

direkte sammenligner sensitiviteten af de to analyser i veldefinerede patientgrupper med relevant guldstandard, og det er derfor svært at drage entydige konklusioner om, hvilken test der er bedst. Det er opfattelsen, at T-SPOT-testen har færre inkonklusive testresultater og er mere sensitiv end QFT-testen [3, 43], hvilket kan forklares med valg af grænseværdier for et positivt respons, eller ved at man med T-SPOT testen anvender et fast antal oprensede lymfocytter pr. test, hvorimod QFT-testen baseres på fuldblod, uden at der justeres for varierende celletal. Hvor sensitiviteten af T-SPOT i nogle studier synes at være højere, tyder resultaterne af andre studier på, at T-SPOT har en lavere specificitet [3], hvilket diskuteres i en opdateret metaanalyse af samme forfattere (45).

KONKLUSION

De to IGRA vil kunne få en betydende rolle som led i udredningen for aktiv TB, smitteopsporing især blandt BCG-vaccinerede, screening af patienter før immunsuppressiv behandling med f.eks. TNF- α -hæmmere og epidemiologiske studier. I flere lande har man udarbejdet retningslinjer for anvendelse af IGRA, og danske retningslinjer er under udarbejdelse.

KORRESPONDANCE: Pernille Ravn, Infektionsmedicinsk Enhed, Medicinsk Afdeling O 107, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: pravn@dadlnet.dk

ANTAGET: 13. marts 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Pernille Ravn har været inviteret foredragsholder for Cellstis i 2006 og 2007. Ase Bengård Andersen er medopfinder af et patent vedrørende diagnostisk anvendelse af ESAT-6, som er overdraget til Statens Serum Institut. Bolette Sjøborg og Michala Vaaben Rose: ingen interessekonflikter

Siden denne artikel blev accepteret i Ugeskrift for Læger, er der offentliggjort et stort antal studier og oversigtsartikler om emnet. Nyere referencer kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

3. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
12. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
15. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K et al. Predictive value of a whole-blood IFN-gamma assay for the development of active TB disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1164-70.
16. Soborg B, Andersen AB, Larsen HK et al. Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detected by M. tuberculosis specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand J Infect Dis* 2007;39:554-9.
21. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R C et al. Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:514-20.
30. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006;7:56.
33. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:737-42.
38. Detjen AK, Keil T, Roll S et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:322-8.
39. Nakaoka H, Lawson L, Squire SB et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1383-8.
40. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:618-27.

Det myelodysplastiske syndrom og autoimmunitet

Reservelæge Stig Borbjerg Laursen, praksisreservelæge Maja Østergaard Nielsen & overlæge Hans Carl Hasselbalch

RESUME

INTRODUKTION: Ved det myelodysplastiske syndrom (MDS) er der beskrevet en øget forekomst af autoimmune sygdomme. Formålet med denne undersøgelse var retrospektivt at vurdere, om dette kunne genfindes blandt danske patienter. Samtidig belyses en eventuel sammenhæng mellem autoimmun komorbiditet og *French-American-British Classification of Myelodysplastic Syndrome* (FAB)- og karyotype.

MATERIALE OG METODER: Undersøgelsen bygger på en retrospektiv journalgennemgang. Materialet blev fundet i Fyns Amts Sygehushærens Patientregister. Patienter, der var diagnosticeret med MDS i perioden 2001-5, blev inkluderet. I alt blev inkluderet 64 patienter. På baggrund af autoimmunstatus blev patienterne inddelt i to grupper: Patienter uden autoimmun komorbiditet og patienter med autoimmun komorbiditet. Sammenligning af grupperne blev foretaget med nonparametrisk statistik.

RESULTATER: Der var en signifikant øget incidens af autoimmun

sygdom blandt patienterne. Der fandtes ingen sammenhæng mellem tilstedeværelse af autoimmun sygdom og alder, køn, FAB- eller karyotype.

KONKLUSION: Danske patienter med MDS har en signifikant øget forekomst af autoimmun sygdom. Publicerede og egne resultater tyder på, at den autoimmune komorbiditet medfører øget morbiditet og mortalitet. Data tyder desuden på, at behandling af den autoimmune komorbiditet medfører en bedring i patientens MDS.

ORIGINALARTIKEL

Odense Universitetshospital, Hæmatologisk Afdeling X og Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, og Ulstein Legesenter, Norge

Det myelodysplastiske syndrom (MDS) er en samlebetegnelse for en række refraktære anæmiformer, der ofte ledsages af påvirkning i andre cellerækker. Sygdommen opstår på baggrund af en erhvervet defekt i den hæmatopoietiske stamcelle, som medfører myelodysplasi, et øget proliferationspotentiale [1, 2] og

også en generelt øget apoptose intramedullært [3]. Apoptosen resulterer i perifer cytopeni, hvilket medfører øget tendens til anæmi, infektioner og blødninger [1].

