

Frecuencia de alelos HLA de clase I y II en una cohorte de pacientes con espondiloartritis provenientes del noroccidente colombiano

Eliana Patricia Velásquez¹, Julio César Quintero², Beatriz Helena Aristizábal³, Olga Lucía Rincón³, Carlos Jaime Velásquez^{4,5}, Luis Fernando Pinto^{4,5}, Javier Darío Márquez^{4,5}

¹ Sección de Ingeniería Biológica, Laboratorio de Microbiología Industrial, Universidad Nacional de Colombia, Medellín, Colombia

² Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

³ Sección de Biología Molecular, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

⁴ Grupo de Biología Molecular, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

⁵ Grupo de Reumatología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

⁶ Unidad de Reumatología e Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Institución donde se llevó a cabo el trabajo: Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Introducción. Las espondiloartritis son enfermedades reumatológicas crónicas que afectan el esqueleto axial y las articulaciones periféricas, con varias manifestaciones extraarticulares. La asociación con el HLA-B27 sigue siendo uno de los vínculos más fuertes conocidos entre estas entidades y el complejo mayor de histocompatibilidad; sin embargo, la distribución mundial del HLA-B27 varía considerablemente y se han descrito asociaciones con genes no HLA-B27.

Objetivo. Conocer la frecuencia de alelos HLA de clase I y II en pacientes con espondiloartritis provenientes del noroccidente colombiano y su frecuencia en las manifestaciones clínicas y radiológicas específicas.

Materiales y métodos. Se condujo un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal, retrospectivo y prospectivo entre 2005 y 2008 de 56 pacientes colombianos con espondiloartritis. Se identificaron los alelos correspondientes a los *loci* HLA de clase I y II (HLA-B, HLADQB1 y HLADRB). Se analizó su frecuencia con las manifestaciones clínicas axiales, periféricas, extraarticulares y radiológicas.

Resultados. Se encontró una baja frecuencia de HLA-B27 en la población total (50 %), aunque fue el alelo más frecuente, junto con HLA-DRB4*01 (35,7 %) y HLA-DQB1*0501 (28,6 %), en todos los pacientes en general y en cada una de las manifestaciones clínicas y radiológicas. Se resalta la alta frecuencia de HLA-B27 y HLA-DRB4*01 (64,3 %) en pacientes con dactilitis, hallazgo novedoso sin previa descripción.

Conclusión. Los alelos HLA-B27, HLA-DRB4*01 y HLA-DQB1*0501 fueron frecuentes en los diferentes subtipos de espondiloartritis y en las manifestaciones clínicas axiales, periféricas y extraarticulares específicas, además de la sacroilítis radiológica.

Palabras clave: espondiloartritis, alelos, antígeno HLA-B27, antígenos HLA-DR, antígenos HLA-DQ, sacroilítis.

Frequency of HLA alleles class I and II in a cohort of northwestern Colombian patients with spondyloarthritis

Introduction. Spondyloarthritis is a chronic rheumatic disease that affect the axial skeleton and peripheral joints, along with several extra-articular manifestations. The association with HLA-B27 remains one of the strongest known links between these entities and the major histocompatibility complex. However, the global distribution of HLA-B27 varies considerably and furthermore, associations with non-HLA-B27 genes have been described.

Contribución de los autores:

Eliana Patricia Velásquez, Julio César Quintero, Beatriz Helena Aristizábal y Olga Lucía Rincón realizaron la extracción del ADN a partir de sangre periférica y desarrollaron el proceso de amplificación basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), además de describir las asociaciones genéticas en cada uno de los pacientes.

Carlos Jaime Velásquez, Luis Fernando Pinto y Javier Darío Márquez se encargaron de la evaluación clínica y radiológica de los pacientes incluidos en el estudio.

Todos los autores participaron en la descripción de las asociaciones clínicas y genéticas y cumplieron todos los requisitos para ser incluidos como autores: participación activa en el planteamiento de la pregunta de investigación, de la recolección de la información, del análisis de los datos y en la redacción final del manuscrito.

Objective. The frequency of HLA class I and II was determined in a population of patients with spondyloarthritis with respect to detection in the clinical setting and by radiology.

Materials and methods. A descriptive, observational, cross-sectional, retrospective and prospective study was conducted in 56 patients from northwestern Colombia. Each was diagnosed with spondyloarthritis between 2005 and 2008. In each case, alleles were identified for the loci HLA class I and II (HLA-B; HLADQB1 and HLADRB). The frequency of these alleles in the axial, peripheral, extraarticular and radiological manifestations.

Results. The frequency of HLA-B27 was 50% overall, and it was the most frequent allele. The two other alleles were HLA.DRB4*01 at 35.7% and HLA-DQB1*0501 at 28.6%, as detected in each of the clinical and radiological manifestations. A high frequency of HLA-B27 and HLA-DRB4*01 (64.3%) was noted in patients with dactylitis.

