

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Espondiloartritis y su asociación con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad "Spondylarthritis and the association with Major Histocompatibility Complex"

Wilson A. Bautista-Molano¹, John D. Londoño²,
Consuelo Romero Sánchez³, Mabel Ávila³, Rafael R. Valle⁴

Resumen

Las espondiloartritis corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas caracterizadas por entesitis tanto axial como periférica, artritis y menos comúnmente manifestaciones extra articulares. Se encuentran fuertemente ligadas a factores genéticos y en algunos pacientes a infecciones por bacterias artritogénicas. Su presentación y curso clínico se encuentran influenciados por la etnia, el género y la edad de inicio de la enfermedad.

La Espondilitis Anquilosante (EA) como prototipo de espondiloartritis es una enfermedad hereditaria con un 90% de susceptibilidad atribuible a factores genéticos. Desde el descubrimiento de la asociación del alelo HLA-B*27 en los años setenta, las bases moleculares de esta asociación, una de las más fuertes entre una molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y una enfermedad, permanecen sin esclarecer. La fuerte asociación del HLA-B*27 confiere a este alelo un papel significativo de susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad. Varios estudios han informado la asociación de otros genes dentro del Complejo Mayor de Histocompatibilidad con la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad en varios grupos poblacionales.

Palabras clave: espondiloartritis, poblaciones, asociación.

Summary

Spondylarthritis refers to a heterogeneous group of chronic diseases characterized by both axial and peripheral enthesitis, arthritis and extra articular manifestations. There is strongly linked to genetic factors and in some patients is related to clinical infections by arthritogenic bacteria. The clinical presentation and evolution are influenced by ethnicity, gender and age of onset.

Ankylosing Spondylitis as a prototype of Spondylarthritis is an inherited disease with 90% of susceptibility related to genetic factors. Since the publication of the association of HLA-B*27 in the 70's, the molecular component of this association, one of the strongest between a molecule of Major Histocompatibility Complex

Grupo de Espondiloartritis. Servicio Reumatología e Inmunología. Hospital Militar Central. Universidad de la Sabana. Bogotá. Transversal 3 # 49-00 Tercer Piso. Teléfono 0571-3486868 Ext. 5050.

1 Médico Internista. Residente Reumatología. Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Militar Central.

2 Médico Internista. Reumatólogo. Hospital Militar Central. Profesor Universidad de la Sabana.

3 Docente Inmunología. Universidad Militar Nueva Granada. Laboratorio de Inmunología. Servicio de Reumatología. Hospital Militar Central.

4 Médico Internista. Reumatólogo, Jefe del Servicio de Reumatología. Hospital Militar Central. Profesor Universidad Militar Nueva Granada y Universidad de la Sabana.

Correspondencia: Wilson A. Bautista Molano: wbatu@hotmail.com

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

Recibido: 19 de noviembre de 2010

Aceptado: 7 de febrero de 2011

and disease, remains unclear. The strong association of HLA-B*27 gives to this allele a significant role in susceptibility related to disease development. Several studies have reported the association of other genes within the Major Histocompatibility Complex to susceptibility for development of the disease in others population groups.

Key words: spondylitis, population, association.

Antecedentes históricos

Estudios sobre paleopatología en esqueletos petrificados han documentado la osificación del ligamento amarillo y osificación con neoformación ósea, lo cual sugiere que puede tratarse de una enfermedad articular degenerativa o de mecanismos óseos de defensa para proteger la columna vertebral¹. En estudios de fósiles de mamíferos de *perissodactyl* de Norteamérica se ha encontrado una alta frecuencia de la enfermedad, sugiriendo que este tipo de patología ósea se desarrolló como un beneficio para los mamíferos afectados².

Diversos trabajos de asociación de espondiloartritis y HLA B27 hacen suponer que la enfermedad se encontraba en el continente americano antes de la conquista. Estudios de población precolombina han demostrado un aumento de la frecuencia de la enfermedad desde el año 2000 a.C. especialmente en población indígena norteamericana, con anquilosis de columna vertebral y compromiso de articulaciones periféricas³.

