

Τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας στην ψωριασική αρθρίτιδα στον ελληνικό πληθυσμό

Αντωνιάδης Χριστόδουλος¹, Ταράση Αικατερίνη², Μυριοκεφαλιτάκης Ιωάννης¹,
Ελέζογλου Αντωνία¹, Ραφτάκης Ιωάννης¹, Ευσταθίδης Αλέξανδρος³,
Αντωνιάδης Χαράλαμπος¹, Ζερβού-Βάλβη Φλώρα⁴, Παπαστεριάδη Χρύσα²,
Σφηκάκης Πέτρος⁵, Βαϊόπουλος Γεώργιος⁵

Τα τελευταία 30 περίπου χρόνια σε μια πληθώρα μελετών που αφορούν διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, διαπιστώθηκε μια ποικιλία συσχετίσεων μεταξύ των HLA αντιγόνων και της επιδεκτικότητας στην ψωριασική αρθρίτιδα.

Τα HLA- τάξης I και II και ειδικότερα τα HLA B-16, B17, B27, B38, B39 και CW6 αντιγόνα, έχουν βρεθεί ότι συσχετίζονται με την ψωριασική αρθρίτιδα στις περισσότερες μελέτες. Σε σχέση δε με την κλινική έκφραση της νόσου, το HLA-B27 αντιγόνο συσχετίστηκε ισχυρά με την αξονική προσβολή, ενώ το HLA-B16 και τα σχιστά του B38 και B39 με περιφερική αρθρίτιδα. Η συσχέτιση με τα HLA-τάξης II αντιγόνα είναι σποραδική. Η συχνότητα κατανομής των HLA συχνοτήτων σε Έλληνες ασθενείς πάσχοντες από ψωριασική αρθρίτιδα, δεν έχει εξ όσων γνωρίζουμε, γίνει αντικείμενο μελέτης μέχρι σήμερα. Σκοπός της παρούσης εργασίας ήταν η μελέτη της συχνότητας κατανομής των HLA- τάξης I και τάξης II αντιγόνων σε Έλληνες ασθενείς πάσχοντες από ψωριασική αρθρίτιδα και αναζήτηση πιθανών HLA συσχετίσεων μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων, τόσο στο σύνολο τους, όσο και στις 3 κλινικές υποομάδες της νόσου.

Υλικό της παρούσης πληθυσμιακής μελέτης απετέλεσαν 181 Έλληνες ασθενείς, μη συγγενείς μεταξύ τους, πάσχοντες από ψωριασική αρθρίτιδα. Από αυτούς, 92 ήταν άνδρες και 89 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας τα 51,64 έτη, μέσο όρο έναρξης της νόσου τα 40,65 χρόνια και μέση διάρκεια νόσου τα 9,64 έτη. Όλοι οι παραπάνω ασθενείς παρουσίαζαν δερματική ψωρίαση και φλεγμονώδη αρθρίτιδα, ήταν δε οροαρνητικοί (πλην 3) ως προς τον IgM Ρευματοειδή παράγοντα.

Οι πάσχοντες ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του Krammer 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 φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων (ΑΦΦ) μελετήθηκαν σαν ξεχωριστή ομάδα (προήρχοντο και από τις τρεις υποομάδες και εχαρακτηρίζοντο από την προσβολή των ΑΦΦ αρθρώσεων). Την ομάδα των μαρτύρων απετέλεσαν 110 υγιείς Έλληνες εθελοντές, μη συγγενείς μεταξύ τους αιμοδότες. Ο προσδιορισμός των HLA αντιγόνων, τόσο στο σύνολο των ασθενών της παρούσης μελέτης όσο και στους 110 υγιείς μάρτυρες, έγινε με τη μικρολεμφοκυτταροτοξική δοκιμασία των Terrasaki - McClelland, η δε στατιστική ανάλυση των αποτε-

ελληνική νοσοκομειακή οδοντιατρική 10: 65-85, 2017

Λέξεις κλειδιά: Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας, Τάξης I, II, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική προσβολή, περιφερική προσβολή.

¹ Ρευματολογικό Τμήμα Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

² Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας Γ.Ν. Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

³ Ωτο-Ρινο-Λαρυγγολογικό Τμήμα Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

⁴ Οδοντιατρικό Τμήμα - Στοματολογικό Ιατρείο Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

⁵ Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν. Αθηνών «Λαϊκό»

λεσμάτων με τη δοκιμασία χ^2 (chi-square test) με διόρθωση κατά Yates. Υπολογίστηκε επίσης ο σχετικός κίνδυνος (Odds Ratio, OR) με τη μέθοδο Woolf.

Οι (στατιστικά σημαντικές) 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-CW4 ($p=0,019$, $OR=2,31$) αντιγόνα ενώ αρνητική (στατιστικά σημαντική) συσχέτιση μεταξύ του συνόλου των πασχόντων και των μαρτύρων διαπιστώθηκε με τα HLA-B27 ($p=0,003$, $OR=0,07$) και CW7 ($p=0,009$, $OR=0,19$) αντιγόνα.

Στο σύνολο των ασθενών της παρούσης μελέτης, η συχνότητα κατανομής των HLA-A1 και CW2 αντιγόνων ήταν αυξημένη, ενώ του HLA-B8 μειωμένη συγκριτικά με αυτήν των μαρτύρων, αλλά στατιστικά μη σημαντική.

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 -CW7 ($p=0,005$, $OR= 0,08$) αντιγόνα, συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Η συχνότητα κατανομής του HLA-A1 αντιγόνου ήταν αυξημένη, ενώ των HLA-DR1 και -DR7 μειωμένη συγκριτικά με των μαρτύρων, διαφορές όμως που ήταν στατιστικά μη σημαντικές.

Μεταξύ των 79 ασθενών της κλινικής υποομάδας II, κατεγράφησαν σημαντικές θετικές συσχετίσεις με τα HLA-B16 ($p=0,0044$, $OR=2,7$), -B38 ($p=0,013$, $OR= 5,67$), -CW2 ($p= 0,009$, $OR=3,71$), -CW4 ($p = 0,022$, $OR=2,69$) και HLA - DR4 ($p= 0,0071$, $OR= 44$), 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 ασθενείς της υποομάδας αυτής η συχνότητα του HLA-A1 αντιγόνου ήταν αυξημένη ενώ των HLA-CW7 και -B8 μειωμένη, διαφορές όμως που ήταν στατιστικά μη σημαντικές 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 -CW6 ($p= 0,010$, $OR=4,33$) αντιγόνα, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Στους ασθενείς αυτούς, η συχνότητα των HLA-CW8, -DR4 και -B38 αντιγόνων ήταν αυξημένη, ενώ του HLA-DR6 αντιγόνου μειωμένη, συγκριτικά με αυτή των μαρτύρων, διαφορές όμως που στερούντο στατιστικής σημαντικότητας.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι 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. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, οι διαπιστωθείσες HLA θετικές και αρνητικές συσχετίσεις στο σύνολο των ασθενών, σημαίνουν ότι τα άτομα που φέρουν τα HLA - B16, B-38 και -CW4 αντιγόνα, έχουν επιδεκτικότητα στην ψωριασική αρθρίτιδα, ενώ τα αντίστοιχα που φέρουν τα HLA - B7 και -CW7 αντιγόνα, «προστατεύονται» από το αναπτύξουν τη νόσο.