Conclusion. The alleles HLA-B27, HLA-DRB4*01 and HLA-DQB1*0501 were common in the different subtypes of spondyloarthritis and were frequent in the specific clinical axial, peripheral and extraarticular clinical manifestations, as well as radiological sacroiliitis.

Key words: Spondylarthritis, alleles, HLA-B27 antigen, HLA-DR antigens, HLA-DQ antigens, sacroiliitis.

Las espondiloartritis son enfermedades reumatológicas crónicas que afectan, principalmente, el esqueleto axial y las articulaciones periféricas, con varias manifestaciones extraarticulares. El prototipo de las espondiloartritis es la espondilitis anquilosante. Otros subtipos son: la artritis reactiva, la espondiloartritis psoriásica, la espondiloartritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria y la espondiloartritis indiferenciada. La mayoría de estas entidades ocurre en pacientes jóvenes. En su patogenia se han involucrado factores genéticos y ambientales. La asociación con HLA-B27 se describió por primera vez en 1973 y sigue siendo uno de los vínculos más fuertes conocidos entre estas entidades y el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (1). Sin embargo, la distribución mundial del HLA-B27 varía considerablemente y se ha descrito un gradiente de descenso de su prevalencia de norte a sur, lo que hace que la fuerza de asociación sea diferente en poblaciones con diversidad étnica y racial.

Se han descrito asociaciones con genes no HLA-B27. Recientemente, Reveille, *et al.*, identificaron cuatro *loci* asociados con el riesgo de desarrollar espondilitis anquilosante, además del posible papel de la interleucina-23 (IL-23) y de la IL-1 en la propensión a la enfermedad. En un amplio estudio genómico incluyeron 2.053 casos de espondilitis anquilosante sin parentesco de descendientes europeos y 5.140 controles pareados por raza,

con replicación de los hallazgos en una cohorte independiente de 899 casos de espondilitis anquilosante y 1.518 controles. Reportaron que, además de la fuerte asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad, hubo asociación con polimorfismos de nucleótidos simples (*Single Nucleotide Polymorphisms*, SNP) en dos genes ubicados en 2p15 y 21q22, como también en los genes *ANTXR2* e *IL1R2*. De igual forma, replicaron asociaciones previamente reportadas en *IL23R* y *ERAP1*; este último es de gran importancia porque codifica los aminopéptidos del retículo endoplásmico involucrados en el ensamblaje y recorte de péptidos antes de la presentación del HLA de clase I. (2) Más recientemente, el mismo grupo describió una serie de péptidos implicados en la interacción entre *ERAP1* y HLA-B27 en la propensión a la espondilitis anquilosante; entre otros, se identificaron tres variantes en el *RUNX3*, *LTBR-TNFRSF1A* e *IL12B* y cuatro *loci*: *PTGER4*, *TBKBP1*, *ANTXR2* y *CARD9*, regiones claramente asociadas a la enfermedad (3).

También, se ha encontrado una fuerte correlación entre HLA-DR1 y espondilitis anquilosante, independiente de la influencia del HLA-B27. Previamente, Londoño, *et al.*, estudiaron el espectro clínico y la distribución del antígeno HLA en 71 pacientes con espondiloartritis indiferenciada (4). Encontraron que el HLA-B27 estaba presente en el 39 % de estos individuos, comparado con el 4 % de los controles; además, describieron que el HLA-B53 estaba presente en este grupo de sujetos con mayor frecuencia que en la población general (OR=11,14; IC_{95%} 1,25-98,95).

En Colombia, no se conocen estudios que hayan evaluado la frecuencia de genes HLA de clase II en los diferentes subtipos de espondiloartritis.

Correspondencia:

Carlos Jaime Velásquez, Calle 9 sur N° 32-210, apartamento 203, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 311-4294 y (320) 778-1810; fax: (574) 445-9758

carjaivel@hotmail.com

Recibido: 31/01/11; aceptado:27/09/11

El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia de alelos HLA de clase I (HLA-B) y II (HLA-DR, HLA-DQB, LA-DRB) en las diferentes manifestaciones, articulares, extraarticulares y radiológicas, en una cohorte de pacientes con espondiloartritis provenientes del noroccidente colombiano.

Materiales y métodos

Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de espondiloartritis, según los criterios del *European Spondyloarthritis Study Group* (ESSG), atendidos regularmente en la consulta externa o en el servicio de hospitalización del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, desde el 1° de enero de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2008. Los pacientes fueron identificados en el departamento de informática, mediante los códigos diagnósticos (CIE-10) de espondilitis anquilosante, artritis reactiva, espondiloartritis indiferenciada, espondiloartritis sorriásica y espondiloartritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria.

