

Spondylitis ankylosans und HLA-B*27

T. von Känel, A. Borgeat, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

HLA-Allele und assoziierte Krankheiten

Die HLA-Moleküle (Human Leukocyte Antigen) spielen eine essentielle Rolle bei Immunerkennung und der Gewebeverträglichkeit (Histokompatibilität), indem sie zellinterne und -externe Antigene präsentieren und so zur Immunregulation beitragen. Die entsprechenden Gene werden hauptsächlich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 kodiert. Die HLA-Gene zeichnen sich durch eine große Variabilität aus, die in Form von Typen (z. B. HLA-B*27) und Subtypen (z. B. HLA-B*27:05) beschrieben wird. Da die Typen und Subtypen aus einer spezifischen Kombination verschiedener genetischer Varianten bestehen, spricht man auch von Allelen.

Verschiedene HLA-Allele sind mit Krankheiten assoziiert und daher von grossem Nutzen in der Diagnostik. Wie in der Tabelle ersichtlich, handelt es sich dabei ausschliesslich um Autoimmunkrankheiten. Zudem sind mehrere HLA-Allele von pharmakogenetischem Interesse. So erhöht z.B. das Vorliegen von HLA-B57 das Risiko für eine Hypersensitivität für Abacavir. Schliesslich wird zwecks Untersuchung der Gewebeverträglichkeit vor Transplantationen vorab eine HLA-Typisierung durchgeführt

Spondylitis ankylosans

Die Spondylitis ankylosans (auch Morbus Bechterew genannt) ist nach der rheumatoiden Arthritis die zweithäufigste entzündliche rheumatische Erkrankung und wird in 85-95% der Fälle mit HLA-B*27 assoziiert. Sie ist durch eine Entzündung der Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule gekennzeichnet, welche zu einem erheblichen Verlust der Mobilität führen kann. Einige Formen treten mit peripherem, enthesitischem und extraartikulärem Befall auf (u. a. Augen-, Darm- und Hautbefall). Die Krankheit bricht in der Regel zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr aus, und die Diagnose beruht auf der klinischen Präsentation, der Radiologie und dem Vorhandensein von HLA-B*27. Die Behandlung umfasst Physiotherapie und eine medikamentöse Behandlung mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern und biologischen Medikamenten (u. a. Anti-TNF α , Anti-IL17 und JAK-Inhibitoren).

Morbus Bechterew ist durch einen entzündlichen Befall der Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule gekennzeichnet.

Spondylitis ankylosans und HLA-B*27

Die Assoziation des HLA-B*27-Allels mit Spondylitis ankylosans wurde bereits 1963 entdeckt, damals noch mit serologischem Nachweis von HLA-B*27. Diese Assoziation macht man sich in der Diagnostik der SA zunutze: die Abwesenheit von HLA-B*27 macht die Diagnose einer SA wenig wahrscheinlich, schliesslich tragen 85-95% der Personen mit SA das HLA-B*27-Allel. Das Vorliegen von HLA-B*27 unterstützt die Diagnose einer SA, jedoch ist der tiefe positive prädiktive Wert des Tests zu beachten: HLA-B*27 hat eine Frequenz von ungefähr 5-8% in der europäischen Bevölkerung, während nur 0.07-0.49% eine SA entwickeln. Ohne klinische Symptome ergibt denn ein positiver HLA-B*27-Test keinerlei Evidenz für das Vorliegen einer SA.

Inzwischen kennt man zahlreiche Subtypen von HLA-B*27; so waren Mitte 2022 260 verschiedene Allele bekannt. Der Subtyp HLA-B*27:05 kommt dabei am häufigsten vor. HLA-B*27:02 findet man eher in mediterranen Populationen, während in der chinesischen Bevölkerung HLA-B*27:04 die grösste Häufigkeit aufweist.

HLA-B*27:05 und HLA-B*27:02 scheinen ähnlich stark für SA zu veranlassen, während die Assoziation bei HLA-B*27:04 schwächer ist.

Homozygote Träger der veranlassenden Subtypen erkranken eher an SA als heterozygote; typischerweise wird aber in der Routine die Zygotität nicht getestet. Interessanterweise gibt es HLA-B*27-Subtypen, die nicht mit SA assoziiert sind, so z.B. der in Südostasien häufige Subtyp HLA-B*27:06 oder der seltene sardische Subtyp HLA-B*27:09.

Genetische Testung von HLA-B*27

In der Routine erfolgt die Untersuchung auf HLA-B*27 typischerweise durch eine spezifische Amplifikation des Allels mittels PCR oder LAMP-Technik. Im Vergleich zur Sequenzierung liefern diese Tests ein Ergebnis mit niedriger Auflösung, was bedeutet, dass die verschiedenen Subtypen von HLA-B*27 nicht differenziert werden. Dieser Ansatz hat den Vorteil, dass er einfach durchzuführen und relativ kostengünstig ist, aber die Sensitivität und Spezifität sind etwas geringer als bei einer hochauflösenden Analyse. So ergeben auch seltene, nicht mit SA assoziierte Allele wie HLA-B*27:09 ein positives Signal im tief auflösenden Test, was zu einem klinisch falsch-positivem Resultat führt. Zudem werden vereinzelte mit SA assoziierte Allele wie diverse HLA-B*27:07-Subtypen nicht detektiert (analytisch falsch-negatives Resultat).

Die exakte analytische Sensitivität und Spezifität der verwendeten Tests ist wegen der grossen Heterogenität der HLA-B*27-Allele schwierig zu evaluieren. Da jedoch die häufigsten Subtypen HLA-B*27:05 und HLA-B*27:02 zuverlässig detektiert bzw. ausgeschlossen werden, liegen sie bei über 90%.

HLA-Allel	Krankheit	Frequenz der Krankheit ¹	Frequenz des HLA-Allels ¹
HLA-DQ2 und DQ8	Zöliakie	1%	30%
HLA-B*27	Spondylitis ankylosans	0.07-0.49%	5-8%
HLA-DQB1*06:02	Narkolepsie	0.02%	13%
HLA-B*51	Morbus Behçet	0.002%	11-16%

Tabelle: In der Routine untersuchte HLA-Allele und assoziierte Krankheiten. ¹Geschätzter Wert für die europäische Bevölkerung.

Literatur

- [1] Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. Aust Fam Physician 2013. PMID 24217097.
- [2] Dean LE et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford) 2014. PMID 24324212.
- [3] Khan MA et al. Ankylosing spondylitis: History, epidemiology, and HLA-B27. Int J Rheum Dis 2023. PMID 36859756.

Ansprechpartner

Thomas von Känel, PhD
Dr.med. Amélie Borgeat

thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch
amelie.borgeat@hopitalvs.ch

Die Spondylitis ankylosans ist in 90% der Fälle mit HLA-B*27 assoziiert. Die Sensitivität des Tests liegt bei über 90%.