

COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE: SUA PARTICIPAÇÃO NA PATOGÊNESE DAS DOENÇAS REUMÁTICAS AUTO-IMUNES

Major histocompatibility complex: its role in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases

Artigo de revisão

RESUMO

A fim de possibilitar diagnósticos precoces e tratamentos mais eficazes, muitos estudos vêm tentando definir marcadores genéticos de doenças reumáticas. Dentre eles, destacam-se antígenos e alelos do complexo principal de histocompatibilidade, sistema HLA (*Human Leukocyte Antigens*). Localizado no braço curto do cromossomo 6, o sistema HLA exerce influência genética sobre a susceptibilidade, manifestação clínica e severidade dessas doenças. Novos métodos moleculares para tipificação dos alelos HLA e as constantes atualizações de sua nomenclatura têm contribuído para o melhor entendimento desse sistema. Infelizmente, essas informações não têm sido adequadamente veiculadas na literatura clínica. O presente trabalho tem por objetivo apresentar a função, a nomenclatura e os métodos de detecção do polimorfismo HLA e relatar suas associações com febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil e espondiloartropatias. Foram pesquisados, através das bases de dados MEDLINE e LILACS, artigos publicados de 1980 a 2005. Essa revisão mostrou que, embora o HLA esteja associado com algumas doenças reumáticas (e.g., HLA-B27 e espondiloartropatias, HLA-DR3/DR4 e artrite reumatóide, HLA-DR2/DR3 e lupus eritematoso), outras associações variam entre diferentes etnias e doenças, em virtude de seu polimorfismo. Portanto, é necessário pesquisar populações de várias etnias para identificar novas associações ou reforçar aquelas já existentes. Esse conhecimento contribuirá para futuras intervenções profiláticas ou terapêuticas nos pacientes com doenças reumáticas e naqueles com risco elevado de desenvolvê-las.

Descritores: Antígenos HLA; Complexo principal de histocompatibilidade; Doenças reumáticas.

ABSTRACT

In order to allow early diagnosis and more efficient treatments, many studies have been trying to define genetic markers of rheumatic diseases. Amongst them, antigens and alleles of the HLA (Human Leukocyte Antigens) system are distinguished. Located in the short arm of chromosome 6, the HLA system exerts genetic influence on the susceptibility and severity of these diseases. The discovery of new molecular methods to typify HLA alleles and the recent nomenclature updates have been contributing to a better understanding of this system. Unfortunately, this information has not been adequately published in the clinical literature. The present work aimed at presenting the function, nomenclature and methods of detection of the HLA polymorphism; and to review its associations with rheumatic fever, systemic erythematous lupus, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthropathies. Articles that were published between 1980 and 2005 were searched in the MEDLINE and LILACS data basis. This review demonstrated that although the HLA association is well established for some rheumatic diseases (e.g., HLA-B27 and spondyloarthropathies, HLA DR-3 and HLA-DR4 with rheumatoid arthritis, HLA-DR4 and lupus) others vary in different ethnic-racial group and illnesses, due to its polymorphism. It is necessary to study populations from different ethnic backgrounds to identify new associations or to strengthen associations with the ones already identified. This knowledge will contribute to future prophylactic or therapeutic interventions in patients with rheumatic disorders or at risk to develop them.

Descriptors: HLA antigens; Major histocompatibility complex; Rheumatologic diseases.

Crésio Alves⁽¹⁾
Isadora Meyer⁽²⁾
Maria Betânia Pereira Toralles⁽³⁾
Mittermayer Barreto Santiago⁽⁴⁾

1) Médico, Professor Assistente de
Pediatría, Universidade Federal da Bahia
– UFBA, Coordenador do Laboratório de
Endocrinologia Especializada, Hospital
Universitário Professor Edgard Santos.

2) Acadêmica de Medicina, Universidade
Federal da Bahia – UFBA.

3) Médica, Professora Adjunta de Genética,
Universidade Federal da Bahia – UFBA.
Diretora do Laboratório de Genética,
Hospital Universitário Professor Edgard
Santos.

4) Médico, Professor Adjunto de Clínica
Médica, Escola Baiana de Medicina e Saúde
Pública – EBMSP, Chefe do Ambulatório
de Lúpus e Doenças Reumáticas, Hospital
Santa Isabel.

Recebido em: 02/01/2006

Revisado em: 08/05/2006

Aceito em: 31/05/2006

INTRODUÇÃO

O sistema HLA (*human leukocyte antigen*), localizado no braço curto do cromossomo 6 humano, contém mais de 200 genes, dentre os quais muitos apresentam funções no sistema imune. O melhor conhecimento de sua participação na etiopatogenia de doenças reumáticas auto-imunes é importante para o diagnóstico precoce e terapias mais eficazes para estas enfermidades.

Este trabalho tem por objetivo apresentar, de maneira objetiva, a função, a nomenclatura e os métodos de detecção do polimorfismo HLA e revisar sua associação com febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil e espondiloartropatias.

