

LAVORO ORIGINALE

Valutazione della familiarità e dell'assetto genetico per la risposta terapeutica dell'artrite psoriasica

Role for familiarity and genetic features in the therapeutic response of psoriatic arthritis

E. Taccari¹, A. Spadaro¹, M.L. Sorgi¹, V. Ricciari¹, B. Mora²

¹Dipartimento di Clinica e Terapia Medica Applicata, Unità di Reumatologia;

²Dipartimento di Medicina e Patologia Sperimentale, Servizio di Genetica Medica, Università di Roma

SUMMARY

Aim of the study: *To analyze PsA patients with and without a familiar distribution for Ps and PsA, in order to better evaluate the genetic data, to verify the existence of different expression of the disease and finally to define the susceptibility to treatment in these patients.*

Materials and methods: *230 PsA patients were selected for familiar or sporadic distribution of the disease and were evaluated for the main clinical, demographic, radiological and laboratory features, as well as for the ongoing treatments. In each patient HLA class I (A,B,C) and II (DRB1, DQB1) antigens were typed with PCR-SSP method while MICA-A exon 5 microsatellite typing was performed by heteroduplex analysis in 122 subjects.*

Results: *A familiar distribution for Ps and PsA was found in 68 patients (29.6%) although only two patients had familiarity for PsA. In the familiar PsA group the male prevalence was significantly higher respect to the sporadic one ($p < 0.001$) and the more frequently involved relative was the father (28%). Mean age ($p < 0.006$) and age at onset of Ps ($p < 0.004$) and PsA ($p < 0.014$) were significantly lower in familiar respect to sporadic PsA.*

Between the two groups no difference was found concerning the articular involvement, the radiological findings, the disease activity (including n° of painful/swollen joints), the inflammatory laboratory parameters (including ESR and CRP) and genetic aspects, including the frequencies of MICA-A alleles that were analysed in 30 patients with the familiar form and in 92 with the sporadic one.

In the follow-up the therapeutic response to any evaluated treatment adopted for PsA did not show any significant difference in the two groups. All these results were confirmed even when the patients in the two groups were matchable for sex, age and disease duration.

Conclusion: *Our results confirm that familiar PsA is characterized by an early onset of the disease and by a male and fatherly predominance respect to the sporadic form, although the clinical-radiologic findings, the genetic typing and the therapeutic response do not permit us to identify any particular subset.*

Reumatismo, 2004; 56(3):162-168

INTRODUZIONE

L'artrite psoriasica (AP) è una spondiloartrite ad espressione polimorfa riscontrabile in oltre il 30% dei malati di psoriasi (1), di cui è stata documentata la forte aggregazione familiare (2). Anali-

si genetiche hanno sottolineato il ruolo di geni del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) (3-7) e del MICA-A9 nell'ambito del polimorfismo del gene MICA (8-10) per la suscettibilità all'AP. Inoltre studi epidemiologici condotti su nuclei familiari di malati di AP hanno dimostrato la preferenziale trasmissione paterna della predisposizione alla spondiloartrite (11), rilievo confermato recentemente dall'analisi del genoma di una casistica rilevante di malati di AP appartenenti a famiglie diverse (12).

Tuttavia poiché la maggior parte dei malati di AP hanno una forma sporadica, senza parenti di primo

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Egisto Taccari
Dipartimento di Clinica e Terapia Medica Applicata
Policlinico Umberto I
Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
E-mail: egisto.taccari@uniroma1.it

grado con psoriasi (Ps) o AP (2), il confronto di malati con e senza familiarità può essere utile per analizzare l'esistenza di differenti espressioni della malattia, per valutare meglio i dati offerti dalle indagini genetiche e, infine, per puntualizzare la presenza di risposte diverse alle terapie di impiego usuale per l'AP. Il nostro studio è stato quindi condotto confrontando le caratteristiche demografiche, clinico-radiologiche, genetiche e la risposta terapeutica di malati con AP familiare e sporadica.

