

Romatoid Faktör ve Anti Siklik Sitrülin Peptid Antikor Testlerinin Romatoid Artrit Tanı ve Takibindeki Önemi

Importance of RF and Anti Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Tests in Diagnosis and Clinic Follow up of RA

Turgut KÜLTÜR¹

¹ *Kazan Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, ANKARA*

ÖZET

Romatoid artrit simetrik eroziv sinovitlerle karakterize, etiolojisi tam aydınlatılmamış kronik, otoimmün bir hastalıktır. Romatoid artritte özgün bir tanı testi bulunmasa da çeşitli laboratuvar testleri erken tanı ve takip ve prognozun saptanmasında faydalıdır. Romatoid artrit hastalarının poliartritlerden ayırımında Romatoid Faktörler (RF) önemli bir role sahiptirler. Ancak çoğu güncel tanı kılavuzunda RF'nin önemi hala vurgulansa da artık anti-cyclicitrullinated peptid antikor testleri, RF' den daha öncelikli hal almaya başlamıştır.

Anahtar Kelimeler: *Romatoid artrit, laboratuvar bulguları, Romatoid Faktör, anti-siklik sitrülin peptid antikor*

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune chronic disorder characterized by symmetric erosive synovitis and its etiology is not fully disclosed yet. Although a specific diagnostic test for it is non existent, a number of available laboratory tests are useful for early diagnosis, follow up and prognostic evaluation of this disorder. Romatoid factors (RF) have an important role in differential diagnosis of romatoid artrit patients though current diagnosis guidelines stress the importance of RF nowadays anticyclic cirullinated peptide antibody tests predominate RF tests.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, laboratory findings, Rheumatoid Factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies*

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) süregelen inflamasyon ve eklem hasarı ile karakterize olan kronik otoimmün bir hastalıktır. RA'yi diğer inflamatuvar artritlerden ayırtmak bazen oldukça zor olabilmektedir. Ayrıca RA hastalarının bir kısmında hastalık hafif seyrederken, bir kısmında ise orta şiddette devam edip kronikleşebilir.

Bunun yanında ağır seyir gösterip, yaygın eklem hasarı ve sistemik bulgulara yol açtığı da bilinmektedir. Bu nedenle laboratuvar takibi bu hastaların erken tanısı ve prognozun öngörülmesinde önemlidir. RA için özgün bir tanı testi bulunmaz ancak serolojik testler bu hastaların tanı ve takibinde kullanılmaktadır.

Romatoid Faktör (RF)

Romatoid Faktör (RF) seviyesi ölçümü, RA tanısı için en yaygın kullanılan testtir (1). Sensivitesi %60 -90; spesifitesi %85'dir (2 -4). RF'ler, temel olarak antijen sunumu ile aktif hale geçen B lenfositlerce üretilen ve IgG moleküllerinin Fc kısmı ile reaksiyona giren otoantikorlardır. Üretimlerindeki amacın immün komplekslerin daha etkili ortadan kaldırılması olduğu düşünülmektedir (5). En sık karşılaşılan RF izotipi IgM RF'dir ancak IgG, IgA, IgE ve IgD tipi RF'ler de tespit edilebilir.

RA hastalarının yarısında IgM, IgG ve IgA tipi RF'ler tespit edilebilirken diğer bağ doku hastalıklarında bu oran %5'e düşer, bağ doku hastalıklarında RF izotiplerinde IgA ve IgG hâkimiyeti varken IgM -RF izotipi yoktur. RA 'da ise IgM -RF izotipi yüksek titrelerde tespit edilir (6,7)

American Rheumatism Association (AHR), American College of Rheumatology (ACR) ve ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) gibi kuruluşlar tarafından RF' nin pozitifliği önemli bir tanı kriteri olarak kabul edilir (2,8) RF pozitif bulunan ancak RA semptomları gözlenmeyen sağlıklı kişilerde ilerleyen yıllarda RA gelişebildiği bildirilmiştir (9 -11). RF'ler RA teşhisinde önemli olsalar da hastalık aktivitesi ve tedavi takibinde oldukça sınırlı fayda sağlarlar (12,13). Romatoid faktörün pozitifliği ile hastalığın başlangıcından itibaren ilk 2 yıl içinde, eklem hasarı veya erozyon gelişimi riski %70 oranında artar (14). 40 IU/ml üzerinde alınan RF değerlerinin 1 yıl içerisinde gelişecek RA'in tahmininde yüksek duyarlılık ve kabul edilebilir özgünlükte olduğu bildirilmiştir (15). Yaşlılıkta başlayan RA da özellikle romatoid faktör negatifliği durumunda ani başlangıç görüldüğü, daha çok polimiyaljiya romatika benzeri bir kliniğin ortaya çıktığı bildirilmektedir (16).