Τα αντίστοιχα ευρήματα στις κλινικές υποομάδες της νόσου υποδηλώνουν ότι: 1. Τα άτομα που φέρουν τα HLA -B16 και -B38 αντιγόνα έχουν αυξημένη πιθανότητα για ανάπτυξη συμμετρικής πολυαρθρίτιδας, ενώ τα φέροντα τα HLA -B7 και -CW7 «προστατεύονται» από το να αναπτύξουν τη μορφή αυτή της νόσου. 2. Τα άτομα που φέρουν τα HLA -B16, -B38, -CW2, -CW4 και -DR4 αντιγόνα, έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, ενώ τα άτομα που φέρουν τα HLA -B5, -B7 και -DR5 αντιγόνα, «προστατεύονται» από το να αναπτύξουν τη μορφή αυτή της ψωριασικής αρθρίτιδας. 3. Τα άτομα που φέρουν το HLA - B27 αντιγόνο, έχουν πολύ αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν αξονική προσβολή. 4. Τα άτομα που φέρουν τα HLA-A1 και -CW6 αντιγόνα, έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων. Γενικότερα, τα αποτελέσματα της ανοσογενετικής αυτής μελέτης, ενισχύουν την ύπαρξη ετερογένειας στην ψωριασική αρθρίτιδα, όπως αυτή χαρακτηρίζεται από τα διάφορα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα και μας κατευθύνουν στην ύπαρξη πιθανών διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών μέσω διαφόρων εκλυτικών «αρθριτοδόγων» παραγόντων - αιτίων, που πιθανόν να συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ψωριασική Αρθρίτιδα ορίζεται ως μια φλεγμονώδης ρευματική νόσος που συνοδεύεται από δερματική ψωρίαση και είναι συνήθως οροαρνητική ως προς τον IgM ρευματοειδή παράγοντα. Η ψωριασική αρθρίτιδα αναγνωρίστηκε σαν αυτούσια νοσολογική οντότητα το 1956 από τον Wright, πρώτος όμως ο Alibert από το 1918 είχε ήδη επισημάνει τη σχέση μεταξύ Ψωριασικής και Ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η συχνότητα της νόσου αυτής στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 0,4 -1,4, ενώ σε πληθυσμούς ψωριασικών ατόμων υπολογίστηκε σε ποσοστό 10-40%.

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια συστηματική φλεγμονώδης νόσος με αρθρικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Έχουν περιγραφεί 5 κλινικές υποομάδες της νόσου, δηλαδή, της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας, της ασύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας, της αξονικής μορφής, της μορφής με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων και της πυρωτικής (καταστροφικής μορφής) μορφής.

Η ακριβής αιτιολογία της ψωριασικής αρθρίτιδας είναι άγνωστη. Γενετικοί παράγοντες, ανοσολογικοί και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, πιθανολογείται ότι παίζουν κάποιο πιθανό ρόλο στην εμφάνιση και διαίχιση της φλεγμονώδους διαδικασίας στη νόσο αυτή.

Η τεκμηρίωση της στρατηγικής σημασίας του HLA συστήματος στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού, απετέλεσε τη βάση για η διερεύνηση των HLA αντιγόνων ως προδιαθεσικών παραγόντων για την εκδήλωση διαφόρων νοσημάτων.

Από την προσοχή σε εμάς βιβλιογραφία, τα τελευταία 30 περίπου χρόνια, ένας αριθμός μελετών που αφορούν διάφορες πληθυσμιακές ομάδες ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα, απεκάλυψαν μια ποικιλία συσχετίσεων μεταξύ HLA αντιγόνων και της επιδεκτικότητας στην ψωριασική αρθρίτιδα.

Τα HLA - τάξης I αντιγόνα και ειδικότερα τα HLA-B27, B16, τα σχιστά του -B38 και -B39, -B17 και -CW6, έχουν βρεθεί ότι συσχετίζονται με την ψωριασική αρθρίτιδα στις περισσότερες μελέτες. Σε σχέση δε 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 ασθενών με περιφερική αρθρίτιδα.

Η συσχέτιση της ψωριασικής αρθρίτιδας με τα HLA τάξης II αντιγόνα είναι σποραδική.

Εξ όσον γνωρίζουμε, η αναζήτηση HLA συσχετίσεων μεταξύ Ελλήνων πασχόντων από ψωριασική αρθρίτιδα, δεν έχει γίνει αντικείμενο μελέτης στην Ελληνική βιβλιογραφία.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσης εργασίας, είναι η μελέτη της συχνότητας κατανομής των HLA - τάξης I και τάξης II αντιγόνων σε Έλληνες ασθενείς πάσχοντες από ψωριασική αρθρίτιδα και η αναζήτηση πιθανών HLA συσχετίσεων μεταξύ των ασθενών αυτών και των υγιών μαρτύρων, τόσο στο σύνολο των πασχόντων, όσο και στις κλινικές υ-

ποομάδες της νόσου (συμμετρική πολυαρθρίτιδα, ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, αξονική μορφή), όπως και στην ομάδα των ασθενών με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, θα χρησιμεύσουν για τον καθορισμό της επιδεκτικότητας στην ψωριασική αρθρίτιδα στον Ελληνικό πληθυσμό.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Υλικό της παρούσης πληθυσμιακής μελέτης απετέλεσαν 181 Έλληνες ασθενείς, μη συγγενείς μεταξύ τους, που έπασχαν από ψωριασική αρθρίτιδα σύμφωνα με τα κριτήρια των Moll & Wright¹. 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, 94 ήταν άνδρες και 87 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 51,64 έτη, μέσο όρο ηλικίας ενάρξεως της νόσου τα 40,65 χρόνια και 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) η=76, της ασύμμετρου ολιγοαρθρίτιδας (II) n = 79 και της υποομάδος με ή όχι περιφερική (καταστροφική) μορφή (III) n = 26. Οι πάσχοντες, κατατάχθηκαν στις κλινικές υποομάδες I και II εφ' όσον είχαν συμμετρική πολυαρθρίτιδα ή ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα για 6 τουλάχιστον εβδομάδες από τη διάγνωση και στην υποομάδα III εφ' όσον ακτινολογικά παρουσίαζαν ιερολαγονίτιδα ή και συνδεμοφύτωση της σπονδυλικής στήλης.

Δεν υιοθετήθηκε η κατάταξη κατά Moll και Wright που περιλαμβάνει 5 υποομάδες της ψωριασικής αρθρίτιδας (τις 3 προαναφερθείσες με επιπλέον την πυρωτική και τη μορφή με προσβολή των άπω φαλαγγικών (ΑΦΦ) αρθρώσεων), γιατί η μεν πυρωτική (καταστροφική) μορφή της νόσου είναι εξαιρετικά σπάνια (2-3%) και δεν προσφέρεται ως εκ τούτου για στατιστική ανάλυση, η δε μορφή με προσβολή αποκλειστικά των ΑΦΦ αρθρώσεων δεν υπήρχε σαν «αυτοτελής» κλινική οντότητα στην παρούσα μελέτη, όπως εξ άλλου και στη συντριπτική πλειοψηφία των σχετικών μελετών διεθνώς.

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 (εξαρχατηρίζοντο από την προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων).

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της παρούσης μελέτης φαίνονται στους πίνακες 1 και 2.

Η ομάδα των μαρτύρων αποτελείτο από 110 υγιείς Έλληνες εθελοντές αιμοδότες μη συγγενείς μεταξύ τους που διέμεναν μόνιμα στην Ελλάδα και προήρχοντο από διάφορα διαμερίσματα της χώρας.

Στο σύνολο τόσο των ασθενών όσο και των μαρτύρων προσδιορίστηκαν τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα	
Χαρακτηριστικά	Ασθενείς n = 181
Άνδρες	n = 94
Γυναίκες	n = 87
Μ.Ο. ηλικίας	Έτη: 51,64

τάξης I και τάξης II. Για τον προσδιορισμό αυτό, χρησιμοποιήθηκε η λεμφοκυτταροτοξική δοκιμασία Terasaki-Mc Clelland².

Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ο προσδιορισμός των HLA αντιγόνων γίνεται σε ολικό πληθυσμό λεμφοκυττάρων φλεβικού αίματος για τα HLA τάξης I αντιγόνα, ενώ ο προσδιορισμός των HLA - τάξης II αντιγόνων γίνεται στα B λεμφοκύτταρα. 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 κονίκλου. 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 B λεμφοκύτταρα και η άλλη τα νεκρά κύτταρα.

Παρά την ανάπτυξη νεότερων τεχνικών (μοριακής βιολογίας) προσδιορισμού των HLA αντιγόνων, η παραπάνω μέθοδος είναι η πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη στα αντίστοιχα εργαστήρια.

Τόσο στο σύνολο των ασθενών, όσο και στις κλινικές υποομάδες της νόσου υπολογίστηκε η συχνότητα κατανομής των HLA - τάξης I και II αντιγόνων και συγκρίθηκε με αυτή των υγιών μαρτύρων.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή και τη χρήση ειδικού προγράμματος (EPI.6).

