

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

NOTA 9
NOTA

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DAS ESPONDILOARTROPATIAS

SORONEGATIVAS HLA - B 27 POSITIVAS.

AUTORES: * MAGDA DE ALMEIDA GARCIA

* MARA REGINA CUNHA DA SILVA

* IDoutorandas da 12^a fase do Curso de Medicina da Universida
de Federal de Santa Catarina..

Florianópolis, 26 de novembro de 1982.

S U M Á R I O

1. RESUMO	2
2. INTRODUÇÃO	3
3. DEFINIÇÃO	4
4. APLICAÇÃO	7
5. HLA E DOENÇAS	10
5.1. Espondilite Anquilosante	11
5.2. Síndrome de Reiter	16
5.3. Artrite Psoriática	18
6. RELATO DOS CASOS	19
7. DISCUSSÃO	22
8. CONCLUSÕES	24
9. SUMMARY	25
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

R E S U M O

Os autores revisam os aspectos imunológicos das espondiloartropatias soro-negativas HLA-B27 positivas, enfocando a Espondilite Anquilosante, a Síndrome de Reiter e a Artrite Psoriática.

Desde 1967, quando Amiel pela primeira vez relacionou o sistema HLA à doença, muitos estudos têm sido feitos. Este conhecimento tem sido muito importante para a prática, por exemplo em transplantes de órgãos, transfusão de granulôцитos e plaquetas, diagnóstico de doenças, etc.

Em nosso meio, algumas dosagens isoladas têm sido usadas para ajuda no diagnóstico.

Neste estudo, 2 casos de Espondilite Anquilosante em pessoas B27 positivas são relatados, mas o número de casos é pequeno, não se podendo ainda estabelecer conclusões.

INTRODUÇÃO

Em 1943, Gibson e Medawar² observaram que enxertos de pele de um irmão para sua irmã queimada estimularam uma reação na irmã, de forma que um enxerto subsequente foi rejeitado mais rapidamente. Mais tarde, Medawar mostrou em experiências com animais, que a rejeição acelerada de um segundo enxerto era altamente específica e referente a um determinado doador. Deste e outros estudos, foi progressivamente estabelecido que a rejeição dependia de antígenos determinados geneticamente nas superfícies de leucócitos e células nos tecidos transplantados, chamados "transplante" ou antígenos de "histocompatibilidade". Os gens controlando a herança destes antígenos tornaram-se conhecidos como "gens de histocompatibilidade"².

A primeira associação entre HLA e doença foi relatada por Amiel em 1967^{1,3} envolvendo Doença de Hodgkin e um antígeno no locus HLA-B, então designado 4c. Desde então, um grande número de doenças tem sido associadas com vários antígenos HLA.

O estudo destes antígenos agora sugere que fatos genéticos são mais importantes do que se pensava anteriormente e que o complexo de histocompatibilidade pode ser capaz de determinar mecanismos implicados em doenças ainda de difícil compreensão⁴.

Os avanços têm sido rápidos e sem dúvida o quadro será bem diferente dentro de alguns poucos anos^{1,4}.

DEFINIÇÃO

O sistema de histocompatibilidade humano é um grupo de gens localizados no braço curto do cromossomo VI, e que determina a estrutura glicoproteica da superfície celular de todas as células do corpo. Essas glicoproteínas diferem de um indivíduo para outro e formam um complexo de determinantes antigênicos que constitui a mais forte barreira antigênica para transplantação de tecidos entre indivíduos não idênticos geneticamente. Além disso, por analogia com o sistema de histocompatibilidade em várias espécies animais, existem gens na mesma região cromossomal que controlam a resposta imune para antígenos específicos, bem como gens que determinam a estrutura de alguns componentes do sistema de complemento (segundo, quarto e oitavo).

O Internacional Histocompatibility Workshop reconhece atualmente 77 alelos HLA e 5 gens intimamente ligados nesta região cromossomal, sendo estes designados oficialmente como gens HLA: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D e HLA-DR^{1b}.

