

# Panorama de la clasificación y la susceptibilidad genética de las espondiloartritis

Ruxandra Elena Schiotis<sup>a</sup>, Francisco Ramos Niembro<sup>b</sup>, Rubén Burgos-Vargas<sup>c</sup> y Eduardo Collantes-Estévez<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Clínica Reumatológica. UMF Iuliu Hatieganu. Cluj-Napoca. Romania.

<sup>b</sup>Universidad Veracruzana. Veracruz. México.

<sup>c</sup>Hospital General de México. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF. México.

<sup>d</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Las espondiloartritis constituyen uno de los grupos más importantes de enfermedades reumáticas. En este capítulo se abordan los aspectos relacionados con la clasificación y el diagnóstico y los aspectos relacionados con la susceptibilidad genética, con el propósito de tomarlos en cuenta durante la lectura de los capítulos que siguen.

**Palabras clave:** Espondiloartritis. Espondilitis anquilosante. Iberoamérica. HLA-B27. Sacroiliitis.

## Overview of the Classification and Immunogenetics of Spondyloarthritis

The spondyloarthritides constitute one of the most important groups of rheumatic diseases. In this chapter, we approached aspects related with classification and diagnosis as well as genetic susceptibility. Both topics are important in reading the chapters that follow this one.

**Key words:** Spondyloarthritis. Ankylosing spondylitis. Iberoamerica. HLA-B27. Sacroiliitis.

Las espondiloartritis (SpA) constituyen un grupo de enfermedades reumáticas de origen desconocido que tiene un patrón de agregación familiar y que afecta las articulaciones y entesis de la columna vertebral, la pelvis, así como las extremidades inferiores (tabla 1). Las SpA, especialmente la espondilitis anquilosante (EA), se asocian significativamente al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

## Antecedentes históricos

La descripción inicial de EA (del griego *spondylos* = vértebra, *itis* = inflamación, *ankylos* = encurvado, torcido, fusionado) la hizo el médico irlandés Bernard Connor en 1695, el cual describió un esqueleto encontrado en un cementerio francés que mostraba fusión de huesos y ligamentos<sup>1</sup>. El concepto de artritis reactiva (ARe) deriva de las contribuciones iniciales de Ahvonen et al<sup>2,3</sup>. El término artritis psoriásica (APs) lo empleó por primera vez Pierre Bazin en 1860 en su libro denominado *Lessons Theoriques et Cliniques sur les Affections Cutanées de Nature Arthritique et Dartreux*<sup>4</sup>. Khan et al<sup>5</sup> y Prakash et al<sup>6</sup> fueron los primeros en reconocer las SpA inclasificables en 1983, mientras que Burns et al<sup>7</sup> las denominó indiferenciadas porque no reunían los criterios disponibles para la EA. Wright y Moll<sup>8-10</sup> introdujeron varios términos, desde poliartritis seronegativas hasta espondiloartropatías seronegativas, con lo que pretendían diferenciar dicho grupo de la artritis reumatoide, ya que para entonces se consideraba que la EA era una variante de la artritis reumatoide.

## Concepto

El primer intento de separar y diferenciar las diversas enfermedades agrupadas bajo la denominación de “espondiloartropatías” de la artritis reumatoide se hizo hace 5 décadas (1957) en el marco de la International League Against Rheumatism (ILAR) con la aparición del término “artritis reumatoide atípica”, dentro del cual se incluyeron la EA, la artritis asociada con psoriasis y el síndrome de Reiter<sup>11</sup>. En 1974, Moll et al<sup>8</sup> propusieron agrupar algunas afecciones que compartían ciertas características clínicas, serológicas y radiográficas con el término de “espondartrítides seronegativas”. Las características del grupo incluían el dolor inflamatorio originado en la columna vertebral, la presencia de artritis periférica, psoriasis o dermatitis semejante a ella, inflamación

Correspondencia: Dr. R. Burgos Vargas.  
Hospital General de México  
Dr. Blamis, 148. Colonia Doctores. 06726 México DF. México.  
Correo electrónico: burgosv@prodigy.net.mx

**TABLA 1. Espondiloartropatías**

Espondilitis anquilosante
Espondiloartritis indiferenciada
Artritis psoriásica, subtipo asociado a espondiloartritis
Artritis reactiva
Artritis asociada a enfermedades inflamatorias intestinales, específicamente enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica

ocular, afectación genitourinaria, úlceras orales, genitales e intestinales y tendencia a la agregación de las afecciones de manera concomitante, secuencial y/o familiar, así como sacroilitis radiográfica. La ausencia de nódulos subcutáneos y factor reumatoide inmunoglobulina (Ig) M en el suero fueron requisitos indispensables para diferenciarlas de la artritis reumatoide. La clasificación original incluía la enfermedad de Whipple, el síndrome de Behçet y la artritis crónica juvenil<sup>8-10,12,13</sup>.

Uno de los hallazgos que ha contribuido a consolidar el concepto de las SpA ha sido, sin lugar a dudas, su asociación con el HLA-B27, observación realizada de manera independiente por Brewerton et al<sup>14</sup> y Schlosstein et al<sup>15</sup> en 1973.

La nomenclatura actual fue propuesta en 2002 y básicamente se refiere al uso de espondiloartritis en lugar de espondiloartropatías con el propósito de enfatizar la naturaleza inflamatoria de estas enfermedades y, por otro lado, el uso de ARe en lugar de síndrome de Reiter<sup>16</sup>.