Για τη σύγκριση των συχνοτήτων κατανομής των HLA αντιγόνων ανάμεσα στους ασθενείς και τους υγιείς μάρτυρες, εφαρμόστηκε η δοκιμασία χ^2 (chi-square test) με διόρθωση κατά Yates³. 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), όπου η επιλογή της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 με διόρθωση κατά Yates και της κατά Woolf μεθόδου, πραγματοποιή-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα	
Χαρακτηριστικά	Ασθενείς n = 181
Μ.Ο. ηλικίας ενάρξεως νόσου	Έτη: 40,65
Μέση διάρκεια νόσου	Έτη: 9,46
Συμμετρική πολυαρθρίτιδα	n = 76
Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα	n = 79
Αξονική προσβολή	n = 26
Προσβολή άπω φαλαγγικών	n = 36

θηκε από βιοστατιστικούς και γενετιστές με στόχο τη μελέτη της σημασίας μίας HLA - συσχέτισης με μία ασθένεια.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης παρουσιάζονται αναλυτικά στους πίνακες 3-7. Αναλυτικότερα:

Στον πίνακα 3, 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 (στον πίνακα 3^ο παρουσιάζονται συνοπτικά οι στατιστικά σημαντικές HLA συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν μεταξύ του συνόλου των ασθενών και των μαρτύρων).

Στον πίνακα 4, 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 (στον πίνακα 4^ο παρουσιάζονται συνοπτικά οι στατιστικά σημαντικές HLA συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν μεταξύ των ασθενών με συμμετρική πολυαρθρίτιδα και των μαρτύρων).

Στον πίνακα 5, 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 (στον πίνακα 5^ο παρουσιάζονται συνοπτικά οι στατιστικά σημαντικές HLA συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα και των μαρτύρων).

Στον πίνακα 6, παρουσιάζεται η στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το HLA-B27 αντιγόνο, που παρατηρήθηκε στους 26 ασθενείς με αξονική προσβολή συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Στον πίνακα 7, 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 (στον πίνακα 7^ο παρουσιάζονται συνοπτικά οι HLA συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν μεταξύ των ασθενών με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων και των μαρτύρων).

Όπως φαίνεται στους πίνακες 3 και 3^ο, οι (στατιστικά ση-

μαντικές) θετικές HLA συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν στο σύνολο των 181 ασθενών συγκριτικά με τους μάρτυρες, ήταν με τα HLA - B16 (22,93% vs 8,57%, $X^2 = 7,22$, $p = 0,007$, OR = 3,17), HLA - B38 (14,67% vs 2,85%, $X^2 = 7,84$, $p = 0,005$, OR = 5,85) και HLA - CW4 (49,15% vs 29,52%, $X^2 = 5,46$, $p = 0,019$, OR = 2,31) αντιγόνα.

Επίσης, στο σύνολο των ασθενών παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα κατανομής των HLA-A1 (21,10% vs 12,38%), HLA-CW2 (23,3% vs 11,42%) και HLA-CW6 (25,42% vs 13,33%) αντιγόνων συγκριτικά με τους μάρτυρες, διαφορά όμως που δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Αρνητική (στατιστικά σημαντική) συσχέτιση μεταξύ του συνόλου των ασθενών και των μαρτύρων καταγράφηκε στη συχνότητα κατανομής των HLA-B7 (0,92% vs 11,42%, $X^2 = 8,60$, $p = 0,003$, OR = 0,07) και -CW7 (5,08% vs 21,90%, $X^2 = 6,80$, $p = 0,009$, 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 4 και 4^α, στους 76 ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας, παρατηρήθηκαν (στατιστικά σημαντικές) θετικές συσχετίσεις, όσον αφορά στη συχνότητα κατανομής των HLA - B16 (26,8% vs 8,57%, $X^2 = 6,80$, $p = 0,009$, OR = 3,76) και HLA - B38 (15,22% vs 2,85%, $X^2 = 6,03$, $p = 0,014$, 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 αυτή των μαρτύρων αλλά στατιστικά μη σημαντική. Στους ασθενείς της υποομάδας αυτής παρατηρήθηκαν (στατιστικά σημαντικές) ισχυρές αρνητι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3
Σύνολο ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα

HLA	Ασθενείς (n = 181) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	X^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

Ερευνητική Εργασία

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			
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 3α
Ψωριασική αρθρίτιδα. Σύνολο ασθενών n = 181

HLA	Ασθενείς (n = 181) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	Χ 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 4
Ψωριασική αρθρίτιδα - Συμμετρική πολυαρθρική μορφή

HLA	Ασθενείς (n = 76) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	Χ 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			

Ερευνητική Εργασία

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
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 4α
Ψωριασική αρθρίτιδα - Συμμετρική πολυαρθρική μορφή (n = 76)

HLA	Ασθενείς (n = 76) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	X ²	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

κές συσχετίσεις μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, στη συχνότητα κατανομής των HLA - B7 (0% vs 11,42%, X² = 4,26, p = 0,039, OR=0) και HLA - CW7 (2,17% vs 21,90%, X² = 7,90, p = 0,005, OR = 0,08) αντιγόνων. Η συχνότητα κατανομής των HLA - DR1 (8,0% vs 14,7%)

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

Όπως φαίνεται στους πίνακες 5 και 5^α στους 79 ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα της α-

ΠΙΝΑΚΑΣ 5
Ψωριασική αρθρίτιδα - Ασύμμετρος ολιγοαρθρική μορφή

HLA	Ασθενείς (n = 76) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	X 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			

Ερευνητική Εργασία

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
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			
B 59	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	0,0.11	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 5α
Ψωριασική αρθρίτιδα - Ασύμμετρος ολιγοαρθρική μορφή (n = 79)

HLA	Ασθενείς (n = 76) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	X ²	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

σύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας παρατηρήθηκαν (στατιστικά σημαντικές) θετικές συσχετίσεις, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, στη συχνότητα κατανομής των HLA - B16 (20,63% vs 8,57%, X² = 4,03, p = 0,044, OR = 2,77), HLA - B38 (14,29% vs 2,85%, X² = 6,13, p = 0,013, OR = 5,67), CW2 (32,35% vs 11,42%, X² = 6,70, p=0,009, OR

= 3,71), HLA - CW4 (52,94% vs 29,52%, X² = 5,19, p = 0,022, OR = 2,69) και HLA - DR4 (22,81% vs 10,08%, X² = 3,24, p = 0,071, OR = 2,44) αντιγόνων. Οι (στατιστικά σημαντικές) αρνητικές HLA συσχετίσεις που διαπιστώθηκαν στην υποομάδα αυτή των ασθενών συγκριτικά με τους μάρτυρες, αφορούσαν στη συχνότητα κατανομής

ΠΙΝΑΚΑΣ 6
Αξονική μορφή Ψωριασικής Αρθρίτιδας

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

ΠΙΝΑΚΑΣ 7
Ψωριασική αρθρίτιδα - Μορφή με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων

HLA	Ασθενείς (n = 36) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	X 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
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 7α Ψωριασική αρθρίτιδα - Άπω φαλαγγική μορφή (n = 36)					
HLA	Ασθενείς (n = 79) Αντιγονική συχνότητα %	Μάρτυρες (n = 110) Αντιγονική συχνότητα %	Χ 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

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 της υποομάδας αυτής παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη συχνότητα κατανομής του HLA - A1 (20,63% vs 12,38%) και μειωμένη των HLA - CW7 (5,88 % vs 21,90%) αντιγόνων συγκριτικά με τους μάρτυρες, διαφορές που ήταν στατιστικά μη σημαντικές.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 6, στους 26 ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα με αξιωματική προσβολή, 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 7 και 7^α, στους 36 ασθενείς που παρουσίαζαν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων, 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 CW6 (40,00% vs 13,33%, $\chi^2 = 6,50$, $p = 0,010$, OR = 4,33) αντιγόνα, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Στους ασθενείς της ομάδας αυτής οι συχνότητες των HLA - CW8 (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 μελέτη του Μείζονος Συστήματος Ισοσυμβατότητας (MHC) ή HLA συστήματος, ήταν εκτεταμένη τις τελευταίες δεκαετίες, με αποτέλεσμα να αποκαλυφθεί ο σημαντικός βιολογικός του ρόλος στη διάκριση του «ίδιου» από το «ξένο», καθώς επίσης και ο πρωτεύων ρόλος του στη ρύθμιση της ειδικής ανοσιακής απάντησης.