Os antígenos HLA-A e B estão presentes no rim, coração, fígado e células da pele, entre outros. No sangue, HLA-A e B podem ser identificados nos granulócitos, linfócitos e plaquetas. HLA-C é o 3º locus, com antígenos definidos por uma série apropriada de anticorpos da mesma maneira como os antígenos do locus A e B são definidos. O antígeno do locus C era distinguido do locus B com grande dificuldade por causa

da grande aproximação dos dois gens e um alto grau de desequilíbrio na ligação. Os produtos do locus HLA-D são muito importantes em histocompatibilidade. Os antígenos DR são uma nova série reconhecida presente predominantemente nos linfócitos. B¹⁴.

Os locus A, B e C são definidos sorologicamente e o D pela reação de linfócitos misturados.

A estrutura química dos antígenos HLA está ainda em grande pesquisa. Consiste em um dímero com uma glicoproteína' de peso molecular 44000 contendo a especificidade antigênica, e uma microglobulina B₂ de peso molecular 12000, a qual não possui marcadores antigênicos HLA, sendo codificada por um gen no cromossomo XV¹⁴.

Assim como outros marcadores genéticos polimórficos, a frequência de cada antígeno dependerá do grupo étnico estudado. Por exemplo, o antígeno HCA-A₁ aparece em 33% em caucasianos, mas está ausente em chineses, e o antígeno HS ocorre em 25% em chineses, mas está ausente em caucasianos¹⁹.

Cada pai contribui para uma criança com um dos dois cromossomos contendo a região HLA. Assim, cada criança herda 2 HLA - um de cada pai. A contribuição de cada pai é chamada de haplótipo. O genótipo consiste então, de 2 haplótipo - um de cada pai.

Desde que há somente 2 haplótipos paternos e 2 maternos em uma família, as crianças podem herdar somente 4 possíveis combinações. Por causa da íntima ligação entre os locus, a região HLA é herdada intacta em aproximadamente 99% da

descendência e em somente 1% das divisões meióticas ocorrem crossover.

As doenças reumáticas por sua importante associação com o sistema HLA têm demonstrado pertencer a categoria de doenças nas quais é provável que o fator genético e o meio ambiente estão implicados. Elas não podem ser explicadas nas bases de um simples gen que seja necessário e suficiente para produzir a doença, mas o modelo de agregação familiar frequentemente identificado nestas doenças sugere que o meio ambiente agindo sozinho também não é uma causa suficiente. A resposta de um hospedeiro geneticamente determinado a um agente do meio ambiente parece ser a base mais provável para a patogênese nas doenças em consideração²².

APLICAÇÃO

As pesquisas para demonstração da associação entre gens do sistema de histocompatibilidade humano e a susceptibilidade ou resistência a doenças tem dado novo ímpeto para a revelação de que a resposta imune para uma ampla variedade de antígenos é controlada pelos gens para a resposta imune, ligados ao sistema de histocompatibilidade.

Este sistema é responsável pela habilidade da resposta imune, que pode ser adequada ou não para antígenos específicos. Isto sugere que gens do sistema de histocompatibilidade, talvez tenham um efeito protetor para determinadas doenças, para as quais determinam resistência ou, pelo contrário, iniciar ele mesmo o processo de autoagressão nas doenças autoimunes.

O mecanismo preciso da ação dos gens para a resposta imune não é ainda conhecido, mas eles parecem controlar a habilidade dos linfócitos imunocompetentes em reconhecer um antígeno como estranho e iniciar tanto a resposta celular como a resposta humoral para o antígeno.

Nos últimos dez anos, as pesquisas têm tido extraordinário avanço no sentido de descobrir um número de doenças reumáticas, autoimunes, neurológicas, gastrointestinais e dermatológicas associadas definitivamente com variantes genéticas particulares (alelos) de muitos gens do sistema de

histocompatibilidade humano¹³.

