

بررسی ارزش تشخیصی Anti-CCP در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در مقایسه با کرایتریای ACR

دکتر منصور ثالثی^۱، دکتر میترا شعبانزاده^۲

چکیده

مقدمه: آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی مزمن مفصلی است که با وجود بعضی از آنتی‌بادی‌ها مشخص می‌شود. Anti-CCP (Anti-cyclic citrullinated protein antibodies) یکی از بهترین روش‌ها برای تشخیص آنتی‌بادی‌های ضد فیلاگرین می‌باشد. در این مطالعه به بررسی ارزش تشخیصی این آزمایش در مقابل کرایتریای کالج روماتولوژی آمریکا که استاندارد تشخیصی آرتریت روماتوئید است، پرداختیم. **روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه از نوع توصیفی و ارزیابی ارزش تشخیصی بود. ۹۸ بیمار که ۴۹ نفر از آن‌ها مبتلا به آرتریت روماتوئید و ۴۹ نفر دیگر مبتلا به سایر بیماری‌های روماتولوژیک غیر آرتریت روماتوئید و با تظاهرات مختلف روماتولوژیک بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه‌ی خون بیماران جهت بررسی از نظر Anti-CCP، فاکتور روماتوئید (Rheumatoid factor یا RF)، سرعت رسوب گلوبولی (Erythrocyte sedimentation rate یا ESR) به آزمایشگاه ارسال گردید و سپس فعالیت بیماری توسط DAS28 (Disease activity score) اندازه‌گیری شد. نتایج توسط نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ و آزمون χ^2 آنالیز گردید. برای تعیین نقاط Trades offs از نمودار ROC (Receiver operating characteristic) استفاده شد. **یافته‌ها:** حساسیت و ویژگی Anti-CCP در تشخیص قطعی بیماری به ترتیب ۷۱ و ۸۰ درصد بود. همچنین ارزش اخباری مثبت این آزمایش ۷۸ درصد، ارزش اخباری منفی ۷۴ درصد و نیز نسبت درست‌نمایی مثبت ۳/۵۵ و نسبت درست‌نمایی منفی ۰/۳۶ بود. در این مطالعه ارتباط بین Anti-CCP و RF از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: آزمایش Anti-CCP دارای ارزش تشخیصی بالایی در بیماران آرتریت روماتوئید می‌باشد. **واژگان کلیدی:** آرتریت روماتوئید، Anti-CCP، ارزش تشخیصی.

مقدمه

متفاوت است، چنانچه این آزمایش با شدت و فعالیت بیماری نیز ارتباط داشته باشد و قادر به پیش‌گویی سیر بیماری نیز باشد، مفیدتر خواهد بود. ایزوتایپ IgM فاکتور روماتوئید، که امروزه به عنوان آزمایش سرولوژیک در آزمایشگاه‌ها انجام می‌شود، برای آرتریت روماتوئید اختصاصی نیست و در بیماری‌های عفونی، سایر بیماری‌های روماتیسمی و حتی در درصدی از افراد سالم نیز می‌تواند مثبت باشد. آنتی کراتین آنتی‌بادی (Antikeratin antibody یا AKA) و آنتی پری نوکلئار فاکتور (Antiprenuclear factor یا APF) هر چند برای RA اختصاصی هستند (۳-۶) و

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis یا RA) یک بیماری شایع اتوایمیون سیستمیک است که ۱ درصد از جمعیت جهان به آن مبتلا هستند (۱). این بیماری علاوه بر کاهش طول عمر متوسط بیماران، با ناخوشی قابل توجهی همراه است؛ به طوری که ۵۰ درصد از مبتلایان به RA بعد از گذشت ده سال از بیماری قادر به ادامه‌ی شغل خود نیستند (۲). بنابراین نیاز به یک آزمایش سرولوژیک حساس و اختصاصی برای تشخیص بیماری در مراحل اولیه‌ی بیماری وجود دارد. با توجه به این که سیر RA در بیماران مختلف،

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دستیار تخصصی به شماره‌ی ۳۸۸۳۱۱ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ استادیار، گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دستیار تخصصی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر منصور ثالثی

