مجله علوم پزشکی مدرس
دوره ۱۰، شماره ۳ و ٤: از ٥٩-٦٤
پاییز و زمستان ۱۳۸٦

ارزش تشخیصی آنتی‌بادی‌های ضد CCP در آرتریت روماتویید

محمدحسن جوکار[1]*، محمود محمودی[2]، سارا حصاری[3]، منصوره سبحانی[3]

۱- استادیار، بخش داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- استاد، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

دریافت مقاله: ۸۷/۴/۳۰ پذیرش مقاله: ۸۷/۷/۶

چکیده

هدف: در مطالعات اخیر نشان داده شده است که آنتی‌بادی‌های ضد پپتید حلقوی سیترولینه (Anti-CCP) دارای ویژگی بسیار بالا برای تشخیص آرتریت روماتویید بوده و در پیش‌بینی ابتلا به این بیماری و تعیین پیش‌آگهی آن مفید هستند. ما در این مطالعه ارزش تشخیصی آنتی‌بادی‌های ضد پپتید حلقوی سیترولینه را در گروهی از بیماران مبتلا به آرتریت روماتویید ارزیابی کردیم.

مواد و روش‌ها: آنتی‌بادی ضد پپتید حلقوی سیترولینه و فاکتور روماتویید در ۲٤۷ نمونه سرم مورد آزمایش قرار گرفت. نمونه‌ها مربوط به ۱۲۸ بیمار مبتلا به آرتریت روماتویید و ۱۱۹ فرد غیرمبتلا به این بیماری (شامل ٤۸ فرد سالم و ۷۱ بیمار مبتلا به دیگر بیماری‌های نسج همبند یا بدخیمی‌های خونی) به‌عنوان گروه شاهد بود.

نتایج: تعداد مبتلایان به آرتریت روماتویید ۱۲۸ نفر (۹۳ زن، ۳۵ مرد) و تعداد گروه شاهد ۱۱۹ نفر (۷۸ زن، ٤۱ مرد) بود. حساسیت آنتی‌بادی ضد پپتید حلقوی سیترولینه برای تشخیص آرتریت روماتویید ٦٦/٤۰ درصد و ویژگی آن ۹٤/۱۱ درصد بود. حساسیت فاکتور روماتویید برای تشخیص آرتریت روماتویید ٦۹/٥۳ درصد و ویژگی آن ۸۱/٥۱ درصد بود.

نتیجه‌گیری: در بیماران ما آزمون آنتی‌بادی ضد پپتید حلقوی سیترولینه دارای حساسیت متوسط ولی ویژگی بالایی برای تشخیص آرتریت روماتویید است.

کلیدواژگان: Anti-CCP، آرتریت روماتویید، فاکتور روماتویید.

۱- مقدمه

آرتریت روماتویید (Rheumatoid Arthritis: RA) یک بیماری روماتیسمی شایع و مادام‌العمر با علت ناشناخته است. این بیماری باعث ناتوانی و معلولیت قابل توجهی شده و حتی باعث افزایش مرگ‌ومیر در مبتلایان می‌شود [۱]. در سال‌های اخیر مشخص شده است که درمان شدید و زودهنگام این بیماری باعث کاهش آسیب مفصلی در مبتلایان می‌شود [۲]. برای شروع درمان سنگین نیاز به تشخیص صحیح و دقیق بیماری در مراحل اولیه است. در حال حاضر تشخیص RA به‌طور عمده براساس معیارهای بالینی صورت می‌پذیرد و گاهی برای کامل شدن معیارها باید سال‌ها صبر کرد. غیر از یافته‌های بالینی اتوآنتی‌بادی‌ها (Autoantibodies) نیز در تشخیص بیماری‌های خود ایمنی (مثل RA) کمک‌کننده هستند [۳].