Dada a frequência de um Ag em uma doença populacional específica e a frequência do mesmo Ag em um controle populacional do mesmo grupo étnico, torna-se possível calcular o risco relativo para a doença. O risco relativo indica a probabilidade de um paciente com um dado Ag desenvolver a doença se comparado a outros dentro da mesma população¹⁴.

Entre as doenças associadas com o sistema de histocompatibilidade humano, a mais notável é a associação entre o gen HLA-B27 e a Espondilite Anquilosante. Uma associação tão poderosa que tem sido utilizada como uma ajuda para o diagnóstico clínico desta doença em um estágio precoce, isto é, antes do aparecimento dos achados característicos ao raio-x¹⁵.

Em outras situações onde a associação não é ainda suficiente para ajudar no diagnóstico, pode ser ainda de valor em estudo de famílias. Dada uma família, por exemplo, com múltiplos casos de Diabetes Mellitus Juvenil, a tipagem de HLA em crianças indicará quais membros da família têm maior risco de desenvolver a doença¹⁴.

Dentre a importância destas pesquisas, cabe ainda ressaltar, que o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA mantêm um banco de anti-soro HLA. Estes são utilizados como ajuda para teste de histocompatibilidade para transplante de órgãos¹⁴.

O polimorfismo HLA é também muito útil em testes de paternidade. Isto porque a frequência da maioria dos Ag HLA é

muito baixa e, assim sendo, é altamente provável que a tipagem HLA exclua ou incriminará um homem acusado como sendo o pai.

A Associação Americana de Medicina e a Associação Americana de Advocacia reconhecem a utilidade do sistema HLA para testes de paternidade e sua tipagem está recomendada como o próximo passo, se a tipagem de células vermelhas sanguíneas não trazer informação suficiente¹⁴.

Com 5 gens ligados e no mínimo 77 alelos identificados, HLA fornece um sistema polimórfico que é extremamente útil em estudos antropológicos. A frequência de certos gens HLA é marcadamente diferente em vários grupos étnicos. Por exemplo, HLA-A1 é predominantemente um gen caucasóide, sua presença em negros e orientais seria tomada como evidência sugestiva de mistura racial¹⁴.

ESPONDILITE ANQUILOSANTE

A espondilite anquilosante é uma artropatia inflamatória crônica e progressiva, que acomete o esqueleto axial, articulações sacro-ilíacas, ocasionalmente as articulações periféricas (ombro, quadril e joelho), e às vezes as articulações costovertebral, esternoclavicular e costoesternal. O quadro clínico inicia-se na maioria das vezes por lombalgia, que aparece no repouso, exacerbando-se à noite, progressivamente vai acometendo as articulações sacro-ilíacas bilateralmente e posteriormente toda a coluna, com calcificação ligamentar evoluindo para anquilose total. Clinicamente, o paciente mostra limitação importante dos segmentos cervical e lombar. A doença é compatível com sobrevida normal, exceto em pequena proporção de pacientes que desenvolvem insuficiência aórtica⁸.

Espondilite anquilosante ocorre em caucasianos com uma freqüência de cerca de 1-4 para 1000 e é mais comum em homens que em mulheres (cerca de 6-9:1). De acordo com os estudos da freqüência da doença em parentes, Kellgren (1964) estimou uma prevalência significativa de 0,1-0,2% em controles e 4% em parentes. Espondilite anquilosante é, assim, cerca de 20 vezes mais comum entre os parentes de pessoas afetadas que na população em geral⁸.

De acordo com o modo de herança, vários investigadores sugeriram ser devido a um gen autossômico dominante não

ligado ao sexo com 70% de penetrância em homens e 10% em mlheres. Emery and Lawrence (1967) criticaram a teoria da herança autossômica dominante devido a raridade de famílias na qual a doença era transmitida desta maneira através de várias gerações. Eles eram favoráveis a teoria da herança poligênica^{15,20}.

Um recente desenvolvimento tem sido a demonstração que o antígeno HLA-B27 é achado em mais de 90% de pacientes caucasianos com espondilite anquilosante.

