

## Porównanie częstości występowania i znaczenia diagnostycznego przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi oraz czynnika reumatoidalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów

*The prevalence and diagnostic significance of aCCP antibodies and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients*

Aleksandra Tuchocka-Piotrowska, Grażyna Białkowska-Puszczewicz, Mariusz Puszczewicz

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Kliniki dr hab. med. Mariusz J. Puszczewicz

**Słowa kluczowe:** przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, czynnik reumatoidalny, reumatoidalne zapalenie stawów.

**Key words:** anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid factor, rheumatoid arthritis.

### Streszczenie

Za cel badania przyjęto porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (aCCP) i czynnika reumatoidalnego (IgM-RF) w surowicy krwi chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz próbę określenia ich znaczenia w rozpoznawaniu choroby. Badaniem objęto 173 chorych (średni wiek  $51,5 \pm 13,3$  roku; zakres 20–80 lat; 82,1% badanych stanowiły kobiety). Wszyscy chorzy spełniali kryteria rozpoznania RZS wg ARA z 1987 r., a mediana czasu trwania objawów wynosiła 12 mies. (zakres 1,5–408). Do oznaczenia występowania przeciwciał aCCP wykorzystywano test ELISA II generacji (firmy EUROIMMUN; aCCP2), IgM-RF oznaczano testami Waalera-Rosego (W-R) oraz odczynu wiązania lateksu (Lx). Wykazano znacząco wyższą czułość diagnostyczną (88,4%) przeciwciał aCCP2 w porównaniu z klasycznym czynnikiem reumatoidalnym IgM-RF (46,8%). Występowanie aCCP2 stwierdzono u 81,5% IgM-RF-ujemnych chorych. Pacjenci, u których jedynym stwierdzonym markerem serologicznym był IgM-RF stanowili 1% ogółu badanych. Obydwa autoprzeciwciała wykryto w surowicy 45% chorych, wyłącznie aCCP2 u 43,3%, natomiast żadnego z nich nie stwierdzono u 9,8%. Mediana wartości aCCP2 w pod-

### Summary

The aim of the study was to evaluate the prevalence and diagnostic significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) and IgM-RF in rheumatoid arthritis patients.

A total of 173 RA patients [fulfilling the ARA 1987 diagnostic criteria; 82.1% female; median age 51.5 yrs (20-80); median symptoms duration 12 months (1.5-408)] were included in the study. The second generation enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit was used for the detection of anti-CCP. Two classical tests, Waaler-Rose and latex fixation test, were performed to determine the presence and titer of IgM-RF. Anti-CCP2 demonstrated significantly higher sensitivity (88.4%) in comparison to IgM-RF (46.8%). In 81.5% of IgM-RF-negative patients the presence of anti-CCP2 was found. The subgroup of IgM-RF-positive and aCCP2-negative patients formed a considerable minority, while in most cases aCCP2 antibodies were observed, and in much greater amounts than their cut-off value. Additionally, a significant association between serum aCCP2 and IgM-RF positivity, as well as between the aCCP2 value and IgM-RF titer in the Lx method, was demonstrated.

### Adres do korespondencji:

dr med. Aleksandra Tuchocka-Piotrowska, Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych UM im. K. Marcinkowskiego, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań, tel. +48 61 831 02 71, faks +48 61 831 03 17, e-mail: olkatu@wp.pl  
Praca wpłynęła: 17.01.2007 r.

grupie chorych aCCP2-dodatnich (109,3 RU/ml; *relative units/ml*) okazała się znacząco wyższa w porównaniu z normą przyjętą w wykorzystywanym teście (5 RU/ml), jak również z odpowiednią medianą w podgrupie pacjentów uznanych za aCCP2-ujemnych (1 RU/ml). Wykazano istotny statystycznie związek między występowaniem obu markerów: aCCP2 i IgM-RF oraz słabą korelacją pomiędzy wartością aCCP2 i mianem IgM-RF w teście Lx.

## Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) – najczęstsza przewlekła autoimmunologiczna choroba zapalna człowieka, która w swym naturalnym przebiegu doprowadza do kalectwa, jest przyczyną skrócenia długości życia i obniżenia jego jakości. Stwarza także poważny problem terapeutyczny, pomimo dynamicznego rozwoju nowych, obiecujących metod leczenia. Od lat stanowi również trudne wyzwanie diagnostyczne z uwagi na fakt, iż nie istnieje badanie laboratoryjne, wynik histologiczny lub cecha radiologiczna, które posiadałyby absolutną dla niej swoistość, zwłaszcza w początkowym jej stadium. Kryteria rozpoznawania modyfikowane ostatnio w 1987 r. (wg Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego – ARA) [1] z uwagi na niedostateczną czułość i swoistość zwykle nie spełniają zadania, zwłaszcza w pierwszych miesiącach choroby. Rosnące zainteresowanie wzbudza natomiast koncepcja, iż jedynie bardzo wczesna faza RZS reprezentuje unikalne z patologicznego punktu widzenia „okno terapeutyczne”, które stwarza szansę, że zastosowane wówczas leczenie umożliwi nie tylko opanowanie stanu zapalnego, ale również zmodyfikuje naturalny przebieg choroby.

Czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor* – RF), który stanowi jedyne aktualnie obowiązujące kryterium

Second generation ELISA detection of antibodies to cyclic citrullinated peptide showed higher diagnostic performance for RA in terms of sensitivity than tests used for detection of RF.

serologiczne, bywa wykrywany poza RZS w wielu innych układowych chorobach tkanki łącznej, a także poza nimi, m.in. w chorobach o podłożu infekcyjnym oraz u przynajmniej 1% osób zdrowych. Występowanie klasycznego IgM-RF opisywano u 2–3% osób zdrowych [2], wg innych źródeł aż u 15% [3], w tym szczególnie u osób starszych, w przypadku których odsetek ten może nawet sięgać 25–40% [3, 4].

Godny podkreślenia jest fakt, iż najwyższe miana RF obserwuje się u pacjentów z takimi chorobami, jak zespół Sjögrena czy makroglobulinemia, których cechą charakterystyczną nie jest zapalenie stawów. Czynnikiem reumatoidalny jest nie tylko niedostatecznie swoisty dla RZS, ale także występuje rzadko w początkowym stadium choroby. Klasyczny RF na ogół stwierdza się w surowicy 50–90% chorych [3, 5], ale podczas pierwszych 3 mies. choroby wykrywa się go tylko u 33% pacjentów [4]. Odsetek ten zwiększa się do ok. 60% dla nieco dłuższego, 6-miesięcznego okresu od początku objawów [6]. Prawdopodobieństwo pozytywności testu RF jest wobec tego najmniejsze w początkowym okresie jawnego klinicznie procesu zapalnego, kiedy występowanie omawianego autoprzeciwciała ma dla rozpoznawania choroby największe znaczenie. Z tych względów oczywista stała się potrzeba poszukiwania bardziej przydatnego diagnostycznie markera serologicznego RZS. Odkrycie przeciwciał przeciwkeratynowych (*anti-keratin antibodies* – AKA) i przeciwciał przeciwko czynnikowi okołojądrowemu (*anti-perinuclear factor* – APF), a następnie zidentyfikowanie ich antygeny docelowego, tj. cytruliny, zapoczątkowało trwający nieprzerwanie okres poszukiwań metody ich oznaczania laboratoryjnego, która byłaby stosunkowo tania, łatwa w standaryzacji, dająca powtarzalne wyniki, a przy tym spełniająca wymogi testu lepszego od dostępnych do tej pory – swoistszego od RF, dodatniego u znacznej liczby RF-ujemnych chorych na RZS, wykazującego wartość rokowniczą dla ciężkości przebiegu choroby. Wydaje się, że opracowany niedawno test ELISA II generacji, wykorzystujący w roli antygeny syntetyczny cykliczny cytrulinowany peptyd (*cyclic citrullinated peptide* – CCP), z uwagi na wysoką swoistość i zadowalającą czułość dla RZS, może spełnić te oczekiwania. W świetle niektórych badań przeciwciała aCCP posiadają również wartość rokowniczą dla prze-

