



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

EL PAPEL DEL HLA-B27 EN LA ESPONDILOARTRITIS AXIAL

Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

2020

Doctoranda:

Marta Arévalo Salaet

Tutor:

Xavier Calvet Calvo

Directores:

Jordi Gratacós Masmitjà y Pilar Font Ugalde

AGRADECIMIENTOS

Antes de comenzar, me gustaría dedicar unas líneas a reconocer y agradecer la ayuda y el soporte, tanto científico y laboral como emocional, a todos aquellos que me han acompañado estos últimos años. Sin estas personas no creo que hubiera sido capaz de hacer todo aquello que conlleva una tesis doctoral.

En primer lugar, sin el esfuerzo y constancia de mis padres no tendría ni tan siquiera una carrera universitaria. Su esfuerzo durante toda mi vida ha hecho que sea lo que hoy, y me ha permitido dedicarme a una de las profesiones más bonitas que existen, además de transmitirme todo lo bueno que hay en ellos y que intento sacar de mi a diario. Gracias también a mi hermana, por crecer a mi lado. A mi abuelo, la persona más fuerte del mundo, espero haber heredado una pizca de lo que tú eres.

A David, pilar fundamental de mi pequeña gran familia, que ha estado conmigo durante los años y momentos más duros de mi vida, en los cuales hemos crecido juntos. Gracias a su compañía, a su paciencia, a su apoyo, estoy donde estoy ahora.

Gracias a mis amigos de siempre, Cintia, Sonia, Edu, Maria, Damaris, Meri, Nuria, Roger y Jordi. Gracias, simplemente por estar ahí.

A Jordi, director de tesis, jefe y maestro. Esta tesis es tan mía como suya, probablemente de no ser por él no tendría ni que escribir este apartado, ya que no habría tesis. Gracias por el apoyo y por creer en mí en momentos en los que

yo no lo hice. También gracias a Pilar y a Xavier Calvet, por el soporte en la tesis.

A mis compañeros del hospital, por el soporte, y por todo lo que he aprendido y sigo aprendiendo de vosotros: Mireia, Marías, Joan, Quique, Carlos, Cristóbal, Edu, Toni, Noe, y a mi ex jefa, Marta. A nuestros pequeños resis Silvia, Menna y Ester. A mis compañeras del día a día, Alejandra, Alba y Lorena. A Lourdes.

Quiero que sepáis que esta tesis tiene un pedacito de cada uno de vosotros.

ABREVIATURAS

EspAax: Espondiloartritis Axial

EspA: Espondiloartritis

EA: Espondilitis Anquilosante

EspAax-nr: Espondiloartritis axial no radiográfica

HMC-I: Complejo Mayor de Histocompatibilidad de tipo I

TLR: Toll-Like Receptors

IL: Interleucina

ERAP: Reticulo Endoplasmatico Aminopeptidasa

Ig: Inmunoglobulina

AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

UAA: Uveítis Anterior Aguda

ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society

EAV: Escala Analogovisual

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

PCR: Proteína C Reactiva

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life

ASAS-HI: ASAS Health Index

NYm: Criterios de Nova York modificados

BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

mSASSS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score

RM: Resonancia magnética

FAME: Fármaco Modificador de Enfermedad

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

AVC: Accidente Vascular Cerebral

HTA: Hipertensión Arterial

DLP: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

AR: Artritis Reumatoide

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

APs: Artritis Psoriásica

DMO: Densidad Mineral Ósea

IMC: Índice de Masa Corporal

DE: Desviaciones Estándar

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. SUMMARY/RESUMEN	8
2. INTRODUCCIÓN	11
2.1. Definición de Espondiloartritis Axial	12
2.2. Origen histórico y etimología	13
2.3. Fisiopatología. El papel del HLA-B27	14
2.4. Epidemiología	18
2.5. Espectro clínico axial, articular y extraarticular	19
2.6. Criterios de clasificación de Espondiloartritis Axial	20
2.7. Medidas clínicas	
2.7.1 Medidas de actividad	21
2.7.2. Medidas de discapacidad	23
2.8. Hallazgos de laboratorio	25
2.9. Pruebas de imagen	
2.9.1. Radiología simple	26
2.9.2. Resonancia magnética	27
2.10. Tratamiento	28
2.11. Comorbilidades	29
3. JUSTIFICACIÓN	34
4. HIPÓTESIS DE ESTUDIO	37
5. OBJETIVOS	39

6. METODOLOGÍA	
6.1. PRIMER TRABAJO: Influence of HLA-B27 in Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database	42
6.2. SEGUNDO TRABAJO: Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: data from COMOSPA	50
7. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	56
8. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS	58
9. CONCLUSIONES	69
10. LINEAS DE FUTURO	71
11. BIBLIOGRAFÍA	73
12. ANEXOS Y MATERIAL DE SOPORTE A LA TESIS	80

1. SUMMARY/RESUMEN

The aim of this thesis is to assess the potential influence of genotype, expressed by the HLA-B27 gen, in the clinical and comorbidities burden of Axial Spondyloarthritis patients. For this purpose, data of two wide multicentric registries of Axial Spondyloarthritis patients have been analyzed and the results obtained have been recently published in two high impact factor journals. The reported data suggest an association between the HLA-B27 gen and the presence of certain clinical features, such as an earlier disease onset, high family history and an inverse association with peripheral involvement and some extraarticular manifestations, such as psoriasis and inflammatory bowel disease. In respect to comorbidities, we have demonstrated for the first time a relationship between HLA-B27 and osteoporosis in these patients.

Our work permits to delimit more accurately the influence of HLA-B27 in the clinical burden of Axial Spondyloarthritis and to open new research lines, especially to confirm and to better understand the mechanisms explaining these associations.

En la tesis que presento se analiza la posible influencia del genotipo, expresado por el HLA-B27, en el espectro clínico y de comorbilidades de los pacientes con Espondiloartritis Axial. Para ello se han evaluado los datos procedentes de dos amplios registros multicéntricos de pacientes con Espondiloartritis Axial, y los resultados obtenidos se han publicado recientemente en sendos artículos en revistas de alto factor de impacto. Los datos reportados sugieren una asociación entre el gen HLA-B27 y la presencia de ciertas características clínicas como un inicio de la enfermedad más temprana, mayor agregación familiar y una relación inversa con la afectación periférica y ciertas manifestaciones extraarticulares, como la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal. En lo que respecta a comorbilidades, se ha hallado por primera vez una asociación del HLA-B27 con la osteoporosis en estos pacientes. Se trata de un trabajo que permite delimitar con mayor precisión la influencia del HLA-B27 en el espectro clínico de la Espondiloartritis Axial y abre futuras líneas de investigación, sobretodo para confirmar y conocer los mecanismos que justifiquen dichas asociaciones.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definición de Espondiloartritis Axial

La Espondiloartritis Axial (EspAax) es una enfermedad inflamatoria crónica perteneciente a la familia de las Espondiloartritis (EspA). Actualmente se asume que el tejido diana del proceso inflamatorio es la entesis. La EspAax se considera una enfermedad crónica que en sus formas más evolucionadas puede ser progresiva y comportar una gran discapacidad por anquilosis vertebral. Se trata de una entidad que actualmente engloba dos formas clínicas de expresión: las formas radiográficas (Espondilitis Anquilosante (EA)) y las no radiográficas (EspAax-nr). Se clasifica en una u otra entidad según si existe sacroileítis radiográfica valorada mediante radiología simple. La mayoría de expertos dentro de la comunidad científica consideran que se trata de diferentes estadios evolutivos de una misma enfermedad y que ciertos factores genéticos y ambientales condicionarían la evolución de las formas no radiográficas a las radiográficas.

2.2. Origen histórico y etimología (1)

La EA fue descrita como tal por primera vez por Bernard Connor en el 1694, a raíz del descubrimiento de un esqueleto en Francia que presentaba una osificación ligamentosa del raquis y fusión articular en las caderas, de manera que se dijo que “era más fácil partir la columna a través de cualquiera de las vértebras que separarlas entre ellas”. Sin embargo, este esqueleto no es el más antiguo hallado con estas alteraciones, ya que se han descrito estos mismos hallazgos en restos humanos del neolítico, la edad de bronce, el antiguo Egipto, la época prerromana y los vikingos. Se empezó a considerar y a describir como entidad patológica a finales del siglo XIX. El término “Espondilitis Anquilosante” proviene de los términos “Spondylos”, que significa “vértebra”, el sufijo –itis que significa “inflamación”, y “Ankylos” que significa “fusión”, es decir, inflamación fusionante de las vértebras. El término “Espondiloartritis Axial” comparte el término “Spondylos”, e incluye artritis (inflamación articular) y “Axial” ya que afecta al esqueleto y estructuras del tronco de forma principal.

2.3. Fisiopatología. El papel del HLA-B27

El proceso fisiopatológico de la EspAax es complejo y se basa en la interacción de diferentes factores que actúan en distintas estructuras anatómicas. Dentro de un mismo individuo con un genotipo determinado se han descrito una serie de factores desencadenantes que dispararían una cascada de procesos inmunitarios en los tejidos implicados, escapando a los mecanismos reguladores intrínsecos con la subsiguiente perpetuación inflamatoria.

El primer, más importante y conocido factor genético hasta el momento es el HLA-B27, un tipo de antígeno perteneciente al Complejo Mayor de Histocompatibilidad de tipo I (HMC-I), que se conoce desde 1973 (2). Su estructura molecular, de forma parecida al resto de moléculas pertenecientes al HMC-I, contiene tres glicoproteínas transmembrana de cadena pesada (α_1 , 2 y 3) unidas de forma no covalente a una cadena β_2 -microglobulina (3) (figura 1).

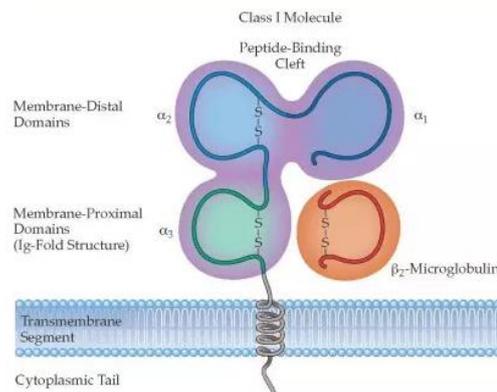


Figura 1: representación de la estructura de las moléculas del sistema HMC-1 (<https://microbeonline.com/difference-mhc-class-mhc-class-ii-proteins/>)

Se han descrito tres mecanismos por los cuales el HLA-B27 podría estar implicado en la fisiopatología de la enfermedad (4-10). En primer lugar existe la teoría llamada “artritogénica”, que se fundamenta en el papel del HLA-B27

como presentador de antígeno cuando se une a ciertos péptidos bacterianos, generando patrones similares a tejidos propios y activando los Toll-Like Receptors (TLR) de las células NK y T citotóxicas. Estas células activadas, actuarían contra estos patrones y desencadenarían una respuesta inflamatoria. Una segunda teoría se basa en un problema de plegamiento del HLA-B27. El HLA-B27 presenta una estructura cuaternaria inestable que comportaría problemas de plegamiento molecular, conformando moléculas mal plegadas que se acumularían en el retículo endoplásmico generando un estrés intracelular en las células encargadas de activar la cascada inflamatoria, sobretodo mediante las interleucinas IL-23 e IL-17. Por último, existe una tercera teoría basada en la capacidad del HLA-B27 de perder su subunidad β 2-microglobulina, hecho que puede derivar en la formación de homodímeros que se expresarían en las células desencadenando también una cascada inflamatoria. Hoy en día se cree que el papel del HLA-B27 en la fisiopatogenia de la EA es una combinación de las tres teorías mencionadas (Figura 2)

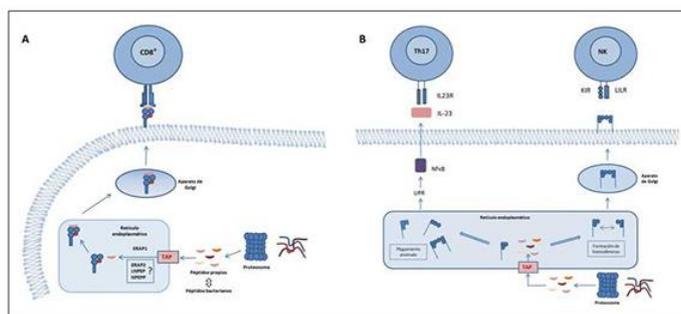


Figura 2: representación gráfica de los tres mecanismos que explicarían el papel del HLA-B27 en la fisiopatología de las SpA (11).

Sin embargo, el HLA-B27 no es necesario ni condiciona la existencia de la enfermedad, de hecho se cree que constituye sólo el 20% de la heredabilidad de la EA (12). Entre un 10 y un 20% de los pacientes con EA son HLA-B27

negativos, cifra que aumenta sensiblemente en las formas de EspAax-nr (13). En este sentido, se han descrito muchos otros genes implicados en la predisposición genética a sufrir la enfermedad, la mayoría de ellos implicados en la gestión o procesamiento de antígenos como son los genes codificantes del receptor de la IL-23 y de las Aminopeptidasas del Retículo Endoplasmático (ERAP) 1 y 2 (14-17), sin embargo a día de hoy ninguno de ellos se determina en la práctica clínica ya que no parecen mejorar la predicción a padecer la enfermedad que viene marcada por la presencia del HLA-B27.

Si bien el factor genético es el mayor factor predisponente a padecer la enfermedad, ésta no se desarrolla en ausencia de la influencia ambiental. El modelo de EspA en ratas derivado de los experimentos de Taurog evidenció que ratas transgénicas para HLA-B27 no desarrollan la enfermedad si se mantienen en un medio estéril (18). Para muchos investigadores el factor ambiental como primer desencadenante precisaría de un segundo desencadenante en forma de estrés biomecánico en la zona de la entesis para desarrollar finalmente la enfermedad, como lo evidencian los experimentos con ratas en las que la descarga mecánica de las extremidades también modifica el desarrollo de la EspA (19, 20).

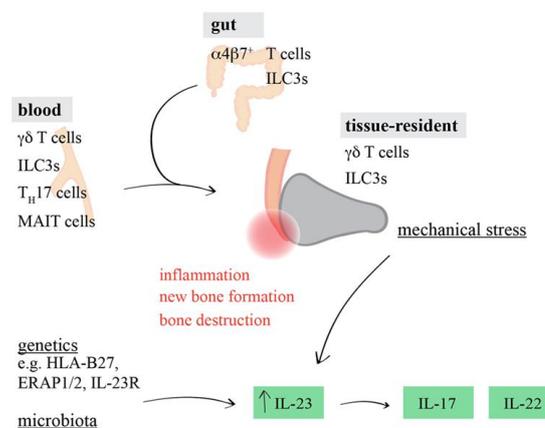


Figura 3: Representación gráfica del mecanismo fisiopatológico de las EspA (20)

Recientemente la influencia del HLA-B27 en la fisiopatología de las EspA ha recobrado gran impulso a raíz de los hallazgos de la participación de la barrera mucosa intestinal en el desarrollo y severidad de la enfermedad, así como de la influencia potencial del HLA-B27 en la composición y respuesta de la microbiota de estos pacientes. Desde hace años se conoce que hasta un 60% de pacientes con EA presentan inflamación intestinal subclínica (21-24), de hecho existen estudios que sugieren que los pacientes con EA pueden tener niveles elevados de IgA secretora, inmunoglobulina específica de defensa de mucosas (25, 26), y se ha detectado que la inflamación intestinal mediante una elevación de los niveles de IL-23 puede condicionar activación a distancia de linfocitos ROR γ δ localizados en las entesis y activar el proceso inflamatorio (27). En esta línea, estudios recientes sugieren que en individuos predispuestos (HLA-B27 positivos) se produce una selección de microbioma especial que puede estar relacionada con una activación crónica del sistema inmune a nivel intestinal que genere altos niveles de IL-23 y predisposición al desarrollo y/o severidad de la EspAax (28).

2.4. Epidemiología

La prevalencia de la EspAax varía según los distintos territorios y se estima entre 9 a 30 por cada 10000 habitantes (29). Las formas radiográficas (EA) son claramente más frecuentes en hombres jóvenes, de debut aproximado entre los 20 y los 40 años. Su prevalencia aumenta a medida que aumenta la frecuencia poblacional del HLA-B27, la cual varía según los diferentes territorios, siendo en caucásicos aproximadamente del 7.5% (30). Entre los individuos en la población general con HLA-B27 positivo, solo un 5-6% desarrollaran una EA según datos de EEUU (31). Tal como se comenta en el punto anterior, la génesis de la enfermedad es el resultado de la interacción de diferentes genes además del HLA-B27, junto con factores epigenéticos y ambientales. En pacientes con hermanos monozigotos afectados existe un riesgo del 63% de presentar la enfermedad, y en familiares de primer grado del 8.2% (32). La distribución por sexos de las formas no radiográficas (EspAax-nr) es distinta, siendo la proporción hombre : mujer aproximadamente 1:1 (33).

2.5. Espectro clínico axial, articular y extraarticular

La sintomatología inicial y característica es la lumbalgia inflamatoria, es decir, aquella que empeora con el reposo y mejora con el ejercicio, que despierta al paciente a las dos o tres horas de dormir y aparece en gente joven, antes de los 40 años. Suele asociar sensación de rigidez matinal de más de 30 minutos de duración y mejora con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE). Dicha clínica puede presentarse también en los segmentos cervical y/o dorsal. La enfermedad afecta de forma característica a las articulaciones sacroilíacas, por ello también es frecuente que el paciente aqueje de dolor en nalgas alternante irradiado por la cara posterior del muslo. En lo que respecta a la afectación periférica, puede asociar artritis (más frecuente y característicamente en forma oligoarticular de predominio en extremidades inferiores, aunque también hay casos con afectación poliarticular), entesitis y/o tenosinovitis. De forma menos frecuente también pueden presentar dactilitis (inflamación de estructuras tendinosas, articulares y/o periarticulares de uno o más dedos, clásicamente conocido como “dedo en salchicha”). Las dianas del proceso inflamatorio van más allá del aparato locomotor, ampliando el abanico clínico afectando la piel en forma de psoriasis, el intestino en forma de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y el ojo en forma de Uveítis Anterior Aguda (UAA). De forma más infrecuente, los pacientes pueden presentar también inflamación en los vasos sanguíneos (vasculitis) o en el pulmón (neumonitis intersticial).