O grau de associação é tão marcante que é possível prever uma ligação muito íntima entre um gen responsável pela resposta imune com B27 ou uma forte reação bioquímica do agente etiológico com o antígeno B 27. A ligação genética de um gen imuno-responsivo (gen IR) com HLA, e em particular com um forte "linkage disequilibrium" com B27 (isto é, eles ocorrem juntos numa frequência maior que a esperada), poderia ser responsável pelos achados da doença. Se nós presumirmos uma íntima ligação com B27 (e 8% da população tem este gen, portanto 0,05% tem espondilite anquilosante), a penetrância pode ser calculada em 0,5%. Em termos de risco, 1 em 2000 pessoas são susceptíveis para espondilite anquilosante enquanto que, para aqueles com B27, 10,6 em 2000 pessoas são susceptíveis. O risco é portanto 10 vezes maior para aqueles com B27 que na população em geral¹⁸.

Como visto acima, o antígeno HLA-B27 está ausente em cerca de 5-10% de pacientes com esta doença. Isto levanta a questão de que em espondilite anquilosante outros fatores

genéticos junto com possíveis fatores ambientais estão envolvidos.

Em estudos mais recentes, Kahn et al⁹ relataram aumento na frequência de B16 e B17 em pacientes com espondilite anquilosante B27 negativo. Também de interesse é a observação do grande número de pacientes com antígeno B7-CREG. Antígenos Cw1 e Cw2 foram achados aumentados em todos os grupos de pacientes com espondiloartrite soronegativa estudados, confirmando os relatos que estes antígenos estão em forte "linkage disequilibrium" com B27 e sustenta a hipótese que um gen susceptível para a doença é um gen intimamente ligado ao locus B. Há uma frequência normal de antígenos DR⁹.

O diagnóstico de espondilite anquilosante é feito segundo os critérios de Roma: dor lombar e rigidez com mais de 3 meses de duração que não melhora com o repouso, dor e rigidez na região torácica, limitação do movimento na coluna lombar, limitação da expansão pulmonar, história ou evidência de irite ou suas sequelas e ao RX alterações sacroilíacas bilaterais características de espondilite anquilosante (excluindo osteoartrite bilateral das articulações sacroilíacas)¹⁸.

O diagnóstico é definitivo se 4 dos 5 critérios clínicos são encontrados ou se o critério radiológico e um outro critério são preenchidos.

A associação de B27 e espondilite anquilosante é tão forte que tipagem B27 tem se tornado um útil meio diagnóstico em estágios precoces, isto é, antes de achados radiográficos, já que sacroiliíte radiológica pode estar ausente em estágios

iniciais da doença ou pode haver somente alterações triviais.

Resta ainda lembrar, que no mínimo duas outras síndromes frequentemente associadas com espondilite anquilosante, isto é, síndrome de Reiter e uveíte anterior aguda também mostram uma forte associação com o antígeno HLA-B27.

Além disso, há forte evidência clínica de uma associação entre colite ulcerativa e espondilite anquilosante. Wright e Watkinson² relatam que espondilite foi encontrada em 1.6% de pacientes com colite ulcerativa, enquanto colite ulcerativa tem sido relatada em 1,5-3,9% de pacientes com espondilite anquilosante. A razão para esta associação está sendo discutida por muitos autores². As principais hipóteses são:

1. absorção de um antígeno pela mucosa intestinal capaz de levar ao envolvimento extra-intestinal;
2. um mesmo antígeno responsável pelo aparecimento de duas doenças auto-imunes;
3. um mesmo microorganismo responsável pelo aparecimento de doença infecciosa com manifestações intestinais e articulares;
4. produção de toxinas pela doença intestinal promovendo sinovite.

Em 116 pacientes com Doença de Crohn, Haslock² achou uma história de sinovite enteropática em 24, sacroiliíte sem espondilite em 11, e sacroiliíte com espondilite em 8.