## Clasificación

Uno de los aspectos más importantes con respecto a las SpA se refiere a la superposición de manifestaciones clínicas, cambios de éstas durante la evolución de la afección y la modificación en la clasificación y/o el diagnóstico de una proporción considerable de individuos con el paso del tiempo. Así, un buen porcentaje de pacientes con SpA indiferenciada pueden clasificarse años después como EA; los individuos con EA pueden presentar psoriasis o enfermedad de Crohn hasta más de 20 años después del inicio de los síntomas del aparato musculoesquelético; o bien, un paciente con manifestaciones periféricas de APs puede desarrollar espondilitis y sacroilitis en un período variable<sup>17-21</sup>. En el caso de la espondiloartritis indiferenciada, todo ello es de gran relevancia, dado que se considera que en un porcentaje significativo de estos pacientes corresponde a la forma temprana de la EA.

En años recientes se ha introducido el concepto y el término de SpA axial, el cual engloba a la EA temprana y las SpA indiferenciadas con afectación de la columna vertebral, aspectos que se analizan de forma más extensa más adelante<sup>22</sup>.

## Criterios de clasificación

La aceptación del concepto de las SpA llevó a la elaboración de varios criterios para su clasificación y/o diagnóstico de manera individual o conjunta, entre cuyos objetivos se encuentran crear homogeneidad y/o facilitar la comparación entre pacientes valorados clínicamente y/o en estudios terapéuticos, tanto en diferentes países como en diversas poblaciones (tabla 1).

Entre éstos se encuentran los criterios para la clasificación de las SpA en su conjunto<sup>23,24</sup>, los criterios más recientes para clasificar el dolor inflamatorio de la columna vertebral<sup>25</sup> y la propuesta de criterios para SpA axial<sup>22</sup>.

### Criterios de Amor para el diagnóstico de las SpA

En 1990, Amor et al<sup>23</sup>, a partir de su experiencia personal, publicaron en la bibliografía francesa un conjunto de criterios para el grupo integral de las SpA (tabla 2), que incluyó 4 apartados con 12 variables, de las cuales 9 son clínicas: una es el criterio radiológico de sacroileítis, otra el criterio genético de la predisposición genética asociada al antígeno HLA-B27 y/o antecedentes familiares de enfermedades afines, y uno más la franca mejoría de los síntomas posterior a la administración de antiinflamatorios no esteroideos en las primeras 48 h. Cada una de ellas –dependiendo de su importancia clínica– recibió un valor determinado (de 1 a 3 unidades). El diagnóstico de SpA se considera cuando la suma es superior a 6 unidades. La sensibilidad de estos criterios para SpA es del 90% y la especificidad, del 86,6%. Individualmente, los criterios mostraron sensibilidad de 98,1% para EA, del 93,3% para APs, del 88,9% para ARe, del 90% para artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y del 96,7% para SpA indiferenciada. Comparados con los criterios de Nueva York modificados para la EA, la sensibilidad de este conjunto de criterios fue del 98,1 frente el 91,4%. En suma, la naturaleza no jerárquica de las variables incluidas y su sencillez para aplicarla en la práctica cotidiana, aunado a su elevada sensibilidad (90%) y especificidad (86,6%), hacen de esta propuesta un instrumento valioso.

### Criterios preliminares para la clasificación de las SpA del Grupo Europeo de Estudio de las SpA (ESSG)

El propósito de los criterios del ESSG<sup>24</sup> es similar al de los criterios de Amor et al<sup>23</sup>, y tienen 10 ítems, 9 clínicos y el criterio radiológico (tabla 3). Estos criterios requieren de la presencia de dolor inflamatorio de la columna vertebral o la existencia de sinovitis asimétrica, predominantemente de extremidades inferiores, aunado a la presencia de una o más de las manifestaciones clíni-

**TABLA 2. Criterios de Amor para el diagnóstico de las espondiloartritis<sup>23</sup>**

A. Signos clínicos o historia clínica	Puntos
1. Dolor lumbar o dorsal nocturno y/o rigidez matutina lumbar o dorsal	1
2. Oligoartritis asimétrica	2
3. Dolor difuso no bien precisado en las regiones glúteas Dolor difuso en la región glútea derecha o izquierda Dolor alterno	1 2
4. Dedo u orotejo en salchicha	2
5. Talalgia u otra entesopatía	2
6. Iritis	2
7. Antecedente de uretritis no gonocócica o cervicitis un mes antes del inicio de la artritis	1
8. Antecedente de diarrea un mes antes del inicio de la artritis	1
9. Presencia o antecedentes de psoriasis y/o balanitis y/o entesopatía crónica	2
<b>B. Signos radiológicos</b>	
10. Sacroileítis (bilateral grado $\geq 2$ o unilateral grado $\geq 3$ )	3
<b>C. Predisposición genética</b>	
11. Presencia del antígeno HLA-B27 y/o antecedentes familiares de espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, psoriasis, uveítis o enteropatía crónica	2
<b>D. Respuesta al tratamiento</b>	
12. Mejoría franca de la sintomatología en 48 h con antiinflamatorios no esteroideos y/o recaída rápida en el mismo lapso posterior a su interrupción	2