MALATI E METODI

Sono stati compresi nello studio 230 malati di AP giunti consecutivamente alla nostra osservazione dal 1995 al 2003. In tutti i malati la diagnosi di AP è stata posta in base ai criteri di Moll e Wright (1973) per il rilievo di lesioni psoriasiche cutanee coesistenti con un impegno articolare flogistico. I malati sono stati distinti in due sottogruppi per la presenza (AP familiare) o meno (AP sporadica) di almeno un consanguineo tra i parenti di primo grado con Ps o con AP.

L'interessamento periferico è stato valutato radiologicamente ricercando la presenza di erosioni, di riduzione delle interlinee e di sublussazioni a livello di mani, polsi, piedi, caviglie, ginocchi e anche. L'impegno assiale è stato accertato per la presenza di sacroileite (mono o bilaterale di grado radiologico ≥ 3) e/o di sindesmofiti in uno o più segmenti vertebrali. L'AP è stata definita periferica se era documentabile solo l'interessamento radiologico periferico e poliarticolare se lesioni erano osservabili in almeno 5 articolazioni. Nei malati con impegno assiale l'impegno periferico di 3 o più articolazioni coesisteva con lesioni spondiloartriche assiali. Sono stati esclusi dallo studio 3 malati con impegno spondilite non coesistente con interessamento periferico. In tutti i malati sono state effettuate le indagini di laboratorio di routine, comprese le determinazioni degli indici aspecifici di flogosi, quali VES e PCR. La presenza di fattori reumatoidi circolanti è stata ricercata con tecnica ELISA.

Tipizzazione HLA: il DNA è stato estratto da campioni di sangue periferico di tutti i malati come già descritto (13, 14). In tutti i malati è stata effettuata la tipizzazione genotipica degli antigeni HLA di classe I (A, B, C) e di classe II (DRB1, DQB1) con tecnica PCR utilizzando primer sequenze-specifici (PCR-SSP) del commercio (One Lambda, USA and Dynal, UK).

In ciascun malato sono stati determinati i seguenti alleli (in parentesi le specificità sierologiche):

HLA-A:* 01 02 03 11 23(9) 24(9) 25(10) 26(10) 28 29(19) 30(19) 31(19) 32(19) 33(19) 34 36 43 66(10) 68(28) 69(28) 74(19) 80

HLA-B:* 07 08 13 14 15 18 27 28 35 37 38(16) 39(16) 40 41 42 44(12) 45(12) 46 47 48 49(21) 50(21) 51(21) 52(5) 53 54(22) 56(22) 57(17) 48(17) 59 67 73 78 81 82 83

HLA-Cw:* 01 02 03 04 05 06 07 08 12 13 14 15 16 17 18

HLA-DRB1:* 01 15(2) 16(2) 03 04 11(5) 12(5) 13(6) 14(6) 07 08 09 10

HLA-DQB1:* 05(1) 06(1) 02 03 04.

Tipizzazione MICA-A: la tipizzazione dei 5 microsatelliti MICA-A è stata effettuata in 122 malati secondo la tecnica descritta da Ricci-Vitiani e coll. (15), utilizzando per l'amplificazione i primers: MICA-FOR: 5'-CCTTTTTTTCAGGGAAAGTGC; MICA-REV: 5': CCTTACCATCTCCAGAACTGC. Sono stati tipizzati gli alleli dei microsatelliti MICA-A: 4,5,5,1,6 e 9.

Valutazione della risposta terapeutica: la valutazione di differenze della risposta terapeutica è stata effettuata nei sottogruppi dell'intera casistica e, per evitare possibili errori di campionamento, tra due gruppi ciascuno di 60 malati con e senza familiarità per la Ps o l'AP, sovrapponibili per sesso, età, durata della spondiloartrite e durata del follow-up. Per queste valutazioni sono stati considerati i caratteri demografici, il numero di articolazioni dolenti/dolorabili (tra 68 esaminate) e tumefatte (tra 66 considerate), la valutazione della gravità della malattia secondo il malato e il medico utilizzando una scala qualitativa a 5 gradi, la presenza di VES ≥ 30 mm/hr e di positività della PCR. La risposta alle terapie somministrate ai malati è stata valutata secondo criteri validati per l'AP (16).

