



HLA-B27 ved Bekhterevs sykdom

BASALFAGENE

ELLING ULVESTAD

Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Gades Institutt
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

I artikkelen diskuteres den medisinske betydning av HLA-B27. PubMed-databasen ble brukt for søk etter relevant litteratur. For å vurdere betydningen av HLA-B27 ved diagnostiske vurderinger ble Bayes teorem brukt for å beregne prediktiv verdi av resultater fra HLA-B27-testen.

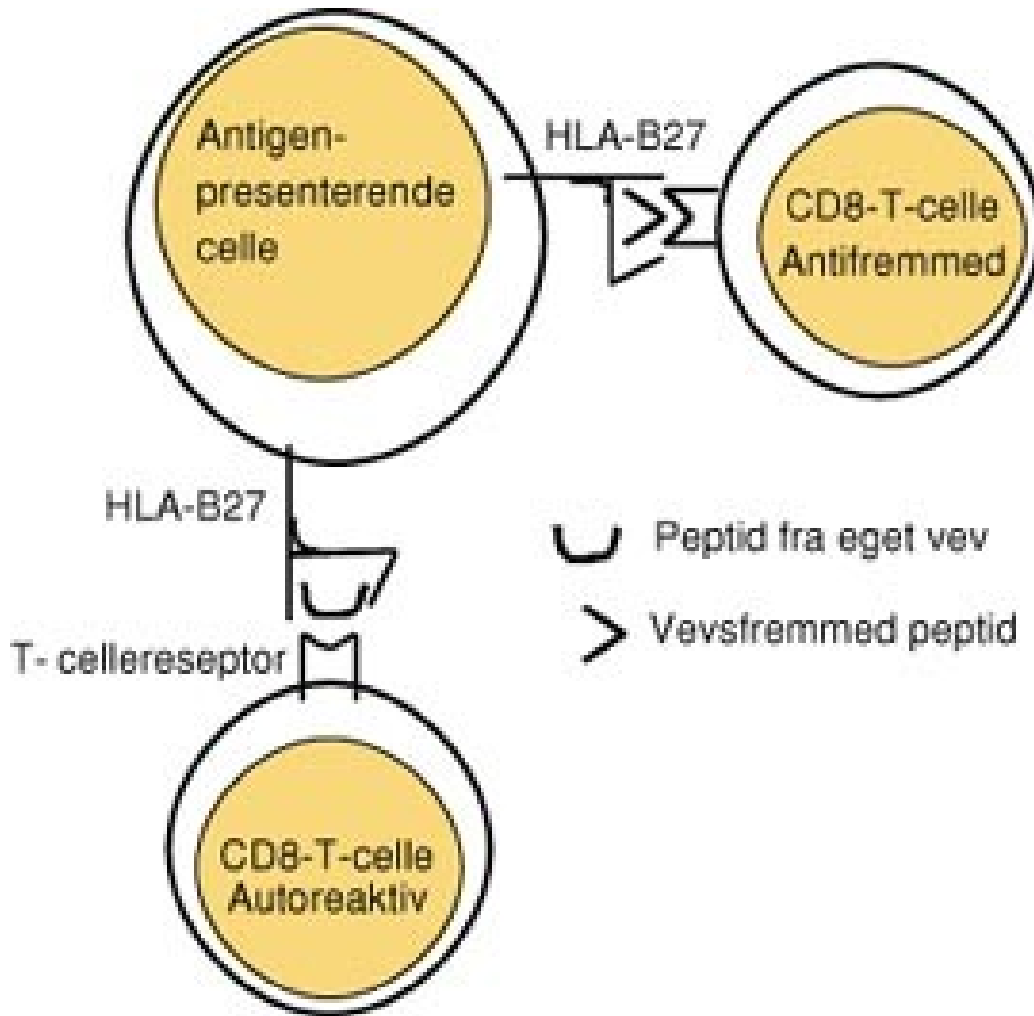
Tilgjengelige data tillater ikke at det fremsettes entydige biologiske hypoteser eller modeller som kan forklare om og eventuelt hvordan HLA-B27 disponerer for sykdom, til tross for en meget sterk korrelasjon mellom sykdom og vevstype. Nytteverdien av HLA-B27-status ved prognostiske vurderinger er foreløpig ikke avklart. Kjennskap til en pasients HLA-B27-status er av liten verdi som diagnostisk hjelpemiddel. Derimot vil testen kunne være av betydning for å utelukke Bekhterevs sykdom.

Vi står altså igjen med et tilsynelatende diagnostisk paradoks: Tiltross for at HLA-B27 er sterkt assosiert med Bekhterevs sykdom, egnertesting for HLA-B27 seg likevel ikke til å påvise sykdom. Testen er tvertimot godt egnet til å sannsynliggjøre at pasienten ikke har Bekhterevs sykdom. Paradokset oppheves når prevalensen av HLA-B27 i dendifferensialdiagnostiske pasientpopulasjonen tas med i betraktningen.

Siden kjennskap til HLA-B27-status i enkelte tilfeller er av tvilsom klinisk verdi, og siden analysen i tillegg er svært kostbar, bør man tenke nøye gjennom indikasjonene for testen før den rekvireres.

HLA-klasse I-vevstypemolekyler uttrykkes i overflatemembranen på de flestekjerneholdige celler. Distalt danner HLA-klasse I-molekylene en grop som binder små peptider. Peptidene, som kan være vertsegne eller av mikrobiell opprinnelse, har vanligvis en lengde på 8-10 aminosyrer. De bindes til HLA-klasse I-molekyler i det endoplasmatiske retikulum og transporteres deretter som et HLA-peptidkompleks ut til eksponering på cellenes overflate (1). HLA-klasse I-molekylene vil dermed kunne fungere som viktige signalformidlere om forekomst av intracellulær infeksjon eller celletransformasjon til immunsystemets CD8-positive T-celler (fig 1). Cytotoksiske CD8-positive T-celler, som gjenkjenner HLA-peptidkomplekset gjennom sin antigenreseptor, vil etter aktivering

kunne drepe den transformerte cellen. Idealtypisk vil dette resultere i eliminasjon av infeksjøs agens og maligne celler, men kan ved uheldige omstendigheter lede til autoimmunitet eller immunpatologi.