Η τεκμηρίωση της στρατηγικής σημασίας του HLA συστήματος στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού, απέτέλεσε και τη βάση για τη διερεύνηση των HLA αντιγόνων ως προδιαθεσικών παραγόντων για την εκδήλωση νοσημάτων⁴.

Οι πρώτες θετικές συσχετίσεις HLA αντιγόνων με νοσήματα, περιγράφησαν από τον Amiel το 1967 στη νόσο του Hodgkin με την «ομάδα» των HLA αντιγόνων -B5, -B35, και -B18 και από τον Walford το 1970 στην οξεία λευχαιμία με το HLA-A2. Παρά το γεγονός ότι οι συσχετίσεις αυτές δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες μελέτες, απέτέλεσαν την αφετηρία για πολλές άλλες μελέτες του HLA συστήματος σε μία μεγάλη ποικιλία νοσημάτων που υπερβαίνει τα 500 νοσήματα⁵.

Η πρώτη αξιολογή και πολύ ισχυρή HLA συσχέτιση με νόσημα, περιγράφηκε από τον Brewerton το 1973 μετα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 8
Σημαντικές HLA συσχετίσεις που έχουν καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία

	N =		*ΥΠΟΟΜΑΔΕΣ Ψ.Α.		
			I	II	III
Lambert ¹³ (1976)	82	-	-	-	B27
Murray ¹⁴ (1980)		A26, B38, B39, DRW4	-	-	-
Gerber ¹⁵ (1982)		B38, CW6	DR4, B40	-	B27-CW1
Armstrong ¹⁶ (1983)	28	-	-	-	B27-DR7
Beauliev ¹⁷ (1983)	100	B57, B39, CW6 CW7	-	-	-
Mckendry ¹⁸ (1988)	64	B39	-	-	-
Kantor ¹⁹ (1984)	60	B17, B38	B17	B38	B27
Glandman ¹² (1986)	150	B16, B17, B39, CW6	B38, B39	-	B27
Zizzi ²¹ (1986)	30	B16, B38	B16, B38	B38	B27-DR3
Salvarini ²² (1986)	42	B38, DR3	B38	B38-B17-CW6	B27
Mc Hugh ³² (1987)	60	A1, B17, B27, DR7	-	-	B27
Salvarini ²³ (1998)	101	A1, ↓B5, B38, DR3	-	B38	B27-B39
Lopez ²⁴ (1990)	104	B16, B17, B27	-	B17-CW6	B27
Torre Alonso ³⁸ (1991)	180	-	-	B17-CW6	B27
Dimitrova ³⁵ (1991)	60	A24, B27, DR4 DR7	-	-	B27
Fournie ²⁵ (1991)	193	B16, B17, B27	-	-	B27
Mazzanti ²⁶ (1994)	58	-	-	-	B27
Trabucco ²⁷ (1994)	58	B39, CW6, DQ2	-	-	-
Glandman ²⁰ (1995)		B17, B39, DQ3, DR7↓	-	-	B27
Muto ³⁶ (1995)	28	A2, B46, CW6	-	-	-
Marshal ²⁸ (1999)	73	-	-	-	B27
Alenius ³⁴ (2002)	58	B17, B37, B62	-	-	-
Queiro ²⁹ (2002)	70	-	-	-	B27
Korendowych ³⁹ (2003)	158	DR7, DR2↓	-	-	-
Tsai YG ⁴¹ (2003)	41	-	-	-	B27
Queiro ³³ (2004)	120	DR4↓	DR8	DR7	-
Crubicz ³⁰ (2004)	58	B39, B57	-	-	-
El Kayam ³¹ (2004)	50	A3, B13, B38	-	-	-

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

ξύ της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδος και του HLA-B27 αντιγόνου⁶.

Μετά από πληθώρα μελετών 30 και πλέον ετών, έχουν τεκμηριωθεί ιδιαίτερα σημαντικές ανοσογενετικές συσχετίσεις σε μεγάλη ποικιλία νοσημάτων. Οι συσχετίσεις αυτές αφορούν HLA αντιγόνα ή αλληλία τάξης I και τάξης II ή HLA απλοτύπους⁷.

Η αναζήτηση των HLA συσχετίσεων στα νοσήματα γίνεται σε μελέτες ομάδων ασθενών, μη συγγενών (πληθυσμιακές μελέτες) ή και σε μελέτες οικογενειών, μέλη των οποίων πάσχουν από τη νόσο.

Η παρούσα μελέτη ήταν πληθυσμιακή, καθ' όσον περιέλαβε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα μη έχοντες συγγένεια εξ αίματος μεταξύ τους. Στην ομάδα των 181 ασθενών μας, προσδιορίστηκαν οι συχνότητες των HLA αντιγόνων και συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες HLA συ-

χνότητες 110 υγιών μαρτύρων. Ασθενείς και μάρτυρες ήσαν ελληνικής καταγωγής.

Αυξημένη HLA συχνότητα, δείχνει ότι το συγκεκριμένο HLA αντιγόνο προσφέρει επιδεκτικότητα στη νόσο, ενώ η ελαττωμένη HLA συχνότητα υποδηλώνει προστασία έναντι της νόσου. Η εκτίμηση του βαθμού συσχέτισης του αντιγόνου με το εξεταζόμενο νόσημα γίνεται με τον υπολογισμό του σχετικού κινδύνου (Relative Risk - RR ή Odds Ratio - OR), που δείχνει την πιθανότητα που έχει ένα άτομο που φέρει το συγκεκριμένο HLA αντιγόνο (ή HLA δείκτη) να εμφανίσει τη νόσο, σε σύγκριση με ένα άλλο άτομο που δεν φέρει αυτό το συγκεκριμένο αντιγόνο. Σχετικός κίνδυνος μεγαλύτερος της μονάδος (RR>1) σημαίνει επιδεκτικότητα στη νόσο ενώ RR<1 σημαίνει προστασία. Επομένως, όσο μεγαλύτερος είναι ο RR τόσο εντονότερη είναι και η συσχέτιση ενός HLA

δείκτη με το εξεταζόμενο νόσημα και μεγαλύτερος ο βαθμός επιδεκτικότητας^{4,7,8}.

Στην παρούσα πληθυσμιακή μελέτη, αναζητήθηκαν πιθανές HLA συσχετίσεις σε 181 Έλληνες ασθενείς που έπασχαν από ψωριασική αρθρίτιδα. Οι παραπάνω συσχετίσεις αναζητήθηκαν τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και στις 3 κλινικές υποομάδες της νόσου (συμμετρική πολυαρθρίτιδα, ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα και υποομάδα με αξονική προσβολή).

Αναζητήθηκαν επίσης πιθανές HLA συσχετίσεις και σε ασθενείς που παρουσίαζαν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων, χωρίς όμως να παριστούν αληθή κλινική υποομάδα της νόσου, καθ' όσον οι ασθενείς αυτοί προήρχοντο και από τις 3 προαναφερθείσες υποομάδες.

Η παρούσα μελέτη, εξ όσων γνωρίζουμε, είναι η πρώτη με αντικείμενο την αναζήτηση HLA συσχετίσεων στην ψωριασική αρθρίτιδα στον Ελληνικό πληθυσμό. Προϋπήρξε μία μόνο μελέτη, των Οικονομίδου και συν3 την οποία οι συγγραφείς διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα του HLA-B27 αντιγόνου επί μικρού αριθμού (14) ασθενών πασχόντων από ψωριασική αρθρίτιδα (κύριο αντικείμενο της μελέτης αυτής ήταν η αναζήτηση HLA συσχετίσεων σε ψωριασικούς ασθενείς στους οποίους διαπιστώθηκε συσχέτιση με τα HLA-B13, -BW16 και -B37 αντιγόνα).

Οι σημαντικές θετικές HLA συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν στο σύνολο των ασθενών (n = 181) της παρούσης μελέτης συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (n = 110) όσον αφορά στη 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 -CW4 (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 -CW4 αντιγόνα, παρέχουν επιδεκτικότητα στην ψωριασική αρθρίτιδα για τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά. Επίσης, τα άτομα αυτά έχουν 3πλάσια πιθανότητα να νοσήσουν από ψωριασική αρθρίτιδα.