در حدود ٥۰ سال قبل فاکتور روماتویید (Rheumatoid Factor: RF) در مبتلایان به RA کشف شد [٤]. اگرچه هنوز RF یکی از معیارهای دانشگاه روماتولوژی آمریکا برای طبقه‌بندی RA است ولی ارزش این آزمون به‌عنوان

* **نشانی مکاتبه:** مشهد، بیمارستان امام رضا(ع)، بخش داخلی، صندوق پستی: ۳٤۷
Email: jokarmh@mums.ac.ir

یک آزمون تشخیصی به‌دلیل ویژگی پایین در حد مطلوب نیست. اگرچه پادتن‌های ضد کراتین (Anti-keratin antibody: AKA)، عامل ضد پری‌نوکلئار (Anti-perinuclear factor: APF) و Anti-sa دارای ویژگی بالا برای RA هستند ولی این آزمون‌ها به‌دلیل حساسیت پایین، و مشکل بودن انجام آن‌ها از نظر فنی (تهیه مواد و تفسیر آزمون ایمونوفلورسانس) هیچ‌وقت عمومیت نیافتند [۵].

در سال ۱۹۹۸ شلکنز (Schellekens) و همکاران نشان دادند که سیترولین (Citrulline) یک جزء ضروری در ساختمان آنتی‌ژن‌هایی است که توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی ذکر شده در بالا مورد شناسایی قرار می‌گیرد [٦]. این کشف منجر به ساخت آزمون آنتی‌بادی ضد پپتید حلقوی سیترولینه (Anti-cyclic citrullinated peptide antibody: Anti-CCP) به‌روش الیزا (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: ELISA) شد. در این روش از یک پپتید حلقوی سیترولینه (اسیدآمینه سیترولین از هضم آنزیمی اسیدآمینه آرژنین حاصل می‌شود) صناعی به‌عنوان سوبسترا استفاده می‌شود. در این آزمون اتوآنتی‌بادی‌هایی که آنتی‌ژن‌های سیترولینه را شناسایی می‌کنند اندازه‌گیری می‌شوند [۷]. بعد از تولید نسل اول آزمون Anti-CCP (CCP1)، نسل دوم Anti-CCP (CCP2) نیز تولید شد. در تعدادی از مطالعات ارزش تشخیصی این آزمون برای RA ارزیابی شده است. اکثر مطالعاتی که تاکنون در این مورد انجام شده است از CCP1 استفاده کرده‌اند. به‌طور کلی در این مطالعات حساسیت Anti-CCP برای RA مشابه RF (۵۰-۷۵ درصد) ولی ویژگی آن بالاتر بوده است. اخیراً مطالعاتی با CCP2 انجام شده که دارای حساسیت بالاتر و ویژگی یکسان با CCP1 بوده است [۸]. از آنجایی‌که وجود آنتی‌بادی‌های Anti-CCP می‌تواند احتمال تخریب مفصلی را در مبتلایان به RA پیش‌بینی کند و از طرف دیگر می‌تواند ابتلا به این بیماری را در آینده (هم در افراد سالم و هم در مبتلایان به آرتریت تمایزنیافته) پیش‌بینی کند، بنابراین این اتوآنتی‌بادی‌ها ممکن است نقش مهمی در ایجاد این بیماری داشته باشند [۹-۱۲]. هدف ما از این مطالعه بررسی ارزش تشخیصی Anti-CCP در بیماران ایرانی مبتلا به RA بود.

۲- مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۲٤۷ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که شامل گروه‌های زیر بودند:

۱) گروه مبتلا به RA: افراد مبتلا به RA به‌صورت متوالی از مراجعه‌کنندگان به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد انتخاب و وارد مطالعه شدند اساس تشخیص معیارهای دانشگاه روماتولوژی آمریکا (American College of Rheumatology: ACR) برای طبقه‌بندی RA بود [۱۳]. این گروه شامل ۱۲۸ بیمار (۹۳ زن، ۳۵ مرد) بود.

۲) گروه شاهد: افرادی که مبتلا به RA نبودند. این گروه شامل ۱۱۹ نفر و دارای دو زیرگروه بود:

الف- افراد سالم که از اهداکنندگان خون انتخاب شدند و شامل ٤۸ نفر بودند.

