

# Associação do HLA-DRB5\*01 com proteção contra manifestação cutânea da vasculite reumatoide em pacientes brasileiros

Wester Eidi Nishimura<sup>1</sup>, Lilian Tereza Lavras Costallat<sup>2</sup>,  
Sandra Regina Muchinechi Fernandes<sup>3</sup>, Roseneide Aparecida Conde<sup>4</sup>, Manoel Barros Bertolo<sup>5</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a frequência do HLA classes I e II e sua associação com a manifestação cutânea da vasculite reumatoide (VR) em pacientes brasileiros. **Pacientes e métodos:** Durante um ano foram selecionados 130 pacientes com artrite reumatoide (AR), classificados de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* de 1987. Os pacientes foram submetidos a um questionário clínico e laboratorial para exclusão de outras causas de vasculopatia cutânea (neoplasia, infecções, uso de drogas ilícitas, *diabetes mellitus* e tabagismo). Setenta e três foram excluídos por apresentarem algum fator de risco para outras causas de vasculopatias. Cinquenta e sete foram incluídos no estudo sem fator de risco para outras causas de vasculopatia, dos quais 17 apresentavam VR de acordo com os critérios de 1984 de Scott e Bacon. Foram analisados dados demográficos, tempo de diagnóstico de AR, atividade da doença (DAS28) e presença de fator reumatoide e de anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico. Alelos HLA foram tipificados usando-se a reação em cadeia da polimerase-DNA amplificada por hibridização de baixa resolução com seqüências específicas de sondas. **Resultados:** A comparação entre os 40 pacientes sem VR e os 17 pacientes com VR demonstrou uma frequência aumentada do HLA-B\*14 (Pc = 0,168) e do HLA-Cw\*08 (Pc = 0,084) em pacientes com VR, e uma frequência aumentada do HLA-DRB5\*01 (Pc = 0,048) em pacientes sem VR. **Conclusão:** O HLA-DRB5\*01 pode conferir proteção contra essa manifestação extra-articular da AR.

**Palavras-chave:** vasculite reumatoide, antígenos HLA, suscetibilidade a doenças, proteção.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes são frequentemente associadas aos genes que codificam antígenos leucocitários humanos (HLA) do complexo principal de histocompatibilidade. As moléculas HLA participam da apresentação de antígenos e resposta celular, desempenhando um importante papel na resposta imune.<sup>1</sup> Seu efeito no repertório de células T é marcante e crucial na patogênese da artrite reumatoide (AR), especialmente na forma mais grave da doença, interagindo com o sistema HLA.<sup>2</sup> HLA-B8

combined/linked DR3,<sup>3</sup> HLA-DRB1\*04,<sup>4-10</sup> HLA-Cw\*03,<sup>2</sup> e HLA-DQB1\*03<sup>11,12</sup> foram associados à vasculite reumatoide (VR) em populações com características étnico-raciais homogêneas. Recentemente estudamos alguns casos de vasculite autoimune e HLA, e observamos que alelos HLA-DR podem influenciar sua expressão clínica e desfecho em uma população mista.<sup>13</sup>

A VR é uma manifestação sistêmica da AR que pode afetar vários órgãos, mas nosso propósito foi analisar a manifestação cutânea. Este estudo teve por objetivo avaliar a frequência do HLA, classes I e II, assim como sua possibilidade de

Recebido em 14/08/2011. Aprovado, após revisão, em 05/03/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Suporte Financeiro: FAPESP. Comitê de Ética: 959/2010.

Departamento de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

1. Mestre em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – FCM/Unicamp

2. Doutora em Clínica Médica, Unicamp; Professora Titular de Reumatologia – FCM/Unicamp

3. Doutora em Clínica Médica, Unicamp; Pós-doutorado, The Cleveland Clinic Foundation; Docente de Reumatologia, FCM/Unicamp

4. Doutora em Clínica Médica, Unicamp; Bióloga responsável pelo Laboratório de Reumatologia, FCM/Unicamp

5. Doutor em Clínica Médica, Unicamp; Professor Titular de Reumatologia, FCM/Unicamp

Correspondência para: Wester Eidi Nishimura. Laboratório de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica, FCM/UNICAMP. Rua Alexander Fleming, 181. Caixa Postal 6111. CEP: 13084-971. Campinas, SP, Brasil. E-mail: wnishimura@bol.com.br

associação com manifestações cutâneas de VR em pacientes brasileiros com AR. Para tal, checkou-se sua relação com fatores demográficos, tempo de diagnóstico de AR, atividade da doença e dados laboratoriais, comparando-os aos dos pacientes com AR sem VR ou com outras causas de vasculopatia, pois não existe nenhum estudo relacionando VR e HLA em uma população mista.