Στο σύνολο των ασθενών της παρούσης μελέτης 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 -CW7 (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 μας παρατηρήθηκε επίσης αύξηση στη συχνότητα κατανομής των HLA - A1 (21,10% vs 13,38%, p = NS), CW2 (23,3% vs 11,42%) και -CW6 (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 της ομάδας αυτής, πα-

ρατηρήθηκαν επίσης και αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στη συχνότητα κατανομής των HLA-B7 (0% vs 11,42%, p = 0,039, OR = 0) και -CW7 (2,17% vs 21,90%, p = 0,005, OR = 0,08) αντιγόνων. Οι θετικές HLA συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν στην υποομάδα αυτή, σημαίνουν επιδεκτικότητα και οι αρνητικές προστασία των ατόμων που τα φέρουν, ως προς την ανάπτυξη πολυαρθρίτιδας. Στην ομάδα αυτή επίσης, η συχνότητα κατανομής του HLA-A1 αντιγόνου ήταν αυξημένη στους ασθενείς (21,74% vs 12,38%, p = NS) σε σύγκριση με τους μάρτυρες και των HLA-DR1 (8,0% vs 14,7%, p = NS) και HLA-DR7 (6% vs 11,7%, p = NS) μειωμένη, χωρίς όμως οι διαφορές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές.

Στους ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα 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), -CW2 (32,35% vs 11,42%, p = 0,009, OR = 3,71), -CW4 (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 στη 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. Οι αρνητικές αυτές συσχετίσεις σημαίνουν προστασία των ατόμων που φέρουν τα παραπάνω αντιγόνα, στο να αναπτύξουν τη συγκεκριμένη μορφή της νόσου. Στην υποομάδα αυτή παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κατανομής του HLA-A1 (20,63% vs 12,38%, p = NS) και μειωμένη των HLA-CW7 (5,88% vs 21,90%, p = NS) και HLA-B8 (3,17% vs 9,52%, p = NS) αντιγόνων, διαφορές που ήταν όμως στατιστικά μη σημαντικές.

Στους ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην κλινική υποομάδα με αξονική προσβολή (n = 26) διαπιστώθηκε ισχυρή, στατιστικά σημαντική 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 -CW6 (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 ασθενών, οι συχνότητες των HLA-

CW8 (10% vs 0,95%, $p = NS$), HLA-DR4 (26,92% vs 10,80%, $p = NS$) και -B38 (6,45% vs 2,85%, $p = NS$) αντιγόνων ήταν 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 εμάς 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^{9,10}.

Τα HLA τάξης I αντιγόνα και ειδικότερα τα HLA-B27, HLA-B16 και τα σχιστά του, -B38 και HLA-B39, -B17 και -CW6 έχουν βρεθεί ότι συσχετίζονται σταθερά με την ψωριασική αρθρίτιδα στις περισσότερες μελέτες. Σε σχέση δε με την κλινική έκφραση της νόσου, το HLA-B27 αντιγόνο συσχετίζεται ισχυρά με την αξονική προβολή, ενώ τα HLA-B16, και τα σχιστά του -B38 και -B39 αντιγόνα, παρατηρούνται συχνότερα μεταξύ ασθενών με περιφερική αρθρίτιδα^{9,10}. Τα HLA-B13, HLA-B17 το σχιστό του HLA-B57, και το HLA - CW6 αντιγόνα, έχουν συσχετισθεί σταθερά με τη δερματική ψωρίαση.

Η συσχέτιση της ψωριασικής αρθρίτιδας με τα HLA τάξης II αντίγονα είναι σποραδική. Το αντιγόνο HLA-DR4 έχει αναφερθεί ότι συσχετίζεται με την πολυαρθρική μορφή της ψωριασικής αρθρίτιδας, επίσης διαπιστώθηκε συσχέτιση της ψωριασικής αρθρίτιδας με το HLA-DR7 αντιγόνο^{11,12,20}. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής είναι σε γενικές γραμμές σε συμφωνία με τα ευρήματα άλλων μελετών που αφορούν ασθενείς καυκάσιας φυλής, πάσχοντες από ψωριασική αρθρίτιδα. Παρατίθενται στον πίνακα 8 συνοπτικά οι μελέτες που αφορούν τις HLA συχνότητες που καταγράφηκαν σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και που απ' όσο γνωρίζουμε, πραγματοποιήθηκαν μέχρι σήμερα.

Όπως προκύπτει από τη σύγκριση των ευρημάτων της παρούσης μελέτης με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας, 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. Ειδικότερα δε, με τα ευρήματα των J. Lambert και συν¹³, Murray και συν¹⁴, Gerber και συν¹⁵, Armstrong και συν¹⁶, Beauliev και συν¹⁷ Mc Kendry και συν¹⁸, Kantor και συν¹⁹, Glandman και συν²⁰, Zizzi και συν²¹, Salvarini και συν^{22,23}, Lopez και συν²⁴, Fournie και συν²⁵, Mazzanti και συν²⁶, Trabece και συν²⁷, Marshal και συν²⁸, Queiro R. και συν²⁹, Crubicz και συν³⁰ και ElKayam και συν³¹.

Όλοι δηλαδή οι παραπάνω συγγραφείς διαπίστωσαν όπως και η παρούσα μελέτη, συσχέτιση του συνόλου των ασθενών τους με τα HLA-τάξης I αντιγόνα και ειδικότερα με τα HLA-B16 ή τα σχιστά του -B38 και -B39 αντιγόνα (όσον αφορά στη γονιδιακή θέση B υπάρχουν και επί μέρους διαφορές που σχολιάζονται παρακάτω).

Πράγματι, φαίνεται ότι τα HLA-τάξης I αντιγόνα και ειδικότερα το HLA-B16 και τα σχιστά του -B38 και -B39, συσχετίζονται σταθερά με την ψωριασική αρθρίτιδα στο σύνολο των ασθενών στις περισσότερες μελέτες, όπως εξ άλλου διαπιστώθηκε και στην παρούσα πληθυσμιακή

μελέτη επί Ελλήνων ασθενών πασχόντων από ψωριασική αρθρίτιδα. Τα ανωτέρω επιβεβαιώνονται και από ανασκοπήσεις των διαφόρων σχετικών μελετών, που αναφέρονται στην κατανομή των HLA αντιγόνων στην ψωριασική αρθρίτιδα από τον Eastmond¹⁰ (1994) και από τους P. Rahman και J.T. Elder⁹ (2005).

Υπάρχουν βέβαια, όπως προαναφέρθηκε, και επί μέρους διαφορές όσον αφορά τη συσχέτιση των HLA αντιγόνων / αλληλίων του HLA-B γενετικού τόπου στις διάφορες μελέτες.

Ορισμένοι συγγραφείς διαπίστωσαν συσχέτιση του συνόλου των ασθενών τους με τα HLA-B17^{12,24,25,32,34}, -B27^{24,25,32} -B37, -B62³⁴ και -B57³⁰ 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 ($n = 58^{34}$ και $n = 68^{30}$).

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 μελετών που οι ασθενείς τους συσχετίστηκαν με το αντιγόνο αυτό. Εξ άλλου, το HLA-B17 αντιγόνο δεν συσχετίστηκε με τους πάσχοντες στην πλειοψηφία των σχετικών μελετών^{14,15,17,18,21-23,27,30,31,36}.

Από τις διαπιστωθείσες HLA συσχετίσεις που έδειξαν οι διάφορες μελέτες μεταξύ των πασχόντων από ψωριασική αρθρίτιδα ως προς τα αλληλία του HLA-C γενετικού τόπου, σημειώνονται τα εξής:

Το HLA-CW6 αντιγόνο που ως γνωστόν συνδέεται σταθερά με τη δερματική ψωρίαση, διαπιστώθηκε ότι συσχετίζεται και με την ψωριασική αρθρίτιδα σε ορισμένες μελέτες^{12,15,17,27,37,38}. Στην παρούσα μελέτη, η συχνότητα του HLA-CW6 αντιγόνου στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες (25,42% vs 13,33%) ήταν μεν αυξημένη, αλλά στατιστικά μη σημαντική.