Gennem de seneste 20 år er der publiceret en del kasuistikker og få systematiske undersøgelser, der beskriver forekomst af autoimmune sygdomme hos MDS-patienter [4-8]. Nogle af disse artikler beskriver desuden en øget forekomst af autoimmune manifestationer hos denne patientgruppe i forhold til baggrundsbefolkningen [5, 7].

Formålet med denne undersøgelse var retrospektivt at vurdere, om der er en øget forekomst af autoimmune manifestationer hos danske MDS-patienter i forhold til baggrundsbefolkningen. Desuden undersøges en eventuel sammenhæng mellem autoimmun komorbiditet og bestemte *French-American-British Classification of Myelodysplastic Syndrome* (FAB)- og karyotyper.

MATERIALE OG METODER

Undersøgelsens patientgruppe blev fundet ved en søgning i Fyns Amts Sygehusvæsenes Patientregister. Der blev søgt på diagnosekoderne for MDS (C93.1, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7). Søgningen blev udført på patienter med tilknytning til Onkologisk og Hæmatologisk Afdeling på Odense Universitetshospital i perioden fra januar 2001 til december 2005. Der blev identificeret 68 patienter, som alle havde fået stillet diagnosen MDS på baggrund af histologisk undersøgelse af knoglemarvsaspirat og



TABEL 2

Autoimmune sygdomme (n = 10).

Idiopatisk trombocytopenisk purpura	2
Morbus Crohn	2
Morbus Bechterew	1
Hypothyroidisme	1
Hypertyreose	1
Kutan vaskulitis	1
Lichen ruber et planus	1
Polyneuropati	1
Psoriasis vulgaris	1
Reumatoid arthritis	1
Vitiligo	1

knoglemarvsbiopsi samt ved *flow*-cytometri af perifert blod og knoglemarvsaspirat. Af de 68 patienter blev fire ekskluderet, idet de havde udviklet MDS efter behandling med cytostatika og således kan have udviklet terapirelateret MDS. De resterende 64 patientforløb blev gennemgået retrospektivt med henblik på identifikation af autoimmune manifestationer. Autoimmune manifestationer blev defineret som sygdomme, om hvilke der i litteraturen er enighed om en bagvedliggende autoimmun patogenese eller serologiske abnormiteter, der kan tolkes som havende en autoimmun relation (reumafaktor (RF), M-komponent, antinukleære antistoffer (ANA), anti-mitokondrielle antistoffer (AMA), anti-DNA-antistof og parietalcelleantistof) [6, 8-10]. De patienter, der blev registreret som havende en autoimmun sygdom, havde alle fået denne diagnosticeret på baggrund af de i klinikken accepterede krav; herunder påvisning af specifikke antistoffer og histologisk undersøgelse af vævsprøver.

På baggrund af den autoimmune status blev de 64 patienter inddelt i to grupper. En gruppe bestående af MDS-patienter med samtidig autoimmun sygdom (ti patienter) og en gruppe bestående af MDS-patienter uden autoimmun komorbiditet (54 patienter).

Signifikansen af resultaterne blev bedømt ved hjælp af Fishers eksakte test og χ^2 -testen. Der er som udgangspunkt anvendt et signifikansniveau på 5%.

RESULTATER

Karakteristika for de 64 patienter, der indgik i undersøgelsen, fremgår af **Tabel 1**. Ved hjælp af Fishers eksakte test sammenlignedes de to patientgrupper med hensyn til fordelingen af patienterne i henhold



TABEL 1

Patientkarakteristika (n = 64).

Autoimmun status	Positiv (n = 10)	Negativ (n = 54)	p-værdi
Medianalder, år (spændvidde)	73 (52-79)	73 (40-95)	–
Kønsratio, mand:kvinde	2,3:1	1,3:1	–
<i>FAB-type, antal patienter (%)</i>			
RA	2 (20)	9 (17)	0,32
RAS	1 (10)	5 (9)	0,42
RAEB	3 (30)	25 (46)	0,18
RAEB-T	1 (10)	2 (4)	0,34
CMML	3 (30)	13 (24)	0,27
<i>Karyotype, antal patienter (%)</i>			
Normal	7 (70)	25 (46)	0,11
Deletion 5q	2 (20)	7 (13)	0,29
Trisomi 8	1 (10)	10 (19)	0,32

FAB = *French-American-British Classification of Myelodysplastic Syndrome*; RA = *refractory anaemia*; RAS = *refractory anaemia with ringed sideroblasts*; RAEB = *refractory anaemia with excess blasts*; RAEB-T = *refractory anaemia with excess blasts in transformation*; CMML = *chronic myelomonocytic leukaemia*.