Yaşlılıkta başlayan RA' da sedimentasyon, C -reaktif protein gibi akut faz reaktanlarının daha yüksek olduğu bildirilirken romatoid faktör düzeylerinin sıklıkla negative olabildiği gösterilmiştir (1 -19).

RF, RA dışında bir takım patolojik durumlarda da tespit edilebilmektedir. Enfeksiyonlarda RF yüksekliği geçicidir, RF artışı patojenlere karşı oluşan immün komplekslerin temizlenmesi için gereklidir (20,21). Hepatit C hastalarının yaklaşık yarısında RF yüksekliği vardır, bu yüksekliğin olası nedeni immün sistemin HCV tarafından kronik olarak aktivasyonundanır (22,23) . RF' nin yüksek olarak tespit edilebildiği bir diğer durum sistemik otoimmün hastalıklardır. Sistemik Lupus Eritromatozis ve Sjögren's sendromunda RF' nin yüksek titrelerde saptanmaktadır (24,21)

Şiddetli kronik artiküler hastalıkta, romatoid faktör (RF) titresi yüksek olan hastalarda, kutanöz vaskülit, miyokardit, perikardit, oküler inflamasyon ve Felty sendromu gibi diğer sistemik komplikasyonların varlığında plöropulmoner komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (25). RA hastalarının poliartritlerden ayırımında RF'ler önemli bir role sahiptirler, çoğu güncel tanı kılavuzunda RF'nin önemi hala vurgulansa da artık anti -cycliccitrullinated protein/ peptideantibody (ACPA) testleri, anti -CCP, anti -mutated citrullinated vimentin (anti -MCV), anti -peptidyl arginine deiminase 4 (anti -PAD 4) ve anti -carbamyated protein (anti -CarP) RF' den daha öncelikli hal almaya başlamıştır (26 -9). Anti -cyclic citrullinated protein/peptide antibody (ACPA) testleri RA hastaları için RF'ye göre daha yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip ve tanısal değeri daha üstündür. Henüz artrit gelişmemiş kişilerde ACPA düzeylerinin yüksek bulunması RA için yüksek risk olduğunu gösterir (30). Ayrıca güçlü prognostik özellikleri olan testlerdir, hastaların radyografik progresyonu ile ileri korelasyon gösterirler (31). ACPA testleri içinde anti -CCP, gerek tanısal gerekse prognostik bakımdan diğer alt gruplara göre üstündür (32). Anti -CCP ve IgA -RF izotipi RA için yüksek prediktif değere sahiptir (33). IgM -RF ve anti -CCP ise ciddi fonksiyon kaybına yol açan eklem erozyonu ile yakın ilişkilidir, anti -MCV yine eklem hasarı ile yakın ilişkilidir ve prediktif değeri anti -CCP'den daha yüksektir (34). Anti siklik sitrülün peptid (anti -

CCP) antikor değerleri yaşlı hastalarda RA tanısı koyarken de yardımcı olabilir (35). Özellikle yaşlılıkta başlayan RA'da polimiyaljiya romatikadan ve paraneoplastik artritlerden ayırımında anti - CCP antikorun yardımcı olabileceği bildirilmiştir (36,37).

