



VALOR DIAGNÓSTICO DEL HLA-B27 EN LAS ESPONDILOARTROPATÍAS

BEATRIZ ARCA BARCA Y ANTONIO MERA VARELA

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

RESUMEN

Las espondiloartropatías constituyen un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas que comparten un amplio abanico de manifestaciones clínicas, entra las que destacan la afectación de las articulaciones sacroilíacas y de la columna vertebral, oligoartritis periférica de predominio en miembros inferiores y entesitis. La patogenia no es bien conocida, aunque todas ellas (espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal crónica, algunas formas de artritis idiopática juvenil y espondiloartropatías indiferenciadas) parecen responder a una base genética común. En los últimos años se han postulado distintas teorías acerca de la patogenia de la enfermedad. Muchas de ellas apuntan al HLA-B27, molécula del complejo mayor de histocompatibilidad, como factor genético predisponente. Pero la existencia de sujetos B27 positivos que no desarrollan ninguna espondiloartropatía, así como individuos B27 negativos con alguna de estas enfermedades, plantea dudas acerca de la patogenia y el papel que puede desempeñar el B27. Hasta el presente, el diagnóstico se ha basado fundamentalmente en criterios clínicos y radiológicos (criterios de Nueva York modificados, criterios del Grupo Europeo, criterios de Bernard Amor). En esta revisión se muestra el conocimiento actual del valor diagnóstico del HLA-B27 en las espondiloartropatías.

Palabras clave: Espondiloartropatías. HLA-B27. Diagnóstico.

ABSTRACT

Spondyloarthropathies are chronic inflammatory diseases that share a wide range of clinical features, including spondylitis, sacroiliitis, pauciarticular peripheral arthritis, and enthesopathy. The pathogenesis is not well known, although all these diseases (ankylosing spondylitis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, arthritis in patients with inflammatory bowel disease, some forms of juvenile idiopathic arthritis, and undifferentiated spondyloarthropathies) seem to have common genetic bases. In the last few years, several theories on the pathogenesis of these diseases have been postulated. Many of these theories have implicated HLA-B27, a molecule of the major histocompatibility complex, as a predisposing genetic factor. However, because some B27-positive individuals are disease-free while some B27-negative individuals develop one of these diseases, the pathogenic role of HLA-B27 remains unclear. To date, the diagnosis of spondyloarthropathies has mainly been based on clinical and radiographic criteria (New York modified criteria, European Study Group criteria, Bernard Amor criteria). The present review aims to describe current knowledge on the value of HLA-B27 in the diagnosis of spondyloarthropathies.

Key words: Spondyloarthropathies. HLA-B27. Diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Las espondiloartropatías son un grupo de artritis inflamatorias crónicas seronegativas que se caracterizan por la afectación de la columna vertebral y de las articulaciones sacroilíacas, artritis periférica y entesitis. El término *espondiloartropatías* engloba una serie de enfermedades que comparten características clínicas, radiológicas y patogénicas. El prototipo de enfermedad es la espondilitis anquilosante, pero en el concepto espondiloartropatía se incluyen las artritis reactivas, la artritis psoriásica, la artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal crónica, algunas formas de artritis idiopática juvenil y las espondiloartropatías indiferencia-

das (las que, compartiendo características comunes, no cumplen criterios de ninguna de las anteriores)^{1,2}.

Como grupo, las espondiloartropatías aparecen en el 0,2-1% de la población, con una razón varón:mujer de 3:1³.

En la patogenia de la enfermedad intervienen factores genéticos y ambientales. Entre los genéticos destaca la asociación con el antígeno mayor de histocompatibilidad HLA-B27. En la población general, el 7% de los individuos es portador de HLA-B27 y menos del 5% de este porcentaje desarrollan enfermedad, si bien es cierto que entre los pacien-

tes casi el 90% son B27 positivos³. Se intuye entonces que el HLA-B27 es un factor de predisposición genética importante pero no puede actuar en solitario, como se verá más adelante. Según Khan et al⁴, el HLA-B27 está directamente implicado pero solamente contribuye en alrededor del 16% del riesgo genético total en estas patologías.

Actualmente el diagnóstico se basa fundamentalmente en criterios clínicos y radiológicos, que en muchos casos no permiten un diagnóstico precoz de la enfermedad. El diagnóstico precoz siempre ha supuesto un reto, y más ahora teniendo en cuenta los nuevos tratamientos de los que se dispone⁵.

¿QUÉ ES EL HLA Y CÓMO FUNCIONA?