**TABLA 3. Criterios preliminares para la clasificación de las espondiloartritis (ESSG)<sup>24</sup>**

Dolor dorsolumbar inflamatorio o sinovitis, asimétrica o predominante en las extremidades inferiores, y uno o más de los parámetros siguientes:
1. Historia familiar positiva
2. Psoriasis
3. Enfermedad inflamatoria intestinal
4. Uretritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes previo a la artritis
5. Dolor glúteo alternante, derecho e izquierdo
6. Entesopatía
7. Sacroileítis

cas que se muestran en la tabla 4. Con este abordaje se informó una sensibilidad del 78,4% y una especificidad del 89,6% para la clasificación de SpA. Otros aspectos

que cabe destacar de este sistema son: *a)* si se consideran las SpA individualmente, los criterios mostraron una sensibilidad del 93,6% para EA, del 81,6% para APs, del 80,6% para ARe, del 100% para artritis relacionada con enfermedad inflamatoria intestinal y del 78,4% para SpA indiferenciada; *b)* exclusivamente para la EA, la sensibilidad y la especificidad de los criterios del ESSG con propuestas previas mostró: en los criterios de Roma<sup>26</sup>, una sensibilidad del 89,2% y una especificidad del 96,3%; en los criterios de Nueva York<sup>27</sup>, una sensibilidad del 75,6% y una especificidad del 98,9%; en los criterios de Nueva York modificados<sup>28</sup>, una sensibilidad del 83,4% y una especificidad del 97,8%; en los criterios de Amor et al<sup>23</sup>, una sensibilidad del 93,0% y una especificidad del 89,9%; *c)* si se consideran las SpA en su conjunto, la comparación de los criterios del ESSG<sup>24</sup> con los de Amor et al<sup>23</sup> mostró una sensibilidad del 86,7 frente al 84,8%, y una especificidad del 87,8 frente al 89,9%, respectivamente, y *d)* cada uno de los criterios incluidos se acompaña de la definición de cada una de las variables.

Los criterios de Amor et al<sup>23</sup> y del ESSG<sup>24</sup> se diseñaron para la clasificación –pero no para el diagnóstico–, aunque hay evidencias –con algunas excepciones– de que éstos pueden ser de utilidad para guiar el diagnóstico de las SpA, particularmente en las áreas geográficas donde su prevalencia es elevada<sup>29</sup>, a la vez que también pueden ser útiles para clasificar la mayoría de pacientes con “SpA posible” y para identificar oportunamente a los pacientes con SpA indiferenciada<sup>18</sup>. Su mayor limitación es su utilidad reducida para identificar y/o detectar a los pacientes en los estadios iniciales de estas afecciones<sup>30</sup>.

### *Criterios para el dolor inflamatorio de la columna vertebral*

El dolor inflamatorio de la columna vertebral descrito por Hart et al<sup>31</sup> en 1949 es la manifestación clínica más característica de la EA y otras SpA. Aunque en el pasado se han publicado al menos 2 grupos de criterios para la clasificación y el diagnóstico del dolor inflamatorio de la columna vertebral<sup>28,32</sup>, el hecho es que su sensibilidad y especificidad bajas<sup>33,34</sup>, así como la baja prevalencia de EA (~ 5%) en pacientes con dolor crónico de la espalda baja<sup>35,36</sup>, condujeron a integrar un nuevo conjunto de criterios para este propósito<sup>25</sup> (tabla 4). En esta propuesta se seleccionaron las características siguientes para su aplicación como criterios de clasificación o diagnóstico: *a)* rigidez matutina de > 30 min de duración; *b)* mejoría del dolor de espalda con el ejercicio, mas no con reposo; *c)* despertarse durante la segunda mitad de la noche sólo como consecuencia del dolor de espalda, y *d)* dolor de regiones glúteas alterno. Este conjunto de variables mostró una sensibilidad del 70,3%

**TABLA 4. Criterios para identificar el dolor lumbar inflamatorio**

Prueba de tamizaje <sup>32</sup>	Criterios para personas < 50 años con dolor lumbar crónico <sup>25</sup>
Edad al inicio < 40 años	Rigidez matutina > 30 min
Duración ≥ 3 meses	Mejoría con el ejercicio, no con el reposo
Aparición insidiosa	Despertar en la segunda mitad de la noche
Mejoría con el ejercicio	Dolor glúteo alternante
Rigidez matutina	
Estudio inicial	Para clasificación, 2 presentes
Sensibilidad 95%, especificidad 76%	Sensibilidad 70%, especificidad 81%, razón de verosimilitud positiva 3,7
Estudios posteriores	Para diagnóstico, ≥ 3 presentes
Sensibilidad 23%, especificidad 38%	Sensibilidad 34%, especificidad 97%, razón de verosimilitud positiva 12,4, probabilidad posprueba 12,4%

y una especificidad del 81,2% cuando estuvieron presentes al menos 2 de éstas.

#### **Diagnóstico de espondilitis anquilosante axial y SpA axial indiferenciada**

El diagnóstico de EA y otras SpA puede retrasarse entre 3 y 11 años<sup>37-44</sup>. El 36 y el 59% de los pacientes de Mau et al<sup>45</sup> mostraron sacroileítis a los 5 años y 10 años de seguimiento, respectivamente. Así, ante la necesidad de contar con instrumentos que permitan al clínico realizar el diagnóstico temprano de la EA y otras SpA en ausencia de sacroileítis radiográfica, Rudwaleit et al<sup>22</sup> determinaron la sensibilidad y la especificidad de los hallazgos clínicos, de laboratorio y de resonancia magnética (RM) (presentes años antes de la sacroileítis radiológica)<sup>46-48</sup> informados en la bibliografía e identificaron 14 variables para las que se calculó la sensibilidad, la especificidad y el coeficiente de probabilidad positivo<sup>49</sup>.

A partir de todo lo expuesto, se consideraron 2 categorías EA y SpA axial indiferenciada, propuesta que conceptualmente incluye a los pacientes con EA en la etapa preespondilítica, ello es, con afectación de las articulaciones sacroilíacas demostrable por RM o radiografías que, propiamente, no corresponden al criterio radiográfico de clasificación de la EA (sacroileítis de grado 2 bilateral o 3 unilateral), así como las SpA indiferenciadas, situaciones cuya identificación puede realizarse mediante el empleo de algoritmos.