Figur 1 Modell for aktivering av peptidspesifikke CD8-positive T-celler. Etter at peptidfragmenter på 8-10 aminosyrer er bundet til den antigenbindende gropen på HLA-B27, eksponeres peptid-HLA-B27-komplekset på den antigenpresenterende cellens overflate. HLA-B27 kan binde og presentere peptider både fra eget vev og fra infeksjøs agens. CD8-positive T-celler som gjenkjenner peptider fra eget vev er betegnet som autoreaktive. CD8-positive T-celler som gjenkjenner peptider fra bakterier eller virus er betegnet som antifremmede. Modellen angir også at det vil være ulike strukturer på T-cellereseptorer som er involvert ved erkjennelse av fremmed versus eget peptid. Artrittogene peptider kan være av autolog eller fremmed type.

Genene som koder for HLA-molekylene, er lokalisert til kromosom 6 og viser kodominant arvegang. HLA-B27 er sannsynligvis det HLA-klasse I-molekylet som har vært viet størst medisinsk interesse. Dette skyldes blant annet at HLA-B27, som påvises hos 95 % av pasienter med Bekhterevs sykdom, er blitt tillagt en viktig kausal betydning ved utvikling av sykdommen. På grunn av molekylets postulerte rolle ved utvikling av Bekhterevs sykdom har HLA-B27s struktur, funksjon og sykdomsassosiasjon vært gjenstand for intens utforskning gjennom mer enn 25 år. Den teoretiske kunnskap som er ervervet har vært forsøkt omsatt til praktisk medisin, særlig ved diagnostiske, men også ved prognostiske evalueringer. Kunnskapen har gitt ny innsikt i HLA-klasse I-molekylets struktur og immunbiologiske funksjon (2), men har ikke resultert i nye terapeutiske fremskritt.

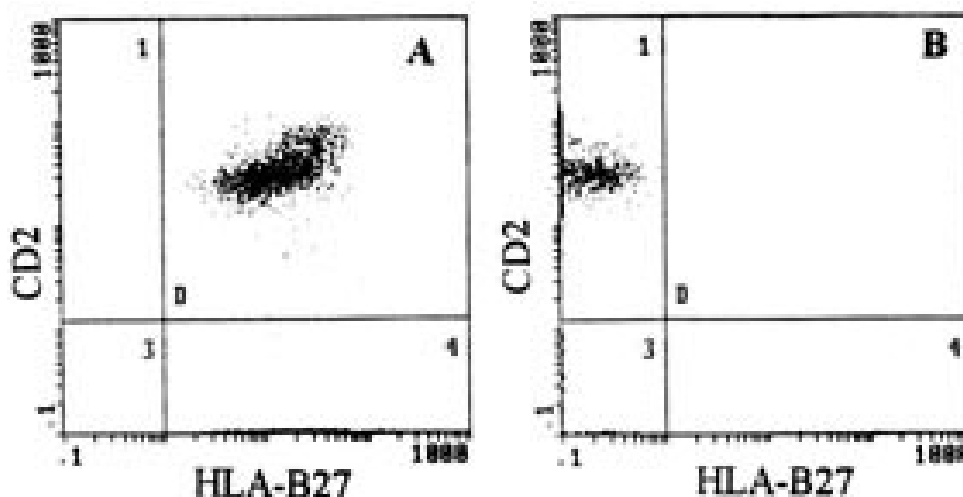
Gjennom denne artikkelen ønsker jeg å diskutere HLA-B27s mulige etiologiske og patogenetiske betydning ved utvikling av Bekhterevs sykdom. I denne sammenheng vil hypotesen om det artrittogene peptid bli drøftet. Sidentesting for HLA-B27 er en hyppig

rekvirert, men meget kostbar analyse, ønsker jeg også å vurdere nytteverdien av HLA-B27-testing både ved prognostisk evaluering og ved diagnostisering av Bekhterevs sykdom. Ulikemetoder er i bruk ved analyse av HLA-B27, og det vil derfor innledningsvis bli gitt en kort evaluering av de tre viktigste metodene.

Analyseteknikker for påvisning av HLA-B27

Den klassiske serologiske test for HLA-typing, mikrolymfocytotoksitetstesten, utføres ved at antisera mot HLA-B27 inkuberes med pasientens lymfocytter. Etter inkubasjon tilsettes komplement. Ved eventuell reaksjon mellom antistoff og lymfocyttenes membran vil komplement aktiveres og lymfocytene drepes. En høy frekvens døde celler er derfor et uttrykk for at lymfocytene uttrykker HLA-B27. Av diagnostisk betydning er det å bemerke at de fleste korrelasjoner mellom HLA-B27 og sykdomsgrupper er utført med mikrolymfocytotoksitetstesten.

Mikrolymfocytotoksitetstesten er relativt arbeids- og tidkrevende, men kan utføres uten kostbart analyseutstyr. Etter hvert som HLA-B27-analyse har økt i omfang, og etter hvert som norske laboratorier har fått tilgang på automatisert analyseutstyr, er andre analyseteknikker blitt tatt i bruk. Særlig har væskestrømscytometrisk HLA-B27-testing fått stor anvendelse. Analysen utføres ved at pasientens lymfocytter først inkuberes med et fluorokrommerket monoklonalt antistoff mot HLA-B27. Deretter analyseres cellene i et væskestrømscytometer. HLA-B27-positive celler avgir en distinkt fluorescens som detekteres av cytometeret, HLA-B27-negative celler vil ikke avgis fluorescens (fig 2). Ved vårt laboratorium utførte vi mikrolymfocytotoksitetstesten inntil 1992, da vi tok i bruk væskestrømscytometri. Siden 1993 har vi ved HLA-B27-typing anvendt et fluorokrommerket antistoff som ikke kryssreagerer med HLA-B7 eller andre HLA-typer (3). Antistoffets diagnostiske presisjon ble nylig evaluert med svært godt resultat i en sammenlikningsstudie mellom mikrolymfocytotoksitet og væskestrømscytometrisk teknikk (4). En åpenbar svakhet med studien er imidlertid at resultater fra mikrolymfocytotoksitetstesten, som både gir falskt positive og falskt negative resultater (5), ble brukt som gullstandard. Ved en slik studiedesign vil man aldri kunne vise at en ny teknikk er bedre enn den gamle, paradoksalt nok vil en ny teknikk komme verdt jo bedre den er i forhold til den gamle.