**Tabela I.** Porównanie częstości występowania wybranych autoprzeciwciał w surowicy chorych na RZS

**Table I.** Comparison of autoantibodies serum prevalence in rheumatoid arthritis patients

Badane przeciwciała	RZS n=173 (100%)
aCCP2(+)	153 (88,4)
Lx(+)	78 (45,1)
W-R(+)	53 (30,6)
Lx(+) W-R(-) lub Lx(-) W-R(+)	31 (17,9)
Lx(+) i W-R(+)	50 (28,9)
IgM-RF(+)	81 (46,8)
ANA(+)	35 (20,2)

**Tabela II.** Podział chorych na RZS na podgrupy w zależności od występowania aCCP2 i IgM-RF  
**Table II.** Subgroups of RA patients according to aCCP2 and IgM-RF positivity

Grupy	aCCP(+) RF(+) (n) %	aCCP(+) RF(-) (n) %	aCCP(-) RF(+) (n) %	aCCP(-) RF(-) (n) %
RZS n=173	(78) 45,0%	(75) 43,3%	(3) 1,7%	(17) 9,8%

biegu choroby [7]. Warto w tym miejscu zaznaczyć, iż pomimo zidentyfikowania w postaci aCCP obiecującego markera serologicznego, wyniki 3 kwestionariuszy wypełnionych przez grupę reumatologów z całego świata w latach 1997, 2000, 2003 wykazały, iż jeszcze w 2003 r. uznawanym przez 97,2% respondentów laboratoryjnym markerem służącym rozpoznawaniu RZS był nadal czynnik reumatoidalny. Przeciwciała aCCP wykorzystywało w diagnostyce choroby tylko 17,4% lekarzy specjalistów, przeciwciała przeciwjądrowe ANA – 78,3%, AKA – 8,7%, APF – 8,7%, a przeciwciała anty-RA33 – 2,2% [8].

## Cel badania

Celem pracy była próba określenia częstości występowania oraz znaczenia diagnostycznego przeciwciał aCCP i czynnika reumatoidalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 173 chorych leczonych w Katedrze i Klinice Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu w latach 2003–2005. Średnia wieku wynosiła 51,5 roku ( $\pm 13,3$ ; zakres 20–80 lat), kobiety stanowiły 82,1% badanych. Wszyscy chorzy spełniali kryteria rozpoznania RZS wg ARA z 1987 r. [1]. Mediana czasu trwania objawów RZS osiągnęła 12 mies. (zakres 1,5–408). Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania wyrazili pisemną zgodę na udział w nim i pobranie krwi. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania.

W surowicy każdego z pacjentów oznaczano występowanie i miano IgM-RF metodą odczynu wiązania lateksu (Lx; norma  $<1/80$ ) oraz odczynu Waalera-Rosego (W-R; norma  $<1/160$ ). Za obecność IgM-RF w surowicy uznawano wynik dodatni w przynajmniej jednym z dwóch testów: odczynu W-R (miano  $\geq 1/160$ ) lub odczynu Lx (miano  $\geq 1/80$ ). Za nieobecność IgM-RF uznawano wynik ujemny w każdym z testów. Występowanie i wartość przeciwciał aCCP oznaczano z wykorzystaniem metody ELISA w teście II generacji (test firmy EUROIMMUN; norma  $\leq 5$  RU/ml). U wszystkich chorych uwzględniano również wynik badania w kierunku obecności i miano przeciwciał przeciwjądrowych (*antinuclear antibodies* – ANA) metodą immunofluorescencji pośredniej (norma  $<1/80$ ).

