

Psoriatik Artritli Hastalarda HLA-B27 Sıklığı ve Demografik, Klinik, Radyolojik Bulgularla İlişkisi

Sevdenur FIRAT², Ayten YAZICI¹, Barış YILMAZER¹, Fulya COŞAN¹, Ayşe ÇEFLE¹

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Psoriatik artrit (PsA) klinik bulgular ile HLA-B27 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar başta ülkemiz olmak üzere literatürde oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada PsA'lı hastalarda HLA-B27 sıklığının tespit edilmesi ve hastaların demografik, klinik ve radyolojik bulguları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. PsA tanısı konulan 51 olgu çalışmaya alındı. Hastaların poliklinik takip dosyaları taranarak demografik özellikleri, klinik ve radyolojik bulguları, tedavi şekilleri ve HLA-B27 gen analizi sonuçları kaydedildi. Hastaların HLA-B27 analizleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda real-time PCR yöntemiyle yapıldı. PsA'lı 51 hastanın 8'inde (%15,69) HLA-B27'nin pozitif olduğu saptandı. HLA-B27 pozitiflik oranı aksiyel tutulum ve periferik tutulum olan grupta sırası ile %37,5, %11,6 idi (p=0,099). Diğer klinik bulgularla HLA-B27 varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda HLA-B27 pozitiflik oranı son yayınlardaki değerlere benzer şekilde bulundu. Sonuçlarımız HLA-B27 pozitifliği olan PsA'lılarda artmış aksiyel tutulum riskini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriatik artrit. HLA-B27. Aksiyel tutulum.

The HLA-B27 Frequency, and Its Relationship with Demographic, Clinical, Radiological Findings in Patients with Psoriatic Arthritis

ABSTRACT

The studies which are investigating the relationship between HLA-B27 and the clinical findings in psoriatic arthritis (PsA) are too limited in the literature and also in our country. In this study, we aimed to find out the frequency of HLA-B27 and compare the demographic, clinical and radiological findings in patients with PsA. Fifty one patients who have been diagnosed with PsA enrolled in the study. The demographic characteristics, the clinical and radiological findings, the treatment modalities, and the HLA-B27 gene analysis results of the patients were recorded by scanning the follow-up charts of all patients. HLA-B27 analysis of patients were performed by using real-time PCR in Kocaeli University, in Faculty of Medicine, in Department of Medical Genetics. HLA-B27 was positive in 8 of 51 patients (15.69%). In patients with axial involvement and peripheral involvement, the rate of HLA-B27 positivity was 37.5%, 11.6%, respectively (p=0.099). There was no relationship between the presence of HLA-B27 and with other clinical findings. In our study, HLA-B27 positivity rate was similar to the values found in recent publications. The results of HLA-B27 supports the increased risk of axial involvement in PsA patients.

Key Words: Psoriatic Arthritis. HLA-B27. Axial involvement.

Spondiloartropatiler (SpA), ortak klinik, genetik ve epidemiyolojik özellikleri bulunan bir grup hastalığı tanımlar. Bu grubun belli başlı üyeleri arasında anki-lozan spondilit, reaktif artrit, psoriatik artrit (PsA) ve enteropatik artrit yer alır. Hastaların büyük kısmının erkek olması, tendon ve ligamanların yapıştığı entezis

bölgelerinde inflamasyon (entezit) olması, sakroiliak eklem tutulumunu gösteren radyolojik ve klinik kanıtların varlığı, alt ekstremitte büyük eklemlerde ağırlıklı asimetrik oligoartritin bulunması ve HLA-B27 ile güçlü beraberlik bu ortak özelliklerin belli başlılarıdır¹. SpA ile HLA-B27 arasında sıkı bir bağlantı bulunmaktadır. Bu bağlantı AS'de en belirgindir. Diğer SpA grubu hastalıklarda ise azalan sıklıkta da olsa HLA-B27 bağlantısı mevcuttur. HLA-B27 sıklığı toplumda %6-8 iken, AS'li hastalarda %90-95 bulunmaktadır (Kuzey Avrupa ülkelerinde)^{1,2}.

