gerber LN, Barth W., Perlmann S., Decker JL, Nigra T.P. Histocompatibility alloantigens in psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Clin Invest*, 1980;66:670-5.
  15. Gerber LH, Murray CL, Perlman SG, Barth WF, Decker JL, Nigra TA, Mann DL. Human lymphocyte antigens characterizing psoriatic arthritis and its subtypes. *J. Rheumatol.* 1982;9:703-7
  16. Armstrong RD, Panayi GS, Welsh KI. Histocompatibility antigens in psoriasis, psoriatic arthropathy, and ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis*, 1983;42:142-6.
  17. Bealieu AD, Roy R, Mathon G, Morissette J, Latulippe L, Lang JY, Mathieu JP, Brunet D, Herbert J, Archambault H, et al. Psoriatic arthritis: risk factors for patients with psoriasis – a study based on histocompatibility antigen frequencies. *J. Rheumatol.* 1983;10: 633-6.
  18. McKendry RJ., Sengar DP, Desgroseilliers JP, Dunne JV. Frequency of HLA antigens in patients with psoriasis or psoriatic arthritis. *Can Med Assoc J* 1984;130: 411-5.
  19. Kantor SM, Hsu SH, Bias WB, Arnett FC. Clinical and immunogenetic subsets of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1984;2(2): 105-9.
  20. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):845-50.
  21. Zizzi F, Mantovani W, Maldini MC, Frizziero L. Clinical groups of psoriatic arthritis and HLA system. Results in 30 patients. *Eular symposium Roma, October 16-18 1986 I.G.O.H.1.*
  22. Salvarini C, Macchioni PL, Rossi F, Mantovani W, Maldini MC, Tartoni PL et al. HLA antigens in Italian patients with psoriatic arthritis. *Eular symposium Roma, October 16-18 1986 I.G.P.6.*
  23. Salvarini C, Macchioni PL, Zizzi F, Mantovani W, Rossi F, Baricchi R, Ghirelli L, Frizziero L, Portioli I. Clinical subgroups and HLA antigens in Italian patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;7(4):391-6.
  24. Lopez-Larrea C, Torre Alonso JC, Rodriguez A, Coto E. HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(5):318-9
  25. Fournie B, Granel J, Herand A, Cambon-Thomson A, Pages M, Dromez C, Ohayon E, Fournie A. HLA and psoriatic rheumatism. Study of 193 cases *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1991;58(4):269-73.
  26. Mazzanti G, Coloni L, De Sabbata G, Paladini G. Is HLA B27 a true marker of anial involvement in psoriatic arthropathy? *Acta Derm Venereol* 1994; 186(suppl5):71-2.
  27. Trabace S, Cappellacci S, Ciccarone P, Liaskos S, Polito R, Zozzin L. Psoriatic arthritis: a clinical, radiological and genetic Study of 58 Italian patients. *Acta Derm Venereol* 1994; 186(Supp):69-70.
  28. Marsal S, Armadans-Gipl, Martinez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patients of psoriatic arthritis. *Rheumatology* 1999;38(4):332-7.
  29. Queiro R, Sarasqueta C, Balruenequi J, Gonzalez C, Fiqueroa M, Torre-Alonso JC. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:413-8.
  30. Crubicz, Pezic P, Cecuk-Jelinic E, Znnec R, Curkovic B, Kerhin-Brkljacic V. The distribution of HLA alleles class II among patients with psoriatic arthritis in Croatia. *Rematizam* 2004;51(1):5-11.
  31. Elkayam O, Segal R, Capsi D. Human leukocyte antigen, distribution in Israeli patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2004;24(2):93-7.
  32. Mc Hugh NJ, Laurent MR, Treadwell BL, Tweed JM, Dagger J. Psoriatic arthritis: clinical subgroups and histocompatibility antigens. *Ann. Rheum. Dis.* 1987;46(3):184-8.
  33. Alenius GM, Jidell E, Nordmark L, Rantapaa Dahlquist. Disease manifestations and HLA antigens in psoriatic arthritis in northern Sweden. *Clin Rheumatol* 2002;21 (5):357-62.
  34. Dimitrova D, Minev M, Trankova T. The HLA system of patients with psoriatic arthritis *Ter Arkh* 1991;63(5):62-3.
  35. Muto M, Nagai K, Mogami S, Nakano J, Sasazuki T, Asogami. HLA antigens in Japanese patients with psoriatic arthritis. *Tissue Antigens* 1995;45(5):362-4.
  36. Heresh AMA, Proctor J, Jones SM, Dixey J, Welsh KI, McHugh N. Tumor necrosis factor – a polymorphism and the HLA-Cw\*0602 allele in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2002;41:325-30.
  37. Torre Alonso JC, Rodriguez Pezez A, Azzibas Castillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JC, Lopez Lazzeac C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;30(4):245-50.
  38. Korendowych E, Dixey J, Beverly COX, Johns SH,

- McHugh N. The influence of HLA-DRB1 rheumatoid arthritis shared epitope on the clinical characteristics and radiological outcome of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(1):96-101.
39. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. The effects of HLA-DR antigens on the susceptibility to, and clinical expression of psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004;33(5):318-22.
40. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Reumatology*. Third edition 2003;p:1176. Edited by Mosby.
41. Tsai YG, Chang DM, Kuo SY, Wang WM, Chen YC, Lai JH. Relationship between Human lymphocyte antigen-B27 and clinical features of psoriatic arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36(2):101-4.
42. Queiro R, Torre JC, Conzalez S, Lopez-Larrea C, Tinture T, Lopez-Lagunas I. HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Rheumatol* 2003;30(3):505-7.