علامت‌دار شده بودند انجام شد، حساسیت تشخیصی Anti-CCP در Early RA ۶۰ درصد گزارش گردید. در این مطالعه حساسیت IgM-RF در همان جمعیت ۶۶/۳ درصد بود. طی این بررسی در ۳۸ بیمار که از ابتدا کرایتریای تشخیص کالج روماتولوژی آمریکا (American college of rheumatology یا ACR) را برای آرتریت روماتوئید نداشتند و در طول مدت مطالعه این کرایتریای را پیدا کرده بودند، حساسیت Anti-CCP معادل ۵۵/۳ درصد گزارش شد (۱۵).

در یک مطالعه در هند، ۶۳ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید و ۵۱ بیمار غیر آرتریت روماتوئید بررسی شدند. در بیماران RA که دارای دردهای مفصلی بودند حساسیت تشخیصی Anti-CCP ۸۵ درصد و ویژگی آن ۹۰/۱۹ درصد بیان شد و این نکته‌ی جالب وجود داشت که در بیماران Anti-CCP مثبت، نسبت به IgM-RF مثبت، آروزیون مفصلی کمتری مشاهده شد (۱۶). در مطالعه‌ای در بابل حساسیت تشخیصی آزمایش Anti-CCP در ۲۰۱ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید، در مقایسه با ۲۰۸ بیمار غیر آرتریت روماتوئید ۸۱/۶ درصد و ویژگی آن ۸۷/۵ درصد گزارش شد. در این مطالعه حساسیت RF حساسیت ۷۵ درصد و ویژگی آن ۸۶/۵ درصد به دست آمده بود (۱۷). در مطالعه‌ای که در دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد، میانگین غلظت Anti-CCP در بیمارانی که RA و Anti-CCP بالاتر از حد طبیعی داشتند، ۹۵/۱ واحد در میلی‌لیتر و در بیمارانی که RA و Anti-CCP کمتر از طبیعی داشتند، ۲/۱ واحد در میلی‌لیتر و میانگین مقدار Anti-CCP در گروه شاهد ۳۵/۷ واحد در میلی‌لیتر بود (۱۸).

در یک مطالعه حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت (PPV یا Positive predictive value) و ارزش

نیز آنتی Sa به خاطر مشکلات تکنیکی کاربرد عملی ندارند (۷). در سال ۱۹۹۸ آشکار شد که همگی آنتی‌بادی‌های اختصاصی RA پروتئین‌های حاوی سیتروکلین را هدف قرار می‌دهند (۸-۹). به تازگی امکان تهیه‌ی پپتیدهای حاوی سیتروکلین به طور سنتتیک فراهم شده و منجر به پیدایش آزمایش آنتی CCP به روش ELISA گردیده است (۸). در این آزمایش، با استفاده از پروتئین سنتتیک حاوی سیتروکلین، آنتی‌بادی‌هایی که بر علیه پپتیدهای سیتروکلین در سرم بیماران وجود دارد و برای RA اختصاصی می‌باشند، سنجیده می‌شود (۱۰، ۸). این آنتی‌بادی در مراحل اولیه‌ی بیماری و حتی قبل از بروز علائم مثبت می‌شود (۱۱-۱۰)، با موارد شدید و آروزیو بیماری ارتباط دارد (۱۰) و انجام آن در کنار فاکتور روماتوئید (Rheumatoid factor یا RF) باعث افزایش حساسیت هر دو آزمایش می‌شود. در ۴۰ درصد بیماران مبتلا به RA که RF منفی هستند نیز مثبت می‌شود (۱۲).