**Tabela III.** Porównanie wartości aCCP2 w podgrupach: aCCP2-dodatnich i aCCP2-ujemnych chorych na RZS

**Table III.** The comparison of aCCP2 value in aCCP2-positive and negative RA patients

RZS n=173	Wartość przeciętna (zakres)
aCCP(+) n=153	109,3 (6,1–1300)
aCCP(-) n=20	1,0 (0,25–3,5)

**Tabela IV.** Porównanie wartości aCCP2 w podgrupach: IgM-RF-dodatnich i IgM-RF-ujemnych chorych na RZS

**Table IV.** The comparison of aCCP2 value between IgM-RF positive and IgM-RF negative RA patients

Badane parametry	RF(+) n=81	RF(-) n=92	p
aCCP; wartość przeciętna (zakres)	109,3 (0,25–1300)	78,5 (0,3–1285)	0,022

## Wyniki

Występowanie aCCP2 stwierdzono u 88,4% badanych chorych na RZS, natomiast występowanie IgM-RF w metodzie W-R u 30,6%, a w metodzie Lx u 45,1%. Przy uwzględnieniu wyniku oznaczenia przekraczającego normę w którejkolwiek z metod (W-R lub Lx) za IgM-RF-dodatnich uznano 46,8% pacjentów (tab. I). W grupie 92 chorych IgM-RF-ujemnych czułość testu ELISA aCCP2 osiągnęła 81,5%. Pacjenci, u których jedynym obecnym markerem serologicznym był czynnik reumatoidalny, stanowili 1% ogółu badanych. U 45% chorych wykryto w surowicy obydwa autoprzeciwciała, u 43,3% tylko aCCP2, a u 9,8% nie stwierdzono żadnego z nich (tabela II).

Przeciętna wartość (mediana) aCCP2 w podgrupie chorych aCCP2-dodatnich wyniosła 109,3 RU/ml (6,1–1300), w podgrupie aCCP2-ujemnych 1 RU/ml (0,25–3,5) (tab. III).

Stwierdzono istnienie związku między występowaniem aCCP2 i IgM-RF:  $p=0,003$ ; współczynnik  $Fi=0,231$ . W podgrupie IgM-RF-dodatnich chorych obserwowano istotnie wyższe wartości aCCP2 w porównaniu z pacjentami IgM-RF-ujemnymi ( $p=0,022$ ) (tab. IV).

Odnotowano występowanie słabej korelacji pomiędzy wartościami aCCP2 i mianem czynnika reumatoidalnego oznaczanego metodą Lx ( $p=0,002$ ) (tab. V).

## Omówienie wyników

Obecność RF jest jednym z obowiązujących kryteriów rozpoznawania RZS, ale jak wykazano na podstawie niezwykle licznych badań przeprowadzonych od momentu odkrycia tego czynnika w 1948 r., jego poważną wadą jest jedynie umiarkowana swoistość dla choroby i mała czułość w jej wczesnym okresie. Nowe generacje testów dla RF, zwłaszcza metoda ELISA bądź nefelometryczna, zwiększyły czułość markera wobec wyników uzyskiwanych klasycznymi metodami, np. wiązania lateksu, nadal jednak słabo sprawdzają się w diagnostyce różnicowej chorób tkanki łącznej związanych z zapaleniem stawów [9]. Niezależnie zaś od wykorzystywanej metody oznaczania, czułość RF dramatycznie zmniejsza się w przypadku RZS o krótkim czasie trwania objawów [10].

W omawianym badaniu IgM-RF oznaczano dwiema klasycznymi metodami – testem Lx oraz W-R. Dla przyjętych progów odcięcia wartości dodatnich występowanie IgM-RF w teście Lx stwierdzono u 45,1% chorych, a w teście W-R u zaledwie 30,6%. Ponieważ ostatecznie za seropozytywność dla czynnika reumatoidalnego uznawano wynik dodatni w przynajmniej jednym z testów, czułość IgM-RF osiągnęła wartość 46,8%.