El HLA es el complejo principal de histocompatibilidad, fundamental para que el sistema inmunitario sea capaz de diferenciar lo propio de lo extraño y esencial para la comunicación entre las células del mismo⁶. Se codifica en una región del brazo corto del cromosoma 6. En esta región se codifican más de 100 genes, muchos de los cuales intervienen en el procesamiento y en la presentación de antígenos.

Las moléculas HLA de clase I se expresan en todas las células nucleadas del organismo y presentan péptidos intracelulares citosólicos a los linfocitos T CD8 positivos, mientras que las de clase II se expresan en células especializadas en la presentación de antígenos (macrófagos, linfocitos B, células epiteliales y células de Langerhans) y presentan péptidos extracelulares que han experimentado endocitosis a linfocitos T CD4 positivos.

La molécula de HLA-B27 es de clase I y está formada por 2 cadenas polipeptídicas, alfa y beta⁶⁻⁹. La cadena alfa es una cadena pesada, transmembrana, y está dividida en 3 dominios: alfa-1, alfa-2 y alfa-3. La otra cadena es ligera, se denomina beta-2-microglobulina, es invariable y está codificada por un gen del cromosoma 15. De los 3 dominios extracelulares de la cadena alfa, alfa-1 y alfa-2 son polimórficos y se unen al antígeno, y alfa-3 es monomórfica (fig. 1). Entre las 2 cadenas alfa se forma una hendidura donde se forja la "personalidad" del HLA, porque según los aminoácidos que la compongan será capaz de unir un grupo determinado de péptidos⁶. La hendidura está estructurada en

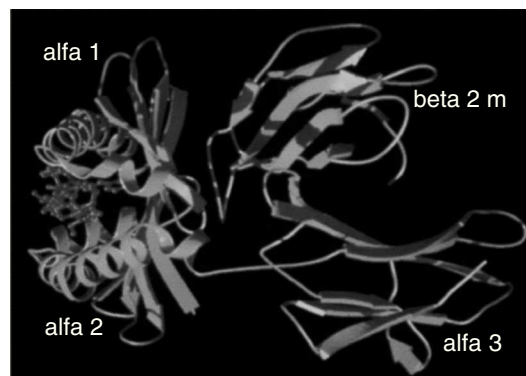


Figura 1 >

Estructura del HLA-B27.

subunidades en forma de huecos o *pockets*, y cada uno de estos *pockets* se une a una parte del péptido antigénico (fig. 2). Los péptidos antigénicos están compuestos por entre 9 y 12 aminoácidos, que interaccionan con las subcavidades. Y siempre interaccionan del mismo modo, porque si no lo hicieran no habría unión: el extremo amino terminal del péptido se une a la subunidad A, y el grupo carboxilo con la F, y así cada subunidad interacciona con un residuo del péptido.

Los distintos subtipos de HLA-B27 presentan polimorfismo en los residuos de los aminoácidos que forman las cavidades (por lo tanto, se unirán a un grupo determinado de péptidos) pero tienen en común una cisteína en la posición 67¹⁰. Asimismo, todos los péptidos que se unen a B27 tienen en común una arginina en posición 2. Esto se denomina *motivo de anclaje dominante o primario*. Hay otros *motivos de anclaje secundarios*, que presentan gran variabilidad y se unen también a las células T.

Las moléculas de HLA clase I presentan péptidos procedentes de proteínas del citoplasma a linfocitos T citotóxicos, CD8+. En condiciones normales, si se detecta una proteína propia no es presentada a las células T, pero si se detecta un péptido extraño es presentado al linfocito T, que se activa y destruye a la célula infectada.

Polimorfismos del HLA-B27

Hasta ahora se conocen más de 30 alelos HLA-B27 numerados de forma básicamente correlati-