Analisi statistica: le differenti frequenze dei sottogruppi di malati sono state valutate con il programma statistico EpiInfo 2000 (17) che effettua contemporaneamente il test del χ^2 con la correzione di Yates, il test di Mantel-Haenszel e il test esatto di Fisher a due code. Le frequenze degli alleli sono state determinate per conteggio diretto e i valori di P sono stati corretti (P_c) moltiplicandoli per il numero di complessivo di alleli esaminati per ciascun locus. Il confronto dei principali caratteri clinici e demografici dei sottogruppi di malati di AP è stato effettuato con il test t di Student

(C.I.95%). Sono stati considerati significativi valori di $P < 0.05$.

RISULTATI

Una familiarità è stata riscontrata nel 29.56% dei malati, in 66 per la Ps e in 2 per l'AP. La familiarità per consanguinei di primo grado di sesso maschile (46 casi) rispetto a quella per consanguinei di primo grado di sesso femminile (22 casi) è risultata significativamente superiore ($p < 0.0001$). Il padre è stato il consanguineo più frequentemente malato (27.9% dei casi).

Le principali caratteristiche cliniche dei malati con AP familiare e sporadica sono riportate nella Tabella I.

L'età, l'età di insorgenza della malattia cutanea e l'età di esordio dell'AP sono risultati significativamente inferiori nei malati di AP con familiarità.

Né la tipologia della spondiloartrite, né l'attività di malattia documentata dall'impegno periferico e dalla positività degli indici di flogosi, né infine la frequenza delle differenti terapie adottate sono risultate diverse nei due sottogruppi.

La tipizzazione HLA ha evidenziato modeste differenze della frequenza di alcuni degli alleli segnalati come maggiormente associati alla Ps o all'AP, ma dopo correzione per il numero di alleli esaminati per ciascun locus, nessun allele è risultato espresso diversamente nei malati con e senza familiarità. Nei due sottogruppi neppure la tipizzazione dei microsatelliti MICA-A (Tab. II) ha evidenziato frequenze alleliche significativamente diverse.

L'efficacia delle diverse terapie assegnate ai malati dei due gruppi è stata monitorata ogni sei mesi per ciascun trattamento, che non è stato variato nei periodi di follow-up considerati. La valutazione finale dell'efficacia nei malati con e senza familia-

Tabella I - Caratteri clinici dei malati con AP familiare e sporadica all'ammissione.

Caratteri	AP familiare (n=68)	AP sporadica (n=162)	P
Demografici			
Maschi%	70.5	62.9	n.s.
Età (anni)	42.6±14.1*	47.8±13.03	0.006
Età di insorgenza della Ps (anni)	28.3±12.4	35.35±13.7	0.004
Durata della Ps (anni)	13.7±10.1	12.6±11.8	n.s.
Età di insorgenza dell'AP (anni)	36.5±13.6	41.2±12.9	0.014
Durata dell'AP (anni)	6.02±5.6	6.7±7.5	n.s.
Impegno articolare			
Oligoartrite	27.9%	25.9%	n.s.
Poliartrite	41.2%	38.9%	n.s.
Oligoartrite con impegno assiale	14.7%	11.7%	n.s.
Poliartrite con impegno assiale	16.2%	23.5%	n.s.
Sacroileite ≥ 3	25.3%	26.5%	n.s.
Sindesmofiti	22.1%	20.9%	n.s.
Attività di malattia			
n° di articolazioni dolenti	8.7±8.2	11.3±10.4	n.s.
n° di articolazioni tumefatte	2.8±3.2	3.6±4.1	n.s.
Indici di flogosi			
VES ≥30mm/h	41.2%	36.4%	n.s.
PCR +va	47.1%	54.3%	n.s.
Terapie#			
FANS	26%	32%	n.s.
FANS+Steroidi	2.9%	2.5%	n.s.
FANS+ Farmaci di fondo	44%	38.8%	n.s.
FANS+Steroidi+ Farmaci di fondo	25%	23.5%	n.s.
Farmaci di fondo	1.5%	2.5%	n.s.

* M±DS; # all'ammissione allo studio.

Tabella II - Tipizzazione MICA-A dei malati con AP familiare e sporadica.