A frequência de HLA-B27 em espondilite anquilosante associada com Doença de Crohn é significativamente inferior que em espondilite anquilosante sozinha. Esta é a mais baixa frequência relatada em séries de espondilite anquilosante com doença associada.

Trabalhos recentes mostram forte evidência de reatividade cruzada entre certas parasitoses intestinais e um gen intimamente ligado no HLA-B27 em espondilite anquilosante. Esta participação articular não revela, portanto, uma agressão direta do elemento patógeno. Nestes casos, o líquido sinovial não revela a presença de microorganismos, sugerindo, portanto, uma resposta inflamatória à distância, mediada, provavelmente por imunocomplexos. Já foram descritos casos de artrite reativa à *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Brucella*, e *Campilobacter*.

É possível que uma predisposição geneticamente marcada, talvez pelo haplótipo B27, levasse o indivíduo, uma vez frente ao processo infeccioso, a apresentar ou uma artrite apenas reacional e, portanto, transiente, ou uma patologia mais definida, como, por exemplo, espondilite anquilosante.

A causa de espondilite anquilosante é ainda desconhecida, e nenhum marcador genético era conhecido para esta doença. Espera-se que com o antígeno B27 como marcador, e com a possibilidade de reação química do agente responsável para espondilite com B27, novas pesquisas possam ser iniciadas no estudo desta doença.

SÍNDROME DE REITER

A síndrome de Reiter é definida por uma tríade de artrite, uretrite não gonocócica e conjuntivite que também tem uma forte associação com B27¹⁹. Porém esta associação é menos poderosa do que para a Espondilite Anquilosante, com uma frequência de B27 de 74,5% comparado com 88,3% para a Espondilite Anquilosante²². Algumas evidências sugerem que esta síndrome pode aparecer como uma complicação de Shigelose (flexneri), ocorrendo primariamente em pessoas B27 positivas. É importante notar que pacientes com artrite gonocócica raramente possuem o antígeno B27¹⁹.

Nos indivíduos B27 positivo que desenvolvem Síndrome de Reiter é mais comum aparecer, por exemplo, sacroiliíte radiológica, espondilite ou uveíte anterior do que naqueles B27 negativo.

No que diz respeito a relação entre Síndrome de Reiter e a Espondilite Anquilosante, em alguns estudos notou-se que muitas vezes elas ocorriam no mesmo indivíduo em épocas distintas. É, portanto, provável que a Síndrome de Reiter e a Espondilite Anquilosante sejam processos patogênicos separados ocorrendo no mesmo indivíduo geneticamente prediposto.

Em 15% de homens que tem Síndrome de Reiter pode ser esperado desenvolver completamente independente Espondilite Anquilosante em algum grau. Há também outros que podem desenvolver Espondilite Anquilosante como uma consequência da

doença de Reiter em si própria.

É de interesse considerável que aproximadamente 25% de pacientes com Síndrome de Reiter são B27 negativo. Isto sugere uma grande heterogeneidade genética e um vasto aspecto de relevante agentes ambientais, especialmente infectantes nestes pacientes do que naqueles com Espondilite Anquilosante.

As observações clínicas e estudos de famílias enfatizam a íntima relação etiológica entre a Síndrome de Reiter e a Psoríase. Os pacientes que mostraram um desenvolvimento de Síndrome de Reiter aguda com severo queratoderma blenorrágico, lesões psoriasiformes generalizadas, artropatia crônica mostrando traços de artrite psoriática, algumas vezes com sacroiliíte e psoríase crônica, parecem ser B27 positivo²².

ARTRITE PSORIÁTICA

Em estudo recentemente publicado foram encontrados os seguintes resultados: Numa série de 82 pacientes, o antígeno Bw38 foi encontrado em 31 pacientes (37,8%) comparado com 6% na população controle. Um paciente Bw38 positivo tinha espondilite e também era B27 positivo.

A frequência da distribuição das especificidades HLA-DR era normal em todos os grupos de pacientes, exceto para a artrite psoriática. Vinte e sete (52,9%) de 51 pacientes com artrite psoriática tinham a especificidade DRw4. A especificidade DRw7 era também achada aumentada no grupo da artrite psoriática (39%).

