

Romatooid Artrit Hastalarında Anti-CCP2 Antikorlarının Romatooid Faktör ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi

The Association of Anticitrullinated Peptid Antibodies with Rheumatoid Factor and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis

Sibel Mandıroğlu, Aslı Çalışkan Uçkun, Halil Uçan, Canan Çelik, Nilüfer Kutay Ordu Gökkaya, Gözde Türkoğlu
Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Romatooid artrit (RA) erken tanı ve agresif tedavinin öneminin ortaya çıkması, son yıllarda siklik sitrulin peptidlere karşı antikor (anti-CCP2) ölçümünü daha popüler hale getirmiştir. Biz bu çalışmada RA'lı hastalarda anti-CCP2'nin, Ig M RF ve hastalık aktivitesi ile korelasyonunu araştırmayı planladık. American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre RA tanısı almış 52 (46K/6E) olgu çalışmaya alındı. Hastaların ayrıntılı klinik muayeneleri yapıp ilaç kullanım öyküleri alındı. Her hasta için yaş, cinsiyet, sabah tutukluğu, hassas ve şiş eklem sayısı kayıt edildi. Hasta ve doktorun genel sağlık değerlendirmeleri için Görsel Anolog Skala (GAS) değerleri hesaplandı. Serum örneklerinde C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), RF Ig M ve anti-CCP2 ölçüldü. Hastalık aktivitesi 28 eklem hastalık aktivite skoru (DAS 28) ile hesaplandı. Anti-CCP2 ile RF Ig M korelasyonu araştırıldığında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,25$, $P<0,05$). Benzer şekilde anti-CCP2 ve DAS 28 arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,25$, $P<0,05$). Sonuç olarak hastalık aktivitesi ve diğer semptomlara ilave olarak, anti-CCP2 ve IgM RF'ün birlikte değerlendirilmesi tedavi seçeneklerine karar verme adımında iyi bir yol gösterici olabilir. (*FTR Bil Der 2011;14:9-11*)

Anahtar kelimeler: Romatooid artrit, anti-CCP2, hastalık aktivitesi

ABSTRACT

The importance of early diagnosis and aggressive treatment in rheumatoid arthritis (RA) became apparent in recent years and made the measurement of antibodies against citrulin peptides more popular. In this study we aimed to investigate the correlation of anti-CCP2 with rheumatoid factor IgM, and disease activity in RA patients. Fifty two patients (46 women and 6 men) with RA diagnosis according to American Collage of Rheumatology included to the study. Clinical assesment of the patients were established in detail and their histories of drug use were recorded. Age, gender, morning stiffness, number of tender and swollen joints, visual analogue scales for patient's global assesment for general health and physician's global assesment were recorded. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), RF and anti-CCP were measured in serum samples. Disease activity was calculated with 28 joint disease activity score (DAS28). Anti-CCP2 was positively correlated with RF ($r=0.25$; $P<0.05$). Similarly there was positive correlation between DAS-28 and anti-CCP2 values ($r=0.25$; $P<0.05$). As a result the assesment of anti-CCP2 together with RF IgM in addition to disease activity and other symptoms, might be a good guide in the step of treatment decision. (*J PMR Sci 2011;14:9-11*)

Keywords: Rheumatoid arthritis, anti-CCP2, disase activity

Yazışma Adresi Corresponding Author

Sibel Mandıroğlu
Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği,
Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 310 32 30
E-posta: sblmandir@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 13.04.2011

**Sunulduğu Kongre: 5th World
Congress of the International
Society of Physical Rehabilitation
Medicine (poster sunumu)**

Giriş ve Amaç

Romatoid artrit (RA), kronik, otoimmün, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın tanısı klinik ve laboratuvar tetkiklerin incelenmesi ile konulmaktadır. Romatoid faktör (RF) IgG'nin Fc fragmanına bağlanan genellikle IgM yapısındaki antikordur. RA'lı hastaların serumlarında %75-80 oranında saptanabilir. Diğer romatizmal hastalıklar, enfeksiyonlar, tüberküloz, sarkoidoz, kronik karaciğer hastalıkları, subakut bakteriyel endokarditte, kronik viral ve paraziter hastalıklarda, neoplazmalarda ve miksoesansiyel kriyoglobülinemide pozitif olabilir (1,2). Ayrıca sağlıklı bireylerde %2-10 oranında tespit edilebilir. Son yıllarda RF dışında RA için antiperinükleer faktör, antikeratin antikor ve antiflagrin antikor gibi otoantikörler tespit edilmiştir (3,4). Siklik sitrulin peptidlere karşı antikörler (anti-CCP2) RA için daha özgül bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Bu antikörler sinovyal B hücrelerinden salınır ve RA'daki inflamatuvar ve destrüktif süreçleri tetikler (5). Anti-CCP2 otoantikörünün RA tanısı için özgüllüğü %91-98, duyarlılığı ise %41-67 olarak bildirilmiştir. Çalışmalarda anti-CCP2 antikörünün eroziv artrit gelişimi ve radyolojik hasar ile de ilişkili olduğu ve erken RA tanısında kullanılabileceği öne sürülmüştür (6,7). Hastalığın erken tanısı ve şiddetinin başlangıç döneminde tespit edilebilmesi, uygun tedavinin planlanması açısından önemlidir.