2.6. Criterios de clasificación de Espondiloartritis Axial

En 2009 se definieron por el grupo ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) los criterios de clasificación de las EspAax (34). Para poder ser clasificado como EspAax, un paciente debe presentar dolor lumbar de más de tres meses de evolución e inicio antes de los 45 años, junto con sacroiliitis en imagen (ya sea mediante radiología simple o mediante resonancia magnética) y algún rasgo característico de EspA. En caso de no presentar sacroiliitis en imagen, el paciente debe presentar HLA-B27 positivo y al menos dos criterios característicos de EspA, listados en el siguiente esquema (Figura 4):

Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Axial (Esp)

En pacientes con dolor lumbar ≥ 3 meses y edad de inicio < 45 años

Sacroiliitis en imagen*
y
 ≥ 1 característica de Esp#

#Características de Esp

- dolor lumbar inflamatorio
- artritis
- entesitis (talón)
- uveítis
- dactilitis
- psoriasis
- enf. Crohn/colitis ulcerosa
- buena respuesta a AINEs
- historia familiar para SpA
- HLA-B27
- PCR elevada

O

HLA-B27
y
 ≥ 2 otras características de Esp#

*Sacroiliitis en imagen

- inflamación activa (aguda) en RM altamente sugestiva de sacroiliitis asociada a Esp.
- sacroiliitis radiográfica definida según criterios de NY modificados

n=649 pacientes con dolor lumbar;
Sensibilidad: 82.9%, Especificidad: 84.4%
Sólo imagen: Sensibilidad: 66.2%, Especificidad: 97.3%

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-783 (con autorización)



Figura 4: Esquema de los criterios ASAS para clasificación de la Espondiloartritis Axial

2.7. Medidas clínicas

En primer lugar, debemos puntualizar que la mayoría de medidas clínicas son reportadas por el paciente y por tanto se encuentran condicionadas a subjetividad con gran influencia de factores sociales, educacionales y emocionales. Para poder responder algunos ítems es necesario que el paciente pueda discernir si la sintomatología reflejada es o no atribuible a la enfermedad y no a otros procesos concomitantes. Esto en algunos casos es bastante difícil y recae en el reumatólogo poder diferenciar mediante la anamnesis si las puntuaciones recogidas por el paciente reflejan una enfermedad activa y si ha de condicionar un cambio en la actitud terapéutica. La mayoría y los más importantes se miden mediante Escalas Análogo Visuales (EAV) del 0 al 10, de menor a mayor grado.

2.7.1. Medidas de actividad de la enfermedad

Se utilizan para evaluar en qué grado la enfermedad se encuentra activa, midiendo distintos aspectos (dolor, fatiga, rigidez). Son la EAV global de la enfermedad, la del dolor, el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) y el ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) principalmente.

En la **EAV global**, el paciente refleja en qué grado considera que la enfermedad está activa la última semana en una escala del 0 (nada activa) al 10 (máxima actividad). Se considera enfermedad activa (y que debería implicar una reevaluación de la actitud terapéutica) si la EAV global es mayor de 4.

En la **EAV de dolor**, el paciente marca de 0 (ningún dolor) a 10 (máximo dolor imaginable) el dolor que ha presentado la última semana.

El **BASDAI** es un cuestionario que consta de seis preguntas que definen de forma más o menos exacta el estado del paciente la última semana y se correlacionan con la actividad de la enfermedad (35). Las preguntas, puntuadas en EAV del 0 al 10 son en relación a la fatiga, el dolor axial, el dolor periférico, el dolor a la presión y el grado y duración de la rigidez matinal. Para las dos últimas preguntas en relación a la rigidez se calcula una media aritmética entre ellas y se incluye en una media con el resto de ítems, en total cinco, dando un valor de BASDAI del 0 al 10. Presenta como ventaja a las escalas simples mencionadas en el apartado anterior que es un índice combinado, recogiendo por separado los distintos dominios del dolor (axial o periférico), la rigidez y la fatiga, por lo que valora de forma mucho más amplia el espectro clínico de la enfermedad. Se trata del índice complejo más antiguo y utilizado para valorar la actividad de la enfermedad. Por consenso se considera enfermedad activa, y por tanto que debería condicionar una reevaluación de la actitud terapéutica, si el BASDAI es mayor a 4. De todas formas, no se ha demostrado que puntuaciones por encima de este punto de corte se correlacionen con mayor inflamación objetiva por analítica o imagen (36, 37).

ASDAS es la abreviatura de Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, definido por el grupo ASAS por primera vez en 2009 (38). Se trata de un índice complejo y de instauración más reciente calculado en función de las preguntas 2 (dolor axial), 3 (dolor periférico) y 6 (duración de la rigidez matutina) del BASDAI, en conjunto con la EAV global del paciente y los valores de Proteína C Reactiva (PCR) o Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) (38). Por

tanto, al combinar valoración de actividad clínica y biológica se considera un índice más exacto para reflejar el grado actividad de enfermedad y es más sensible al cambio, además de que se correlaciona mejor con la actividad de la enfermedad percibida por el médico, con la extensión y el edema por resonancia magnética (38-41) y también con medidas de desenlace comparado con BASDAI (42).

2.7.2. Medidas de discapacidad

Las escalas de discapacidad pretenden medir la funcionalidad y la calidad de vida del paciente, esto es, en qué grado repercute la enfermedad en su día a día. Son el BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), el BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), el ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) y el ASAS-HI (ASAS Health Index).

El **BASFI** es también un cuestionario que consta de diez preguntas que reflejan la discapacidad funcional del paciente la última semana mediante el grado de dificultad para realizar diferentes actividades sin ayuda (43). También se evalúa mediante un EAV del 0 al 10. El BASFI se correlaciona con la actividad de la enfermedad pero también con el daño estructural, ya que este suele condicionar una disfuncionalidad física (44, 45).

El **BASMI** es un índice calculado a partir de la metrología, es decir, la medida de la movilidad del paciente e incluye la flexión lateral bilateral, la distancia trago-pared, el test de Schober (midiendo la flexión lumbar anterior), la distancia intermaleolar y la rotación cervical en grados (46). El BASMI será superior cuanto mayor limitación exista en estas medidas, y se correlaciona sobretodo con el daño estructural y la anquilosis del paciente (47).

Otro dominio a evaluar en el paciente con EspA es la calidad de vida, y aunque existen cuestionarios genéricos para evaluarla es preferible la utilización de cuestionarios específicamente adaptados para valorar la calidad de vida en pacientes con EspA. Entre ellos los más conocidos son el ASQoL y el ASAS-HI. El cuestionario **ASQoL** se configuró en 2003 ante la falta de instrumentos que pudieran medir la calidad de vida del paciente con EA (48). Contiene 18 preguntas de respuesta dicotómica (si/no) sobre la dificultad del paciente para realizar ciertas actividades, su estado anímico, capacidad de afrontamiento y el cansancio. A mayor número de respuestas afirmativas, peor calidad de vida.

Por otro lado el índice **ASAS-HI**, el cual fue definido por el grupo ASAS en 2018 (49), se trata de un cuestionario de 17 preguntas de respuesta dicotómica en relación a la percepción de la salud global por parte del paciente, mediante la evaluación de la percepción del dolor, el autocuidado, la esfera emocional, social, sexual y del sueño. Se puntúa de 0-17 y a mayor puntuación mayor repercusión de la enfermedad en la salud global del paciente.

Las puntuaciones de ambos cuestionarios se asocian con la actividad de la enfermedad y el grado de discapacidad (49, 50).

2.8. Hallazgos de laboratorio

Tal y como sucede con otras enfermedades reumáticas, la actividad inflamatoria se suele reflejar en un aumento de los reactantes de fase aguda PCR y VSG, siendo la primera más sensible y relevante en la valoración de la actividad en el caso de las EspA. Sin embargo, ambos (sobretudo la VSG) son inespecíficos, por lo que siempre pueden existir factores confusores que pueden condicionar su aumento, como son las infecciones o las neoplasias. Como se ha comentado en el último apartado, son uno de los ítems para calcular el ASDAS, aportando un punto de objetividad (38).

Existen otros biomarcadores de inflamación más específicos como son la IL-6 y la proteína amiloide A sérica (51, 52), sin embargo no hay estudios a día de hoy que demuestren un valor añadido a su determinación, además de la PCR, en términos de coste-eficiencia.

2.9. Pruebas de imagen

2.9.1. Radiología simple

La radiología simple es la primera y más antigua prueba complementaria para cuantificar el daño estructural de los pacientes, es imprescindible para el diagnóstico y para el seguimiento. Sin embargo, no está bien establecido cada cuanto tiempo se ha de repetir durante el mismo, ya que este periodo depende de la actividad de la enfermedad y la presencia de factores de mal pronóstico de progresión estructural, como pueden ser el tabaco, la PCR elevada y el sexo masculino (36, 53, 54). La evaluación radiológica de un paciente con EspAax incluye la radiografía de pelvis o sacroilíacas y la de columna cervical, dorsal y lumbar. Existen diferentes grados para cuantificar el daño estructural. En cuanto a las **articulaciones sacroilíacas**, se utilizan los criterios de Nueva York modificados (NYm) (55) los cuales puntúan de 0 a 4 el grado de sacroiliitis de cada una de las articulaciones, siendo 0 si la articulación normal, 1 si existen cambios sospechosos, 2 si existen pequeñas áreas claramente patológicas con erosiones o esclerosis, 3 si el daño es mayor y/o existe alteración del espacio articular o anquilosis parcial y 4 si existe anquilosis total. De hecho, para poder clasificar la enfermedad como EA se requiere presentar como mínimo una sacroiliitis grado 2 bilateral o 3 unilateral. En lo que respecta a la **columna**, el paciente puede presentar diferentes grados de fusión vertebral en forma de sindesmofitos. El BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) es uno de los métodos de cuantificación más antiguos (56) y mide conjuntamente las articulaciones coxofemorales y los segmentos cervical y lumbar de la columna vertebral, cada uno de 0 a 4 según el grado de la

alteración más severa de cada segmento. El BASRI tiene el inconveniente de presentar poco margen de cambio, además de excluir el segmento dorsal y los elementos posteriores (articulaciones facetarias y ligamento interespinoso). El índice más reciente y validado hoy en día es el mSASSS (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) (57) y puntúa los niveles vertebrales desde el margen inferior de C2 hasta el superior de D1, y del inferior de D12 hasta el superior de S1, cuantificando cada margen según el grado de fusión de 0 a 3 puntuando cada margen de forma independiente, siendo el rango total de 0 a 72 puntos. En comparación con el BASRI es más sensible al cambio y se centra en la columna dejando de lado las articulaciones coxofemorales, aunque tiene el inconveniente que también excluye el segmento dorsal y los elementos posteriores.

2.9.2. Resonancia Magnética

Durante los últimos años, la Resonancia Magnética (RM) se ha convertido en la prueba de imagen más sensible para valorar actividad inflamatoria en columna y sacroilíacas, ya que permite detectar el edema óseo mediante secuencias específicas y es una herramienta imprescindible para la clasificación de las formas no radiográficas, sobretodo en aquellas con HLA-B27 negativo (34). Más allá del diagnóstico, ha permitido adentrarnos en el conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad, además de que algunas alteraciones objetivadas por RM tienen implicaciones pronosticas (58-60). Por último, aunque permite evaluar la respuesta al tratamiento especialmente en los casos en que se administra terapia biológica (61-64), su utilidad para monitorizar la respuesta al tratamiento de forma sistemática es aún controvertida.

2.10. Tratamiento

Las medidas no farmacológicas incluyen el ejercicio físico, estiramientos, rehabilitación y mantener una dieta equilibrada, no solo para mejorar el control sintomático de la enfermedad, sino también para el manejo de comorbilidades, sobretodo las cardiovasculares, entidades frecuentes en estos pacientes y que comentaremos más adelante.

En lo que respecta al tratamiento farmacológico, la heterogeneidad de la enfermedad condiciona que la individualización del tratamiento sea fundamental, atendiendo a las características del paciente y el espectro clínico de manifestaciones articulares (axiales y periféricas) y extraarticulares. Por ello en ocasiones se requiere el manejo multidisciplinar y la colaboración con el dermatólogo, digestólogo y/o oftalmólogo fundamentalmente.

El tratamiento inicial en un paciente con EspAax en caso de afectación puramente axial son los AINE a dosis mantenidas. Cuando el paciente presenta afectación periférica se recomienda asociar el uso de FAME (Fármacos Modificadores de Enfermedad) como el metotrexato o la sulfasalazina. Si estos tratamientos no son suficientes o existe intolerancia o contraindicación a los mismos se debería iniciar terapia biológica, que incluye los fármacos contra el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) (adalimumab, infliximab, etanercept, golimumab y certolizumab) o contra la IL-17 (secukinumab e ixekizumab) (65).

2.11 Comorbilidades

El interés en las comorbilidades asociadas a enfermedades autoinmunes y/o autoinflamatorias ha crecido de forma muy significativa los últimos años. Al igual que aquellos afectos de otras enfermedades que implican al sistema inmunológico, los pacientes con EspA pueden sufrir de otras patologías que merecen ser identificadas y tratadas de forma paralela, dado que tienen implicaciones importantes en la calidad de vida y el pronóstico del paciente (66).

En primer lugar, la **enfermedad cardiovascular** es una entidad que merece interés especial, pues es una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el primer mundo (67) y está causada por un proceso fisiopatológico llamado aterosclerosis o aterosclerosis (68). Hace años se consideraba tan solo consecuencia del acúmulo de lípidos en la pared de los vasos arteriales, pero en las últimas décadas sabemos que se trata de un proceso inflamatorio que comporta una inestabilidad de la placa aterosclerótica, una activación endotelial que deriva a nivel local en el aumento de las citoquinas proinflamatorias, disminución de las inhibitorias/reguladoras y la migración y activación de células implicadas en la inflamación (68). La inestabilidad de la placa de aterosclerosis puede disminuir el flujo sanguíneo e incluso obliterar por completo la luz del vaso, condicionando la isquemia del tejido irrigado, como puede ser el miocardio (cardiopatía isquémica o Infarto Agudo de Miocardio (IAM)) o el cerebro (ictus o Accidente Vascular Cerebral (AVC)). Los factores clásicos que se asocian al proceso aterosclerótico son el consumo de tabaco, la

Hipertensión Arterial (HTA), la Dislipemia (DLP), la Diabetes Mellitus (DM), la hiperuricemia, la obesidad o el consumo de AINE (68, 69-73), así como el sexo masculino (67, 74, 75). Recientemente se ha observado que la PCR, como expresión de carga inflamatoria sistémica, es otro factor que de forma independiente se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular (76-80), . Este fenómeno explicaría, en parte, por qué en pacientes con enfermedades reumáticas la actividad inflamatoria de la enfermedad se asocia a un mayor riesgo cardiovascular. De hecho, padecer alguna enfermedad reumática como son la Artritis Reumatoide (AR) y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) se ha asociado de forma independiente con un aumento del riesgo cardiovascular (81, 82). En lo que respecta a las EspA, tanto la Artritis Psoriásica (APs) como la EspAax se han relacionado también con un mayor riesgo cardiovascular (83), y de forma particular en el caso de la EA se ha demostrado un aumento de eventos cardiovasculares del 30-50% (84-86). Como en todos los procesos complejos, su desarrollo depende de la combinación de factores genéticos predisponentes y factores ambientales desencadenantes. No obstante, a día de hoy se desconoce la potencial implicación del genoma de las EspA y concretamente el HLA-B27 en el desarrollo de este proceso.

Otra comorbilidad importante es la **osteoporosis**, ya que se trata de la enfermedad metabólica ósea más frecuente, afectando según los últimos datos a 2.4 millones de personas en España, con un claro predominio femenino y cuya prevalencia aumenta con la edad (87). Se caracteriza por la disminución de la resistencia del hueso ya sea por una disminución de la Densidad Mineral Ósea (DMO) y/o por una alteración de su estructura. Dicha enfermedad

confiere una predisposición aumentada a sufrir fracturas, en especial aquellas característicamente consideradas fracturas por fragilidad. Dada la morbimortalidad de las mismas, la identificación e instauración precoz del tratamiento antes de que se produzca una fractura son capitales, así como también lo es identificar a los pacientes de mayor riesgo. Los factores de riesgo clásicos son la menopausia precoz, un Índice de Masa Corporal (IMC) bajo, el hipogonadismo, el consumo de alcohol y el tabaco, la falta de ejercicio físico y la inmovilización, el déficit de vitamina D, así como el consumo de determinados fármacos, por ejemplo los corticoides (88-95). Las enfermedades inflamatorias crónicas también se han relacionado con una probabilidad aumentada de sufrir osteoporosis, como es el caso de la AR (96) o la EA (97-99). En el caso de la EA, antiguamente se atribuía la mayor prevalencia de osteoporosis a la inmovilización (debido al dolor, la rigidez y la anquilosis en estadios avanzados) aunque con los años se ha demostrado su relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad (97, 98, 100, 101). No obstante, es posible que otros factores puedan predisponer a una mayor fragilidad ósea en pacientes con EspAax, e identificarlos es de especial interés sobretudo para la prevención primaria de fracturas.

La **fibromialgia** es una enfermedad crónica caracterizada por dolor generalizado persistente que fue definida como tal por primera vez en el 1990 (102), y para su diagnóstico se precisa dolor crónico en distintos cuadrantes del cuerpo además del despistaje de otras etiologías que justifiquen los síntomas (102, 103). Su prevalencia se estima entre el 2 y el 8% de la población, con un claro predominio en mujeres (104, 105). En los pacientes con EspAax, la fatiga

y el dolor crónico son síntomas relativamente frecuentes, especialmente si la enfermedad se encuentra activa (106). De hecho, se ha descrito que hasta el 30% de pacientes cumplirían criterios diagnósticos de fibromialgia (107). Identificar la presencia de fibromialgia concomitante es importante en los pacientes con EspAax, ya que esta asociación a veces interfiere o dificulta la valoración clínica de la actividad de la enfermedad, sobretodo por lo que respecta a los cuestionarios del paciente (EAV, BASDAI y BASFI especialmente).

La **úlcera péptica** es la lesión de la mucosa gástrica o duodenal por una pérdida de los mecanismos protectores de la misma frente a un agente lesivo a nivel local, que puede derivar en complicaciones graves como el sangrado o la perforación. Según literatura previa, hasta un 10.7% de pacientes con EspA ha sufrido alguna vez una úlcera gastrointestinal (66). Una de las causas más frecuentes es el consumo de AINE (108), lo que explica en parte el aumento de la frecuencia de esta comorbilidad en los pacientes con EspA.