## PACIENTES E MÉTODOS

### Pacientes e controles

Foram selecionados 130 pacientes atendidos no Ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, São Paulo, Brasil, em tratamento para AR, usando drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) durante o ano de 2006. Os pacientes concordaram em participar do estudo após lerem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Informado aprovado pelo Comitê de Ética Médica. Um questionário clínico e laboratorial foi aplicado para exclusão de outras causas de vasculopatia cutânea, tais como neoplasia, infecções, uso de drogas ilícitas, *diabetes mellitus* e tabagismo.

O questionário foi aplicado para todos os pacientes, dentre os quais 73 foram excluídos devido a história de consumo de mais de 20 cigarros/dia, glicemia maior que 126 mg/dL em duas tomadas, sorologia positiva para hepatite B ou C, uso de drogas ilícitas e/ou neoplasia. Desses pacientes, quatro apresentaram episódios de úlcera cutânea profunda e infartos digitais, que não ocorreram durante a seleção, e três pacientes apresentaram tais afecções clínicas durante a seleção. De acordo com os critérios de Scott e Bacon,<sup>14</sup> 17 pacientes receberam o diagnóstico de VR devido à presença de úlceras cutâneas profundas associadas a infartos digitais visíveis na ocasião da seleção, sem dados clínicos ou de imagem de vasculopatia visceral. Quarenta pacientes não apresentaram episódios de vasculopatia cutânea ou visceral durante um ano de estudo.

As idades dos pacientes variaram de 17–78 anos, e 46 do total eram mulheres. A distribuição étnico-racial dos pacientes foi a seguinte: 32 caucasianos, autodescritos como de origem europeia ocidental e setentrional; 14 mulatos (mistura de caucasiano e negro); e 11 negros, dos quais a maioria era de origem historicamente africana (Bantu, Benin e Senegal).<sup>15,16</sup> O diagnóstico de AR deu-se segundo os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987.<sup>17</sup>

O mesmo questionário clínico e laboratorial também incluiu uma análise dos dados demográficos, tais como gênero, idade e raça/etnia, o tempo de diagnóstico clínico da AR, o EULAR *Disease Activity Score-28* (DAS28) e ainda dados laboratoriais,

tais como fator reumatoide (FR) e anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP). Os valores calculados do DAS28 foram assim considerados: se  $> 5,1$ , doença muito ativa; se  $> 3,2$  e  $\leq 5,1$ , atividade moderada; e se  $\leq 3,2$ , doença inativa.<sup>18</sup>

Todos os 57 pacientes foram submetidos à genotipagem de HLA classes I e II, com análise estatística realizada pelo Serviço de Bioestatística da Comissão de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

### Genotipagem

A genotipagem HLA classe I foi realizada pela técnica de amplificação da reação em cadeia da polimerase (PCR), utilizando-se sequências específicas de sondas (One Lambda Inc., CA, RU). A genotipagem HLA classe II foi realizada pela técnica de amplificação da PCR, utilizando-se sequências específicas de sondas (baixa resolução – DYNAL, Biotech Ltd., RU).

### Detecção de autoanticorpos

Imunoensaios enzimáticos usando anti QUANTA Lite™ CCP3 IgG (INOVA) detectaram anticorpos semiquantitativamente, considerando-se positivos valores  $> 22$  UI/dL.

### Detecção de fator reumatoide

O FR foi detectado por método quantitativo de nefelometria, considerando-se positivos valores  $> 30$  UI/mL.

### Análise estatística

A frequência de alelos em pacientes e controles foi analisada usando-se o teste exato de Fisher. O teste de Mann-Whitney ou o  $\chi^2$  foi usado para variáveis numéricas, tais como idade, DAS28, gênero, raça/etnia, FR, anti-CCP e tempo de diagnóstico de AR. O programa estatístico usado para análise de dados foi o SPSS 17.0. A correção de Bonferroni (*P*<sub>c</sub>) foi usada para valores estatísticos significativos, após a aplicação do teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

A maioria dos pacientes com VR eram mulheres caucasianas, mas os dados demográficos não mostraram qualquer diferença estatística relacionada a gênero, idade e raça/etnia entre os dois grupos de pacientes. Com relação ao tempo de diagnóstico de AR, também não houve diferença estatística entre os grupos; o tempo médio de diagnóstico de AR nos 17 pacientes com VR foi de 13,1 anos. Como a maioria dos pacientes com VR eram positivos para FR e anti-CCP, os grupos também não

apresentaram diferença estatística. Com relação ao DAS28, os pacientes com VR e aqueles sem VR não diferiram estatisticamente ( $P_c = 0,057$ ) (Tabela 1).