Στο σύνολο των ασθενών της παρούσης μελέτης διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση με το HLA-CW4, ενώ το HLA-CW6 αντιγόνο βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με τους ασθενείς που παρουσίαζαν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων.

Σχολιάζοντας τις παρατηρηθείσες HLA συσχετίσεις στον HLA-A γενετικό τόπο, σημειώνουμε ότι ορισμένοι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς τους συνδέονται με τα HLA-A26¹⁴, -A1^{32,23}, -A24³⁵ και -A2³⁶ 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 (γεγονός που εξηγεί την ετερογένεια δεδομένου ότι οι πληθυσμοί αυτοί παρουσιάζουν διαφορετικό γενετικό υπόστρωμα σε σχέση με αυτό των Ελλήνων). 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, Νεοζηλανδοί^{23,32}). Εν τούτοις, πλειοψηφία των μελετών, όπως και η παρούσα, δεν διαπίστωσαν σημαντικές HLA συσχετίσεις με τα αντιγόνα του γενετικού τόπου-A στους πάσχοντες από ψωριασική αρθρίτιδα.

Συνοψίζοντας τα ευρήματα των διαφόρων μελετών ως προς τη συχνότητα κατανομής των HLA-τάξης I αντιγόνων στο σύνολο των ασθενών που πάσχουν από ψωριασική αρθρίτιδα, θέλουμε να τονίσουμε το γεγονός ότι η συντριπτική πλειοψηφία των σχετικών μελετών έδειξε, όπως εξ άλλου και η παρούσα, σταθερή συσχέτιση των πασχόντων με τα αντιγόνα του HLA-B γενετικού τόπου HLA-B16, HLA-B38 και HLA-B39 (συμπεριλαμβανομένης βέβαια και της ισχυρής συσχέτισης του HLA-B27 με την αξονική μορφή της νόσου που θα συζητηθεί παρακάτω). Η συσχέτιση των HLA τάξης II αντιγόνων που διαπιστώθηκε στους πάσχοντες από ψωριασική αρθρίτιδα στις διάφορες μελέτες, είναι σποραδική. Αντίθετα, στην συντριπτική πλειονότητα των σχετικών μελετών δε διαπιστώθηκαν HLA-τάξης II συσχετίσεις (Πίν. 8).

Με τη διαπίστωση αυτή είναι σύμφωνα και τα ευρήματα της παρούσης μελέτης, όπου στο σύνολο των Ελλήνων ασθενών πασχόντων από ψωριασική αρθρίτιδα δεν διαπιστώθηκαν συσχετίσεις με τα HLA-τάξης II αντιγόνα.

Ορισμένοι εν τούτοις συγγραφείς διαπίστωσαν HLA-τάξης II θετικές συσχετίσεις στους ασθενείς τους με ψωριασική αρθρίτιδα. Ειδικότερα, ο Mc Murray και συν¹⁴ με το HLA- DRW4, ο Salvarini και συν²² με το HLA-DR3, ο Mc Hugh και συν³² με το HLA-DR7, η Dimitrova και συν³⁵ με τα -DR4, -DR7, ο Trabucco και συν²⁷ με το HLA-DQ2, ο Muto και συν³⁶ με το HLA-DR8 και ο Korendowych και συν³⁹ με το HLA-DR7. Οι ίδιοι συγγραφείς³⁹ διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση με το HLA-DR2 στους ασθενείς τους. Παρόμοια και οι Glandman και συν διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση των ασθενών τους με το HLA-DR7 αντιγόνο²⁰.

Εκτός των προαναφερθεισών αρνητικών συσχετίσεων που παρατηρήθηκαν με τα HLA-DR2³⁹ και -DR7²⁰ αντιγόνα, ο Salvarini και συν διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση με το HLA-B5 στο σύνολο των ασθενών τους²³.

Στην παρούσα μελέτη, οι καταγραφείσες αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στο σύνολο τους, αφορούσαν τη συχνότητα των HLA-B7 και -CW7 αντιγόνων, που φαίνεται να έχουν «προστατευτικό» ρόλο στους Έλληνες ως προς την εμφάνιση ψωριασικής αρθρίτιδας. Η μειωμένη συχνότητα του HLA-CW7 αντιγόνου, 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 αυτής.

Ακολουθεί ο σχολιασμός των HLA συσχετίσεων που διαπιστώθηκαν στους ασθενείς που ταξινομήθηκαν στις 3 κλινικές υποομάδες της ψωριασικής αρθρίτιδας.

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 προ-

σβολή). 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 άπω φαλαγγικών αρθρώσεων, μελετώντας τους σαν ξεχωριστή ομάδα (προήρχοντο και από τις 3 υποομάδες και εξαρτηρίζοντο 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, -B38 και αρνητική με τα HLA - B7 και -CW7 αντιγόνα,
- β) στην υποομάδα των 79 ασθενών με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, θετική συσχέτιση με τα HLA-B16, -B38, -CW2, -CW4 και -DR4, ενώ αρνητική με τα HLA-B5, -B7 και -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 -CW6 αντιγόνα.

Λίγοι σχετικά συγγραφείς επιχειρήσαν αναζήτηση πιθανών HLA συσχετίσεων στους ασθενείς τους ταξινομώντας τους στις κλινικές υποομάδες της ψωριασικής αρθρίτιδας και τούτο λόγω του μικρού αριθμού των πασχόντων στις διάφορες μελέτες (Πίν. 8).

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.

Αναλυτικότερα: Όσον αφορά την υποομάδα των ασθενών με συμμετρική πολυαρθρίτιδα, τα ευρήματά μας συμφωνούν σε γενικές γραμμές με αυτά των Glandman και συν¹², Zizzi και συν²¹, και Salvarini και συν²², οι οποίοι όπως και εμείς, διαπίστωσαν θετική συσχέτιση των ασθενών τους που ανήκαν σ' αυτή την κλινική υποομάδα, με τα HLA- B16 και τα σχιστά του -B38 και -B39 αντιγόνα.

Διαφέρουν δε από τα ευρήματα των Kantor και συν¹⁹, που διαπίστωσαν θετική συσχέτιση με το HLA-B17 και Gerber και συν¹⁵, που έδειξαν θετική συσχέτιση με το HLA-DR4 αντιγόνο στους ασθενείς τους με πολυαρθρίτιδα. Οι διαφορές αυτές πιθανόν να οφείλονται στο μικρό αριθμό ασθενών των δύο αυτών μελετών (n = 58¹⁹ και n = 60¹⁵, αντίστοιχα). Η μειωμένη συχνότητα του HLA-CW7 που καταγράφηκε στους ασθενείς μας της υποομάδας αυτής, σχολιάστηκε προηγουμένως.

Όσον αφορά την υποομάδα των ασθενών με ασύμμετρη oligoarthritis, τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης, είναι σε γενικές γραμμές σε συμφωνία με αυτά των Kantor και συν¹⁹, Zizzi και συν²¹, Salvarini και συν^{22,23}, ως προς τη θετική συσχέτιση που και οι παραπάνω συγγραφείς έδειξαν με τα HLA-B16, -B38 και -B39 αντιγόνα μεταξύ των ασθενών τους που ανήκαν στην κλινική αυτή υποομάδα της ψωριασικής αρθρίτιδας. Διαφέρουν δε, από αυτά των Lopez και συν²⁴ και Torre Alonso και συν³⁸, οι οποίοι περιέγραψαν θετική συσχέτιση με το φαινότυπο B17/CW6^{24,38} και του Queiro³³, που περιέγραψε θετική συσχέτιση με το HLA-DR7 αντιγόνο στους ασθενείς του που ταξινομήθηκαν στην κλινική αυτή υποομάδα της νόσου (στους ασθενείς της παρούσης μελέτης διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση με το HLA-DR4). 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 ψωριασικής αρθρίτιδας 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 της κλινικής αυτής υποομάδας της ψωριασικής αρθρίτιδας. Σε σποραδικές μελέτες, η αξονική προσβολή δεν συσχετίστηκε με το HLA-B27 αντιγόνο^{27,33,36} γεγονός που οφείλεται ίσως στο μικρό αριθμό ασθενών των παραπάνω μελετών.