Otra comorbilidad a tener en cuenta son las **neoplasias**. Se define como neoplasia a la formación anormal y descontrolada de una línea celular desarrollando tejido tumoral, y se clasifican según las características histológicas y su potencial invasivo. En este proceso influyen determinados factores, entre ellos están los genéticos. Las neoplasias de pulmón, mama y de colon y recto están entre las más frecuentes en la población general (109) y condicionan buena parte de la morbimortalidad en el primer mundo. Algunas

enfermedades reumáticas como la AR y el LES se han asociado con un aumento de la prevalencia de linfomas (110, 111), y en el caso del LES también del cáncer de cuello uterino (112). No existen datos que apoyen un aumento de la frecuencia de neoplasias en pacientes con EspA (113).

En lo que respecta a la incidencia de **infecciones**, no parece que la EspA sea, per se, un factor predisponente a a las mismas según datos de la literatura (114), sin embargo sí es una comorbilidad a tener en cuenta sobretodo en aquellos pacientes tratados con corticoides, inmunosupresores y/o fármacos biológicos, tratamientos utilizados frecuentemente en nuestros pacientes (114).

3.JUSTIFICACIÓN

La carga genética o genotipo de cada individuo determina, junto con la interacción de determinados factores epigenéticos y ambientales, la expresión fenotípica del mismo, ya sean rasgos físicos, fisiológicos o la predisposición a padecer determinadas enfermedades, así como su comportamiento, gravedad y pronóstico. En el campo de la Reumatología uno de los ejemplos más claros es la presencia del epítipo compartido en pacientes con AR (115). Ya se ha comentado que el HLA-B27 es el gen más conocido y estudiado en las EspA, y es bien conocido su papel como factor predisponente a padecer la enfermedad (2, 116). Sin embargo, existe cierta controversia en la literatura en lo que respecta a su rol en la expresión fenotípica (incluyendo presentación clínica, manifestaciones extraarticulares, carga de enfermedad, daño estructural y características epidemiológicas) y también en su predisposición a sufrir determinadas comorbilidades. Existe un cierto consenso en que la presencia del HLA-B27 anticipa el inicio de la enfermedad, debutando a edades más tempranas (117) y como factor genético heredable condiciona una mayor agregación familiar (118, 119). Además, la EII y la psoriasis parecen ser más frecuentes en individuos HLA-B27 negativos (119), a la inversa que la UAA que se asocia clásicamente al HLA-B27 independientemente de la presencia de EspA (120, 121). En lo que respecta al daño estructural, así como parece claro que el HLA-B27 se asocia al daño en sacroilíacas (13), los datos son controvertidos en cuanto a la progresión estructural en columna, en parte por la heterogeneidad en la medida del daño radiológico y por la escasez de estudios que incluyan un número adecuado de pacientes con EA establecida HLA-B27 negativa (119, 122-126). Además, la morbimortalidad de la enfermedad va más allá de las manifestaciones clínicas y el daño estructural, ya que también viene

condicionada por las comorbilidades que presentan estos pacientes, pero no hemos encontrado datos acerca de si el HLA-B27 condiciona un perfil de mayor riesgo a sufrir dichas enfermedades. Disponemos de dos registros que incluyen datos de un número elevado de pacientes con EspAax. El primero es REGISPONSER, un registro nacional y multicéntrico de pacientes con EspA incluidos entre 2004 y 2007, por lo que se pueden extraer datos de un número elevado de pacientes con EA (127). No incluye datos de pacientes con EspAax-nr porque la inclusión fue anterior a que los criterios ASAS se establecieran. El segundo es COMOSPA, un registro multinacional de comorbilidades en pacientes con EspA (66). La evaluación del papel del HLA-B27 en el fenotipo y su influencia en la presencia de comorbilidades podría valorarse a partir de los datos de estos dos registros.

4.HIPÓTESIS DE ESTUDIO

El HLA-B27, como principal factor determinante de la carga genética de las EspAax, incide de forma decisiva en el espectro clínico de la enfermedad y en el desarrollo de comorbilidades.

5.OBJETIVOS

Primario:

- Evaluar la influencia del HLA-B27 en la expresión clínica y de comorbilidades de los pacientes con EspAax.

Secundarios:

- Analizar la influencia del HLA-B27 en la gravedad de las manifestaciones axiales y en particular en la gravedad del daño estructural.
- Determinar la relación del HLA-B27 con la expresión de las manifestaciones periféricas.
- Detectar la posible influencia del HLA-B27 en la presencia de manifestaciones extraarticulares.
- Valorar la asociación del HLA-B27 con la presencia de comorbilidades, en especial las cardiovasculares y la osteoporosis.

6. METODOLOGÍA

6.1. PRIMER TRABAJO:

Influence of HLA-B27 in Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database

Cita:

Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, Ruiz D, Castro C, Carreto P, Larrosa M, Collantes E, Font P; REGISPONSER group. Correction to: Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 140. Published online 2020 Jun 11. doi: 10.1186/s13075-020-02237-5

Factor de impacto: 4.148

RESEARCH

Open Access



Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database

Marta Arévalo¹, Jordi Gratacós Masmitjà^{1*}, Mireia Moreno¹, Joan Calvet¹, Cristobal Orellana¹, Desirée Ruiz², Carmen Castro², Pilar Carreto², Marta Larrosa¹, Eduardo Collantes², Pilar Font² and REGISPONSER group

Abstract

Objective: To assess HLA-B27 influence on the clinical phenotype of Ankylosing Spondylitis (AS) patients.

Method: An observational, cross-sectional and descriptive study of AS patients from the Spanish REGISPONSER database was performed. Demographic, clinical, disease activity (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP)), and radiographic data (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) score) were compared regarding HLA-B27 status. A univariate and multivariate analysis was performed to identify variables independently related to the presence of HLA-B27.

Results: Data from 1235 patients (74.8% male) were analyzed; 1029 were HLA-B27 positive (83%). HLA-B27-positive patients showed higher family aggregation and an earlier onset of disease compared with those who were HLA-B27 negative. HLA-B27-negative patients presented statistically higher BASDAI and BASFI scores and higher prevalence of arthritis, dactylitis, and extra-articular manifestations (psoriasis and inflammatory bowel disease (IBD)) but not anytime uveitis compared with those who were HLA-B27 positive.

In the multivariate analysis, family history (odds ratio (OR) 2.10, 95% confidence interval (CI) 1.27–3.49), younger age at diagnosis (OR 0.97, 95% CI 0.96–0.98), presence of peripheral arthritis (OR 0.53, 95% CI 0.32–0.89), dactylitis (OR 0.16, 95% CI 0.05–0.56), psoriasis (OR 0.45, 95% CI 0.26–0.78), and IBD (OR 0.22, 95% CI 0.12–0.40) were the main variables independently related to the presence or not of HLA-B27.

Conclusion: In Caucasian AS patients, the presence of HLA-B27 is related to an earlier disease onset and higher family aggregation. Absence of HLA-B27 is related to a higher frequency of peripheral arthritis, dactylitis, and extra-articular manifestations. Being HLAB27 positive is not related to a higher burden of disease or anytime uveitis.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, HLA-B27, Structural damage, Phenotype, Uveitis

Background

Axial Spondyloarthritis (AxSpA) includes a heterogeneous group of rheumatisms characterized by their strong association with HLA-B27 and axial skeleton involvement. Ankylosing Spondylitis (AS) is the main disease of this group and is clinically defined by inflammatory back pain, but it can also involve other

sites such as peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, and extra-articular manifestations as uveitis, psoriasis, and inflammatory bowel disease (IBD). Frequently, disease onset occurs in patients 20–30 years of age and, if no effective treatment is given, it can lead to severe disability in nearly a third of individuals [1]. Its prevalence is around 0.2–0.3% depending on the geographical distribution of HLA-B27 [2, 3]. HLA-B27, since its discovery in 1973 [4], constitutes the main genetic factor related to disease etiopathogenesis. However, nearly 10–20% of patients with defined AS do not carry HLA-B27, which increases to 40% when analyzing nonradiographic

* Correspondence: jgratacosmas@gmail.com

¹Rheumatology Department, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

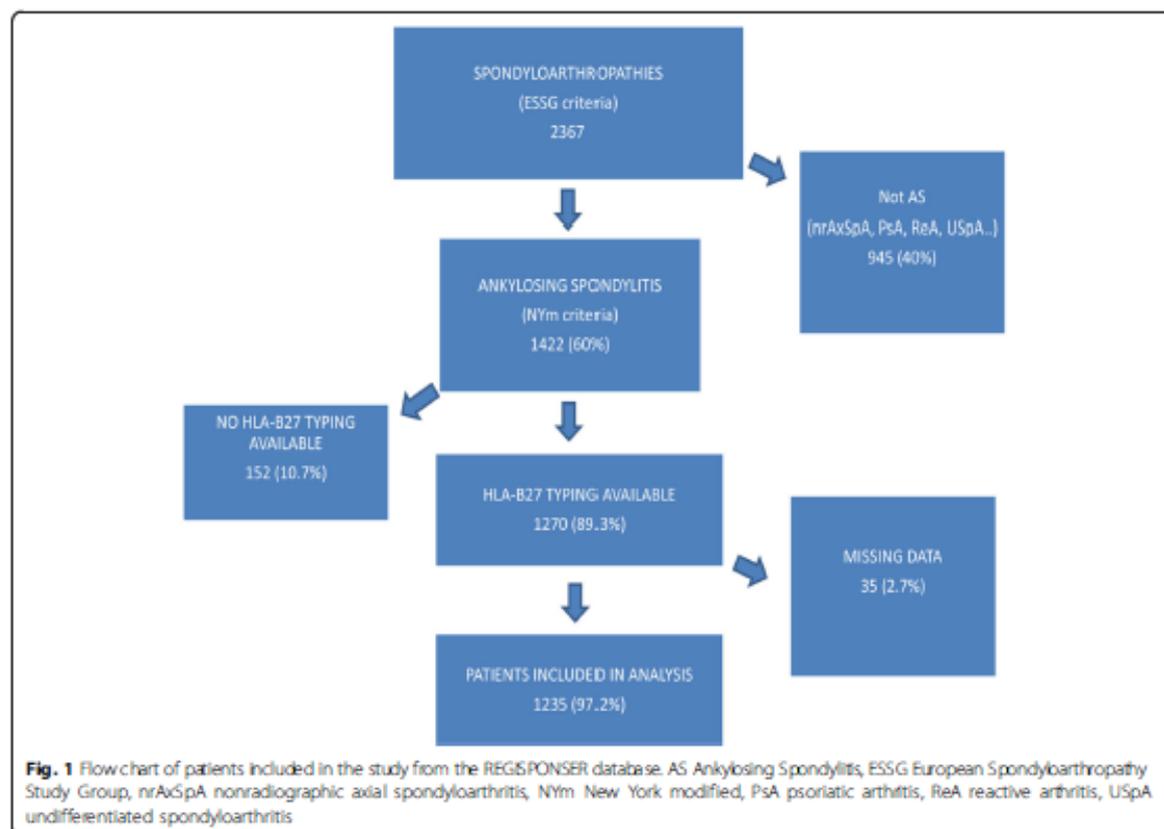
axial spondyloarthritis (nrAxSpA) [5]. Previous studies suggest a relationship between HLA-B27 and axial manifestations including structural progression in early AxSpA [5]. Moreover, a younger age of onset, more family history [5, 6], and less prevalence of psoriasis and IBD [5] have also been reported. Nevertheless, there are few studies evaluating the role of HLA-B27 in defined AS patients [7–9], with some of them focused on radiographic progression [10–12] and reporting controversial results [13]. The main objective of the present study was to evaluate the HLA-B27 influence on the clinical expression of defined AS patients. For this purpose, we reviewed data from the REGISPONER database [14] which includes more than 1000 AS patients, of whom about 20% are HLA-B27 negative.

Material and methods

This is a comparative, cross-sectional study including all patients fulfilling AS New York modified criteria from the REGISPONER. REGISPONER is a Spanish registry that includes 2367 patients who fulfilled European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) criteria for spondyloarthritis. Of these, 1422 had radiographic sacroiliitis as per New York modified criteria, with 1270 of these

having HLA-B27 typing available, and finally 1235 of these having no data of interest missing (Fig. 1). Recruitment of patients started in March 2004 and finished in March 2007. All patients included signed an informed consent form, and the project was approved by the ethical committee of all participant hospitals. More information about the methodology and data inclusion are detailed in a previous publication by Collantes et al. [14].

The study included the following clinical and biological variables: age (in years), gender, the presence of HLA-B27, age at disease onset (in years), disease duration (in years), diagnosis delay (in years), axial symptoms, peripheral involvement (peripheral arthritis, coxitis, enthesitis, and dactylitis), extra-articular manifestations confirmed by a specialist (uveitis, IBD, psoriasis, palmoplantar pustulosis, balanitis, prostatitis), clinical disease activity (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), 0–10 cm), clinical disability (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), 0–10 cm), biological disease activity (erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP)), and structural damage (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI)) assessed by a local radiologist and confirmed by an experienced rheumatologist.



Statistical analysis

A descriptive analysis of the variables was performed using absolute and relative frequencies for qualitative variables and mean with standard deviation for the quantitative variables. A 95% confidence interval (CI) was calculated. For bivariate analysis the Chi-squared test was used, and the Student *t* test was used for independent data. Finally, a multiple logistic regression model was performed including the following variables: gender, age, age at onset, disease duration, signs and symptoms at onset and during follow-up, peripheral and extra-articular manifestations, BASDAI, BASFI, BASRI, ESR, and CRP. The degree of association was expressed as the odds ratio (OR) and Cornfield confidence interval was established at 95% using Wald statistics. Variables with $p \geq 0.15$ were suppressed from the model one by one (backward stepwise procedure). Comparison between the reduced model and the one including suppressed variables was made using the likelihood ratio test (G statistic). A scale of continuous variables was evaluated with the Bow Tidwell test. Possible interactions between variables were studied as possible confounding factors, considering them if the percentage change of coefficients was higher than 20%. The Hosmer Lemeshow statistic was performed to assess the goodness of fit. All contrasts were bilateral and considered significant when $p < 0.05$. Data were collected, processed, and analyzed using SPSS v.17.

Results

Data from 1235 patients were collected, with 1029 (83.3%) patients being HLA-B27 positive and 206 (17.7%) patients being HLA-B27 negative. Male gender was observed in 924 (74.8%) patients with no differences between both groups (74.7% of males in the HLA-B27-positive group vs. 75.2% in the HLA-B27-negative group; not significant). HLA-B27-positive patients showed a higher family aggregation (22.1% vs 12%; $p = 0.002$), younger age (47.9 vs 50.4 years; $p = 0.012$), and younger age at symptom onset (26.2 vs 30.6 years; $p < 0.001$) and at diagnosis (33.9 vs 39 years; $p < 0.001$) compared with HLA-B27-negative patients. However, the absence of HLA-B27 did not lead to a greater diagnosis delay (7.8 vs. 8.5 years; not significant). Analyzing disease activity, HLA-B27-negative patients expressed a higher disease activity measured by BASDAI (4.1 ± 2.3 vs 4.4 ± 2.4 ; $p = 0.047$) and higher clinical disability measured by BASFI (3.8 ± 2.7 vs 4.3 ± 2.9 ; $p = 0.005$) compared with HLA-B27-positive patients. However, no differences were observed between groups regarding the biological markers analyzed (ESR and CRP), nor in structural damage expressed by BASRI (7.2 vs 7.4; not significant). Moreover, HLA-B27-negative patients showed a higher prevalence of peripheral arthritis (15.4% vs 21.8%; $p = 0.023$), dactylitis (0.8% vs 3.9%; $p = 0.001$), and

extra-articular manifestations, especially psoriasis (5.9% vs 14.6%; $p < 0.001$) and IBD (3.6% vs 11.7%; $p < 0.001$) compared with HLA-B27-positive patients. On the other hand, this study did not find any statistical differences regarding axial clinical disease expression (neck pain, low back pain, and sacroiliac joint symptoms), the presence of enthesitis (present in 6.1% of subjects) or uveitis (22.4% in HLA-B27-positive and 19.4% in HLA-B27-negative patients; not significant).

In the multivariate analysis, family history (OR 2.10, 95% CI 1.27–3.49; $p = 0.004$), younger age at diagnosis (OR 0.97, 95% CI 0.96–0.98; $p < 0.001$), and the presence of peripheral arthritis (OR 0.53, 95% CI 0.32–0.89; $p = 0.016$), dactylitis (OR 0.16, 95% CI 0.05–0.56; $p = 0.004$), psoriasis (OR 0.45, 95% CI 0.26–0.78; $p = 0.005$), and IBD (OR 0.22, 95% CI 0.12–0.40; $p < 0.001$) were the main variables independently related to the presence or not of HLA-B27. All results are shown in Table 1.

Discussion

This is the most extensive study performed comparing clinical characteristics of Caucasian AS patients regarding HLA-B27. The study confirms the association of HLA-B27 with earlier disease onset and family aggregation. Moreover, the study proves that the absence of HLA-B27 in AS patients is related to a higher frequency of peripheral arthritis, psoriasis, and IBD. Finally, our data do not support the relationship between HLA-B27 and the severity of axial structural damage in AS patients.

The prevalence of HLA-B27 in our study reaches 83%, similar to that previously reported in AS patients [2]. We observed a male:female ratio of 3:1, comparable with that shown in previous studies in AS patients regardless of the presence of HLA-B27 [15], but clearly different from the previously reported gender ratio in nrAxSpA patients where there is not a male predominance [5, 6]. Our results are also not in accordance with those previously published by Yang et al. who reported a clear male predominance in AS patients associated with the presence of HLA-B27 [9]. However, that study was performed in an Asian population, and race differences need to be considered.