Os pacientes expressaram HLA-A (\*01/\*02/\*03/\*11/\*23/\*24/\*25/\*26/\*29/\*30/\*32/\*34/\*66/\*68/\*74/\*80), HLA-B (\*07/\*08/\*13/\*15/\*18/\*27/\*35/\*37/\*38/\*39/\*40/\*42/\*44/\*45/\*46/\*47/\*49/\*50/\*51/\*52/\*53/\*55/\*56/\*57/\*58/\*59\*81), HLA-C (\*01/\*02/\*03/\*04/\*05/\*06/\*07/\*12/\*14/\*15/\*16/\*17/\*18), HLA-DRB1 (\*01/\*03/\*04/\*07/\*08/\*09\*10/\*11/\*12\*13/\*14), HLA-DRB3 (\*01), HLA-DRB4 (\*01), e HLA-DQB1 (\*02/\*03/\*04/\*05/\*06).

**Tabela 1**  
Comparação de dados demográficos, clínicos e laboratoriais em pacientes com AR/VR (n = 57)

Variáveis	AR (n = 40)	VR (n = 17)	P	P <sub>c</sub>
<b>Gênero</b>			ns	–
Feminino	31 (77,5%)	15 (88,2%)		
Masculino	9 (22,5%)	2 (11,8%)		
<b>Raça/etnia</b>			ns	–
Caucasiana	20 (50,0%)	12 (70,5%)		
Mista (mulato)	11 (25,5%)	3 (17,6%)		
Negra	9 (22,5%)	2 (11,7%)		
<b>Idade (anos)</b>			0,337	–
média	54,7	57,8		
mín-máx	17–78	32–71		
<b>Tempo de AR (anos)</b>			0,205	–
média	11,0	13,1		
mín-máx	4–19	4–9		
<b>DAS28</b>			0,001*	0,057**
médio	4,9	5,6		
mín-máx	2,8–6,1	5,3–6,7		
<b>FR</b>	30 (75,0%)	16 (94,1%)	ns	–
<b>Anti-CCP</b>	27 (67,5%)	13 (76,5%)	ns	–

AR: artrite reumatoide; VR: vasculite reumatoide; FR: fator reumatoide; anti-CCP: antipeptídeo citrulinado cíclico; DAS28: escore de atividade de doença; mín: mínimo; máx: máximo; ns: não significativo (teste do qui-quadrado). \* $P < 0,05$  (teste de Mann-Whitney); \*\* $P_c$  (correção de Bonferroni).

**Tabela 2**  
Frequência (%) de alelos em pacientes com AR/VR (n = 57)

Frequência alélica	AR (n = 40)	VR (n = 17)	P	P <sub>c</sub>
<b>B*14</b>	0 (0,0%)	4 (23,5%)	0,006*	0,168**
<b>Cw*08</b>	0 (0,0%)	4 (23,5%)	0,006*	0,084**
<b>DRB5*01</b>	9 (22,5%)	0 (0,0%)	0,048*	0,048**

AR: artrite reumatoide; VR: vasculite reumatoide. \* $P < 0,05$  (teste exato de Fisher); \*\* $P_c < 0,05$  (correção de Bonferroni).  
HLA-B: \*07/\*08/\*13/\*14/\*15/\*18/\*27/\*35/\*37/\*38/\*39/\*40/\*42/\*44/\*45/\*46/\*47/\*49/\*50/\*51/\*52/\*53/\*55/\*56/\*57/\*58/\*59\*81  
HLA-Cw: \*01/\*02/\*03/\*04/\*05/\*06/\*07/\*08/\*12/\*14/\*15/\*16/\*17\*18  
HLA-DRB5: \*01

De acordo com o teste exato de Fisher, entretanto, apenas as genotipagens HLAB\*14 ( $P = 0,006$ ), HLA-Cw\*08 ( $P = 0,006$ ) e HLA-DRB5\*01 ( $P = 0,048$ ) foram estatisticamente significativas. A correção de Bonferroni foi aplicada para HLA-B\*14, HLA-Cw\*08 e HLA-DRB5\*01, mostrando HLA-B\*14 ( $P_c = 0,168$ ) e HLA-Cw\*08 ( $P_c = 0,084$ ) em pacientes com VR, e HLA-DRB5\*01 ( $P_c = 0,048$ ) em pacientes sem VR (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

Comparando-se este estudo a outros, observou-se maior proporção de pacientes com VR (29,8% versus 2,1%, respectivamente),<sup>19</sup> pois nossa amostra foi pequena devido aos pacientes que não apresentaram vasculopatia cutânea ou visceral no período de um ano de estudo e à exclusão daqueles com fator de risco para outras causas de vasculopatia cutânea. O gênero feminino foi prevalente nos dois grupos, devido ao fato de a AR ser mais comum em mulheres.<sup>4</sup> Não houve diferença estatística relacionada a gênero, idade e raça/etnia entre os dois grupos. O gênero feminino foi mais frequente em nossos pacientes com VR, em contraste com os achados de outros estudos, que mostraram uma predominância do gênero masculino.<sup>20,21</sup>

Não há dados anteriores a respeito de raça/etnia e VR,<sup>20,21</sup> mas os caucasianos foram mais prevalentes no presente estudo nos dois grupos, pois essa é a característica étnico-racial predominante na região sudeste do Brasil,<sup>15,16</sup> onde o estudo foi conduzido. Com relação ao tempo de diagnóstico de AR, também não houve diferença estatística entre os grupos. O tempo médio de diagnóstico de AR em 17 pacientes com VR foi de 13,1 anos, semelhante ao de outros estudos que mostram a emergência de VR depois de mais de 10 anos de AR.<sup>21,22</sup> Com relação ao DAS28, não houve diferença estatística entre pacientes com e sem VR após a correção de Bonferroni. A maioria dos pacientes com VR foi positiva para FR e anti-CCP, como em outros estudos;<sup>4,23–26</sup> entretanto, não houve diferença estatística entre os dois grupos.

A importância de se detectar HLA em pacientes com AR em uma população mista foi demonstrada em outros estudos;<sup>24,27</sup> no entanto, até a publicação do presente estudo, não há artigos que correlacionem HLA e VR em pacientes com AR na população brasileira. Com relação à associação entre HLA e VR, artigos foram publicados em populações homogêneas mostrando a existência de uma correlação com HLA-B8 combined/linked DR3,<sup>3</sup> HLA-DRB1\*04,<sup>4–10</sup> HLA-Cw\*03<sup>2</sup> e HLA-DQB1\*03.<sup>11,12</sup> A molécula HLA-DRB1 é mais evidente na maioria dos estudos, possivelmente porque sua expressão é cinco vezes maior que a de seus parálogos HLA-DRB3, DRB4 e DRB5.<sup>28</sup>

Este estudo demonstrou uma frequência aumentada de alelos HLA-B\*14 e HLA-Cw\*08 em pacientes com VR, o que não foi previamente relatado. Entretanto, apenas o teste exato de Fisher mostrou significância estatística, que não foi observada pela correção de Bonferroni. Em nosso estudo, a frequência aumentada de HLA-DRB5\*01 pareceu oferecer proteção contra VR, com significância estatística tanto pelo teste exato de Fisher quanto pela correção de Bonferroni. Isso não foi observado em nenhum outro estudo.

Um estudo correlacionou o HLA-DRB5 null com o agravamento de doença autoimune,<sup>28</sup> o que não foi observado em nosso estudo, onde o alelo \*01 foi amplificado e associou proteção. A presença de HLA-DRB5 está ligada a variantes alélicas de HLA-DRB1, sendo, do contrário, omitida.<sup>29</sup>

Em conclusão, como a população brasileira em geral é mista, os achados não são semelhantes àqueles de populações homogêneas com VR, sendo o HLA-DRB1 o gene de suscetibilidade primária para proteção. A VR foi mais evidente em mulheres caucasianas, positivas para FR e anti-CCP, mas os dados não apresentaram significado estatístico. Quanto à suscetibilidade à VR, HLA-B\*14 e HLA-Cw\*08 não apresentaram significado estatístico. Considerando-se que o HLA-DRB5\*01 é significativamente menos frequente em pacientes com VR, é possível que confira proteção contra essa manifestação extra-articular da AR. A presença de HLA-DRB5 deve-se às variantes alélicas de HLA-DRB1, que pode se comportar diferentemente em uma população mista com maior variação alélica que populações homogêneas. Um estudo multicêntrico na região sudeste do Brasil vai permitir o aumento da amostra de pacientes e, consequentemente, a observação da expressão e proteção do HLA encontrada.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