Previa aprobación del protocolo por el Comité de Ética de nuestra institución, se incluyeron 56 pacientes consecutivos con diagnóstico de espondiloartritis.

Se realizó la extracción del ADN a partir de sangre periférica con EDTA, siguiendo las especificaciones de la Casa Comercial Qiagen (Venio, Holanda) con el kit *DNeasy Blood & Tissue* por el método de Qiagen.

El kit de amplificación (*QIAamp DNA Blood Mini Kit* (250), Catálogo N° 51106) se basa en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La muestra de ADN que se va a amplificar mediante la PCR se introduce en una mezcla de reactivos que contiene un tampón con un exceso de desoxinucleósido 5'-trifosfato (dNTP), iniciadores biotinilados (oligonucleótidos) y ADN polimerasa termoestable.

Los iniciadores amplifican la región especificada en el inserto, el apartado, es decir, los iniciadores para el HLA DRB están diseñados para amplificar el segundo exón de los *loci* DRB1, DRB3, DRB4 y DRB5; para determinar el HLA B, se destina a la amplificación de los ácidos nucleicos del segundo al cuarto exón del *locus* B; para el HLADRB1, está diseñado para la amplificación del segundo y tercer exón del *locus* DRB1 del HLA.

Las dos cadenas de la hélice de ADN se separan (desnaturalización) por calentamiento, exponiendo las secuencias diana a los iniciadores. Tras enfriar

la mezcla a una temperatura concreta, estos iniciadores se ligan a regiones complementarias de secuencias que flanquean a la secuencia diana (anillamiento). A otra temperatura concreta, la ADN polimerasa termoestable utiliza el exceso de dNTP, extendiendo los iniciadores anillados a lo largo del ADN molde diana (extensión). De esta forma, tras un ciclo se obtienen dos copias exactas, biotiniladas, de la secuencia diana. Tras múltiples ciclos se obtiene un número mayor de copias biotiniladas de la secuencia diana. Posteriormente, los productos de la amplificación se hibridan utilizando las tiras de tipificación que lleva fijadas diferentes sondas específicas de secuencia, así como dos líneas de control.

El protocolo que se usó para identificar los alelos correspondientes a los *loci* HLA de clase I y II (HLA-B; HLADQB1 y HLADRB), se basan en los principios de hibridación inversa, donde el material de ADN biotinilado amplificado se desnatura químicamente y las hebras separadas se hibridan con sondas de oligonucleótidos específicos, inmovilizadas en líneas paralelas sobre tiras basadas en membranas. Esto va seguido de una fase de lavado astringente, a fin de eliminar cualquier material amplificado incorrectamente emparejado. Tras el lavado astringente, se añade estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina, que queda ligada a cualquier híbrido biotinilado que se haya formado con anterioridad. La incubación con una solución sustrato que contiene un cromógeno produce un precipitado de color púrpura-marrón. La reacción se interrumpe mediante una fase de lavado, tras la que se registra el patrón de reacción de las sondas.

Se detectaron los genes HLA de clase I (B) usando el INNO-LiPA HLA-B Update Plus y, los genes HLA de clase II (DQB1 y DRB), usando el INNO-LiPA HLA-DRB decoder, INNO-LiPA HLA-DQB1 Update, producidos por Innogenetics.

La clasificación alélica se realizó mediante el análisis de los genes detectados utilizando el *software* LiRAS® for LiPA HLA v5.00.

Evaluación clínica

Se evaluaron las características demográficas de los pacientes, y la distribución por edad y sexo. Se clasificaron los pacientes según el tipo de espondiloartritis. Se buscó intencionalmente la presencia de manifestaciones extraarticulares, como dactilitis, entesitis y uveítis; se cuantificó la presencia de entesitis por el índice MASES

(*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) y la actividad de la enfermedad por el índice BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

Evaluación radiológica

Se revisó el compromiso axial en radiografías simples antero-posteriores de pelvis, mediante la clasificación radiológica de New York.

Estadística

Se condujo un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal y prospectivo. Se documentó la información en Microsoft Office Excel 2007®; ésta fue evaluada y depurada minuciosamente por un revisor externo. Los análisis estadísticos se hicieron con el paquete SPSS® (*Statistical Program for the Social Sciences*), versión 14 para Windows. Se empleó estadística descriptiva para las variables demográficas, clínicas, radiológicas y los diversos tipos de tratamiento.

