

Romatoid Artrit Anti-CCP'nin Önemi ve Kullanımı

Dr. Şeyma TOLGA (1), Dr. Levent ÖZGÖNENEL (2), Dr. Şule TÛTÛN (3)

ÖZET

Romatoid artrit öncelikle sinovyal eklemleri etkileyen ve hastanın disabilitesine yol açan sistemik bir hastalıktır. Erken teşhis ve agresif tedavi disabiliteyi önleyebilir. RA'nın tanısında kriter olarak kullanılan ve serolojik bir marker olan romatoid faktör(RF) diğer bazı hastalıklarda da saptanabilir. RA spesifliğindeki eksiklik tanı karışıklığına ve istenmeyen tedavi uygulamalarına sebep olabilir. Bu derleme, RA tanısında RF'ye göre daha sensitif ve spesifik olan anti-CCP üzerine odaklanmıştır.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Romatoid faktör, anti-CCP

SUMMARY

Efficacy of Anti-CCP in Rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic disease which mainly affects synovial joints and leads to disability of patient. Early diagnosis and aggressive therapy may prevent disability. The serologic marker ,rheumatoid factor (RF) wich is used an a criteria is diagnosis RA, can be detected in patients suffering from other diseases. The resulting lach of specificity RA can lead confusion and unwanted treatments. This review focus new serologic marker anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) which has more sensitive and specific than more.

Key words: Rheumatoid arthritis, Rheumatoid factor anti-CCP

Romatoid artrit(RA) popülasyonda %0,5-1 oranında görülen yaygın otoimmün bir hastalıktır. RA erken teşhis ve tedavi edilmediğinde sinovyal eklemlerin kronik inflamasyonu ,kemik ve kıkırdak yıkımı ile sakatlığa yol açabilen kronik bir hastalıktır. Hastalık başladıktan sonra ilk 2 yıl içerisinde teşhis ve etkin tedaviyle kalıcı erozyon ve sakatlığın giderilebileceği gösterilmiştir(1). RA'nın sınıflandırılmasının ana kriterleri ACR tarafından belirlenmiştir.Bu sınıflandırmada genelde klinik parametreler esas alınmıştır. Bu parametreler flamasyon ve yıkım ilerlediğinde yeteriyken RA'nın erken teşhisi için elverişli değildir.

RA teşhisi için bu 7 kriterden en az dördünün olması gerekmektedir.

Tanı koymaya yardımcı iyi bir diagnostik marker yüksek sensitivite (çok sayıda hastayı saptayabilme), yüksek spesifite (mümkün olduğunca yalancı pozitif so-

nuçları sınırlama) özelliklerine sahip olmalıdır. ACR kriterleri içerisinde bulunan RF IGG'nin Fc kısmına karşı oluşmuş bir antikordur. RF testindeki eksiklikler daha spesifik RA markırları araştırmalarını canlı tutmuştur.

Yapılan çalışmalarda RA'nın reaktivitesinin tamamen citrulin kalıntılara bağlı olduğu gözlenmiştir.Fil-lagrin bazı citrulin peptidlerini kullanan EliSA'nın geliştirilmesiyle RA erken tanısında kullanılabilir anti-CCP(anti-cyclic citrullinated peptide) testi üretilmiştir. 1. jenerasyon anti-CCP testinde(anti-CCP1) RA için çok yüksek bir spesifite (%98) ve %68'lik bir sensitivite elde edilmiştir.Bu spesifite kaybedilmeden yapılan çalışmalarla %80 sensitivite gösteren anti-CCP2 testine ulaşılmıştır (2).