Calin en 1984 menciona una frecuencia de 60 casos por cada 1000 habitantes en los indígenas Pima y una alta incidencia de HLA-B*27 en los mismos¹. Martínez Lavin y cols. informan en 1995 el caso de un indígena del periodo posclásico (900-1521 a.C.) que vivió en México y que padeció espondilitis anquilosante^{1,2}. Sin embargo Gustavo Samano-Tirado en 1999 halla evidencia contraria al revisar documentos y descripciones de los Pimas al contacto español y durante la colonia⁴. Sugiere la evidencia disponible hasta el momento que la enfermedad estuvo ausente durante la colonia en los Pimas, pero con el mestizaje empezaron a aparecer los cuadros de dolor de columna⁵; lo cual refuerza la teoría del origen africano de la enfermedad y posterior migración al continente europeo⁶.

Descripciones iniciales

La primera descripción de espondilitis anquilosante (del griego *spondylos* = vértebra, *itis* = inflamación, *ankylos* = encorvado, torcido, fusionado) la hizo el médico irlandés Bernard Connor en 1695⁷. Describió un esqueleto encontrado en un cementerio francés que mostraba fusión de la tercera vértebra dorsal hasta la pelvis, incluyendo las articulaciones sacroiliacas y las costillas. Por su parte, el concepto de Artritis Reactiva deriva de las contribuciones iniciales realizadas por Ahvonen y cols.⁸.

El término artritis psoriática fue empleado por primera vez en 1860 cuando Pierre Bazin escribe su libro titulado *Lessons Theoriques et Cliniques sur les Affections Cutanées de Nature Arthritique et Dartreux*⁹. Sin embargo, no fue sino hasta los años ochenta cuando Khan et al. y Prakash et al. describieron por primera vez las formas inclasificables, mientras que Burns et al. las denominó indiferenciadas porque no reunían los criterios disponibles de clasificación de la enfermedad¹⁰.

Wright y Moll (desde 1971 hasta 1974), a través de descripciones clínicas en varios artículos, introdujeron varios términos comunes. Desde poliartritis seronegativas hasta espondiloartropatías seronegativas pretendían diferenciar dicho grupo de la artritis reumatoide, ya que para entonces se consideraba que espondiloartritis era una variante de dicha enfermedad¹¹⁻¹³.

Desde mediados del siglo XX a través de la descripción de múltiples casos familiares con EA en mujeres se hizo énfasis en la asociación de la enfermedad en hermanos, padres y familiares, realizándose estudios de incidencia familiar y de población urbana que serían los puntos de partida para el desarrollo de trabajos posteriores relacionados con asociación genética¹⁴.

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH)

Corresponde a un grupo de aproximadamente 240 genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6, los cuales codifican proteínas específicas encargadas de la presentación de péptidos a las células T¹⁵. Las moléculas de HLA (versión humana de CMH) son componentes integrales de ligandos que son reconocidos por los linfocitos T y dentro de la respuesta inmunológica participan en el procesamiento y presentación antigénica^{16,17}.

Los genes del CMH son altamente polimórficos, con más de 250 alelos para algunos de los genes en la población. Estudios genéticos han documentado la asociación entre ciertos alelos HLA y el riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes específicas¹⁸. La fuerza de asociación es variable y de todas las enfermedades estudiadas, se encuentran comprometidos otros genes adicionales no localizados en la región HLA¹⁶.

La naturaleza de asociación con marcadores HLA no ha sido completamente dilucidada en las diferentes patologías con sustrato autoinmune. Las células T autorreactivas que escapan del proceso de selección negativa en el timo son controladas en condiciones normales, bajo mecanismos regulatorios no claramente identificados. Cuando dichos mecanismos fallan, las células autorreactivas pueden ser activadas por ciertas moléculas de HLA con autopéptidos particulares. El hecho de que algunos autopéptidos sean presentados por moléculas HLA y no por otras moléculas, provee la base teórica para la asociación de dichas enfermedades con alelos específicos^{15,18}.