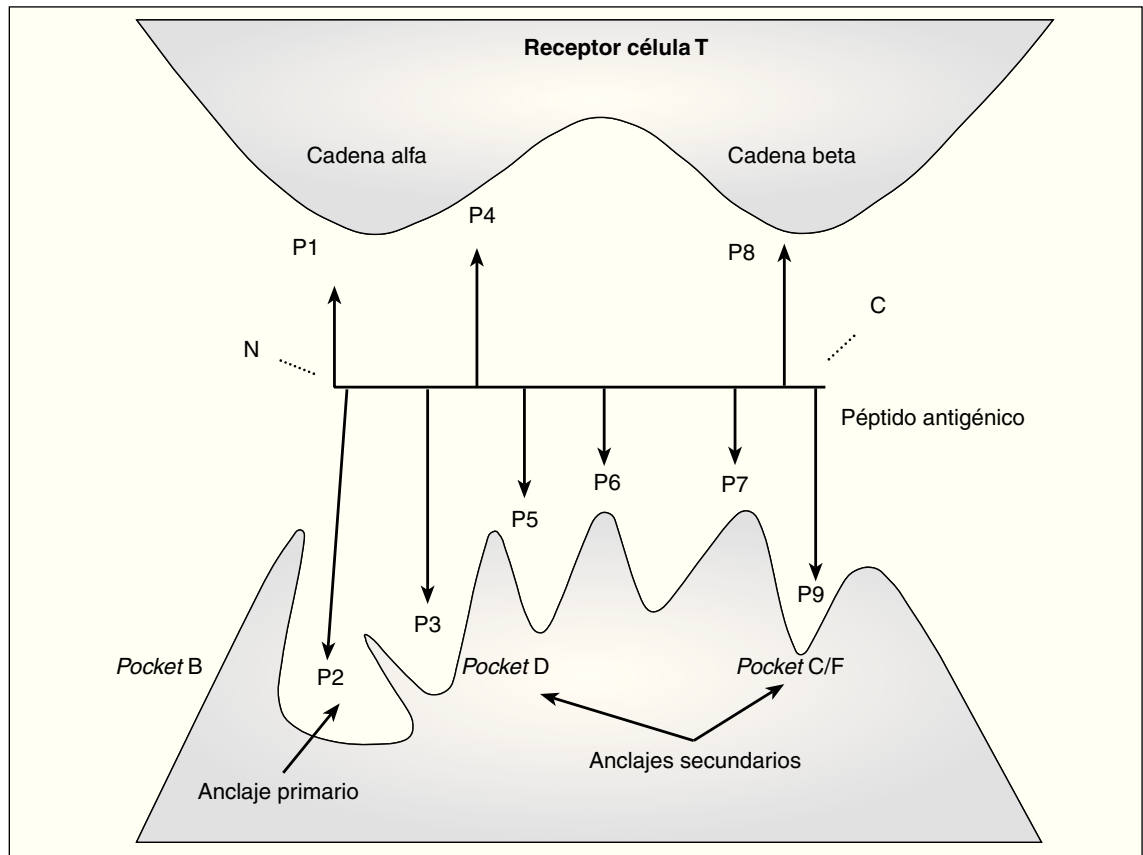


Figura 2>

Unión de los péptidos antigénicos al HLA-B27.

va, desde B*2701 en adelante. Los subtipos se han estudiado por isoelectroenfoque, microlinfotoxici-
dad, reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
y por citometría de flujo⁶. Sus secuencias se dife-
rencian en 13 residuos de aminoácidos que les
permiten unirse a diferentes péptidos. También
se distinguen por su distribución étnica y por su
asociación a enfermedad. Así, de todos los descri-
tos hasta ahora, los más frecuentes en caucasia-
nos son el B*2702 y el B*2705, en orientales el
B*2704 y el B*2707, y en el oeste africano el
B*2703. El B*2705 es el más común de los subti-
pos y está íntimamente relacionado con el desa-
rrollo de enfermedad, y en menor grado lo están
los B*2702, B*2704 y B*2707. Otros, como el
B*2706 y el B*2709, parecen no favorecer el de-
sarrollo de enfermedad, e incluso se ha descrito
un efecto protector. En el resto de los subtipos no
se ha demostrado una relación fuerte, pero sí hay
casos descritos^{4,11-13}.

¿EN QUÉ MEDIDA CONTRIBUYE EL HLA-B27 AL DESARROLLO DE ESPONDILOARTRITIS?

Modelos animales

Se sabe por numerosos estudios que el HLA es un factor genético que predispone a presentar enfermedad, según la literatura hasta en el 40%^{3,14,15}. Y lejos de ser el único, necesita la interacción con agentes ambientales para que se desarrolle espondiloartropatía¹⁵. Las claves de estas interacciones se descubrieron por el estudio de artritis reactivas, un tipo de espondiloartropatía producida tras infecciones intestinales o del tracto urogenital, al comprobarse la importancia de los patógenos intestinales en diversos estudios con animales³.

Para estos estudios se utilizan ratones transgénicos, que son ratones a los que se ha modificado su

genoma para conseguir una determinada característica de la que carecen los ratones “normales” (a los que no se ha modificado su información genética).

En diversos trabajos se ha demostrado que ratas y ratones transgénicos para los genes de HLA-B27 y beta-2-microglobulina desarrollan una enfermedad inflamatoria que afecta a las articulaciones, al aparato digestivo y al genital masculino, de la misma forma que las enfermedades asociadas a B27¹⁶, pero que si se mantienen en un ambiente libre de gérmenes no la desarrollan¹⁷⁻²⁰. Por lo tanto, se demuestra que tanto el HLA-B27 como los agentes bacterianos intervienen en la génesis de la enfermedad.

