

# Alelos del antígeno HLA de clase II (DRB1) en pacientes con artritis psoriásica-HLA B27 negativo

María Dolores López-Montilla, Rafael González<sup>a</sup>, Verónica Pérez, José González, Jesús Fernández y Eduardo Collantes

*Servicio de Reumatología e <sup>a</sup>Inmunología. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. <sup>b</sup>Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital San Juan de Dios. Córdoba.*

**Objetivo:** El propósito de nuestro estudio fue analizar el perfil de antígenos HLA de clase II (DRB1) en pacientes con artritis psoriásica y HLA B27 negativo en nuestro medio.

**Pacientes y métodos:** Se estudió a 98 pacientes con artritis psoriásica y HLA B27 negativo, que cumplieran criterios de Moll y Wright. Como grupo control se utilizaron los datos de 93 donantes de médula ósea que eran también HLA B27 negativo.

**Resultados:** En los pacientes con artritis psoriásica y HLA B27 negativo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias antigénicas del DR2, DR5 y DR13, con respecto a los controles HLA B27 negativo.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la presencia del antígeno HLA DR13 está asociada a un mayor riesgo de presentar artritis psoriásica, mientras que el HLA DR2 y HLA DR5 podrían tener un efecto protector frente al desarrollo de la enfermedad.

**Palabras clave:** Artropatía psoriásica. Antígenos HLA. Espondiloartropatías.

**Conclusions:** The results obtained in this study suggest that the incidence of the HLA DR13 antigen is associated with an increased risk of developing psoriatic arthritis. In contrast, HLA DR2 and HLADR5 may have a protective effect against the disease.

**Key words:** Psoriatic arthritis. Human lymphocyte antigens. Spondyloarthropathies.

## Introducción

La artritis psoriásica es una entidad clínica pleomórfica que se caracteriza por el desarrollo de artritis en pacientes con psoriasis. Ha sido incluida en el grupo de las espondiloartropatías porque comparte con ellas numerosas características clínicas y radiográficas<sup>1,2</sup>, pero la asociación con el HLA B27 no es tan clara como en otras espondiloartropatías (espondilitis anquilosante o artritis reactivas), ya que aunque se ha observado un aumento en su frecuencia en las formas axiales y sobre todo en aquellos pacientes que presentan sacroileítis, no se ha podido relacionar con otras formas clínicas de artritis psoriásica<sup>3,4</sup>.

Las moléculas de histocompatibilidad son proteínas de membrana que sirven para presentar fragmentos de proteínas a los linfocitos T. La región genética que codifica estas moléculas se denomina complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y está localizado en el brazo corto del cromosoma 6. En humanos este complejo se conoce como HLA (*human leukocyte antigens*). La importancia del sistema HLA se debe a su relación con numerosas enfermedades autoinmunes<sup>5</sup>, en especial diversas artropatías. La asociación más llamativa es la existente entre espondilitis anquilosante y HLA B27<sup>6</sup>. Se han encontrado asociaciones con otras enfermedades reumáticas, pero en ningún caso la relación es absoluta, ya que no todas las personas que tienen un determinado antígeno desarrollan la enfermedad ni todos los enfermos tienen ese antígeno<sup>7</sup>. Esto supone que aunque el HLA sea un factor predisponente para presentar una enfermedad, no es el único factor implicado en su desarrollo.

## Class II HLA alleles in HLA-B27 negative patients with psoriatic arthritis

**Objective:** The purpose of this study was to analyze the profile of class II antigens (HLA-DRB1) in HLA B27 negative patients with psoriatic arthritis in our environment.

**Patients and methods:** Ninety-eight HLA B27(-) patients with psoriatic arthritis meeting the criteria of Moll and Wright were studied. Ninety-three HLA B27(-) bone marrow donors from the same population were used as a control group.

**Results:** Statistically significant differences were found in the incidence of the DR2, DR5 and DR13 antigens between B27(-) psoriatic arthritis patients and B27(-) controls.

Correspondencia: Dra. M.D. López Montilla.  
Pasaje José Flores Camará, 1, 5.º-4. 14005 Córdoba.  
Correo electrónico: dolopez@teleline.es

Manuscrito recibido el 29-08-2001 y aceptado el 6-02-2002.