FORKORTELSER

AMA = antimitokondrielle antistoffer

ANA = antinukleære antistoffer

CMML = *chronic myelomonocytic leukaemia*

FAB = *French-American-British Classification of Myelodysplastic Syndrome*

MDS = myelodysplastisk syndrom

RA = *refractory anaemia*

RAS = *refractory anaemia with ringed sideroblasts*

RAEB = *refractory anaemia with excess blasts*

RAEB-T = *refractory anaemia with excess blasts in transformation*

RF = reumafaktor

til FAB-klassifikationen [11] og karyotype. Alle de fundne p-værdier var større end 5%. De autoimmune syge MDS-patienter har således ikke en signifikant forskellig fordeling i henhold til FAB-klassifikationen og karyotype end de autoimmune raske.

I materialet fandt vi elleve forskellige autoimmune sygdomme hos de ti patienter med autoimmun sygdom. Dette svarer til en frekvens på 16%. De autoimmune sygdomme, der blev identificeret, er vist i **Tabel 2**. Den beregnede frekvens af autoimmun sygdom bygger på FAB-klassifikationen af MDS. Anvendes i stedet *World Health Organization Classification and Criteria for Myelodysplastic Syndromes* (WHO's klassifikation) af MDS, udgår patienterne med *chronic myelomonocytic leukaemia* (CMML) og *refractory anemia with excess blasts in transformation* (RAEB-T), idet de i stedet henregnes til de myelodysplastiske/myeloproliferative sygdomme [12]. Ved anvendelse af WHO-klassifikationen resterer der således kun 45 patienter, der opfylder de diagnostiske kriterier for MDS, hvoraf de seks har samtidig forekommende autoimmun sygdom. Dette svarer til en frekvens på 13%.

Forekomsten af autoimmun sygdom blandt vores MDS-patienter – 16% i henhold til FAB-klassifikationen og 13% i henhold til WHO-klassifikationen – var signifikant højere end den registrerede hyppighed af autoimmune sygdomme på ca. 5% i baggrundspopulationen i den samme periode [9] (FAB-klassifikationen χ^2 -test: $p < 0,01$ og ved anvendelsen af WHO-klassifikationen χ^2 -test: $p < 0,05$).

Hos 14% af patienterne findes en eller flere abnorme serologiske komponenter med mulig autoimmun betydning herunder M-komponent, RF og ANA.

DISKUSSION

Det er en klinisk erfaring, at patienter med MDS ikke sjældent på diagnosetidspunktet eller i forløbet har et symptombillede, som giver mistanke om komplicerede autoimmun sygdom. Baggrunden for dette er

ukendt, men kan være en følge af et dysreguleret immunrespons sekundært til myelodysplasi (**Figur 1**). I denne undersøgelse har vi ved systematisk gennemgang af et relativt beskedent patientmateriale fundet, at hele 13-16% af patienterne har samtidig autoimmun sygdom. Frekvensen af registreret autoimmun sygdom i den danske befolkning var ca. 5% i 2001 [9]. Med forbehold for mangelfuld registrering tillader vi os at konkludere, at forekomsten af autoimmun sygdom i den danske baggrundsbefolkning i perioden 2001-2006 var 5%. Med det udgangspunkt har vi således fundet, at frekvensen af autoimmun sygdom blandt MDS-patienter var signifikant højere end i baggrundsbefolkningen

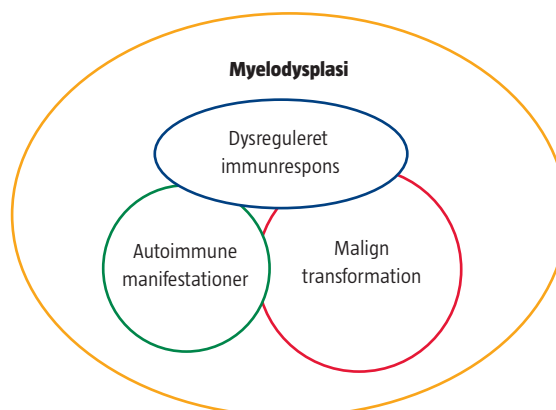
I denne undersøgelse har vi fundet serologiske komponenter med mulig autoimmun betydning hos 14% af patienter med MDS. Forekomsten af M-komponent, RF eller ANA i den danske befolkning angives sædvanligvis til ca. 5% for hver af disse trods utilfredsstillende evidens herfor i litteraturen. På den baggrund har vi ikke kunnet påvise en signifikant øget forekomst af M-komponent, RF eller ANA blandt de undersøgte MDS-patienter. Det har ikke været muligt at påvise en forskel med hensyn til FAB-type, karyotype eller forekomst af autoimmune serologiske komponenter i forhold til autoimmun status.