SÍNTESE DOS DADOS

Função e classes das moléculas do sistema do HLA

A região HLA é didaticamente dividida em três classes: I, II e III. A região de classe I codifica as moléculas HLA-A, -B e -C, presentes em praticamente todas as células nucleadas, que têm como função apresentar peptídeos às células T citotóxicas (CD8+). A região de classe II codifica as moléculas HLA-DR, -DQ e -DP, expressas na superfície de células apresentadoras de antígenos (*e.g.*, células dendríticas, macrófagos, linfócitos B) que têm por função apresentar peptídeos às células T auxiliares (CD4+). Os genes de classe III são responsáveis, entre outros, pela produção de fatores de necrose tumoral, componentes do complemento (C2 e C4), enzima 21-hidroxilase⁽¹⁾. Os genes do sistema HLA são bastante polimórficos e esse polimorfismo é fundamental para o entendimento dos seus mecanismos de associação com doenças.

Métodos de detecção dos antígenos e alelos

O polimorfismo das moléculas do sistema do HLA pode ser verificado através de métodos sorológicos, celulares e de biologia molecular⁽¹⁾.

O método sorológico clássico é o da microlinfocitotoxicidade de Terasaki (Terasaki & McClelland, 1964), no qual a citotoxicidade mediada por anticorpos e dependente do complemento possibilita a detecção de antígenos leucocitários e, a partir daí, a definição de antígenos e alelos HLA⁽¹⁾. Neste método, um anticorpo anti-HLA conhecido é adicionado a linfócitos T (moléculas HLA-A, B, C) ou a linfócitos B (HLA-DR e -DQ). Após a reação antígeno-anticorpo ter ocorrido, a lise celular, promovida pela incubação com o complemento, indica uma reação positiva⁽¹⁾.

O método celular, denominado cultura mista de linfócitos, utiliza células com fenótipo conhecido para chegar à definição de especificidades HLA⁽¹⁾. Neste método, linfócitos do paciente, com tipificação a ser determinada,

são colocados em cultura com linfócitos de tipificação conhecida. Se houver proliferação de linfócitos, entende-se que existem diferenças antigênicas entre os dois indivíduos, ao passo que a não proliferação indica que eles apresentam as mesmas especificidades⁽¹⁾.

Os métodos de biologia molecular avaliam fragmentos de DNA extraídos de células nucleadas (*e.g.*, sangue periférico, cabelo, osso) e amplificados pela reação em cadeia da polimerase. Os dois métodos mais utilizados são o SSP (*sequence specific primers*), que utiliza reações de amplificação com par de iniciadores capazes de reconhecer alelos ou grupo de alelos, e o SSOP (*sequence specific oligonucleotide probes*), no qual o DNA amplificado é hibridado com sondas de oligonucleotídeos para reconhecer os alelos ou grupos de alelos⁽¹⁾.

Nomenclatura do sistema HLA

A nomenclatura do sistema HLA é revista e atualizada por um Comitê Internacional que se reúne periodicamente para nomear alelos recentemente descobertos e rever a nomenclatura vigente.

As moléculas detectadas por métodos sorológicos são representadas pelo prefixo HLA, seguido por uma letra representando o *locus* gênico e por um ou dois algarismos representando o alelo (*e.g.*, HLA-A1, HLA-DR4). A letra *w* (inicial da palavra inglesa *workshop*) é utilizada para diferenciar o *locus* C do sistema complemento (*e.g.*, HLA-Cw2), para designar nomenclatura provisória nos *loci* de classes I e II e para diferenciar a nomenclatura dos antígenos de classe II determinados pela sorologia dos detectados pelos métodos celulares⁽¹⁾.

Na nomenclatura que utiliza métodos moleculares, as especificidades HLA também são representadas pelo prefixo HLA, porém seguido pela letra do *loci*, um asterisco e dois a oito dígitos (*e.g.*, HLA-DRB1*1501, -DQA1*0102)⁽²⁾. Os dois dígitos iniciais definem a família sorológica à qual pertence o alelo; o terceiro e o quarto são especificações do alelo dentro da família; o quinto e o sexto dígitos descrevem variações daquele alelo e o sétimo e oitavo descrevem variações nos íntrons (regiões 5' ou 3' do gene). As cadeias polimórficas α e β dos alelos HLA de classe II dos *loci* -DQ e -DP são assinaladas, respectivamente, pelas letras A e B. Como nos alelos HLA-DR, o polimorfismo ocorre apenas nas cadeias β , acrescenta-se apenas letra B. Já os alelos HLA de classe I apresentam polimorfismo apenas na cadeia α , não havendo necessidade dessa especificação e mantendo-se apenas as designações HLA-A, HLA-B e HLA-Cw, como citado anteriormente⁽¹⁾.