Our study, using the BASRI score, did not show statistical differences regarding axial structural damage in HLA-B27-positive AS patients compared with HLA-B27-negative patients. In this sense, our data are in accordance with those reported in the GESPIC cohort [6]. Previous data regarding the influence of HLA-B27 on the progression and extent of radiographic axial damage in AS patients are controversial due to heterogeneity in published series and the methods used when measuring structural damage [9–13]. In the DESIR cohort, the authors observed higher radiographic damage in early

Table 1 Univariate and multivariate analysis between the HLA-B27-positive and HLA-B27-negative groups

	B27 negative		B27 positive		Univariate analysis <i>p</i>	Multivariate analysis			
	<i>n</i> (= 206)	Mean ± SD or % ^a	<i>n</i> (= 1029)	Mean ± SD or % ^a		OR	95% CI	<i>p</i>	
Men	155	75.2	769	74.7	NS				
Family history	22	12	216	22.1	0.002	2.1	1.27–3.49	0.004	
Age (years), mean ± SD	206	50.4 ± 12.9	1025	47.9 ± 13	0.012				
Age at onset (years), mean ± SD	204	30.6 ± 12.3	1010	26.2 ± 9.9	< 0.001				
Age at diagnosis (years), mean ± SD	199	39 ± 12.3	1002	33.9 ± 11.5	< 0.001	0.97	0.96–0.98	< 0.001	
Disease duration since first symptom (years), mean ± SD	204	19.8 ± 12.8	1013	21.9 ± 13.1	0.038				
Diagnosis delay (years), mean ± SD	198	8.5 ± 9.6	993	7.8 ± 9.2	NS				
Disease duration since diagnosis (years), mean ± SD	199	11.3 ± 9.3	1004	14 ± 10.6	0.001				
Axial manifestations									
Cervicalgia	28	13.6	103	10	NS				
Lumbalgia	148	71.8	741	72	NS				
Sacroiliac syndrome	85	41.3	435	42.3	NS				
Peripheral manifestations									
Peripheral arthritis	45	21.8	158	15.4	0.023	0.53	0.32–0.89	0.016	
Coxitis	6	2.9	32	3.1	NS				
Enthesitis	10	4.9	65	6.3	NS				
Dactylitis	8	3.9	8	0.8	0.001	0.16	0.05–0.56	0.004	
Extra-articular manifestations									
Psoriasis	30	14.6	61	5.9	< 0.001	0.45	0.26–0.78	0.005	
Inflammatory bowel disease	24	11.7	37	3.6	< 0.001	0.22	0.12–0.4	< 0.001	
Urethritis, cervicitis, diarrhea	4	1.9	7	0.7	NS				
Anterior uveitis	40	19.4	230	22.4	NS				
Palmoplantar pustulosis	6	2.9	4	0.4	0.002	0.12	0.02–0.64	0.013	
Balanitis	4	1.9	4	0.4	0.022				
Prostatitis	1	0.5	7	0.7	NS				
BASRI score, mean ± SD	194	7.4 ± 4.1	974	7.2 ± 3.9	NS				
BASDAI score, mean ± SD	206	4.4 ± 2.4	1029	4.1 ± 2.3	0.047				
BASFI score, mean ± SD	206	4.3 ± 2.9	1028	3.8 ± 2.7	0.005	0.94	0.88–1	0.037	
ESR (mm/1 h), mean ± SD	174	19 ± 15.98	977	18.3 ± 16.3	NS				
CRP (mg/L), mean ± SD	174	10.2 ± 17.7	975	9.2 ± 13.7	NS				

BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASRI Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index, CRP C-reactive protein, ESR erythrocyte sedimentation rate, NS not significant

^a For qualitative variables as percentage (%) and for quantitative variables as mean ± standard deviation (SD)

AxSpA patients related to the presence of HLA-B27, but only in the sacroiliac joints [5]. No differences in radiographic spine damage measured by the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) were found. When looking at studies including definite AS patients, our results differ from those reported by Yang et al. [9], who found a higher radiographic extent of structural damage in Asian AS patients and also in the HLA-B27-positive compared to the HLA-B27-negative patients. We do not have any precise explanation for these observed differences, but we cannot exclude some

unknown variables related to the genetic and/or environmental factors when comparing different genetic populations. Moreover, since male gender seems to be a strong predictive factor for radiographic damage [6, 16] and the male ratio in HLA-B27-positive AS patients was clearly higher in the study by Yang et al. compared with our study [9], we need to consider this variable as a potential explanation for the differences observed between both studies. Finally, it is also interesting to remark that disease duration was significantly higher in HLA-B27-positive AS patients than the other group. Given that disease duration is

one of the main factors related to structural damage, the data reported here do not support a major role of HLA-B27 in the extension of the structural damage in defined AS patients.

Our data appear to confirm previous studies suggesting that HLA-B27 is associated with a younger disease onset and greater family aggregation in AS patients [9, 13]. Similar results were also described in early forms of HLA-B27-positive patients from the DESIR [5] and GESPIC [6] cohorts, in such a way that HLA-B27 seems to anticipate the clinical manifestations and disease onset. Although HLA-B27 is the strongest genetic factor related to familial aggregation of the disease, we observed that 12% of our HLA-B27-negative patients also had a familial background. As this is much higher than that observed in the general population, these data support the existence of unknown genetic factors other than HLA-B27 that have a role in the familial aggregation of the disease.

We did not observe differences in axial symptoms regardless of the presence or not of HLA-B27. However, we observed a significantly higher frequency of peripheral arthritis, dactylitis, psoriasis, and IBD in HLA-B27-negative AS patients. This association has also been previously described in early forms of AxSpA [5] in which the proportion of HLA-B27-negative patients is much higher than in definite AS patients. Moreover, our data do not support a higher clinical burden of disease in AS patients regarding the presence of HLA-B27. In this sense, HLA-B27-negative AS patients showed significantly higher BASDAI and BASFI scores, even though there were no differences in biologic parameters (ESR and CRP).

Around a fifth of patients included in the analysis had at least one episode of uveitis, this being the most frequent extra-articular manifestation as has been shown in previous studies [17]. Classically, HLA-B27 has been related to the presence of uveitis regardless of the presence or not of a definite AS [18, 19]; thus, in this sense our data are unexpected. However, the results previously reported analyzing the potential association between HLA-B27 in AS patients and the presence of uveitis are quite controversial [7, 9, 13]. It is important to note that 19.4% of HLA-B27-negative AS patients had at least one episode of uveitis. These results, together with the absence of an association between episodes of uveitis and axial inflammation in AS patients, suggest the need for further studies to evaluate the etiopathogenesis of uveitis in AS patients.

Finally, we did not observe any differences in the frequency of coxitis between both groups, in contrast to the data reported by Yang et al. [9]. However, the prevalence of coxitis in our study was low (3.1 and 2.9%, respectively) which makes it difficult to draw any conclusions on this matter.

This study has some limitations. This is a cross-sectional study, and the implications between the observed data and

outcomes must be interpreted with caution. Our study did not support a higher percentage of uveitis in the presence or not of HLA-B27. However, we only evaluated the presence or not as a dichotomic measure, and thus we cannot exclude a higher frequency of uveitis flares in AS HLA-B27-positive patients compared with negative patients. The BASRI score was used instead of the mSASSS, which is a more sensitive score to evaluate axial structural changes [20]. Moreover, we do not have data on axial magnetic resonance imaging (MRI), and thus we could not evaluate the influence of bone marrow edema on the potential progression of structural damage. We evaluated only definite AS patients with a long disease evolution (around 8 years) and thus we cannot exclude a potential influence on radiographic progression of HLA-B27 in the early stages of the disease. In this sense, it is not possible to extrapolate these results to nrAxSpA. However, the data observed suggest that, despite HLA-B27 typing, other genetic or environmental factors might play a major role in bone structural damage in AS patients. Finally, given that BASDAI scores were not recorded separately, the Ankylosing Spondylitis Disease Activity score could not be calculated.

Conclusion

In summary, this is the most extensive study analyzing differences in Caucasian AS patients regarding their HLA-B27 status. This study confirms the previously reported association in AS patients between HLA-B27 and an earlier disease onset and greater family aggregation. However, and interestingly, we do not support an association between HLA-B27 and the extent of axial structural damage, or a higher clinical burden of the disease. Moreover, we cannot prove an association between the presence of anytime uveitis and HLA-B27 in definite AS patients. On the other hand, the absence of HLA-B27 is related, in AS patients, to a higher frequency of peripheral arthritis, dactylitis, and extra-articular manifestations.

Abbreviations

AS: Ankylosing Spondylitis; AxSpA: Axial spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; CI: Confidence interval; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; ESSG: European Spondyloarthritis Study Group; IBD: Inflammatory bowel disease; mSASSS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; nrAxSpA: Nonradiographic axial spondyloarthritis; OR: Odds ratio

Acknowledgements

RESPONDER group - listed below are the principal investigator.
 HJ REINA SOFA- Eduardo Collantes Estévez à Main center and ethical committee
 H BELLVTGE-Xavier Juanola Rous
 HJ JUAN CANALEJO-José Luis Fernández Sueiro
 HJ GREGORIO MARAÑÓN- Carlos González Fernández
 H PARC TAULI-Jordi Gatacós Masmitjà
 CLÍNICA PUERTA HIERRO-Juan Muleiro Mendoza
 H MONTE NARANCO-Juan Carlos Torre Alonso
 H DOCE DE OCTUBRE- Pilar Fernández Dapica
 H RAMÓN Y CAJAL- M^{ra} Elis Brito Brito

HU ALICANTE-Enrique Batlle Gualda
 H VIRGEN DE LA ARRIZACA- Luis F. Linares Ferrando
 H VIRGEN DEL PERPETUO SOCORRO- Enrique Juez Navarro
 H.G. SAN JORGE- Carlos Vázquez Galeano
 H. DE PALAMÓS- Teresa Clavaguera Poch
 H. MOSTOLES- M^a Cruz Fernández Espartero
 HU CARLOS HAYA- Enrique Calero Secall
 H. MUTUA DE TERRASSA- Manuel Pujol Busquets
 H. DOCTOR NEGRÍN- Carlos Rodríguez Lozano
 H. SANTA MARÍA DEL ROSELL- Manuel J. Moreno Ramos
 HU PRÍNCIPE DE ASTURIAS- Eduardo Cuende Quintana
 HU DE GUADALAJARA- Manuel Fernández Prada
 HU CENTRAL DE ASTURIAS- Rubén Queiro Silva
 H. SAN RAFAEL- Estefanía Moreno Ruzafa
 HU VIRGEN DE LA VEGA- Carlos Montilla Morales
 H. VIRGEN DEL ROCÍO- Alicia García López
 HU MIGUEL SERVET- Eugenio Giménez Úbeda
 H. FUNDACIÓN SON LLATZER- Antonio Juan Más
 H. INTERNACIONAL MERIMAR- Cristina Mediano Le Quement
 HU NAVARRA- Enrique Ormilla

Availability of data and materials

For information on availability of data included in the REGSPONSER database, please contact Dr. Pilar Fort.

Declarations

We confirm that the article has not been published before and is not under consideration for publication elsewhere, and that it is approved by all the authors listed.

Authors' contributions

MA analyzed the data and wrote the paper; JGM, ML, and MM supervised and directed paper writing, and JC and EC reviewed the paper. CO corrected the paper translation. DR, CC, and PC reviewed the database and contributed to the statistical analysis; PF performed the main statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

All patients included signed an informed consent to participate in REGSPONSER and the project was approved by the ethical committee of all participant hospitals.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Rheumatology Department, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain. ²Rheumatology Department, Hospital General Universitario Reina Sofía/IMBIC/Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain.

Published online: 03 October 2018

References

- Castillo-Ortiz R, Landewé v d H, Dougados v d B, et al. Work outcome in patients with Ankylosing Spondylitis: results from a 12-year follow-up of an international study. *Arthritis Care Res*. 2016;68:544–52.
- Khan M. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol*. 1995;7:263–9.
- Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global prevalence of spondyloarthritis: a systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res*. 2016;68:1320–31.
- Caffrey MF, James DC. Human lymphocyte antigen association in Ankylosing Spondylitis. *Nature*. 1973;242(5393):121.
- Chung H, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino M-A, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1930–6.
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Mäker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheumatism*. 2009;60:717–27.
- Khan M, Kushner I, Braun W. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatism*. 1977;20:909–12.
- Feldtkeller E, Khan M, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Int*. 2002;23:61–6.
- Yang M, Xu M, Pan X, Hu Z, Li Q, Wei Y, et al. Epidemiological comparison of clinical manifestations according to HLA-B*27 carrier status of Chinese Ankylosing Spondylitis patients. *Tissue Antigens*. 2013;82(5):338–43.
- Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Leach TJ, Davis JC Jr, Revell JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):859–66.
- Xiong J, Chen J, Tu J, Ye W, Zhang Z, Liu Q, et al. Association of HLA-B27 status and gender with sacroiliitis in patients with Ankylosing Spondylitis. *Pak J Med Sci*. 2014;30:22–7.
- Cortes A, Maksymowych WP, Wordsworth BP, Inman RD, Danoy P, Rahman P, et al. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1387–93.
- Akkog N, Yarkan H, Kenar G, Khan M. Ankylosing Spondylitis: HLA-B*27-positive versus HLA-B*27-negative disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:26.
- Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueño JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first registry (REGSPONSER). *Rheumatology*. 2007;46:1309–15.
- Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with Ankylosing Spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65–73.
- Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, et al. Evolution of radiographic damage in Ankylosing Spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):52–9.
- Winter J, Mens L, Heijde D, Landewé R, Baeten D. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in Ankylosing Spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:196.
- D'Ambrosio EM, La Cava M, Tontorella P, Gharbiya M, Campanella M, Immetti L. Clinical features and complications of the HLA-B27-associated acute anterior uveitis: a meta-analysis. *Semin Ophthalmol*. 2016;12:1–13.
- Valls Pascual E, Fontanilla Ortega P, Vicens Benabeu E, Martínez-Costa L, Blanco Alonso R. Características clínicas, tratamiento y complicaciones oculares de uveítis anterior asociada y no asociada a HLA-B27. *Reumatol Clin*. 2016;12:244–7.
- Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in Ankylosing Spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:127–9.

Resumen de método y resultados del primer trabajo

El estudio se realizó mediante el análisis de datos del registro español REGISPONSER. Se trata de una base de datos nacional multicéntrica de pacientes con EspA incluidos entre marzo 2004 a marzo 2007, del cual se analizaron los datos de 1235 pacientes con EA. Se realizó un estudio transversal mediante el análisis descriptivo y comparativo de variables clínicas, demográficas, analíticas y radiológicas entre pacientes HLA-B27 positivos y negativos.

1029 (83.3%) de los pacientes eran HLA-B27 positivos, y 207 (17.7%) HLA-B27 negativos. Se observó un claro predominio de hombres en ambos grupos (3:1). La presencia del HLA-B27 se asoció con una mayor agregación familiar y debut más precoz, sin relación con el retraso diagnóstico de la enfermedad. Por su lado, los pacientes HLA-B27 negativos presentaron mayores índices de actividad clínica (BASDAI) y discapacidad (BASFI) sin diferencias en los reactantes de fase aguda (VSG y PCR). No se hallaron diferencias en cuanto al daño estructural medido por BASRI. Respecto a las manifestaciones periféricas y extraarticulares, los pacientes HLA-B27 negativos presentaron más artritis periférica, dactilitis, psoriasis y EII que los positivos, sin diferencias en la frecuencia de UAA.

6.2. SEGUNDO TRABAJO:

Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: data from COMOSPA

Cita:

Arévalo M, López-Medina C, Moreno M, Moltó A, Font P, Collantes-Estevez E, Gratacós J. "Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: data from COMOSPA". Joint Bone Spine 2020 Apr 3. pii: S1297-319X(20)30048-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.03.012.

Factor de impacto: 3.278



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Original article

Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: Data from COMOSPA

Marta Arévalo^a, Clementina López-Medina^b, Mireia Moreno Martínez-Losa^a,
Anna Moltó^b, Pilar Font^c, Eduardo Collantes-Estevez^c, Jordi Gratacós^{a,*}

^a Rheumatology Unit, Hospital Universitari Parc Taulí I3PT, Departament de Medicina, UAB, 08202 Sabadell, Spain

^b Rheumatology Department, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^c Rheumatology Department, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, avenue Menéndez Pidal, s/n, 14004 Córdoba, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Accepted 18 March 2020
Available online xxx

Keywords:
Spondyloarthritis
HLA-B27
Osteoporosis
Ankylosing Spondylitis
Comorbidities
Cardiovascular disease

ABSTRACT

Objective: To analyze the potential association between the presence of HLA-B27 and the different comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis patients.

Methods: A comparative cross-sectional study including Axial Spondyloarthritis patients from COMOSPA registry. COMOSPA is a worldwide registry that includes a wide set of anthropometric and clinical variables from 3984 patients with Spondyloarthritis. The registry also includes the most frequent comorbidities observed in Spondyloarthritis such as obesity, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, heart ischemic disease, stroke, renal failure, neoplasms, peptic ulcer, diverticulitis, chronic obstructive pulmonary disease, and the presence of osteoporosis. A descriptive analysis and a multiple logistic regression model was performed including all variables assessed.

Results: 2370 patients fulfilled ASAS criteria of Axial Spondyloarthritis patients and were included in the study. 1858 (78.4%) of them were HLA-B27 positive. HLA-B27 positive Axial Spondyloarthritis patients presented significantly higher percentage of male sex, longer disease duration, higher percentage of definite Ankylosing Spondylitis, higher CRP levels, and were also more frequent tobacco consumers and excessive alcohol intakers compared to the negatives. However, disease activity measured by BASDAI, BASFI and ASDAS-CRP were all significantly higher in the HLA-B27 negative patients compared to the positive ones. The only association observed between any comorbidity and presence of HLA-B27 genotype was the presence of osteoporosis, even after adjusting in the multivariate analysis for all variables assessed.

Conclusion: The association observed between the HLA-B27 genotype and the presence of osteoporosis in Axial Spondyloarthritis patients could be of great relevance given the impact of osteoporosis in the phenotypical frame of these patients.

© 2020 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Presence of comorbidities has merged as an important field of investigation in different chronic inflammatory arthropathies including Spondyloarthritis (SpA). Osteoporosis and peptic ulcer are the classic comorbidities related to SpA [1], however cardiovascular diseases have also merged recently as a major concern in Axial SpA (axSpA) [2]. Cardiovascular disease associated to SpA is clearly related to classic risk factors such as age and hypertension, with a huge variability between territories [1]. Nevertheless, their

frequency and the potential genetic and environmental factors related to these events remain largely controversial [2].

Recently our group of study using the Spanish database REG-ISPONSER [3] has published a paper analyzing the deep influence of HLA-B27 in different phenotypic manifestations of Ankylosing Spondylitis (AS) patients. However, to the best of our knowledge, there is not any study focused in the potential role of HLA-B27 in the different comorbidities observed in axSpA patients.