Η συσχέτιση του HLA-B27 αντιγόνου με την αξονική μορφή της ψωριασικής αρθρίτιδας είναι η ισχυρότερη που έχει καταγραφεί αναφορικά με την κλινική έκφραση της νόσου στις περισσότερες μελέτες, όπως εξ άλλου και στην παρούσα. Το HLA-B27 αντιγόνο φαίνεται να είναι αληθινός δείκτης (marker) της αξονικής προσβολής στην ψωριασική αρθρίτιδα^{9,10}, για τους παραπάνω δε λόγους σχολιάζεται εκτενέστερα.

Το HLA-B27 δεν είναι ένα αλληλίο, αλλά μία οικογένεια τουλάχιστον 26 διαφορετικών αλληλίων που καλούνται και υπότυποι⁴⁰. Ο πλέον διαδεδομένος υπότυπος στην Καυκάσια φυλή είναι το HLA-B*2705, που συσχετίστηκε σταθερά με την αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, ενώ ο HLA-B*2704 υπότυπος συσχετίστηκε με τη νόσο στους Κινέζους και Ιάπωνες ασθενείς⁴¹.

Δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες που να συνδέουν τους παραπάνω ή άλλους υποτύπους με την αξονική προσβολή στην ψωριασική αρθρίτιδα, 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 αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, όπου η σύνδεση «αρθριτιδογόνων» πεπτιδίων στη σχισμοειδή αντιγονική «θήκη» των HLA-B27 μορίων, μπορεί να ευθύνεται για την έναρξη της νόσου⁴. Νεότερες απόψεις, προσπα-

θούν να ερμηνεύσουν την παθογένεια της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας με την εναπόθεση συμπλεγμάτων β2-μικροσφαιρίνης στους αρθρικούς θυλάκους, που προκαλούν τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις, έκκριση προφλεγμονωδών 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 σπονδυλίτιδας⁴.

Στην κλινική ομάδα των ασθενών της παρούσης μελέτης που παρουσίαζαν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων, καταγράφηκαν θετικές συσχετίσεις με τα HLA-A1 και -CW6 αντιγόνα. Σε μία μόνο μελέτη επιχειρήθηκε ανάλυση παρόμοιας ομάδας πασχόντων, από τον El Kayam και συν³¹ 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 Ισραηλιτών ασθενών.

Σαν γενικό σχόλιο, θα θέλαμε να τονίσουμε το γεγονός ότι τα HLA-τάξης I αντιγόνα και ειδικότερα τα αντιγόνα του HLA-B γενετικού τύπου, HLA-B16, -B17, -B38 και -B39, έχουν βρεθεί να συσχετίζονται σταθερά σε αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα συγκριτικά με τους μάρτυρες, στη συντριπτική πλειονότητα των μελετών. Όσον αφορά δε στην κλινική έκφραση της νόσου, το HLA-B27 αντιγόνο συσχετίζεται ισχυρά με την αξονική προσβολή, ενώ τα HLA-B38 και -B39 με την περιφερική αρθρίτιδα (Rahman και Eldert, 2005)⁹. Με τις παραπάνω διαπιστώσεις είναι σύμφωνα σε γενικές γραμμές και τα ευρήματα της παρούσης μελέτης. Παρά τη σε γενικές γραμμές συμφωνία των διαφόρων μελετών όσον αφορά στις παρατηρηθείσες HLA συσχετίσεις στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, υπάρχει εν τούτοις ένας βαθμός ετερογένειας στα ευρήματα των σχετικών μελετών. Στο σύνολο τους, οι διαφορές στις διαπιστωθείσες HLA συσχετίσεις, μπορεί να οφείλονται σε ετερογένεια της κλινικής έκφρασης της νόσου και στο γεγονός ότι οι διάφοροι συγγραφείς δεν ανέλυσαν στις κλινικές υποομάδες της νόσου ικανό αριθμό ασθενών. Ο μεγάλος αριθμός ασθενών ήταν και το πλεονέκτημα της παρούσης μελέτης. Ο πλέον όμως προφανής λόγος της ετερογένειας, είναι το διαφορετικό γενετικό υπόστρωμα των ασθενών των διαφόρων μελετών.

Γενικά, τα νοσήματα που σχετίζονται με το σύστημα HLA χαρακτηρίζονται από άγνωστη αιτιολογία, πολύπλοκη παθογένεια, έχουν κάποια μορφής κληρονομικότητα με ασθενή διεισδυτικότητα, οικογενή προδιάθεση και δεν συνδέονται απόλυτα με συγκεκριμένα αντιγόνα / αλληλία ή απλοτύπους⁴.

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 στη γενετική, την παθογένεση, τη διάγνωση και την πρόληψη μιας νόσου.

Με την αλματώδη πρόοδο της έρευνας και των γνώσεων αναμένονται σημαντικές εξελίξεις στο μέλλον, τόσο σε ερευνητικό επίπεδο για αποκάλυψη των μηχανισμών

πρόκλησης διαφόρων νοσημάτων, όσο και στην κλινική πράξη για ανοσοδιαγνωστικές εφαρμογές και ανοσοθεραπευτικά σχήματα.

Επιπλέον, συσχετίσεις με HLA αντιγόνα 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 νοσημάτων⁸.

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 ανευρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση με τα HLA-B16 (OR=2,31), -B38 (OR = 5,8) και -CW4 (OR=2,31) αντιγόνα, γεγονός που σημαίνει ότι τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά έχουν επιδεκτικότητα στην ψωριασική αρθρίτιδα. Αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε με τα HLA-B7 (OR = 0,07) και -CW7 (OR = 0,19) αντιγόνα, γεγονός που υποδηλώνει «προστατευτικό ρόλο», ότι δηλαδή τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά, έχουν μειωμένη επιδεκτικότητα στην ψωριασική αρθρίτιδα.

Στις κλινικές υποομάδες της νόσου παρατηρήθηκαν οι εξής HLA συσχετίσεις στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες:

Στους ασθενείς της υποομάδας της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας 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 -CW7 (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 της υποομάδας της ασυμμέτρου ολιγοαρθρίτιδας, θετική συσχέτιση με τα HLA-B16 (OR = 2,77), -B38 (OR = 5,67), -CW2 (OR = 3,71), -CW4 (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 -CW6 (OR =

4,33) αντιγόνα, γεγονός που σημαίνει ότι τα άτομα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά, έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων. Γενικότερα, τα αποτελέσματα της ανοσογενετικής αυτής 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 αρθριτοδόνων παραγόντων - αιτίων, που συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου.

SUMMARY

HLA in psoriatic arthritis in Greek population

Antoniadis Christodoulos, Tarasi Aikaterini, Myriokefalitakis John, Elezoglou Antonia, Raftakis John, Efstathidis Alexandros, Antoniadis Charalampos, Zervou-Valvi Flora, Papasteriadi Chryssa, Sfikakis Petros, Vaiopoulos George

hellenic hospital dentistry 10: 65-85, 2017

Association of psoriatic arthritis with HLA antigens has been recognized for over three decades and presently there are a plethora of association studies for this disorder with HLA alleles.

HLA - B27, -B16, -B17, -B38, -B39 and -CW6 have consistently been noted to have an increased frequency in Psoriatic arthritis cases compared with controls. With respect to disease expression, HLA-B27 is associated with back involvement, while HLA-B38 and -B39 occurred more frequently among patients with peripheral arthritis. Associations with class II antigens are sporadic and controversial. To our knowledge, HLA antigen frequencies have not been studied in Greek patients with psoriatic arthritis.

The aim of this study was to investigate the distribution of HLA classes I and II antigens in a group of Greek patients with Psoriatic arthritis and probably identify HLA associations between patients and healthy controls in the total patients group and the 3 clinical subgroups of the disease.

HLA class I and II antigens were studied in 181 unrelated Greek patients with psoriatic arthritis (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). They all had inflammatory arthritis and psoriasis and were (except 3) seronegative for IgM rheumatoid factor.

The 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 PIP 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

(Terasaki - Mc Clelland).

Statistical analysis was carried out by the χ^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-CW4 ($p = 0.019$, OR = 2.31) while HLA- B7 ($p = 0.003$, OR = 0.007) and CW7 ($p = 0.009$, OR = 0.19) antigens, were significantly reduced compared with controls. In the total group of patients were resulted more frequent but not significantly, the antigens HLA-A1, and -CW2 while HLA-B8 was diminished but also not significantly.