Resultados

Se determinaron alelos HLA de clase I y II en 56 pacientes con espondiloartritis. Las características se describen en el cuadro 1, donde se aprecian las características demográficas y clínicas de los pacientes. La edad promedio fue de 42 años; hubo un ligero predominio del sexo masculino; la espondilitis anquilosante fue el subtipo de espondiloartritis más frecuente; el dolor lumbar inflamatorio y la dactilitis fueron predominantes. Se

Cuadro 1. Características clínicas de 56 pacientes colombianos con espondiloartritis

Característica	n	(%)
Edad promedio	42,3	años
Sexo		
Hombres	32	(57,1)
Mujeres	24	(42,3)
Subtipo de espondiloartritis		
Espondilitis anquilosante	23	(41,3)
Espondiloartritis indiferenciada	17	(30,3)
Espondiloartritis psoriásica	9	(16)
Artritis reactiva	4	(7,1)
Espondiloartritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria	3	(5,3)
Manifestaciones clínicas axiales y periféricas		
Dolor lumbar inflamatorio	46	(82,1)
Artritis periférica	36	(64,3)
Sacroilítis radiológica	32	(57,1)
Manifestaciones extraarticulares		
Entesitis	37	(66,1)
Dactilitis	14	(25)
Uveítis	9	(16,1)

encontró evidencia radiológica de sacroilítis en el 57 % de los individuos.

Alelos HLA de clases I y II en espondiloartritis

En el cuadro 2 se presentan los diferentes alelos encontrados: el 50 % fueron positivos para el HLA-B27, seguidos en frecuencia por el HLA-DRB4*01 (35 %).

Por otra parte, los alelos más frecuentes según el subtipo de espondiloartritis se describen en el cuadro 3 y, según las manifestaciones clínicas y radiológicas, en el cuadro 4.

Discusión

Alelos de clase I

El primer hallazgo interesante es el porcentaje relativamente bajo del HLA-B27 en la población de pacientes con espondiloartritis (50 %), especialmente, con espondilitis anquilosante. En Colombia, Martínez, *et al.* (5), investigaron la distribución de los subtipos de HLA-B27 en 59 pacientes (39 mulatos y 20 mestizos) con espondilitis anquilosante, encontrando lo siguiente: subtipo B*2705 (87,1 % y 80 %) y B*2702 (12,8 % y 20%) en los mulatos y mestizos, respectivamente.

De la misma manera, Londoño, *et al.*, encontraron, también, en una serie de 139 pacientes, que la frecuencia de positivos para el HLA-B27 era de 60 % para el grupo general (6). En latitudes similares, como en Brasil, el HLA-B27 en espondilitis anquilosante es positivo en 78 % (7) y, en México, en 68 % de los casos (8). Estos datos, en general, contrastan con la gran frecuencia de HLA-B27 en países nórdicos y de Europa oriental (mayor de 90 %) (9).

Cuadro 2. Frecuencia de alelos de clases I y II en el grupo general de pacientes con espondiloartritis

Alelo	n	(%)
HLA-B27	28	(50)
HLA-DRB4*01	20	(35,7)
HLA-DQB1*0501	16	(28,6)
HLA-DRB1*04	13	(23,2)
HLA-DRB1*01	12	(21,4)
HLA-DQB1*0302	11	(19,6)
HLA-B35	10	(17,9)
HLA-DRB1*07	7	(12,5)
HLA-DQB1*0202	7	(12,5)
HLA-B14	4	(7,1)
HLA-B15	2	(3,5)

Cuadro 3. Frecuencia de alelos HLA: B, DQ y DR, según subtipo de espondiloartritis

Subtipo y número de pacientes	Alelos	n	(%)
Espondilitis anquilosante	HLA-B27	15	(65,2)
	HLA-DQB1*0501	9	(39,1)
	HLA-DRB4*01	7	(30,4)
	HLA-DRB1*01	7	(30,4)
Espondiloartritis indiferenciada	HLA-B27	9	(52,9)
	HLA-DRB4*01	9	(52,9)
	HLA-DQB1*0501	4	(23,5)
Artritis sorriásica	HLA-B14	2	(22,2)
	HLA-DRB4*01	2	(22,2)
	HLA-DQB1*0302	1	(11,1)
	HLA-DQB1*0501	1	(11,1)
Artritis reactiva	HLA-B27	4	(100)
	HLA-DQB1*0202	1	(25)
	HLA-DRB1*01	1	(25)
Espondiloartritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria	HLA-DQB1*0501	2	(66,7)
	HLA-B14	2	(66,7)
	HLA-DRB1*07	2	(66,7)
	HLA-DRB4*01	2	(66,7)

Cuadro 4. Frecuencia de alelos HLA de clases I y II según manifestaciones clínicas, radiológicas y extraarticulares en 56 pacientes colombianos con espondiloartritis