- Rothschild BM, Woods RJ, Rothschild C, Sebes JI. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: implications for pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22(3):181-7.
- Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF *et al.* Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):2776-83.
- Cunningham TJ, Tait BD, Mathews JD, Muirden KD. Clinical rheumatoid vasculitis associated with the B8 DR3 phenotype. *Rheumatol Int* 1982; 2(3):137-9.
- Macgregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinlatt M, Weisman M (eds.). *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2008; pp.755-61.
- Voskuyl AE, Hazes JM, Schreuder GM, Schipper RF, de Vries RR, Breedveld FC. HLA-DRB1, DQA1, and DQB1 genotypes and risk of vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24(5):852-5.
- Perdriger A, Chalès G, Semana G, Guggenbuhl P, Meyer O, Quillivic F *et al.* Role of HLA-DR-DR and DR-DQ associations in the expression of extraarticular manifestations and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24(7):1272-6.
- Gorman JD, David-Vaudey E, Pai M, Lum RF, Criswell LA. Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3476-84.
- Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF *et al.* The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(6):R1386-93.
- Toussiroit E, Auge B, Tiberghien P, Chabod J, Cedoz JP, Wendling D. HLA-DRB1 alleles and shared amino acid sequences in disease susceptibility and severity in patients from eastern France with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(7):1446-51.
- Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1995; 95(5):2120-6.
- Turesson C, Englund P, Jacobsson LT, Sturfelt G, Truedsson L, Nennesmo I *et al.* Increased endothelial expression of HLA-DQ and interleukin 1alpha in extra-articular rheumatoid arthritis. Results from immunohistochemical studies of skeletal muscle. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(12):1346-54.
- Hillarby MC, Ollier WE, Davis M, Davidson J, Sanders PA, Grennan DM. Unusual DQA-DR haplotypes in rheumatoid vasculitis. *Br J Rheumatol* 1993; 32(2):93-6.
- de Lira Freire A, Conde RA, Bertolo MB, Costallat LT, Levy-Neto M, Fernandes SR. HLA-DR in Brazilian patients with polyarteritis nodosa (PAN) and microscopic polyangiitis (MPA). *Dis Markers* 2009; 26(3):105-9.
- Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984; 76(3):377-84.
- Figueiredo MS, Silva MC, Guerreiro JF, Souza GP, Pires AC, Zago MA. The heterogeneity of the beta s cluster haplotypes in Brazil. *Gene Geogr* 1994; 8(1):7-12.
- Louzada-Junior P, Smith AG, Hansen, JA, Donadi EA. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in the Brazilian population of the northeastern region of the State of São Paulo. *Tissue Antigens* 2001; 57(2):158-62.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, MacShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-24.
- van der Heijde DM, van 't Hof M van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20(3):579-81.
- Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W, Rossi F, Veneziani M, Boiardi L *et al.* Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and HLA antigens in northern Italy. *J Rheumatol* 1992; 19(2):242-6.
- Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(1):88-98.
- Turesson C, Matteson EL. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(1):35-40.
- Turesson C, Matteson EL. Extraarticular features of RA and systemic involvement. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinlatt M, Weisman M (eds.). *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2008; pp.773-83.

23. Turesson C, McClelland RL, Christianson T, Matteson E. Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35(1):179–80.
24. Louzada-Júnior P, Freitas MV, Oliveira RD, Deghaide NH, Conde RA, Bertolo MB *et al.* A majority of Brazilian patients with rheumatoid arthritis HLA-DRB1 alleles carry both the HLA-DRB1 shared epitope and anti-citrullinated peptide antibodies. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41(6):493–9.
25. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):59–64.
26. Laskari K, Ahmadi-Simab K, Lamken M, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. Are anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies seromarkers for rheumatoid vasculitis in a cohort of patients with systemic vasculitis? *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2):469–71.
27. Hughes LB, Morrison D, Kelley JM, Padilla MA, Vaughan LK, Westfall AO *et al.* The HLA-DRB1 shared epitope is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in African Americans through European genetic admixture. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2):349–58.
28. Caillier SJ, Briggs F, Cree BAC, Baranzini SE, Viña-Fernandez M, Ramsay PP *et al.* Uncoupling the roles of HLA-DRB1 and HLA-DRB5 genes in multiple sclerosis. *J Immunol* 2008; 181(8):5473–80.
29. Gene ID: 3127, updated on 27-Aug-2011. HLA-DRB5 major histocompatibility complex, class II, DR beta 5 [Homo sapiens]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3127> [Accessed on 11/05/11].