PsA, psoriasis ile ilişkili ve uygun tedavi edilmediği takdirde ilerleyici, ciddi, hasar yapıcı olabilen kronik inflamatuvar artrit olup, toplumda % 0,3 ile % 1 oranında görülmektedir³. PsA'lı hastalarda HLA-B27 sıklığı, ankilozan spondilit veya reaktif artrite oranla

Geliş Tarihi: 20 Kasım 2013

Kabul Tarihi: 19 Şubat 2014

Dr. Ayten YAZICI
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı,
Kocaeli.
Tel.: 02642552106
e-mail: burakdefy@hotmail.com

düşüktür. Ancak, HLA-B27 dahil olmak üzere PsA gelişimi ile bazı insan lökosit antijenleri (HLA) arasında ilişki tanımlanmıştır. HLA-B27 varlığı, erken eklem tutulumu ile karakterize farklı bir PsA fenotipi ile ilişkilendirilmiştir⁴. Periferik eklem tutulumu ve HLA-B27 varlığının aksiyel tutulumlu PsA için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir⁵. Psoriazisli olgularda ve periferik psoriatik artritli hastalarda HLA-B27 antijen sıklığında anlamlı bir artış görülmezken, aksiyel tutulumlu psoriatik artritli hastaların %45'inde HLA-B27 pozitif olarak saptanmıştır⁶. Aynı zamanda HLA-B39, B27, ve DQw3 allelleri varlığı ile hastalık progresyonu arasında ilişkili olduğu da gösterilmiştir⁷.

Klinik bulgular ile HLA-B27 arasındaki ilişki ile ilgili bilgiler başta ülkemiz olmak üzere literatürde oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, PsA hastalarında HLA-B27 sıklığının tespiti ve ek olarak klinik ve radyolojik bulgular ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak Haziran 2009-Mart 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/ Romatoloji Bilim Dalı'nda Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyularak yapıldı.

Çalışmaya Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen, Moll ve Wright sınıflandırma kriterlerine göre psoriatik artrit tanısı konan 51 PsA hastası dahil edildi⁸. Hastaların poliklinik takip dosyaları retrospektif olarak incelenerek standart bir protokolle değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, tanı yaşı, klinik bulgular, laboratuvar bulguları, görüntüleme sonuçları, tedavileri ve HLA-B27 sonuçları kaydedildi. Hastaların HLA-B27 analizleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda real-time PCR yöntemiyle yapıldı.

İstatistiksel İşlemler:

İstatistiksel analizler için "SPSS for Windows 13,0 versiyonu" kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum); dağılım normal olmadığı için ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher'in kesin ki kare testi kullanılmış olup, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 51 PsA hastası alındı. Hastaların yaş ortalaması 41 ± 12 (min-maks:19-63) yıl, hastalıkların başlangıç yaşı 36 ± 11 (min-maks:12-55) yıl, tanı yaşı ortalaması 37 ± 11 (min-maks:15-60) yıl olup başlangıç

ile tanı arasında geçen süre $2,4 \pm 3,4$ (min-maks:0,1-16) yıl idi. Hastaların 20'si (%40) erkek, 31'i (%60) kadındı (Tablo I).

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

n=51	ort±std
Yaş (yıl)	41,43 ±11,78
Başlangıç Yaşı (yıl)	35,63 ±10,63
Tanı Yaşı (yıl)	37,16±10,67
Başlangıç-Tanı Arasındaki Süre (yıl)	2,44 ±3,40
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	20/31

Hastaların %33,3'ünde inflamatuvar belsı, %11,7'inde kalça ağrısı, %23,5'inde topuk ağrısı, %94,1'inde periferik artrit, %5,9'unda üveit tespit edilirken hiçbir hastada protez saptanmadı. Hastaların radyolojik bulgularına bakıldığında aşil ti %11,7⁶ hastada, topuk dikenini %17,65⁹ hastada, sindesmofit %5,9³ hastada saptandı. Ayrıca 10 hastada (%19,6) kemik erozyonu tespit edildi (Tablo II).

Tablo II. Klinik ve radyolojik bulgular

n=51	n (%)
İnflamatuvar Bel Ağrısı	17(%33,3)
Topuk Ağrısı	12(%23,5)
Periferik Artrit	48(%94,1)
Kalça Ağrısı	6(%11,7)
Üveit	3(%5,9)
Protez	0
Radyolojik Bulgular	
Aşil Tendiniti	6(%11,7)
Topuk Dikeni	9(%17,65)
Sindesmofit	3(%5,9)
Erozyon	10(%19,6)

Hastaların 8'inde (%15,69) HLA-B27 pozitif olup hastalığın başlangıç yaşının median değeri HLA-B27 pozitif grupta 30 yıl (min: 12, maks: 53), negatif grupta ise 36 yıl (min: 15, maks: 55) bulundu; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,166$). Başlangıç ile tanı arasında geçen sürenin median değeri HLA-B27 pozitiflerde ve negatif grupta 1 yıldır (pozitif grupta min: 0, maks: 10; negatiflerde min: 0,2, maks: 16) ($p=0,948$). Hastaların klinik ve radyolojik bulguları ile HLA-B27 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo III).