Característica	Alelos	n	(%)
Dolor lumbar inflamatorio	HLA-B27	26	(56,5)
	HLA-DRB4*01	17	(37)
	HLA-DQB1*0501	13	(28,3)
Artritis periférica	HLA-B27	18	(50)
	HLA-DRB4*01	13	(36,1)
	HLA-DQB1*0501	12	(33,3)
Sacroilítis radiológica	HLA-B27	18	(56,3)
	HLA-DRB4*01	11	(34,4)
	HLA-DQB1*0501	10	(31,3)
Entesitis	HLA-B27	21	(56,8)
	HLA-DQB1*0501	14	(37,9)
	HLA-DRB4*01	13	(35,1)
Dactilitis	HLA-B27	9	(64,3)
	HLA-DRB4*01	9	(64,3)
	HLA-DQB1*0501	4	(28,6)
Uveítis	HLA-B27	6	(66,7)
	HLA-DQB1*0501	3	(33,3)
	HLA-DRB1*01	3	(33,3)

Otro hecho por resaltar es el alto porcentaje de HLA-B27 en la espondiloartritis indiferenciada. Esto coincide con lo reportado por Liao, *et al.*, quienes, en 63 pacientes, encontraron que la frecuencia de HLA-B27 era mucho mayor en comparación con sujetos sanos (75 %) y un riesgo relativo de 4 en pacientes con compromiso axial, obtenido por la prueba U de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher (10). Londoño, *et al.* (6), encontraron las siguientes frecuencias de HLA-B

11,9espondiloartritis: ninguno de los pacientes con espondiloartritis sorriásica y asociada a enfermedad intestinal inflamatoria tuvieron HLA-B27 positivo; 100% de los pacientes con artritis reactiva fueron positivos. En la literatura científica están descritas diferentes frecuencias en países del norte de Europa: 60 % en espondiloartritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria y 70 % en espondiloartritis sorriásica (12). Londoño, *et al.* (6), encontraron que el HLA-B27 fue positivo en 59 % de los pacientes

con artritis reactiva y en 23 % de los individuos con espondiloartritis psoriásica. Este hecho resalta la importancia de la diversidad geográfica y racial en la prevalencia del HLA-B27 en diferentes países y regiones, y su impacto directo en la prevalencia de las diferentes espondiloartritis.

El otro hallazgo interesante es la gran frecuencia del HLA-B27 en todas las principales manifestaciones clínicas axiales, periféricas y extraarticulares de la enfermedad, independiente del subtipo de espondiloartritis (frecuencias que oscilan entre 50 y 67 %). Bennett, *et al.* (13), en un estudio en que se quiso demostrar la utilidad de la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico temprano de espondiloartritis en 50 pacientes, encontraron que 58 % de ellos eran HLA-B27 positivos y que la combinación de sacroiliítis grave en RM y el HLA-B27 positivo eran excelentes predictores del desarrollo de espondilitis anquilosante likelihood ratio (LR)= 8; especificidad de 92 %). En los nuevos criterios proferidos por el *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) en 2009, para el diagnóstico de espondiloartritis axial (14) y periférica (15), el HLA-B27 se considera un criterio adicional a la evidencia imaginológica de sacroiliítis o es un criterio principal si se acompaña de dos características de las espondiloartritis, con una sensibilidad y especificidad de 82,9 y 84,4 para espondiloartritis axial, y de 77,8 y 82,8% para espondiloartritis periférica, rendimientos diagnósticos superiores a los tradicionales criterios diagnósticos de Amor y del *European Spondyloarthropathy Study Group* (ESSG). Londoño, *et al.* (16), evaluaron los nuevos criterios de la clasificación de ASAS para espondiloartritis axial y periférica en una cohorte de 281 pacientes colombianos, seleccionando 74 sujetos; encontraron que los nuevos criterios clasificatorios tenían una sensibilidad y especificidad de 66,2 % y 91,7 % para el compromiso axial y de 90,5 % y 87,5 % para la afección periférica. Los criterios del *European Spondyloarthropathy Study Group* (ESSG) presentaron una sensibilidad y especificidad de 91,9 % y 100 %, respectivamente; los autores concluyeron que su cohorte tenía manifestaciones axiales y periféricas con similar frecuencia, y que tenía escasos resultados positivos para HLA-B27, hechos que le restaban rendimiento diagnóstico a los nuevos criterios.

También, es relevante la frecuencia alta de HLA-B27 con sacroiliítis radiológica. Ataquanduz, *et al.* (17), estudiaron las características asociadas con el compromiso temprano y el grado de compromiso

radiológico en espondilitis anquilosante en 235 pacientes; encontraron que los hombres con HLA-B27 positivo tenían índices más altos de actividad de la enfermedad por RM y, si se sumaba la presencia de uveítis, el riesgo relativo de tener espondilitis anquilosante era de 3,4, con 77 % de probabilidad de tener compromiso axial.

También, se encontró asociación entre HLA-B27 y entesitis. McGonagle, *et al.* (18), reportaron, en 28 pacientes con fascitis plantar, que 53 % eran HLA-B27 positivos y este hallazgo se correlacionó con la presencia de edema medular óseo en la RM ($p=0,002$).