در یک مطالعه در ژاپن، Anti-CCP در بیماران مبتلا به بیماری روماتولوژیک غیر از RA بررسی شد. در این مطالعه Anti-CCP در ۱۵ درصد بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوئید سیستمیک، ۱۴ درصد مبتلایان به سندرم شوگرن، ۲۳ درصد بیماران مبتلا به پلی میوزیت و درماتومیوزیت و ۶ درصد بیماران مبتلا به اسکرودرمی مثبت بود (۱۳). در یک متآنالیز و مرور نظام‌مند در ۱۵۱ مطالعه‌ی انجام شده در کشور آمریکا، حساسیت Anti-CCP در هر دو آنالیز ۶۷ درصد و اختصاصی بودن آن در سال ۲۰۱۰ و ۲۰۰۷ به ترتیب ۹۶ و ۹۵ درصد بوده است (۱۴).

در مطالعه‌ای که روی ۱۸۴ بیمار ژاپنی مبتلا به آرتریت روماتوئید که طی ۲ سال قبل از مراجعه

بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام شد. ۴۹ بیمار مورد مطالعه مبتلا به آرتریت روماتوئید (بر اساس کرایتری ACR) و ۴۹ بیمار دیگر با علایم روماتولوژیکی و بدون ابتلا به آرتریت روماتوئید ثابت شده، انتخاب شدند. بعد از پر کردن فرم DAS28 (Disease activity score)، به میزان ۵ سی سی نمونهی خون وریدی از ورید کوبیتال افراد مورد مطالعه گرفته شد و نمونه‌ها جهت بررسی به آزمایشگاه ارسال گردید. برای هر یک از بیماران، آزمایش Anti-CCP و IgM-RF کیفی و سرعت رسوب گلبولی (Erythrocyte sedimentation rate یا ESR) انجام گردید و حساسیت و ویژگی آزمایش Anti-CCP نسبت به کرایتری ACR در تشخیص بیماران آرتریت روماتوئید بررسی شد. در صورت ناکافی بودن نمونهی خون مورد نیاز و یا عدم رضایت، بیماران از مطالعه خارج می‌شدند. رضایت‌نامه‌ی آگاهانه از بیماران اخذ گردید. طول مدت مطالعه ۱۲ ماه بود. نتایج توسط نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون χ^2 بررسی شد. برای تعیین نقاط Trades offs نمودار ROC (Receiver operating characteristic) مورد استفاده قرار گرفت.

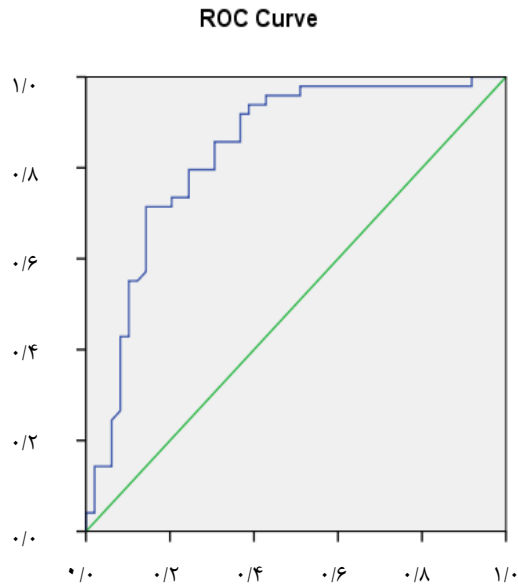
یافته‌ها

در این مطالعه تعداد ۹۸ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۹ نفر (۵۰ درصد) از آن‌ها مبتلا به RA و ۴۹ نفر (۵۰ درصد) دچار سایر بیماری‌های روماتولوژیک بودند. حداقل سن افراد مورد مطالعه ۱۶ سال و حداکثر سن ۸۴ سال و متوسط سنی آن‌ها ۴۶/۷ سال بود. تعداد ۷۳ نفر (۷۴/۵ درصد) از بیماران مرد و ۲۵ نفر (۲۵/۵ درصد) از آن‌ها زن بودند. از ۴۹ بیمار مبتلا به