Hastalığın tutulum şekli ile HLA-B27 arasındaki ilişkiye bakıldığında, HLA-B27 pozitif olan 8 hastanın 3'ünde (%37,5) poliartiküler, 2'sinde (%25) oligoartiküler, 3'ünde (%37,5) aksiyel tutulum vardı. Spondiliti olan hastalarda HLA-B27 pozitiflik oranı %37,5 idi. Bu oran diğer gruplardan daha yüksek (poliartiküler tutulumu olanlarda %9,3, oligoartiküler tutulumu olanlarda %18,1; periferik tutulum olarak ele alındı-

Psoriatik Artritli Hastalarda HLA-B27

ğında ise %11,6) olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,099$) (Tablo III).

Tablo III. PsA'lı hastalarda HLA-B27 durumuna göre klinik ve radyolojik bulguların karşılaştırılması

	HLA-B27 pozitif n=8 n (%)	HLA-B27 negatif n=43 n (%)	P
İnflamatuvar Bel Ağrısı	5(%625)	12(%27,9)	0,099
Topuk Ağrısı	2(%25)	10(%23,2)	1,000
Periferik Artrit	8(%100)	40(%93)	1,000
Kronik Artrit	8(%100)	40(%93)	1,000
Kalça Ağrısı	2(%25)	4(%9,3)	0,234
Üveit	1(%12,5)	2(%4,6)	0,407
Aşil Tendiniti	0	4(%9,3)	1,000
Topuk Dikeni	1(%12,5)	8(%18,6)	1,000
Sindesmotit	1(%12,5)	2(%4,6)	0,407
Erozyon	1(%12,5)	9(%20,9)	1,000
AC fibrozisi	0	1(%2,3)	1,000
Tutulum Şekli			
Poliartiküler	3(%37,5)	29(%67,5)	0,099*
Oligoartiküler	2(%18)	9(%20,9)	
Aksiyel	3(%37,5)	5(%11,6)	

*Periferik tutulum ile aksiyel tutulum karşılaştırılmıştır.

Hastalarda anti tümör nekroz edici faktör (TNF) alfa kullanımı ve HLA-B27 arasındaki ilişkiye bakıldığında HLA-B27 pozitif olan hastaların yarısında (4/8), negatif olanların ise %18'inde (8/43) anti-TNF kullanımı mevcuttu. Ancak HLA-B27 pozitifliği ile anti-TNF kullanımı arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,076$).

Tartışma

SpA, ortak klinik, genetik ve epidemiyolojik özellikleri bulunan bir grup hastalığı tanımlar. Bu grubun belli başlı üyeleri arasında ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), PsA ve enteropatik artrit yer alır¹. SpA ile HLA-B27 arasında sıkı bir bağlantı bulunmaktadır. Bu bağlantı AS'de en belirgindir. Diğer SpA grubu hastalıklarda ise azalan sıklıkta da olsa HLA-B27 bağlantısı mevcuttur².

PsA'da erkek/kadın oranı farklı çalışmalarda değişiklik göstermesine rağmen ortalama 1:1 olarak bildirilmiştir^{3,9,11}. Çalışmamızda PsA grubunda erkek/kadın oranı 0,6 olarak bulundu.

Psoriasis ve PsA'da HLA-B27 ile hastalık başlama yaşı arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmada Queiro ve ark HLA-B27 pozitif olan psoriasisli hastalarda başlama yaşını 24 ± 8 yıl, negatif olanlarda ise 32 ± 14 yıl bulduklarını bildirmektedir ($p=0,026$). Aynı çalışmada HLA-B27 pozitif PsA'lı hastalarda hastalık başlama

yaşı 30 ± 10 yıl, negatif olanlarda ise 40 ± 12 yıl olduğu ve HLA-B27 pozitif hastalarda hem psoriasis hem de PsA'nın daha erken başladığı vurgulanmıştır ($p=0,0056$)¹⁰. Bizim çalışmamızda, PsA başlangıç yaşı HLA-B27 pozitif grupta daha düşük olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel anlamda belirgin bir fark saptanmadı (HLA-B27 pozitif olanlarda median değer 30 yıl, negatif grupta ise 36 yıl bulundu) ($p=0,166$). Ancak HLA-B27 pozitif hasta sayımız az olduğu için aradaki ilişki gösterilememiş olabilir.

