

# HLA klasy I i II u chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o uogólnionym początku choroby

*HLA class I and II associations with systemic onset juvenile idiopathic arthritis*

Elżbieta Musiej-Nowakowska<sup>1</sup>, Barbara Mączyńska-Rusiniak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

<sup>2</sup>emerytowany kierownik Pracowni HLA Instytutu Reumatologii w Warszawie

**Słowa kluczowe:** młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, HLA klasy I i II, genetyczne powiązania, DR4, DR3.

**Key words:** systemic onset juvenile idiopathic arthritis, HLA class I and II, genetic associations, DR4, DR3.

## Streszczenie

Wyniki dotyczące uwarunkowań genetycznych postaci uogólnionej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) nie są jednoznaczne.

W pracy podjęto próbę określenia powiązań pomiędzy występowaniem postaci uogólnionej MIZS a obecnością antygenów HLA klasy I i II. Badaniem objęto 47 osób w wieku 8–35 lat. Średni czas trwania choroby wynosił  $18 \pm 7,4$  roku, natomiast obserwacji od 4,2 do 31 lat. Wiek zachorowania wahał się od 7 mies. do 11 lat (średnio  $4,5 \pm 3$  lata).

Porównując częstość występowania wybranych antygenów układu HLA klasy I i II serii DR u chorych na MIZS o początku uogólnionym z częstością ich występowania u ludzi zdrowych, wykazano znamienne częstsze występowanie u chorych antygeny B27, DR4 i DR3, a statystycznie istotne obniżenie częstości występowania antygeny DR6. Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia o częstym występowaniu w innych populacjach antygeny DR4 i B27 w omawianej postaci MIZS, ale sugerują, że w polskiej populacji antygenem predysponującym do rozwoju MIZS o początku układowym jest również antygen DR3.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) – poprzednio określane przez badaczy amerykańskich jako młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów oraz zgodnie z propozycją Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi jako młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów – ma bardzo bogatą

## Summary

Systemic onset JIA is dramatically different from the other forms of JIA clinically. While HLA associations are a significant genetic factor in most of the JIA subtypes, there are few or no associations with systemic JIA. We studied the frequencies of class I and II antigens in 47 Polish patients (8–35 years old) with systemic onset JIA. The mean age of onset was  $4.5 \pm 3$  years (range 7 months – 11 years). The mean disease duration was  $18 \pm 7.4$  years.

When the antigen frequencies for JIA patients were compared to a normal control population, significantly higher frequencies of B27, DR4 and DR3 antigens were found, while the frequencies of DR6 were lower. This study confirms previous reports of an increased incidence of DR4 and HLA B27 in these patients and suggests an association of DR3 with systemic onset JIA in the Polish population.

symptomatologię kliniczną. Uwzględniając nie tylko początek choroby, ale i jej dalszy przebieg, wyróżnia się kilka postaci MIZS, które różnią się między sobą klinicznym przebiegiem i prognozą.

We wszystkich klasyfikacjach wyróżnia się uogólnioną postać choroby, która rozpoczyna się hektycznymi

---

## Adres do korespondencji:

dr hab. med. Elżbieta Musiej-Nowakowska, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Praca wpłynęła: 15.07.2008 r.

gorączkami, polimorficznymi wysypkami na skórze oraz różnie nasilonymi objawami stawowymi. Zarówno na początku choroby, jak i w dalszym jej przebiegu występują z różną częstością objawy ze strony narządów wewnętrznych – powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych, objawy ze strony serca oraz płuc, a także zajęcie błon surowiczych.

Mija prawie 30 lat od pierwszego doniesienia Stastny'ego [1] o częstym występowaniu DR4 u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz o odmiennym profilu HLA u dzieci z młodzieńczą postacią tej choroby w porównaniu z dorosłymi i grupą kontrolną [2]. W tym okresie pojawiło się bardzo wiele doniesień idących w kierunku:

- wykazania powiązań pomiędzy występowaniem tych chorób a obecnością określonych cząsteczek HLA, poprzez stwierdzenie istotnie większej częstości występowania poszczególnych antygenów (genów) w grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną,
- powiązania obecności cząsteczek HLA z heterogennością obrazu klinicznego, szczególnie dziecięcych postaci zapalenie stawów, jak również z seropozytywnością,
- określenia znaczenia praktycznego oznaczania tych markerów genetycznych w diagnostyce omawianych chorób.

Nie ma wielu prac dotyczących powiązań pomiędzy antygenami układu HLA a występowaniem MIZS o początku uogólnionym [3–13]. W większości badań cząsteczki układu HLA określano metodą serologiczną [3, 4, 7, 8, 11].

Wobec braku prac obejmujących ocenę powiązań pomiędzy antygenami układu HLA a występowaniem postaci uogólnionej MIZS w populacji polskiej, mając możliwość określenia antygenów tego układu tylko metodą serologiczną, dokonano oznaczeń i zdecydowano się na zaprezentowanie uzyskanych wyników.

## Materiał i metody

Uogólniony początek choroby ustalono zgodnie z propozycjami kryteriów kwalifikacyjnych ILAR [14]. Warunkiem zakwalifikowania do badań był co najmniej 5-letni okres trwania MIZS. Grupa badanych obejmowała 47 chorych (27 kobiet i 20 mężczyzn) w wieku 8–35 lat, średnio  $22,5 \pm 6,7$  roku. Wiek chorych w momencie zachorowania wahał się od 7 mies. do 11 lat, średnio wynosił  $4,5 \pm 3$  lata, przy czym w pierwszym roku życia zachorowało 3 chorych, w wieku do 3 lat – 20 badanych, od 3. do 6. roku życia – 11, a powyżej 6. roku życia – 16 ocenianych pacjentów. Średni czas trwania choroby w okresie zakończenia obserwacji wynosił

$18 \pm 7,4$  roku, ale tylko u 4 chorych był krótszy niż 10 lat. Czas obserwacji wahał się od 4,2 do 31 lat.

U wszystkich 47 chorych oznaczono antygeny układu HLA klasy I: A2, B6, B13, B17, B27 i B35, oraz HLA klasy II: DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, DR7, DR8.

Porównano częstość występowania ww. antygenów klasy I i II w całej grupie w stosunku do grupy kontrolnej. Grupę kontrolną stanowiło w przypadku oceny antygenów klasy I 400 dawców krwi, a w przypadku oceny HLA-DR 55 zdrowych niespokrewnionych osób.

Wybrane antygeny HLA serii A i B określano na limfocytach krwi obwodowej przy użyciu testu mikrocytotoksycznego. Antygeny serii DR oznaczano na wyizolowanych z krwi obwodowej limfocytach B, testem cytotoksycznym przy użyciu surowic firmy Behringwerke, Biotest i własnych.

Analizę statystyczną wyników wykonano za pomocą komputera, używając programu STATMED NYCOMED Scandinavia.

Wszystkie hipotezy zerowe weryfikowano, przyjmując poziom istotności  $\alpha = 0,05$ .

Moc asocjacji, czyli szansę zachorowania u osób mających daną cząsteczkę HLA w porównaniu z osobami jej pozbawionymi, określono, wyliczając względne ryzyko (*relative risk* – RR) wg Woolfa lub wg Haldane [15].

## Wyniki badań

Porównując częstość występowania wybranych antygenów klasy I – HLA A2, B8, B13, B17, B27 i B35 – u chorych z uogólnionym początkiem MIZS z częstością ich występowania u ludzi zdrowych, wykazano podobnie częstą obecność antygeny A2, B8, B13, B17 w obu grupach, natomiast antygen B27 stwierdzono u 27,7% chorych w porównaniu z 5,3% w grupie kontrolnej, różnica była wysoce znamienna. Względne ryzyko zachorowania dla osób z antygenem HLA-B27 było wysokie i wyniosło 6,900, natomiast wartość względnego ryzyka dla 4 pozostałych antygenów (A2, B8, B13, B17) wahała się od 0,436 do 1,295 (tab. I).

HLA-B35 występował u chorych częściej niż w grupie kontrolnej, ale różnice nie były znamienne (19,1 vs 13%, RR=1,517).

Typowanie antygenów serii DR wykonano u 47 ocenianych chorych i u 55 zdrowych, niespokrewnionych osób. W grupie chorych najczęściej występował antygen DR4 (26 chorych, 55,3%) oraz HLA-DR3 (23 chorych, 48,9%). W porównaniu z osobami zdrowymi częstość występowania zarówno antygeny DR4 (55,3% w porównaniu z 23,6%), jak i HLA-DR3 (48,9% w stosunku do 23,6%) u chorych była znamienne podwyższona, a wartość względnego ryzyka zachorowania wynosiła dla DR4 – 4,000, a dla DR3 – 3,096 (tab. II).

Antygen DR6 ma raczej znaczenie protekcyjne. Wśród pacjentów z tą postacią MIZS w porównaniu z osobami zdrowymi stwierdzono statystycznie znaczne zmniejszenie liczby osób mających HLA-DR6 (0% w porównaniu z 21,8%). Obniżenie częstości występowania antygeny DR7 u osób chorych było nieznacznie statystycznie (12,8% w stosunku do 20%). Również obniżenie częstości występowania antygeny DR8 (2,1% w porównaniu z 18,2%) po zastosowaniu poprawki na liczbę analiz okazało się statystycznie nieistotne. Ryzyko względne dla tych antygenów wyniosło odpowiednio 0,037 i 0,098.

## Omówienie wyników

Niniejsza praca jest kontynuacją badań nad MIZS, szczególnie postacią o początku uogólnionym, w tym czynnikami predysponującymi do jej rozwoju, jak i jej odrębnościami w stosunku do innych postaci.

W immunopatogenezie MIZS pewną rolę może odgrywać prezentacja peptydów antygenowych przez HLA.

Aktualny stan wiedzy na temat genetycznego podłoża MIZS wskazuje, że na rozwój choroby prawdopodobnie mają wpływ oddziaływania międzygenowe. Na patogenезę choroby mogą wpływać inne geny nie-

**Tabela I.** Wartości względnego ryzyka zachorowania (RR) i częstość występowania wybranych antygenów HLA serii A, B u osób zdrowych i chorych z uogólnionym początkiem MIZS

*Table I. Relative risk (RR) and frequency of HLA class I antigens in patients with systemic form of JIA and controls*

Antygen HLA	RR	Grupa kontrolna (n=400)		Chorzy na MIZS (n=47)		Istotność statystyczna p
		liczba	odsetek	liczba	odsetek	
A2	1,064	198	49,5	24	51,1	
B8	1,064	81	20,3	10	21,2	
B13	1,295	20	5,0	3	6,4	
B17	0,436	37	9,3	2	4,3	
B27	6,901	21	5,3	13	27,7	<0,0001
B35	1,517	54	13,0	9	19,1	

**Tabela II.** Wartości względnego ryzyka zachorowania (RR) i częstość występowania antygenów układu HLA serii DR w populacji osób zdrowych i chorych z uogólnionym początkiem MIZS

*Table II. Relative risk (RR) and frequency of HLA class II antigens in patients with systemic form of JIA and controls*

Antygen HLA	RR	Grupa kontrolna (n=55)		Chorzy na MIZS (n=47)		Istotność statystyczna p
		liczba	odsetek	liczba	odsetek	
DR1	1,094	12	21,8	11	23,4	
DR2	1,242	14	25,5	14	29,8	
DR3	3,096	13	23,6	23	48,9	<0,008
DR4	4,000	13	23,6	26	55,3	<0,001
DR5	0,748	9	16,4	6	12,8	
DR6	0,037	12	21,8	0	0,0	<0,002
DR7	0,585	11	20,0	6	12,8	
DR8	0,098	10	18,2	1	2,1	<0,025

związane z MHC [16–26], choć klasyczne badania immunologiczne koncentrują się wokół MHC.

Z obserwacji Feichtbauera i wsp. [27], poszukujących *loci* innych niż HLA-A, HLA-DRB1, HLA-DQA1 lub HLA-DQB1, które mogą mieć udział w kodowaniu podatności na chorobę, wynika jednak, że bezpośredni udział w patogenezie choroby mogą mieć właśnie geny układu HLA. Autorzy ci bowiem nie stwierdzili istnienia kolejnych mikrosatelitarnych powiązań.

Opublikowano wiele prac dotyczących udziału poszczególnych cząsteczek HLA w występowaniu MIZS. Uzyskane wyniki nie są jednoznaczne. Przyczyną różnorodności jest heterogenność tej grupy chorych, co stwarza problemy dotyczące diagnostyki, nomenklatury i klasyfikacji. Dotyczy to szczególnie postaci MIZS o początku uogólnionym. Rozpoznanie postaci uogólnionej MIZS następuje duże trudności. Pewne charakterystyczne objawy tej choroby są wspólne dla wielu jednostek chorobowych. Dotychczas nie ustalono specjalnego testu diagnostycznego ani patognomonicznego, np. obrazu histopatologicznego dla tej postaci MIZS. Rozpoznanie choroby ustala się po wykluczeniu wielu innych chorób, w tym infekcji uogólnionych, chorób nowotworowych i genetycznie uwarunkowanych zespołów nawracających gorączek. Pomimo szerokiej i wnikliwej diagnostyki różnicowej, istnieje jednak ryzyko, że w grupach chorych krótko obserwowanych znajdują się chorzy z błędnym rozpoznaniem. Poza tym, ze względu na niezbyt częste występowanie MIZS, niektórzy z autorów analizowali bardzo małe grupy chorych. Istotną przyczyną uzyskiwania nie zawsze pokrywających się wyników badań jest także znany fakt różnic w występowaniu cząsteczek HLA w zależności od populacji, jak również fakt występowania silnego nierównomiernego sprzężenia genów różnych klas.