A partir de estos y de otros estudios se han descrito varias teorías acerca de la patogenia de estas enfermedades, y la que más peso tiene es la teoría del péptido artritogénico⁷.

Teoría del péptido artritogénico

Es un modelo basado en la teoría del mimetismo molecular: en condiciones normales, una bacteria entra en el organismo y desencadena una reacción inmune.

Esta teoría apoya la existencia de un péptido de origen vírico o bacteriano, con una secuencia de aminoácidos idéntica a la de un fragmento de una proteína propia de la articulación o del propio HLA-B27, que por reactividad cruzada iniciaría una reacción inmune al activar células T autorreactivas. Ese péptido rompería la barrera de la tolerancia inmunológica y se produciría un ataque autoinmune.

Una de las hipótesis, basada en esta teoría, sería que el péptido de origen bacteriano sería presentado por el HLA-B27, activaría las células T autorreactivas y daría lugar a la enfermedad.

¿CÓMO DIAGNOSTICAR LAS ESPONDILOARTROPATÍAS?

El diagnóstico se ha basado fundamentalmente en criterios clínicos y radiológicos, como son los criterios de Nueva York modificados, los criterios del

Tabla 1> Criterios diagnósticos de Nueva York modificados para la espondiloartropatía (1984)

Criterios clínicos	1. Dolor lumbar \geq 3 meses que mejora con el ejercicio y no cede con el reposo
	2. Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos frontal y sagital
	3. Reducción de la expansión torácica corregida por edad y sexo
Criterios radiológicos	
Espondiloartropatía definida	1. Sacroilitis bilateral grado 2-3 o sacroilitis unilateral grado $>$ 3 con al menos un criterio clínico
	2. Al menos 4 criterios clínicos

Grupo Europeo para el Estudio de Espondiloartropatías y los criterios de Bernard Amor.

Como puede verse, en la clasificación de Nueva York (tabla 1) el diagnóstico se fundamenta en la clínica y en los cambios radiológicos. Con estos criterios habría que esperar a que un paciente presentase una sacroilitis radiológica y 4 criterios clínicos para poder hacer el diagnóstico de espondilitis anquilosante establecida. No serviría, por tanto, para el diagnóstico precoz de enfermedad, y como se puede ver no hace mención al HLA-B27.

Los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de Espondiloartropatías (tabla 2) recogen más

Tabla 2> Criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías

Raquiialgia o sinovitis y uno o más de los siguientes:
Historia familiar positiva
Psoriasis
Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
Uretritis, cervicitis o diarrea aguda un mes antes de la artritis
Dolores en nalgas alternantes (derecha e izquierda)
Entesopatía
Sacroilitis

Tabla 3>

Criterios para el estudio de las espondiloartropatías de Bernard Amor

Signos clínicos o historia clínica	Puntos
1. Dolores nocturnos dorsales o lumbares y rigidez matinal dorsal o lumbar	1
2. Oligoartritis asimétrica	2
3. Dolores en nalgas imprecisos o alternantes (derecha e izquierda)	1 o 2
4. Dedo del pie o de la mano "en salchicha"	2
5. Talalgia o cualquier otra entesopatía	2
6. Iris	2
7. Uretritis no gonocócica o cervicitis en el mes anterior a la artritis	1
8. Diarrea franca en el mes anterior a la artritis	1
9. Presencia o recuerdo de psoriasis, balanitis o enterocolopatía crónica	2
Signos radiológicos	
10. Sacroilitis (bilateral, estadio ≥ 2 ; unilateral, estadio ≥ 3)	3
Terreno genético	
11. Presencia de antígeno HLA-B27 o antecedentes familiares de pelviespondilitis anquilosante, de síndrome de Reiter, de psoriasis, de uveítis, de enterocolopatías inflamatorias	2
Sensibilidad al tratamiento	
12. Mejoría del dolor en 48 h con AINE o empeoramiento rápido (48 h) al suspenderlos	2

Se considera que el paciente tiene una espondiloartropatía si la suma de los puntos de los 12 criterios es ≥ 6 .

rasgos clínicos que la clasificación anterior, y no contemplan como condición imprescindible para el diagnóstico una radiología patológica, lo que permitiría diagnosticar pacientes en estadio más precoz. Tampoco tiene en cuenta el sustrato genético²¹.