Figur 2 Ved væskestrømscytometrisk metode påvises HLA-B27 på T-lymfocyttenes (CD2) celleoverflate ved hjelp av et fluoresceinmerket monoklonalt antistoff mot HLA-B27 og et fluoresceinmerket monoklonalt antistoff mot T-celleantigenet CD2. A) HLA-B27/CD2-positive celler i kvadrant 2. B) HLA-B27-negative/CD2-positive celler i kvadrant 1

Det er til nå påvist 12 subtyper av HLA-B27, hvorav enkelte til nå ikkeer blitt assosiert med Bekhterevs sykdom. Epidemiologiske studier forsykdomsassosiasjon har vært utført på sju av disse, de andre subtypene erfor sjeldne eller for nylig oppdaget til at de har kunnet analyseres i epidemiologisk sammenheng (6). Skal vår kunnskap om HLA-B27 og sykdomsassosiasjon øke, vil det utvilsomt være av stor betydning at allesubtyper påvises og identifiseres. For bruk ved epidemiologiske og immunbiologiske studier er nukleinsyrebaserte teknikker derfor å foretrekke fremfor serologiske teknikker. Ved bruk av polymerasekjedereaksjon (PCR) vil DNA som koder for de polymorfe deler av HLA-B27, kunne amplifiseres. Gjennomhybridisering med merkede sekvensspesifikke oligonukleotidprober kan de amplifiserte gensekvensene for ulike HLA-B27-subtyper deretter identifiseres (5).

De fleste laboratorier bruker i dag serologiske teknikker for å påvise HLA-B27. Enkelte antistoffer som brukes ved påvisningen av HLA-B27, dekker ikke hele spekteret av HLA-B27-subtyper. Dette kan bety at vi ved serologisk teknikk kan miste en del subtyper (analytisk falskt negativ reaksjon). I tillegg vil en del antistoffer kunne påvise HLA-B27-subtyper eller andre HLA-antigen som ikke er assosiert med sykdom (analytisk falskt positiv reaksjon). For å avgjøre om analytisk falskt positive og falskt negativ reaksjoner er av praktisk medisinsk betydning, må vi ha bedre kjennskap til flere faktorer. Vi må kjenne utbredelsen av de ulike HLA-B27-subtyper i den norske befolkning, vi må kjenne sykdomsassosiasjonene til de enkelte subtyper, vi må kjenne til hvilket spekter av HLA-B27-subtyper våre antistoffer reagerer med, og vi må kjenne til de medisinske konsekvenser ved feiltying. Foreløpig har vi ikke eller bare i begrenset grad den typen kunnskap om de tre første faktorer. Vi kan derfor vanskelig angi helt tydelige estimater over de serologiske testenes diagnostiske sensitivitet og spesifisitet. Av denne grunn kan det i enkelte tilfeller være vanskelig direkte å sammenlikne de ulike laboratoriers resultater, da ulike antistoffer og ulike serologiske teknikker er i bruk. Disse ulikhetene kan sjelden gang føre til at en pasient types ulikt ved to forskjellige laboratorier.

I praktisk medisinsk sammenheng vil grad av påkrevd analytisk presisjon være et vurderingsspmål. En slik vurdering må begrunnes ut fra den kliniske verdi kunnskap om den enkelte pasients HLA-B27-status gir, målt opp mot klinisk verdi av alternativ utredning. Til en slik debatt hører også vurdering av kliniske kostnader ved eventuelt diagnostisk falskt negativt og falskt positivt prøvesvar. Både prognostisk og diagnostisk informasjon som erverves ved kjennskap til en pasients HLA-B27-status vil i denne sammenheng være betydningsfull.

Ved korrekt bruk av både mikrolymfocyt toksisitetstesten og væskestrømscytometri har vi etter min oppfatning god nok diagnostisk presisjon ved analyse av HLA-B27 i norske laboratorier. Tatt i betraktning den betydningsfulle preanalytiske komponent som er til stede ved vurdering av prøvesvar, den relativt lave kliniske risiko ved feiltying og at resultatet fra analysen ikke får terapeutiske konsekvenser, er det utvilsomt videre raffinering av analysen vil resultere i høyere total klinisk effektivitet.

Bekhterevs sykdom versus reaktiv artritt

Flere forhold tyder på at revmatisk sykdom er av multikausal natur. For ommulig å påvise de dominerende sykdomsårsaker og eventuell interaksjon mellom disse er det derfor nødvendig å utføre analyser der både genetiske, mikrobielle og miljømessige faktorer betydning for utvikling av revmatisk sykdom undersøkes. Det er fortsatt store metodologiske og teoretiske utfordringer forbundet med dette arbeidet, særlig med hensyn til integrasjon av pasientenes genetiske variasjon med miljø- og atferdsmessige variabler.

I motsetning til status for de større revmatiske sykdomsgrupper har Bekhterevs sykdom gjennom mange år fremstått som en av de mest lovende blant de revmatiske sykdommer når det gjelder muligheten for å finne en biologisk forklaring på den inflammatoriske prosess. Tidlig i 1970-årene ble det klart at Bekhterevs sykdom hadde en nær relasjon til HLA-B27 (7). Etter hvert ble det også vist at det ikke er forskjell i sykdomsdisposisjon mellom homo- og heterozygote individer, noe som indikerer at HLA-B27 er et dominant gen for Bekhterevs sykdom (8). Nyere resultater fremkommet gjennom epidemiologiske studier har vist at selv om HLA-B27 kan være en viktig predisponerende faktor for utvikling av Bekhterevs sykdom, så er forekomst av HLA-B27 verken nødvendig eller en tilstrekkelig faktor for å utvikle sykdom (9, 10).

