

António Morais<sup>1</sup>  
Helena Alves<sup>2</sup>  
Bruno Lima<sup>2</sup>  
Luís Delgado<sup>3</sup>  
Ricardo Gonçalves<sup>2</sup>  
Sandra Tafulo<sup>2</sup>

## Estudo de polimorfismos genéticos do HLA (classes I e II) e do TNF- $\alpha$ em doentes com sarcoidose

### *HLA class I and II and TNF- $\alpha$ gene polymorphisms in sarcoidosis patients*

Recebido para publicação/received for publication: 08.03.26

Aceite para publicação/accepted for publication: 08.06.17

#### Resumo

**Introdução:** A susceptibilidade genética na ocorrência da sarcoidose é sugerida por alguns factores, nomeadamente pela observação de casos de agregação familiar e a associação da raça a diferentes tipos de incidência e gravidade da doença. Vários estudos têm evidenciado a associação da classe I e especialmente da classe II do sistema HLA com a susceptibilidade à sarcoidose.

**Objectivos:** Estudo dos polimorfismos genéticos da classe I e II do sistema HLA e do TNF- $\alpha$  num grupo de doentes com sarcoidose, nomeadamente a sua influência na susceptibilidade, apresentação clínica e evolução da doença.

**Material e métodos:** Foram incluídos 104 doentes com sarcoidose, tendo sido estudadas a apresentação clínica, funcional, radiológica e os resultados do LBA. Foram usados métodos de biologia molecular na genotipagem

#### Abstract

**Introduction:** Several factors suggest a genetic predisposition to sarcoidosis, namely the recognition of race as a risk factor and the occurrence of familial clustering of cases. Several studies have reported an association of sarcoidosis and HLA class I and especially class II alleles in different populations.

**Aim:** HLA class I, class II and TNF- $\alpha$  genotyping in a group of sarcoidosis patients and its relation with clinical presentation and outcome.

**Material and methods:** A total of 104 sarcoidosis patients were included. Clinical presentation, functional, radiology, BAL findings and organ involvement were studied. HLA- A\*, -B\*, -C\*, DRB1\*, DQB1\* and TNF- $\alpha$  were genotyped by molecular biology methods. DNA was extracted from peripheral blood and PCR-SSP and PCR-reverse hybridisation me-

<sup>1</sup> Serviço de Pneumologia do Hospital São João, Porto / *Pulmonology Unit, Hospital São João, Porto*

<sup>2</sup> Centro de Histocompatibilidade do Norte / *Histocompatibility Centre of the North*

<sup>3</sup> Serviço de Imunologia da Faculdade de Medicina do Porto / *Pulmonology Unit, Porto Faculty of Medicine*

do HLA-A\*, B\*, C\*, DRB1\*, DQB1\* e TNF- $\alpha$ . O ADN foi extraído do sangue periférico e foram usados os métodos PCR-SSP e PCR-*reverse hybridization*. As frequências alélicas foram comparadas com controlos da mesma região geográfica pelo teste  $\chi^2$ , sendo usado o teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

**Resultados:** Comparativamente com os controlos, os doentes incluídos apresentavam frequências aumentadas de: B\*08 (10,6% *vs* 6,1%), OR=1,8, IC=[1,1;3,1],  $p=0,02$ ; DRB1\*12 (4,3% *vs* 1,7%), OR=2,63, IC=[1,1;6,1],  $p=0,03$ . Os doentes com eritema nodoso apresentaram aumento das frequências alélicas de DRB1\*03 (28% *vs* 9,3%), RR=2,39, IC=[1,5;3,8],  $p_c=0,01$  e DQB1\*02 (38% *vs* 18%), RR=2,1, IC=[1,3;3,3],  $p_c=0,02$ . O alelo DQB1\*03 está diminuído nos doentes que apresentam síndrome ventilatória obstrutiva, RR=0,53, IC=[0,3;0,9],  $p_c=0,05$ . O alelo DRB1\*15 encontra-se significativamente associado quer à síndrome ventilatória restritiva quer à diminuição da transferência alveolocapilar (21,1% *vs* 6,6%), RR=2,46, IC=[1,35;4,48],  $p=0,01$  e (18,1% *vs* 3,8%), RR=1,87,  $p_c=0,05$ , respectivamente. Por sua vez, o genótipo A/A (*high*) do TNF- $\alpha$  apresentou uma frequência aumentada ( $p=0,04$ ) nos doentes com eritema nodoso.

**Conclusões:** Os resultados obtidos adicionam evidência ao facto de, quer a classe I quer a classe II do sistema HLA influenciarem a susceptibilidade, o tipo de apresentação, o grau de gravidade e a evolução na sarcoidose. Por outro lado, o eritema nodoso parece relacionar-se com o genótipo de elevada produção de TNF- $\alpha$ , associação esta já anteriormente descrita.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 727-746**

**Palavras-chave:** Sarcoidose, genética, HLA.

thods were used. Allele frequencies were compared with controls from the same region. The  $X^2$  test was used for discrete values and the Kruskal-Wallis test for continuous values.

**Results:** When patients were compared with controls we noticed increased frequencies of B\*08 (10.6% *vs* 6.1%), O.R.=1.8, C.I.=[1.1;3.1],  $p=0.02$ ; DRB1\*12 (4.3% *vs* 1.7%), O.R.=2.63, C.I.=[1.1;6.1],  $p=0.03$ . Patients with erythema nodosum have increased frequencies of the alleles DRB1\*03 (28% *vs* 9.3%), R.R.=2.39, C.I.=[1.5;3.8],  $p_c=0.01$  and DQB1\*02 (38% *vs* 18%), R.R.=2.1, C.I.=[1.3;3.3],  $p_c=0.02$ . Allele DQB1\*03 is decreased in patients with obstructive pattern R.R.=0.53, C.I.=[0.3;0.9],  $p_c=0.05$ . Allele DRB1\*15 is related to restrictive pattern and reduced diffusion capacity (21.1% *vs* 6.6%), R.R.=2.46, C.I.=[1.35;4.48],  $p=0.01$  and (18.1% *vs* 3.8%), R.R.=1.87,  $p_c=0.05$  respectively. The TNF- $\alpha$  A/A (*high*) genotype is significantly associated with erythema nodosum ( $p=0.04$ ).

**Conclusions:** These data add support to the genetic association of HLA class I and II with sarcoidosis in terms of susceptibility, type of presentation, severity and outcome. Moreover as previously described in other populations, the TNF- $\alpha$  A/A (*high*) genotype has a significant association with erythema nodosum.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 727-746**

**Key-words:** Sarcoidosis, genetics, HLA.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4214874>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4214874>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)