Biz de çalışmamızda RA'lı hastalarda anti-CCP2'nin IgM RF ve DAS-28 skoru ile ilişkisini araştırmayı planladık.

Method

American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre RA tanısı almış 52 olgu çalışmaya dahil edildi (17). Her bir hastanın ayrıntılı klinik muayenesi yapıp yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, sabah tutukluğu, hassas ve şiş eklem sayıları kayıt edildi.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri

N:52	
Yaş (yıl)	53,4±10,8
Kadın / Erkek	46/6
Hastalık Süresi (ay) (Ortalama±SD)	120,9±80,5
Hassas eklem sayısı (Ortalama±SD)	11±3
Şiş eklem sayısı (Ortalama±SD)	5±2
HGD GAS (0-10)	5,7±2,4
DGD GAS (0-10)	5,5±2,3
ESR (mm/h) (Ortalama±SD)	32,7±15,2
RF IgM (Ortalama±SD) (0-15) (U/ml)	65,2±21,3
Anti-CCP(Ortalama±SD) (0-5) (U/ml)	156,9±17,8
CRP (Ortalama±SD) (0-0,5)(mg/dl)	1,3±0,5
DAS 28 (Ortalama±SD)	5,6±1,2
DGD: Doktorun global değerlendirilmesi, HGD: Hastanın global değerlendirilmesi	

Hastanın global değerlendirilmesi (HGD) ve doktorun global değerlendirilmesi (DGD) GAS (Görsel Analog Scala) ile değerlendirildi. Hastaların serum örneklerinde C-reactive protein (CRP) eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), RF IgM ve anti-CCP2 bakıldı. Anti-CCP2, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Euroimmün Deutschland – ELISA kiti kullanılarak çalışıldı (18). Hastalık aktivitesi 28-eklem hastalık aktivite skoru (DAS28) ile hesaplandı (19). İlave endokrin, metabolik veya enfeksiyon hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma başlangıcında yerel klinik araştırma komisyonunun onayı alındı. İstatistiksel analizde SPSS 11 programı kullanıldı. Grup içi karşılaştırmada Student T-testi, bağımlı grup parametrelerinin korelasyonu için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi P<0,05 olarak kabul edildi.

Sonuçlar

RA tanısı almış 46 kadın ve 6 erkek olmak üzere toplam 52 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalamaları 53,4±10,8 yıl, ortalama hastalık süresi 120,9±80,5 aydı. Hastalarımızın 20'si (%38,4) antimalaryal ve metotreksat, 17'si (%34,6) sadece metotreksat, 10'u (%19,2) prednol ve metotreksat, 5'i (%9,6) adalimumab kullanmaktaydı. Ortalama hassas eklem sayısı 11, şiş eklem sayısı 5 olarak tespit edildi. Hastanın genel değerlendirilmesi GAS (0-10) ve DGD GAS (0-10) ortalama değerleri sırasıyla 5,7 ve 5,5 olarak bulundu. DAS 28 değeri ise 5,6 idi. ESR ortalama değeri 32,7 mm/h, RF IgM ortalama değeri 65,2 U/ml olarak ölçüldü. CRP ortalama değeri 1,3 mg/dl, anti-CCP2 ortalaması ise 156,9 U/ml olarak bulundu (Tablo 1). Anti-CCP2 ile RF IgM arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0,25, P<0,05). Benzer şekilde anti-CCP2 ve DAS 28 hastalık aktivite skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (r:0,25, P<0,05) (Tablo 2).

Tartışma

RA tanısı klinik bulgular ve laboratuvar testlerin birlikte yorumlanması ile konur. Ancak rutin testlerin RA için özgüllükleri azdır. Bununla birlikte anti-CCP2'nin, RF'den daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu bilinmektedir. Anti-CCP2 enzime bağımlı immüno-sorbent yöntemi ile saptanmaktadır (8,9). Klinik RA gelişiminden birkaç yıl öncesinde hatta RF gelişiminden önce saptanabilen bu antikörler RF negatif hastalarda RA tanısı konulmasında faydalıdır. Bu antikörler RA'lı hastalarda radyolojik ve klinik olarak kötü prognozun erken bir göstergesi olabilirler. Ayrıca RA'yı, RF'nin pozitif bulunduğu sjögren, enfeksiyon ve hepatit gibi diğer hastalıklardan ayırmada önemli bir değere sahiptir (10).