Gran (11) gjennomgikk de ulike forhold som er funnet å kunne disponere for Bekhterevs sykdom. Av faktorer i miljøet som ser ut til å disponere for Bekhterevs sykdom, påpekte han særlig betydningen av inflammatoriske forandringer i tarm som følge av infeksiose prosesser forårsaket av enterobakterier. Også hos pasienter med reaktiv artritt etter infeksjoner i tarm og urinveier har man påvist høy prevalens av HLA-B27, om enn ikke så høy som ved Bekhterevs sykdom (12). Siden begge sykdommer kan relateres til forutgående infeksjoner med artrittogene bakterier og til det samme immunologiske restriksjonsmolekyl, er det nærliggende å slutte at de har samme årsak og sammenfallende patogenese. Sykdommene er derfor gruppert sammen under betegnelsen seronegative spondyloartropatier.

På grunn av sammenfallende genotypiske og fenotypiske trekk kan det synes som om reaktiv artritt er en god klinisk modell for Bekhterevs sykdom. Hypoteser understøttet av resultater fra undersøkelser av perifere ledd hos pasienter med reaktiv artritt blir derfor antatt å gjelde også for pasienter med Bekhterevs sykdom. En slik ekstrapolering av hypoteser er imidlertid ikke uproblematisk. Siden det er ankylose og ikke reaktiv artritt som er høyest korrelert til HLA-B27, kan data generert fra pasienter med reaktiv artritt være mindre overførbare enn antatt. På generell basis kan det hevdes at for å utforske et vevsspesifikt fenomen, er det nødvendig å undersøke vev fra organspesifikke lesjoner. I så måte er det betegnende at det i nyrelitteratur nærmest ikke forekommer undersøkelser av aktive lesjoner i iliosakrall ved Bekhterevs sykdom. I den ene undersøkelsen jeg kjennertil, ble det i biopsier fra fem pasienters iliosakrall påvist inflammasjon med infiltrasjon av både CD4- og CD8-positive T-celler (13). Resultatene er imidlertid kun innledende, de er ikke kontrollert mot aktivitet i normal slimhinne, og det gjenstår derfor å følge opp og utvide data som ble generert.

Hypotesen om det artrittogene peptid

Den nære assosiasjonen mellom Bekhterevs sykdom og HLA-B27, et sentralt immunoregulatorisk molekul, førte til en entusiastisk søken etter en mulig immunbiologisk årsak til sykdommen. Flere hypoteser har vært fremmet for å forklare assosiasjonen. Av disse er det hypotesen om det artrittogene peptid, som henspiller på HLA-B27s rolle i antigenpresentasjonen, som mest entusiastisk følges opp eksperimentelt. Ut fra teoretiske betraktninger forventet man at det hos HLA-B27-positive pasienter ble produsert CD8-positive T-celler som kunne stimuleres av peptid presentert av HLA-B27, og derigjennom bidra til den patologiske prosess (fig 1). Både vertsegne og verts fremmede (infeksiøse) peptider ble postulert som mulige artrittogener.

Med bakgrunn i disse teoretiske betraktningene var det derfor av betydning immunpatogenetisk interesse da det i 1993 i synovialvæske fra perifere ledd hos fire pasienter med reaktiv artritt og hos to pasienter med Bekhterevs sykdom ble påvist CD8-positive T-celler som kunne gjenkjenne både bakterielt antigen og autoantigen presentert av HLA-B27 (14). Til tross for at dette er en viktig empirisk observasjon som støttet opp om hypotesen om det artrittogene peptid, er det fortsatt ikke avklart om de påviste CD8-positive T-cellene er av patogenetisk betydning. Siden økt invasjon av leukocytter er et typisk trekk

ved inflammasjon, kan de påviste CD8-positive T-cellene være rekruttert til slimhinnene som et ledd i en generell inflammatorisk respons og ikke som ledd i en spesifikk immunologisk reaksjon i leddene.

Indirekte støtte til hypotesen om det artritogene peptid kommer framolekylære epidemiologiske studier der det er vist at ulike subtyper av HLA-B27 er ulikt assosiert med Bekhterevs sykdom. De 12 kjente HLA-B27-subtypene skiller seg fra hverandre ved en eller flere aminosyreforandringer, hovedsakelig i den peptidbindende gropen. Det er blant annet vist at kun én aminosyresubstitusjon i den peptidbindende gropen skiller den sykdomsassosierte subtypen HLA-B*2705 fra den ikke-sykdomsassosierte subtypen HLA-B*2709. Disse ulikhetene vil i stor grad kunne influere på hvilke peptider de ulike molekylene kan binde og dermed presentere til CD8-positive T-celler (15).

Hypotesen om det artritogene peptid undersøkes nå videre ved hjelp av genmodifiserte rotter og mus. Det er store artsspesifikke forskjeller mellom gnagere og mennesker med henblikk på økologi, evolusjonshistorie, genetikk og fenotypisk uttrykk av sykdom. Det er derfor forbundet med store metodologiske problemer å ekstrapolere resultater fra dyreeksperimentelle undersøkelser til sykdom hos mennesker. Slike undersøkelser er likevel av stor betydning for å utvikle og teste hypoteser. I flere av disse modellene utvikler dyrene artritt og kolitt etter at de er gjort transgene for HLA-B27, noe som indikerer at HLA-B27 kan være et molekyl med patogenetisk potensial. Selv om det fortsatt er uavklart hvilket peptid som bidrar til T-celleaktivering, er det et gjennomgående funn fra disse studiene at den antigenbindende gropen av HLA-B27-molekylet er nødvendig for utvikling av sykdom (16). Et uventet resultat er at CD4-T-celler kan se ut til å være av større betydning enn CD8-T-celler. Eksperimentelle studier har således ennå ikke verifisert en klar patogenetisk betydning av CD8-T-celler ved induksjon av HLA-B27-assosiert sykdom.