Sampaio-Barros, *et al.* (7), describieron en 147 pacientes brasileños con espondilitis anquilosante, que la entesitis del calcáneo estaba presente en 22,4 % de los casos y que el HLA-B27 positivo se asoció con este compromiso ($p=0,013$).

Este trabajo tiene interés, pues sería el primer estudio en describir la asociación de genes HLA con la presencia de dactilitis en adultos colombianos; los únicos reportes encontrados en la literatura científica corresponden a niños (19,20) y a un paciente de 71 años (21). La presente serie reporta 22 pacientes con dactilitis asociada a genes HLA: nueve pacientes (64,3 %) con dactilitis asociada a HLA-B27 y a HLA-DRB4*01 y en cuatro pacientes (28,6 %), asociada a HLA-DQB1*0501.

También, está descrita ampliamente la relación entre HLA-B27 y uveítis como marcador de gravedad. Sanghvi, *et al.* (22), describieron una serie de cuatro casos de uveítis asociada a HLA-B27; todos los casos se caracterizaron por compromiso grave, con agudezas visuales de 6/60; todos los casos requirieron esteroides orales a altas dosis, inmunosupresores adicionales y faquectomía. Accorinti, *et al.* (23), describieron 165 pacientes con uveítis anterior aguda y HLA-B27, encontrando mayor compromiso unilateral, mayor relación con espondilitis anquilosante y con alta frecuencia de ser la primera manifestación de esta enfermedad (57 %).

Con respecto a otros alelos de clase I, como HLA-B14 y B15, se encontraron con poca frecuencia (7,1 % y 3,5 % de los pacientes, respectivamente); la presencia de HLA-B14 fue mayor en la espondiloartritis psoriásica y en la espondiloartritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, aunque el número de pacientes es bajo en cada enfermedad (dos pacientes). Este hallazgo contrasta con lo reportado por Londoño, *et al.* (6), quienes demostraron una frecuencia general

mayor de HLA-B14 y HLA-B15 (22 % y 16 %, respectivamente) en su cohorte; el HLA-B15 estuvo presente en un paciente con espondiloartritis psoriásica y en ningún paciente con espondiloartritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria; el HLA-B14 fue negativo en estos dos subtipos de espondiloartritis.

Alelos de clase II

Un hallazgo interesante y constante en este estudio fue la frecuencia relevante de los alelos HLA-DRB4*01 y HLA-DQB1*0501, en el grupo de espondiloartritis en general, en todos los subtipos (excepto en la artritis reactiva) y en las manifestaciones clínicas axiales y periféricas, sacroilítis radiológica y en las manifestaciones extraarticulares.

Kchir, *et al.* (1), encontraron en 100 pacientes tunesinos con espondilitis anquilosante, una asociación significativa de HLA-DQB1*03 ($p=0,03$, $OR=1,8$, $IC_{95\%}$ de 1,0 a 3,4). En nuestra serie, este alelo se encontró en 19,6 % de los pacientes en general, pero no tuvo ninguna asociación relevante con los subtipos de espondiloartritis ni con las manifestaciones clínicas o radiológicas. También, estos autores encontraron mayor frecuencia de HLA-DRB1*11 en estos pacientes, comparados con un grupo control ($p=0,01$, $OR=2,2$, $IC_{95\%}$ 1,2 a 4,5); sin embargo, este alelo no se encontró en ninguno de nuestros pacientes.

Siala, *et al.* (24), describieron 17 pacientes tunesinos con artritis reactiva y espondiloartritis indiferenciada y su asociación con alelos de clase II. En los resultados, la presencia de HLA-DRB1*04 ($p=0,033$, $OR=2,90$) se asoció de manera significativa con artritis reactiva, hallazgo que contrasta con nuestro estudio, donde este alelo no fue frecuente en este subgrupo de pacientes. En la espondiloartritis indiferenciada, encontraron que el HLA-B15 ($p=0,002$, $OR=18,40$) y el HLA-B7 ($p=0,043$, $OR=5,15$) fueron más frecuentes; en nuestra serie, ninguno de estos alelos fue relevante.

Ward, *et al.* (25), quisieron determinar los alelos no HLA-B que se asociaban con gravedad radiológica en espondilitis anquilosante, en 398 pacientes; encontraron que HLA-B*4100 ($OR=11,73$), DRB1*0804 ($OR=12,32$), DQA1*0401 ($OR=5,24$), DQB1*0603 ($OR=3,42$) y DPB1*0202 ($OR=23,36$), se asociaban con mayor progresión radiológica. Tampoco estos alelos estuvieron presentes en nuestra cohorte.