Alleli MICA-A	AP familiare (n = 30)	AP sporadica (n = 92)	P	Pc*
A4	16.7%	16.8%	n.s.	—
A5	11.7%	14.1%	n.s.	—
A5.1	25%	20.1%	n.s.	—
A6	21.7%	20.7%	n.s.	—
A9	25%	28.3%	n.s.	—

rità è stata effettuata dopo follow-up medi non significativamente diversi per ciascun tipo di trattamento nei due sottogruppi (Tab. III).

Al momento della valutazione iniziale soltanto in 5 malati non è stato necessario somministrare antiflogistici insieme alle terapie di fondo. In tutti gli altri casi il trattamento di fondo è stato sempre iniziato contemporaneamente a quello con FANS. Una terapia steroidea a basso dosaggio (6-metilprednisolone, 4 mg/die) si è resa necessaria nel 35.4% dei malati con AP familiare e nel 54.3% dei casi con AP sporadica.

L'analisi dell'intera casistica non ha documentato differenze significative della frequenza dei vari approcci terapeutici prescritti, né dell'efficacia delle terapie effettuate dai diversi subset di malati compresi nei sottogruppi con e senza familiarità.

La selezione di malati con e senza familiarità, identici per età, sesso, durata della spondiloartrite e del follow-up terapeutico, ha consentito di confrontare subset simili anche per altri tratti demografici e clinici (Tab. IV).

Neppure tra questi sottogruppi sono state evidenziate differenze per ciò che riguarda le frequenze

degli alleli HLA e dei microsatelliti MICA-A.

Anche questa analisi, come quella sull'intera casistica, ha documentato la possibilità di trattare solo con antiflogistici e con una buona risposta circa un terzo dei malati. L'efficacia delle differenti terapie praticate, valutata dopo followup sovrapponibili per ciascun trattamento, non è risultata significativamente diversa in relazione alla presenza o meno di familiarità (Tab. V).

DISCUSSIONE

La frequenza del riscontro di una familiarità per Ps e/o per AP nella nostra casistica non è dissimile da quella osservata in altre popolazioni (18, 19). Anche nei nostri malati, analogamente a quanto già riportato (11, 12, 18, 19,) è risultata evidente la maggiore familiarità per consanguinei di sesso maschile e del ramo paterno.

I malati con familiarità hanno presentato età, età di esordio della malattia cutanea e dell'impegno artritico significativamente inferiori rispetto ai malati con AP sporadica, mentre a parità di durata di malattia, i due gruppi di malati sono risultati analoghi per l'espressione clinico-radiologica dell'AP, per l'attività di malattia e per la frequenza dei diversi trattamenti terapeutici applicati. Considerando tali analogie è quindi verosimile che le differenze demografiche riscontrate siano imputabili a una maggiore attenzione dei malati con familiarità per una patologia conosciuta perché già presente nei parenti più stretti, piuttosto che alla diversa aggressività della malattia.

Le caratteristiche genetiche HLA dei malati con AP sono state ampiamente analizzate, peraltro senza ri-

Tabella III - Efficacia delle terapie nell'AP familiare e sporadica.

TERAPIE		AP familiare (n = 68)	AP sporadica (n = 162)	P
FANS	follow-up (anni)	1.9 (1-11)*	2.9 (1-26)	n.s.
	malati in terapia	20 (29.4%)	57 (35.2%)	n.s.
	risposta terapeutica buona	17 (85%)	43 (75.4%)	n.s.
CyA°, MTX°°	follow-up (anni)	3.3 (1-16)	3.7 (1-24)	n.s.
	malati in terapia	27 (39.7%)	66 (40.7%)	n.s.
	risposta terapeutica buona	18 (66.6%)	41 (62.1%)	n.s.
Sali d'oro, Plaquenil, Salazopirina	follow-up (anni)	5 (1-22)	5.1 (1-19)	n.s.
	malati in terapia	21 (30.9%)	39 (24.1%)	n.s.
	risposta terapeutica buona	12 (57.1%)	29 (74.4%)	n.s.

*media (range); °Ciclosporina A; °°Methotrexate.

Tabella IV - Caratteri clinici di malati con AP familiare e sporadica sovrapponibili per sesso, età, durata della spondiloartrite e del follow-up terapeutico.