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 CW7 ($p = 0.005$, OR = 0.08) antigens were significantly reduced compared with controls.

In this patient subset the frequency of HLA-A1, was increased while HLA-DR1 and - DR7 frequencies were diminished. These differences were not statistically significant.

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), -CW2 ($p = 0.009$, OR = 3.71), - CW4 ($p = 0.022$, 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) και -DR5 ($p = 0.011$, OR = 0.39) were significantly reduced compared with controls.

In this patient subgroup the frequency of HLA-A1 was increased while HLA - CW7 and -B8 frequencies were diminished. These differences were not statistically significant. 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 PIP involvement ($n = 36$) had a significantly increased frequency of HLA - A1 ($p = 0,022$, OR = 4,47) and HLA-CW6 ($p = 0.010$, OR = 4.33) compared with controls. Among these patients, the frequency of HLA - CW8, -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 psoriatic arthritis. Our results in the total patient group suggest that subjects possessing HLA-B16, B-38 and CW4 antigens are susceptible to develop psoriatic arthritis while subjects possessing HLA-B7 and CW4 antigens are protected from disease development.

HLA associations identified in the patient subset I, suggest that individuals possessing HLA-B16 and B38 are susceptible to develop symmetrical polyarthritis while those possessing HLA-B7 and CW4 are protected.

HLA associations noted in the patient subgroup II suggest that individuals possessing HLA-B16, -B38, -CW2 and - DR4 are susceptible to develop asymmetrical oligoarthritis while those possessing HLA-B5, -B7 and -DR5 are protected.

The highly significant association with HLA-B27 antigen noted in the patient subset III, suggests that subjects possessing this antigen are in high risk to develop axial

involvement.

HLA associations revealed in the patient group with PIP involvement, suggest that individuals possessing HLA-A1 and -CW6 antigens, are susceptible to develop arthritis of the proximal interphalangeal joints.

In general, the findings of this immunogenetic study, support the hypothesis that psoriatic arthritis is a heterogenous disorder, characterized by a clinical and laboratory diversity and lead us to assume the existence of various pathogenetic mechanisms via several initiating "arthritogenic" causative agents, which may contribute to disease appearance.

Key words: HLA Class I, II; psoriatic arthritis; axial involvement; peripheral arthritis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis: Semin Arthritis Rheum 1973; 3(1): 55-78.
- Terasaki P, Mc Clelland J.D: Microdroplet assay of human serum Nature 1964; 204: 998-1000.
- Οικονομίδου Χ, Παπαστεριάδη Χ, Βαρελτζίδης Α, Στρατηγός Ι: Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA-A,B και ψωρίαση. Συσχέτιση με κλινικές μορφές της νόσου. Materia Graeca 1995 Οκτ; 407-411.
- Σεμινάριο Ανοσολογίας, 20ος κύκλος (τριετής). 2^ο Μέρος. Ειδική ανοσία. 22-24 Ιανουαρίου 2004; 143-149.
- Tiwari JL, Terasaki P. HLA and Disease Associations. Springer, New York. 1988.
- Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James D, Sturrock R. Ankylosing spondylitis and HL-A27. Lancet 1973; 1: 904-907.
- Dorak Tefvik M. Statistical analysis in HLA and disease association studies. Workshop BSHI 2002 Meeting, Glasgow, Sept 16, 2002.
- Tomlison LP, Bodmer WF: The HLA System and the analysis of multifactorial genetic disease. Trends Genet. 1995 Dec; 11(12): 493-8.
- Rahman, Eldert JT: Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 37-39(suppl II).
- Eastmond CJ: Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens. Baillieres Clin Rheumatol 1994 May; 8(2): 263-276.
- Glandman DD, Farewel VT: HCA Studies in Psoriatic Arthritis: Current Situation and Future needs. J Rheumatol 2003; 30: 1.
- Glandman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H: HLA antigens in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1986 Jun; 13(3): 586-92.
- Lambert JR, Wright V, Rajah JM, Moll JMH: Histocompatibility antigens in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 1976; 35: 526.
- Murray C, Mann PI, Gerber LN, Barth W, Perlmann S, Decker JL et al: Histocompatibility alloantigens in psoriasis and psoriatic arthritis. J Clin Invest 1980; 66(4): 670-5.
- Gerber LH, Murray CL, Perlman SG, Barth WF, Decker JL, Nigra TA et al: Human lymphocyte antigens characterizing psoriatic arthritis and its subtypes. J Rheumatol 1982 Sept-Oct; 9(5): 703-7.
- Armstrong RD, Panayi GS, Welsh KI: Histocompatibility antigens in psoriasis, psoriatic arthropathy, and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1983; 42: 142-146.

17. Bealieu AD, Roy R, Mathon G, Morissette J, Latulippe L, Lang JY et al: Psoriatic arthritis: risk factors for patients with psoriasis - a study based on histocompatibility antigen frequencies. *J Reumatol* 1983 Aug; 10(4): 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(4): 411-5.
19. Kantor SM, Hsu SH, Bias WB, Arnett FC: *Clin Exp Rheumatol* 1984 Apr-Jun; 2(2): 105-9.
20. Glandman DD, Farewell VT: The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. *Multivariate* 1995 Jun; 38(6): 845-850.
21. Zizzi F, Mantovani W, Cassadei Maldini M, 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, Cassadei Maldini M, 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 et al: Clinical subgroups and HLA antigens in Italian patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Reumatol* 1998 Jul-Aug; 7(4): 391-6.
24. Lopez-Larrea C, Torre Alonso JC, Rodriguez A, Cotto E: HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. *Ann Rheum Dis* 1990 May; 49(5): 318-9.
25. Fournie B, Granel J, Herand A, Cambon-Thomson A, Pages M, Dromez C et al: HLA and psoriatic rheumatism. Study of 193 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991 Apr; 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 Suppl (Stockh)* 1994; 186: 71-2.
27. Trabucco 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 Suppl (Stockh)* 1994; 186: 69-70.
28. Marshal S, Armadans-Gipl, Martinez M, Gallardo DE, Ribera A, Licence E: Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patients of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(4): 332-7.
29. Queiro R, Sarasqueta C, Balrunequi J, Gonzalez C, Figueroa MD, Torre-Alonso JC: *Semin Arthritis Rheum* 2002 Jun; (3196): 413-8.
30. Crubicz, Pejic P, Cocuk-Jelinic E, Zenec 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. El Kayam O, Segal R, Capsi D: Human leukocyte antigen, distribution in Israeli patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol* 2004 Mar; 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 Mar; 46(3): 184-8.
33. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tincture-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.
34. Alenius GM, Jidell E, Nordmark L, Rantapaa Dahlquists: Disease manifestations and HLA antigens in psoriatic arthritis in northern Sweden. *Clin Rheumatol* 2002 Sep; 21(5): 357-62.
35. Dimitrova D, Minev M, Trankov At: The HLA System of patients with psoriatic arthritis 1991; 63: (5): 62-3.
36. Muto M, Nagai K, Mogami S, Nakano J, Sasazuki T, Asogamic: HLA antigens in Japanese patients with psoriatic arthritis. *Tissue Antigens* 1995 May; 45(5): 362-4.
37. Al Heresh AMA, Proctor J, Jones SM, Dixey J, Welsh BK, Mc Hugh NJ: Tumor necrosis factor - a polymorphism and the HLA-Cw*0602 allele in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 325-530.
38. Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JC, Lopez-Larrea C: Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991 Aug; 30(4): 245-50.
39. Korendowych E, Dixey J, Beverly COX, Johns SH, Mc Hugh NJ: The HLA-DRB1 Rheumatoid Arthritis shared Epitope on the clinical characteristics and Radiological Outcome of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1.
40. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH: *Rheumatology*. Third edition. Mosby ed. 2003; p: 1176.
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 Jun; 36(2): 101-4.

Διεύθυνση για επικοινωνία:

Χριστόδουλος Αντωνιάδης
 Ρευματολογικό Τμήμα
 Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»,
 Λεωφ. Βασιλέως Παύλου 1, Βούλα
 Τ.Κ. 16673
 E-mail: antoniadis.xristodoulos@gmail.com