Ho, *et al.* (26), quisieron investigar el papel de los alelos de clase II, como HLA-DRB1, en el desarrollo de espondiloartritis psoriásica (480 pacientes). Se encontró que el HLA-DRB1*07 se asociaba al desarrollo de espondiloartritis psoriásica ($OR=2,7$; $IC_{95\%}$ 2,1 a 3,7; $p<0,00001$). Este alelo se encontró, en nuestra serie, en 12,5 % de los pacientes, pero no fue importante en la espondiloartritis psoriásica. También, encontraron una asociación entre el HLA-DRB1*04 y espondiloartritis indiferenciada. En nuestro estudio, este alelo se encontró en 23,2 % de los pacientes, pero no fue frecuente en este subgrupo.

Pérez-Guijo, *et al.* (27), determinaron en 50 pacientes del sur de España, la relación entre HLA-DRB1*01 y espondilitis anquilosante, especialmente en los pacientes negativos para HLA-B27. La frecuencia de este alelo en este subgrupo, fue de 30,4 % en nuestra serie.

Vargas-Alarcón, *et al.* (28), quisieron investigar en 172 pacientes mexicanos, el papel de los genes HLA-DR en la propensión y en la expresión clínica de las espondiloartritis; encontraron que el alelo HLA-B15 ($p=0,034$; $OR=2,04$) estaba incrementado en todos los del grupo de las espondiloartritis y, especialmente, en las formas indiferenciadas. En nuestro estudio, el HLA-B15 sólo se encontró en 3,5 % de los pacientes, sin ninguna asociación significativa.

Maksymowych, *et al.* (29), evaluaron 385 pacientes mexicanos con espondilitis anquilosante; hallaron una alta prevalencia de HLA-DRB1*08 con espondiloartritis indiferenciada (55,6 %). Este alelo no se encontró en nuestra población.

También, se han descrito asociaciones de alelos de clase II y artritis reactiva. Tuokko, *et al.* (30), describieron en 63 pacientes con artritis reactiva, que 38 % eran positivos para HLA-DRB1*0408 y que el haplotipo HLA-DRB1*0408-DQB1*0301 se encontraba en 13 % de estos pacientes que, además, eran positivos para HLA-B27. En nuestra serie, el alelo HLA-DRB1*04 se encontró en 23,2 % de toda la cohorte, pero no fue frecuente en artritis reactiva. El otro alelo (DQB1*0301) no se encontró en esta cohorte.

Cuando se comparan los hallazgos obtenidos en este estudio con lo reportado en la literatura científica, hasta donde se sabe, este sería el primer reporte que muestra la relevante frecuencia de los alelos de clase II HLA-DRB4*01 y HLA-DQB1*0501, en un grupo de pacientes colombianos

con espondiloartritis y que es frecuente, de manera constante, en las manifestaciones clínicas y en la progresión radiológica.

Este estudio tiene varias limitaciones. Comparado con otras series, se describe un número pequeño de pacientes. También, es importante mencionar que el diseño del estudio no permite controlar variables importantes cuando se habla de inmunogenética: el desequilibrio de ligamiento, la dependencia del HLA-B27 para la expresión de algunos alelos de clase II y que las comparaciones con otras series son difíciles por la diversidad geográfica y racial, variables que tienen relevancia fundamental en la prevalencia de las espondiloartritis.

También se resaltan algunas fortalezas: se describen los alelos en todos los subgrupos de espondiloartritis; la literatura científica enfatiza en espondilitis anquilosante y en espondiloartritis psoriásica; se resalta la importancia de alelos de clase II previamente no reportados y que, junto con el HLA-B27, tienen correlaciones clínicas relevantes.

En conclusión, en una cohorte de pacientes con espondiloartritis del noroccidente colombiano se encontró que los alelos HLA-B27, HLA-DRB4*01 y HLA-DQB1*0501 eran frecuentes en espondilitis anquilosante, espondiloartritis indiferenciada, artritis reactiva, espondiloartritis sorriásica y en la espondiloartritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, y que su expresión aumentada se correlaciona con las manifestaciones clínicas axiales, periféricas y extraarticulares, además de la sacroilíitis radiológica. El perfil inmunogenético de los alelos de clase II no había sido reportado en la literatura científica en pacientes colombianos con espondiloartritis.

Conflicto de intereses

No se presentó ningún conflicto de intereses.

Financiación

Laboratorios Abbott brindó apoyo presupuestal para la compra de reactivos para la determinación de los alelos HLA.

Agradecimientos

Al Hospital Pablo Tobón Uribe, por permitir la realización de este estudio, previa autorización del Comité de Ética, y a nuestros pacientes.

Referencias

1. **Kchir MM, Hamdi W, Laadhar L, Kochbati S, Kaffel D, Saadellaoui K, *et al.*** HLA-B, DR and DQ antigens

polymorphism in Tunisian patients with ankylosing spondylitis (a case-control study). *Rheumatol Int.* 2010;30:933-9.