La probabilidad de cursar con EA o EA axial se basa en la presencia de los hallazgos clínicos mencionados. Así, a partir del hecho de que ~ 5% de los pacientes con dolor crónico de la espalda baja cursa con EA, para calcular la probabilidad de que un paciente determinado curse con la enfermedad se multiplican entre sí el LR de todas las características presentes, resultado que depen-

de tanto del número de variables presentes, como del valor de LR de cada una de ellas. Así, cuando el LR es ~20, la probabilidad de que la enfermedad esté presente es de ~ 50%; si el LR es ~ 80, la probabilidad de que la enfermedad esté presente es de ~ 80%, y cuando el LR es ~ 200, la probabilidad de que la enfermedad esté presente es de ~ 90%. Una probabilidad posprueba ≥ 90% (LR > 200) se considera enfermedad definida y una probabilidad posprueba del 80-89% se considera como enfermedad probable. Aunque no se pretende utilizar de forma sistemática este modelo matemático para el diagnóstico clínico y de probabilidad diagnóstica, el sistema proporciona un concepto razonado cuando se considera la posibilidad de que el paciente curse con EA, EA axial o SpA indiferenciada. La presencia de 4 de cualquiera de las características mencionadas arrojará siempre LR > 200. Por ejemplo, un paciente con dolor de espalda inflamatorio (LR = 3,7), más buena respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (LR = 5,1), historia familiar positiva (LR = 6,4) y uveítis anterior aguda (LR = 7,3), ello es  $3,7 \times 5,1 \times 6,4 \times 7,3$ , da una probabilidad posprueba > 200 (881,64), lo cual indica la presencia de EA o SpA indiferenciada.

#### **Epidemiología**

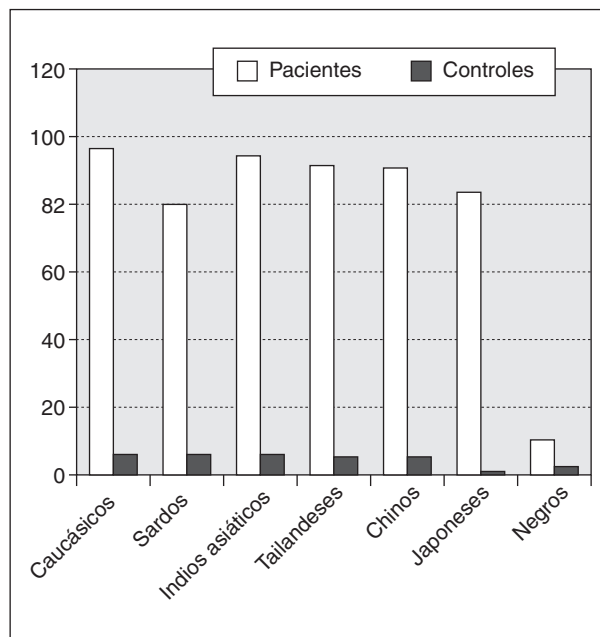
La prevalencia de las SpA en un lugar concreto depende de la frecuencia del HLA-B27 en ese lugar. Hay pruebas sustanciales del papel de HLA-B27 en la susceptibilidad de EA y de las demás SpA, aunque las bases moleculares del mecanismo por el que B27 induce la enfermedad aún no están plenamente identificadas. Estas enfermedades suelen mostrar agregación familiar y están fuertemente asociadas con HLA-B27; sin embargo, la fuerza de esta asociación varía notablemente no sólo entre las distintas SpA, sino también entre los gru-

pos raciales y étnicos. El HLA-B27 se reconoce como el denominador común del amplio espectro de las manifestaciones clínicas asociadas a estas enfermedades. Sin embargo, el polimorfismo del HLA-B27 ha evolucionado en respuesta al estrés ambiental, e incluso la presencia del HLA-B27 en sí parece conferir ventajas en algunas enfermedades infecciosas, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

## Prevalencia de HLA-B27 y enfermedades asociadas

### *Espondilitis anquilosante*

A pesar de que las observaciones iniciales de la asociación del HLA-B27 con la EA se hicieron en los pacientes caucásicos de Europa y América del Norte, estudios posteriores han establecido la presencia de HLA-B27 en los pacientes de casi todos los grupos étnicos<sup>50</sup>, incluidos japoneses, chinos, nativos americanos, mexicanos, afroamericanos, indios asiáticos, iraníes, iraquíes, israelíes y los esquimales de Alaska y Siberia (fig. 1). Aunque la asociación entre la EA y el HLA-B27 es una de las más fuertes asociaciones descritas entre enfermedad y el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, en sus siglas en inglés), ésta apenas representa un tercio del riesgo genético para EA<sup>14,15</sup>. En estudios de población se ha indicado que sólo el 1-2% de individuos HLA-B27 positivos tienen una SpA sin familiares afectados<sup>42</sup>. Este riesgo se incrementa unas 5-16 veces (hasta el 30%) si hay un pa-



**Figura 1.** Prevalencia del HLA-B27 en individuos sanos y pacientes con espondilitis anquilosante en diferentes grupos étnicos.

ciente de primer grado con EA<sup>51</sup>. La tasa de concordancia de la EA para los gemelos monocigotos HLA-B27 positivos es considerablemente mayor (63%) que entre los dicigotos (24%). En general, esta asociación baja indica que el HLA-B27 y posiblemente otros genes codificados por el MHC no sean suficientes para explicar la epidemiología genética de EA<sup>52</sup>. Los pacientes con EA que son HLA-B27 negativos comprenden aproximadamente el 5-10% del total de la población de los pacientes, y tienden a tener diferencias clínicas de los HLA-B27 positivos.