Não há evidência de um aumento na frequência de B27 em relação a controles para a artrite psoriática. Porém este antígeno foi encontrado em todos os pacientes com envolvimento da coluna vertebral⁹.

RELATO DOS CASOS

CASO nº 1

Identificação: M.R.S. 24 anos, feminina, casada, do lar, natural e procedente de Curitibanos (SC).

Queixa Principal: dor nas costas há 1 ano.

HDA: Informa a paciente que há mais ou menos 1 ano vem apresentando dor na coluna lombar, contínua, de moderada intensidade, sem fatores de alívio.

Notou também dificuldade progressiva nos movimentos da coluna lombar e dor nos membros inferiores.

Na última gravidez apresentou piora importante da sintomatologia, com grande impotência funcional e dor.

Exame Físico:

Normal, com excessão de retificação lombar, contratura da musculatura paravertebral e dor à mobilização do tronco na Flexão anterior, extensão e flexão lateral.

Exames Complementares:

Hemograma: normal

VHS: 26 mm (1a. hora)

Rx coluna dorso-lombar e sacra: retificação da lordose lombar

Pesquisa do antígeno de histocompatibilidade: positivo.

Tratamento:

Antiinflamatório não hormonal

Fisioterapia

Evolução:

Com dor permanente da coluna lombar e impotência funcional.

CASO nº 2

Identificação: A.P.O., 28 anos, masculino, solteiro, natural e procedente de Florianópolis (SC)

Queixa Principal: lombalgia há 7 anos.

HDA: Paciente vem evoluindo há mais ou menos 7 anos com dor lombar, dificuldade dos movimentos da coluna e grave restrição dos movimentos do tronco. Neste período, procurou diversos médicos, onde foi prescrito antiinflamatório não hormonal.

Refere que a dificuldade de realizar os movimentos amplos da coluna tem sido progressivos, apresentando dor importante no período noturno e sensação de peso em membros inferiores.

Exame Físico:

Postura clássica de esquiador, com grave limitação dos movimentos de flexão e extensão da coluna lombar.

Retificação da lordose lombar fisiológica.

Manobras para articulação sacro-iliacas dolorosas.

Exames Complementares:

Pesquisa do antígeno HLA-B27 positivo

Demais exames sem alterações.

Rx coluna dorso-lombar e sacra: espinha em bambu, fu
são completa dos os
sos.

Sacro-iliacas (sacroiliíte grau IV).

Tratamento:

Antiinflamatório não hormonal

Fisioterapia.

DISCUSSÃO

No presente estudo, verificamos que os dois pacientes relatados se encontram na faixa etária de 20 a 30 anos , conferindo com a literatura em que a espondilite anquilosante aparece com mais frequência em adultos jovens, antes dos 30 anos.

Quanto ao sexo, os autores mostram uma maior incidência no sexo masculino. Os casos aqui apresentados foram um do sexo feminino e outro do sexo masculino.

No quadro clínico, observamos alguns dos critérios ' propostos para o diagnóstico de espondilite anquilosante - critérios de Roma. Foram encontrados dor lombar baixa contínua e sem fatores de alívio e rigidez com duração de 1 ano no primeiro caso e 7 anos no segundo caso. Dor e rigidez na região torácica com limitação da expansão pulmonar não foram encontrados em nenhum caso até o presente momento. Em nenhum dos pacientes foi realizada fundoscopia, não se podendo avaliar um possível comprometimento ocular.

No caso nº 1, ao exame radiológico foi constatada sacroiliíte grau III e no caso nº 2 sacroiliíte grau IV.

Doenças associadas, como Doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase, não foram encontradas relacionadas com os casos aqui apresentados até o presente momento.

Devido a falta de um estudo comparativo com controles, a não realização de um estudo familiar e ao baixo número de casos, nenhuma conclusão pode ser oferecida com relação a estes.