Associação do HLA com doenças reumatológicas

Diversos estudos vêm tentando definir fatores prognósticos para doenças reumáticas. Assim, influências

genéticas sobre a susceptibilidade e severidade dessas doenças têm sido estudadas em diferentes países e grupos étnicos sugerindo que combinações de genes polimórficos podem atuar na sua patogênese⁽³⁾. O sistema HLA regula a resposta imune a infecções, apresentando antígenos a células T e regulando a seleção destas. Ao mesmo tempo, moléculas HLA podem servir como auto-antígenos. Considerando a forte presença de células T em lesões sinoviais, é proposto que moléculas HLA apresentem antígenos artritogênicos às células do sistema imune. O polimorfismo do sistema HLA tem sido associado à produção de auto-anticorpos correlacionados com a severidade de sintomas articulares e extra-articulares das doenças reumáticas⁽⁴⁾.

A hipótese de que o mimetismo molecular compõe o mecanismo patogênico de doenças, como febre reumática, artrite associada à doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter e artrite reumatóide, é defendida por vários autores. Esse mecanismo pode ser definido como a ocorrência de epítopos comuns entre um agente infeccioso e um tecido do organismo, a qual pode provocar resposta imune celular ou humoral contra tecidos próprios. O desenvolvimento da doença cardíaca reumática, por exemplo, se dá por mimetismo molecular entre proteínas estreptocócicas e proteínas do tecido cardíaco nas quais estão incluídas moléculas HLA⁽⁵⁾. Assim, o sistema HLA influencia não só a patogênese, mas também o tipo de manifestação clínica que o paciente apresentará. Também é sugerido que antígenos do HLA de classe I exerçam efeitos imunomodulatórios sobre as células T citotóxicas e células *natural killers*⁽⁶⁾. O sistema HLA exerce influência não só sobre a susceptibilidade às doenças reumáticas, mas também sobre a proteção contra elas⁽⁵⁾. Os resultados dessas associações são influenciados pela distribuição de alelos HLA entre as diversas etnias, por desequilíbrios de ligação entre os genes HLA e por diferenças nos antígenos de superfície dos microorganismos causais^(1,5).

Nas espondiloartropatias, os antígenos HLA-B27 estão presentes em mais de 90% dos casos, no entanto, apenas 2% da população positiva para esses antígenos desenvolve algum tipo de espondiloartropatia⁽⁷⁾. Isso fortalece a hipótese de que moléculas HLA-B27 participam da patogênese dessas doenças, mas não esclarece por que a maior parte daqueles que as possuem permanecem saudáveis. É possível que outros genes participem da patogênese das espondiloartropatias⁽⁷⁾.

Finalmente, a mensuração de antígenos HLA em sangue ou líquido sinovial pode servir como método diagnóstico não-invasivo⁽⁶⁾. Herdy *et al.* (1992) sugeriram um teste rápido para detecção de antígenos HLA-D8 e -D17 em células do sangue periférico para auxiliar na detecção de pacientes com maior susceptibilidade à febre reumática⁽⁸⁾.

Febre Reumática

A febre reumática (FR) é uma doença auto-imune do tecido conectivo que se desenvolve após infecção por estreptococos β -hemolítico do grupo A. Há formação de auto-anticorpos contra estruturas do coração, tecido sinovial e sistema nervoso central. O sistema HLA influencia a patogênese e o tipo de manifestação clínica⁽⁹⁾.

Stanevicha *et al.* (2003) sugeriram como marcadores de proteção, em caucasianos, os alelos *HLA-DRB1*03*, *-DRB1*06*, *-DQB1*0201-2*, *-DQB1*030* e *-DQB1*0602-8*⁽⁵⁾. Hallioglu *et al.* (2005) apontaram como protetor o alelo *HLA-DQA1*03*, especialmente em combinação com o *-DRB1*04*⁽¹⁰⁾.

Em relação à doença cardíaca reumática, Stanevicha *et al.* (2003) relataram que os genes HLA-DQ parecem ter maior associação com doença mitral⁽⁵⁾. Em mexicanos, o antígeno HLA-DR1 mostrou-se protetor, e o antígeno HLA-DR11 foi citado como predisponente à lesão valvar⁽¹¹⁾. Na Turquia, os antígenos HLA associados à susceptibilidade à doença cardíaca reumática foram -B16, -DR3, -DR7⁽¹²⁾ e -A10, -DR11⁽¹³⁾, e com a proteção, o antígeno HLA-DR5⁽¹²⁾.

No Brasil, o antígeno HLA-DR7, equivalente sorológico do alelo *HLA-DRB1*07*, foi encontrado em maior frequência entre mulatos com febre reumática, assim como o antígeno HLA-DR53⁽¹⁴⁾. Já em brasileiros de fenótipo branco, repetiu-se a associação com o antígeno HLA-DR7, mas não com o -DR53⁽¹⁵⁾. Foram encontradas maiores frequências dos antígenos HLA-B49 e -DR1 em todos os subgrupos de pacientes. A única exceção ocorreu no subgrupo com coréia, que apresentou frequências semelhantes desse antígeno quando comparado com o grupo controle⁽¹⁵⁾.

Esta diversidade de resultados mostra diferenças na susceptibilidade imunogenética e heterogeneidade entre os diferentes grupos étnicos e raciais⁽¹⁾.