2. **Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, *et al.*** Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42:123-7.
3. **Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, *et al.*** Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011;43:761-7.
4. **Londoño J, Ávila M, Iglesias A, Cuéllar ML, Espinosa L, Valle R.** Outcome of patients with undifferentiated seronegative spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1997;40(Suppl.1):270.
5. **Martínez B, Caraballo L, Hernández M, Valle R, Ávila M, Iglesias A.** HLA-B27 subtypes in patients with ankylosing spondylitis (As) in Colombia. *Rev Invest Clin.* 1999;51:221-6.
6. **Londoño JD, González LA, Ramírez LA, Santos P, Ávila M, Santos AM, *et al.*** Caracterización de las espondiloartropatías y determinación de factores de mal pronóstico en una población de pacientes colombianos. *Rev Colomb Reumatol.* 2005;12:195-207.
7. **Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM.** Primary ankylosing spondylitis: Patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol.* 2001;28:560-5.
8. **Fraga A, Gorodezky C, Lavalle C, Castro-Escobar LE, Magaña L, Escobar-Gutiérrez A.** HLA-B27 in Mexican patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1979;22:302.
9. **Kaipainen-Seppanen O, Aho K, Heliovaara M.** Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol.* 1997;24:496-9.
10. **Liao HT, Lin KC, Chen CH, Liang TH, Lin MW, Tsai CY, *et al.*** Human leukocyte antigens in undifferentiated spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:198-201.
11. **Bautista W, Londoño J, Porras M, Valle R.** Clinical and demographic characterization of a Colombian cohort of patients with diagnosis of spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(Suppl.10):517.
12. **Reveille JD, Arnett FC.** Spondyloarthritis: Update on pathogenesis and management. *Am J Med.* 2005;118:592-603.
13. **Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, *et al.*** Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3413-8.
14. **Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, *et al.*** The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.

15. **Rudwaleit M.** New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:375-80.
16. **Londoño J, Porras M, Calvo E, Santos P, Bautista W, Romero-Sanchez C, et al.** The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondylarthritis: Valid in the Latin American patients, but... *Arthritis Rheum.* 2010;62(Suppl.10):552.
17. **Atagunduz P, Aydin SZ, Bahadir C, Erer B, Direskeneli H.** Determinants of early radiographic progression in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37:2356-61.
18. **McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Pease C, Reece R, et al.** The role of biomechanical factors and HLA-B27 in magnetic resonance imaging-determined bone changes in plantar fascia enthesopathy. *Arthritis Rheum.* 2002;46:489-93.
19. **Siegel DM, Baum J.** HLA-B27 associated dactylitis in children. *J Rheumatol.* 1988;15:976-7.
20. **Lorette G, Despert F.** HLA-B27-associated dactylitis in a child. *Presse Med.* 2006;35:249.
21. **Padula A, Giasi V, Olivieri I.** Elderly onset isolated B27 associated dactylitis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:759-60.
22. **Sanghvi C, Mercieca K, Jones NP.** Very severe HLA B27-associated panuveitis mimicking endophthalmitis: A case series. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18:139-41.
23. **Accorinti M, Iannetti L, Liverani M, Caggiano C, Gilardi M.** Clinical features and prognosis of HLA B27-associated acute anterior uveitis in an Italian patient population. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18:91-6.
24. **Siala M, Mahfoudh N, Fourati H, Gdoura R, Younes M, Kammoun A, et al.** MHC class I and class II genes in Tunisian patients with reactive and undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:208-13.
25. **Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Leach TJ, Davis JC Jr, Reveille JD, et al.** Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:859-66.
26. **Ho PY, Barton A, Worthington J, Plant D, Griffiths CE, Young HS et al.** Investigating the role of the HLA-Cw*06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: Comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:677-82.
27. **Pérez-Guijo V, Muñoz E, Escudero A, Veroz R, Sánchez M, Muñoz-Villanueva MC, et al.** Distribution of HLA-DRB1 genes in patients with sporadic ankylosing spondylitis in the south of Spain. *Joint Bone Spine.* 2002;69:458-62.
28. **Vargas-Alarcón G, Londoño JD, Hernández-Pacheco G, Pacheco-Tena C, Castillo E, Cardiel MH, et al.** Effect of HLA-B and HLA-DR genes on susceptibility to and severity of spondyloarthropathies in Mexican patients. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:714-7.
29. **Maksymowych WP, Gorodezky C, Olivo A, Alaez C, Wong C, Burgos-Vargas R, et al.** HLA-DRB1*08 influences the development of disease in Mexican Mestizo with spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1997;24:904-7.
30. **Tuokko J, Reijonen H, Ilonen J, Anttila K, Nikkari S, Möttönen T, et al.** Increase of HLA-DRB1*0408 and -DQB1*0301 in HLA-B27 positive reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:37-40.