ب- افرادی که مبتلا به دیگر بیماری‌های بافت همبند یا بدخیمی‌ها بودند. این گروه مبتلایان به بیماری‌های زیر بودند: لوپوس اریتماتوز سیستمیک (Systemic Lupus Erythematosus) (۱۲ نفر)، اسپوندیلوآرتروپاتی (Spondyloarthropathy) (غیر از آرتریت پسوریاتیک (Psoriatic arthritis)) (۹ نفر)، بیماری بهجت (Behce disease) (۷ نفر)، واسکولیت (Vasculitis) (۷ نفر)، آرتریت پسوریاتیک (٦ نفر)، اسکلرودرمی (Scleroderma) (٦ نفر)، سارکوئیدوزیس (Sarcoidosis) (٤ نفر)، بیماری التهابی عضله (٤ نفر)، سندروم شوگرن (Sjogren's syndrome) (۳ نفر)، روماتیسم پالیندرومیک (Palindromic rheumatism) (۳ نفر)، بیماری استیل بالغین (Adult Still's disease) (۲ نفر)، میلوم مولتیپل (Multiple myeloma) (٤نفر)، لنفوم (Lymphoma) (۲ نفر) و لوسمی (Leukemia) (۲ نفر) (جدول ۱).

اطلاعات لازم از بیماران از طریق مصاحبه، معاینه و بررسی پرونده‌های پزشکی آنان به‌دست می‌آمد. سپس نمونه خون افراد مورد مطالعه برای آزمون Anti-CCP و RF و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (Erythrocyte Sedimentation Rate: ESR) گرفته و به

آزمایشگاه ارسال می‌شد. RF به‌روش لاتکس و با کیت (OMEGA DIAGNOSTIC LTD. AVITEX RF Scotland,United Kingdom) و ESR به‌روش وسترگرن (Westergren) انجام می‌شد. نمونه‌های ارسالی برای بررسی از نظر آنتی‌بادی‌های Anti-CCP در دمای ۱۵- سانتی‌گراد نگهداری و بعد از اتمام نمونه‌گیری این آنتی‌بادی‌ها با استفاده از یک کیت تجاری CCP1 ELISA (IQ Product Netherland) براساس راهنمایی‌های شرکت سازنده اندازه‌گیری شدند. براساس این کیت اعداد بالاتر از ۵ واحد در میلی‌لیتر (U/ml) مثبت بودند.

۲-۱- روش آنالیز آماری

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد. مقایسه داده‌های کمی با استفاده از آزمون تی (T-test) و داده‌های کیفی با آزمون مجذور کا (Chi-Square) انجام شد و $p<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

۳- نتایج

تعداد نمونه‌هایی که مورد مطالعه قرار گرفت شامل ۲۴۷ نمونه سرم بود که ۱۲۸ نمونه (۹۳ زن، ۳۵ مرد) مربوط به افراد مبتلا به RA بود و ۱۱۹ نمونه (۷۸ زن ۴۱ مرد) مربوط به کسانی بود که مبتلا به RA نبودند. گروه شاهد (غیرمبتلایان به RA) شامل ۴۸ فرد سالم و ۷۱ بیماری بود که به دیگر بیماری‌های روماتیسمی یا بدخیمی‌های خونی مبتلا بودند. زیر گروه‌های گروه شاهد در جدول ۱ ذکر شده است. میانگین سنی در بیماران ۱۷/۱۷±۴۲/۴۳ سال (دامنه ۱۸ تا ۸۰) و در گروه شاهد ۱۶/۶۱±۳۹/۳۶ سال (دامنه ۱۷ تا ۸۳ سال) بود. در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به RA، از نظر جنسی و سنی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($p>۰/۰۵$).

آزمون Anti-CCP در ۸۵ مورد از مبتلایان به RA مثبت بود، بنابراین حساسیت این آزمون در بیماران ما ۶۶/۴۰ درصد بود (جدول ۲). در ۸۰ نفر از بیمارانی که Anti-CCP مثبت داشتند RF نیز مثبت بود ولی در ۵ مورد RF منفی بود. حساسیت Anti-CCP در بیماران RF منفی ۱۲/۸۲ درصد بود.