En relativt ny undersøkelse viser redusert forekomst av artritt, men ikke kolitt, hos rotter der HLA-B27-gropen er blokkert for binding ved hjelp av et ikke-artritogent peptid (17). I tillegg til å styrke hypotesen om det artritogene peptids betydning ved utvikling av artritt hos rotter gir denne undersøkelsen eksperimentelle holdepunkter for at blokkerende peptider muligens kan anvendes som terapi ved HLA-B27-formidlet artritt. At rottenes kolitt muligens ikke er mediert via samme mekanisme som deres artritt, er interessant sett i lys av undersøkelser der artritogene bakterier er dyrktsammen med celler som uttrykker HLA-B27 eller andre HLA-molekyler. Blant annet er det vist at salmonellainfeksjon inducerer aktivering av enkelte gener kun i HLA-B27-positive celler (18), noe som kan resultere i endret peptidbinding til HLA-B27 (19). Videre er det vist at tilstedeværelse av HLA-B27 fører til en defekt i den intracellulære eliminering av salmonella (20). Slike funn indikerer at den biologiske funksjon av HLA-B27 ikke er begrenset til kun å være et restriksjonsmolekyl for T-celleaktivering, men at HLA-B27 også kan ha en betydning som signalmolekyl uavhengig av dets antigenpresenterende rolle.

HLA-B27 som prognostisk markør

levans.

Prediktiv verdi ved diagnostisk testing

Diagnostisering av sykdom innbefatter en differensialdiagnostisk prosess der legen ved hjelp av sannsynlighetsbetraktninger vurderer grad av empirisk støtte for inklusjon eller eksklusjon av alternative diagnoser. De viktigste empiriske kilder vil være pasientens sykehistorie, den kliniske undersøkelse og laboratorie- og røntgenundersøkelser. Forutsetningen for riktig bruk av en diagnostisk test er at man forut for rekvisisjon kjennertil og kan vurdere to forhold som på avgjørende vis har betydning for korrekt tolking av testresultatet. Det ene forholdet man må vurdere, og som er knyttet opp mot

egenskaper ved testen, er testens validitet. Medvaliditet forstås hvor stor grad av samsvar det er mellom den latenteegenskapen som skal predikeres (diagnosen) og den manifeste egenskapen som måles (testen). Validitet, som i dette tilfellet kan gis en empiriskbegrunnelse, kan kvantifiseres og uttrykkes ved testens diagnostiskesensitivitet og spesifisitet. Diagnostisk sensitivitet er her definert som andel pasienter med sykdom som tester positivt, diagnostisk spesifisitet defineres som andel friske som tester negativt. Begge disse verdiene bør være høyest mulig, slik at man unngår mange diagnostisk falskt positive og falskt negative resultater. Siden ingen laboratorietester er 100 % sensitive eller 100 % spesifikke, vil resultatet fra endiagnostisk test ikke kunne anvendes som et deterministisk diagnostisk utsagn, men vil måtte betraktes som et sannsynlighetsestimert for diagnose(24). Sensitivitet vil i regelen være relativt konstant for en test, mens spesifisitet vil kunne endres ved endringer i sykdomssammensetningen i den differensialdiagnostiske populasjonen.

Det andre forholdet som må estimeres, og som er knyttet opp mot sykdomsforekomst i undersøkt befolkningsgruppe, er pretest sannsynlighet for sykdom. Med pretest sannsynlighet for sykdom forstås den sannsynlighet pasienten har for å ha angjeldende sykdom gitt den informasjon legen har om pasientens tilstand før testen rekvireres. Avgjørelsen om å rekvirere endiagnostisk test i en gitt klinisk situasjon bør blant annet avhenge av om resultatet fra testen på avgjørende vis vil kunne endre sannsynlighet for en gitt diagnose sett i forhold til pretest sannsynlighet for sykdom.

Tabell

Pretest-sannsynlighet for sykdom \mathcal{A}	Diagnostisk test \mathcal{A}	Posttest-sannsynlighet for sykdom
--	--------------------------------	-----------------------------------

Har man kunnskap om testens sensitivitet og spesifisitet samt pretest sykdomssannsynlighet, kan man ved hjelp av Bayes teorem beregne posttest sannsynlighet for sykdom gitt prøvesvaret.

HLA-B27 som diagnostisk markør

Siden HLA-B27 er nær korrelert til Bekhterevs sykdom, er det mulig å bruke HLA-B27 som en diagnostisk markør for Bekhterevs sykdom, uavhengig av om HLA-B27 er en kausal faktor for sykdommen eller ikke. I Norge utføres testing for HLA-B27 relativt hyppig i diagnostisk og differensialdiagnostisk sammenheng. Siden analyse for HLA-B27 ikke inngår i de diagnostiske kriterier for Bekhterevs sykdom (25), vil det være av betydning å vurdere om HLA-B27-testing ved ulike kliniske situasjoner har tilstrekkelig høy prediktiv nytteverdi til at testing kan forsvares.

For å evaluere HLA-B27-testenes nytteverdi ved diagnostisk utredning av pasienter med mistenkt Bekhterevs sykdom vil jeg med utgangspunkt i Baron & Zandels artikkel (26) ta for meg tre idealiserte kliniske situasjoner med ulik pretest sannsynlighet for sykdom der testen kan ha potensiell praktisk nytteverdi. I den første kliniske situasjonen evalueres testens verdi ved diagnostikk av pasienter med ryggsmerte, deretter når pasientens sykehistorie er kjent, og til sist etter at resultatet av den kliniske undersøkelse av pasienten foreligger. Testens prediktive verdi i disse kliniske situasjonene vil bli evaluert ved å anvende pretest verdier for sykdom hentet fra publisert litteratur. For helhetens skyld vil også testens prediktive nytteverdi ved to diagnostiske ytterpunkter bli evaluert: Når vi ikke har noen klinisk informasjon om pasienten og når diagnosen er verifisert røntgenologisk.

Baron & Zendel bygger sin artikkel på at Bayes teorem vil kunne anvendes en rekke påfølgende ganger under forløpet av den diagnostiske prosess. Ved at posttestsannsynlighet for sykdom beregnet fra resultater i den førstetesten brukes som pretestsannsynlighet for sykdom i neste test, vil man kunne øke eller minke den betingede sannsynlighet for at pasienten har sykdom. Gjennom en slik etappevis tilnærming til sykdommens diagnose vil testens informasjonsverdi være ulik ved ulik preanalytisk informasjon. Spissformulert betyr dette at jo mer relevant preanalytisk informasjon legen har om en pasients sykdom, desto mer informasjon vil et relevant testresultat inneholde vi får en evolusjon av testens prediktive verdi etter hvert som diagnosen titreres inn.