Biología del HLA-b27 y posibles mecanismos de patogénesis

Varios pasos secuenciales están comprometidos en la generación de la estructura cuaternaria de las moléculas clase I, la cual está conformada por tres componentes. Una cadena pesada polimórfica, en asociación no covalente con una cadena liviana monomórfica llamada Beta 2 microglobulina y un péptido corto denominado el péptido antigénico. Este último contiene una

secuencia complementaria al motivo de unión del péptido específico de la molécula clase I¹⁹.

Alteraciones específicas a nivel del proceso de la formación de la estructura cuaternaria han generado varias hipótesis propuestas para explicar la relación de HLA-B*27 con espondiloartritis. La hipótesis de la alteración del plegamiento postula que la reducción de la tasa de plegamiento del B*27 en su estructura tridimensional en el retículo endoplásmico activa respuestas de señalización intracelular de proteínas no plegadas. En dicha respuesta participan los macrófagos a través de la síntesis de IL 23, la cual es un activador de los linfocitos Th 17 pro inflamatorios²⁰.

En la teoría del péptido artritogénico, la pérdida de tolerancia hacia un autopéptido se pierde si un microorganismo infeccioso activa el sistema inmunológico a través de un péptido derivado del patógeno que mimetiza el autopéptido²¹. Este mecanismo, denominado también como mimetismo molecular, es soportado por el hallazgo de linfocitos T reactivos a péptidos derivados de autoantígenos.

La teoría de las cadenas pesadas libres involucra los homodímeros y multímeros de la cadena pesada de HLA-B*27, los cuales se generan de forma independiente en el retículo endoplásmico y en la superficie celular²². Estos últimos parecen formarse localmente por disociación de los complejos B*27/péptido. Estas cadenas pesadas libres (B2 microglobulina), pueden interactuar entre sí para formar homodímeros y de esta forma activar células NK pro inflamatorias y linfocitos T a través de la activación de ciertos receptores celulares²³⁻²⁵.

Asociación genética

EA como prototipo de espondiloartritis es una enfermedad hereditaria con un 90% de susceptibilidad atribuible a factores genéticos²⁶. Los modelos de herencia estudiados a través del análisis de grupos familiares estiman que el riesgo de EA entre gemelos monocigóticos es del 63% y entre familiares de primer grado del 8,2%. Dichos porcentajes son muy significativos teniendo en cuenta que el riesgo de recurrencia es del 0,1% en la población general²⁷.

Nueve locus se han encontrado implicados en la patogénesis, siete de los cuales han sido identificados y validados a través de estudios de asociación genómica. Dichos locus codifican para las siguientes moléculas: HLA-B*27, ERAP-1, IL-23R, IL1-1R2 y ANTXR2, y los dos locus restantes no codifican secuencias genéticas²⁸. Cuatro locus asociados con EA han sido reportados y se ha identificado el papel de las vías de señalización de las citocinas IL 23 e IL 1 como factores de susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad²⁹. Sin embargo, no se conoce claramente el mecanismo por el cual variantes de genes de susceptibilidad identificados influyen procesos biológicos en la patogénesis de la enfermedad.

Asociación con HLA-B*27

Desde el descubrimiento de la asociación de HLA-B*27 con la enfermedad en los años setenta, las bases moleculares de esta asociación, una de las más fuertes entre una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad y una enfermedad, permanecen sin esclarecer^{30,31}. Una gran cantidad de información procedente de diferentes áreas ha proporcionado una visión nueva y más general de los posibles mecanismos por los que HLA-B*27 produce espondiloartritis. Las distintas hipótesis patogénicas consideradas actualmente no son mutuamente excluyentes y ninguna puede explicar completamente la patogenia de la enfermedad, por lo que se requiere un mejor entendimiento de las características de esta molécula tanto en el aspecto funcional como molecular³².