Porównanie uzyskanych wyników z danymi pochodzącymi z publikowanych badań nie jest łatwe z kilku powodów – różnorodność wykorzystywanych dla oznaczania RF testów jest bardzo duża, nie istnieje standaryzacja w tym zakresie, metody Lx bądź W-R są stosowane dość rzadko, a i wówczas nie zawsze autorzy badań podają przyjmowany próg odcięcia mian dodatnich, co w sposób zasadniczy wpływa zarówno na uzyskiwaną czułość, jak i swoistość testu. Istotny jest również czas trwania choroby w badanych grupach pacjentów, gdyż jak wiadomo, czułość markerów RZS (zarówno RF, jak i aCCP) w początkowych jego stadiach jest niższa niż w przypadkach o tzw. ustalonym charakterze. Von Essen i wsp., badając chorych z wczesnym (do 12 mies.) RZS, 43,5% osób określili jako RF-dodatnie w teście W-R, a 70,6% w teście Lx [11]. Forslind i wsp., w podobnie zdefiniowanej grupie (czas trwania RZS średnio 7 mies.), obecność RF w meto-

dzie Lx lub W-R stwierdzili u 57% chorych [12]. Ogólnie czułość RF we wczesnym okresie RZS przy zastosowaniu metod innych niż test Lx bądź W-R (ELISA, EIA, metoda immunoturbidymetryczna, metoda nefelometryczna, ulepszony lateksowo test immunonefelometryczny) w publikowanych badaniach mieści się w szerokim zakresie wartości (23–79%), zwykle niezadowolających z punktu widzenia przydatności diagnostycznej [10, 13–17].

Dla opracowanego przez Schellekensa w 1999 r. testu aCCP ELISA I generacji w zależności od analizowanej populacji pacjentów wartości czułości nowego markera zawierały się w granicach 45–80%, natomiast swoistość osiągała wartość 96–100% [17]. W pierwszym badaniu dotyczącym ilościowej charakterystyki przeciwciał aCCP w tym teście, wobec swoistości 97,8% i czułości 41%, test ELISA dla IgM-RF okazał się mniej swoisty – 84%, ale za to bardziej czuły – 62%, choć ta ostatnia wartość również nie była satysfakcjonująca [13]. W 2002 r. Vossenaar i wsp. opracowali test aCCP ELISA II generacji, którego czułość w populacji pacjentów w większości z długotrwałym RZS osiągnęła wartość 82%, przy zachowaniu swoistości 98,5%, przewyższając tym samym 80% czułość testu dla IgM-RF [7]. W badaniu van Gaalena i wsp. z 2005 r. w grupie chorych z wczesnym zapaleniem stawów (o czasie trwania do 24 mies.) wykazano z kolei niższą czułość – 54% testu II generacji, wobec swoistości 96% [18]. Bas i wsp. w przekrojowym badaniu z 2002 r. uzyskali dla chorych na RZS czułość aCCP2 68% wobec 75% IgM-RF oznaczanego metodą immunoenzymatyczną [19]. Z kolei Pinheiro i wsp. w grupie pacjentów z RZS o długim czasie trwania (średnio 12 lat) stwierdzili występowanie aCCP2 u 80% badanych [20].