جدول ۱ زیر گروه‌های گروه شاهد

زیر گروه	تعداد
افراد سالم	۴۸
لوپوس اریتماتوز سیستمیک	۱۲
آرتریت پسوریاتیک	۶
بیماری بهجت	۷
واسکولیت	۷
سارکوئیدوزیس	۴
اسکلرودرمی	۶
بیماری التهابی عضله	۴
اسپوندیلوآرتروپاتی	۹
سندرم شوگرن	۳
بیماری استیل	۲
روماتیسم پالیندرومیک	۳
لنفوم	۲
لوسمی	۲
میلوم مولتیپل	۴

در گروه شاهد آزمون Anti-CCP در ۱۱۲ مورد منفی و در ۷ مورد مثبت بود، بنابراین ویژگی این آزمون برای RA ۹۴/۱۱ درصد بود. در ۵ مورد از ۷ موردی که Anti-CCP مثبت بود RF نیز مثبت بود.

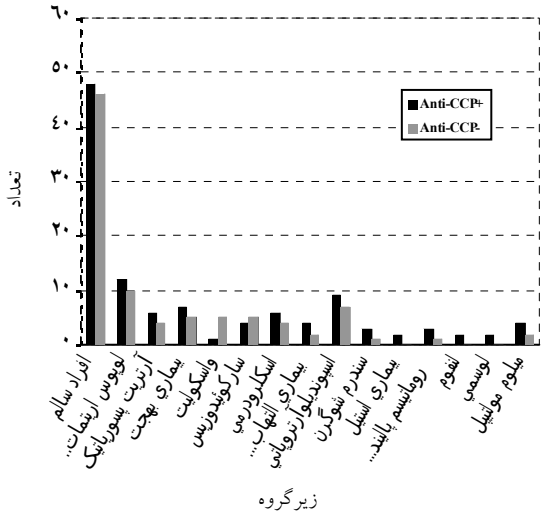
جدول ۲ حساسیت و ویژگی Anti-CCP و RF در بیماران مبتلا به RA

آزمون	حساسیت	ویژگی
Anti-CCP	۶۶/۴۰ درصد	۹۴/۱۱ درصد
RF	۶۹/۵۳ درصد	۸۱/۵۱ درصد
Anti-CCP یا RF	۷۳/۴۳ درصد	۷۹/۸۳ درصد
Anti-CCP و RF	۶۲/۵ درصد	۹۵/۷۹ درصد

RF در ۸۹ بیمار مبتلا به RA مثبت بود، بنابراین حساسیت RF در RA ۶۹/۵۳ درصد بود. در ۸۰ نفر از بیمارانی که RF مثبت داشتند Anti-CCP نیز مثبت و در ۹ مورد منفی بود. بنابراین ۲۰/۹۳ درصد از بیماران مبتلا به RA که Anti-CCP منفی داشتند دارای RF مثبت بودند.

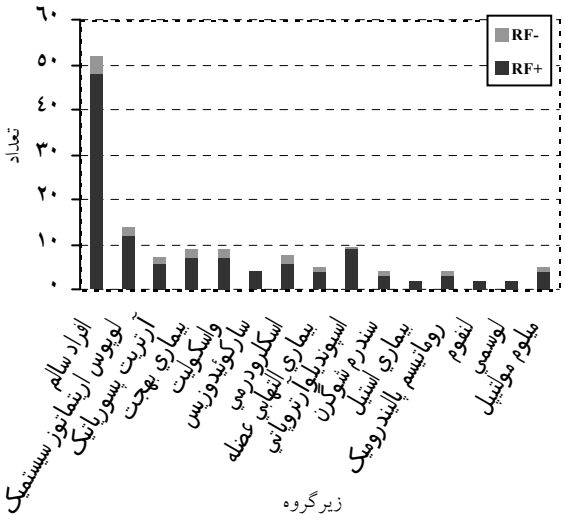
در گروه شاهد RF در ۲۲ مورد مثبت بود بنابراین ویژگی این آزمون برای RA ۸۱/۵۱ درصد بود. در ۵ نفر از افراد شاهدی که RF مثبت داشتند، Anti-CCP نیز مثبت و در ۱۷ نفر منفی بود. توزیع فراوانی Anti-CCP و RF در گروه شاهد

به تفکیک در نمودارهای ۱ و ۲ ذکر شده است.