Różnice związków HLA pomiędzy RZS a MIZS zostały po raz pierwszy opisane przez Stastny'ego i Finka w 1978 r. [2].

Dalsze badania HLA u dzieci z MIZS były ukierunkowane pod kątem potwierdzenia różnych uwarunkowań genetycznych wyodrębnionych grup klinicznych, przy czym dane dotyczące MIZS o początku uogólnionym są skąpe, a uzyskane wyniki niejednoznaczne. Najwięcej prac dotyczy postaci EOPA (postać skąpostawowa o wczesnym wieku zachorowania).

Piśmiennictwo dotyczące powiązań HLA z MIZS w populacji polskiej jest również bardzo ubogie, brak jest prac dotyczących wpływu antygenów układu HLA na występowanie MIZS o początku uogólnionym.

Tylko w pracy Mateja i wsp. [29] uwzględniono 6 dzieci z postacią uogólnioną choroby.

Obecne doniesienie dostarcza po raz pierwszy informacji dotyczących związków pomiędzy występowaniem

MIZS o postaci uogólnionej a antygenami układu HLA klasy I i II w populacji polskiej.

Uzyskane wyniki wskazują na częstsze występowanie w polskiej populacji antygeny DR4 u chorych z omawianą postacią choroby (49 vs 24%) i są zgodne z obserwacjami autorów, którzy również w innych populacjach wykazali powiązania tej postaci MIZS z antygenem DR4 [3, 8, 11, 12, 30].

Ustalona wartość względnego ryzyka zachorowania dla antygeny DR4, która wyniosła 4, jest zbliżona do wartości uzyskanych przez innych autorów [3, 8, 11].

Pierwsze doniesienie Millera i wsp. [8] o istotnie częstszym występowaniu u chorych z północnej Ameryki antygeny DR4 w postaci uogólnionej MIZS w porównaniu z grupą kontrolną pochodzi z 1985 r. W późniejszych latach spostrzeżenie to zostało potwierdzone przez badaczy angielskich [3] i w homogenicznej grupie chorych z północnych Indii [11]. Ponadto niektórzy autorzy stwierdzili wzrost częstości, ale statystycznie nieistotny, występowania tego antygeny u chorych z omawianą postacią MIZS w porównaniu z populacją ludzi zdrowych [9, 30]. Inni tych spostrzeżeń nie potwierdzili [4–6, 13], a Okubo i wsp. [10] w populacji japońskiej stwierdzili mniejszą częstość występowania antygeny DR4 u chorych z postacią uogólnioną w porównaniu z osobami zdrowymi, natomiast Date i wsp. [12] częstsze występowanie DRB1 \*0405 tylko właśnie w postaci uogólnionej MIZS.

Drugim częściej występującym antygenem u badanych chorych w porównaniu z grupą kontrolną okazał się antygen DR3. Spostrzeżenie to wydaje się interesujące ze względu na znany fakt powiązań wielu chorób autoimmunologicznych właśnie z antygenem DR3. Ustalono, że co najmniej 9 chorób o podłożu autoimmunologicznym ma powiązanie z tym antygenem. Do chorób tych m.in. należą: cukrzyca typu 1, choroba trzewna, pierwotny zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, tyreotoksykoza, *myasthenia gravis*.

Istnieje hipoteza, że posiadanie tego antygeny lub haplotypu A1 B8 DR3 wiąże się ze wzmożoną reaktywnością immunologiczną.

Wykazano wiele różnic w odpowiedzi immunologicznej osób zdrowych mających antygen DR3 lub haplotyp A1 B8 DR3 w porównaniu z osobami ich pozbawionymi.

Autorzy japońscy – podsumowując swoje badania – sugerowali, że zaburzona aktywacja limfocytów u osób DR3-dodatnich jest odzwierciedleniem nieprawidłowości procesów aktywacji poprzedzających produkcję IL-2 i gorszego jej wytwarzania [31], a autorzy włoscy wykazali, że IL-2 jest niewykrywalna w próbkach surowicy i płynu stawowego pochodzących od chorych z układową postacią MIZS [32]. Ponadto inni badacze [14] wykazali częstsze występowanie anty-

geny DR3 u chorych na MIZS, przebiegające z gorączkami i wysypkami skórnymi.