Caratteri	AP familiare (n=60)	AP sporadica (n=60)	P
Demografici			
Maschi%	75%	75%	
Età (anni)	44.3±12.3*	44.2±12.2	n.s.
Età di insorgenza della Ps (anni)	30.8±11.6	33.08±12.1	n.s.
Durata della Ps (anni)	14.4±10.3	11.3±12.1	n.s.
Età di insorgenza dell'AP (anni)	38.2±11.9	38.0±11.9	n.s.
Durata dell'AP (anni)	6.17±5.7	6.2±6.04	n.s.
Impegno articolare			
Oligoartrite	25%	25%	n.s.
Poliartrite	43.3%	36.7%	n.s.
Oligoartrite con impegno assiale	15%	20%	n.s.
Poliartrite con impegno assiale	16.7%	18.3%	n.s.
Sacroileite ≥ 3	30%	30%	n.s.
Sindesmofiti	23.3%	23.3%	n.s.
Attività di malattia			
n° di articolazioni dolenti	9.1±8.4	9.5±8.7	n.s.
n° di articolazioni tumefatte	2.9±3.4	3.0±3.8	n.s.
Indici di flogosi			
VES ≥30mm/h	42%	32%	n.s.
PCR +va	45%	55%	n.s.
Terapie#			
FANS	23.3%	35%	n.s.
FANS+Steroidi	3.3%	1.7%	n.s.
FANS+ Farmaci di fondo	45%	35%	n.s.
FANS+Steroidi+Farmaci di fondo	26.7%	28.3%	n.s.
Farmaci di fondo	1.7%	0	n.s.
*M±DS; # all'ammissione allo studio.			

Tabella V - Efficacia delle terapie in malati con AP familiare e sporadica sovrapponibili per età, durata della spondiloartrite e del follow-up terapeutico.

TERAPIE		AP familiare (n =60)	AP sporadica (n = 60)	P
FANS	follow-up (anni)	1.5 (1-5)*	1.7 (1-5)	n.s.
	malati in terapia n (%)	16 (26.7%)	22 (36.7%)	n.s.
	risposta terapeutica buona n (%)	13 (81.3%)	16 (71.7%)	n.s.
CyA°, MTX°°	follow-up (anni)	3.19 (1-16)	3.8 (1-15)	n.s.
	malati in terapia n (%)	26 (43.3%)	27 (45%)	n.s.
	risposta terapeutica buona n (%)	18 (69.2%)	18 (66.7%)	n.s.
Sali d'oro, Plaquenil, Salazopirina	follow-up (anni)	4.4 (1-16)	4.2 (1-11)	n.s.
	malati in terapia n (%)	18 (30%)	11 (18.3%)	n.s.
	risposta terapeutica buona n (%)	11(61.1%)	5 (45.5%)	n.s.
*media (range); °Ciclosporina A; °°Methotrexate.				

sultati univoci (21). La nostra analisi concorda con altri studi recenti (18) che non hanno rilevato diverse frequenze degli antigeni HLA tra malati di AP con e senza familiarità, ma ha documentato anche l'assenza di diversità dei due sottogruppi di malati per quanto riguarda la frequenza dei 5 microsatelliti MICA-A. Queste osservazioni inducono a ritenere che altri geni localizzati su altri cromosomi, quale il 16, possano essere coinvolti nel determinismo della familiarità dell'AP (12, 21, 22). Tuttavia i dati al riguardo emersi da analisi genomiche condotte in altre popolazioni non possono essere ritenuti validi "tout court" anche per la popolazione italiana. Un'analisi da noi condotta sul gene CARD15 localizzato sul cromosoma 16 e al cui polimorfismo è stato attribuito un ruolo nel determinismo dell'AP (21, 22) non ne ha evidenziato la maggiore frequenza nei malati di AP rispetto alla popolazione sana, senza differenze legate al sesso o alla familiarità per la malattia (23).

I malati compresi nello studio solo eccezionalmente sono afferiti alla nostra struttura senza aver effettuato precedentemente alcuna terapia antiflogistica e non è stato possibile nella maggior parte dei casi definirne con certezza la durata. Tuttavia le differenti terapie da noi adottate al momento dell'inclusione nello studio e il riscontro di una risposta buona ai vari trattamenti, dopo periodi di tempo sovrapponibili, sono risultati simili nei malati con e senza familiarità. Questi rilievi confer-

mano indirettamente la somiglianza complessiva dei due gruppi di malati per l'espressione clinica al momento dell'ammissione allo studio e l'analogia delle loro risposte alle differenti terapie.