Tabla 1. Valoración de la variación entre antígeno HLA de clase II (HLA-DRB1) y artritis psoriásica (PSA)

Antígeno HLA clase II	PSA (n = 98)	Controles (n = 93)	p*	OR	IC del 95%
DRB1*02	0	8	0,003	**	0-0,6
DRB1*05	0	12	0,000	**	0-0,37
DRB1*07	37	23	0,075	1,85	0,95-3,61
DRB1*13	27	10	0,006	3,16	1,35-7,54

\*Valor de significación de p con ajustes de Bonferroni  $\leq 0,0125$ . \*\*OR indeterminado. OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

Tanto en la psoriasis como en la artritis psoriásica se ha demostrado una clara agregación familiar. Ambas pertenecen al grupo de enfermedades asociadas al HLA, pero el tipo de herencia es difícil de definir en términos mendelianos simples. Se han hecho numerosos estudios, pero las asociaciones encontradas entre HLA y artritis psoriásica son muy complejas, debido a la gran heterogeneidad clínica que presenta la enfermedad, y difieren según la población estudiada<sup>8</sup>. Otro problema adicional que surge cuando se estudia la asociación de un determinado antígeno HLA a un subtipo de artritis psoriásica es que las formas clínicas no están claramente definidas, pueden imbricarse unas con otras y pueden evolucionar a lo largo del tiempo, así una oligoartritis asimétrica con el tiempo puede convertirse en una poliartritis o en una espondiloartritis.

Las asociaciones encontradas han sido generalmente con el HLA de clase I, así el HLA B13, B16 y sus *splits* B38 y B39, B17 y CW6 están asociados con psoriasis con o sin artritis<sup>4,9</sup>, el HLA B27 se ha relacionado con formas espondiloartríticas, sobre todo con la presencia de sacroileítis bilateral, en tanto que el B13 y B17 podrían asociarse con formas oligoarticulares<sup>10</sup>. HLA B38 y B39 parecen ser más frecuentes en pacientes con formas poliarticulares<sup>8</sup>.

En los últimos años se ha identificado una nueva familia de genes polimórficos conocidos como MICA próximos al *locus* HLA B32. Una variante alélica de este gen, el MICA-A9, se cree que conferiría susceptibilidad para desarrollar artritis psoriásica<sup>11</sup>. El HLA de clase II ha sido menos estudiado y los resultados son aún más variables. Se ha descrito asociación con el DR7 y el DR4, y este último se ha asociado con formas poliarticulares simétricas similares a artritis reumatoide<sup>12</sup>. Los estudios realizados hasta ahora en población hispana no han encontrado relación entre el HLA de clase II y la artritis psoriásica<sup>13</sup>. El objetivo de este estudio fue analizar el perfil de antígenos HLA de clase II (HLA-DRB1) en pacientes con artritis psoriásica y HLA B27 negativo en nuestro medio.

### Pacientes y métodos

Se estudió a 113 pacientes consecutivos con artritis psoriásica, que cumplieran criterios de Moll y Wright; todos eran seronegativos para el factor reumatoide. De éstos, 98 eran HLA B27 negativos, y las formas

clínicas que presentaban eran: 31 pacientes con poliartritis simétrica, 26 con oligoartritis asimétrica, 40 con espondiloartritis y un paciente con artritis mutilante. Para incluir a los pacientes en los diferentes subtipos de artritis psoriásica se valoraron características clínicas y se realizaron radiografías de sacroiliacas. Como grupo control se utilizaron los datos de 100 personas sanas (donantes de médula ósea) de la misma población, de los cuales 93 eran HLA B27 negativos.

Tanto a los pacientes como a los controles se les estudió el HLA B27 por citometría de flujo con anticuerpos monoclonales o PCR-SSP. Para la tipificación HLA DRB se utilizó el Dynal RELI™ SSO HLA-DRB Test, basado en la técnica de PCR-SSO.

El análisis estadístico fue hecho usando la prueba de la  $\chi^2$  y se aplicó la corrección de Bonferroni.

### Resultados

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los alelos DR2, DR5 y DR13. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 1.

Una de las características observadas en este estudio se refiere a los alelos DR2 y DR5, ya que no aparecen en ningún paciente con artritis psoriásica, de los 98 estudiados, y sí aparece en los controles (8 y 12, respectivamente), con una diferencia estadísticamente significativa.

Por otra parte, el HLA DR13 aparecía en 27 pacientes y en 10 controles, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al DR7, era positivo en 37 pacientes de artritis psoriásica y en 23 controles sanos; en este caso, aunque parece que es más frecuente las diferencias no son estadísticamente significativas.

### Discusión

Se han hecho numerosos estudios para valorar la relación entre HLA de clase II y artritis psoriásica. Algunos de ellos no han encontrado ninguna asociación<sup>13,14</sup> y en otros se ha relacionado con el HLA DR4 y HLA DR7.