اخباری منفی (Negative predictive value یا NPV)، نسبت درست‌نمایی مثبت (Positive likelihood ratio یا LR+) و نسبت درست‌نمایی منفی (LR- یا Negative likelihood ratio) برای Anti-CCP در تشخیص RA به ترتیب ۷۹/۲، ۹۴/۸، ۹۳، ۸۳/۸ درصد و ۱۳/۵ و ۰/۱۹ و برای RF به ترتیب ۷۲/۱، ۹۰/۶، ۸۷/۲ و ۷۸/۷ درصد و ۶/۸۱ و ۰/۲۶ و برای هر دو آنتی‌بادی ۶۴/۷، ۹۷/۵، ۹۵/۹ و ۷۵/۸ درصد و ۲۶/۸ و ۰/۳۶ بود. آزمون مثبت Anti-CCP برای تشخیص RA سرونگاتیو، ویژگی ۸۹/۶ درصد و PPV معادل ۸۵ درصد را نشان داده است (۱۹). در مطالعه‌ای که در اصفهان انجام شد، اختصاصی بودن این آزمایش تا ۹۷ درصد در مراحل اولیه‌ی بیماری و با ارزش پیش‌گویی بالا بوده است (۲۰). بنابراین با توجه به نتایج امیدوار کننده و مثبت در مطالعات انجام شده‌ی قبلی، آزمایش Anti-CCP با روش ELISA، حساسیت قابل قبول و اختصاصی بودن بالایی را در تشخیص RA داشته است. در مقایسه با سنجش IgM RF با ELISA که حساسیت و اختصاصی بودن کمتری در تشخیص RA دارد. بنابراین آزمایش Anti-CCP به عنوان آزمایش سرولوژیک مطلوب، که قادر به تشخیص RA در مراحل اولیه‌ی بیماری و با اطمینان بالا که حتی، قادر به پیش‌گویی سیر بیماری است، شناخته می‌شود. در نتیجه برای تعیین استراتژی درمان در بیماران مختلف مطرح است. ما در این مطالعه حساسیت و ویژگی این آزمایش در بیماران مبتلا به RA ارزیابی شد.

روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی و ارزیابی ارزش تشخیصی بود. مطالعه از آذر ماه ۱۳۸۸ تا آبان ماه ۱۳۸۹ بر روی ۹۸ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی



نمودار ۱. نقطه‌ی تمایز میزان Anti-CCP برای تشخیص آرتریت روماتوئید بر اساس منحنی ROC

۴۵ نفر (۴۵/۹۲ درصد) دارای Anti-CCP مثبت بودند که ۳۵ نفر آن‌ها بیماری RA داشتند. ۵۳ نفر (۵۴/۱ درصد) از کل بیماران Anti-CCP منفی داشتند که ۱۴ نفر آن‌ها مبتلا به بیماری RA و ۳۹ نفر آن‌ها مبتلا به بیماری غیر RA بودند (نمودارهای ۲ و ۳). میزان Anti-CCP در بیماری‌های روماتولوژیک غیر RA و بیماری RA به تفکیک بیماری در نمودار ۴ نشان داده شده است.

بحث

هدف از انجام این مطالعه، تعیین ارزش تشخیصی آزمایش Anti-CCP در تشخیص قطعی بیماری آرتریت روماتوئید برای تصمیم به درمان زودرس این بیماری بود. تاکنون تشخیص بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بر اساس کرایتریای ACR بوده است و گاه برای تشخیص بیماری ماه‌ها زمان لازم است تا کرایتریای

بیماری‌های روماتولوژیک غیر RA ۱۳ نفر (۱۳/۳ درصد) مبتلا به استئوآرتریت، ۱۰ نفر (۱۰/۲ درصد) مبتلا به فیبرومیالژیا، ۴ نفر (۴ درصد) مبتلا به Rhupus، ۴ نفر (۴ درصد) مبتلا به سرونگاتیو اسپوندیلو آرتروپاتی، ۴ نفر (۴ درصد) مبتلا به آرترالژی غیر اختصاصی، ۶ نفر (۴ درصد) مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک، ۳ نفر (۳/۱ درصد) مبتلا به هیپرموبیلیتی، ۱ نفر (۱ درصد) مبتلا به شوگرن، ۱ نفر (۱ درصد) مبتلا به درد مکانیکال، ۱ نفر (۱ درصد) مبتلا به بهجت، ۱ نفر (۱ درصد) مبتلا به پلی میالژیا روماتیکا و ۱ نفر (۱ درصد) مبتلا به پوکی استخوان بود.