HLA-B*27 es un alelo del locus HLA-B en la región clase I del complejo mayor de histocompatibilidad. La fuerte asociación de dicho alelo particularmente EA en la población general y en los familiares de primer grado de los individuos afectados confiere a este alelo un papel significativo de susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad³³, dado que constituye aproximadamente el 40% del riesgo total de la enfermedad³⁴.

En varios grupos poblacionales alrededor del mundo se encuentra presente en más del 90% de pacientes con EA, pero en menos del 10% de la

población general^{35,36}. Su presencia casi universal lo postula con un gen esencial en la patogénesis. Su amplia distribución a nivel mundial varía considerablemente y existe una clara disminución de su frecuencia de norte a sur³⁷. En términos generales la presencia de EA se correlaciona con la distribución de HLA-B*27 y la fuerza de asociación varía entre diferentes grupos poblacionales y raciales³⁸. De igual forma la frecuencia de HLA-B*27 en pacientes con EA varía del 81% al 96% según el grupo poblacional, con frecuencias en pacientes control del 4% al 12%³⁹⁻⁴².

De los individuos HLA-B27 positivos en la población general solamente 5% desarrollan EA, lo cual implica que genes adicionales se encuentran comprometidos⁴³ y que no es un alelo único⁴⁴. Sumado a la complejidad de la asociación, HLA B*27 es una familia de alelos con al menos 60 subtipos, de los cuales los más frecuentes y asociados con EAS son: HLA-B*2705, B*2704, B*2702 y B*2707⁴⁴.

Dichas variantes identificadas y relacionadas con el alelo B27 original han permitido postular el desarrollo de tres líneas geográficas: HLA-B*2705 y B*2702 son subtipos primarios en poblaciones caucásicas con EA; HLA-B*2704 y B*2707 son subtipos primarios en asiáticos; HLA-B*2706 y B*2709 no están asociados al desarrollo de enfermedad³⁴.

Asociación con genes no HLA-B*27

Varios estudios han reportado la asociación de otros genes diferentes del alelo B*27 dentro del complejo mayor de histocompatibilidad con la susceptibilidad para el desarrollo espondiloartritis en varios grupos poblacionales. Se ha reportado asociación con DR*1²⁴, DR*4⁴⁵, B*60⁴⁶ y A*9⁴⁷.

Estudios realizados en población mexicana sugieren que a pesar de la fuerte asociación de HLA-B*27 con cada una de las tres formas clínicas incluidas en el estudio, la enfermedad en población mestiza está asociada con otros genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad⁴⁸. Incluyen 172 pacientes mexicanos con EA, artritis reactiva y formas indiferenciadas para estudiar susceptibilidad genética y corre-

lación clínica, encontrando un incremento de la prevalencia de HLA-B*15 y HLA-DR*1. Sin embargo, no encontraron asociación en el subgrupo de EA con HLA-DR*8 y B*39, tal y como fue reportado en un estudio previo⁴⁹, debido al número, selección de pacientes y las técnicas de tipificación desarrolladas.

De forma interesante HLA-B*15, un alelo previamente asociado con EA y artritis reactiva se encontró relacionado en el grupo total de pacientes y particularmente en aquellos con formas indiferenciadas. Previamente Mielants y cols. habían reportado un incremento del alelo B*15 en pacientes HLA-B*27 negativos, y habían documentado su asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, específicamente en lesiones compatibles con enfermedad de Chron en colon e íleon terminal⁵⁰. Sin embargo, en el estudio, ninguno de los pacientes tuvo evidencia clínica de enfermedad inflamatoria intestinal, por lo cual dicho alelo no se relacionó en el subgrupo de pacientes, particularmente en las formas indiferenciadas. No obstante el alelo B*15 se asoció con remisión clínica en contraste con la relación de B*27, el cual se encontró en las formas más severas de la enfermedad. El aumento de la frecuencia de B*15 fue significativo en el grupo de pacientes B*27 negativos, sugiriendo que la influencia del alelo B*15 en la susceptibilidad de la enfermedad no depende de la presencia de HLA-B*27.