Lupus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) consiste na produção de anticorpos contra componentes do núcleo de células próprias do organismo, ocasionando inflamações, vasculites, depósitos de imunocomplexos e vasculopatias⁽¹⁶⁾. Sua etiologia exata é desconhecida. Estudos populacionais demonstram associação com o HLA, principalmente com os antígenos HLA-DR2 e -DR3⁽¹⁶⁾.

Na América do Norte, os haplótipos *HLA-DRB1*1501-DQB1*0602*, *-DRB1*0801-DQB1*0402* e *-DRB1*0301-DQB1*0201* foram considerados fatores de risco⁽¹⁷⁾. Em mexicanos, foram considerados marcadores de susceptibilidade os alelos *HLA-DQA1*0102*, *-DQB1*0402* e *-DRB1*15*⁽¹⁸⁾ e *-DRB1*0301*⁽¹⁹⁾. Em negros jamaicanos,

foi sugerida associação do alelo *HLA-DRB3*0103* com susceptibilidade ao LES⁽²⁰⁾.

Alguns genes HLA apresentam maior ou menor associação com determinadas manifestações clínicas. Em espanhóis, foram encontradas frequências elevadas do antígeno HLA-DR3 e do alelo *HLA-DQA1*0501* à manifestação renal da doença⁽²¹⁾. Os alelos *HLA-DRB1*1501* e *-DQA1*0101* estiveram mais associados à nefrite lúpica em italianos, enquanto os alelos *-DRB1*03* e *-DRB1*07* foram mais frequentes naqueles sem nefrite⁽²²⁾. Bastian *et al.* (2002) nos Estados Unidos, mostraram associação protetora do alelo *HLA-DQB1*0201* contra a nefrite lúpica⁽²³⁾. Em canadenses, associou-se o antígeno HLA-DR6 com a proteção contra a nefrite lúpica e os antígenos HLA-DR1 e *-DR7*, com a susceptibilidade a vasculites⁽²⁴⁾. Na Malásia, o antígeno HLA-DR2 e o alelo *HLA-DQA1*0301* foram associados com o envolvimento renal⁽²⁵⁾.

Em pacientes que desenvolveram a doença em idade precoce, o alelo *HLA-DRB1*1602* foi indicado como marcador de susceptibilidade, enquanto o alelo *HLA-DQA1*0102* foi associado ao desenvolvimento tardio⁽²⁵⁾.

Encontra-se em fase de pesquisa a possível aplicação terapêutica dessas associações. Um exemplo disso é a significativa redução de apoptose de linfócitos em sangue periférico e da expressão de moléculas HLA-DR, observada em pacientes com LES após tratamento com sinvastatina⁽²⁶⁾.

Artrite reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória com traços de auto-imunidade caracterizada por poliartrite erosiva simétrica e periférica, levando à destruição e à deformidade das articulações.

O alelo *HLA-DRB1*04* (*-DR4*) tem sido positivamente associado ao desenvolvimento da doença em diversos países⁽²⁷⁾. Além de ser marcador de susceptibilidade, este alelo parece influenciar o desenvolvimento de complicações como erosões, vasculite e síndrome de Felty⁽³⁾. Em brasileiros, os alelos *HLA-DRB1*0101* e **0102* foram apontados como marcadores de susceptibilidade, e os alelos *HLA-DRB1*0401* e **0404*, associados a maior agressividade da doença⁽²⁸⁾.

Existem poucos relatos sobre alelos HLA protetores contra AR. Lee *et al.* (2004) sugerem a associação negativa dos alelos *HLA-DRB1*0701*, **0802*, **1301*, **1302*, **1403* e **1405* com o desenvolvimento da doença em coreanos⁽²⁹⁾. Em mexicanos mestiços, houve associação negativa com alelos *HLA-DRB1*⁽³⁰⁾.

É possível que o alelo *HLA-DRB1*0404* exerça influência sobre a resposta terapêutica com infliximabe em espanhóis com AR⁽³¹⁾, assim como os alelos *HLA-DRB1*0404* e **0101* sobre a resposta ao tratamento

precoce com metotrexato e etanercepte em caucasianos norte-americanos⁽³²⁾. Além disso, o alelo *HLA-DRB1*0404* é associado ao desenvolvimento de disfunção endotelial, aumentando o risco de aterosclerose em portadores de AR⁽³³⁾.

Antígenos HLA de classe I também parecem estar associados à AR. Muñoz-Fernández *et al.* (2001) encontraram maior concentração sérica e em líquido sinovial de antígenos do HLA de classe I em pacientes com AR⁽⁶⁾.

Recentemente, a associação de alelos *HLA-DM* com AR tem sido sugerida⁽³⁴⁾. O alelo *HLA-DMA*0103* parece proporcionar sintomas mais severos em pacientes positivos para o *-DRB1*01*, e o *HLA-DMB*0104* parece apresentar efeito aditivo em pacientes positivos para o *-DRB1*04*⁽³⁴⁾.