آنالیز داده‌ها بر اساس نتیجه‌ی Anti-CCP در بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

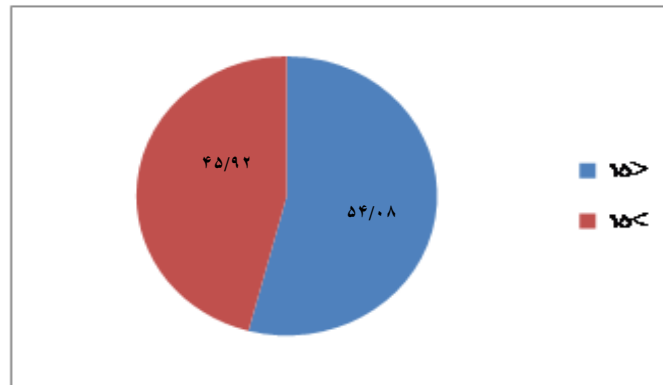
جدول ۱. ارتباط بین بیماری و آزمایش Anti-CCP

| مبتلا به بیماری | غیر مبتلا به بیماری | نتیجه |
|-----------------|---------------------|----------------------|
| ۳۵ | ۱۰ | آزمایش Anti-CCP مثبت |
| ۱۴ | ۳۹ | آزمایش Anti-CCP منفی |

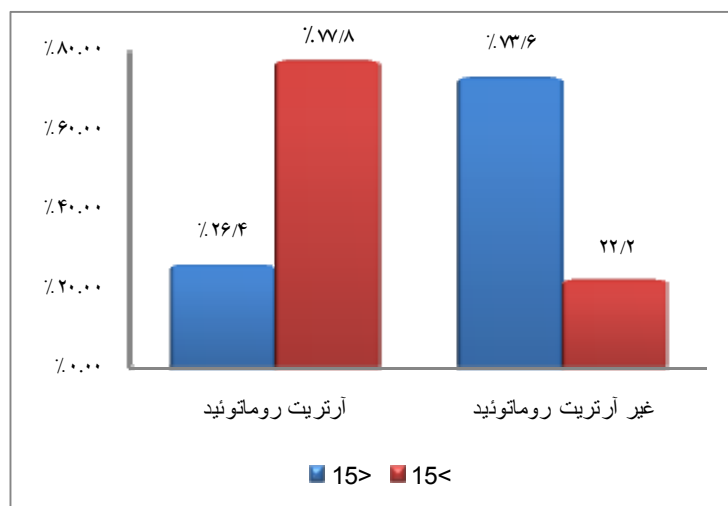
بر این اساس حساسیت Anti-CCP در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، ویژگی آن، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آن به ترتیب ۷۱، ۸۰، ۷۸ و ۷۴ درصد بود. به علاوه نسبت درست‌نمایی مثبت Anti-CCP در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ۳/۵۵ و نسبت درست‌نمایی منفی آن ۰/۳۶ بود.

ارتباط بین Anti-CCP و RF با $P < ۰/۰۰۱$ از لحاظ آماری معنی‌داری بود.

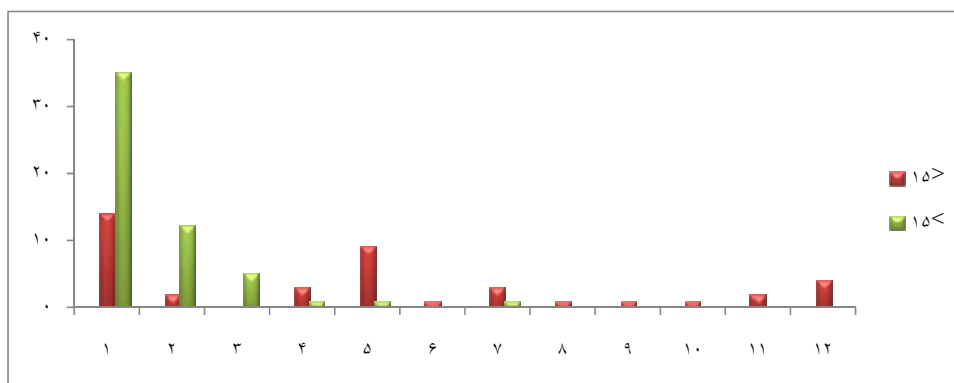
طبق نمودار ROC در بررسی انجام شده‌ی ما، نقطه‌ی Trade off مقدار Anti-CCP برابر ۴/۹ بود که بیماران RA را از بیماران غیر RA افتراق داد و به عنوان Cut off Point محسوب شد (نمودار ۱).