Der er i litteraturen publiceret fem store retrospektive studier ($n = 82-221$), i hvilke man belyser forekomsten af autoimmunitet blandt patienter med MDS [5-8, 10]. I tre af disse studier valgte man især at fokusere på serologiske fund, der kan tolkes som havende en autoimmun relation (hypergammaglobulinæmi, ANA, AMA, anti-DNA-antistof, RF og parietalcelleantistof) [6, 8, 10]. I de resterende to studier



FIGUR 1

Ved myelodysplasi ses et dysreguleret immunrespons, hvilket formentlig er baggrunden for samtidig forekomst af autoimmune manifestationer og malign transformation. Modificeret fra [1].



fokuseres der på klinisk autoimmun sygdom [5, 7]. *Enright et al* påviser blandt 221 patienter klinisk autoimmun sygdom hos 14%, og forfatterne skønner, at forekomsten af autoimmun sygdom er højere end i baggrundsbefolkningen. Ingen af ovennævnte studier var i stand til at påvise en statistisk signifikant øget frekvens af klinisk autoimmun sygdom blandt MDS-patienter.

Chandran et al har lavet en prospektiv undersøgelse, hvor forekomsten af reumatologiske manifestationer hos 87 patienter, der var diagnosticeret med MDS sammenlignedes med en kontrolgruppe, som bestod af 86 patienter med myeloproliferativ sygdom [13]. I studiet påviste man samme forekomst af osteoartrose, reumatoid og krystal artrit i de to grupper. Til gengæld identificeres fem patienter med seronegativ inflammatorisk artrit og en med leukocytoklastisk vaskulitis blandt patienterne med MDS, hvilket ikke genfindes i kontrolgruppen. To af de seks patienter debuterede med de reumatologiske symptomer, før de blev diagnosticeret med MDS. Studiet illustrerer vigtigheden af at være opmærksom på sammenhængen mellem MDS og reumatologisk sygdom; især ved ældre patienter med ledsymptomer og samtidig cytopeni.

I flere af de tidligere studier over forekomsten af autoimmun sygdom ved MDS er enten den autoimmune sygdom eller selve MDS-sygdommen ikke blevet histologisk verificeret. Ved selektionen af patienterne i tidligere arbejder er det ikke beskrevet, om MDS sekundært til tidligere kemoterapi er medtaget.

Sammenfattende har denne undersøgelse bekræftet, at der er en signifikant øget autoimmun komorbiditet ved MDS. Tidligere publicerede data tyder på, at den autoimmune komorbiditet blandt MDS-patienterne medfører en signifikant øget morbiditet og mortalitet [5]. Tilsvarende er der beskrevet tilfælde, hvor behandling af den autoimmune sygdom medfører bedring i den hæmatologiske status [5].

Det anbefales, at man fremover er langt mere opmærksom på at diagnosticere komplicerende autoimmun sygdom hos patienter med MDS, idet specifik immunosuppressiv behandling må forventes at kunne bedre livskvaliteten og i bedste fald også hæve cytopenien.

KORRESPONDANCE: Stig Borbjerg Laursen, Klørvængevej 26A, lejlighed 32, DK-5000 Odense C. E-mail: Lascolas@hotmail.com

ANTAGET: 17. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Voulgarelis M, Giannouli S, Ritis K et al. Myelodysplasia-associated autoimmunity: clinical and pathophysiologic concepts. *Eur J Clin Invest* 2004;34:690-700.
2. Hasselbalch HC, Juhl BR, Hansen PB. Det myelodysplastiske syndrom I. *Ugeskr Læger* 2002;164:476-9.

3. Nishino HT, Chang CC. Myelodysplastic syndromes: clinicopathologic features, pathobiology, and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1299-310.
4. Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2083-92.
5. Enright H, Jacob HS, Vercellotti G et al. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995;91:403-8.
6. Castro M, Conn DL, Su WP et al. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991;18:721-7.
7. Billstrom R, Johansson H, Johansson B et al. Immune-mediated complications in patients with myelodysplastic syndromes – clinical and cytogenetic features. *Eur J Haematol* 1995;55:42-8.
8. Okamoto T, Okada M, Mori A et al. Correlation between immunological abnormalities and prognosis in myelodysplastic syndrome patients. *Int J Hematol* 1997;66:345-51.
9. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A et al. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* 2007;29:1-9.
10. Mufti GJ, Figs A, Hamblin TJ et al. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1986;63:143-7.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
12. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. World Health Organization classification of tumors. pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
13. Chandran G, Ahern MJ, Seshadri P et al. Rheumatic manifestations of the myelodysplastic syndromes: a comparative study. *Aust N Z J Med* 1996;26:683-8.