Because of the high prevalence of axSpA and the impact of the different comorbidities in the disease's outcomes, we consider of interest to evaluate the influence of HLA-B27 genotype on the different comorbidities to better understand the clinical consequences and the management of the disease. To perform this study we used the data from the well-known registry COMOSPA, which was created to evaluate the presence of comorbidities and related factors in patients with SpA worldwide [1].

* Corresponding author.
E-mail address: jgratacosmas@gmail.com (J. Gratacós).

<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.03.012>

1297-319X/© 2020 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Arévalo M, et al. Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: Data from COMOSPA. *Joint Bone Spine* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.03.012>

Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2020. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

2. Methods

This is a comparative cross-sectional study including axSpA patients from COMOSPA [1]. COMOSPA is a worldwide registry that includes data of 3984 patients with SpA, of them 3061 had the HLA-B27 typing available, and 2370 fulfilled ASAS axSpA criteria and were included in this analysis (Fig. 1). All patients included signed an informed consent and the project was approved by ethical committee of all participant hospitals.

COMOSPA study includes a wide set of anthropometric and clinical variables: age, gender, presence of HLA-B27, age at disease onset, disease duration, phenotypic expression of SpA, presence of definite AS according to radiographic sacroiliitis, non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use determined as the percent of days of intake since diagnosis of SpA, clinical disease activity (BASDAI index, 0–10 cm) clinical disability (BASFI index, 0–10 cm), biological disease activity (Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). COMOSPA also recorded the following habits and comorbidities: tobacco (current usage), excessive alcohol intake (more than three units daily), obesity measured by Body Mass Index (BMI) more than 30 kg/m² and waist circumference (cm), presence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, heart ischemic disease, stroke, renal failure, neoplasms, peptic ulcer, diverticulitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (all of them recorded from clinical charts and laboratory data). Finally, COMOSPA also recorded the presence of osteoporosis defined by Bone Mineral Density (BMD) (T-score) lower than –2.5 or osteoporotic fracture or previous treatment for osteoporosis.

2.1. Statistical analysis

A descriptive analysis of the variables was performed, using absolute and relative frequencies for qualitative variables, and mean with standard deviation for the quantitative ones. 95% confidence interval was calculated. For bivariate analysis the Chi square was used, and the t-Student for quantitative independent data. Finally, a multiple logistic regression model was performed including all variables assessed. The degree of association was expressed as odds ratio (OR) and Cornfield confidence interval was established at 95% using Wald statistic. Variables with $P \geq 0.15$ were suppressed from the model one by one (backward stepwise procedure). Comparison between the reduced model and the one including suppressed variables was made using the likelihood ratio test (G statistic). Scale of continuous variables was evaluated with the Bow Tidwell test. Possible interactions between variables were studied as possible confusion factors, considering them as confuser if percentage of change of coefficients was higher than 20%. Hosmer-Lemeshow statistic was performed in order to assess goodness of fit. All contrasts were bilateral and considered significant when $P < 0.05$. Data were collected, processed and analyzed using SPSS v.17.

3. Results

2370 axSpA patients with HLA-B27 typing available were analyzed. 1858 (78.4%) of them were HLA-B27 positive. The percentage of male in HLA-B27 positive patients was significantly higher than in negatives (73.1% vs. 50%, $P < 0.001$). HLA-B27 positive patients were significantly younger (40.43 vs. 42.34 years, $P < 0.001$), especially at disease onset (25.08 vs. 30.08 years $P < 0.001$), presented a longer disease duration (9.31 vs. 5.06 years, $P < 0.001$), were more frequent current tobacco consumers (32.9% vs. 24.4% $P < 0.001$) and showed an excessive alcohol intake than the negative ones (7.6% vs.

3.5% $P < 0.001$). Moreover, the prevalence of definitive AS according to the presence or not of radiographic sacroiliitis was also clearly higher in HLA-B27 positive axSpA patients (80.1% vs. 65% $P < 0.001$). In contrast, disease activity appeared to be significantly higher in HLA-B27 negative patients measured by BASDAI, BASFI and ASDAS-CRP. On the other hand, CRP values were higher in the positive HLA-B27 patients (4.12 vs. 2.86 mg/L, $P < 0.05$).

Regarding comorbidities, osteoporosis was significantly more frequent in HLA-B27 positives (13.5% vs. 8.8% $P < 0.001$). These patients had also more non-vertebral fractures (3.4% vs. 1.4% $P < 0.05$). The differences in the presence of osteoporosis associated to HLA-B27 remained significant in the multivariate analysis after adjusting for all the variables including sex, tobacco, alcohol intake, disease activity and diagnosis of definite Ankylosing Spondylitis (AS). On the other hand, we did not observe any differences between the presence or not of HLA-B27 regarding the rest of comorbidities analyzed. All results are listed in Table 1.

4. Discussion

The study pointed out a higher frequency of osteoporosis in HLA-B27 axSpA patients compared to HLA-B27 negative ones. However, we did not observe any difference in other comorbidities evaluated associated to the presence or not of HLA-B27.

Tobacco, alcohol and especially female sex are factors classically related to bone mass loss in general population [4–6]. Patients with HLA-B27 positive showed higher frequency of tobacco consumption and excessive alcohol intake as compared to HLA-B27 negatives, however, disease duration and the prevalence of female sex was clearly higher in HLA-B27 negatives. Several studies have shown high prevalence of osteoporosis and vertebral fractures related to inflammatory activity in definitive AS patients [7–9]. In this sense, we observed a higher prevalence of definitive AS and CRP serum levels in HLA-B27 positive patients, although disease activity measured by BASDAI and ASDAS-CRP were both higher in HLA-B27 negatives. Nevertheless, the differences in the frequency of osteoporosis remained significantly different between HLA-B27 positive axSpA patients and the negatives after adjusting the analysis by all parameters including presence of definitive AS, CRP serum levels and disease duration, all together suggesting a potential influence of HLA-B27 in bone metabolism. The role of this genotype in bone metabolism has not been studied in humans yet. There are two experimental studies performed in HLA-B27 positive transgenic rats that found lower bone mineral density (BMD) compared to the negatives [10,11]. Since the presence of osteoporosis and vertebral fractures has previously been associated to higher deformity of vertebral frame of AS patients [12], the evaluation of a potential relationship between HLA-B27 and bone metabolism must be performed in axSpA patients using a more appropriate study.

We did not observe any relationship between presence of HLA-B27 and cardiovascular events in axSpA patients. Some recent papers pointed out a higher prevalence of cardiovascular events and mortality induced by cardiovascular diseases in AS patients [13–15]. Classic cardiovascular risk factors such as obesity, hypertension and diabetes [16], and also disease activity [17] or use of NSAID [18] have been implicated in cardiovascular events in these patients. As mentioned above, we observed higher tobacco consumption and CRP serum levels in HLA-B27 positive axSpA patients compared to the negative ones, however, waist circumference, which measures trunk obesity and is considered an important hallmark of cardiovascular risk [19], was higher in HLA-B27 negative patients. For the rest of classic cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes or NSAID use) we did not observe any differences between both groups of patients. Taken into account all

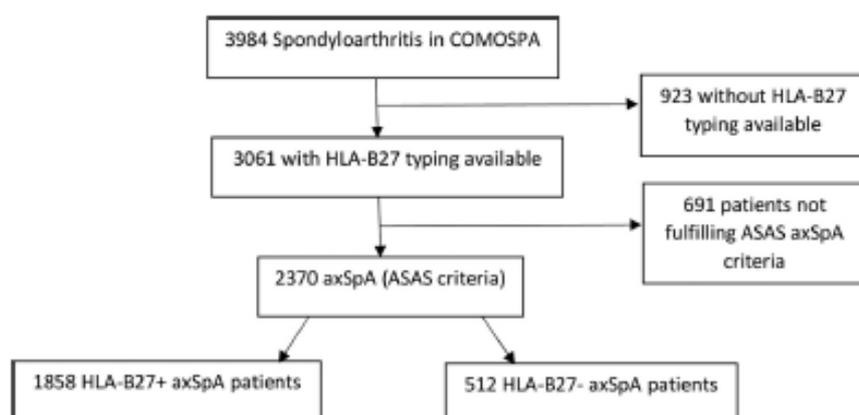


Fig. 1. Flow chart of patients included.

Table 1
Comparative and multivariate analysis of variables between HLA-B27 positive and negative patients.

	axSpA HLAB27+ (n= 1858)		axSpA HLAB27- (n= 512)		Multivariate analysis	
	N/mean	%SD	N/mean	%SD	OR	P
Men	1358	73,10%	256	50% ^a	1.72 (1.34-2.20)	< 0.001
X-ray sacroiliitis	1489	80,10%	334	65% ^a	1.59 (1.22-2.07)	0,001
Current tobacco	611	32,90%	125	24,40% ^a	-	
Enolism > 3U/d	142	7,60%	18	3,50% ^b	1.99 (1.06-3.75)	0,033
Obesity (BMI> 30)	307	16,50%	102	19,90%	-	
Hypertension	371	20%	92	18%	-	
Diabetes	74	4%	25	4,90%	-	
Hyperlipidemia	271	14,60%	59	11,50%	1.94 (1.29-2.93)	0,002
Heart ischemic disease	38	2%	8	1,60%	-	
Stroke	16	0,90%	6	1,20%	-	
Renal failure	35	1,90%	7	1,40%	-	
Neoplasm	33	1,80%	7	1,40%	-	
Osteoporosis	251	13,50%	45	8,80% ^b	1.61 (1.07-2.41)	0,022
Vertebral OP fracture	33	1,80%	13	2,50%	-	
Non vertebral OP fracture	63	3,40%	7	1,40% ^c	-	
Ulcer	193	10,40%	53	10,40%	-	
Diverticulitis	25	1,30%	0	0,00%	-	
COPD	36	1,90%	8	1,60%	-	
Waist circumference (cm)	88,29	15,08	92,17	14,91 ^a	-	
Age (years)	40,43	12,94	42,34	12,9 ^a	0.97 (0.95-0.98)	< 0.001
Age at onset (years)	25,08	9,49	30,08	10,35 ^a	0.98 (0.96-0.99)	0,02
Disease duration (years)	9,31	984	5,06	6,76 ^a	1.06 (1.04-1.09)	< 0.001
BASDAI (cm)	3,54	2,3	4,31	2,6 ^b	0.82 (0.75-0.90)	< 0.001
BASFI (mm)	28,84	26,28	35,7	27,02	-	
ESR (mm l hour)	17,35	17,96	20,74	21,62	0.99 (0.98-0.99)	0,003
CRP (mg/L)	4,12	10,02	2,86	8,61 ^c	-	
ASDAS-CRP	1,96	1,09	2,09	1,03 ^c	1.38 (1.13-1.69)	0,002
Vitamin D levels	25,09	15,07	25,56	17,53	-	
Creatinine clearance (ml/min)	85,79	39,05	97,27	50,76	-	
Creatinine levels (mg/L)	1,35	0,99	1,27	0,76	-	
HDL cholesterol levels (mmol/l)	0,82	1,23	0,57	0,42 ^c	-	
LDL cholesterol levels (mmol/l)	1,48	1,33	1,22	0,28 ^c	-	
Glicemia (mmol/l)	1,65	1,49	1,5	1,53	-	
% days with NSAID intake	62,40	32,90	64,92	31,02	-	

axSpA: Axial Spondyloarthritis; BMI: Body Mass Index; OP: Osteoporosis; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP: C-Reactive Protein; ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - CRP; NSAID: Non-steroidal Antiinflammatory Drug.

^a P<.001

^b P<0.01

^c P<0.05

of these data, it does not seem that HLA-B27 plays a pivotal influence nor in the presence of cardiovascular risk factors neither in the presence of cardiovascular events in axSpA patients.

The data about prevalence of neoplasms and axSpA is quite controversial [20]. We did not find any differences regarding neoplasms and the presence or not of the HLA-B27 genotype. However, it is difficult to throw conclusions in this sense, as the number of

patients included in the registry and the prevalence of neoplasms observed is too low to analyze precisely this subject.

Our study has some limitations. First, this is an observational cross-sectional study analyzing data from a registry, so we can only analyze statistical association between the presence of HLA-B27 genotype and comorbidities in axSpA. Second, we included the presence of radiographic sacroiliitis in the multivariate

Please cite this article in press as: Arévalo M, et al. Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: Data from COMOSPA. Joint Bone Spine (2020) <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.03.012>

For personal use only. All rights reserved. This article is intended solely for the personal use of the individual user and is not to be disseminated broadly.

Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2020, Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

analysis in order to avoid biases associated to the presence or not of definitive AS, however we cannot exclude the influence of the extension of the structural damage in the presence of different comorbidities. As fibromyalgia is not infrequent in axSpA patients, to assess the potential role of HLA-B27 genotype in the presence or not of fibromyalgia would be of great interest. However, unfortunately neither fibromyalgia criteria nor presence of tender points are recorded in COMOSPA. Finally, although we have no data suggesting differences in the use of NSAID associated to the presence or not of the gen HLA-B27, drug intake especially NSAID is not assessed with a precise method.

In summary, presence of HLA-B27 was statically associated to higher prevalence of osteoporosis in axSpA patients, but not to other comorbidities (including cardiovascular diseases). More precise studies analyzing the possible relationship between bone metabolism and the gen HLA-B27 are necessary given the potential impact of the osteoporosis in the phenotypical frame of axSpA patients.

Funding

None of the authors listed has received any financial support for carrying out this study.

Disclosure of interest

All authors in this article have received financial support for attending congresses and/or for collaborating in working meetings and/or taking part in presentations financed by Pfizer, ABBVIE, MSD, Amgen, Celgene, Janssen and Novartis. However we have not received any direct financial support to perform this article.

References

- [1] Moltó A, Etcheto A, Van Der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75(6):1016–23.
- [2] Mathieu S, Gossec L, Dougados M, et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(4):557–63.

- [3] Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, et al. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):221.
- [4] Al-Bashairah AM, Haddad LG, Weaver M, et al. The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *J Osteoporos* 2018;2018:1206235.
- [5] Bikle DD, Genant HK, Cann C, et al. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med* 1985;103(1):42–8.
- [6] Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:385–409.
- [7] Zhang M, Li X-M, Wang G-S, et al. The association between ankylosing spondylitis and the risk of any, hip, or vertebral fracture: A meta-analysis. *Medicine* 2017;96(50).
- [8] Prieto-Alhambra D, Muñoz-Ortego J, De Vries F, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study. *Osteoporos Int* 2015;26(1):85–91.
- [9] Vosse D, Landewe R, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1839–42.
- [10] Rauner M, Stuppahn D, Haas M, et al. The HLA-B27 transgenic rat, a model of spondyloarthritis, has decreased bone mineral density and increased RANKL to osteoprotegerin mRNA ratio. *The Journal of rheumatology* 2009;36(1):120–6.
- [11] Gamsjaeger S, Srivastava AK, Wergedal JE, et al. Altered Bone Material Properties in HLA-B27 Rats Include Reduced Mineral to Matrix Ratio and Altered Collagen Cross-Links. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014;29(11):2382–91.
- [12] Donnelly S, Doyle DV, Denton A, et al. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(2):117–21.
- [13] Walsh JA, Song X, Kim G, et al. Evaluation of the comorbidity burden in patients with ankylosing spondylitis using a large US administrative claims data set. *Clin Rheumatol* 2018;37(7):1869–78.
- [14] Fu J, Wu M, Liang Y, et al. Differences in cardiovascular manifestations between ankylosing spondylitis patients with and without kyphosis. *Clin Rheumatol* 2016;35(8):2003–8.
- [15] Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med* 2015;163(6):409–16.
- [16] Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113–32.
- [17] Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70(11):1921–5.
- [18] White WB. Cardiovascular risk, hypertension, and NSAIDs. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11(6):428–35.
- [19] Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):379–84.
- [20] Deng C, Li W, Fei Y, et al. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:32063.

Please cite this article in press as: Arévalo M, et al. Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: Data from COMOSPA. *Joint Bone Spine* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.03.011>

Descargado por Anonymous User (n/a) en Fundación Parc Taulí de Investigación y Docencia el 07 de julio de 2020.

Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2020. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Resumen de método y resultados del segundo trabajo

Para el segundo trabajo se utilizaron los datos de la base COMOSPA, un registro multinacional de pacientes con EspA de 22 países que incluye datos sobre la presencia de comorbilidades (HTA, DM, DLP, cardiopatía isquémica, AVC, enfermedad renal, osteoporosis, enfermedades gastrointestinales, infecciones y neoplasias entre otras). En este caso y a diferencia del primer estudio, se analizaron los datos de 2370 pacientes con EspAax (incluyendo las formas no radiográficas) y se realizó un estudio transversal mediante el análisis descriptivo y comparativo por lo que respecta a la presencia de comorbilidades entre pacientes HLA-B27 positivos y negativos.

De los pacientes analizados, 1858 (78,4%) eran HLA-B27 positivos y 512 (21.6%) eran HLA-B27 negativos. Los resultados del estudio mostraron diferencias significativas en la presencia de osteoporosis, siendo ésta más frecuente en los pacientes HLA-B27 positivos, incluso después de ajustar los datos en el análisis multivariante. También se observó una mayor frecuencia de fracturas no vertebrales, sin diferencias en las vertebrales. En lo que respecta al resto de comorbilidades estudiadas, no se hallaron diferencias significativas entre pacientes HLA-B27 positivos y negativos, ni tan siquiera en enfermedades cardiovasculares.

7. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Los resultados muestran un debut precoz y una mayor agregación familiar en pacientes con EA HLA-B27 positivos, así como menor frecuencia de artritis, dactilitis, psoriasis y EII. Además la presencia del HLA-B27 parece asociarse a una mayor frecuencia de osteoporosis en pacientes con EspAax, así como a una mayor frecuencia de fracturas no vertebrales. No se observó asociación entre la presencia del HLA-B27 y la frecuencia de UAA ni tampoco con un mayor daño estructural en pacientes con EA establecida. Tampoco parece asociarse a un mayor riesgo cardiovascular ni a otras comorbilidades frecuentes y relevantes en pacientes con EspAax.

8. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

La relación del HLA-B27 con las EspA, se conoce desde hace mucho tiempo (2, 116), sin embargo el objetivo de mi tesis fue averiguar cómo influye en el fenotipo y en qué grado determina el espectro clínico, actividad de enfermedad, pronóstico y comorbilidades. Para ello se analizaron los datos de un total de 3605 pacientes con EspAax procedentes de dos registros amplios (1235 pertenecientes a REGISPONSER con 207 (17.7%) pacientes HLA-B27 negativos, y 2370 pertenecientes a COMOSPA con 512 (21.6%) pacientes HLA-B27 negativos), los resultados de los cuales se presentan en los dos estudios que configuran la tesis.