نمودار ۲. میزان Anti-CCP در جمعیت مورد مطالعه



نمودار ۳. میزان Anti-CCP در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و بیماران مبتلا به بیماری غیر آرتریت روماتوئید



نمودار ۴. میزان Anti-CCP در بیماری‌های مختلف به تفکیک بیماری

- ۱- آرتریت روماتوئید، ۲- آرتروز، ۳- Rhupus، ۴- سرونگاتیو اسپوندیلو آرتروپاتی، ۵- فیبرومیالژی، ۶- شوگرن، ۷- لوپوس، ۸- بهجت، ۹- پلی میلژیا روماتیکا، ۱۰- استنوپروز، ۱۱- هیپر موبیلیتی، ۱۲- دردهای مکانیکال

ویژگی IgM-RF در بیماران Early RA به ترتیب ۴۰/۷ و ۹۴/۶ درصد بود. در این مطالعه مجموع دو آزمایش Anti-CCP و IgM-RF برای Early RA دارای ارزش پیش‌گویی کنندگی بالایی در حد ۱۰۰ درصد بوده است (۲۱).

در بررسی متاآنالیزی که در کشور آمریکا صورت گرفت، حساسیت آزمایش Anti-CCP در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ۶۷ درصد بود که نسبت به مطالعه‌ی ما که ۷۱ درصد بود، کمتر برآورد شده بود؛ ولی در این مطالعه ویژگی آزمایش ۹۶ درصد گزارش شد که نسبت به مطالعه‌ی ما که ۸۰ درصد بود، برتری داشت (۲۲). شاید علت این اختلاف در تعداد بیماران مطالعه بود. به علاوه این تفاوت ممکن است به دلیل مرحله‌ی بیماری و نوع ACPA به کار رفته در این آنالیز باشد؛ چرا که حساسیت آزمایش Anti-CCP2 بالاتر تخمین زده می‌شود.

در بررسی که توسط جوکار و همکاران در تهران صورت گرفت، حساسیت و ویژگی Anti-CCP به ترتیب ۶۶/۶ و ۹۴/۱۱ درصد گزارش شد که در مقایسه با آزمایش ما دارای حساسیت کمتر و ویژگی بالاتر بود. در مطالعه‌ی جوکار و همکاران، Anti-CCP در مقایسه با RF بررسی شد؛ در حالی که مطالعه‌ی ما، در مقایسه با کرایتری ACR در تشخیص قطعی RA انجام شد. در این مطالعه حساسیت و ویژگی RF به ترتیب ۶۹/۵۱ و ۸۱/۵۱ درصد گزارش گردید (۲۳).

با توجه به تمام مطالعاتی که پیش از این صورت گرفته است، ارزش تشخیصی Anti-CCP برای بیماران مبتلا به RA بالا بود؛ ولی در تمامی مطالعات انجام شده Anti-CCP در مقایسه با RF بررسی شد که خود جزیی از کرایتریای تشخیصی ACR برای بیماری RA

در مطالعه‌ی ما آزمایش Anti-CCP در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید در مقایسه با کرایتریای ACR دارای حساسیت ۷۱ درصد و اختصاصی بودن ۸۰ درصد بود، که این مقادیر نشان داد، آزمایش Anti-CCP برای تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید و متعاقب آن درمان هر چه سریع‌تر بیماری، آزمایش بسیار مناسبی است. در مطالعه‌ی ما ارزش اخباری مثبت Anti-CCP ۷۸ درصد بود که این میزان در مطالعات قبلی انجام شده تا ۹۵ درصد هم گزارش شده است. همچنین ارزش اخباری منفی Anti-CCP در مطالعه‌ی ما ۷۴ درصد بود که این میزان در مطالعات قبلی تا ۷۸ درصد هم گزارش شده است.