È stato sostenuto che per un'analisi puntuale delle caratteristiche di malati di AP è necessario selezionare controlli (per esempio malati con sola Ps) identici per le principali caratteristiche clinico-demografiche (24). A questo suggerimento risponde la nostra analisi di malati con e senza familiarità selezionati perché sovrapponibili per età, sesso, durata di malattia e del followup delle differenti terapie. Tuttavia neppure la disamina di questi gruppi di malati estremamente selezionati ha consentito di evidenziare espressioni fenotipiche, tratti genetici e risposte terapeutiche diverse dei malati con e senza familiarità per la patologia.

In conclusione il nostro studio, pur ribadendo la frequenza della familiarità dell'AP, ha sottolineato che solo l'età e l'età di insorgenza della malattia cutanea e dell'AP significativamente inferiori differenziano la spondiloartrite con tratto familiare da quella sporadica. Né le caratteristiche genetiche HLA e MICA-A, né l'espressione fenotipica della tipologia dell'AP, né infine la risposta alle diverse terapie sembrano distinguere le due forme. Le nostre attuali conoscenze sulla familiarità non consentono quindi di differenziare sottotipi dell'AP diversi per espressione clinico-radiologica e risposta terapeutica. È tuttavia verosimile che indagini

RIASSUNTO

Obiettivi: lo studio è stato condotto analizzando malati con e senza familiarità per psoriasi (Ps) o per artrite psoriasica (AP) per analizzare l'esistenza di differenti espressioni della malattia, per valutare meglio i dati offerti dalle indagini genetiche e, infine, per puntualizzare la presenza di risposte diverse alle terapie di impiego usuale per l'AP.

Casistica e risultati: sono state confrontati i principali caratteri demografici, e clinico-radiologici, l'assetto genetico HLA e la risposta alle terapie di 68 malati con familiarità per Ps o AP e di 162 casi con AP sporadica. La familiarità per consanguinei di primo grado di sesso maschile è risultata significativamente superiore ($p < 0.0001$) a quella per consanguinei di pari grado di sesso femminile e il padre è stato il familiare più frequentemente malato (27.9% dei casi). L'analisi statistica ha evidenziato valori medi significativamente inferiori dell'età ($p < 0.006$), dell'età di insorgenza della malattia cutanea ($p < 0.004$) e dell'età di esordio dell'AP ($p < 0.014$) dei malati con familiarità. Invece né la tipologia della spondiloartrite, né l'attività di malattia, né l'assetto genetico HLA e neppure le frequenze degli alleli MICA-A (analizzati in 30 malati con familiarità e in 92 casi con AP sporadica), sono risultati diversi in rapporto con la familiarità. Infine, a parità di follow-up anche la risposta alle differenti terapie adottate per l'AP è risultata simile nei due sottogruppi di malati. Tali rilievi sono stati confermati anche analizzando malati con e senza familiarità, identici per sesso, età e durata di malattia.

Conclusioni: è verosimile che soprattutto la precedente conoscenza della malattia in ambito familiare sia determinante per una più precoce percezione della malattia e quindi per le diversità che abbiamo rilevato. I dati di cui attualmente disponiamo in merito alla familiarità non consentono di distinguere sottotipi dell'AP differenti per espressione clinico-radiologica, caratteristiche genetiche e risposta terapeutica. Saranno quindi necessarie ulteriori indagini per stabilire l'importanza della familiarità e dell'assetto genetico per l'espressione dell'AP.

Key words - Artrite psoriasica, familiarità, assetto genetico, terapie.

Parole chiave - Psoriatic arthritis, familial, genetics, therapy.

più puntuali, condotte su malati selezionati per la familiarità per l'artrite e esaminando altre caratteristiche genetiche, potranno consentire di approfondire ulteriormente le nostre conoscenze sull'importanza della familiarità per l'AP.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano la Prof. Rosa Sorrentino (Dip. di Biologia Cellulare e dello Sviluppo - Università di Roma "La Sapienza") per la tipizzazione dei microsatelliti MICA-A e i suggerimenti per la stesura del dattiloscritto.