En cambio, en los criterios para el estudio de espondiloartropatías de Bernard Amor (tabla 3), además de clínica y radiología, se tienen en cuenta aspectos genéticos y de respuesta al tratamiento antiinflamatorio. Valoran una serie de ítems a los que se asigna una puntuación determinada; según la puntuación final se puede establecer o no el diagnóstico de espondiloartropatía. En esta clasificación la positividad para B27 supone un riesgo añadido para presentar enfermedad.

¿CÓMO HACER UN DIAGNÓSTICO PRECOZ?

Como hemos visto, a través de las clasificaciones anteriores es difícil diagnosticar la enfermedad en estadios iniciales, cuando los síntomas acaban de empezar y todavía no hay cambios radiográficos. Por este motivo el diagnóstico de espondiloartritis suele demorarse hasta 8-11 años tras el inicio de los síntomas^{5,22-24}.

De este modo, diagnosticar una espondilitis en ausencia de sacroilitis radiográfica supone todo un reto para los reumatólogos. En este sentido, Rudwaleit et al⁵ demuestran que en pacientes con una lumbalgia baja inflamatoria sin datos radiográficos de sacroilitis se puede hacer el diagnóstico de espondiloartropatía con un alto grado de confianza cuando están presentes al menos 2 datos indicativos de espondilitis (clínicos, de laboratorio o de imagen). Un grupo de autores ha desarrollado un algoritmo de ayuda a los profesionales de la salud para realizar un diagnóstico precoz de espondiloartropatías, eligiendo parámetros clínicos (lumbalgia inflamatoria, dolor alternante en nalgas, entesitis, artritis, dactilitis, uveítis anterior aguda, historia familiar positiva y buena respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), otros de laboratorio (reactantes de fase aguda elevados, HLA-B27) y otros de imagen, calculándose su sensibilidad, su especificidad y su valor predictivo positivo como parámetros diagnósticos^{23,25}.

Se han establecido varios conceptos:

– *Probabilidad pretest*. Define la prevalencia de espondiloartropatía en pacientes con lumbalgia inflamatoria de más de 3 meses de evolución; se ha calculado en el 5%^{26,27}.

– *Sensibilidad*. Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

– *Especificidad*. Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. Es, por tanto, la capacidad para detectar a los sanos.

Tabla 4>

Selección de posibles combinaciones de hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen, en pacientes con dolor lumbar bajo en atención primaria. La probabilidad pretest indica la prevalencia de espondiloartritis en pacientes con dolor lumbar bajo, y las probabilidad posttest resulta de la presencia o ausencia de varios ítems

Probabilidad pretest (%)		Probabilidad posttest (%)
5	LCI (+) e historia familiar (+)	51
5	LCI (+) y talalgia (+)	35
5	LCI (+) y uveítis (+)	34
5	LCI (+) y sinovitis (+)	39
5	LCI (+) y dactilitis (+)	42
5	LCI (+) e historia familiar (+) y talalgia (+)	78
5	LCI (+) y uveítis (+) y AINE (+)	85
5	LCI (+) y talalgia (+) y sinovitis (+) y dolor alternante en nalgas (+)	89
5	LCI (+) e historia familiar (+) y talalgia (+) y AINE (+)	95
5	LCI (+) y talalgia (+) y HLA-B27 (+)	83
5	LCI (+) y AINE (+) y HLA-B27 (+)	88
5	LCI (+) y talalgia (+) y HLA-B27 (-)	6
5	LCI (+) y AINE (+) y HLA-B27 (-)	8
5	LCI (+) y dactilitis (+) y VSG/PCR (+)	62
5	LCI (+) y HLA-B27 (+) y VSG/PCR (+)	78
5	LCI (+) y HLA-B27 (+) y VSG/PCR (-)	47
5	LCI (+) y HLA-B27 (+) y RM (+)	93
5	LCI (+) y HLA-B27 (+) y RM (-)	14

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; LCI: lumbalgia crónica inflamatoria; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Adaptado de Rudwaleit et al⁵.

Probabilidad posttest/valores predictivos. Conocer la sensibilidad y la especificidad de un test diagnóstico, junto con la prevalencia de la enfermedad, permite hacer el cálculo de la probabilidad posttest (según el test sea positivo o negativo) mediante fórmulas matemáticas basadas en el teorema de Bayes. Si el test es positivo se obtiene el valor predictivo positivo, que es la probabilidad de presentar la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test; si el test es negativo, se obtiene el valor predictivo negativo o probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.