PsA'lı hastalarda, HLA-B27 varlığı ile artmış aksiyel tutulum ve üveit sıklığı arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir¹¹. Bu konudaki ilk yayın 1975 yılında Berwerton DA ve ark. tarafından yayınlanmış olup PsA'lı hastaların %38'inde (23/60) HLA-B27 pozitif saptanmıştır; tutulum tipine göre bakıldığında da periferik tutulumlu olanların %24,4'ünde (10/41), aksiyel tutulumlu olanların ise %68'inde (13/19) HLA-B27'nin pozitif olduğu görülmüştür⁶. Son yayınlarda PsA'lı hastalarda, HLA-B27 pozitifliği %10 ile %25 arasında bildirilirken, bilateral radyografik sakroiliit varlığında ve/veya aksiyel tutulumlu olgularda bu oranın daha da yüksek olabileceği belirtilmiştir¹². Yapılan bir çalışmada PsA'lı hastaların %20,5'inde (21/102) HLA-B27 pozitif saptanırken psoriatik spondiliti olan hastalarda bu değer %64,7 (11/17) olarak bildirilmektedir. Bonfiglioli ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada HLA-B27 pozitif PsA'lılarda spondilitin daha fazla gözlemlendiği, oligoartritin ise daha az görüldüğü, poliartrit ile ilişki saptanmadığı bildirilmiştir¹³. Queiro ve ark.'nın yaptığı çalışmada da HLA-B27 pozitif PsA'lılarda spondilitik tutulumun daha fazla olduğu bildirilmiştir¹⁴. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PsA grubunda %15,6 (8/51 hasta) oranında HLA-B27 pozitifliği saptandı. Aksiyel tutulumu olan PsA'lı hastalara bakıldığında ise bu oran %37,5 olarak bulundu. Bu oran literatürdekinden daha düşüktür; bu hasta sayımızın az olmasından veya etnik farklılıktan kaynaklanmış olabilir.

PsA'lı hastaların %7-16'sında akut anterior üveit görülebilmektedir¹⁵. Queiro ve ark.'nın yaptığı çalışmada PsA'lı hastalarda HLA-B27 pozitifliğinin üveit geliştirme riskiyle korele olduğu bildirilmiştir¹⁴. Bizim çalışmamızda PsA'lı hastalarda belirtilenden daha düşük oranda üveit (%5,9) saptandı. HLA-B27 pozitifliği ile üveit arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, HLA-B27 pozitifliği literatürde bildirilen sıklığa benzer oranda saptandı. Klinik bulgular ile HLA-B27 arasındaki ilişki ile ilgili bilgiler başta ülkemiz olmak üzere literatürde oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, HLA-B27 pozitiflik oranı aksiyel tutulumu olan grupta %37,5 bulunmuş olup bu diğer literatürde bildirilenden daha düşüktür. Çalışmamızda HLA-B27 pozitifliği ile klinik ve radyolojik bulgular karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Bizim toplumumuzda, PsA'lı hastalarda HLA-B27 sıklığı ve klinik varyasyonlar ile

ilişkinini etkileyen genetik ve/veya çevresel faktörler ile ilgili daha net verilere ulaşabilmek için daha geniş bir popülasyonda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Keser G. Spondiloartritlerin sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji*. 2004;4(1):1-12.
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58-67.
3. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, Breedveld F, eds. Oxford textbook of rheumatology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2004:766–78.
4. Boehncke WH, Kirby B, Fitzgerald O, van de Kerkhof PC. New developments in our understanding of psoriatic arthritis and their impact on the diagnosis and clinical management of the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug 1. doi: 10.1111/jdv.12222. [Epub ahead of print]
5. Chandran V, Tolusso DC, Cook RJ, Gladman DD Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):809-15.
6. Berwerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, James DC. HLA-B27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet* 1974;1(7864):956-8.
7. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):845.
8. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
9. Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(4): 829-44.
10. Queiro R, Torre JC, González S, López-Larrea C, Tinturé T, López-Lagunas I. HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Mar;30(3):505-7.
11. Liao HT, Lin KC, Chang YT, Chen CH, Liang TH, Chen WS, Su KY, Tsai CY, Chou CT. Human leukocyte antigen and clinical and demographic characteristics in psoriatic arthritis and psoriasis in Chinese patients. *J Rheumatol*. 2008;35(5):891-5.
12. Bruce IN. Clinical features of psoriatic arthritis In: Hochberg MC, Alan JS, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, Rheumatology. 5th ed. Elsevier Ltd. Press, 2011:1183–93.
13. Bongiflioli R, Conde R, Sampaio-Barros PD, Louzada-Junior P, Donadi EA, Bertolo MB. Frequency of HLA-B27 alleles in Brazilian patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(6):709-12.
14. Queiro R, Gonzalez S, López-Larrea C, Alperi M, Sarasqueta C, Riestra JL, et al. HLA-C locus alleles may modulate the clinical expression of psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(6):R185.
15. Banares A, Garcia CH, Gutierrez BF, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Cliri North Am* 1998; 24(4):771-847.