### *Artritis reactiva*

La asociación de ARE con HLA-B27 se ha visto en el 70-90% de los pacientes<sup>53</sup>. Por otra parte, los individuos HLA-B27 positivos tienen un riesgo significativamente mayor para desarrollar enfermedad en respuesta a las infecciosas dianas, con hasta un 20% después de una infección por *Shigella* o *Salmonella*. La presencia de HLA-B27 también tiene importancia pronóstica, 2 estudios epidemiológicos de infecciones por *Shigella* y *Salmonella* han demostrado que la ReA persiste años después en los pacientes HLA-B27 positivos<sup>54,55</sup>.

### *Artritis psoriásica/espondilitis psoriásica*

A pesar del hecho que el HLA-B27 se asocia con la psoriasis pustulosa, no hay pruebas de su asociación con otros tipos de psoriasis<sup>56</sup>. La asociación del HLA-B27 y la APs periférica es débil, con sólo alrededor del 24% en los pacientes HLA-B27 positivos con APs sin enfermedad vertebral<sup>57,58</sup>. Por otro lado, la presencia de la psoriasis se asocia con HLA-B27 en aproximadamente un 60-70% de los casos.

### *Espondiloartritis juvenil*

Pocos datos hay acerca de la espondiloartritis juvenil y nos parecen de especial interés la descrita en los varones mestizos mexicanos HLA-B27, que se caracteriza fundamentalmente por artritis de las extremidades inferiores y tarsitis, donde la participación vertebral tiende a desarrollarse más tarde<sup>59</sup>.

### *Enfermedad inflamatoria intestinal*

Aproximadamente el 50 y el 60% de los pacientes con espondilitis asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal tienen HLA-B27 positivo<sup>60</sup>.

### *SpA indiferenciadas*

Es probablemente el grupo de pacientes con menos información, por la dificultad de clasificarlos y el carácter reciente de los estudios epidemiológicos.

### *Uveítis aguda anterior*

Ocurre en un 25-30% de los pacientes con EA, casi de forma invariable en los que tienen HLA-B27. Sin embargo, hay estudios que demuestran que la uveítis aguda anterior aislada también se asocia con HLA-B27, lo que ocurre en más del 70% (frente al 8% en aquellos con una uveítis anterior crónica, tal como se vio en la sarcoidosis o al principio de la artritis juvenil de inicio pauciarticular)<sup>61</sup>.

### *HLA-B27 y la enfermedad cardíaca*

El bloqueo de la conducción auriculoventricular e insuficiencia aórtica son complicaciones bien reconocidas de EA y otras SpA. Hay datos que indican que estas 2 lesiones ocurren con más frecuencia en los HLA-B27 positivos, incluso sin SpA concomitante<sup>62,63</sup>. En un estudio se encontró al menos el 15% de un grupo de pacientes con regurgitación aislada (sin lesión concomitante estenótica) HLA-B27 positivos<sup>64</sup>. En otros estudios, el 15-20% de los varones que requieren marcapasos permanentes tienen HLA-B27<sup>65</sup>.

### *HLA-B27 y sida*

En estudios de grandes series de individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se ha indicado que la presencia de HLA-B27 puede retardar la progresión a sida<sup>66-68</sup>. Por otro lado, se ha descrito que la presencia del HLA-B27 aumentó el riesgo de artritis periférica en 103 personas con psoriasis y sida<sup>69</sup>.

## **Heterogeneidad del HLA-B27**

El antígeno leucocitario humano B27 es un alelo del HLA-B de las moléculas de clase I del MHC, genes que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6. El gen del HLA-B27 designa una familia de al menos 31 alelos estrechamente relacionados, conocidos como los subtipos, y éste es extremadamente variable, con distribución en todo el mundo<sup>70,71</sup>. La mayoría de los subtipos son el resultado de una o más sustituciones de aminoácidos, principalmente como consecuencia de los cambios en los exones 2 y 3 que codifican la alfa-1 y alfa-2, dominios de la cadena alfa. No todos los subti-

pos se asocian con SpA. En todo el mundo los estudios indican que los subtipos B\*2705, B\*2704, B\*2702 están fuertemente asociados con EA. Uno de los asignados subtipo B\*2722 se retiró más tarde porque se encontró que era idéntico a B\*2706<sup>72</sup>. El HLA-B\*2705 es el subtipo más extendido y está claramente asociado con EA y las SpA en todo el mundo, excepto entre la población del África Occidental, de Senegal y Gambia<sup>52</sup>.

La secuencia de variación de los subtipos B27 y su patrón de distribución en todo el mundo indican que B\*2705 podría ser el subtipo ancestral del cual los otros han evolucionado<sup>52</sup>. Es prácticamente el único subtipo en las poblaciones autóctonas de la zona oriental de Siberia y América del Norte y en casi el 90% de las personas B27-positivo del Norte de Europa. B\*2705 está subdividido en al menos 4 subtipos diferenciados por un único nucleótido sustituido<sup>72</sup>. El HLA-B\*2702 está presente en el 4-10% de los individuos B27-positivos del Norte de Europa. Aumenta hasta un 20% en la Península Ibérica (España y Portugal) y hasta el 55% en las poblaciones semitas-B27 positivas. Este subtipo está claramente asociado a la enfermedad. HLA-B\*2704 es el subtipo predominante en Asia entre los chinos y japoneses, y está fuertemente asociado con EA y SpA relacionadas. Se ha indicado que puede ser el progenitor del B\*2706 y otros subtipos raros de Asia<sup>52</sup>.