نمودار ۱ توزیع فراوانی آنتی‌بادی‌های Anti-CCP در زیرگروه‌های غیرمبتلایان به RA

بیماران مبتلا به RA که از نظر Anti-CCP مثبت بودند با بیمارانی که Anti-CCP منفی داشتند در جدول ۳ مقایسه شده‌اند. در دو گروه از نظر جنس، سن، مدت بیماری، ESR، مصرف کورتیکواستروییید، مصرف داروهای ضد مالاریا، مصرف متوترکسات (Methotrexate: MTX) و دوز MTX تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ولی از نظر تعداد مفاصل مبتلا و دوز کورتیکواستروییید، تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود.



نمودار ۲ توزیع فراوانی RF در زیرگروه‌های غیرمبتلایان به RA

جدول ۳ مقایسه دو گروه Anti-CCP مثبت و منفی در مبتلایان مورد مطالعه

متغیر	Anti-CCP مثبت =۸۵ تعداد	Anti-CCP منفی ٤٣ = تعداد	مقدار P
جنس مؤنث (درصد)	٦٣ (٧٦/١١)	٣٠ (٦٩/٧٦)	p>٠/٠٥
سن (سال)	٤٢/٦٥±١٧/٠٦	٤٢±١٧/٥٨	p>٠/٠٥
مدت بیماری (سال)	٧/٥٤±٦/١٢	٨/٤٦±٥/٧٩	p>٠/٠٥
تعداد مفاصل مبتلا	١٠/٥٥±٧/٧٣	٦/٢٨±٥/٠٤	*p<٠/٠٥
ESR (میلی‌متر در ساعت اول)	٥٩/٤٤±٢٣/٧٨	٤٧/٧٠±٢٠/٦٣	p>٠/٠٥
مصرف پردنیزولون (Prednisolone) (درصد)	٨٥/٨٨ درصد	٧٤/٤١ درصد	p>٠/٠٥
دوز پردنیزولون (میلی‌گرم در روز)	٧/٢٣±٣/٧٤	٥/١١±٣/٦٩	*p<٠/٠٥
داروهای ضد مالاریا (درصد)	٧٥/٢٩	٧٤/٤١	p>٠/٠٥
مصرف متوترکسات (درصد)	٨١/١٧	٧٦/٧٤	p>٠/٠٥
دوز متوترکسات (میلی‌گرم در روز)	١٠/٩٢±٥/٩٤	٩/٠٧±٥/٧٣	p>٠/٠٥

* از نظر آماری تفاوت معنی‌دار است.

٤- بحث

در اولین مطالعه‌ای که در مورد Anti-CCP انجام شد حساسیت و ویژگی این آزمون برای RA به‌ترتیب ٦٨ درصد و ٩٨ درصد گزارش شد. وقتی که همین محققین بیماران مراکز دیگر را مورد مطالعه قرار دادند، حساسیت آزمون ٤٥-٨٠ درصد و ویژگی آن ٩٨-١٠٠ درصد بود [٧]. در مطالعات دیگری که از کیت‌های CCP2 استفاده کردند، حساسیت این آزمون ٦٤-٧٤ درصد بود و این مطالعات نیز ویژگی بالای (٩٠-٩٩ درصد) آزمون Anti-CCP را نشان دادند [١٤]. آنتی‌بادی‌های Anti-CCP1 به‌صورت موفقیت‌آمیزی در افتراق RA از آرتریت‌های خودمحدودشونده در ابتدای بیماری استفاده شده‌اند [١٥]. یافته‌های ما (حساسیت ٦٦/٤٠ درصد و ویژگی ٩٤/١١ درصد) نیز مشابه مطالعات ذکر شده است. فراوانی متفاوت آنتی‌بادی‌های Anti-CCP در گروه‌های مختلف را می‌توان به‌صورت زیر تفسیر کرد: احتمالاً آنتی‌بادی‌های Anti-CCP در گروه‌های متفاوت مبتلا به RA علیه اپی‌توپ‌های مختلف هستند [١٦]. همان‌طور که در مورد تولید دیگر اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماری‌های خودایمنی صدق می‌کند،