CONCLUSÕES

1. Espondilite anquilosante é considerada uma doença determinada geneticamente através de uma herança poligênica.

2. Espondilite anquilosante é mais comum em homens que em mulheres, cerca de 6-9:1.

3. Espondilite anquilosante é cerca de 20 vezes mais comum entre os parentes de pessoas afetadas que na população em geral.

4. O antígeno HLA-B27 é achado em mais de 90% de pacientes caucasianos com espondilite anquilosante.

5. Em espondilite anquilosante, junto com HLA-B27, um segundo fator genético está envolvido além de possíveis fatores ambientais.

6. A tipagem HLA-B27 tem sido utilizada para ajuda diagnóstica de espondilite anquilosante.

7. A positividade para HLA-B27 na espondilite anquilosante, parece ser maior nos estágios iniciais desta desordem.

8. Antígeno B27 parecer ser um forte marcador genético para pacientes com envolvimento espinhal indiferente do tipo de espondiloartropatia soronegativa.

9. Bw38, Drw4 e Drw7 parecem ser fortes marcadores genéticos para artrite psoriática.

S U M M A R Y

The authors revise the immunologic aspects of the seronegative spondyloarthropathies HLA B27 positives, where they focalize the Ankylosing Spondylitis, the Reiter's Syndrome and the Psoriatic Arthropathy.

Since 1967, when Amiel for the first time made the relation of the HLA system with the disease, a lot of studies have been done. This knowledge has been very important for the practice, for example in organ transplantation, transfusion of granulocytes and platelets, diagnostic of diseases, etc.

In our environment some dosages isolated have been used for helping the diagnostics.

In this study, 2 cases of Ankylosing Spondylitis in B27 positive person have been related, but the number of cases is not a lot and because of this we just can't establish conclusions yet.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAUM, J.; ZIFF, M., The Rarity of Ankylosing Spondylitis in the Black Race, Semin. Arthritis Rheum. 6:257-76, 1977.
2. BREWERTON, D.A., JAMES, D.C.O., The histocompatibility Antigen (HLA 27) and Disease, Sem. Arthritis Rheum. 4:191, 1975.
3. BLECOURT, J.J. et al, Hereditary Spondylitis, Ann. Rheum. Dis. 20: 215, 1961.
4. BREWERTON, D.A., CAFREY, M., HLA 27 and Arthropathies Associated with Ulcerative Colitis and Psoriasis in Lancet 1, 1974.
5. BREWERTON, D.A., HART, F.D. et al. Ankylosing Spondylitis and HLA 27 in Lancet 1:904-07, 1973.
6. COHEN, L.M. et al, Increased Risk for Spondylitis Stigmata in Apparently Healthy HLA 27 Men, Annals of Internal Medicine 84: 1-7, 1976.
7. CALIN, A. et al, Striking Prevalence of Ankylosing Spondylitis in "Healthy" W27 Positive Males and Females in Journal of Medicine 293: 835-39, 1975.
8. EMERY, A.E.H., LAWRENCE, J.S., Genetics of Ankylosing Spondylitis in Semin. Arthritis Rheum. 6:257-76, 1977.
9. ESPINOZA, L.R. et al, Histocompatibility Typing in the Seronegative Spondyloarthropathics: A Survey in Semin. in Arthritis and Rheumatism 11:375-79, 1982.
10. GOFTON, J. P. et al, Sacroiliitis and Ankylosing Spondylitis in North American Indians in Ann. in Rheum. 31:474-81, 1972.
11. JEANNET, M. et al, HLA 27 in Female Patients with Ankylosing Spondylitis, Tissue Antigens 6:262-64, 1975.
12. MOLLER, E., OLHAGEN, B., Studies on the Major Histocompatibility System in patients with Ankylosing Spondylitis, Tissue Antigens 6:273-46, 1975.

**TCC
UFSC
CM
0089**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0089

Autor: Garcia, Magda de A

Título: Aspectos imunológicos das espon



972806181

Ac. 253286

Ex.1 UFSC BSCCSM