Artrite Idiopática Juvenil

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é subdividida em sete subgrupos: artrite sistêmica, oligoartrite persistente, oligoartrite prolongada – *extended*, poliartrite com fator reumatóide (FR) positivo, poliartrite com FR negativo, artrite relacionada à entesite e artrite psoriásica. Alguns alelos e antígenos HLA servem como marcadores genéticos de susceptibilidade a todos os subtipos de ARJ. Outros, no entanto, variam entre os subtipos, sugerindo que o sistema de classificação da doença define grupos não só clinicamente, mas também geneticamente distintos⁽³⁵⁾.

O haplótipo *HLA-DR8-DQ4* tem sido fortemente associado à AIJ⁽³⁶⁾. Em ingleses, os haplótipos *HLA-DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*0402* e *-DRB1*11-DQA1*05-DQB1*03* foram associados a maior risco e o haplótipo *HLA-DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03*, a menor risco de desenvolver AIJ⁽³⁵⁾.

Estudos realizados com noruegueses e poloneses sugeriram a associação da AIJ com o alelo *HLA-DRB1*08*⁽³⁶⁾. Em finlandeses, essa associação ocorreu com os alelos *HLA-DRB1*0801* e *-DQB1*0402*⁽³⁷⁾ e em norte-americanos, com o *-DPB1*030101*⁽³⁸⁾. Na Colômbia, os alelos *HLA-DRB1*1501* e *-DRB1*1402* são encontrados menos frequentemente em pacientes mestiços com AIJ⁽³⁹⁾. O alelo *HLA-DRB1*1104* foi positivamente associado à forma pauciarticular, os alelos *-DRB1*04*, *-DRB1*01*, *-DRB1*1601*, **1602*, **1101* e **1104*, à forma poliarticular, e o alelo *-DRB1*1602*, à forma sistêmica⁽³⁹⁾.

Em relação à evolução clínica, o antígeno HLA-B27 destacou-se como fator relacionado à falha na primeira remissão da doença em tailandeses⁽⁴⁰⁾.

Espondiloartropatias

As espondiloartropatias incluem espondilite anquilosante (EA), artrites reativas (*e.g.*, síndrome de Reiter - SR), artrite psoriásica (AP), artrite associada à doença inflamatória intestinal (AADI) e espondiloartropatia indiferenciada (EI),

que se interligam pela presença de entesite como principal lesão patológica e por sua associação com genes *HLA-B*27*⁽⁴¹⁾. Suspeita-se que infecção por algum organismo ou exposição a algum antígeno não conhecidos em pacientes geneticamente susceptíveis resulte na expressão clínica da espondiloartropatia⁽⁴¹⁾.

A probabilidade de ocorrência de espondiloartropatia em paciente com dor lombar e mais uma ou duas características clínicas da doença aumenta de 50 para 90% caso ele seja positivo para o antígeno HLA-B27, sendo que essa associação varia entre os diferentes tipos de espondiloartropatias e entre as diversas etnias⁽⁴²⁾. Alguns estudos sugerem essa associação em brasileiros^(43 - 45), turcos⁽⁴⁶⁾ e espanhóis⁽⁴⁷⁾. No entanto, a detecção de alelos

*HLA-B*27* não é um teste específico, pois esses genes podem estar presentes também em indivíduos saudáveis.

Existem pelo menos 11 variações do gene *HLA-B*27*, sendo os subtipos *-B*2705*, *-B*2702*, *-B*2704* e *-B*2707* associados com espondiloartropatias⁽⁴²⁾. É possível que um peptídeo patogênico presente em todos os subtipos de alelos *HLA-B*27*, exceto os *-B*2706* e *-B*2709*, desempenhe papel fundamental na patogênese das espondiloartropatias. Dessa forma, em índios norte-americanos e esquimós, populações nas quais o antígeno HLA-B27 ocorre com grande frequência, há uma das maiores prevalências de espondiloartropatias, principalmente de SR e de EA⁽⁴⁸⁾. Por outro lado, elas são relativamente raras em japoneses, que apresentam baixa prevalência desses antígenos⁽⁴²⁾.

Tabela I. Associação entre HLA e doenças reumáticas auto-imunes em diferentes populações.

Doença	População	? Susceptibilidade	? Proteção	Ref.
Febre reumática	Latvia	---	DRB1*03 DRB1*06	5
	Brasil	DR7, DR53, B49	---	14
	México	DR11	DR1	11
	Turquia	DR7, DR 3, DR11	DR5, DQA1*03	10 - 13
Lupus eritematoso sistêmico	EUA	DRB1*1501 DRB1*0602 DQB1*0402	---	19
	Espanha	DQA1*0501, DR3	---	21
	Jamaica	DRB3*0103	---	20
	México	DQA1*0102 DQB1*0402 DRB1*15	---	19
Artrite reumatóide	Brasil	DRB1*0101 DRB1*0102	DRB1*0401 DRB1*0404	28
	Coréia	---	DRB1*0701 DRB1*0802 DRB1*1301	29
Artrite idiopática juvenil	Noruega, Polônia	DRB1*08	---	36
	Finlândia	DRB1*0801 DQB1*0402	---	37
	EUA	DPB1*0301	---	38
	Colômbia	---	DRB1*1501 DRB1*1402	39
Espondiloartropatias	Brasil e outros países	B27	---	41, 43 -47, 54 -55
	Espanha	B27, A*2402	---	51
	China	B27, B60, B61	---	50

(↑): aumento; (Ref.): referência; (EUA): Estados Unidos da América do Norte.