تولید Anti-CCP در RA نیز تحت تأثیر آلل‌های مختلف HLA (Human Leukocyte Antigen) قرار دارد. سطح آنتی‌بادی‌های Anti-CCP در مبتلایان به RA که دارای HLA-DRB1 (Major histocompatibility complex, class II, DR beta 1) (اپی‌توپ مشترک) بودند بیشتر از کسانی است که اپی‌توپ مشترک ندارند [۱۰]. و در نهایت، درمان RA ممکن است باعث کاهش سطح سرمی Anti-CCP شود. مشخص شده که درمان با عوامل ضد فاکتور نکروزدهنده آلفا (Tumor Necrosis Factor-alpha: Anti-TNFα) سطح سرمی آنتی‌بادی Anti-CCP را کاهش می‌دهد [۱۷]. ویژگی بالای Anti-CCP به‌خصوص در بیماران RF منفی کمک‌کننده است. در مطالعه ما حساسیت Anti-CCP در بیماران RF منفی ۱۲/۸۲ درصد بود. البته در مطالعات دیگر حساسیت تا ٤٠ درصد نیز گزارش شده است [۱۸]. در مطالعه حاضر ۲۰/۹۳ درصد از بیماران مبتلا به RA که Anti-CCP منفی داشتند دارای RF مثبت بودند.

Anti-CCP در مقایسه با RF در بیماران ایرانی مبتلا به RA دارای حساسیت یکسان ولی ویژگی بالاتری است. نتایج مطالعه ما مطابق با اکثر مطالعات منتشر شده در این زمینه است.

۵- تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که بخشی از بودجه این پژوهش را تأمین نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

٦- منابع

[1] O'Dell JR. Rheumatoid arthritis: The clinical picture. In: Koopman WJ(ed.), Moreland LW(ed.). Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MA, 2005; p: 1165-94.

[2] C. Kent Kwoh, Larry G. Anderson, Jerry M. Greene, Dorothy A. Johnson, James R. O'Dell Mark, L. Robbins, W. Neal Roberts, Robert W. Simms, Robert A. Yood .ACR subcommittee on RA Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 328–46 .

[3] Steiner G, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. Arthritis Res 2002; 4: 51-5.

[4] Rose HM, Ragan C, Pearce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. Proc Soc Exp Biol Medical 1949; 68: 1-6.

[5] Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. Clin Chem 2001; 47(6): 1089-93.

[6] Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998; 101(1): 273-81.

[7] Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum 2000; 43(1): 155-63.

[8] Alexiou I, Germenis A, Ziogas A, Theodoridou K, Sakkas LI. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord 2007; 8: 37.

[9] Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, Nicaise-Roland P, Sibilia J, Combe B. Anticitrullinated

Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31(3): 315–24.

[14] Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. Rheumatology(Oxford) 2006; 45(1): 20–5.

[15] Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46(2): 357–65.

[16] Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. Clin Chem 2001; 47(6): 1089–93.

[17] Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, Cinquini M, Magrini L, Tincani A, Valesini G. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNFalpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. Ann Rheum Dis 2004; 63(10): 1218–21.

[18] Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). Ann Rheum Dis 2004; 63(9): 1085–9.

protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis 2003; 62(2): 120–6.

[10] van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, Zanelli E, van Venrooij WJ, Verweij CL, Toes RE, de Vries RR. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(7): 2113–21.

[11] Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, 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(10): 2741-9.

[12] Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(12):2390-7

[13] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchel D, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism