

KLİNİK ARAŞTIRMA

ANTI-SİKLİK SİTRÜLİNLENMİŞ PEPTİD VE ROMATOİD FAKTÖRÜN ROMATOİD VE PSÖRİATİK ARTRİTTE TANISAL DEĞERİ

THE DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE AND RHEUMATOID FACTOR IN RHEUMATOID AND PSORIATIC ARTHRITIS

Ayten YAZICI
Zeki YUMUK
Ayşe CEFLE

ÖZET

Amaç: Bu çalışma romatoid artrit (RA) ve psöriatik artritli (PsA) hastalarda anti-siklik sitrülünlenmiş peptidin (anti-CCP) ve romatoid faktör (RF) IgG-IgA-IgM'in tanısal değerini belirlemek için yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 69 RA'lı ve 41 PsA'lı hasta alındı. Her iki grupta anti-CCP, RF IgG, IgA, IgM Antikorları ölçüldü.

Bulgular: RA'lı hastalarda Anti-CCP ve RF IgG, IgA, IgM sıklıkları (sırası ile %56.5, %12, %49, %65) PsA'lı hastalara (sırası ile %12, %5, %12, %22) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.000$). RA ve PsA'lılarda RF IgM pozitif ve RF IgM negatif hastalar arasında bir altgrup analizi yapıldığında RF IgM pozitif hastalarda, anti-CCP sıklığının ve RF IgA pozitifliğinin RA grubunda daha yüksek olduğu bulundu.

Sonuç: Anti-CCP ve RF IgM'in RF IgA ile birlikte RA ve PsA ayırıcı tanısında yararlı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Anti-siklik sitrülünlenmiş peptid, psöritik artrit, romatoid artrit, romatoid faktör

SUMMARY

Aim: This study was performed to assess the diagnostic value of Anticyclic citrullinated peptid (anti-CCP) and Rheumatoid factor (RF) IgG – IgA – IgM for in patients with RA and Psoriatic arthritis (PsA).

Material ve Method: In this study, 69 patients with RA (mean age, $48,94 \pm 10,52$ years) and 41 patients with PsA (mean age; $46,76 \pm 11,15$ years) were included. We measured anti-CCP, RF IgG, IgA, IgM antibodies for each groups.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, Kocaeli
(Prof. Dr. A. Yazıcı, Doç. Dr. A. Cefle)
Mikrobiyoloji AD, Kocaeli
(Prof. Dr. Z. Yumuk)
Yazışma: Prof. Dr. Ayten Yazıcı

Findings: In patients with RA, the anti-CCP positivity and the RF IgG, IgA and IgM positivities (56.5%, 12%, 49%, 65%, respectively) were significantly more frequent than in patients with PsA (12%, 5%, 12%, 22%, respectively) ($p=0.000$). When it was done a subanalysis between RF IgM positive and RF IgM negative patients with RA and PsA; it was found that frequencies of anti-CCP and RF IgA positivity were more common in RA groups among RF IgM positive patients.

Conclusion: From the findings of this study we can conclude that the presence of anti-CCP and RF IgM with RF IgA could be useful to make differential diagnosis between RA and PSsA.

Keywords: Anti-cyclic citrullinated peptide, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, rheumatoid factor

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) eklemlerde kronik inflamasyon ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. RA'nın tanısı birçok hastada serolojik bulgularla desteklenmekle birlikte klinik tutulumu göre konmaktadır. Romatoid faktör (RF) hastaların %70'inden fazlasında var olmakla birlikte farklı otoimmün hastalıklarda, romatolojik olmayan diğer hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde de saptanabilmektedir (1). Son zamanlarda birçok yayında anti-siklik sitrülünlenmiş peptid antikorlarının (anti-CCP) RA tanısında etkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır (2,3). Anti-CCP, RA'lı hastaların %60-80'ninde pozitif saptanmakta ve özgüllüğü %85-95 olarak bildirilmektedir (1). Yapılan çalışmalarda anti-CCP antikorlarının daha ağır radyolojik gidişle ilişkili olduğu da belirtilmektedir (4).

Psöriatik artrit (PsA) de kronik inflamatuvar bir eklem hastalığı olup farklı klinik prezentasyonlarla gelebilmektedir. Hastalar daha hafif şikayetlerle ve mono-oligoartrit ile gelebileceği gibi eroziv-destrüktif poliartrit şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle psöriatik plaklar yoksa, poliartrit şeklinde başlayan psöriatik artrit RA ile karışabilmektedir. Bu durumlarda anti-CCP varlığı ve RF'nin farklı izotipleri ayırıcı tanıda bize yardımcı olabilir (5,6).

Çalışmamızda anti-CCP ve RF IgG – IgA – IgM'in RA ve PsA'lı hastalardaki sıklığını; anti-CCP ve RF ile psöriatik artrit tutulum şekli arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya Ocak 2006 - Şubat 2007 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 69 RA'lı (K/E: 49/20) ve 41 PsA'lı (K/E: 28/13) hasta alındı. Tüm RA'lı hastalar Amerikan Romatoloji Koleji'nin RA kriterlerini doldurmaktaydı (7).

Moll ve Wright kriterlerine göre tanı konulan PsA'lı hastalar eklem tutulumlarına göre simetrik poliartrit, asimetrik oligoartrit ve spondiloartrit olmak üzere üç

gruba ayrıldı (8). Poliartrit tutulumu (≥ 5 eklem tutulumu) olan hastalarda etkilenen eklemlerden yarısı ise ikitaraflı tutulum olarak kabul edildi.

Bu çalışma için Fakültemiz Etik Kurulundan onay alınmış olup çalışmaya katılanlara çalışmanın ayrıntı-ları anlatıldıktan sonra onam formu imzalatıldı.

Anti-CCP ELİSA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

Anti-CCP IgG ikinci jenerasyon kit ile firmanın uygun gördüğü şekilde merkez laboratuvarımızda çalışıldı (Euroimmun; Lübeck, Germany). Serum örnekleri 1:100 oranında sulandırılıp çalışıldı. Normal aralığın üst limiti olarak 5 görece birim (relative unite) (RU)/ml kabul edildi. Anti-CCP kitinin ölçümler arası değişim olarak verdiği değer %3.4 ve %5.9 idi.

IgG, IgA, IgM Romatid Faktör

IgG RF ticari kiti ile yarı-niceliksel olarak ölçüldü (Euroimmun; Lübeck, Germany). Serum örnekleri 1:200 sulandırılarak çalışıldı ve 1'in üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. IgG kitinin ölçümler arası değişim değeri %3.6 ve %4.7 idi

IgA ve IgM RF testleri de 1:200 oranında sulandırılarak ticari kit (Euroimmun; Lübeck, Germany) ile çalışıldı. Normalin üst sınırı olarak 20 görece birim (RU)/ml kabul edildi. IgA and IgM kitlerinin ölçümler arası değişim değerleri sırası ile %3.7 ve %4.3%, %3.2 ve %8.2 olarak bildirilmişti.

İstatistiksel Analizler

Analizler SPSS 13.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Demografik özellikler için student- t testi kullanıldı ve sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak verildi. Her bir grup için sıklıklar hesaplandı ve karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. RA'lı hastaların ortalama yaşları $48.94 \pm 10,52$ yıl olup PsA'lı hastaların ortalama yaşları ise $46,76 \pm 11,15$ yıl idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	PsA (s=41) (ort± SS)	RA (s=69) (ort ± SS)
yaş (yıl)	46.76 ± 11,15	48.94 ± 10,52
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	28/13	49/20
İzlem (ay)	32,71 ± 50,95	59,75 ± 66,59

SS:standart sapma, PSA:psoriatik artrit, RA:romatoid artrit S: Sayı

RA'lı hastaların %56.5'inde (39 hasta) anti-CCP pozitif saptanırken aynı grupta hastaların %65'inde (45 hasta) RF IgM, %49'unda (34 hasta) RF IgA ve %12'sinde (8 hasta) RF IgG pozitif bulundu. Ayrıca 25 RA'lı hastada (%36) hem anti-CCP hem de RF IgM pozitif iken 23 RA'lı hastada (33%) anti-CCP, RF IgM ve RF IgA'nın üçü de pozitif saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Romatoid ve Psoriatik artrili hastaların anti-CCP, RF IgM, IgA ve IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

	PsA (s=41)(%)	RA (s=69)(%)	P
Anti-CCP	5 (12)	39 (56,5)	0,000
RF IgM	9 (22)	45 (65)	0,000
RF IgA	5 (12)	34 (49)	0,000
RF IgG	2 (5)	8 (12)	0.236

S:sayı

PsA'lı hastaların %12'sinde (5 hasta) anti-CCP, %22'sinde (9 hasta) RF IgM, %12'sinde (5 hasta) RF IgA ve %5'inde (2 hasta) RF IgG pozitif saptandı.

PsA'lı 3 hastada (7%) hem anti-CCP hem de RF IgM pozitif iken 3 PsA'lı hastada (5%) anti-CCP, RF IgM ve RF IgA'nın üçü de pozitif saptandı (Tablo 2).

RF IgM açısından pozitif ve negatif olmalarına göre RA ve PsA'lı hastalarda ayrıntılı analizde RF IgM pozitif olan RA'lı hastalarda, anti-CCP ve RF IgA pozitifliğinin PsA'lı hastalardan daha yüksek olduğu görüldü. RF IgM negatif RA'lı hastaların %33'ünde (8 hasta) anti-CCP'nin pozitif olduğu görüldü (Tablo 3).

Anti-CCP'nin pozitif ve negatifliğine göre yapılan ayrıntılı analizde ise anti-CCP pozitif hastalarda hem RF IgM hem de RF IgA sıklığının her iki grupta da yüksek olduğu saptandı, fakat anti-CCP pozitif PsA'lı hastaların sayısı RA'lı hastalardan belirgin olarak azdı. Anti-CCP negatif hastalara bakıldığında ise RF IgM ve RF IgA'nın RA'lı hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (sırası ile p=0.008, p=0.008). Bu grupta yer alan RA'lı hastalarda %47 (14 hasta) oranında RF IgM ve %30 (9 hasta) oranında RF IgA pozitifliği saptandı (Tablo 4).

PsA'lı hastalarda eklem tutulum tipine göre yapılan değerlendirmede az sayıda eklem tutulumu olanlarda anti-CCP %43 (3/7 hasta), çoğul eklem tutulumu olanlarda ise %7 (2/29 hasta) oranında pozitif saptandı. RF alttiplerinde tutulumlara göre fark saptanmadı, fakat gruplardaki hasta sayıları istatistiksel analizler için yeterli değildi (Tablo 5).

Tablo 3. RA ve PsA gruplarında RF IgM pozitif olanlarla RF IgM negatif olanlarda anti-CCP, RF IgA ve IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

	RF IgM (+)			RF IgM (-)		
	RA (s=45)(%)	PsA (s=9)(%)	p	RA (s=24)(%)	PsA (s=32)(%)	p
Anti CCP	31 (69)	3 (33)	0,022	8 (33)	2 (6)	0,01
RF IgA	32 (71)	3 (33)	0,015	2 (8)	2 (6)	0.790

S:sayı, RF:romatod faktör, RA:romatoid artrit, PSA: psoriatik artrit

Tablo 4. RA ve PsA'lılarda anti-CCP pozitif ve negatif olanlarda RF IgM, IgA ve IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

	Anti- CCP (+)			Anti-CCP (-)		
	RA (s=39)(%)	PsA (s=5)(%)	p	RA (s=30)(%)	PsA (s=36)(%)	P
RF IgM	31 (79.5)	3 (60)	0.328	14 (47)	6 (17)	0,008
RF IgA	25 (64)	3 (60)	0.858	9 (30)	2 (5.5)	0,008
RF IgG	5 (13)	1 (20)	0.660	3 (10)	1 (3)	0.221

S:sayı, RA:romatoid artrit, PSA: psoriatik artrit

Tablo 5. PsA'lı hastalarda eklem tutulumlarına göre anti-CCP, RF IgM, IgA ve IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

PsA (s=41)	Poliartrit (s=29) (%)	Oligoartrit (s=7) (%)	Spondiloartropati (s=5) (%)	P
Anti CCP	2 (7)	3 (43)	0 (0)	0,026
RF IgM	6 (21)	2 (29)	1 (20)	0.971
RF IgA	2 (7)	2 (29)	1 (20)	0.217
RF IgG	2 (7)	0 (0)	0 (0)	*

S: sayı, RA: romatoid artrit, PsA: psoriatik artrit

TARTIŞMA

Çalışmamızda, RA'lı hastaların %56.5'inde, PsA'lı hastaların ise %12'sinde anti-CCP pozitif saptandı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$). Anti-CCP pozitif olan tüm PsA'lı hastalarda az sayıda eklem (%43) veya çoğul eklem (7%) tutulum şekli görüldü. Yakın zamanda, PsA'lı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda anti-CCP sıklığı %7-12.5 arasında bildirilmektedir (5,6,9,10). Sentetik sitrülünlenmiş antijen kullanıldığında anti-CCP aktivitesinin PsA'da yanlış pozitifliğe neden olmadığını, sonucun gerçek olduğunu bildirilmiştir (9). Bulduğumuz anti-CCP oranı literatürdekine benzerdir.

Moll ve Wright'ın orijinal PsA kriterlerine göre RF'nin negatif olması gerektiği belirtilse de (8), son dönemlerde yapılan bazı çalışmalarda psöriazisli ve inflamatuvar artritli hastalarda hafifçe artmış RF prevalansından bahsedilmektedir (11). Bu çalışmalarda RF sıklığı PsA'lı hastalarda %8.3-11 arasında bildirilmektedir (9,10). Çalışmamızda PsA'lı hastaların %22'de RF IgM, %12'sinde RF IgA ve %5'inde RF IgG pozitif saptandı.

Bu çalışmada RA'lı hastaların %65'inde RF IgM, %49'unda RF IgA ve %12'sinde RF IgG pozitif olarak bulundu. Bir başka çalışmada 83 erken RA'lı hastada RF IgM sıklığını %73, RF IgA sıklığını %70 ve RF IgG sıklığını da %46.3 olarak bildirilmektedir (12). Bu oranları çalışmamızda elde edilenlerden belirgin olarak yüksekti. Başka bir erken RA çalışmasında ise anti-CCP sıklığı %44.4 olarak verilirken RF IgM sıklığı %40.7 olarak bildirilmektedir (13). 294 RA'lı hastadan oluşan bir seride ise oranlarımıza benzer şekilde RF IgM %66.4, RF IgA %50.8 oranında bildirilmiş. RF IgG ise çalışmamızdakinden daha yüksek oranda (%43.7) saptanmıştır (14).

RA'lı hastalarımızın %36'sında hem anti-CCP hem de RF IgM birlikte pozitif saptanırken %33 hastada hem anti-CCP, hem RF IgM hem de RF IgA aynı anda

pozitif saptandı. PsA'lı hastaların ise %7'sinde hem anti-CCP hem de RF IgM pozitif idi ve %5'inde anti-CCP, RF IgM ve RF IgA'nın üçü de pozitif saptandı. Anti-CCP ve RF IgM birliktelik oranındaki farklılıklar çalışma gruplarındaki hasta sayısının farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Ayrıntılı değerlendirmede, anti-CCP'si pozitif olan RA'lı hastalarda %79.5, PsA'lı hastalarda ise %60'ında RF IgM pozitifliği saptandı. Ayrıca bu grupta RF IgA RA'luların %64'ünde, PsA'luların %60'ında pozitif idi. Oranlar birbirine yakın olmasına rağmen anti-CCP pozitif PsA'lı hasta sayısı (5) yeterli olmadığı için arada fark olmadığını söylemek mümkün değildir. Diğer yandan RF IgM'i pozitif olan hastalarda anti-CCP pozitiflik oranı RA'lı hastalarda %69, PsA'lı hastalarda ise %33 bulundu. Yine bu grupta RF IgA pozitifliği RA'lı hastalarda %71% iken PsA'lı hastalarda %33 olarak bulundu. 83 erken RA'lı hastada yapılan bir çalışmada RF'nin üç izotipinden IgA'nın en yüksek duyarlılığa ve anti-CCP ve RF IgA varlığının RA gelişiminde öngörü değerine sahip olduğunu belirtilmektedir (12).

Sonuç olarak, hem RA hem de PsA'lı hastalarda farklı oranlarda da olsa anti-CCP ve RF pozitiflikleri saptanabilir. Bununla birlikte RA'lı hastalarda anti-CCP ve RF IgM'nin negatif olabileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızda anti-CCP ve RF IgM negatiflik oranları sırası ile %43.5 ve %35 idi. RA ve PsA ayırımı klinik olarak yapılmadığında, özellikle anti-CCP'nin negatif olduğu durumlarda RF IgM'nin yanı sıra RF IgA ölçümünün de yararlı olabileceği kanaatindeyiz. Fakat daha geniş hasta gruplarında bunun tekrarlanması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB. eds Kelly's Textbook of Rheumatology. 7th ed vol:II. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 1043-78.

2. Caspi D, Anouk M, Golan I, Paran D, Kaufman I, Wigler I, et al O. Synovial fluid levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* 2006; 55(1): 53-6.
3. Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Reseach Therapy* 2006; 8: R119.
4. Helm-van Mil A, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes R, Huizinga T. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Reseach Therapy* 2005; 7: R949-58.
5. Candia L, Marquez J, Gonzalez C, Santos AM, Londono J, Vale R, et al. Low frequency of anticyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. *J Clin Rheumatol* 2006; 12(5): 226-9.
6. Inanc N, Dalkılıc E, Kamalı S, Kasapoglu-Gunal E, Elbir Y, Direskeneli H, et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 17-23.
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 18: 33-7.
8. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
9. Vander Cruyssen B, Hoffman IEA, Zmierzak H. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1145-9.
10. Alenius GM, Berglin E, Dahlqvist SR. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 398-400.
11. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl II):ii3-8.
12. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48(10): 2741-9.
13. Ateş A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(4): 499-504.
14. Vallbracht I, Rieber M, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1079-84.

İLETİŞİM

A. Yazıcı

Kocaeli Üniv. Tıp Fak. İç Hast. AD, Romatoloji BD

Tel: 0 262 3037575/8914

E. Posta: burakdefy@hotmail.com