O antígeno HLA-B27 é detectado em 90 a 95% dos caucasianos europeus e norte-americanos afetados pela EA⁽⁴¹⁾. Já em população africana, o risco de desenvolvimento de EA em pacientes positivos para esse antígeno é bem menor do que em caucasianos⁽⁴⁹⁾.

Em chineses portadores de EA, porém negativos para antígenos HLA-B27, os antígenos HLA-B60 e -B61 parecem influenciar positivamente a ocorrência da doença⁽⁵⁰⁾. Na Espanha, o alelo *HLA-A*2402* também parece funcionar como marcador de susceptibilidade para EA, independente da ocorrência de alelos *HLA-B*27*⁽⁵¹⁾.

A artrite reativa ocorre após aproximadamente um mês do episódio primário de uma infecção bacteriana (geralmente, infecção geniturinária por *Chlamydia trachomatis*), reforçando a hipótese patogênica do mimetismo molecular entre o HLA e peptídeos bacterianos, embora não haja evidências comprovadas de que reações cruzadas entre bactérias e antígenos HLA-B27 causem doenças auto-imunes que resultem em espondiloartropatias. Alguns estudos sugerem que essa associação também ocorra com o antígeno HLA-B51⁽⁵²⁾.

Os antígenos HLA-DR se associaram à AP em estudo realizado no Japão⁽⁵³⁾. Quanto à EI, estudo chinês mostrou a coexistência familiar de EI e EA, estando ambas associadas ao antígeno HLA-B27⁽⁵⁴⁾. Esse antígeno também foi associado à EI em coreanos⁽⁵⁴⁾.

CONCLUSÃO

A presença de diferentes alelos codificados por genes do complexo HLA associados ao risco ou à proteção contra doenças é importante para o entendimento da patogênese da auto-imunidade.

A associação do sistema HLA com doenças reumáticas está bem definida para algumas enfermidades, como, por exemplo, HLA-B27 e espondiloartropatias, HLA-DR3 e -DR4 com artrite reumatóide, e HLA-DR2 e -DR3 com lupus. No entanto, para outras doenças reumáticas esses resultados permanecem inconclusivos.

O aprimoramento dos estudos do sistema HLA, incluindo a variação de riscos relacionados à miscigenação, pode ajudar a distinguir influências genéticas de influências ambientais sobre o desenvolvimento das doenças reumáticas, auxiliando na definição dos marcadores genéticos envolvidos no desenvolvimento dessas enfermidades. Esse conhecimento se traduzirá no aprimoramento de seus tratamentos e profilaxias.

REFERÊNCIAS

1. Donadi EA. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos

de histocompatibilidade com as doenças. *Medicina* 2000; 33: 7-18.

2. Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont BO, Erlich HA, Geraghty DE, Hansen JA, Mayr WR, Parham P, Petersdorf EW, Sasazuki T, Schreuder GMTH, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PJ. Nomenclature for factors of the HLA system (2002). *Tissue Antigens* 2002; 60:407-64.
3. Massardo L, Gareca N, Cartes MA, Cervilla V, Gonzalez A, Jacobelli S. The presence of the HLA-DRB1 shared epitope correlates with erosive disease in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41(2): 153-6.
4. Weyand CM, Goronzy JJ. Association of MHC and rheumatoid arthritis: HLA polymorphisms in phenotypic variants of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2(3):212-6.
5. Stanevicha V, Eglite J, Sochnevs A, Gardovska D, Zavadskā D, Shantere R. HLA class II associations with rheumatic heart disease among clinically homogeneous patients in children in Latvia. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(6):340-6.
6. Muñoz-Fernández S, Martín J, Martín-Mola E, García-Rodríguez MC, Cantalejo M, Fontán G, Ferreira A. Soluble HLA class I antigens in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Rheumatology* 2001; 40(12): 1365-9.
7. Cauli A, Dessole G, Fiorillo MT, Vacca A, Mameli A, Bitti P, Passiu G, Sorrentino R, Mathieu A. Increased level of HLA-B27 expression in ankylosing spondylitis patients compared with healthy HLA-B27-positive subjects: a possible further susceptibility factor for the development of disease. *Rheumatology* 2002; 41(12):1375-9.
8. Herdy GV, Zabriskie JB, Chapman F, Khanna A, Swedo S. A rapid test for the detection of a B-cell marker (D8/17) in rheumatic fever patients. *Braz J Med Biol Res* 1992; 25(8):789-94.
9. Donadi EA, Smith AG, Louzada-Junior P, Voltarelli JC, Nepom GT. HLA class I and class II profiles of patients presenting with Sydenham's chorea. *J Neurol* 2000; 247(2):122-8.
10. Hallioglu O, Mesci L, Ozer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(1):117-20.
11. Hernandez-Pacheco G, Aguilar-Garcia J, Flores-Dominguez C, Rodriguez-Perez JM, Perez-Hernandez N, Alvarez-Leon E. MHC class II alleles in Mexican

- patients with rheumatic heart disease. *Int J Cardiol* 2003; 92(1):49-54.
12. Ozkan M, Carin M, Sonmez G, Senocak M, Ozdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation* 1993; 87(6):1974-8.
 13. Olmez U, Turgay M, Ozenirler S, Tutkak H, Duzgun N, Duman M. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(2):49-52.
 14. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Khalil J. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in Brazilian population. *Circulation* 1991; 83:1995-8.
 15. Visentainer JEL, Pereira FC, Dalalio MMO, Tsuneto LT, Donadio PR, Moliterno RA. Association of HLA-DR7 with rheumatic fever in the Brazilian population. *J Rheumatol* 2000; 27(6):1518-20.
 16. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56(7):481-90.
 17. Graham RR, Ortmann WA, Langefeld CD, Jawaheer D, Selby SA, Rodine PR, Beacher EC, Rohlf KE, Shark KB, Green LE, Nair RP, Stuart PE, Elder JT, King RA, Moser KL, Gaffney PM, Bugarvan TL, Erlich HA, Rich SS, Gregersen PK, Behrens TW. Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotypes in human systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* 2002; 71(3):543-53.
 18. Lizette M, Cortes LM, Baltazar LM, Lopez-Cardona MG, Olivares N, Ramos C, Salazar M, Sandoval L, Lorenz MGO, Chakraborty R, Paterson AD, Rivas F. HLA class II haplotypes in Mexican systemic lupus erythematosus patients. *Hum Immunol* 2004; 65(12):1469-76.
 19. Vargas-Alarcon G, Salgado N, Granados J, Gomez-Casado E, Martinez-Laso J, Alcocer-Varela J, Amaiz-Villena A, Alarcón-Segocvia D. Class II allele and haplotype frequencies in Mexican systemic lupus erythematosus patients: the relevance of considering homologous chromosomes in determining susceptibility. *Hum Immunol* 2001; 62(8):814-20.
 20. Smikle M, Christian N, DeCeulaer K, Barton E, Roye-Green K, Dowe G, et al. HLA-DRB alleles and systemic lupus erythematosus in Jamaicans. *South Med J* 2002; 95(7):717-9.
 21. Martin-Villa JM, Martinez-Laso J, Moreno-Pelayo MA, Castro-Panete MJ, Martinez-Quiles N, Alvarez M, Juan MD de, Gómez-Reino JJ, Arnaiz-Villena A. Differential contribution of HLA-DR, DQ, and TAP2 alleles to systemic lupus erythematosus susceptibility in Spanish patients: role of TAP2*01 alleles in Ro autoantibody production. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(4):214-9.
 22. Marchini M, Antonioli R, Lleo A, Barili M, Caronni M, Origgi L, Vandi M, Scorza R. HLA class II antigens associated with lupus nephritis in Italian SLE patients. *Hum Immunol* 2003; 64(4):462-8.
 23. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups XII. risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11(3):152-60.
 24. Gladman DD, Urowitz MB, Darlington GA. Disease expression and class II HLA antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 9(6):466-70.
 25. Azizah MR, Ainoi SS, Kuak SH, Kong NC, Normaznah Y, Rahim MN. The association of the HLA class II antigens with clinical and autoantibody expression in Malaysian Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001; 19(2):93-100.
 26. Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orta E, Baranda L, Cruz-Rizo J, Gonzalez-Amaro R. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 2003; 12(8): 607-11.
 27. Milterski B, Drynda S, Boschow G, Klein W, Oppermann J, Kekow J, Epplen JT. Complex genetic predisposition in adult and juvenile rheumatoid arthritis. *BMC Genet* 2004; 5(1):2.
 28. Bértolo MB, Costallat LTV, Persoli LB, Costa FF. Alelos HLA-DRB1 e o prognóstico da artrite reumatóide em pacientes brasileiros. *Rev Bras Reumatol* 2001, 41(3): 151-6.
 29. Lee HS, Lee KW, Song GG, Kim HA, Kim SY, Bae SC. Increased susceptibility to rheumatoid arthritis in Koreans heterozygous for HLA-DRB1*0405 and *0901. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3468-75.
 30. Ruiz-Morales JA, Vargas-Alarcon G, Flores-Villanueva PO, Villarreal-Garza C, Hernandez-Pacheco G, Yamamoto-Furusho JK, Rodrigues-Peres JM, Pérez-Hernandez Nm, Rull M, Cardiel MH, Granados J. HLA-DRB1 alleles encoding the "shared epitope" are associated with susceptibility to developing rheumatoid arthritis whereas HLA-DRB1 alleles encoding an aspartic acid at position 70 of the beta-chain are protective in Mexican Mestizos. *Hum Immunol* 2004; 65(3): 262-9.