En nuestro caso, para el estudio genético de los pacientes con artritis psoriásica seleccionamos aquellos que fueran HLA B27 negativos, puesto que la potencia de asociación de este antígeno es lo suficientemente fuerte para poder sesgar el valor de la asociación.

ción con otros antígenos, y factor reumatoide negativo, para excluir para clínicas (raras) de coexistencia de artritis reumatoide y psoriasis; quizá por esto nuestros resultados difieren de los de otras series.

En este caso se aprecia un aumento de la frecuencia del DR7 en enfermos, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas con respecto al grupo control; esto ya se había descrito en algunos estudios previos, ya que el HLA DR7 parece más relacionado con psoriasis cutánea que con artritis psoriásica<sup>15</sup>. Si encontramos diferencias estadísticamente significativas en el HLA DR13 entre pacientes con artritis psoriásica y controles sanos.

Sin embargo, la relación más llamativa aparece con los alelos DR2 y DR5, ya que no aparecen en ningún paciente con artritis psoriásica y sí aparecen en los controles, lo cual les conferiría un efecto protector frente al desarrollo de la enfermedad. Este efecto no había sido descrito previamente, sólo en 1992 el grupo de Salvarani describió un efecto protector del HLA DR5 sobre la afección de columna cervical en la artritis psoriásica<sup>16</sup>.

Otros autores han descrito una asociación con el HLA DR4 y artritis psoriásica. Este punto no ha podido ser confirmado en nuestro estudio; esto puede ser debido a que hemos eliminado los pacientes con factor reumatoide positivo, y este alelo aparece asociado a formas poliarticulares erosivas similares a la artritis reumatoide<sup>17</sup>.

En conclusión: el estudio antigénico de nuestra población con artritis psoriásica (HLA B27 negativo, FR negativo) demuestra una asociación positiva con el HLA DR13, mientras que los alelos HLA DR2 y HLA DR5 tendrían un efecto protector frente al desarrollo de la enfermedad. Estos resultados deben ser comprobados en estudios posteriores.

## Bibliografía

1. Sellas A, Marsal S, Lience E. Artritis psoriásica. *Rev Esp Reumatol* 1995;22:192-8.
2. Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO. The prevalence of sacroilitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A department of veterans affairs cooperative study. *Skeletal Radiol* 1999;28:196-201.
3. Torre Alonso JC, Rodríguez Pérez A, Arrivas Castrillo JM, Ballina García J, Riestra Noriega JL, López Larrea C. Psoriatic arthritis: a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br Rheumatol* 1991;30:245-50.
4. Barton A, Bruce I, Silman A. Genetic Studies of Psoriatic Arthritis: Dissecting Joints and Skin. *J Rheumatol* 2001;28:3-5.
5. Nepom G. Disease markers and new therapeutics. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:719-27.
6. Khan M, Kellner H. Immunogenetics of spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:837-64.
7. Armstrong RD, Panayi GS, Welsh KI. Histocompatibility antigens in psoriasis, psoriatic arthropathy, and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1983;42:142-6.
8. Martínez-Borra J, González Rodríguez S, González Rocas S, Torre Alonso JC, López-Larrea C. Antígenos de histocompatibilidad y psoriasis. *Rev Esp Reumatol* 1997;24:312-8.
9. Woodrow JC, Ilchysyn A. HLA antigens and psoriatic arthritis. *J Med Gen* 1985;22:492-5.
10. López-Larrea C, Torre Alonso JC, Rodríguez Pérez A, Eliecer Coto E. HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. *Ann Rheum Dis* 1990;49:318-9.
11. Segundo González, Martínez-Borra J, Torre-Alonso JC, González-Rocas S, Sánchez del Río J, Rodríguez Pérez A, et al. The MICA-A9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to the development of psoriatic arthritis and is independent of the association of CW\*0602 in psoriasis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1010-6.
12. Pitzalis C. Skin and joint disease in psoriatic arthritis: what is the link? *Br J Rheumatol* 1999;37:480-3.
13. Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology* 1999;38:332-7.
14. Trabace S, Cappellacci S, Ciccarone P, Liaskos S, Polito R, Zorzin L. Psoriatic arthritis: a clinical, radiological and genetic study of 58 Italian patients. *Acta Derm Venereol* 1994;186:69-70.
15. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:845-50.
16. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, Mantovani W, Battistel B, Rossi F, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis* 1992;51:73-7.
17. Torre Alonso J.C, López-Larrea C. Genes y espondiloartropatías. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:369-72.