Basándose en lo anterior, Rudwaleit et al⁵ calcularon las probabilidades de desarrollar enfermedad tras la aplicación de cada uno de los parámetros, y seleccionaron distintas combinaciones de datos en pacientes con lumbalgia inflamatoria (tabla 4). Pacientes con lumbalgia inflamatoria y HLA-B27 positivo tienen hasta el 47% de probabilidades de desarrollar espondilitis. Si presentan alteración de los reactantes de fase aguda, esta probabilidad aumen-

ta al 78%. Si se evidencian alteraciones en la resonancia magnética (RM) de columna lumbar, el porcentaje se eleva al 93%. En el caso de lumbalgia inflamatoria que responde a AINE, la probabilidad posttest de un no portador de HLA-B27 frente a la de un portador pasa del 8 al 88%.

A partir de todo esto, se ha propuesto un algoritmo de diagnóstico (fig. 3). Según este algoritmo, si un paciente con lumbalgia inflamatoria no tuviese ningún otro síntoma y fuese HLA-B27 positivo, tendría una probabilidad de desarrollar enfermedad del 59%. En este caso podría realizarse una RM de columna lumbar para confirmar los hallazgos. En cambio, de ser negativo, las probabilidades de enfermedad serían tan bajas que se deberían considerar otros diagnósticos.

Si, por ejemplo, tuviese sólo 1 o 2 parámetros más y fuese también HLA-B27 positivo, podría diagnosticarse la enfermedad con un grado de confianza considerable.



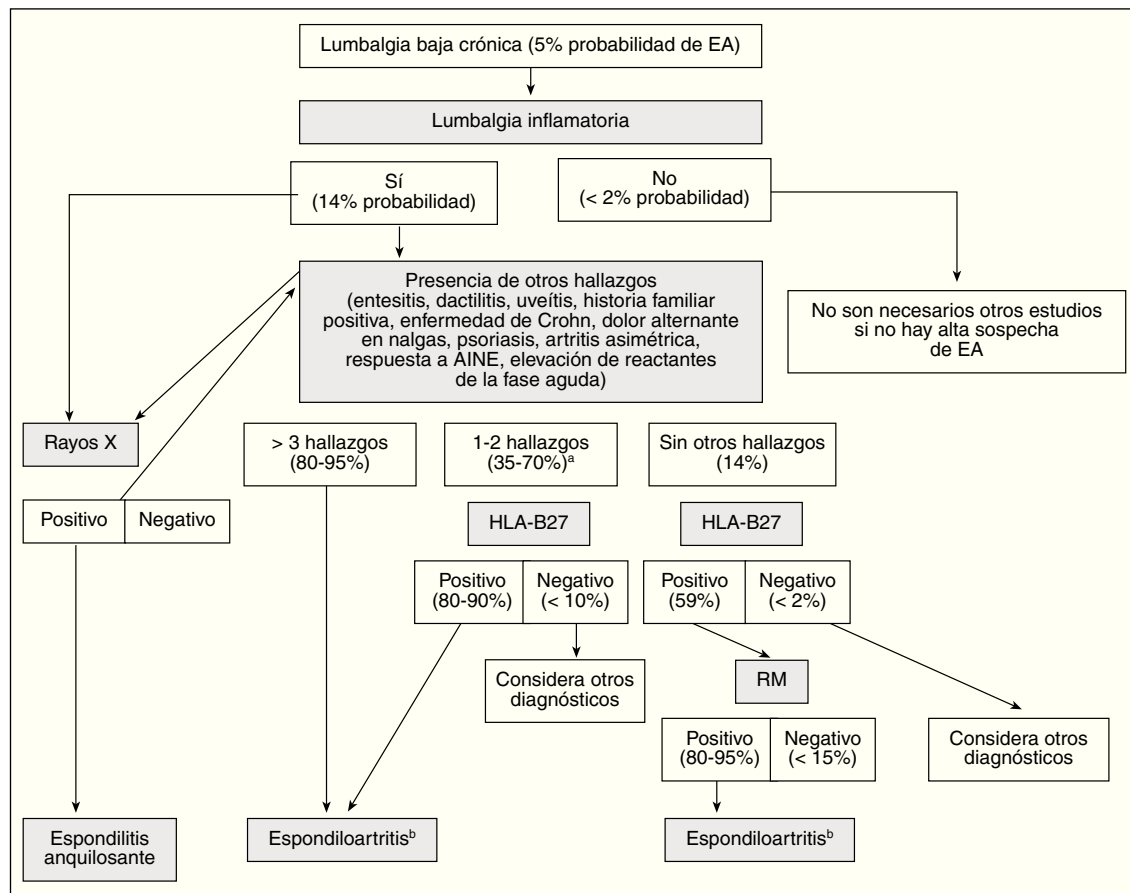


Figura 3>

Algoritmo diagnóstico en espondiloartropatías (EA). (Adaptado de Rudwaleit et al⁵.)
 AINE: antiinflamatorios no esteroideos; RM: resonancia magnética.