En el primer estudio nos propusimos estudiar la hipótesis de que el factor genético representado por el HLA-B27 influye de manera significativa en el fenotipo expresado por los pacientes con EA. Los resultados del estudio confirman que la presencia del HLA-B27 se asocia a un inicio más precoz y una mayor agregación familiar, lo que concuerda con estudios anteriores (119, 123). El HLA-B27 favorece el inicio a edades más jóvenes y la presentación de las formas familiares de EA. No obstante, hay que destacar que no debe ser el único factor genético que confiere susceptibilidad y heredabilidad a padecer una EA ya que también el 12% de los pacientes HLA-B27 negativos tenía antecedentes familiares según los resultados de nuestro estudio. En este sentido, se han descrito otros genes como son el ERAP y el gen del receptor de la IL-23 como factores de riesgo independientes para padecer una EspA (14) que podrían explicar, en parte, los datos de agregación familiar observados en los pacientes HLA-B27 negativos.

Al analizar las manifestaciones clínicas, los resultados del primer estudio no mostraron diferencias en las manifestaciones clínicas axiales asociadas a la presencia o no del HLA-B27, resultados que están acorde con los datos previamente publicados (123). En lo que respecta a la actividad de la enfermedad, observamos que los pacientes con EA HLA-B27 negativos presentaban valores de BASDAI y BASFI más elevados que los pacientes HLA-B27 positivos. Estos resultados no son sorprendentes y se encuentran en la línea de los publicados anteriormente (13). Sin embargo, cuando valoramos la actividad de la enfermedad usando parámetros biológicos objetivos, vemos que las cifras de VSG y PCR son similares en los pacientes con independencia de la presencia o no del HLA-B27. Los índices BASDAI y BASFI han sido ampliamente validados y utilizados para evaluar la actividad de la enfermedad y la discapacidad en práctica clínica (35, 43) aunque no están exentos de subjetividad, y se requiere una correcta educación y entrenamiento del paciente para responderlos de forma adecuada y evitar sesgos. Además, es muy difícil para el paciente e incluso para el reumatólogo evaluar tan solo el estado de la EA abstrayéndose totalmente de otros procesos (osteoartritis, ansiedad, depresión, fibromialgia, fatiga crónica, etc) que podrían condicionar una sobreestimación por parte de estos índices. En la práctica clínica y para obviar los problemas relacionados con la subjetividad de las medidas de actividad se utiliza el ASDAS. Se trata de un índice complejo que incluye ítems del BASDAI (componente subjetivo) y cifras de PCR o VSG (valores objetivos) (38), y que tiene una mayor correlación con variables de desenlace. En este sentido, la comparación de la actividad en función de la presencia o no del HLA-B27 usando el índice ASDAS podría haber facilitado un mejor análisis comparativo

en este dominio. Desafortunadamente no se pudo utilizar en este estudio pues no estaba la variable aún definida al inicio del reclutamiento. No obstante, en global los resultados de nuestro estudio no sugieren una asociación entre la presencia del HLA-B27 y una mayor actividad de la enfermedad.

Un aspecto destacable del estudio fue evaluar la posible relación entre la carga genética representada por el HLA-B27 y la extensión del daño estructural como medida de desenlace clave en la discapacidad de estos pacientes. Algunos estudios parecen conferir al HLA-B27 un cierto valor predictivo de progresión radiográfica, aunque los resultados en este aspecto son muy controvertidos (122-126). Numerosos estudios previos sugieren que la presencia del HLA-B27 se asocia a un mayor daño radiográfico en sacroilíacas, y con ello confieren una influencia del gen HLA-B27 en la progresión de formas no radiográficas a EA (13, 125). No obstante, nuestro primer trabajo analiza datos de pacientes con EA establecida y por tanto con daño estructural evidente en sacroilíacas, así que no es un buen estudio para evaluar el efecto del HLA-B27 en el daño estructural a este nivel. Los resultados del registro REGISPONSER no mostraron ninguna asociación significativa entre la presencia del HLA-B27 y la extensión del daño estructural vertebral en los pacientes con EA establecida medido por BASRI, pese a que ambos grupos de pacientes presentaron puntuaciones elevadas del mismo y, por tanto, con un daño radiológico evidente. Además, tampoco observamos diferencias en lo que respecta a dos factores clásicos asociados al daño estructural vertebral: la proporción de varones (122, 128) y la actividad de la enfermedad medida por PCR (36), que fueron similares con independencia de la presencia o no del HLA-B27.

Finalmente, otro factor asociado al daño estructural es el tiempo de evolución de la enfermedad, que en nuestro caso fue significativamente superior en pacientes HLA-B27 positivos, lo que refuerza la escasa influencia del HLA-B27 en el daño estructural observado en columna en pacientes con EA establecida. Aunque en nuestro estudio la medición del daño estructural se hizo mediante el score BASRI al no estar disponible el mSASSS (57), lo que puede comportar cierta pérdida de sensibilidad en la medición del daño estructural, los resultados obtenidos van en concordancia con otros publicados en la literatura y que en general no sugieren que el HLA-B27 sea un factor clave en la progresión del daño estructural vertebral (36). No obstante, la ausencia de datos de RM vertebral es sin duda una limitación del estudio, aunque la conexión entre las lesiones detectadas por RM y la progresión del daño radiográfico son a día de hoy aún muy controvertidas.

En nuestro estudio hemos observado que la ausencia del HLA-B27 se asocia a una mayor frecuencia de manifestaciones periféricas (artritis y dactilitis). En este sentido, los pacientes con EA HLA-B27 negativos parecen presentar una enfermedad menos centrada en el esqueleto axial y con un espectro clínico más amplio dentro del aparato locomotor. Además, en estos pacientes fueron también más frecuentes las manifestaciones extraarticulares como la psoriasis y la EII. En este sentido, la asociación de manifestaciones periféricas y extraarticulares (psoriasis y EII) con la ausencia del HLA-B27 es un dato conocido y documentado previamente en la literatura (13). Por otro lado, la manifestación extraarticular más frecuente en pacientes con EA es la UAA y su prevalencia se ha asociado clásicamente a la presencia del HLA-B27 (120,

121). En nuestro estudio, si bien los pacientes HLA-B27 positivos numéricamente mostraron una mayor prevalencia de UAA, las diferencias con los HLA-B27 negativos no fueron estadísticamente significativas, pues hasta uno de cada cinco pacientes con HLA-B27 negativo presentaron algún episodio de UAA a lo largo de su vida. La discordancia de nuestros datos con los previamente publicados en parte podría explicarse por la heterogeneidad en la metodología empleada para determinar la presencia de UAA: en nuestro caso requería confirmación por parte del oftalmólogo y el estudio no tiene en cuenta el número de episodios en las formas de UAA recidivante, formas claramente asociadas a la presencia del HLA-B27. Los resultados obtenidos en nuestro estudio ponen de manifiesto una elevada frecuencia de UAA también en pacientes HLA-B27 negativos (19.4%), muy por encima de la población normal, lo que refuerza las observaciones previas de una asociación entre UAA y EA con independencia del HLA-B27 (129). En este sentido, la hipótesis de que probablemente otros factores genéticos y/o ambientales puedan estar relacionados con la presencia de esta manifestación extraarticular no deja de ser sugerente. Recientemente ha crecido el interés en el estudio del microbioma intestinal y su capacidad de modificar la respuesta del sistema inmune en función del tipo de bacterias comensales presentes en el intestino e influir de esa forma en la permeabilidad de la barrera intestinal y la tolerancia y reactividad inmunitaria (18, 130-132). Cambios específicos en este microbioma podrían justificar no solo cambios en la actividad de la enfermedad sino también la aparición de manifestaciones clínicas específicas como la UAA en algunos pacientes con EA.

En el segundo estudio nos propusimos evaluar la hipótesis de que el factor genético representado por el HLA-B27 influye de manera significativa en la aparición de las diferentes comorbilidades asociadas a los pacientes con EspAax. El hallazgo más relevantes del segundo trabajo es la asociación observada por primera vez en humanos entre la presencia del HLA-B27 y la osteoporosis, definida como DMO por debajo de -2.5 Desviaciones Estándar (DE) y/o fractura por fragilidad y/o tratamiento antirresortivo previo. Además, el estudio mostró un aumento de fracturas no vertebrales en el grupo de pacientes HLA-B27 positivos respecto a los HLA-B27 negativos. La posible asociación entre la presencia del HLA-B27 y la osteoporosis se mantuvo incluso después de ajustar los resultados en el análisis multivariante por factores de riesgo que pudieran actuar como potenciales confusores, como son el tabaco, el consumo de alcohol, el tiempo de evolución de la enfermedad e incluso la actividad inflamatoria de la EspA (87, 88, 93-95). Estudios previos han mostrado una asociación entre la fragilidad ósea y la actividad clínica y biológica de la enfermedad (especialmente la PCR) (97, 98, 100, 101). En nuestro caso, aunque la PCR fue superior en pacientes HLA-B27 positivos, no observamos diferencias significativas en la actividad de la enfermedad medida por BASDAI y ASDAS que justifiquen una menor masa ósea asociada a la presencia del HLA-B27 y condicionada por un aumento de la actividad de la enfermedad. Como se ha dicho anteriormente, es la primera vez que se ha observado una asociación entre el HLA-B27 y la osteoporosis en pacientes con EspAax, ya que en este aspecto tan solo existe cierta evidencia en animales de investigación de que la presencia del HLA-B27 estaría relacionada con una menor masa ósea (133, 134). Dada la morbimortalidad de las fracturas

osteoporóticas y la mayor prevalencia de osteoporosis y fracturas vertebrales en individuos con EA comparado con la población general (97-99), es de especial relevancia el desarrollo de estudios más específicos con el objetivo de identificar aquellos pacientes con más riesgo de fractura, además de ayudar a comprender el mecanismo fisiopatológico mediante el cual el HLA-B27 influye en el metabolismo óseo de los pacientes con EspAax.

En lo que respecta a comorbilidades cardiovasculares, tan solo se observaron diferencias significativas en la frecuencia de DLP, superior en el grupo de HLA-B27 positivos, pero la prevalencia de HTA, DM, cardiopatía isquémica y AVC fue similar en ambos grupos. Al evaluar individualmente los principales factores de riesgo cardiovascular, vemos que los pacientes HLA-B27 negativos presentaban una edad media superior, además de presentar un perímetro de cintura también significativamente superior, es decir, mayor prevalencia de obesidad abdominal, ambos factores claramente asociados a un mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo y por otra parte, los pacientes HLA-B27 positivos mostraron un claro predominio masculino (75%), además de ser más fumadores, bebedores y presentar mayor frecuencia de DLP respecto a los HLA-B27 negativos. Además, los pacientes HLA-B27 positivos mostraron también niveles de PCR más elevados que los HLA-B27 negativos, siendo este último un factor recientemente implicado en el riesgo cardiovascular a través de la actividad inflamatoria y la inestabilidad de la placa de ateroma (76-80). Por tanto, la ausencia de diferencias observadas en las manifestaciones cardiovasculares en relación a la presencia o no del HLA-B27 en el análisis multivariante, siendo este ajustado por los diferentes factores de riesgo, no

sugiere una participación relevante del HLA-B27 en este tipo de comorbilidades.

Una comorbilidad relevante, frecuente y particularmente difícil de evaluar en las EspA, sobretodo las formas axiales y entesíticas, es la fibromialgia. De hecho, valorar si existe relación de la misma con el HLA-B27 hubiera sido de interés, pero por desgracia no es una de las comorbilidades incluidas en el registro COMOSPA. Sin embargo, nuestros datos muestran que los pacientes HLA-B27 negativos marcaron puntuaciones superiores de BASDAI y BASFI, mientras que la PCR fue superior en los positivos. Como sabemos, el BASDAI recoge datos de dolor axial, periférico, de fatiga y de rigidez, medidas de actividad clínica de la enfermedad, y el BASFI mide la discapacidad funcional. Si se analiza con detenimiento, todos los síntomas medidos son comunes en la fibromialgia. En esta línea, si bien el diseño del estudio no permite evaluar la asociación entre la presencia del HLA-B27 y la fibromialgia, los datos observados no apoyan esta asociación.

La úlcera péptica, tal como hemos comentado, es una comorbilidad frecuente en pacientes con EspA, sobretodo asociada al uso de AINE, y nuestros datos lo confirman: 246 pacientes (aproximadamente uno de cada 10 del total de pacientes analizados) había presentado al menos un episodio de úlcus en algún momento de su vida. El estudio no mostró diferencias en la frecuencia de úlcera péptica entre HLA-B27 positivos y negativos, ni tampoco en el porcentaje de días con consumo de AINE. En este sentido, no parece que el HLA-B27 influya de forma capital en la resistencia de la mucosa gástrica.

Por otro lado, pese a que existen ciertos factores genéticos asociados a la incidencia de neoplasias, no parece que el HLA-B27 sea uno de ellos según nuestros datos. No obstante, el tamaño muestral y la frecuencia de eventos detectada es baja para extraer conclusiones definitivas en este sentido.

Finalmente, nuestro estudio no evaluó diferencias en lo que respecta a infecciones en general ya que consideramos que se trata de una comorbilidad más relacionada con el tratamiento que con la presencia o no del HLA-B27. En cambio, sí se analizó la diverticulitis, infección localizada en el colon y asociada claramente a la presencia de divertículos preexistentes. En este sentido, un dato que llama la atención es que se hallaron 25 casos (1.3%) en los pacientes HLA-B27 positivos y ninguno en los negativos. Sabemos que el tabaco y el alcohol (y de forma controvertida el sexo masculino) son factores de riesgo a presentar divertículos (y por ende diverticulitis) (135), los tres claramente más frecuentes en el grupo de HLA-B27 positivos. Sin embargo, es sorprendente que ninguno de los pacientes HLA-B27 negativos presentara antecedentes de diverticulitis. Este dato es aún más sorprendente si tenemos en cuenta que los pacientes HLA-B27 negativos eran significativamente mayores y más obesos (factores claramente asociados también a la presencia de divertículos (135)). En este aspecto, los datos sugieren que quizás el HLA-B27 pudiera estar relacionado con la diverticulitis por los cambios que en la microbioma intestinal pudiera este generar.

En resumen, el HLA-B27 influye de forma muy significativa en la expresión fenotípica de los pacientes con EspAax. El estudio ha confirmado los datos previos que sugerían la asociación entre el HLA-B27 con una mayor agregación familiar y un inicio más precoz de la enfermedad. También se ha confirmado que su ausencia se asocia a una mayor frecuencia de manifestaciones periféricas y extraarticulares como la psoriasis y la EII. Nuestro estudio demuestra por primera vez que la presencia del HLA-B27 no parece asociarse a una mayor progresión del daño estructural en columna en pacientes con EA establecida, a diferencia de lo que se ha observado a nivel de sacroiliacas, sugiriendo que existen otros factores más importantes implicados en la neoformación ósea vertebral. Los resultados con respecto a la presencia de uveítis son en cierto modo controvertidos con la literatura previa, ya que no hallamos diferencias en base al HLA-B27. La alta frecuencia de uveítis en pacientes con EA HLA-B27 negativos sugiere la existencia de otros factores implicados en el desarrollo de uveítis en estos pacientes.

En cuanto a la influencia del HLA-B27 en las principales comorbilidades en estos pacientes, solo se observó asociación con la osteoporosis, pero al tratarse de un estudio transversal no se ha podido determinar cuál es la influencia precisa del HLA-B27 en el metabolismo óseo. Por otro lado, los resultados de nuestro estudio no indican ninguna asociación entre la presencia del HLA-B27 y el resto de comorbilidades analizadas, incluyendo las cardiovasculares, sugiriendo que otros factores aparte del HLA-B27 tendrían mayor influencia en la aparición de las mismas. No obstante, en algunos casos los datos disponibles eran escasos para establecer este tipo de asociaciones.

5. CONCLUSIONES

- El HLA-B27 se asocia a un inicio precoz de la enfermedad y una mayor agregación familiar en pacientes con EA y su ausencia a una mayor frecuencia de manifestaciones periféricas (artritis y dactilitis) y extraarticulares (EII y psoriasis).
- En pacientes con EA establecida, el HLA-B27 no parece asociarse a diferencias en las manifestaciones axiales ni a una mayor extensión del daño estructural vertebral.
- Los pacientes con EA HLA-B27 negativos presentan también una alta prevalencia de UAA, lo que sugiere la participación en su génesis de otros factores microambientales y genéticos diferentes al HLA-B27.
- La presencia del HLA-B27 se asocia a una mayor frecuencia de osteoporosis en pacientes con EspAax.
- No se ha observado que la presencia del HLA-B27 esté asociada a la aparición de comorbilidades habituales en los pacientes con EspAax, incluida la enfermedad cardiovascular.

5. LINEAS DE FUTURO

Los resultados de la tesis indican la necesidad de profundizar en el conocimiento de algunos puntos, y permiten abrir nuevas líneas de investigación:

- Analizar factores predictivos de progresión radiográfica y anquilosis en pacientes con EspAax.
- Determinar factores asociados a la presencia de manifestaciones periféricas en pacientes con EspAax, en particular factores ambientales o relacionados con la microbiota intestinal.
- Estudiar la influencia de otros factores genéticos (además del HLA-B27) y microambientales en la aparición de la UAA.
- Evaluar el papel del HLA-B27 en el metabolismo óseo de los pacientes con EspAax.
- Analizar el papel del HLA-B27 en la percepción del dolor y la presencia de fibromialgia.

6. BIBLIOGRAFIA

1. ZORAB PA. The historical and prehistorical background of ankylosing spondylitis. *Proc R Soc Med.* 1961;54:415-20.
2. Caffrey MF, James DC. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. *Nature.* 1973;242(5393):121.
3. Wake CT. Molecular biology of the HLA class I and class II genes. *Mol Biol Med.* 1986;3(1):1-11.
4. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol.* 1999;162(9):5045-8.
5. Allen RL, Bowness P, McMichael A. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *Immunogenetics.* 1999;50(3-4):220-7.
6. Shaw J, Hatano H, Kollnberger S. The biochemistry and immunology of non-canonical forms of HLA-B27. *Mol Immunol.* 2014;57(1):52-8.
7. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 2014;57(1):44-51.
8. Mear JP, Schreiber KL, Münz C, Zhu X, Stevanović S, Rammensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol.* 1999;163(12):6665-70.
9. Smith JA. The role of the unfolded protein response in axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1425-31.
10. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B*27 in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):797-815.
11. Castro-Santos P, Gutiérrez MA, Díaz-Peña R. [Genetics of ankylosing spondylitis]. *Rev Med Chil.* 2014;142(9):1165-73.
12. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(5):296-304.
13. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1930-6.
14. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(2):123-7.
15. Barnea E, Melamed Kadosh D, Haimovich Y, Satumtira N, Dorris ML, Nguyen MT, et al. The Human Leukocyte Antigen (HLA)-B27 Peptidome. *Mol Cell Proteomics.* 2017;16(4):642-62.
16. Robinson PC, Costello ME, Leo P, Bradbury LA, Hollis K, Cortes A, et al. ERAP2 is associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive and HLA-B27-negative patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1627-9.
17. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, Leo P, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet.* 2013;45(7):730-8.
18. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med.* 1994;180(6):2359-64.
19. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):437-45.
20. Reinhardt A, Prinz I. Whodunit? The Contribution of Interleukin (IL)-17/IL-22-Producing $\gamma\delta$ T Cells, $\alpha\beta$ T Cells, and Innate Lymphoid Cells to the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2018;9:885.
21. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, D'Armiento FP, Astarita C, Mazzacca G, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1241-6.

22. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Botelberghe L. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 2. Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA-B27 related arthritis. *J Rheumatol.* 1985;12(2):294-8.
23. Simenon G, Van Gossum A, Adler M, Rickaert F, Appelboom T. Macroscopic and microscopic gut lesions in seronegative spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1990;17(11):1491-4.
24. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994;37(1):23-31.
25. Cowling P, Ebringer R, Ebringer A. Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1980;39(6):545-9.
26. Collado A, Gratacós J, Ebringer A, Rashid T, Martí A, Sanmartí R, et al. Serum IgA anti-Klebsiella antibodies in ankylosing spondylitis patients from Catalonia. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(3):119-23.
27. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ + CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1069-76.
28. Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiochia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1614-22.
29. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):137-43.
30. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1407-11.
31. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci.* 2013;345(6):431-6.
32. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):883-6.
33. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open.* 2015;1(Suppl 1):e000053.
34. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
35. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
36. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1388-98.
37. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewé R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):518-23.
38. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1811-8.
39. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):47-53.
40. Machado PM, Landewé R, Heijde DV, (ASAS) AoSiS. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1539-40.
41. Chung HY, Chui ETF, Lee KH, Tsang HHL, Chan SCW, Lau CS. ASDAS is associated with both the extent and intensity of DW-MRI spinal inflammation in active axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2019;5(2):e001008.
42. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing

- spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1455-61.
43. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
 44. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):483-7.
 45. Ruof J, Stucki G. Comparison of the Dougados Functional Index and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. A literature review. *J Rheumatol.* 1999;26(4):955-60.
 46. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1694-8.
 47. Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann KG, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1465-70.
 48. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):20-6.
 49. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Akkoc N, Bautista-Molano W, Burgos-Vargas R, et al. Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1311-7.
 50. López-Medina C, Garrido-Castro JL, Castro-Jiménez J, González-Navas C, Calvo-Gutiérrez J, Castro-Villegas MC, et al. Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthritis and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damage. *Clin Rheumatol.* 2018;37(6):1581-8.
 51. Londono J, Romero-Sanchez MC, Torres VG, Bautista WA, Fernandez DJ, Quiroga JeA, et al. The association between serum levels of potential biomarkers with the presence of factors related to the clinical activity and poor prognosis in spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(4):536-44.
 52. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J.* 2007;48(2):218-24.
 53. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(5):383-7.
 54. Deminger A, Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Hedberg M, Rehnberg E, et al. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):162.
 55. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
 56. MacKay K, Brophy S, Mack C, Doran M, Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2866-72.
 57. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):127-9.
 58. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-8.
 59. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R104.
 60. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1276-81.

61. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):1126-36.
62. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):678-81.
63. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Krishnananthan R, Stone M, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(4):502-9.
64. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, Hermann KG, Rudwaleit M, Østergaard M, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol.* 2007;34(4):862-70.
65. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
66. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1016-23.
67. Collaborators GMAcOD. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71.
68. Rahman MS, Woollard K. Atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1003:121-44.
69. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329-40.
70. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2005;19(2):149-54.
71. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 2015;161(1):161-72.
72. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA.* 2012;308(16):1660-7.
73. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;110(10):1245-50.
74. Villablanca AC, Jayachandran M, Banka C. Atherosclerosis and sex hormones: current concepts. *Clin Sci (Lond).* 2010;119(12):493-513.
75. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8(Suppl 3):49-59.
76. Fonseca FA, Izar MC. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities. *Clinics (Sao Paulo).* 2016;71(4):235-42.
77. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res.* 2005;96(7):714-6.
78. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102(18):2165-8.
79. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation.* 2004;109(11):1349-53.
80. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation.* 2004;109(23):2818-25.
81. Metsios GS, Moe RH, van der Esch M, van Zanten JJCS, Fenton SAM, Koutedakis Y, et al. The effects of exercise on cardiovascular disease risk factors and cardiovascular physiology in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2020;40(3):347-57.

82. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus*. 2008;17(5):364-7.
83. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clin Immunol*. 2020;214:108397.
84. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):550-6.
85. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Vaqueiro I, Blanco R, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(6):358-65.
86. Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, Askling J. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):364-70.
87. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
88. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Assessment of fracture risk. *Eur J Radiol*. 2009;71(3):392-7.
89. Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson RD, et al. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2007;298(20):2389-98.
90. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, Wong E, Zhou A, Suttrop MJ, et al. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148(9):685-701.
91. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):993-1000.
92. Langlois JA, Visser M, Davidovic LS, Maggi S, Li G, Harris TB. Hip fracture risk in older white men is associated with change in body weight from age 50 years to old age. *Arch Intern Med*. 1998;158(9):990-6.
93. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):155-62.
94. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):737-42.
95. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12(12):989-95.
96. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(3):231-7.
97. Zhang M, Li XM, Wang GS, Tao JH, Chen Z, Ma Y, et al. The association between ankylosing spondylitis and the risk of any, hip, or vertebral fracture: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50):e8458.
98. Prieto-Alhambra D, Muñoz-Ortego J, De Vries F, Vosse D, Arden NK, Bowness P, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study. *Osteoporos Int*. 2015;26(1):85-91.
99. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1839-42.
100. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2319-24.
101. Kang KY, Ju JH, Park SH, Hong YS. Longitudinal Association Between Trabecular Bone Loss and Disease Activity in Axial Spondyloarthritis: A 4-year Prospective Study. *J Rheumatol*. 2019.

102. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
103. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
104. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):19-28.
105. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(15):1547-55.
106. López-Medina C, Schiotis RE, Font-Ugalde P, Castro-Villegas MC, Calvo-Gutiérrez J, Ortega-Castro R, et al. Assessment of Fatigue in Spondyloarthritis and Its Association with Disease Activity. *J Rheumatol.* 2016;43(4):751-7.
107. Rençber N, Saglam G, Huner B, Kuru O. Presence of Fibromyalgia Syndrome and Its Relationship with Clinical Parameters in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Pain Physician.* 2019;22(6):E579-E85.
108. James MW, Hawkey CJ. Assessment of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) damage in the human gastrointestinal tract. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(2):146-55.
109. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
110. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematol Oncol.* 2018;36(5):733-9.
111. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Systemic lupus erythematosus and lymphoma: Incidence, pathogenesis and biology. *Leuk Res.* 2018;75:45-9.
112. Wadström H, Arkema EV, Sjöwall C, Askling J, Simard JF. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):613-9.
113. Deng C, Li W, Fei Y, Li Y, Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32063.
114. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescore C, Basch A, Tebib J, Gossec L. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1756-61.
115. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(3):293-8.
116. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973;1(7809):904-7.
117. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61-6.
118. Linssen A. B27+ disease versus B27- disease. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1990;87:111-8; discussion 8-9.
119. Akkoç N, Yarkan H, Kenar G, Khan MA. Ankylosing Spondylitis: HLA-B*27-Positive Versus HLA-B*27-Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(5):26.
120. D'Ambrosio EM, La Cava M, Tortorella P, Gharbiya M, Campanella M, Iannetti L. Clinical Features and Complications of the HLA-B27-associated Acute Anterior Uveitis: A Metanalysis. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(6):689-701.
121. Valls Pascual E, Fontanilla Ortega P, Vicens Bernabeu E, Martínez-Costa L, Blanco Alonso R. Clinical characteristics, treatment and ocular complications of HLA-B27-related anterior uveitis and HLA-B27-non related anterior uveitis. *Reumatol Clin.* 2016;12(5):244-7.
122. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27.
123. Yang M, Xu M, Pan X, Hu Z, Li Q, Wei Y, et al. Epidemiological comparison of clinical manifestations according to HLA-B*27 carrier status of Chinese ankylosing spondylitis patients. *Tissue Antigens.* 2013;82(5):338-43.
124. Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Leach TJ, Davis JC, Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):859-66.

125. Xiong J, Chen J, Tu J, Ye W, Zhang Z, Liu Q, et al. Association of HLA-B27 status and gender with sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis. *Pak J Med Sci.* 2014;30(1):22-7.
126. Cortes A, Maksymowych WP, Wordsworth BP, Inman RD, Danoy P, Rahman P, et al. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1387-93.
127. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(8):1309-15.
128. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A. Correction. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1482.
129. Sun L, Wu R, Xue Q, Wang F, Lu P. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(28):e4233.
130. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* 1990;63(5):1099-112.
131. Dieleman LA, Goerres MS, Arends A, Sprengers D, Torrice C, Hoentjen F, et al. *Lactobacillus GG* prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. *Gut.* 2003;52(3):370-6.
132. Rosenbaum JT, Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(12):704-13.
133. Rauner M, Stupphann D, Haas M, Fertl, Glatigny S, Sipos W, et al. The HLA-B27 transgenic rat, a model of spondyloarthritis, has decreased bone mineral density and increased RANKL to osteoprotegerin mRNA ratio. *J Rheumatol.* 2009;36(1):120-6.
134. Gamsjaeger S, Srivastava AK, Wergedal JE, Zwerina J, Klaushofer K, Paschalis EP, et al. Altered bone material properties in HLA-B27 rats include reduced mineral to matrix ratio and altered collagen cross-links. *J Bone Miner Res.* 2014;29(11):2382-91.
135. Böhm SK. Risk Factors for Diverticulosis, Diverticulitis, Diverticular Perforation, and Bleeding: A Plea for More Subtle History Taking. *Viszeralmedizin.* 2015;31(2):84-94.

7. ANEXOS Y MATERIAL DE SOPORTE A LA TESIS

Publicaciones a congresos en relación al tema de la tesis

Arévalo M, Font P, Moreno M, *et al*

SAT0410 HLA-B27 role in Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database

Annals of the Rheumatic Diseases 2017;**76**:926-927.

Arévalo M, López-Medina C, Moreno M, *et al*

SAT0387 Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: Data from COMOSPA

Annals of the Rheumatic Diseases 2020;**79**:1142.

HLA-B27 role in Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database

Objective

To assess if there are different phenotypical patterns of Ankylosing Spondylitis (AS) patients depending on the positivity or negativity of HLA-B27.

Method

This is a multicentric, observational, transversal and descriptive study of AS patients from the Spanish database REGISPONSER. We compared HLA-B27 positive and HLA-B27 negative patients regarding clinical and demographical data, disease activity and structural damage. In order to assess disease activity we used the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and acute phase reactants (VSG and PCR). Functional disability was measured by Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and structural damage by Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Score (BASRI). For qualitative variables we used the Chi square test and for quantitative ones the t test. An univariate and multivariate comparative analysis was performed, in order to define which variables were related to the negativity or positivity of HLA-B27.

Results

Data of 1235 AS patients were analyzed. Of them 1029 (83.3%) were HLA-B27 positive and 206 (17.7%) HLA-B27 negative. 924 (74.8%) were men. AS patients with HLA-B27+ presented significantly more familiar history of spondyloarthritis ($p=0.002$), were younger ($p=0.012$) and had earlier disease onset and disease diagnosis ($p<0.001$), with a longer disease duration ($p=0.037$) and a trend to a higher percentage of uveitis compared to those with HLA-B27-. On the other hand, AS patients with HLA-B27- also presented significantly more peripheral arthritis ($p=0.0022$), dactylitis ($p=0.001$) and extraarticular manifestations (psoriasis, palmoplantar pustulosis, inflammatory bowel disease (IBD) and balanitis ($p<0.001$)) compared with those of HLA-B27+. AS patients with HLA-B27- also presented higher scores of BASDAI and

BASFI ($p=0.047$ and $p=0.005$ respectively). The study didn't show differences between both groups of patients regarding sex distribution, axial manifestations, enthesitis nor radiological damage (assessed by BASRI). In the multivariate analysis, the family history of spondyloarthritis (OR 2.10, IC95% 1.27-3.49, $p=0.004$), the age at diagnosis (OR 0.97, IC95% 0.96-0.98, $p<0.001$), the presence of dactylitis (OR 0.16, IC95% 0.05-0.56, $p=0.004$), extraarticular manifestation specially IBD (OR 0.22, IC95% 0.12-0.40, $p<0.001$) and peripheral arthritis (OR 0.53, IC95% 0.32-0.89, $p=0.016$) were the variables independently associated with the presence of HLAB27.

Conclusion

The presence of HLA-B27 in AS patients is associated to an earlier disease onset, a higher frequency of familiar history of spondyloarthritis, and a lower frequency of dactylitis, extraarticular manifestations and peripheral arthritis.

Papel del HLA-B27 en el fenotipo de la Espondilitis Anquilosante. Datos de REGISPONSER

370

Marta Arévalo¹, Pilar Font², Mireia Moreno¹, Desirée Ruiz², M. Carmen Castro², Pilar Carro², Marta Larrosa¹, Eduard Collantes², Jordi Gratacós¹ y grupo REGISPONSER

1. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, España

2. Hospital Universitario Reina Sofía / IMIBIC/ Universidad de Córdoba, Córdoba, España



Objetivo: Evaluar las posibles diferencias clínicas en pacientes con Espondilitis Anquilosante (EA) en función de la presencia o no del HLAB27.

Método:

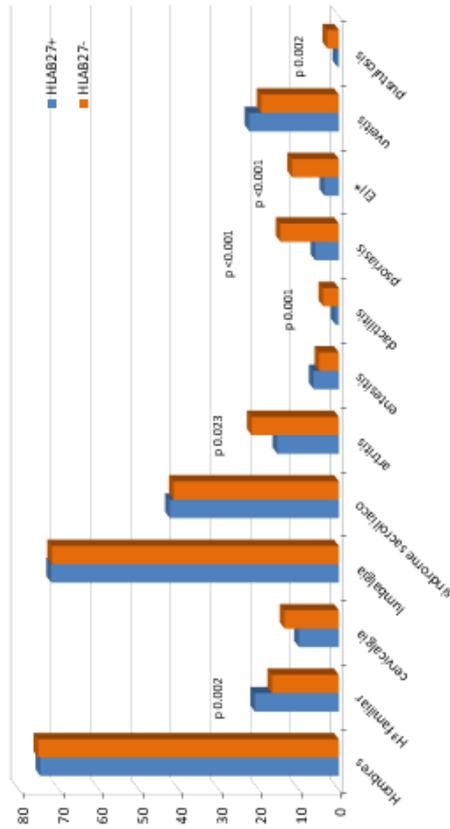
Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, transversal y descriptivo de pacientes con EA procedentes de la base de datos española REGISPONSER. Se compararon entre sí los pacientes B27 positivos y B27 negativos en cuanto a datos clínicos, demográficos, actividad inflamatoria y daño estructural. Para medir actividad inflamatoria se utilizó el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) y los reactantes de fase aguda (VSG y PCR). La discapacidad funcional se valoró mediante el Bath₀ Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), y el daño radiológico mediante el Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Score (BASRI).

Análisis estadístico: Para el análisis de variables cualitativas se utilizó el cuadrado y para las cuantitativas la prueba "t" de Student o la prueba "U" de Mann-Whitney según siguieran o no la distribución normal. Finalmente se realizó un análisis de regresión logística múltiple incluyendo todas las variables con significación estadística en el análisis univariante, además de sexo, edad y las consideradas clínicamente relevantes para identificar las manifestaciones independientemente asociadas a la presencia del HLAB27.

	HLAB27-	HLAB27+	
	N (206)	N (1029)	P
Edad de inicio (años)	204	1010	<0.001
Edad al diagnóstico (años)	199	1002	<0.001
Retraso diagnóstico (años)	198	993	NS*
BASRI* (cm)	194	974	NS
BASDAI* (cm)	206	1029	0.047
BASFI* (cm)	206	1028	0.005
VSG* (mm/1h)	174	977	NS
PCR* (mg/L)	174	975	NS

Tabla 1: Análisis univariante de variables cuantitativas entre grupos B27 positivo y negativo.

*NS. No significativo; BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Score ; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index ; VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva



Gráfica 1. Análisis univariante de variables cualitativas entre grupos B27 positivo y negativo. *EII: enfermedad inflamatoria intestinal



ANÁLISIS MULTIVARIANTE	OR	IC95%	P
Historia familiar	2.1	1.27-3.49	0.004
Edad al diagnóstico	0.97	0.96-0.98	<0.001
Artritis periférica	0.53	0.32-0.89	0.016
Dactilitis	0.16	0.05-0.56	0.004
Psoriasis	0.45	0.26-0.78	0.005
EII*	0.22	0.12-0.4	<0.001
Pustulosis palmoplantar	0.12	0.02-0.64	0.013

Tabla 2: Resultados del análisis multivariante

*EII: enfermedad inflamatoria intestinal

Conclusión:

Los pacientes HLAB27 positivos mostraron mayor agregación familiar y menos presencia de artritis periférica y manifestaciones extra-articulares, sin embargo no observamos diferencias respecto al daño radiográfico axial. Los datos observados sugieren que existen otros factores adicionales al HLAB27 importantes en el desarrollo del daño estructural axial.

HLA-B27 role in Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database

Marta Arévalo¹, Pilar Font², Mireia Moreno¹, Desirée Ruiz², M. Carmen Castro², Pilar Carro², Marta Larrosa¹, Eduardo Collantes², Jordi Gratacós¹ and REGISPONSER group
 1. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, España



2. Hospital Universitario Reina Sofía / IMIBIC/ Universidad de Córdoba, Córdoba, España

SAT0410

Objective

To assess if there are differences between Ankylosing Spondylitis (AS) patients depending on the presence of absence of HLAB27.