Tre forhold fører til usikkerhet ved denne form for beregning av posttestsannsynlighet. For det første, for å kunne anvende Bayes teorem på repeterte tester forutsettes det at variablene som testes er uavhengige (27). At et resultat fra test A er uavhengig av et resultat fra test B, betyr at resultatet fra test B ikke endrer sannsynligheten for resultatet fra test A, det vil si at $Pr(A | B) = Pr(A)$ (28). I Baron & Zendels eksemplifisering er flere av testvariablene korrelert [$Pr(A | B) \neq Pr(A)$], og premisset om uavhengighet dermed ikke oppfylt. For det andre vil testens spesifisitet kunne endres etter hvert som relevant differensialdiagnostiske grupper sjaltes ut. Ideelt sett burde derfor HLA-B27-testens spesifisitet vært beregnet for hver relevant differensialdiagnostisk gruppe. For det tredje er det knyttet stor usikkerhet til de ulike pretestverdier for sykdom som fremkommer i relevant litteratur. Beregningene som gjøres i det følgende, vil derfor være beheftet med stor grad av usikkerhet og er, bortsett fra ved screening, kun å betrakte som veiledende estimater og som en eksemplifisering av en mulig diagnostisk prosess.

Screening. For å vurdere om HLA-B27-analyse er egnet som diagnostisk hjelpemiddel ved undersøkelse for Bekhterevs sykdom i en selektert befolkning må vi ha kjennskap til testens sensitivitet og spesifisitet. Det er til dels store variasjoner i frekvens HLA-B27-positivitet mellom ulike befolkningsgrupper (29). Testens nytteverdi vil derfor variere ut fra hvilken etnisk gruppe som undersøkes. 95 % av pasienter med Bekhterevs sykdom har vevstypen HLA-B27 (11). Testens sensitivitet settes derfor til 95 %. Siden HLA-B27 kan påvises hos ca. 10 % av nordmenn, settes testens spesifisitet til 90 %. Sykdommens prevalens vil være et minimums estimat for pretestsannsynlighet for sykdom. Ifølge Gran (11) og Gran & Husby (29) har vi en prevalens av Bekhterevs sykdom på mellom 0,3 % og 0,5 % i Norge. Ved å anvende Bayes teorem, der sensitivitet settes til 95 %, spesifisitet til 90 % og prevalens til 0,5 %, finner vi at av pasienter som tester positivt, vil posttestsannsynlighet for sykdom kun være 4,6 % (tab 1). HLA-B27-testing er således uegnet for screening av Bekhterevs sykdom i norsk befolkning.

Tabell 1

Beregning av positiv og negativ prediktiv prosentverdi av kjennskap til HLA-B27-status for diagnose av Bekhterevs sykdom ved ulik pretestsannsynlighet for sykdom. Prosent økt nytte av positivt prøvesvar er beregnet som prosentvis endring i sannsynlighet for sykdom målt mot den informasjon man har før testen rekvireres. De prediktive verdier er beregnet ved Bayes teorem, der testens sensitivitet er satt til 95 % og spesifisiteten til 90 %

Pretest-sannsynlighet for å ha sykdom	Positiv prediktiv prosentverdi	Økt nytte av positivt prøvesvar	Negativ prediktiv prosentverdi
0,5	4,6	4,1	99,9
4,4	30,4	26	99,7
15,4	63,4	48	98,9
25	76,0	51	98,2
37	84,8	47,8	96,8

Pretest-sannsynlighet for å ha sykdom	Positiv prediktiv prosentverdi	Økt nytte av positivt prøvesvar	Negativ prediktiv prosentverdi
50	90,5	40,5	94,7
75	96,6	21,6	85,7
90	98,8	8,8	66,7
99,9	99,9	0	1,7

Ryggsmarter. Når man beveger seg fra screenings situasjonen og over i en situasjon der legen står overfor en pasient med symptomer, vil positiv prediktiv verdi av en relevant laboratorieanalyse øke fordi pretests sannsynligheten for sykdom øker. Hos pasienter med ryggsmarter ble det i en norsk undersøkelse vist at 6 % hadde Bekhterevs sykdom (30) og i en svensk undersøkelse at 4,4 % hadde sykdommen (31). Ved å anta 4,4 % som et pretests sannsynlighetsestimat for sykdom vil vi ved Bayes teorem finne en posttests sannsynlighet for Bekhterevs sykdom på 30,4 %, gitt at pasienten er HLA-B27-positiv. At prediktiv verdi ikke ble høyere, skyldes at en høy frekvens av pasientene med ryggsmarter var positive for HLA-B27 uten å ha Bekhterevs sykdom, det vil si at de i dette tilfellet hadde diagnostisk falskt positive prøver. Heller ikke i dette tilfellet vil testens positive prediktive verdi være av tilstrekkelig styrke til å sannsynliggjøre at pasienten har Bekhterevs sykdom. Imidlertid vil en negativ prediktiv verdi på 99,7 % sterkt bidra til å utelukke diagnosen Bekhterevs sykdom hos en pasient som oppsøker lege for ryggsmarter og som finnes HLA-B27-negativ.

Sykehistorien. Betydning av sykehistorien for å stille diagnosen Bekhterevs sykdom hos pasienter med smerter i ryggen ble evaluert i en studie av Calin og medarbeidere (32). Pasienter med ryggsmarter ble stilt en rekke spørsmål, blant annet om smertenes karakter. Man fant at spørreskjemaet hadde en sensitivitet på 95 % og en spesifisitet på 76 % for påvisning av Bekhterevs sykdom. Gitt en pretests sykdomssannsynlighet på 4,4 % for Bekhterevs sykdom hos pasienter med ryggsmarter, vil man ved Bayes teorem kunne vise at positiv prediktiv verdi ved anvendelse av spørreskjemaet er 15,4 %, negativ prediktiv verdi er 99,7 %. Ved å rekvirere HLA-B27-undersøkelse på pasienter med pretests sykdomssannsynlighet på 15,4 % vil man kunne beregne positiv prediktiv verdi til 63,4 % og negativ prediktiv verdi til 98,9 %. I et slikt tilfelle vil altså HLA-B27-analyse kunne være av verdi både for å sannsynliggjøre og for å avvise diagnosen Bekhterevs sykdom.

Klinisk undersøkelse. Også verdien av den kliniske undersøkelse for å beregne sannsynlighet for Bekhterevs sykdom kan evalueres. Gran (30) har vist at visse mobilitetsendringer i columna har en sensitivitet på 42 % og en spesifisitet på 87 % for å påvise Bekhterevs sykdom. Hos pasienter med 15,4 % pretests sannsynlighet for sykdom etter opptak av sykehistorien vil positiv prediktiv verdi av columnaundersøkelse kunne estimeres til 37 %, negativ prediktiv verdi vil være 89 %. Ved å rekvirere HLA-B27-analyse på en pasient med 37 % pretests sykdomssannsynlighet, vil man ved Bayes teorem finne positiv prediktiv verdi på 84,8 % og negativ prediktiv verdi på 96,8 %. Igjen vil altså HLA-B27-analyse kunne være av verdi både for å sannsynliggjøre og for å avvise diagnosen Bekhterevs sykdom.

Røntgenundersøkelse. Som et maksimumsestimat for pretests sannsynlighet vil en pasient med røntgenologisk påvist sakroiliitt ha en pretests sannsynlighet for sykdom på nærmere 100 %. I et slikt tilfelle er HLA-B27-testing verdiløs som diagnostisk hjelpemiddel. Imidlertid er det beskrevet at røntgen kan finnes negativ tidlig isykdomsforløpet av Bekhterevs sykdom (26). Ved høy pretests sannsynlighet for sykdom vil HLA-B27-testing kunne være av diagnostisk verdi i et slikt tilfelle.

På grunn av ulik vektlegging av observasjoners betydning for sykdom vilestimering av pretestsannsynlighet for sykdom til en viss grad væreaktøravhengig. I denne sammenheng er det av betydning å merke seg at en moderat feilestimering av pretestsannsynlighet for sykdom har relativt liten effekt på fortolkningen av HLA-B27-testresultatet for den enkelte pasient. Hvis en lege estimerer pretestsannsynlighet for sykdom til å være 25 % og en annen lege estimerer pretestsannsynlighet til å være 50 %, vil prediktiv verdi av positivt prøvesvar variere fra 76 % til 90,5 % (tab 1). I begge tilfeller vil resultatet bidra til å sannsynliggjøre diagnosen Bekhterevs sykdom. Ved negativt prøvesvar vil prediktiv verdi for de samme pretestsannsynligheter for sykdom være henholdsvis 98,2 % og 94,7 %, hvilket vil bidra sterkt til å avkrefte diagnosen.

At en subjektiv faktor er av betydning for vurdering av et objektivt testresultat, kan synes paradoksalt. Paradokset oppheves når man tar i betraktning at legens subjektive sannsynlighetsbetraktning kan begrunnes i en totalanalyse av pasientens tilstand, bygd på observasjoner og anamnestic bakgrunnsinformasjon. Det er denne totaliteten av informasjon, inklusive kjennskap til HLA-B27-status, som omsettes til et estimat for diagnose. At observasjoners betydning for vurdering av en diagnostisk hypotese er kontekstavhengig, er for øvrig helt analogt til den betydning observasjonertilskrives i moderne vitenskapsteori. I motsetning til den logiske empirismens tese, som i ettertid er blitt oppfattet som en vitenskapsteoretisk blindgate ved å hevde at en hypotese (eller diagnoses) troverdighet kan falsifiseres eller styrkes ved hjelp av isolerte enkeltobservasjoner, hevdes det i nyere vitenskapsteori at et sett av observasjoner bekrefter, avkrefter eller er irrelevante for en hypotese (eller diagnose) kun i relasjon til empirisk relevant bakgrunnsinformasjon (33).

Avslutning

Slik jeg ser det, har vi fortsatt ikke godt nok empirisk belegg for å tilkjenne HLA-B27 en medvirkende kausal rolle ved utvikling av Bekhterevs sykdom hos den individuelle pasient, til tross for en epidemiologisk begrunnet kausal betydning av HLA-B27 på populasjonsnivå. Ingen av de immunbiologiske hypoteser som er fremsatt for å forklare sykdomsutvikling med basis i HLA-B27, har foreløpig god nok empirisk støtte til at de kan aksepteres. De fremstår derfor foreløpig mer som teoretiske enn som empiriske byggverk. Vel er det slående at 95 % av pasienter med Bekhterevs sykdom uttrykker HLA-B27, men i fravær av en empirisk begrunnet hypotese for hvordan HLA-B27 disponerer for inflammasjon, er den høye korrelasjonen mellom sykdom og HLA-molekyl ikke å betrakte som uttrykk for at immunologisk mediert kausalitet foreligger, betydelige forstyrrende faktorer kan ikke utelukkes. Man må fortsatt holde muligheten åpen for at sykdomsassociasjonen mellom HLA-B27 og Bekhterevs sykdom ikke formidles via immunsystemet. Muligheten for at HLA-B27 overhodet ikke er involvert ved utvikling av Bekhterevs sykdom, må også vurderes. Mer fundamentalt har vi her å gjøre med to ulike betydninger av årsaksbegrepet, ett betydningsinnhold som gjelder på aggregert nivå og et annet betydningsinnhold som gjelder på partikulært nivå?

Kjennskap til HLA-B27-status synes ikke å være av stor verdi ved prognostiske vurderinger. Basert på teoretiske beregninger kan det synes som om kjennskap til en pasients HLA-B27-status kan ha en viss verdi ved diagnostikk av Bekhterevs sykdom ved moderat høye pretestverdier for sykdom. Revmatologer med erfaring i bruk av HLA-B27 for diagnostikk lever imidlertid ikke analyse for HLA-B27 stor praktisk verdi ved utredning og diagnostisering av Bekhterevs sykdom. Ifølge Calin (21) er den kliniske verdi av HLA-B27-typing minimal, Khan (34) hevder at han sjelden har bruk for analysen i sin kliniske praksis, van der Linden (25) hevder at Bekhterevs sykdom som oftest kan diagnostiseres ut fra kliniske kriterier uten kjennskap til resultat fra HLA-B27-undersøkelse, og Gran & Husby (35) advarer mot at diagnostisk falskt positive prøvesvar i verste fall kan påføre pasienten en iatrogen HLA-B27-itt.

Vurdert ut fra foreliggende gjennomgang synes det klart at analyse for HLA-B27 har sin største verdi når HLA-B27 finnes negativ ved at man da kansannsynliggjøre at pasienten ikke har Bekhterevs sykdom. Ved revmatiske sykdommer med pleomorfe symptomer vil HLA-B27-undersøkelse derfor kunne være av verdi for å utelukke Bekhterevs sykdom.

Jeg takker Rolf Terje Lie og Torbjørn Hansen for nyttige kommentarer til tidligere utkast av artikkelen og Eli Hegrenæs for teknisk hjelp.

LITTERATUR

1. Germain RN. MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation. *Cell* 1994; 76: 287-99.
2. Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC. The three-dimensional structure of HLA-B27 at 2.1 Å resolution suggests a general mechanism for tight peptide binding to MHC. *Cell* 1992; 70: 1035-48.
3. Pei R, Arjomand-Shamasai M, Deng CT, Cesbron A, Bignon JD, Lee JH. Amonospecific HLA-B27 fluorescein isothiocyanate-conjugated monoclonal antibody for rapid, simple and accurate HLA-B27 typing. *Tissue Antigens* 1993; 41: 200-3.
4. Neumüller J, Schwartz DWM, Dauber E, Mayr WR. Evaluation of four monoclonal antibodies against HLA-B27 for their reliability in HLA-B27 typing with flow cytometry (FC): comparison with the classic microlymphocytotoxic test (MLCT). *Cytometry* 1996; 26: 209-15.
5. Frankenberger B, Breitkopf S, Albert E, Scholz S, Keller E, Schattenkirchner M et al. Routine molecular genotyping of HLA-B27 in spondyloarthropathies overcomes the obstacles of serological typing and reveals an increased B*2702 frequency in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997; 24: 899-903.
6. Lopez de Castro JA. The pathogenetic role of HLA-B27 in chronic arthritis. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 59-66.
7. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A. Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1973; 1: 904-7.
8. Suarez-Almazor ME, Russell AS. B27 homozygosity and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1987; 14: 302-4.
9. Rubin LA, Amos CI, Wade JA, Martin JR, Bale SJ, Little AH et al. Investigating the genetic basis for ankylosing spondylitis. Linkage studies with the major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1212-20.
10. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1823-8.
11. Gran JT. Årsaksforhold ved Bekhterevs sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4537-40.
12. Aho K, Ahvonen P, Lassus A, Sievers K, Tiilikainen A. HLA-B27 reactive arthritis. A study of Yersinia arthritis and Reiter's disease. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 521-6.
13. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
14. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet* 1993; 342: 646-50.
15. Fiorillo MT, Meadows L, D'Amato M, Shabanowitz J, Hunt DF, Appella E et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis correlates with the C-terminal residue of peptides presented by various HLA-B27 subtypes. *Eur J Immunol* 1997; 27: 368-73.
16. Khare SD, Luthra HS, David CS. HLA-B27 and other predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 282-91.
17. Zhou M, Sayad A, Simmons WA, Jones RC, Maika SC, Satumtira N et al. The specificity of peptides bound to human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-B27 influences the prevalence of arthritis in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1998; 188: 877-86.

18. Ikawa T, Ikeda M, Yamaguchi A, Tsai WC, Tamura N, Seta N et al. Expression of arthritis-causing HLA-B27 on HeLa cells promotes induction of c-fos in response to in vitro invasion by *Salmonella typhimurium*. *J Clin Invest* 1998; 101: 263-72.
19. Maksymowych WP, Ikawa T, Yamaguchi A, Ikeda M, McDonald D, Laouar L et al. Invasion by *Salmonella typhimurium* induces increased expression of the LMP, MECL, and PA28 proteasome genes and changes in the peptidome of HLA-B27. *Infect Immun* 1998; 66: 4624-32.
20. Virtala M, Kirveskari J, Granfors K. HLA-B27 modulates the survival of *Salmonella enteritidis* in transfected L cells, possibly by impaired nitric oxide production. *Infect Immun* 1997; 65: 4236-42.
21. Calin A. HLA-B27: to type or not to type? *Ann Intern Med* 1980; 92: 208-11.
22. Glennas A, Kvien TK, Melby K, Overbo A, Andrup O, Karstensen B et al. Reactive arthritis: a favorable 2 year course and outcome, independent of triggering agent and HLA-B27. *J Rheumatol* 1994; 21: 2274-80.
23. Linszen A. B27+ disease versus B27 disease. *Scand J Rheumatol Suppl* 1990; 87: 111-9.
24. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. *Ann Intern Med* 1981; 94: 553-600.
25. van der Linden S. Ankylosing spondylitis. I: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, red. *Textbook of rheumatology*. 5. utg. Philadelphia: Saunders, 1997: 969-82.
26. Baron M, Zendel I. HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis: an analysis of pretesting assumptions. *J Rheumatol* 1989; 16: 631-4.
27. Fryback DG. Bayes' theorem and conditional nonindependence of data in medical diagnosis. *Comput Biomed Res* 1978; 11: 423-34.
28. Greenland S. Probability logic and probabilistic induction. *Epidemiology* 1998; 9: 322-32.
29. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22: 319-34.
30. Gran JT. An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1985; 4: 161-9.
31. Sandström J, Andersson GBJ, Rydberg L. HLA-B27 as a diagnostic screening tool in chronic low back pain. *Scand J Rehab Med* 1984; 16: 27-8.
32. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977; 237: 2613-4.
33. Sober E. *Philosophy of biology*. Oxford: Oxford University Press, 1993.
34. Khan MA. Uten tittel. *J Rheumatol* 1989; 16: 634-6.
35. Gran JT, Husby G. HLA-B27 and spondyloarthropathy: value for early diagnosis? *J Med Genet* 1995; 32: 497-501.

Publisert: 30. april 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 7. desember 2023.