31. Martinez A, Salido M, Bonilla G, Pascual-Salcedo D, Fernandez-Arquero M, de Miguel S, Balsa A, Concha EG de La, Fernandez-Gutierrez B. Association of the major histocompatibility complex with response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50(4): 1077-82.
32. Criswell LA, Lum RF, Turner KN, Woehl B, Zhu Y, Wang J, Twari HK, Edberg JC, Kimberly RP, Moreland LW, Seldin MF, Bridger Jr SL. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum* 2004; 50(9): 2750-6.
33. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. *Autoimmun Rev* 2004; 3(4): 301-4.
34. Morel J, Roch-Bras F, Molinari N, Sany J, Eliaou JF, Combe B. HLA-DMA*0103 and HLA-DMB*0104 alleles as novel prognostic factors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(12): 1581-6.
35. Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE, Silman AJS, British Paediatric Rheumatology Study Group, Woo P, Southwood T. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology* 2002; 41(10):1183-9.
36. Smerdel A, Ploski R, Flato B, Musiej-Nowakowska E, Thorsby E, Forre O. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is primarily associated with HLA-DR8 but not DQ4 on the DR8-DQ4 haplotype. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(4): 354-7.
37. Saila H, Pitkaniemi J, Tuomilehto J, Savolainen A, Alakulppi N, Tuomilehto-Wolf E. HLA and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis: a study of affected sibpairs in an isolated Finnish population. *J Rheumatol* 2004; 31(11): 2281-5.
38. Runstadler JA, Saila H, Savolainen A, Leirisalo-Repo M, Aho K, Tuomilehto-Wolf E. HLA-DRB1, TAP2/TAP1, and HLA-DPB1 haplotypes in Finnish juvenile idiopathic arthritis: more complexity within the MHC. *Genes Immun* 2004; 5(7):562-71.
39. Garavito G, Yunis EJ, Egea E, Ramirez LA, Malagon C, Iglesias A, Cruz OF de La, Uribe O, Navarro Em Martinez P, Jaraquemada D. HLA-DRB1 alleles and HLA-DRB1 shared epitopes are markers for juvenile rheumatoid arthritis subgroups in Colombian mestizos. *Hum Immunol* 2004; 65(4): 359-65.
40. Hsu CT, Lin YT, Yang YH, Chiang BL. Factors affecting clinical and therapeutic outcomes of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33(5):312-7.
41. Kataria RK, Brent LH. Spondyloarthropathies. *Am Fam Physician* 2004; 69(12):2853-60.
42. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002; 136(12):896-907.
43. Conde RA, Sampaio-Barros PD, Donadi EA, Kraemer MH, Persoli L, Coimbra IB. Frequency of the HLA-B27 alleles in Brazilian patients with AS. *J Rheumatol* 2003; 30(11): 2512.
44. Faustino PC, Terreri MT, Andrade CT, Len C, Hilario MO. Clinical features of spondyloarthropathies in childhood: analysis of 26 patients. *Rev Assoc Med Bras* 2001; 47(3):216-20.
45. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001; 28(3): 560-5.
46. Oguz FS, Ocal L, Diler AS, Ozkul H, Asicioglu F, Kasapoglu E. HLA B-27 subtypes in Turkish patients with spondyloarthropathy and healthy controls. *Dis Markers* 2004; 20(6): 309-12.
47. Fernandez-Sueiro JL, Alonso C, Blanco FJ, Rodriguez-Gomez M, Galdo F, Gonzalez-Gay MA. Prevalence of HLA-B27 and subtypes of HLA-B27 associated with ankylosing spondylitis in Galicia, Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(4):465-8.
48. Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum*. 1999; 28(6):368-91.
49. Brown MA, Jepson A, Young A, Whittle HC, Greenwood BM, Wordsworth BP. Ankylosing spondylitis in West Africans--evidence for a non-HLA-B27 protective effect. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(1): 68-70.
50. Wei JC, Tsai WC, Lin HS, Tsai CY, Chou CT. HLA-B60 and B61 are strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients. *Rheumatology* 2004; 43(7):839-42.
51. Juan MD de, Reta A, Belzunegui J, Figueroa M, Maruri N, Cuadrado E. HLA-A*2402 and a microsatellite (D6S248) are secondary independent susceptibility markers to ankylosing spondylitis in basque patients. *Hum Immunol* 2004; 65(2): 175-80.
52. Taniguchi Y, Yorioka N, Kyuden Y, Asakimori Y. Reiter's syndrome associated with HLA-B51: a case report. *J Int Med Res* 2003; 31(1):55-7.

53. Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K. Clinical analysis of 21 patients with psoriasis arthropathy. *J Dermatol* 2005; 32(2):84-90.
54. Chou CT, Lin KC, Wei JC, Tsai WC, Ho HH, Hwang CM, Chen GM, Hsu CM, Yu DTY. Study of undifferentiated spondyloarthropathy among first-

degree relatives of ankylosing spondylitis probands. *Rheumatology* 2005; 44(5):662-5.

Endereço para correspondência:

Crésio Alves
Rua Plínio Moscoso, 222, Apto. 601,
CEP 40157-190 - Salvador – Bahia
E-mail: cresio.alves@uol.com.br