W prezentowanym badaniu własnym czułość testu aCCP2 w grupie chorych z przeciętnym trwaniem objawów – 12 mies. osiągnęła 88,4%, będąc wartością niemal 2-krotnie wyższą w porównaniu z 46,8% dla IgM-RF. Autorzy japońscy w badaniu sprzed kilku lat wykazali, że czułość aCCP dla RZS zwiększa się wraz z czasem trwania choroby i wynosi 72,3% dla okresu do 6 mies., 85% dla 6–12 mies. oraz 87,2% dla przekraczającego 2 lata, co niemal w zupełności odpowiada rezultatom omawianego badania [21]. Należy podkreślić, iż już wcześniej obserwowano, że przeciwciała aCCP są diagnostycznymi markerami bardzo wczesnego sta-

**Tabela V.** Ocena korelacji między wartościami aCCP2 i mianem IgM-RF w grupie chorych na RZS  
**Table V.** The assessment of aCCP2 value and IgM-RF titer correlation in RA patients

Badana grupa	R* dla miana RF w teście W-R	p dla W-R	R* dla miana RF w teście Lx	p dla Lx
RZS n=173	0,140	0,066	0,235	0,002

\* R = współczynnik korelacji Spearmana

dium RZS, choć z mniejszą czułością niż w przypadku RZS ustalonego [13, 22, 23].

Jednym z wymienionych wstępnie warunków przydatności testu serologicznego w rozpoznawaniu RZS powinno być również uzyskiwanie wyników dodatnich w grupach chorych RF-ujemnych. W poddanej badaniu populacji chorych osiągnięto w tym względzie zadziwiająco dobre wyniki. Wśród IgM-RF-ujemnych pacjentów z RZS czułość testu aCCP2 osiągnęła bowiem wartość 81,5%, a więc niewiele niższą niż uzyskaną dla wszystkich badanych.

O zmienności wyników podobnych analiz może świadczyć poniższe porównanie danych z piśmiennictwa. W pionierskim badaniu Schellekens dodatni wynik aCCP1 stwierdzano u 35% RF-ujemnych chorych z RZS o czasie trwania do 26 mies. [17], a Kroot i wsp., w pracy opublikowanej w tym samym roku, opisali występowanie aCCP1 u 43% RF-ujemnych pacjentów z RZS o czasie trwania do roku [22]. Nieco później Meyer i wsp. w podobnie określonej grupie stwierdzili występowanie aCCP u 57% chorych [24]. Suzuki i wsp., posługując się już testem aCCP ELISA II generacji, w grupie chorych z wczesnym i ustalonym RZS stwierdzili obecność aCCP2 u 69,3% RF-ujemnych chorych [25]. Vallbracht i wsp. potwierdzili natomiast znaczną przydatność aCCP2, wykazując ich występowanie u 34,5% pacjentów seronegatywnych pod względem trzech izotypów RF-IgG, IgA i IgM, oznaczanych testem ELISA [26]. Należy podkreślić, iż w przedstawianej grupie chorych najmniejszy odsetek (zaledwie 1,7%) stanowili pacjenci, u których jedynym obecnym markerem serologicznym był czynnik reumatoidalny. Zdecydowaną większość stanowili chorzy charakteryzujący się występowaniem aCCP2, któremu w połowie przypadków towarzyszył IgM-RF. Przeciętne wartości aCCP2 w podgrupie chorych aCCP2-dodatnich (109,3 RU/ml) okazały się znacznie wyższe zarówno od progu odcięcia wyników dodatnich w wykorzystywanym teście (5 RU/ml), jak i od przeciętnej wartości w podgrupie pacjentów uznanych za aCCP2-ujemnych (1 RU/ml), różnicując tym samym wyraźnie te dwie podgrupy. Warto zaznaczyć, iż w analizowanej populacji u jedyne chorego z zespołem Felty'ego odnotowano bardzo wysoką wartość aCCP2 w surowicy – 1000 RU/ml, co pozostaje w zgodności z obserwacjami Vossenaara i wsp., którzy w grupie 12 pacjentów z tym rozpoznaniem testem aCCP ELISA I generacji stwierdzili wartości przekraczające 1000 jednostek [27].