Method

This is a multicentric, observational, transversal and descriptive study of AS patients from the Spanish database REGISPONSER. We compared HLAB27 positive and HLAB27 negative patients regarding clinical and demographical data, disease activity and structural damage. In order to assess disease activity we used the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and acute phase reactants (ESR and CRP). Functional disability was measured by Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and structural damage by Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Score (BASRI). Chi square was used for qualitative variables, and "t" Student test or "U" Mann-Whitney test depending on its distribution, normal or not respectively. Finally a multiple logistic regression was used including all significant variables in the univariate analysis, including sex, age and the ones which were clinically relevant in order to identify those independently related to the presence of the HLAB27.



QUANTITATIVE VARIABLES	HLAB27- N (206)	Mean±SD	HLAB27+ N (1029)	Mean±SD	P
Age of onset (years)	204	30.6 ± 12.3	1010	26.2 ± 9.9	<0.001
Age at diagnosis (years)	199	39 ± 12.3	1002	33.9 ± 11.5	<0.001
Diagnosis delay (years)	198	8.5 ± 9.6	993	7.8 ± 9.2	NS
BASRI (cm)	194	7.4 ± 4.1	974	7.2 ± 3.9	NS
BASDAI (cm)	206	4.4 ± 2.4	1029	4.1 ± 2.3	0.047
BASFI (cm)	206	4.3 ± 2.9	1028	3.8 ± 2.7	0.005
ESR (mm/1h)	174	19 ± 15.98	977	18.3 ± 16.3	NS
CRP (mg/L)	174	10.2 ± 17.7	975	9.2 ± 13.7	NS

Table 1: Univariate analysis of quantitative variables between B27 positive and negative.
 *NS: Non significant; BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; CRP: C Reactive Protein

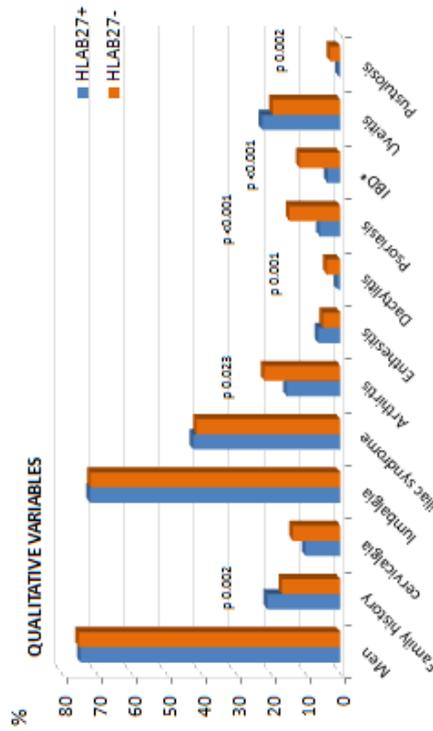


Figure 1: Univariate analysis of qualitative variables between B27 positive and negative.
 *IBD: Inflammatory Bowel Disease



MULTIVARIANT ANALYSIS	OR	IC95%	P
Family history	2.1	1.27-3.49	0.004
Age at diagnosis	0.97	0.96-0.98	<0.001
Arthritis	0.53	0.32-0.89	0.016
Dactylitis	0.16	0.05-0.56	0.004
Psoriasis	0.45	0.26-0.78	0.005
IBD	0.22	0.12-0.4	<0.001
Palmar pustulosis	0.12	0.02-0.64	0.013

Table 2: Results from the multivariate analysis
 *IBD: Inflammatory Bowel Disease

Conclusion

HLAB27 positive patients showed more family history and less arthritis and extra-articular manifestations, although there were no differences regarding axial radiographic damage. These data suggest that there are additional factors apart from HLAB27 which are also enrolled on structural damage.

Role of HLA-B27 in comorbidities in Axial Spondyloarthritis: data from COMOSPA

Background

Comorbidities have emerged as an important field in Spondyloarthritis, however there is few data about its relationship to genetic factors such as HLA-B27.

Objective

To analyze the potential association between the presence of HLA-B27 and the different comorbidities observed in axSpA patients.

Methods

A comparative cross-sectional study including axSpA patients from COMOSPA registry. COMOSPA is a worldwide registry that includes a wide set of anthropometric and clinical variables from 3984 patients with spondyloarthritis. The registry also includes the most frequent comorbidities observed in spondyloarthritis such as obesity, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, heart ischemic disease, stroke, renal failure, neoplasms, peptic ulcer, diverticulitis, chronic obstructive pulmonary disease, and the presence of osteoporosis. A descriptive analysis and a multiple logistic regression model was performed including all variables assessed.

Results

2370 patients fulfilled ASAS criteria of axSpA patients and were included in the study. 1858 (78.4%) of them were HLA-B27 positive. HLA-B27 positive axSpA patients presented significantly higher percentage of male sex, longer disease duration, higher percentage of definite Ankylosing Spondylitis, higher CRP levels, and were also more frequent tobacco consumers and excessive alcohol intakers compared to the negatives. However, disease activity measured by BASDAI, BASFI and ASDAS-CRP

were all significantly higher in the HLA-B27 negative patients compared to the positive ones.

The only association observed between any comorbidity and presence of gen HLA-B27 was the presence of osteoporosis. This association was independently significant even after adjusting in the multivariate analysis for all variables assessed.

Conclusion

The association observed between the gen HLA-B27 and the presence of osteoporosis in axSpA patients could be of great relevance given the impact of osteoporosis in the phenotypical frame of axSpA patients.

Papel del HLA-B27 en las comorbilidades en la Espondiloartritis Axial: datos de COMOSPA

Marta Arévalo¹, Clementina López-Medina², Mireia Moreno¹, Anna Molto³, Pilar Font³, Eduardo Collantes³, Jordi Gratacós³ y grupo ASAS
 1. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PTI, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España
 2. Paris Descartes University, Hôpital Cochin, Hôpital Cochin, Hôpital de Paris, Paris
 3. Hospital Universitario Reina Sofía / IMIBIC/ Universidad de Córdoba, Córdoba, España

Objetivo

Analizar si existe asociación entre la presencia del HLA-B27 y el perfil de comorbilidades en pacientes con EspAax.

Método

Se trata de un estudio transversal comparativo incluyendo pacientes con EspAax procedentes del registro COMOSPA. Se trata de un registro multinacional que incluye datos de 3884 pacientes con EspA, incluyendo las comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular más frecuentes, tales como obesidad, hipertensión, diabetes, dislipemia, cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia renal, neoplasias, úlcera péptica, diverticulitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y osteoporosis. Se realizó un análisis descriptivo y una regresión logística múltiple para el análisis multivariante.

Resultados

2370 pacientes cumplían criterios ASAS de EspAax y fueron incluidos en el estudio. 1858 (78.4%) eran HLA-B27 positivos.

Los pacientes HLA-B27 positivos presentaron mayor proporción de sexo masculino, mayor duración de enfermedad, mayor frecuencia de formas radiográficas (EA), niveles de PCR más elevados, más fumadores y con mayor proporción de consumo excesivo de alcohol, comparados con los negativos. Por otro lado, la actividad de enfermedad medida por BASDAI, BASFI y ASAS-PCR fueron significativamente superiores en los HLA-B27 negativos.

En cuanto a factor de riesgo cardiovascular, los pacientes HLA-B27 positivos presentaron mayor frecuencia de dislipemia. No se observó ninguna asociación del HLA-B27 con el perfil de comorbilidades excepto para la osteoporosis, que fue superior en los positivos. Dicha asociación se mantuvo significativa después de ajustar por el resto de variables potencialmente confusoras en el análisis multivariante.

	EspAax* HLAB27+ (N=1858)				EspAax HLAB27- (N= 512)			
	N/media	%/DE	N/media	%/DE	p	OR	p	OR
Hombres	1358	73.10%	256	50%	<0.001	1.72 (1.34-2.20)	<0.001	<0.001
Sacroilitis radiográfica	1489	80.10%	334	65%	<0.001	1.59 (1.22-2.07)	<0.001	0.001
Tabaquismo actual	611	32.90%	125	24.40%	<0.001	-	<0.001	-
Enolismo >3U/d	142	7.60%	18	3.50%	0.001	1.99 (1.06-3.75)	0.033	0.033
Perímetro cintura (cm)	88,29	15,08	92,17	14,91	<0.001	-	<0.001	-
Edad (años)	40,43	12,94	42,34	12,9	0,003	0,97 (0,95-0,98)	<0,001	<0,001
Edad al inicio (años)	25,08	9,49	30,08	10,35	<0,001	0,98 (0,96-0,99)	0,02	0,02
Duración enfermedad (años)	9,31	984	5,06	6,76	<0,001	1,06 (1,04-1,09)	<0,001	<0,001
BASDAI* (cm)	3,54	2,3	4,31	2,6	<0,001	0,82 (0,75-0,90)	<0,001	<0,001
BASFI* (mm)	28,84	26,28	35,7	27,02	<0,001	-	<0,001	-
VSG* (mm3/hour)	17,35	17,96	20,74	21,62	<0,001	0,99 (0,98-0,99)	0,003	0,003
PCR* (mg/L)	4,12	10,02	2,86	8,61	0,013	-	<0,001	-
ASDAS-PCR*	1,96	1,09	2,09	1,03	0,021	1,38 (1,13-1,69)	0,002	0,002
Niveles vitamina D	25,09	15,07	25,56	17,53	0,896	-	<0,001	-
Act. Creatinina (ml/min)	85,79	39,05	97,27	50,76	0,546	-	<0,001	-
Niveles creatinina (mg/L)	1,35	0,99	1,27	0,76	0,832	-	<0,001	-
Colesterol HDL (g/l)	0,82	1,23	0,57	0,42	0,016	-	<0,001	-
Colesterol LDL (g/l)	1,48	1,33	1,22	0,28	0,012	-	<0,001	-
Glicemia (g/l)	1,65	1,49	1,5	1,53	0,688	-	<0,001	-
% días consumo AINE*	62,40	32,90	64,92	31,02	0,188	-	<0,001	-

Tabla 1: Características de los pacientes. Análisis comparativo entre pacientes HLA-B27 positivos y negativos. *EspAax: Espondiloartritis axial; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; PCR: Proteína C Reactiva; ASDAS-PCR: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; PCR: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

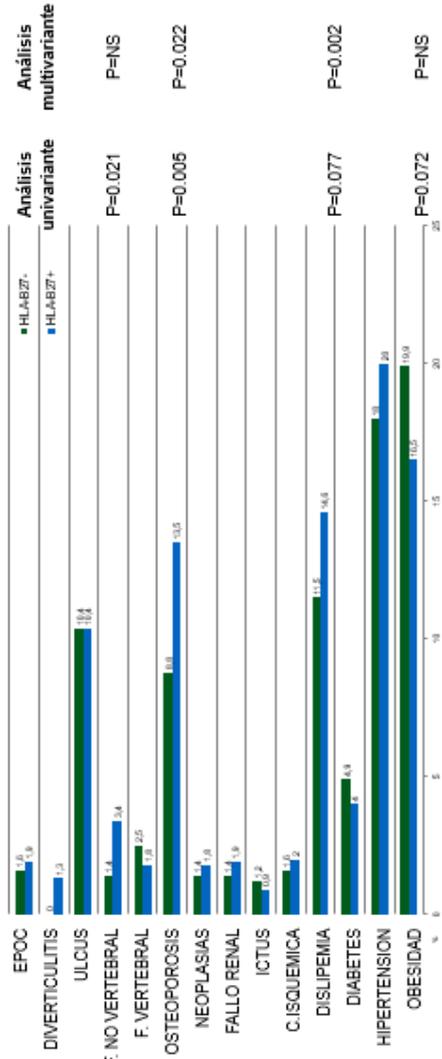


Figura 1: Estudio comparativo de comorbilidades entre pacientes HLA-B27 positivos y negativos. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Conclusión
 La presencia del HLA-B27 se asocia a una mayor frecuencia de osteoporosis, relación que podría ser de gran relevancia dado el impacto de la osteoporosis en el marco clínico de los pacientes con EspAax.



Role of HLA-B27 in comorbidities in Axial Spondyloarthritis: data from COMOSPA

SAT0387

Marta Arévalo¹, Clementina López-Medina², Mireia Moreno¹, Anna Moltó², Pilar Font², Eduardo Collantes³, Jordi Gratacós¹ and ASAS group

1. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (3PT). Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, España
2. Paris Descartes University, Hôpital Cochin, Hôpital Cochin, Hôpitaux de Paris, Paris
3. Hospital Universitario Reina Sofía / IMIBIC/ Universidad de Córdoba, Córdoba, España

Objective

To analyze the potential association between the presence of HLA-B27 and the different comorbidities observed in axSpA patients.

Results

2370 patients fulfilled ASAS criteria of axSpA patients and were included in the study. 1858 (78.4%) of them were HLA-B27 positive. HLA-B27 positive axSpA patients presented significantly higher percentage of male sex, longer disease duration, higher percentage of definite Ankylosing Spondylitis, higher CRP levels, and were also more frequent tobacco consumers and excessive alcohol intakes compared to the negatives. However, disease activity measured by BASDAI, BASFI and ASDAS-CRP were all significantly higher in the HLA-B27 negative patients compared to the positive ones.

Methods

A comparative cross-sectional study including axSpA patients from COMOSPA registry. COMOSPA is a worldwide registry that includes a wide set of anthropometric and clinical variables from 3984 patients with spondyloarthritis. The registry also includes the most frequent comorbidities observed in spondyloarthritis such as obesity, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, heart ischemic disease, stroke, renal failure, neoplasms, peptic ulcer, diverticulitis, chronic obstructive pulmonary disease, and the presence of osteoporosis. A descriptive analysis and a multiple logistic regression model was performed including all variables assessed.

We did not observe any association between the presence or not of HLA-B27 and the different comorbidities included in the registry except for the presence of osteoporosis. The association we observed between presence of HLA-B27 and osteoporosis was independently significant even after adjusting for all variables included in the study

	axSpA ⁺ HLAB27+ (N=1858)			axSpA ⁺ HLAB27- (N=512)			OR	p
	N/mean	%/SD	N/mean	%/SD	p			
Men	1358	73.10%	256	50%	<0.001	1.72 (1.34-2.20)	<0.001	
X-ray/sacroilitis	1489	80.10%	334	65%	<0.001	1.59 (1.22-2.07)	0.001	
Current tobacco	611	32.90%	125	24.40%	<0.001	-	-	
Enolifem >3U/d	142	7.60%	18	3.50%	0.001	1.99 (1.06-3.75)	0.033	
Waist circumference (cm)	88.29	15.08	92.17	14.91	<0.001	-	-	
Age (years)	40.43	12.94	42.34	12.9	0.003	0.97 (0.95-0.98)	<0.001	
Age at onset (years)	25.08	9.49	30.08	10.35	<0.001	0.98 (0.96-0.99)	0.02	
Disease duration (years)	9.31	9.84	5.06	6.76	<0.001	1.06 (1.04-1.09)	<0.001	
BASDAI* (cm)	3.54	2.3	4.31	2.6	<0.001	0.82 (0.75-0.90)	<0.001	
BASFI* (mm)	28.84	26.28	35.7	27.02	<0.001	-	-	
ESR* (mg/l)	17.35	17.96	20.74	21.62	<0.001	0.99 (0.98-0.99)	0.003	
CRP* (mg/l)	4.12	10.02	2.86	8.61	0.013	-	-	
ASDAS-CRP*	1.96	1.09	2.09	1.03	0.021	1.38 (1.13-1.69)	0.002	
Vitamin D levels	25.09	15.07	25.56	17.53	0.896	-	-	
Creatinine clearance (ml/min)	85.79	39.05	97.27	50.76	0.546	-	-	
Creatinine levels (mg/l)	1.35	0.99	1.27	0.76	0.832	-	-	
HDL cholesterol levels (g/l)	0.82	1.23	0.57	0.42	0.016	-	-	
LDL cholesterol levels (g/l)	1.48	1.33	1.22	0.28	0.012	-	-	
Glicemia (g/l)	1.65	1.49	1.5	1.55	0.688	-	-	
% days with NSAID* intake	62.40	32.90	64.92	31.02	0.488	-	-	

Table 1: Patient characteristics and comparative study between axSpA patients regarding HLA-B27 status. axSpA: Axial Spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP: C-Reactive Protein; ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - CRP; HDL: High Density Lipoproteins; LDL: Low Density Lipoproteins; NSAID: Non-steroidal Antiinflammatory Drug

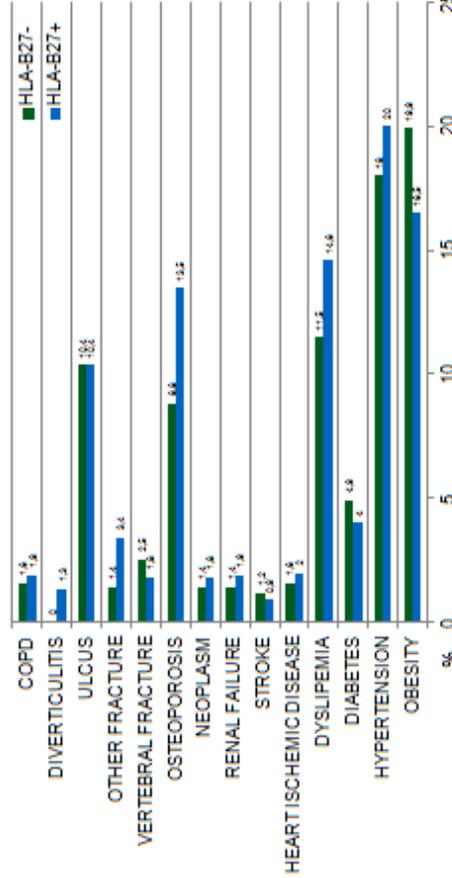


Figure 1: Comparative study of comorbidities between axSpA patients regarding HLA-B27 status.

Conclusion

The association observed between the gen HLA-B27 and the presence of osteoporosis in axSpA patients could be of great relevance given the impact of osteoporosis in the phenotypical frame of these patients.

Univariate Multivariate analysis

P=0.021 P=NS
P=0.005 P=0.022
P=0.077 P=0.002
P=0.072 P=NS

