

HLA-B27 i HLA-DR w prognozowaniu przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym

HLA-B27 and HLA-DR: prognostic factors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis

Elżbieta Musiej-Nowakowska¹, Barbara Mączyńska-Rusiniak², Beata Kołodziejczyk¹,
Agnieszka Gazda¹

¹Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²emerytowany kierownik Pracowni HLA Instytutu Reumatologii w Warszawie

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, HLA – czynnik prognostyczny, DR4, DR3.

Key words: systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA), HLA – prognostic factor, DR4, DR3.

Streszczenie

Przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (UMIZS) jest zróżnicowany. W artykule oceniono wpływ antygenu B27 i serii HLA klasy II – DR na postępowanie choroby, ciężkość objawów pozastawowych oraz rozwój amyloidozy u 47 chorych z UMIZS z wieloletnim czasem trwania choroby (średnio 18 ± 7,4 roku). Głównymi parametrami klinicznymi istotnie wpływającymi na losy chorych, które poddano analizie, były zmiany radiologiczne, wydolność czynnościowa, ciężkość zmian stawowych oraz rozwój amyloidozy. U każdego pacjenta określono również ciężkość objawów uogólnienia, które obserwowano w czasie długoletniej choroby.

Wykazano istotną zależność pomiędzy obecnością HLA-DR4 a rozwojem zmian radiologicznych w układzie ruchu. HLA-DR4 stwierdzono znamienne częściej u chorych ze znacznymi zmianami radiologicznymi w porównaniu z grupą kontrolną (73,7 vs 23,6%, $p < 0,0001$), a także w stosunku do chorych bez tych zmian (73,7 vs 25%, $p < 0,05$) (ryc. 4). Antygen DR4 wykrywano również znacznie częściej w grupie chorych z najbardziej zaawansowanymi zmianami stawowymi w porównaniu z grupą kontrolną (63 vs 24%, $p < 0,001$) (ryc. 2). Istotne powiązanie z występowaniem objawów uogólnienia dotyczyło natomiast HLA-DR3. HLA-DR3 istotnie częściej w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono

Summary

The genetic factors that predispose to the development of systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA) and its complications are not completely understood. The clinical SOJIA is different among individual patients. In the present study we have analyzed the influence of HLA-B27 and HLA-DR antigen on the disease progression, extraarticular manifestations and development of amyloidosis in 47 SOJIA patients with a long disease duration (mean 18 ± 7.4 years). The main outcome measures were radiological changes, functional disability, severity of the joint disease and the presence of amyloidosis confirmed by biopsy. Each patient was graded also for severity of the systemic disease observed in the course of the disease.

The statistically significant increase in the incidence of HLA-DR4 was observed in the subgroup of patients with radiological evidence of joint destruction in comparison with controls (73.7 vs. 23.6%, $p < 0.0001$) and patients without such changes (73.7 vs. 25%, $p < 0.005$) (Fig. 4). Significant differences were observed also in patients with the most severe joint disease compared with controls (63 vs. 24%, $p < 0.001$) (Fig. 2). Additionally, the increase in frequency of HLA-DR3 was found in patients with severe systemic symptoms persisting or recurring for more than 2 years when compared with controls (76.2 vs. 23.6%, $p < 0.0001$) and patients with systemic features persisting or recurring up to

Adres do korespondencji:

dr hab. med., prof. nadzw. Elżbieta Musiej-Nowakowska, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks +48 22 844 87 74, e-mail: koprwr@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 7.09. 2010 r.

u chorych z objawami uogólnienia występującymi nie tylko na początku choroby, ale również w jej dalszym przebiegu (76,2 vs 23,6%, $p < 0,001$), jak i pomiędzy grupą pacjentów z objawami uogólnienia ograniczonymi do 2 lat choroby a podgrupą chorych z objawami nawracającymi w dalszym przebiegu choroby (22,7 vs 76,2%, $p < 0,001$) (ryc. 1).

Częstość typowanych antygenów w wyodrębnionych podgrupach, zarówno w zależności od wydolności układu ruchu, jak i rozwoju amyloidozy nie różniła się istotnie statystycznie.

Typowanie HLA może być pomocne w prognozowaniu dalszego przebiegu UMIZS, szczególnie pomaga w identyfikacji chorych, u których dochodzi do zmian destrukcyjnych oraz nawracania objawów uogólnienia w dalszym przebiegu choroby.

Najcięższą postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) jest postać uogólniona (UMIZS). Zarówno na początku choroby, jak i w dalszym jej przebiegu występują z różną częstością i nasileniem hektyczne gorączki, polimorficzne wysypki na skórze, objawy stawowe, powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych, objawy ze strony serca oraz płuc, a także zajęcie błon surowiczych.

Przebieg choroby jest zróżnicowany, może być monocykliczny, policykliczny lub ze stale utrzymującymi się cechami aktywności [1, 2]. Objawy pozastawowe są obserwowane wyłącznie w pierwszych 6 miesiącach choroby tylko u ok. 1/4 chorych, u pozostałych osób objawy te utrzymują się lub nawracają. Obraz kliniczny zmian stawowych jest także różny. Tylko u ok. 1/5 chorych występują łagodne zmiany stawowe, natomiast u prawie połowy stwierdza się ciężkie zmiany stawowe. Zaawansowane zmiany radiologiczne są wykrywane u ok. 60% chorych w 10. roku choroby i tylko u ok. 1/5 w tym czasie stwierdza się remisję [2]. U części chorych dochodzi do rozwoju amyloidozy [1, 2].

Jak wykazano, typowanie HLA może być przydatne nie tylko w diagnostyce, ale również w prognozowaniu ewolucji i ciężkości przebiegu choroby.

Szczególne znaczenie dla dalszych losów chorych z UMIZS ma wczesna identyfikacja pacjentów zagrożonych ciężkim przebiegiem choroby, ponieważ rozpoczęcie wczesnego intensywnego leczenia może zapobiegać powstawaniu powikłań i inwalidztwu.

Dane podawane w piśmiennictwie przez innych autorów oraz uzyskane wyniki własne wskazują na istniejące, ale niezbyt mocne powiązania pomiędzy antygenami HLA a występowaniem omawianej postaci MIZS. W polskiej populacji stwierdzono częstsze występowanie antygeny DR4 i DR3 u chorych z UMIZS [3–11].

Obecnie podjęto próbę określenia przydatności typowania HLA w prognozowaniu dalszych losów chorych z UMIZS.

2 years of the disease duration (76.2 vs. 22.7%, $p < 0.001$) (Fig. 1). No correlation between HLA frequencies and functional status or the presence of amyloidosis was found.

Conclusion: HLA typing may be valuable for predicting joint destruction and severity of systemic manifestation of SOJIA.

Materiał i metody

Grupa badanych z UMIZS obejmowała 47 chorych (27 płci żeńskiej i 20 płci męskiej) w wieku 8–35 lat, średnio $22,5 \pm 6,7$ roku. Wiek chorych w czasie zachorowania wynosił od 7 miesięcy do 11 lat. Średni czas trwania choroby w okresie zakończenia obserwacji wynosił $18 \pm 7,4$ roku.

Rozpoznanie UMIZS zostało ustalone na podstawie kryteriów ILAR [12]. W celu określenia przydatności oznaczania antygenów układu HLA dla ustalenia prognozy w omawianej postaci MIZS poddano analizie porównawczej występowanie antygeny B27 i antygeny serii DR.

Porównano częstość występowania antygeny B27 i antygeny serii DR w zależności od:

- stopnia ciężkości objawów uogólnienia (podgrupa I – objawy uogólnienia ograniczone do pierwszych 2 lat, podgrupa II – objawy uogólnienia przetrwały lub nawracające w dalszym przebiegu choroby),
- stopnia ciężkości zmian stawowych (podgrupa I – zmiany w kilku lub wielu stawach, ale bez istotnego pogorszenia ich funkcji, podgrupa II – wystąpienie zmian również w innych stawach po 2. roku choroby i/lub ogólna liczba zmienionych stawów z ewidentnym pogorszeniem funkcji większa niż 5, podgrupa III – zmiany w ponad 10 stawach z niewydolnością czynnościową i/lub ciężką destrukcyjną chorobą stawów, z całkowitą niewydolnością funkcjonalną),
- wydolności czynnościowej (podgrupa I – chorzy całkowicie zdolni do wykonywania zwykłej aktywności dnia codziennego i czynności związanych z wykonywaniem zawodu i/lub z ograniczeniem aktywności pozazawodowej, podgrupa II – chorzy z ograniczoną aktywnością zawodową i pozazawodową bądź ograniczeniem wszelkiej aktywności),
- stopnia progresji radiologicznej (wg Steinbrockera) [13],
- rozwoju amyloidozy (grupa I – bez amyloidozy, grupa II – kliniczne i histopatologiczne rozpoznanie amyloidozy, grupa III – wyłącznie kliniczne i/lub histopatologiczne rozpoznanie amyloidozy).

Przebieg choroby oceniono u 20 chorych, biorąc pod uwagę wyłącznie obserwacje poczynione w czasie ich pobytów w Klinice Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii, a u pozostałych 27 chorych, którzy zgłosili się na wezwanie, na podstawie danych uzyskanych w czasie badania kontrolnego. Dla ustalenia powiązań pomiędzy antygenami układu HLA a ciężkością objawów uogólnienia choroby, nasileniem ciężkości zmian stawowych oraz wydolności czynnościowej ocenie poddano dane z dokumentacji medycznej 43 chorych z co najmniej 10-letnim czasem trwania choroby. Ocena zależności pomiędzy występowaniem antygenów układu HLA a postępem zmian radiologicznych była możliwa na podstawie dokumentacji 27 chorych.

Antygen HLA-B27 określano na limfocytach krwi obwodowej przy użyciu testu mikrocytotoksycznego. Antygeny serii DR oznaczono na wyizolowanych z krwi obwodowej limfocytach B, testem cytotoksycznym [14] przy użyciu surowic firmy Behringwerke, Biotest i własnych. Grupę kontrolną stanowiło w przypadku oceny HLA-B27 400 dawców krwi, a w przypadku oceny HLA-DR 55 zdrowych, niespokrewnionych osób.

Analizę statystyczną wyników wykonano, używając programu STATMED NYCOMED Scandinavia. W opraco-

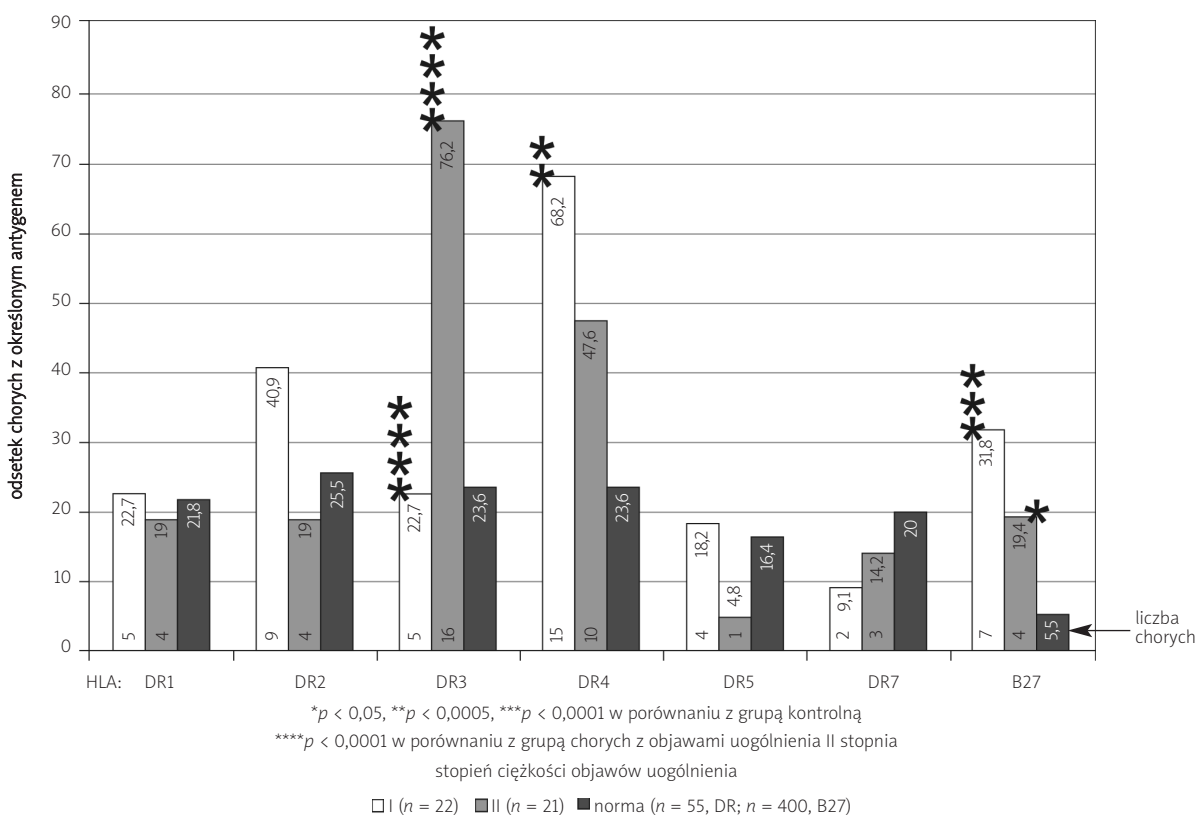
waniu statystycznym wyników badań posługiwano się dla zmiennych jakościowych testem χ^2 . W przypadkach koniecznych wyliczano poprawkę Yatesa lub poprawkę na liczbę analiz. Przy małej liczbie prób stosowano dokładny test Fishera.

Praca została wykonana w ramach realizacji tematu planu naukowego Instytutu Reumatologii dotyczącego uwarunkowań genetycznych układowych chorób tkanki łącznej. Wszyscy pacjenci lub ich rodzice (w przypadku chorych, którzy nie ukończyli 18. roku życia) wyrazili zgodę na udział w badaniach.

Wyniki badań

Analiza powiązania między antygenami HLA a ciężkością objawów uogólnienia została dokonana przez porównanie ich występowania w grupie 22 chorych, u których objawy te obserwowano tylko w ciągu 2 pierwszych lat (podgrupa I) oraz w grupie 21 pacjentów z gorączką i/lub wysypkami skórными, powiększeniem węzłów chłonnych, wątroby, śledziony i/lub mięśnia sercowego występującymi również w dalszym przebiegu choroby (podgrupa II).

Porównano ponadto częstość ich występowania w wyodrębnionych podgrupach z grupą kontrolną (ryc. 1).



Ryc. 1. Częstość występowania HLA a stopień ciężkości objawów uogólnienia.

Fig. 1. The prevalence of selected HLA antigens and the grade of systemic disease.

Jak wynika z ryciny 1, istotne powiązanie z występowaniem objawów uogólnienia w różnych okresach wieloletniej choroby dotyczy antygeny DR3. Antygen ten istotnie częściej w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzano jedynie u chorych z objawami uogólnienia występującymi nie tylko na początku choroby, ale również w jej dalszym przebiegu (podgrupa II, 16 chorych, 76,2 vs 23,6%, $p < 0,0001$). Różnica dotycząca liczby osób DR3 (+) pomiędzy podgrupą I a podgrupą II była również statystycznie istotna (odpowiednio 5 chorych – 22,7% vs 16 chorych – 76,2%, $p < 0,001$). Antygen DR4 istotnie częściej stwierdzono u chorych z podgrupy I w porównaniu z grupą kontrolną (15 chorych, 68,2 vs 23,6%, $p < 0,0005$), a częstość jego występowania w podgrupie I i II nie różniła się statystycznie istotnie (15 chorych – 68,2% vs 10 chorych – 47,6%). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania antygeny HLA-B27 między porównywanymi podgrupami (7 chorych – 31,8% vs 4 chorych – 19,4%), ale jego obecność była statystycznie istotnie częstsza u chorych zarówno z podgrupy I, jak i II w porównaniu z grupą kontrolną (7 chorych – 31,8% i 4 chorych – 19,4% vs 5,5%, odpowiednio $p < 0,0001$ i $p < 0,05$). Analizując pozostałe typowane antygeny, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości ich występowania zarówno pomiędzy wyodrębnionymi dwiema podgrupami, jak i pomiędzy określoną podgrupą a grupą kontrolną.

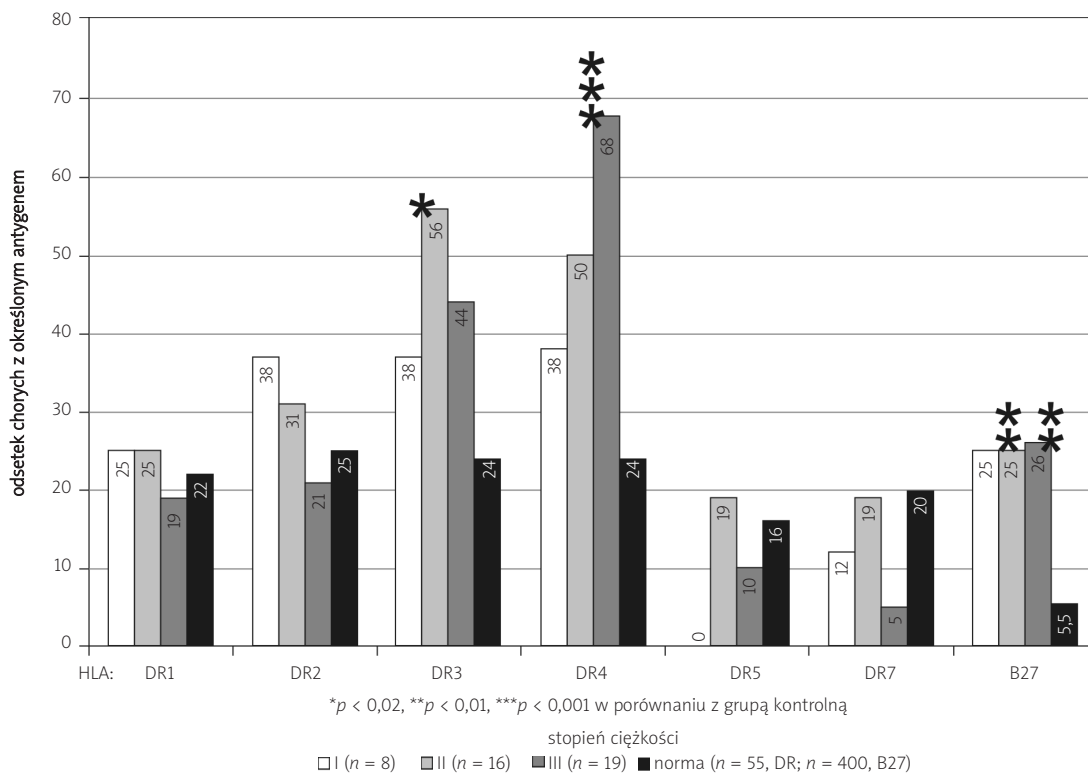
Oceny zależności pomiędzy występowaniem antygenów układu HLA a nasileniem ciężkości zmian stawowych dokonano na podstawie porównania częstości ich występowania w wyodrębnionych 3 podgrupach.

Wyodrębniono podgrupę 8 chorych (podgrupa I) obejmującą pacjentów, u których w okresie 10-letnim lub dłuższym obserwowano zmiany w kilku lub wielu stawach, ale bez istotnego pogorszenia ich funkcji.

Podgrupę II stanowiło 16 osób, u których po 2. roku choroby wystąpiły zmiany w innych stawach, nieobjętych procesem w pierwszych 2 latach choroby i/lub ogólna liczba zmienionych stawów z ewidentnym pogorszeniem funkcji była większa niż 5.

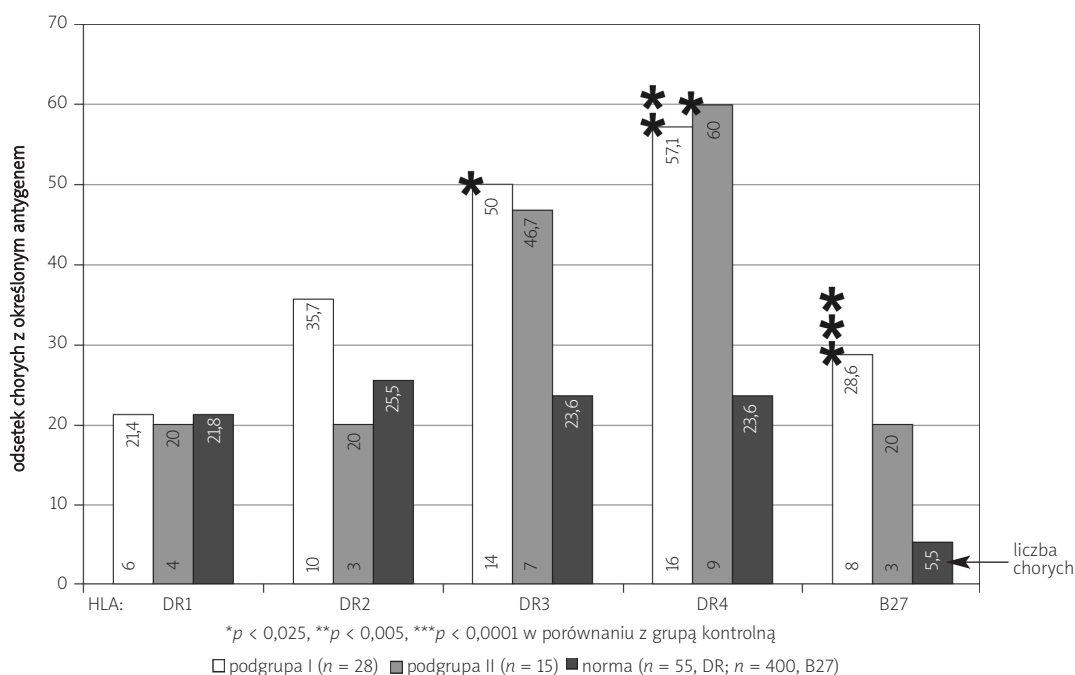
Ostatnią podgrupę – z najbardziej zaawansowanymi zmianami stawowymi (podgrupa III) – stanowiło 19 chorych ze zmianami w ponad 10 stawach, z niewydolnością czynnościową i/lub z ciężką destrukcyjną chorobą stawów i z całkowitą niewydolnością funkcjonalną.

Częstość występowania poszczególnych antygenów układu HLA w wyodrębnionych podgrupach i grupie kontrolnej przedstawiono na rycinie 2. Jak wynika z przedstawionych danych, w wyodrębnionych podgrupach i w grupie kontrolnej stwierdzono podobną częstość występowania antygeny DR1 (25%, 25%, 19% vs 22%). Mimo że częstość występowania antygeny DR2 była większa u chorych z łagodnymi zmianami stawowymi



Ryc. 2. Częstość występowania HLA a ciężkość zmian stawowych.

Fig. 2. The prevalence of selected HLA antigens and the grade of joint destruction.



Ryc. 3. Częstość występowania HLA a klasa czynnościowa u 43 chorych na końcu obserwacji.

Fig. 3. The prevalence of selected HLA antigens and functional status of 43 patients at the end of follow up.

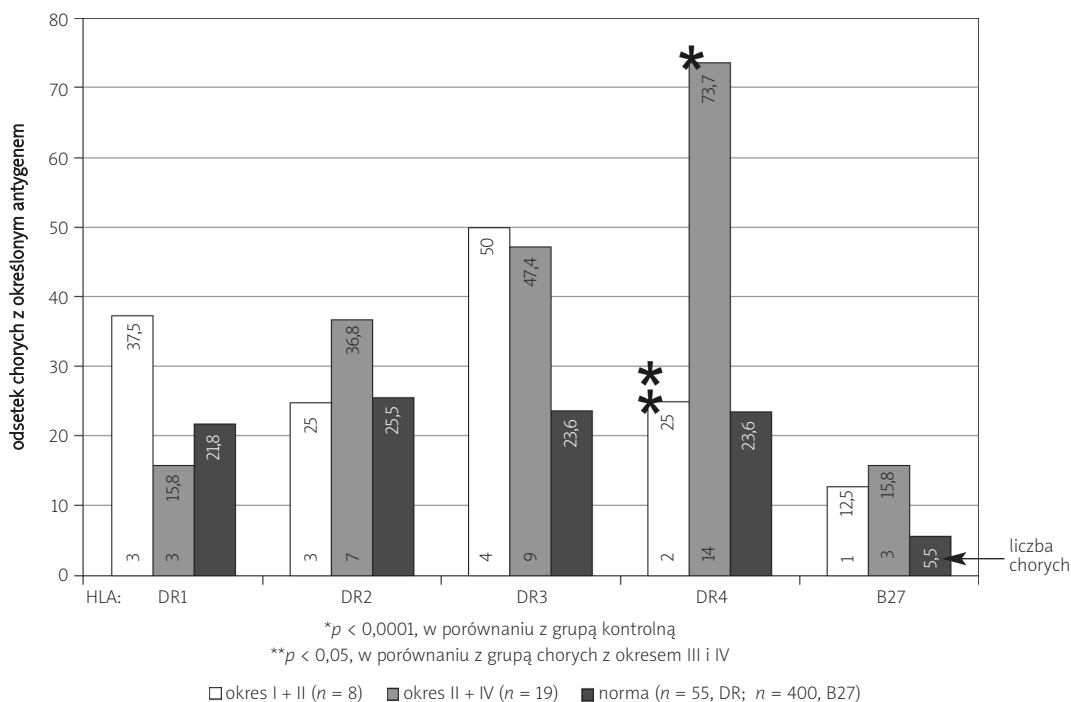
w porównaniu z ciężkimi i w grupie kontrolnej, to różnice te nie były istotne statystycznie (odpowiednio 3 chorych – 38%, 5 – 31% vs 4 – 21% i 14 – 25%). Obecność antygeny DR3 stwierdzono istotnie częściej w porównaniu z grupą kontrolną tylko u chorych z podgrupy II (9 chorych – 56% vs 13 osób – 24%, $p < 0,02$), jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi podgrupami. Występowanie antygeny DR4 stwierdzano natomiast częściej we wszystkich podgrupach w porównaniu z grupą kontrolną (3 chorych – 38%, 8 – 50%, 13 – 68% vs 13 – 24%), ale znamienne częstszą jego obecność wykazano tylko u pacjentów z ciężkimi zmianami stawowymi – podgrupa III (13 chorych – 68% vs 13 – 24%, $p < 0,001$). Nie wykazano jednak różnic w częstości jego występowania pomiędzy podgrupami I i II, II i III oraz I i III (38 vs 50%, 50 vs 68%, 38 vs 68%). Antygen HLA-B27 występował z podobną częstością w 3 podgrupach (25%, 25% i 26%), ale różnice istotne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono tylko w porównaniu z podgrupą II i III (odpowiednio 5,5% vs 25% i 26%). Częstość występowania pozostałych antygenów (DR5 i DR7) – zarówno w poszczególnych podgrupach, jak i w porównaniu z częstością w grupie kontrolnej – nie różniła się istotnie.

Częstość występowania antygenów układu HLA w wyodrębnionych podgrupach w zależności od stanu wydolności układu ruchu i w grupie kontrolnej przed-

stawiono na rycinie 3. Porównano występowanie typowanych antygenów między podgrupą 28 chorych zakwalifikowanych do podgrupy I a grupą 15 pacjentów podgrupy II) z głębszym upośledzeniem wydolności fizycznej.

Z danych przedstawionych na rycinie 3 wynika, że nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania antygenów DR1, DR2, DR3, DR4 i B27 pomiędzy podgrupą I i II, podobnie jak antygeny DR5 (4 chorych – 14,2% vs 1 chory – 6,7%) oraz HLA-DR7 (4 chorych – 14,2% vs 1 chory – 6,7%, dane dotyczące DR5 i DR7 nie są umieszczone na rycinie). W podgrupie I w porównaniu z grupą kontrolną wykazano natomiast istotnie częstsze występowanie antygeny DR3 i B27 (odpowiednio 50 vs 23,6%, $p < 0,0025$ oraz 28,6 vs 5,5%, $p < 0,00001$) oraz antygeny DR4 (57,1 vs 23,6%, $p < 0,005$), który stwierdzono również częściej w podgrupie II (60 vs 23,6%, $p < 0,02$).

Ocena zależności pomiędzy występowaniem antygeny układu HLA a postępem zmian radiologicznych w narządzie ruchu była możliwa na podstawie dokumentacji 27 chorych. Przeanalizowano częstość występowania typowanych antygenów w podgrupie 8 chorych, u których po kilkunastoletniej obserwacji stwierdzono okres I lub II, oraz w podgrupie 19 pacjentów ze zmianami radiologicznymi odpowiadającymi okresowi III i IV (ryc. 4).



Ryc. 4. Częstość występowania HLA a stopień zaawansowania zmian radiologicznych w narządzie ruchu u 27 chorych na końcu obserwacji.

Fig. 4. The prevalence of selected HLA antigens and the bone destruction progress in 27 patients at the end of observation.

Jak wynika z danych przedstawionych na rycinie 4, istotna była zależność pomiędzy obecnością antygenu DR4 a rozwojem zaawansowanych zmian w układzie ruchu w ocenie radiologicznej. HLA-DR4 stwierdzono znamienne częściej u chorych ze znacznymi zmianami destrukcyjnymi w układzie kostno-stawowym stwierdzanymi w badaniu radiologicznym w porównaniu z grupą kontrolną (14 chorych – 73,7% vs 13 chorych – 23,6%, $p < 0,0001$), a także w stosunku do chorych (okres I i II) bez zmian destrukcyjnych (14 chorych – 73,7% vs 2 chorych – 25%, $p < 0,05$). Antygen DR1 wykrywano częściej u chorych bez zaawansowanych zmian radiologicznych w porównaniu z grupą kontrolną, ale różnice nie były statystycznie istotne (37,5 vs 21,8%). Rozmieszczenie antygenów DR2, DR3, B27 oraz częstość występowania antygenu DR5 (1 chory – 12,5%, 0 chorych vs 9 chorych – 16,4% w grupie kontrolnej) oraz antygen DR7 (0 chorych, 2 chorych – 10,5% vs 11 chorych – 20% w grupie kontrolnej) nie różniły się istotnie zarówno w porównywanych grupach, jak i w porównaniu z grupą kontrolną (dane dotyczące DR5 i DR7 nie zostały umieszczone na rycinie).

W celu ustalenia powiązań między rozwojem amyloidozy a antygenami układu HLA porównano częstość ich występowania w grupie 11 chorych (grupa I), u których

w okresie wieloletniej obserwacji nie doszło do rozwoju amyloidozy, w grupie 27 chorych (grupa II) z ustalonym klinicznie i histopatologicznie rozpoznaniem amyloidozy oraz w grupie 36 chorych (grupa III) z rozpoznaniem wyłącznie klinicznym i/lub i histopatologicznym tego powikłania. Ponadto dokonano analizy porównawczej pomiędzy grupą kontrolną a wyodrębnionymi podgrupami.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania typowanych antygenów serii DR pomiędzy grupą I i II oraz I i III.

Antygen DR4 istotnie częściej był obecny w obu grupach chorych z amyloidozą (grupa II i III) w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 51,8% i 55,5% vs 23,6%), ale częstość jego występowania u chorych z amyloidozą była podobna do częstości u dzieci z UMIZS, u których nie doszło do tego powikłania (odpowiednio 51,8%, 55,5% vs 54,4%).

Większą częstość występowania antygenu DR3 stwierdzono zarówno u chorych na UMIZS bez amyloidozy, jak i u dzieci, u których doszło do jej rozwoju (odpowiednio 54,5%, 44,4% i 49,2% vs 23,6%). U żadnego chorego nie stwierdzono obecności antygenu DR6.

W porównaniu z grupą kontrolną, antygen B27 był statystycznie istotnie częściej obecny zarówno u cho-

rych z grupy I (6 chorych – 54,5% vs 21 osób spośród 400 – 5,3%, $p < 0,00001$), jak i z grupy III (7 osób – 19,4% vs 21 osób – 5,3%). Antygen ten występował również częściej u chorych z grupy II, ale bez istotności statystycznej (4 chorych – 14,8% vs 21 osób – 5,3%, $p > 0,05$).

Nie wykazano, aby obecność antygeny B27 była czynnikiem predysponującym do rozwoju amyloidozy. Analiza porównawcza chorych z amyloidozą i pacjentów bez tego powikłania wykazała statystycznie istotnie mniejszą częstość występowania tego antygeny u chorych z amyloidozą (grupa I – 54,5% vs grupa II – 14,8%, $p < 0,05$ oraz grupa I – 54,5% vs grupa III – 19,4%, $p < 0,05$).

Omówienie wyników

Od wielu lat prowadzone są badania nad czynnikami, które mogą być przydatne w prognozowaniu ewolucji i ciężkości UMIZS. Wyniki badań kilku autorów sugerują, że do niekorzystnych czynników prognostycznych należą wiek zachorowania poniżej 5 lat, płeć żeńska, przetrwały aktywny proces zapalny trwający od roku do 5 lat, choroba serca, nadpłytkowość, wczesnie powstające zmiany radiologiczne, podwyższony poziom IgA [1].

Wyniki badań dotyczące roli HLA klasy II, w tym DR4, w prognozowaniu UMIZS nie są jednoznaczne [4, 9].

Zważywszy na fakt, że MIZS ma najprawdopodobniej podłoże wielogenowe, badania prowadzone w ostatnich latach koncentrują się głównie na poszukiwaniu *loci* innych niż HLA-B, HLA-DRB1, HLA-D α A1 lub HLA-D α B1, które mogą mieć udział w kodowaniu podatności na chorobę. Wyniki tych badań wskazują jedynie na przydatność ich wykorzystania do różnicowania UMIZS z innymi chorobami przebiegającymi ze stanami gorączkowymi oraz do oceny aktywności choroby, a nie na ich znaczenie w prognozowaniu przebiegu choroby [15–22].

Przestanką do wykonania prezentowanej pracy był brak doniesień dotyczących związku pomiędzy antygenami HLA a przebiegiem UMIZS w populacji polskiej oraz niejednoznaczne wyniki badań uzyskane przez innych autorów. Dodatkowym argumentem przemawiającym za słusznością podjętej decyzji była możliwość oceny wyników uzyskanych od chorych z bardzo długim okresem obserwacji, co nie jest łatwe, szczególnie w przypadku UMIZS. Odpowiednio długi okres obserwacji chorych dał możliwość oceny tych antygenów jako czynnika prognostycznego.

Wykazano istotną zależność pomiędzy obecnością antygeny DR4 a rozwojem u chorych zaawansowanych zmian radiologicznych w układzie kostno-stawowym. Stwierdzono znamienne częstsze występowanie tego antygeny u chorych, u których w obrazie radiologicznym obecne były znaczne zmiany destrukcyjne w układzie kostno-stawowym, zarówno w porównaniu z grupą kon-

trolną (74 vs 24%), jak i z grupą chorych bez zmian destrukcyjnych (74 vs 25%).

Wykazano również, że antygen DR4 występuje w porównaniu z grupą kontrolną istotnie częściej tylko w grupie osób, u których w dalszym przebiegu choroby dochodzi do zmian w wielu stawach, ze znacznym ograniczeniem ich funkcji (68 vs 24%). Nie stwierdzono co prawda istotnych różnic w częstości jego występowania pomiędzy tą grupą chorych a grupą pacjentów z łagodnymi zmianami stawowymi (bez istotnego pogorszenia ich funkcji) (68 vs 38%), jednak wyraźnie częstsza jego obecność u chorych z ciężkimi zmianami stawowymi oraz istotnie częstsze występowanie w tej grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną wskazują, że u osób DR4-pozytywnych chorych na UMIZS należy się spodziewać rozwoju ciężkich zmian wielostawowych.

Poczynione spostrzeżenia są zgodne z obserwacjami Singha i wsp. [9], którzy wykazali istotne powiązanie pomiędzy obecnością tego antygeny a występowaniem w obrazie radiologicznym zmian destrukcyjnych w układzie kostno-stawowym oraz przetrwałym charakterem zmian stawowych. Inni badacze nie stwierdzili takich związków [3, 4].

W latach poprzednich wielu autorów wykazało zarówno ścisłe powiązanie pomiędzy HLA-DR4 a ciężkością przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), obecnością zmian nadżerkowych w kościach, seropozytywnością, jak i występowaniem seropoztywnej wielostawowej postaci MIZS [7, 23–25]. Spośród prezentowanych w niniejszej pracy 6 seropozytywnych chorych 5 miało antygen DR4.

Wyniki niniejszej pracy wskazują, że obecność antygeny DR3 wiąże się z istotnie częstszym występowaniem objawów uogólnienia nie tylko w pierwszych latach choroby, ale również w jej dalszym przebiegu. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy obecnością tego antygeny a ciężkością zmian stawowych, postępowaniem zmian w obrazie radiologicznym i wydolnością funkcjonalną chorych w okresie zakończenia obserwacji.

Nie wykazano również istotnego powiązania pomiędzy antygenem B27 a ciężkością przebiegu i następstwami UMIZS, aczkolwiek antygen ten częściej wykrywano u chorych z objawami uogólnienia choroby ograniczonymi do pierwszych 2 lat w porównaniu z pacjentami z objawami nawracającymi w dalszym przebiegu choroby (32 vs 19%).

Rozwój amyloidozy u chorych na UMIZS istotnie rzutuje na losy chorych. Uzyskane wyniki wskazują na brak powiązań pomiędzy antygenami zgodności tkankowej a występowaniem amyloidozy u obserwowanych chorych. Nie znaleziono istotnych różnic w częstości występowania antygenów serii DR pomiędzy grupą chorych z ustalonym klinicznie i histopatologicznie rozpozna-

niem amyloidozy i grupą pacjentów, u których nie doszło do rozwoju tego powikłania.

Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje innych autorów o braku powiązań między antygenami układu HLA a rozwojem amyloidozy [26, 27]. Jedynie Pasternak i wsp. [28] wykazali w populacji fińskiej u chorych na RZS powikłane amyloidozą znacznie częstsze występowanie antygeny B27 w porównaniu z chorymi na RZS bez amyloidozy, czego nie potwierdzili inni badacze przeprowadzający podobne badania w tej samej populacji [26, 29]. Stwierdzili oni natomiast częstsze występowanie antygeny A2 u chorych na RZS z amyloidozą w porównaniu z chorymi bez amyloidozy.

Analogicznie – wyniki dotyczące chorych na MIZS nie są jednoznaczne [30–32]. Savolainen i wsp. [31] w populacji fińskiej wykazali nie tylko, iż amyloidoza rozwija się częściej u dzieci chorych na MIZS mających antygen B27, ale także, że występuje po krótszym czasie trwania choroby. Większa częstość występowania antygeny B27 u chorych na MIZS powikłane amyloidozą w porównaniu z pacjentami bez tego powikłania została stwierdzona również w populacji niemieckiej [32], natomiast badacze angielscy nie wykazali takiego związku [30] – zarówno w stosunku do antygeny B27, jak i antygenów serii DR.

Również przedstawiane badania nie wskazują, aby obecność antygeny B27 była czynnikiem predysponującym do rozwoju amyloidozy w przebiegu UMIZS, ponieważ u chorych antygen B27 częściej stwierdzono w grupie chorych bez amyloidozy w porównaniu z chorymi, u których doszło do rozwoju tego powikłania.

Uzyskane wyniki, mimo że wskazują na nieprzydatność oznaczania antygenów układu HLA w przewidywaniu występowania amyloidozy, to jednak świadczą o celowości ich oznaczania w prognozowaniu dalszego przebiegu i następstw UMIZS. Pozwalają one na poparcie wniosku Singha i wsp. [9], że typowanie tych antygenów może pomagać w identyfikacji podgrupy chorych, u których dochodzi do zmian destrukcyjnych. Ma to istotne znaczenie dla podjęcia decyzji o wprowadzeniu u tych pacjentów agresywnego leczenia, które może się przyczynić do zmniejszenia u nich destrukcji stawów.

Wnioski

1. Oznaczanie antygenów HLA klasy II serii DR – DR3 i DR4 – jest przydatne w prognozowaniu przebiegu UMIZS.
2. Obecność antygeny HLA-DR4 wiąże się z występowaniem w dalszym przebiegu UMIZS zmian w wielu stawach (z ograniczeniem ich funkcji) i zaawansowanych objawów progresji choroby w badaniu radiologicznym.
3. Obecność antygeny HLA-DR3 predysponuje do takiego przebiegu UMIZS, w którym objawy uogólnienia procesu chorobowego występują nie tylko na początku choroby, ale także w jej dalszym przebiegu.

Piśmiennictwo

1. Schneider R, Aexer RM. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Handbook of Systemic Autoimmune Disease, Climaz R, Leihman T (eds.). Elsevier BV, Philadelphia 2008; 6: 35-54.
2. Musiej-Nowakowska E, Woźniak J. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym – przebieg choroby. *Reumatologia* 2008; 46: 313-321.
3. Bedford PA, Ansell BM, Hall PJ, Woo P. Increased frequency of DR4 in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 189-193.
4. Desaymard C, Kaplan C, Fournier C, et al. Etude des marqueurs du système majeur d`histocompatibilité et de l`hétérogénéité clinique de la forme systémique d`arthrite chronique juvénile. *Rev Rhum (Ed Fr)* 1996; 63: 11-18.
5. Glass DN, Litvin DA. Heterogeneity of HLA associations in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 796-799.
6. Miller ML, Aaron S, Jackson J. HLA gene frequencies in children and adults with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 146-150.
7. Morling N, Friis J, Heilmann C, et al. HLA antigens frequencies in juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 209-216.
8. Okubo H, Itou K, Tanaka S, et al. Analysis of the HLA-DR gene frequencies in Japanese cases of juveniles rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis by oligonucleotide DNA typing. *Rheumatol Int* 1993; 13: 65-69.
9. Singh G, Mehra NU, Taneja V, et al. Histocompatibility antigens in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis (letter). *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1492-1495.
10. Date Y, Seki N, Kamizono S, et al. Identification of a genetic factor systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5 flanking region of the TNF-alpha gene and HLA genes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2577-2582.
11. Musiej-Nowakowska E, Rusiniak B. HLA u chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o uogólnionym początku. *Reumatologia* 2008; 46: 266-271.
12. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2001; 31: 390-392.
13. Sterinbrocker O, Traeger CM, Batterman RC. Therapeutic Criteria in rheumatoid arthritis *JAMA* 1949; 140: 659-662.
14. Amos D, Bashir H, Boyle W, et al. A simple microcytotoxicity test. *Transplantation* 1969; 7: 220-223.
15. Płoski R, Förre Ø. Non-HLA genes and susceptibility to juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 12 (suppl 10): 15-17.
16. Bukulmez H, File M, Tsoras M et al. Tapasin gene polymorphism in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a family-based case – control study. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R285-290.
17. Stock CL, Ogilvie EM, Samuel M, et al. Comprehensive association study of genetic variants in the IL-1 gene family in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun* 2008; 9: 349-357.
18. De Benedetti F, Meazza C, Vivarelli M, et al. Functional and prognostic relevance of the – 173 polymorphism of the macrophage inhibitory factor gene in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1398-1407.

19. Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, et al. The – 174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3202-3206.
20. Ogilvie EM, Khan A, et al. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1954-1965.
21. Barnes MG, Grom AA, et al. Subtype-specific peripheral blood gene expression profiles in recent-onset juvenile idiopathic. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2102-2112.
22. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2008; 6: 11-16.
23. Fraser PA, Stern S, Larsen MG. HLA – extended haplotypes in childhood and adult onset HLA-DR4 – associated arthropathies. *Tissue Antigens* 1990; 35: 56-59.
24. Calin A, Elwood J, Klouda PT. Destructive arthritis, rheumatoid factor, and HLA-DR4. Susceptibility versus severity, a case control study. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1221-1225.
25. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al. The Influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 801-806.
26. Maury CPJ, Teppo AM, Wafin F, et al. Class – specific factors, DR antigens, and amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 546-552.
27. Mączyńska B, Filipowicz-Sosnowska A, Jesień-Dudzińska E. Antygeny układu HLA u chorych z amyloidozą reaktywną w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i zeszczywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). *Reumatologia* 1991; 29: 151-150.
28. Pasternak A, Tiilikainen A. HLA-B27 in rheumatoid arthritis and amyloidosis. *Tissue Antigens* 1977; 9: 80-89.
29. Wafin F, Wegelius O, Falck H, Koskimies S. The HLA antigens in patients with amyloidosis secondary to rheumatic diseases. In: *Amyloid and Amyloidosis*. Glenner GG, Costa PP (eds). Excerpta Medica, Amsterdam: 1980; 205-206.
30. Burman SJ, Hall PJ, Bedford A, et al. HLA antigens frequencies among patients with juvenile chronic arthritis and amyloidosis: a brief report. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4: 261-263.
31. Savolainen HA, Lehtimäki M, Kautiainen H, et al. HLA B27: A prognostic factor in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 121-124.
32. Schuchmann L, Michels H, Renaud M, Renz K. Die Amyloidose eine gefürchtete Folgekrankheit der juvenilen chronischen arthritis. *Klin Päd* 1981; 193: 67-72.