W niniejszym badaniu zaobserwowano istnienie wzajemnego związku między występowaniem aCCP2 i IgM-RF, a także wyższych wartości tego pierwszego markera u chorych RF-dodatnich w porównaniu z RF-ujemnymi. Tego rodzaju wyniki potwierdzają również

inni badacze [14]. Stwierdzono ponadto istotną statystycznie, choć słabą korelację między wartościami aCCP2 i mianem IgM-RF w metodzie Lx. Obecności podobnej korelacji (IgM-RF oznaczany metodą nefelometryczną) nie odnotowali Agrawal i wsp., w przeciwieństwie do potwierdzonej również w ich badaniu zgodności występowania obu markerów, osiągającej 83% [28]. Greiner i wsp. obserwowali słabą, ale znaczącą liniową korelację mian IgM-RF i wartości aCCP, podobną do uzyskanej w przedstawianym badaniu [29].

Wniosek dotyczący istnienia związku między występowaniem obu markerów wydaje się zgodny z większością danych z piśmiennictwa [14, 22]. Mimo doniesień na temat istotnego nakładania się wyników dodatnich RF i aCCP z oznaczeń w surowicy krwi chorych na RZS, dowody wskazują, że markery te są dwoma oddzielnymi układami autooprzeciwciał, o czym może świadczyć chociażby odmienny dla nich obu stosunek do obecności wspólnego epitopu SE (*shared epitope*) [30].

## Wniosek

Przeciwciała aCCP oznaczane testem ELISA II generacji charakteryzują się wyższą czułością dla RZS w porównaniu z czynnikiem reumatoidalnym i mogą stanowić marker serologiczny niezwykle przydatny w rozpoznawaniu choroby, szczególnie u tych pacjentów, u których nie stwierdza się RF w surowicy krwi.

## Piśmiennictwo

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
2. Carson DA. Rheumatoid factor. In: *Textbook of Rheumatology*. Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al. (eds). Philadelphia 1981; 677-690.
3. Smolen JS. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: *Manual of biological markers of disease*. van Venrooij WJ, Maini RN (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London 1996; C1: 1-18.
4. Biernacka E, Ząbek J. Celowość oznaczania czynnika reumatoidalnego w zestawieniu z wartością wykrywania innych przeciwciał występujących w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Reumatologia* 2003; 41: 55-68.
5. Gioud-Paquet M, Auvinet M, Raffin T, et al. IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 65-71.
6. Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA. Onset, early stages and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11 year follow-up. *Br Med J* 1973; 2: 96-100.
7. Vossenaar ER, van Venrooij WJ, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies in (early) rheumatoid arthritis. In: *From proteomics to molecular epidemiology: relevance of autoantibodies*. Conrad K, Fritzler M, Meurer M, et al. (eds). Pabst Science Publishers, Lengerich 2002; 454-462.

8. Aletaha D, Eberl G, Nell VP, et al. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1269-1275.
9. Wolfe F. A comparison of IgM rheumatoid factor by nephelometry and latex methods: clinical and laboratory significance. *Arthritis Care Res* 1998; 11: 89-93.
10. Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D et al. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 415-419.
11. von Essen R, Kurki P, Isomäki H, et al. Prospect for an additional laboratory criterion for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 267-272.
12. Forslind K, Vincent C, Serre G, et al. Antifilaggrin autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 320-322.
13. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001; 47: 1089-1093.
14. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2: 236-243.
15. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
16. 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: 2741-2749.
17. 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: 155-163.
18. van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1510-1512.
19. Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 809-814.
20. Pinheiro GC, Scheinberg MA, Aparecida da Silva M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 234-235.
21. Matsui T, Ozawa Y, Nakayama H, et al. Comparison of the clinical utilities of serological markers for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (suppl.): 543.
22. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-1835.
23. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-365.
24. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-126.
25. Suzuki K, Sawada T, Murakami A, et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 197-204.
26. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1079-1084.
27. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin App Immunol Rev* 2004; 4: 239-262.
28. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 201-204.
29. Greiner A, Plischke H, Kellner H et al. 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.
30. De Rycke L, Peene I, Hoffman IEA et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1587-1593.