Siala y cols., tomando 11 pacientes con formas indiferenciadas y 17 pacientes con artritis reactiva en Túnez, confirman la asociación de esta última con B*27, y los resultados sugieren la asociación adicional de los alelos HLA-B*51 y HLA-DRB1*04 como marcadores genéticos de susceptibilidad en artritis reactiva. Por lo tanto, concluyen que las dos presentaciones clínicas estudiadas tienen un sustrato genético diferente⁵¹.

Kchir y cols., comparando la distribución de genes HLA-B, subtipos de HLA-B*27, HLA-DRB1 y HLADBQ1 en población mediterránea de Túnez con EA (100 pacientes), encontraron que el alelo más frecuentemente asociado con EA es HLA-B*27, pero en un porcentaje menor comparado con otras poblaciones del Mediterráneo. Encontraron una alta diversidad de subtipos de B27

(ocho alelos identificados), de los cuales los más frecuentes son B*2702 y *B705. De forma interesante en el estudio se encontró asociación negativa de los alelos B*07 y B*51, los cuales mostraron de manera independiente un papel protector contra EA en el análisis multivariado⁵². En la literatura se han reportado asociaciones negativas para B*44 y B*14 en formas de inicio juvenil en México⁵³.

Los anteriores resultados contrastan con los hallazgos observados en otros países. Yamaguchi reporta la asociación de B*39 en pacientes japoneses HLA-B*27 negativos⁵⁴. Varios estudios han sugerido que HLA-B*60 incrementa el riesgo de desarrollar EA en individuos B*27 tanto positivos como negativos⁵⁵⁻⁵⁶. B*61 también juega un papel importante en el desarrollo de EA en población china de forma independiente de B*27⁵⁷. Sin embargo, se requieren estudios genéticos realizados en diferentes grupos étnicos para determinar con mayor precisión la relación patogénica de HLA-B*27 y EA, teniendo en cuenta las posibles asociaciones tanto positivas como negativas con otros genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

En estudios realizados en población colombiana, caracterizando 139 pacientes con espondiloartritis desde el punto de vista clínico y su asociación con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, Londoño y cols. encuentran positividad del alelo B*27 en el 60% de las muestras, discriminadas de la siguiente manera: EA (87%), formas indiferenciadas (39%), artritis reactiva (59%) y artritis psoriática (23%). La frecuencia de B*15 se estableció en un grupo importante de pacientes, encontrándose en el 22% de la muestra de pacientes y distribuidos así: EA (18%), formas indiferenciadas (35%), artritis reactiva (16%) y artritis psoriática (11%). Además se encontró asociación estadísticamente significativa del alelo B*15 con espondiloartritis indiferenciadas, siendo positivo en el 22% de los pacientes estudiados y en el 16% de los pacientes con formas indiferenciadas⁵⁸. En la descripción de una cohorte de 71 pacientes en Antioquia reportan la presencia de B*27 en el 18% de los 13 pacientes que tenían tipificación de HLA⁵⁹. Teniendo en cuenta lo anterior se evidencia la

necesidad de realizar estudios adicionales en nuestra población, con el fin de analizar el comportamiento de la enfermedad y establecer claramente el impacto en la predisposición y evolución de la misma, dadas las diferencias genéticas, ambientales y socioculturales.

Conclusiones

EA, como prototipo de espondiloartritis, es una enfermedad hereditaria con un 90% de susceptibilidad atribuible a factores genéticos. Alteraciones a nivel del proceso de la formación y plegamiento de la estructura cuaternaria de la proteína en el retículo endoplasmático han generado varias hipótesis para explicar la inmunobiología del alelo HLA-B*27, la patogenia y la asociación con la enfermedad. Varios trabajos han reportado la asociación de otros genes diferentes del alelo HLA-B27 dentro del Complejo Mayor de Histocompatibilidad con la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad en diferentes poblaciones. Es necesaria la realización de trabajos adicionales que permitan establecer claramente la frecuencia alélica, el impacto en la predisposición de la enfermedad y su forma de evolución en nuestra población, dadas las diferencias genéticas, ambientales y socioculturales. De igual modo se requiere el análisis detallado de la relación funcional de los productos de otros genes que contribuyen en la enfermedad, con el fin de obtener una visión más integrada del papel patogénico de esta molécula en un contexto biológico más amplio.