BIBLIOGRAFIA

1. Wright V, Moll JMH. Psoriatic arthritis. In: Wright V, Moll JMH, editors. Seronegative polyarthritis. Amsterdam: North Holland Publishing, 1976; 169-223.
2. Moll JMH, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 181-201.
3. Jenisch S, Henseler T, Nair RP, Guo SW, Westphal E, Stuart P, et al. Linkage analysis of human leucocyte antigen (HLA) markers in familial psoriasis: strong disequilibrium effects provide evidence for the major determinant in the HLA-B/-C region. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 91-9.
4. Jenisch S, Westphal E, Nair RP, Stuart P, Voorhees JJ, Christophers E, et al. Linkage disequilibrium analysis of familial psoriasis: identification of multiple disease-associated MHC haplotypes. *Tissue Antigens* 1999; 53: 135-46.
5. Schmitt-Engenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, Ständer M, Sterry W. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1*0701-dqa1*0201-dqb1*0303: A population- and a family-based study. *Invest Dermatol* 1996; 106: 711-4.
6. Gladman DD, Anhorn KAB, Schachter RK, Mervant H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 586-92.
7. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1995; 38: 845-50.
8. Gonzalez S, Martinez-Borra J, Torre-Alonso JC, Gonzalez-Roces S, Sanchez del Rio J, Rodriguez Perez A, et al. The MICA A-9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to develop psoriatic arthritis, and is independent of the association of Cw*0602 in psoriasis. *Arthritis Rheumatism* 1999; 42: 1010-6.
9. Gonzalez S, Bautbar C, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A, Segal R, Blanco-Gelaz MA, et al. Polymorphism in MICA rather than HLA-B/C genes is associated with psoriatic arthritis in the Jewish population. *Hum Immunol* 2001; 62: 632-8.
10. Gonzalez S, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A, Garcia-Fernandez S, Torre-Alonso JC, Lopez-Larrea C. MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 973-8.
11. Rahman P, Gladman DD, Schentag CT, Petronis A. Excessive paternal transmission in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 1999; 42: 1228-31.
12. Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH, et al. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 125-31.
13. Müllenbach R, Pagoda PJL, Welter C. An efficient salt-chloroform extraction of DNA from blood and tissues. *Trends in Genetics* 1989; 5: 391.
14. Olerup O, Zetterquist H. HLA-Dr typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992; 39: 225-35.
15. Ricci Vitiani L, Potolicchio I, D'Amato M, Baricordi OR, Sorrentino R. MICA exon 5 microsatellite typing by DNA heteroduplex analysis: a new polymorphism in the transmembrane region. *Tissue Antigens* 1998; 51: 309-11.
16. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 1996; 39: 2013-20.
17. Dean AG, Arner TG, Sangam S, et al: EpiInfo 2000, a database and statistic program for public health professionals for use on Windows 95, 98, NT and 2000 computers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 2000.
18. Rahman P, Schentag CT, Beaton M, Gladman DD. Comparison of clinical and immunogenetic features in familial versus sporadic psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 7-12.
19. Burden AD, Javed S, Bailey M, Hodgins M, Connor M, Tillman D. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 958-60.
20. Taccari E, Spadaro A, Rinaldi T, Riccieri V. Importanza degli antigeni HLA per la suscettibilità all'artrite psoriasica. *Reumatismo* 2000; 53: 13-8.
21. Rahman P, Bartlett S, Siamis F, Pellett FJ, Farewell VT, Peddle L, et al. CARD15: A pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 677-81.
22. Rahman P, Jones A, Curtis J, Bartlett S, Peddle L, Fernandez BA, et al. The Newfoundland population: a unique resource for genetic investigation of complex disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: R167-72.
23. Giardina E, Novelli A, Costanzo A, et al. Psoriatic arthritis and CARD15 gene polymorphism: no evidence for association in the Italian population. *J Invest Dermatol* 2004; 122 (in press).
24. Barton AC, Bruce IN, Silman AJ. Genetic studies of psoriatic arthritis: dissecting Joints and skin. *J Rheumatol* 2001; 28: 3-5.