KAYNAKLAR

- Ingenoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers*. 2013; 35, 727-34.
- Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 875-80.
- Nell V, Machold K, Stamm T, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, Smolen J, Steiner G. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 1731-36.
- Swedler W, Wallman J, Froelich CJ, Teodorescu M. Routine measurement of IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors: high sensitivity, specificity, and predictive value for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997; 24: 1037-44.
- Sweet RA, Cullen JL, Shlomchik MJ. Rheumatoid factor B cell memory leads to rapid, switched antibody-forming cell responses. *J Immunol*. 2013; 190(5): 1974-81.
- Jonsson T, Valdimarsson H. What about IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 1998; 57(1): 63-4.
- Jonsson T, Steinsson K, Jonsson H, Geirsson AJ, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1998; 18: 119-22.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 315-24.
- Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 149-51.
- Majka DS, Deane KD, Parrish LA, Lazar AA, Baron AE, Walker CW, Rubertone MV, Gilliland WR, Norris JM, Holers VM. Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 801-7.
- Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vandembroucke JP, Dijkmans BA. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(2): 380-6.
- Barra L, Bykerk V, Pope JE, Haraoui BP, Hitchon CA, Thorne JC, Keystone EC, Boire G, Catch Investigators. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. *J Rheumatol*. 2013; 40: 1259-67.
- Tillmann T, Krishnadas R, Cavanagh J, Petrides K. Possible rheumatoid arthritis subtypes in terms of rheumatoid factor, depression, diagnostic delay and emotional expression: an exploratory case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15: R45.
- Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis sequences. *Eur J Radiol*. 1998; 1: S31-8.
- Newkirk MM. Rheumatoid Factors: What do they tell us? *J Rheumatol*. 2002; 29(10): 2034-40.
- Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical

- aspects. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18(Suppl 20): 49-50.
17. Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS, Cohen AS. The clinical features of elderly -onset rheumatoid arthritis. A comparison with younger-onset disease of similar duration. *Arthritis Rheum.* 1985; 28(9): 987-94.
18. Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G, Duman M. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006; 42(2): 225-31.
19. Inoue K, Shichikawa K, Nishioka J, Hirota S. Older age onset rheumatoid arthritis with or without osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1987; 46: 908-11.
20. Dresser DW, Popham AM. Induction of an IgM anti-(bovine)-IgG response in mice by bacterial lipopolysaccharide. *Nature.* 1976; 264: 552-4.
21. Newkirk, M.M. Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity? *Clin Immunol Orlando Fla.* 2002; 104: 1 -13.
22. Charles ED, Orloff MIM, Nishiuchi E, Marukian S, Rice CM, Dustin LB. Somatic hypermutations confer rheumatoid factor activity in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2430-40.
23. Palazzi C, Buskila D, D'Angelo S, D'Amico E, Olivieri I. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 2012; 11: 659-63.
24. Díaz-López C, Geli C, Corominas H, Malat N, Diaz-Torner C, Llobet JM, De La Serna AR, Laiz A, Moreno M, Vázquez G. Are there clinical or serological differences between male and female patients with primary Sjögren's syndrome? *J Rheumatol.* 2004; 31: 1352-5.
25. Schwarz MI. Pulmonary Manifestations of the Collagen Vasculer Diseases. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA (Eds). *Fishman's Pulmonary Diseases And Disorders* Vol 1, 13th ed. New York: The Mc Grow Hill Co., 1998:1122-6.
26. Chibnik LB, Mandl LA, Costenbader KH, Schur PH, Karlson EW. Comparison of threshold cutpoints and continuous measures of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting future rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36: 706-11.
27. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, O'Donnell CI, Gilliland WR, Edison JD, Rosen A, Darrah E, Norris JM, Holers VM. Autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 precedes clinical onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2633-9.
28. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EWN, Huizinga TWJ, Toes REM, Trouw LA, van Schaardenburg D. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 911-5.
29. Turesson C, Bergström U, Jacobsson LTH, Truedsson L, Berglund G, Saxne T. Increased cartilage turnover and circulating autoantibodies in different subsets before the clinical onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 520-2.
30. Van Venrooij WJ, van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP Antibody, a Marker for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1143: 268-85.
31. Klareskog L, Widhe M, Hermansson M, Rönnelid J. Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20: 300-5.
32. Bizzaro N, Bartoloni E, Morozzi G, Manganelli S, Riccieri V, Sabatini P, Filippini M, Tampoia M, Afeltra A, Sebastiani G. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated

- arthritis: results from a 2-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15: R16.
33. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2741-9.
34. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Odegård S, Uhlig T, Gaarder PI, Kvien TK. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 345-51.
35. Palosuo T, Tilvis R, Strandberg T, Aho K. Filaggrin related antibodies among the aged. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 261-3.
36. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging.* 2005; 22: 809-22.
37. Marengo MF, Suarez-Almazor ME, Lu H. Neoplastic and paraneoplastic synovitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011; 37: 551-72.