Es interesante observar que el B\*2706 y el B\*2709 no parecen estar asociados a las SpA, y el hecho de que los 2 tienen una sustitución en el residuo 116, en contraste con sus más cercanos subtipos asociados a la enfermedad, indica que este residuo puede ser crítico para la predisposición a la enfermedad. Si la hipótesis del péptido artrítico es correcta, el residuo 116 podría tener su influencia a través de la alteración de la especificidad vinculante del péptido<sup>73</sup>. El B\*2706 ni predispone a EA ni impide la ocurrencia de la enfermedad, y lo mismo puede aplicarse al B\*2709, porque es posible que uno puede observar la aparición de la EA en presencia del B\*2709 en un individuo que hereda una enfermedad asociada al subtipo B27 u otros factores predisponentes de EA. Cabe señalar también que, el B\*2707, que se ha encontrado en pacientes con EA, también tiene una sustitución en el residuo 116<sup>72</sup>.

## **Distribución geográfica de los alelos del HLA-B27**

### *Eurasia y los amerindios*

El B\*2705 está presente en casi todas las poblaciones del mundo, sobre todo en la regiones circumpolar ártica y subárticas de Eurasia y América del Norte, ya que es el único subtipo presente en los esquimales, los nativos de América del Norte (indios Pima y Bella Coola) y los coreanos. El B\*2705 se observa en aproximadamente el

90-96% de los HLA-B27 positivos en raza caucásica. Se encuentra también en el Norte de la India, el África Occidental y la Polinesia. Hay una disminución geográfica Norte-Sur de la distribución del B\*2705 que podría deberse a la migraciones de las poblaciones euroasiáticas del Norte hacia las regiones meridionales. Este alelo se encuentra también entre los indios, pero su frecuencia es menor que en el Oeste de Eurasia. El B\*2705 es también el subtipo predominante en los esquimales y los indios de América del Norte y también en las poblaciones de América del Sur y Central (mestizos y mulatos), similar a los eurocaucásicos<sup>74</sup>. Dado que el HLA-B27 está prácticamente ausente en los indios de América Central y del Sur, y la incidencia de los subtipos del HLA-B27 en los mestizos de estas regiones es prácticamente la misma que en poblaciones caucásicas, la presencia del HLA-B27 en esta región podría representar una mezcla con los últimos conquistadores españoles<sup>74</sup>. La rápida evolución del locus del HLA-B27 en los amerindios de América del Sur contrasta con el número limitado de las nuevas variantes de los alelos del HLA-B27 encontrados en las tribus de América del Norte<sup>75</sup>. La falta del B27 en estas poblaciones podría compensarse por otros alelos, por ejemplo B\*4801, 4802, 3905, 3909<sup>75</sup>.

El B\*2702 se limita a los caucásicos, donde es el subtipo predominante entre los caucásicos de Oriente Medio (judíos) y del Norte de África (las poblaciones bereberes). El resto de los individuos HLA-B27 positivos en estas regiones tiene el alelo B\*2705. Estos datos indican que el alelo B\*2702 surgió de un mecanismo de conversión del B\*2705 en la población de Oriente Medio y se ha introducido en el Norte de África y en otras poblaciones caucásicas por la inmigración procedente de la región mencionada arriba<sup>76</sup>. Los alelos B\*2701, B\*2708 y B\*2709 son muy raros y sólo se han observado en poblaciones caucásicas. El B\*2708 se ha identificado sólo en 2 personas de la población británica y, recientemente, se constató la presencia de este alelo en las Azores<sup>52</sup>. El B\*2709 está presente en el 25% de los sardos y parece ser que no está relacionado con EA<sup>75</sup>.

### **Africanos**

La contribución del B27 en la genética de las poblaciones del África subsahariana probablemente se ha subestimado. El B\*2705 es el subtipo predominante en el África Occidental y la prevalencia del HLA-B27 en los pigmeos mbuti es del 7-10%<sup>77</sup>. También se ha detectado una presencia menor del HLA-B27 en los grupos étnicos bantú y busman, en los cuales el B\*2705 es el subtipo predominante y el resto de los individuos HLA-B27 positivos tienen el B\*2702, lo cual probablemente refleja la mezcla con la población blanca. El

B\*2703 se encuentra con más frecuencia en las poblaciones del África Occidental<sup>78</sup>. También está presente en los individuos negros de América del Norte. Sorprendentemente, el alelo B\*2703 se ha encontrado en las Azores y podría representar una mezcla con poblaciones de África Occidental que llegaron a las islas durante el siglo xv<sup>79</sup>.

### **Asiáticos del Sudeste y polinesios**

El B\*2704 está prácticamente restringido a las poblaciones de Polinesia Oriental. Es el subtipo prevalente en los chinos, japoneses y los tailandeses. También es muy frecuente en los indios de Asia y los polinesios<sup>80</sup>.

El B\*2704 está ausente entre los aborígenes australianos. Este alelo está estrechamente relacionado con el B\*2706, que es un subtipo raro, identificado sólo en algunas poblaciones del Sudeste Asiático (Tailandia, Indonesia, Singapur y China).

El B\*2707 se ha detectado en las poblaciones orientales (indios, chinos y tailandeses), pero siempre en una frecuencia baja. Sin embargo, también se ha encontrado como un subtipo raro en la población judía, lo que podría representar una mezcla con las poblaciones orientales. También se ha detectado la presencia del B\*2707 en la población de las Azores, lo que indica que este alelo se podría haber introducido en estas islas después de la mezcla con poblaciones asiáticas<sup>73</sup>.

### **Otros factores genéticos y EA**

Se sabe que el HLA-B27 contribuye en un 16-50% del riesgo total genético en el desarrollo de la enfermedad, pero aún no se ha podido asociar de forma convincente ningún otro gen a la susceptibilidad de la enfermedad o su expresión fenotípica<sup>52</sup>. Por ejemplo, el HLA-B60<sup>81</sup> y el HLA-B35<sup>82</sup> se han implicado en la susceptibilidad a EA en pacientes HLA-B27 negativos.

Otros genes del MHC implicados en AS podrían incluir los genes relacionados con las cadenas clase I (MICA), HLA-DRB1/alelos de clase II del MHC, el factor de necrosis tumoral alfa, el receptor de interleucina (IL) 1 y el proteosoma de bajo peso molecular (LMP en sus siglas en inglés)<sup>52</sup>.

Las exploraciones del genoma han implicado numerosos no MHC regiones genómicas, incluidas 1p, 2p, 2q, 3p, 9q, 10q, 11p, 19q, 16q. La región del cromosoma 11q contiene una serie de posibles genes candidatos a la susceptibilidad de la AS, incluida la familia de genes de matriz metaloproteasa (11q21-22), la familia de genes de la caspasa (11q22), la IL-18 (11q22-23), el receptor de la IL-10 (11q23), la familia de genes por el CD3 (11q23) y el antígeno de superficie celular Thy-1 (11q23).

## Bibliografía

- Bywaters EGL. Historical introduction. En: Moll JM, editor. Ankylosing spondylitis. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1980. p. 1-15.
- Ahvonon P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheumatol Scand*. 1969;15:232-53.
- Aho K. *Yersinia* arthritis and related diseases: clinical and immunogenetic implications. En: Dumonde DC, editor. *Infection and Immunology in the Rheumatic Diseases*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1976. p. 341-4.
- Wright V. Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1956;15:348-56.
- Khan MA, Van der Linden S, Kushner I. Symptomatic ankylosing spondylitis without radiographic sacroiliitis in B27 positive relatives. *Clin Res*. 1983;31:804A.
- Prakash S, Bansal R, Rajagopalan P, Malaviya AN. Immunological studies in seronegative spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol*. 1983;22:146-50.
- Burns T, Narder A, Becks E. Undifferentiated spondylarthropathies: a nosological missing link? *Arthritis Rheum*. 1982;25 Suppl:S142.
- Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53:343-64.
- Wright V, Moll JMH. Seronegative Polyarthritides. Amsterdam: North Holland Publish Co; 1976. p. 26-79.
- Wright V. Seronegative polyarthritides: an unified concept. *Arthritis Rheum*. 1978;21:619-33.
- Copeman WSC. Introductory note on the classification on the nomenclature and classification of rheumatic diseases. En: Copeman WS, editor. *Textbook of rheumatic diseases*. Edinburgh: Livingstone; 1967. p. 12.
- Wright V. Rheumatism and psoriasis. A re-evaluation. *Am J Med*. 1959;27:454-62.
- Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55-78.
- Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet*. 1973;1:904-7.
- Schlossstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HLA-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 1973;288:704-6.
- Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 January 2002. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 3:iii1-7.
- Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*. 1988;15:1109-14.
- Collantes-Estevez E, Veroz R, Escudero A, Sánchez M, Muñoz-Villanueva MC, González R, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint Bone Spine*. 2000;67:516-20.
- Kumar A, Bansal M, Srivastava DN, Pandhi A, Menon A, Mehra NK, et al. Long-term outcome of undifferentiated spondylarthropathy. *Rheumatol Int*. 2001;20:221-4.
- Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2001;20:201-6.
- Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londoño JD, Rivas-Ruiz R, Chávez J, Pacheco-Tena C, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:642-6.
- Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:535-43.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57:85-9.
- Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27.
- Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis. A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006;54:569-78.
- Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J. *The Epidemiology of Chronic Rheumatism*. Philadelphia: FA Davis; 1963. Vol 1. p. 326-7.
- Bennett PH, Burch TA. New York symposium on population studies in the rheumatic diseases: new diagnostic criteria. *Bull Rheum Dis*. 1967;17:453-8.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York Criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8.
- Gomariz EM, Del M, Guijo VP, Contreras AE, Villanueva M, Estévez EC. The potential of ESSG spondyloarthropathy classification criteria as a diagnostic aid in rheumatological practice. *J Rheumatol*. 2002;29:326-30.
- Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1483-91.
- Hart FD, Robinson KC, Allchin FM. Ankylosing spondylitis. *QJM*. 1949;18:217-8.
- Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237:2613-4.
- Gran JT. An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 1985;4:161-9.
- Van der Linden SM, Faher H. Occurrence of spinal pain syndromes in a group of apparently healthy and physically fit sports-men (orienteers). *Scand J Rheumatol*. 1988;17:475-81.
- Calin A, Kaye B, Sternberg M, Antell B, Chan M. The prevalence and nature of back pain in an industrial complex: a questionnaire and radiographic and HLA analysis. *Spine*. 1980;5:201-5.
- Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol*. 1995;34:1074-7.
- Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Deicher H. Outcome of possible ankylosing spondylitis in a 10 years' follow-up study. *Clin Rheumatol*. 1987;6:60-6.
- Kidd BL, Cawley MI. Delay in the diagnosis of spondylarthritides. *Br J Rheumatol*. 1988;27:230-2.
- Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington SM. Ankylosing spondylitis - an analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. *J Rheumatol*. 1988;15:1234-8.
- Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(Suppl III):iii3-iii7.
- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(Suppl III):iii8-iii18.
- Van der Linden SM, Valkenburg HA, De Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27:241-9.
- Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, Duché A, Derrin-Labous E, Le Blévec G, et al. The familial form of spondylarthropathy: a study of 115 multiplex families. *Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies*. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1356-65.
- Feldtkeller E, Khan MA, Van der Heijde D, Van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23:61-6.
- Mau W, Zeider H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Evaluation of early diagnostic criteria for ankylosing spondylitis in a 10 year follow-up. *Z Rheumatol*. 1990;49:82-7.
- Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1039-45.
- Bollow M, Braun J, Hamm B, Eggens U, Schilling A, König H, et al. Early sacroiliitis in patients with spondylarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995;194:529-36.
- Oostveen J, Prevo R, Den Boer J, Van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999;26:1953-8.
- Grimes DA, Schultz KF. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet*. 2005;365:1500-5.
- Reveille JD. HLA-B27 and the Seronegative Spondyloarthropathies. *Am J Med Sci*. 1998;316:239-49.
- Baron M, Zendel I. HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis: an analysis of the pretesting assumptions. *J Rheumatol*. 1989;16:631-6.
- Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2001; 13:265-72.
- McClusky OE, Lordon RE, Arnett FC Jr. HLA-A 27 in Reiter's syndrome and psoriatic arthritis: a genetic factor in disease susceptibility and expression. *J Rheumatol*. 1974;1:263-8.
- Leirsalo M, Skyly G, Kousa M, Voipo-Pulkki LM, Suoranta H, Nissila M, et al. Followup study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis, with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum*. 1982;25:249-58.
- Calin A, Fries JF. An "experimental" epidemic of Reiter's syndrome revisited: follow-up evidence on genetic and environmental factors. *Ann Intern Med*. 1976;84:564-6.