در مطالعه‌ای که توسط حیدری و همکاران در تهران صورت گرفت، Anti-CCP در ۷۹/۲ درصد بیماران RA و RF در ۷۲/۱ درصد بیماران مثبت RA همچنین در ۸/۴۵ درصد بیماران مبتلا به RA سرونگاتیو، آزمون Anti-CCP مثبت بود. در این مطالعه حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی Anti-CCP به ترتیب ۷۹/۲ درصد، ۹۴/۸ درصد، ۹۳ درصد، ۸۳/۸ درصد بود که در مقایسه با مطالعه‌ی ما ارقام بالاتری بود ولی در این مطالعه نیز Anti-CCP با RF مقایسه شده است (۱۹).

در مطالعه‌ی ثالثی و همکاران، ویژگی آزمایش Anti-CCP در تشخیص بیماری RA، ۹۷ درصد بود و ارزش پیش‌گویی آزمایش بالا برآورد شد؛ ولی در این مطالعه نیز Anti-CCP با RF مقایسه شده بود و میزان ارزش پیش‌گویی آزمایش عنوان نشده بود (۲۰).

در یک مطالعه که بر روی بیماران Early RA صورت گرفته بود، حساسیت و ویژگی Anti-CCP به ترتیب ۴۴/۴ و ۹۷/۳ درصد بود؛ اما حساسیت و

قطعی در تشخیص بیماری RA مورد استفاده قرار گیرد، بسیار ارزشمند است؛ چرا که داشتن کرایتریای ACR برای تشخیص بیماری، مستلزم صرف زمان زیادی برای مطرح کردن تشخیص بیماری است که متعاقب آن با تأخیر در شروع درمان همراه است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل انجام طرح پژوهشی به شماره‌ی ۳۸۸۳۱۱ بود. انجام این پژوهش بدون حمایت‌های معنوی و مادی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان میسر نبود.

است و در هیچ کدام از این مطالعات Anti-CCP به عنوان آزمایش قطعی برای تشخیص بیماری RA ارزیابی نشده است. نکته‌ای که مطالعه‌ی ما را از دیگر مطالعات متمایز می‌سازد، همین مطلب است که در مطالعه‌ی ما Anti-CCP در مقایسه با کرایتریای ACR بررسی شده است. همچنین در اغلب بررسی‌های انجام شده RF مورد آزمون از نوع IgM نبوده است، در حالی که در بررسی ما RF از نوع IgM بوده است. از آن جا که RF خود جزئی از کرایتریای ACR است، بنابراین Anti-CCP بتواند به عنوان تنها آزمایش

References

- van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002; 4(2): 87-93.
- Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 1933.
- Vincent C, Serre G, Lapeyre F, Fournie B, Ayrolles C, Fournie A, et al. High diagnostic value in rheumatoid arthritis of antibodies to the stratum corneum of rat oesophagus epithelium, so-called 'antikeratin antibodies'. *Ann Rheum Dis* 1989; 48(9): 712-22.
- Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 302-5.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1): 155-63.
- Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979; 2(6182): 97-9.
- 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.
- 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.
- van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2(4): 249-51.
- Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8): 1831-5.
- Vasishta A. Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: the role of anti-CCP antibodies. *Am Clin Lab* 2002; 21(7): 34-6.
- Lab Test Online. Cyclic Citrullinated Peptide (CCP): A New Serum Marker for Rheumatoid Arthritis [Online] 2003 Jan. [cited 2004 Feb 4]; Available from: URL: <http://labtestsonline.org/understanding/analytes/CCP/tab/test>.
- Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(1): 20-5.
- Munoz-Fernandez S, Alvarez-Doforno R, Gonzalez-Tarrio JM, Balsa A, Richi P, Fontan G, et al. Antiperinuclear factor as a prognostic marker in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(12): 2572-7.
- Miyamura T, Watanabe H, Takahama S, Sonomoto K, Nakamura M, Ando H, et al. [Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in early rheumatoid arthritis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2009; 32(2): 102-9.
- Gupta R, Thabrah MM, Aneja R, Kumar A, Varghese T, Chandrasenan PJ. Usefulness of anti