^aSegún qué ítems sean positivos.

^bSi la probabilidad es > 90% se considera diagnóstico definitivo; entre 80-90% se considera probable.

Entonces, aunque por sí solo no tenga valor diagnóstico, en pacientes con síntomas clínicos de corta evolución, con síntomas atípicos o en los que todavía no hay signos radiológicos, la presencia de HLA-B27 indica un aumento de probabilidad de desarrollo de la enfermedad, lo que puede ayudar a un adecuado tratamiento y seguimiento del paciente, y quizá seleccionar a pacientes que puedan ser candidatos a tratamiento intensivo desde el inicio del cuadro, al igual que ocurre en el caso de artritis reumatoide y terapia biológica.

Por otra parte, se propone otro algoritmo diagnóstico para profesionales de atención primaria y para médicos poco experimentados en enfermedades reumatológicas (fig. 4). En este esquema, ante una

lumbalgia crónica de ritmo inflamatorio el médico de asistencia primaria solicitaría la determinación del HLA-B27, y, de ser positiva, el paciente sería derivado al reumatólogo para valoración, ya que en ese paciente la probabilidad de desarrollar espondiloartropatía aumenta al 59%.

El papel del HLA-B27 como herramienta diagnóstica para espondiloartropatías de inicio, sus ventajas e inconvenientes, han sido objeto de debate en numerosos estudios, pero dicho papel todavía no se ha establecido²⁸⁻³⁰. En estos estudios solamente se testaba el HLA-B27, sin tener en cuenta otros parámetros como ha hecho el grupo de Rudwaleit donde, utilizándolo como herramienta en combinación con otros hallazgos clínicos y radiológicos relevantes, resulta de gran valor.

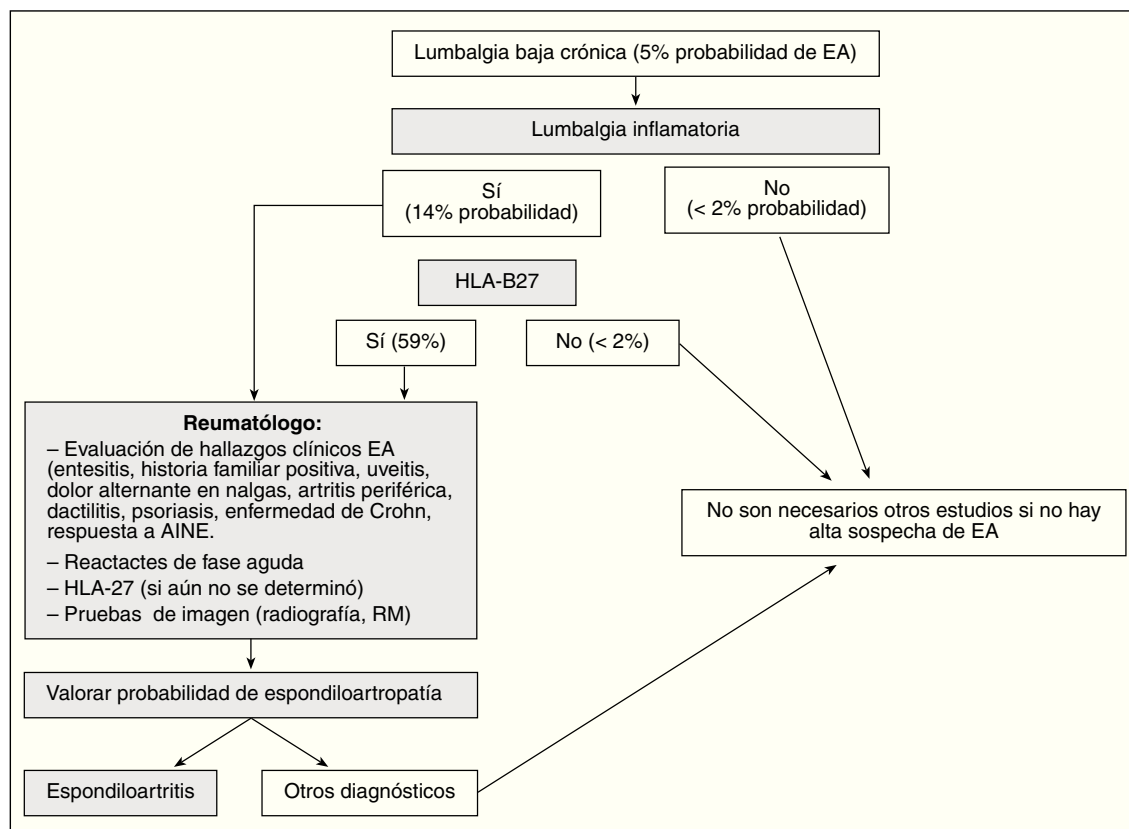


Figura 4>

Algoritmo diagnóstico para atención primaria. (Adaptado de Rudwaleit et al⁵.)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EA: espondiloartropatías; RM: resonancia magnética.

El valor del HLA-B27 destaca por su mayor sensibilidad y especificidad con respecto a otros tests, lo que resulta en un mayor valor predictivo. Es una determinación fácil de hacer, barata, fiable, sólo ha de realizarse una vez y da un resultado positivo o negativo, no un resultado titulable y, por lo tanto, interpretable dentro de un contexto determinado.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta todo lo expuesto, el HLA-B27 en espondiloartropatías:

- No tiene un valor diagnóstico per se, pero sí una alta sensibilidad-especificidad-valor predictivo cuando se aplica a pacientes con lumbalgia de características inflamatorias.
- Puede servir como criterio de derivación desde atención primaria.
- Su negatividad en un paciente con lumbalgia crónica puede evitar la petición de estudios de imagen

innecesarios, así como la aplicación de tratamientos también innecesarios.

- Su positividad alertará de posibles complicaciones o trastornos asociados.
- En combinación con otros hallazgos ayuda al diagnóstico precoz de la enfermedad, permitiendo tratar de forma temprana.

Bibliografía

1. Boulware D, Arnett F, Cush J, Lipsky P, Bennet R, Mielants H, et al. The seronegative spondyloarthropathies. En: Koopman W, Boulware D, Heudebert G, editors. Clinical Primer of Rheumatology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 127-63.
2. De Keyser F. Spondyloarthropathies [editorial comment]. Curr Opin Rheumatol. 2006;18:329-31.
3. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2006;18:332-41.

4. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev.* 2007; 6:183-9.
5. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:535-43.
6. Seipp MT, Erali M, Wies RL, Wittwer C. HLA-B27 typing: evaluation of an allele-specific PCR melting assay and two flow cytometric antigen assays. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry).* 2005;63B:10-5.
7. Ramos M, López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens.* 2002;60:191-205.
8. Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC. The structure of HLA-B27 reveals nonamer self peptides bound in an extended conformation. *Nature.* 1991;353:321-5.
9. 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.
10. Turner MJ, Colbert RA. HLA-B27 and pathogenesis of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:367-72.
11. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world population. *Curr Opin Rheumatol.* 1995;7:263-9.
12. Khan MA. Update: the twenty subtypes of HLA-B27. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:235-8.
13. Sesma L, Montserrat V, Lamas JR, Marina A, Vázquez J, López de Castro JA. The peptide repertoires of HLA-B27 subtypes differentially associated to spondyloarthropathy (B*2704 and B*2706) differ by specific changes at the three anchor positions. *J Biol Chem.* 2002;277:16744-79.
14. 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 environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1823-8.
15. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:883-6.
16. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* 1990;63:1099-112.
17. Weinreich S, Eulderink F, Capkova J, Pla M, Gaede K, Heesemann J, et al. HLA B27 as a relative risk factor in ankylosing enthesopathy in transgenic mice. *Hum Immunol.* 1995; 42:103-15.
18. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med.* 1994;180:2359-64.
19. Khare SD, Hansen J, Luthra HS, David CS. HLA-B27 heavy chains contribute to inflammatory disease in B27/human beta-2-microglobulin (beta2m) double transgenic mice with disrupted mouse beta2m. *J Clin Invest.* 1996;98:2746-55.
20. Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, Richardson JA, Hammer RE, Shang J, et al. Additional human beta 2m curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27 transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1317-27.
21. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27.
22. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments in its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl III:iii3-7.
23. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol.* 1988;15:1109-14.
24. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:61-6.
25. Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.
26. Calin A, Kaye B, Sternberg M, Antell B, Chan M. The prevalence and nature of back pain in an industrial complex. A questionnaire and radiographic and HLA analysis. *Spine.* 1980;5:201-5.
27. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol.* 1995;34:1074-7.
28. Khan MA. Clinical application of HLA-B27 test in rheumatic diseases: a current perspective. *Arch Intern Med.* 1980;140: 177-80.
29. Hawkins BR, Dawkins RI, Christiansen FT, Zilko PJ. Use of the B27 test in the diagnosis of ankylosing spondylitis: a statistical evaluation. *Arthritis Rheum.* 1981;24:743-6.
30. Baron M, Zende I. HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis: an analysis of the pretesting assumptions. *J Rheumatol.* 1989;16:631-4.