56. Svejgaard A, Staub-Nielsen L, Svejgaard E, Kissmeyer-Nielsen F, Hjortshøj A, Zachariae H. HL-A in psoriasis vulgaris and pustular psoriasis-population and family studies. *Br J Dermatol.* 1974;91:145-53.
57. Kantor SM, Hsu SH, Bias WB, Arnett FC. Clinical and immunogenetic subsets of psoriatic arthritis. *Clinical Exp Rheumatol.* 1984;2:105-9.
58. Murray C, Mann DL, Gerber LN, Barth W, Perlmann S, Decker JL, et al. Histocompatibility alloantigens in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Invest.* 1980;66:670-5.
59. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:835-44.
60. Adebayo D, Popat R, Thjodleifsson B, Bjarnason I. Granulomatous ileitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4:347-51.
61. Woodrow JC, Mapstone R, Anderson J, Usher N. HLA27 and anterior uveitis. *Tissue Antigens.* 1975;6:116-20.
62. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features of HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1977;60:909-12.
63. Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, Moller E, Edhag O. HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *Am J Med.* 1988;85:12-8.
64. Bergfeldt L, Edhag O, Rajs J. HLA-B27 associated heart disease. *Am J Med.* 1984;77:961-7.
65. Bergfeldt L. HLA-B27-associated rheumatic diseases with severe cardiac bradyarrhythmias. *Am J Med.* 1983;75:210-5.
66. Kaslow RA, Carrington M, Apply R, Park L, Munoz A, Saah AJ, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nature Medicine.* 1996;2:395-6.
67. McNeil AJ, Yap PL, Gore SM, Brettle RP, McColl M, Wyld R, et al. Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *Q J Med.* 1996;89:177-85.
68. Goulder PJR, Phillips RE, Colbert RA, McAdam S, Ogg G, Nowak MA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nature Medicine.* 1997;3:212-7.
69. Reveille JD, Conant MA, Duvic M. HIV-associated psoriasis, psoriatic arthritis and Reiter's syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum.* 1990;33:1574-8.
70. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:332-41.
71. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:571-91.
72. Khan MA. HLA-B27 and its pathogenic role. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:50-2.
73. Blanco-Gelaz MA, Lopez-Vazquez A, Garcia-Fernandez S, Martinez-Borra J, Gonzalez S, Lopez-Larrea C. Genetic variability, molecular evolution, and geographic diversity of HLA-B27. *Hum Immunol.* 2001;62:1042-50.
74. Lopez-Larrea C, Gonzalez-Roces S, Peña M, Dominguez O, Coto E, Alvarez V, et al. Characterization of B27 haplotypes by oligotyping and genomic sequencing in the Mexican Mestizo population with ankylosing spondylitis. *Hum Immunol.* 1995;43:174.
75. Sette A, Sidney J. Nine major HLA class I supertypes account for the vast preponderance of HLA-A and -B polymorphism. *Immunogenetics.* 1999;50:201.
76. Gonzalez-Roces S, Brautbar C, Peña M, Dominguez O, Coto E, Alvarez V, et al. Molecular analysis of HLA-B27 haplotypes in Caucasoids: Frequencies of HLA-B27/HLA-Cw in Jewish and Spanish populations. *Hum Immunol.* 1994;41:127.
77. Khan MA. HLA-B27 polymorphism and association with disease. *J Rheumatol.* 2000;27:1110-4.
78. González-Roces S, Alvarez MV, González S, Dieye A, Makni H, Woodfield L, et al. HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens.* 1997;49:116.
79. Bruges Armas J, González S, Martínez-Borra J, Laranjeira F, Ribeiro E, Correia J, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitopes of HLA-B27 alleles. *Tissue Antigens.* 1999;53:237.
80. López-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens.* 1995;45:169.
81. Robinson WP, Van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1135-41.
82. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, Duché A, Dernis-Labous E, Le Blévec G, et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum.* 2000;43:1356-65.
83. Zhang G, Luo J, Bruckel J, Weisman MA, Schumacher HR, Khan MA, et al. Genetic Studies in Familial Ankylosing Spondylitis Susceptibility. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2246-54.