Tablo 2: Anti CCP2 ile RF ve DAS 28 arasındaki korelasyon sonuçları

	Anti CCP2	
IgM RF	r: 0,25	p<0,05
DAS 28	r: 0,25	p<0,05
r: Korelasyon katsayısı, p: İstatistiksel anlamlılık değeri		

Nishumura ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde anti-CCP2 antikolların RA için spesifitesi ve eroziv hastalığın tespitindeki rolü vurgulanmıştır (8).

Anti-CCP2 antikolların ve Ig M RF düzeylerinin hastalığın seyri sırasında değiştii ve özellikle aktif hastalık döneminde yüksek olduğu bilinmektedir (12-15).

Gerard ve arkadaşları çalışmalarının bir bölümünde 1 yıl süre ile IgM RF ve anti-CCP2 düzeylerini izlemişler; anti-CCP2'nin pozitifliğinin daha özgül olduğunu, anti-CCP2 ve IgM RF birlikte değerlendirdiğinde hastalık aktivitesi için özgülüğü daha yüksek tespit etmişlerdir (10). Benzer şekilde Hayashi ve arkadaşları anti-CCP2'nin RA'lı hastaların erken tanısı ve hastalık aktivitesindeki belirleyici diğer belirteçlere üstünlüğünü göstermekle birlikte, RF IgM ile anti-CCP2'nin birlikte değerlendirilmesinin önemi vurgulamışlardır (11).

Bizde bu bilgiler doğrultusunda RA'lı hastalarda anti-CCP2'nin RF Ig M ve DAS 28 skoru ile korelasyonunu araştırdık. Anti-CCP2'nin sırası ile her iki parametre ile pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiğini tespit ettik (r:0,25, p<0,05).

Son yıllarda hastalığın progresyonunun önlenmesi için erken ve agresif tedavinin önemine değinilmektedir. Tedavide kullanılan ilaçların etkileri göz önüne alındığında eroziv ve hızlı ilerleyen hastalığın erken ve doğru tanısı önem kazanmaktadır. Anti-CCP2'nin RA tanısında oldukça özgül bir test olduğu bilinmektedir (11,16).

Sonuç olarak hastalık aktivitesi ve diğer semptomlara ilave olarak, anti-CCP2 ve IgM RF'nin birlikte değerlendirilmesinin tedavi seçeneklerine karar verme adımında iyi bir yol gösterici olduğu kanısındayız.

Kaynaklar

1. Koopman WS, Schrohenberg RE. Rheumatoid factor in: Utsinger PD, Zvarfler NJ, Ehrich GE. Rheumatoid arthritis; etiology ,diagnosis and therapy. Philadelphia; JB Lippincott; 1985.
2. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüşdiş G ve Doğanavşargil E. Eds. Klinik Romatoloji, İzmir: Deniz matbaası, 1999;269-79.
3. Gribal –Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. J Immunol 1999;162:585-94.
4. Cook AD, Gray R, Ramshaw J, Mackay IR, Rowley MJ. Antibodies against the CB10 fragment of type II collagen in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2004;6:477-83.
5. Jansen TL, Bruyn GA. Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31:1012-3.
6. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2005;1050:295-303.
7. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. Arthritis Rheum 2004;50:709-15.
8. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007;146:797-808.
9. Shankar S, Grover R, Handa R. Role of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in erosive disease in patients with rheumatoid arthritis. Indian J Med Res 2006;124:689-96.
10. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum 2000;43:155-63.
11. Hayashi N, Nishimura K, Kumagai S. New biomarkers for rheumatoid arthritis. Rinsho Byori 2008;56:297-308.
12. Vincent C, Nogueira L, Sebbag M, et al. Detection of antibodies to deiminated recombinant rat filaggrin by enzyme-linked immunosorbent assay: a highly effective test for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:2051-8.
13. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:2741-9.
14. Razo K, Breese M, Nightingale P, et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. J Rheumatol 2005;32:231-8.
15. Gao İK, Haas-Wöhrl A, Mueller KG, Lorenz HM, Fiehn C. Determination of anti-CCP antibodies in patients with suspected rheumatoid arthritis: does it help to predict the diagnosis before referral to a rheumatologist? Ann Rheum Dis 2005;64:1516-7.
16. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. Clin Rheumatol 2007;26:201-4.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatology Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
18. Szekanecz Z, Soós L, Szabó Z, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets? Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:26-31.
19. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practise. Rheumatology (Oxford) 2003;42:244-57.