Częstsze występowanie antygeny B27 u chorych z omawianą postacią MIZS jest zgodne zarówno z obserwacją Morlinga i wsp. [9], jak i potwierdza obserwacje Bedford i wsp. [3] o powiązaniu tego antygeny z policyklicznym charakterem przebiegu choroby. Autorzy ci stwierdzili bowiem istotne statystycznie częstsze występowanie w porównaniu z grupą kontrolną antygeny B27 wyłącznie u dzieci z postacią uogólnioną MIZS, przebiegającą z powtarzającymi się nawrotami choroby związanymi z infekcjami, szczególnie górnych dróg oddechowych.

Obecność w badanej grupie chorych tylko 2 pacjentów (B27-negatywnych) z jednocyklicznym przebiegiem choroby zaważyła na uzyskaniu wyniku o istotnym powiązaniu pomiędzy tym antygenem a całą grupą chorych. Biorąc pod uwagę możliwość częstszego występowania antygeny B27, wynikającą z nierównomiernego sprzężenia tego antygeny z antygenami klasy II [33], wydaje się, że wyniki niniejszej pracy upoważniają jedynie do stwierdzenia, że u ok. 1/4 chorych z postacią uogólnioną MIZS stwierdza się obecność antygeny B27.

Dane te w konfrontacji z obserwacjami Bedford i wsp. [3] mogą jednak sugerować, że u chorych B27-dodatnich z uogólnioną postacią MIZS nawroty choroby mogą mieć charakter „reaktywny”, tak jak to jest też obserwowane w innych grupach pacjentów B27-dodatnich z objawami zapalenia stawów.

Inni autorzy [4, 7, 11] nie wykazali jednak wzrostu częstości występowania antygenów B27 u chorych z postacią uogólnioną MIZS w porównaniu z grupą kontrolną.

Podobnie jak kilku badaczy innych populacji [3, 4, 11], autorki niniejszej pracy nie potwierdziły u chorych z uogólnioną postacią MIZS stwierdzonego przez innych autorów częstszego występowania antygeny B8 i B35 [7], antygeny B8 [8], antygeny DR5 [6, 9] oraz antygeny DR8 [9]. Jak wynika z prezentowanych badań, do antygenów HLA o działaniu ochronnym przed zachorowaniem (protekcijnym) na tę postać MIZS należy zaliczyć antygen DR6 (0% w porównaniu z 21,8%).

Nadal brak jest prac populacyjnych oceniających większe grupy chorych z postacią uogólnioną MIZS. W badaniu populacyjnym dotyczącym roli antygenów HLA klasy II w MIZS w Grecji (ocena dotyczyła 223 chorych z różnymi postaciami MIZS) nie wykryto powiązań postaci uogólnionej MIZS z określonymi cząsteczkami HLA [34].

Zarówno dane podawane w piśmiennictwie przez innych autorów, jak i uzyskane wyniki wskazują na istniejące, ale niezbyt mocne powiązanie pomiędzy antygenami układu HLA a występowaniem omawianej postaci MIZS, a tym samym małą wartość diagnostyczną oznaczania tych antygenów.

Znane powiązanie antygeny DR4 z ciężkością przebiegu niektórych chorób, np. RZS, lub powiązań antygeny DR3 z innymi chorobami autoimmunologicznymi, czy też pewnymi objawami klinicznymi sugeruje, że być może typowanie tych antygenów może być przydatne w prognozowaniu przebiegu tej postaci MIZS.

Wykazane w populacji polskiej powiązanie postaci uogólnionej MIZS z antygenami HLA-DR3 i DR4 podkreśla odmienność tej postaci MIZS od innych postaci, szczególnie od postaci skąpostawowej o wczesnym wieku zachorowania (EOPA), której występowanie w populacji polskiej wiąże się szczególnie z obecnością HLA-A2 i DR8 [35, 36].

## Wnioski

1. Obecność antygeny DR4 i/lub DR3 zwiększa ryzyko zachorowania na postać MIZS o początku uogólnionym.
2. U ok. 1/4 chorych z postacią uogólnioną MIZS można się spodziewać obecności antygeny B27.
3. Antygenem HLA o działaniu ochronnym przed zachorowaniem na MIZS o początku uogólnionym jest antygen HLA-DR6.

## Piśmiennictwo

1. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978; 298: 869-871.
2. Stastny P, Fink CW. Different HLA-D associations in adult and juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1979; 63: 124-130.
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. Fantini F, Gerloni V, Murelli M, et al. HLA phenotypes in Italian children affected with juvenile chronic arthritis (JCA). *Clin Exp Rheumatol* 1987; (suppl) 17: 5.
6. Førre Ø, Dobloug JH, Thorsby E. HLA antigens in juvenile arthritis: genetic basis for the different subtypes. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 35-38.
7. Glass DN, Litwin DA. Heterogeneity of HLA association in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 796-799.
8. 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.
9. Morling N, Friis J, Heilmann C, et al. HLA antigens frequencies in juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 209-216.
10. 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.

11. Sigh G, Mehra NU, Toneja V, et al. Histocompatibility antigens in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1492-1493.
12. Date Y, Seki N, Kamizono S, et al. Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNFalpha gene and HLA genes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2577-2582.
13. Garavito G, Yunis EJ, Egea E, et al. HLA-DRB1 alleles and HLA-DRB1 shared epitopes are markers for juvenile rheumatoid arthritis subgroups in Colombian mestizos. *Hum Immunol* 2004; 65: 359-365.
14. Fink CW. The Task Force for Classification Criteria: Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995; 22: 1566-1569.
15. Svejgaard A, Jersild C, Nielsen LS, Bodmer WF. HLA antigens and disease: statistical and genetical considerations. *Tissue Antigens* 1974; 4: 95-105.
16. Płoski R, Förre Ø. Non-HLA genes and susceptibility to juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 12 (suppl) 10: 15-17.
17. Crawley E, Kay R, Silibourne J, et al. Polymorphic haplotypes on the interleukin-10 5' flanking region determining variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1101-1108.
18. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2261-2268.
19. Smerdel A, Lie BA, Płoski R, et al. A gene in the telomeric HLA complex distinct from HLA-A is involved in predisposition to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1614-1619.
20. Smerdel A, Lie BA, Finholt C, et al. An additional susceptibility gene for juvenile idiopathic arthritis in the HLA class I region on several DR-DQ haplotypes. *Tissue Antigens* 2003; 61: 80-84.
21. Smerdel A, Dai KZ, Lorentzen AR, et al. Genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and polymorphism in the SH2D2A gene. *Genes Immun* 2004; 6: 310-312.
22. Bukulmez H, Fife 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
23. Stock CJ, Ogilvie EM, Samuel JM, 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.
24. Prahalad S. Genetic of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 588-594.
25. De Benedetti F, Meazza C, Vivarelli M, et al. Functional and prognostic relevance of the -173 polymorphism of the macrophage migrations inhibitory factor gene in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1398-1407.
26. 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.
27. Feichtlbauer P, Gomolka M, Brännler G, et al. HLA region microsatellite polymorphisms in juvenile arthritis. *Tissue Antigens* 1998; 52: 220-229.
28. Petty RE, Cassidy JT. Systemic arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Cassidy JT, Petty RE (eds). Elsevier Saunders 2005; 291-303.
29. Matej H, Kalaman M, Nowakowska B, et al. HLA as an immunogenetic risk factor in juvenile chronic arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1987; 35: 787-794.
30. Burman SJ, Hall PJ, Bedford PA, et al. HLA antigen frequencies among patients with juvenile chronic arthritis and amyloidosis: a brief report. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4: 261-263.
31. Hashimoto S, McCombs CC, Michalski JP. Mechanism of a lymphocyte abnormality associated with HLA-B8/DR3 in healthy individuals. *Clin Exp Immunol* 1986; 76: 317-323.
32. Mangge H, Schauenstein K. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Cytokine* 1998; 10: 471-480.
33. Savolainen HA, Lehtimäki M, Kautiainen H, et al. HLA B27: a prognostic factor in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 121-124.
34. Pratsidou-Gertsis P, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spyropoulou M, et al. Nationwide collaborative study of HLA class II associations with distinct types of juvenile chronic arthritis (JCA) in Greece. *Eur J Immunogenet* 1999; 26: 299-310.
35. Smerdel A, Płoski R, Flatø B, et al. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is primarily associated with HLA-DR8 but not DQ4 on the DR8-DQ4 haplotype. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 354-357.
36. Musiej-Nowakowska E, Smerdel A, Lie B, et al. HLA class I associated susceptibility for early onset pauciarticular juvenile arthritis in Polish population. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (suppl 1): 384.