Referencias

- Iglesias A, Valle R, Restrepo J. Historia de las Espondiloartropatías seronegativas. *Rev Col Reum* 2004;11:181-198.
- Rothschild BM, Prothero DR, Rothschild C. Origins of spondyloarthropathy in perissodactyla. *Clin Exp Rheumat* 2001;19:628-632.
- Rothschild BM, Woods RJ. Spondyloarthropathy as an World phenomenon. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:306-316.
- Samano-Tirado José Gustavo. Ausencia de Espondiloartropatías en los indígenas pimas en la época colonial. *Rev Mex Reumat* 1999;14:89-92.
- Hrdlička A. Notes on the Indians of Sonora. *México. American Anthropologist* 1904;6:54-59.
- Ruffer A. Studies in palaeopathology: Arthritis deformans and spondylitis in ancient Egypt. *J Pathol Bacteriol* 1919;22:152-196.
- Khan MA. An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:1-10.
- Lau CS, Burgos-Vargas R, Louthrenoo W, Mok MY, Wordsworth P, Zheng QY. Features of spondyloarthropathies around the world. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:753-770.
- Wright V. Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1956;15:348-356.
- Burns T, Narder A, Becks E. Undifferentiated spondyloarthropathies: a nosological missing link? *Arthritis Rheum* 1982;25:142-149.
- Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:343-364.
- Wright V, Moll JMH. Seronegative Polyarthritis. North Holland Publish Co 1976;26-79.
- Wright V. Seronegative polyarthritis: an unified concept. *Arthritis Rheum* 1978;21:619-633.
- Rogoff B, Freyberg RH. The familial incidence of rheumatic spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1949;8:139-142.
- Klein J, Sato A. The HLA System. *New Engl J Med* 2000;343:782-786.
- Tiwari JL, Terasaki PI. HLA and disease associations. New York: Springer-Verlag, 1985.
- Thorsby E. Invited anniversary review: HLA associated diseases. *Hum Immunol* 1997;53:1-11.
- Flavell RA, Hafler DA, eds. Autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1999;11:635-607.
- Madden DR, Gorga JC, Strominger JL & Wiley DC. The three-dimensional structure of HLA-B27 at 2.1 Å resolution suggests a general mechanism for tight peptide binding to MHC. *Cell* 1992;70:1035-1048.
- Turner MJ, Delay ML, Bai S, Klenk E. & Colbert RA. HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: implications for the pathogenesis of spondylarthritis-like disease. *Arthritis Rheum* 2007;56:215-223.
- López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immuno Lett* 2007;108:27-33.
- Bird LA, Peh CA, KoUnberger S, Elliott T, McMichael AJ, Bowness P. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur J Immunol* 2003;33:748-759.
- Kollnberger S & Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol* 2009;277-285.
- Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP & Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta

- 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990;63:1099-112.
25. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel p2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol* 1999;162:5045-5048.
 26. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:399-405.
 27. Brown MA et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1823-1828.
 28. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;15:10-12.
 29. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:123-127.
 30. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;1:904-907.
 31. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973;288:704-706.
 32. López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol Lett.* 2007;108:27-33.
 33. Wordsworth P, Brown M. HLA-B27, ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies. Oxford University Press 1998:179-193.
 34. John D. Reveille. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006;20:601-609.
 35. Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:318-323.
 36. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:126-132.
 37. Gonzales-Roces S, Alvarez MV, Gonzalez S, Dieye A, Makni H, WoodWeld DG, et al. HLA-B27 polymorphism and world-wide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1997;49:116-123.
 38. Blanco-Gelaz MA, Lopez-Vasquez A, Garcia-Fernandez S, et al. Genetic variability, molecular evolution, and geographic diversity of HLA B27. *Hum Immunol* 2001;62:1042-1050.
 39. Khan MA. HLA-B27 polymorphism and association with disease. *J Rheumatol* 2000;27:1110-1114.
 40. Almanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Karakatsanis A, Siozos C, Drossos AA. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology* 2004;43:615-618.
 41. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 2008;75:299-302.
 42. Fernandez-Sueiro JL, Alonso C, Blanco FJ, Rodriguez-Gomez M, Galdo F, Gonzalez-Gay MA. Prevalence of HLA-B27 and subtypes of HLA-B27 associated with ankylosing spondylitis in Galicia, Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(4):465-468.
 43. Khan MA. *HLA System in Biology and Medicine: A Resource Book.* Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010;422-446.
 44. Brown MA, Kennedy GL, Darke C, Gibson K, Pile KD, Shatford JL, et al. The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998;41:460-465.
 45. Miehle W, Schattenkirchner M, Albert D, Bunge M. HLA-DR4 in ankylosing spondylitis with different patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 1985;44:39-44.
 46. Robinson WP, Van Der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 patients. *Arthritis Rheum* 1989;32:1135-1141.
 47. De Juan MD, Reta A, Cancio J, Belzunegui J, Cuadrado E. HLA-A*9, a probable secondary susceptibility marker to ankylosing spondylitis in Basque patients. *Tissue Antigens* 1999;53:161-166.
 48. Vargas Alarcon G, Londoño J D, Hernandez Pacheco G, Pacheco Tena C, Castillo E, Cardiel M H. Effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of spondyloarthropathies in Mexican patients. *Ann Rheum Dis* 2002;61:714-717.
 49. Vargas-Alarcón G, García A, Bahena S, Melín-Aldana H, Andrade F, Ibañez-de-Kasep G, et al. HLA-B and complotypes in Mexican patients with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 1994;53:755-758.
 50. Mielants H, Veys EM, Joos R, Noens L, Cuvelier C, De Vos M. HLA antigens in seronegative spondyloarthropathies: reactive arthritis and arthritis in ankylosing spondylitis: relation to gut inflammation. *J Rheumatol* 1987;14:466-471.
 51. Siala M, Mahfoudh N, Fourati H, Gdoura R, Younes M, Kammoun A. MHC class I and class II genes in Tunisian patients with reactive and undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheum* 2009;27:208-213.
 52. Kchir M, Hamdi W, Laadhar L, Kochbati S, Kaffel D, Saadellaoui K. HLA-B, DR and DQ antigens polymorphism in Tunisian patients with ankylosing spondylitis (a case-control study). *Rheumatol Int* 2010;30:933-939.
 53. Silva-Ramirez B, Vargas-Alarcon G, Granados J, Burgos-Vargas R (2005) HLA antigens and juvenile onset spondyloarthritis: negative association with non-B27 alleles. *Clin Exp Rheumatol* 23(5):721-723.
 54. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27 negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid polyarthritis in Japanese patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1672-1677.
 55. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, et al. HLA-BW60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum* 1989;32:1135-1141.

56. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1996;55:268-270.
57. Wei JC, Tsai WC, Lin HS, Tsai CY, Chou CT. HLA-B60 and B61 are strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients. *Rheumatology* 2004;43:839-842.
58. Londoño JD, González L, Ramírez L, Santos P, Ávila M, Santos AM. Caracterización de las espondiloartropatías y determinación de factores de mal pronóstico en una población de pacientes colombianos. *Rev Col Reum* 2005;12:195-197.
59. Márquez J, Pinto L, Candia D, Restrepo M, Uribe E, Rincón O, et al. Espondiloartritis en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Descripción de una cohorte. *Rev Col Reum* 2010;17:80-85.