- CCP antibodies in rheumatic diseases in Indian patients. *Indian J Med Sci* 2009; 63(3): 92-100.
17. Heidari B, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian K. The prevalence and diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: the predictive and discriminative ability of serum antibody level in recognizing rheumatoid arthritis. *Ann Saudi Med* 2009; 29(6): 467-70.
 18. Poormoghim H, Shekarabi M, Golnari P, Yazdipoor N, Nozari B, Farjam Nia A, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of anti-citrulline antibody in rheumatoid arthritis patients and its comparison with other rheumatic disorders and normal individuals. *Razi Journal of Medical Sciences* 2009; 16(62): 89-98.
 19. Heidari B, Lotfi Z, Firouzjahi RA, Heidari P. Comparing the diagnostic values of Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Journal of The Faculty of Medicine Shaheed Beheshti University of Medical Sciences* 2010; 33(3): 156-61.
 20. Salesi M, Farajzadegan Z, Karimifar M, Mottaghi P, Sayed Bonakdar Z, Karimzadeh H. Disease activity index and its association with serum concentration of anti-cyclic citrullinated peptide 1 (anti-CCP1) in patients with rheumatoid arthritis. *Razi Journal of Medical Sciences* 2010; 17(84): 15-21.
 21. Kavanaugh A, Matteson E, Cush J. *Hotline. American College of Rheumatology*; 2003.
 22. O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 283-5.
 23. Jokar M, Mahmoodi M, Hesari S, Sobhani. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Modarres Journal of Medical Sciences* 2008; 10(3-4): 59-64.

Diagnostic Value of Anti-CCP in Patients with Rheumatoid Arthritis Based on American College of Rheumatology Criteria

Mansour Salesi MD¹, Mitra Shabanzadeh MD²

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory arthritis specified by some antibodies. Although the most relevant antibody is rheumatoid factor (RF), it has little sensitivity and specificity for diagnosis of RA. Other groups of antibodies that are produced against the citrullinated epitopes have been proved to be more specific for diagnosing RA. Anti-CCP testing based on ELISA assay is the most effective test for detecting anti-filaggrin antibodies. Positive values of anti-CCP antibody a few years before the clinical signs and symptoms of RA along with high concentrations of this antibody in the synovial fluid increase the probability of citrullination in the pathogenesis of the disease. A combination of anti-CCP and RF would increase the sensitivity of both tests. Most previous studies have used RF as a gold standard for evaluating the diagnostic value of anti-CCP. However, RF is known to have a low sensitivity and specificity. Therefore, we decided to realistically evaluate the diagnostic value of anti-CCP based on American college of rheumatology (ACR) criteria as a gold standard.

Methods This was a descriptive study to evaluate the diagnostic value on 49 RA patients and 49 individuals with other rheumatic diseases. Blood samples were taken to measure erythrocyte sedimentation rate (ESR), RF, anti-CCP. Disease activity was then determined by DAS28. Data analysis was performed by 2 × 2 tables, chi-square test and receiver operating characteristic (ROC) curve for trade-off points. We used SPSS₁₅.

Findings: Data analysis showed anti-CCP to have a sensitivity of 71%, a specificity of 80%, a positive predictive value of 78%, a negative predictive value of 74%, a positive likelihood ratio of 3.55 and a negative likelihood ratio of 0.36. In this study, anti-CCP and RF had a statistically significant correlation ($P < 0.001$).

Conclusion: Anti-CCP is a test with a high predictive value for diagnosing RA.

Key words: Rheumatoid arthritis, Anti-CCP, Diagnostic value.

* This paper is derived from a specialty thesis No. 388311 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Assistant Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mansour Salesi MD, Email: salesi@med.mui.ac.ir