ANTI-CCP2 ANTİBODYLERİ

Anti-CCP2 testi hastalığın teşhis markeri olarak 3 koşulu karşılar;

1. Hastaları yüksek olasılıkla ortaya çıkarmak için iyi seviyede hassasiyet
2. Hatalı sonuçları olabildiğince azaltmak için iyi seviyede spesifite
- 3.Erken teşhis konulabilmesi

ACR KRİTERLER

- Eklemlerin sabah tutukluluğu (suresi. en az bir saat) > altı hafta
- Uç veya daha fazla eklem bölgesinde dokunularak hissedilebilir şişlikler > altı hafta
- El veya parmak eklemlerinde artrit > altı hafta
- Simetrik Artrit (aynı zamanda her iki eklem bölgesinde) > altı hafta
- Romatizma duğumu
- Kanda romatizma faktörünün bulunması
- Tipik röntgen değişiklikleri (eklem yakınında Osteopeni ve/veya erozyon)

Geçtiğimiz 10 yılda anti-CCP2 dataları göstermiştir ki anti-CCP2 test sonuçları iyi bir diagnostik parametredir (3,4).

SENSİTİVİTE-SPESİFİTE

Yakın zamandaki birçok bağımsız anti-CCP2 data çalışması sensitivite ve spesifite düzeylerini onaylamıştır. Suzuki ve arkadaşlarının 549 RA'lı hastayla yaptığı kohort çalışmasında antiCCP2 testinin ayırıcı özelliği RF testinden daha yüksek bulunmuştur (5). Bütün çalışmalar göstermiştir ki anti-CCP2 testi sensitivitesi RF ile en azından eşit olmakla birlikte çok daha yüksek spesifiteye sahiptir.

RF testinin ayırıcı olmadığı diğer artrit hastalıklarının tanınmasında anti-CCP testinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. RF(+) olabilen SLE ,Hepatit C ,Sjögren Sendromu ,Psoriatik Artrit gibi hastalıklarda anti-CCP pozitifliği çok düşük seviyelerde bulunmuştur (5).

ERKEN BULUNMA VE TAHMİN EDİLME POTANSİYELİ

Erken yükselen tahmin edilebilir markerler RA'nın erken keşfedilmesinde yardımcıdır. Son zamanlardaki çalışmalar eski kan donörlerinde anti-CCP'si pozitif olan hastalarda zamanla artrit il bulgularının oluştuğu gözlemlendi.

Bu çalışmalarda net olan RF antikoru ve anti-CCP üretimi RA gelişimi erken sürecinde ortaya çıkar.

PROGNOSTİK MARKER OLARAK ANTI-CCP

Anti-CCP'nin prognostik değeri çeşitli çalışmalara adres olmuştur. Bu çalışmalar daha çok anti-CCP2 kullanılarak yapılmıştır. 379 erken RA'lı hastanın kohort çalışmasında %55 olan anti-CCP2(+) ile hastalıkta ilerleme ve radyolojik yıkımın tahmin edilebileceği gösterildi. Kastbom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da aynı sonuç elde edildi (6).

Rönnelid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anti-CCP2(-) hastalar ile anti-CCP(+) hastalar birkaç yıl karşılaştırıldığında anti-CCP2(+) hastalarda kötü klinik gidiş ve daha fazla yıkım gözlemlendi (7).

Bu çalışmaların sonucuna göre anti-CCP(+) liği eroziv RA gelişimde bir göstere olarak kabul edilebilir.

RA TEDAVİSİNİN ANTI-CCP ÜZERİNE ETKİSİ

RA tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlar TNF-alfa'yı hedef alanlardır. infliximab gibi TNF-alfa inhibitörleri hastalık aktivitesini azaltabilir ve RA'nın radyolojik ilerlemesini yavaşlatabilir. Geçen yıl çeşitli yayınlar RA tedavisinde anti-CCP ve RF düzeylerindeki değişiklikleri bildirmiştir. Babbio ve arkadaşları uzun dönem(78 hafta) infliximab, MTX yada kombinasyon tedavisinde anti-CCP2 ve RF değişimlerine baktılar. Hastalık aktivitesi azalmasıyla birlikte anti-CCP2 seviyelerinde değişim olmadı fakat RF titreleri belirgin olarak düştü. Bu sonuç çeşitli çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır.

Çalışmalardan çıkarılacak sonuç RF ve anti-CCP'nin RA tedavisine verdikleri yanıt farklıdır (8).

GELECEKTEKİ PERSPEKTİFLER

Şu anda RA için kullanılan tedaviler temelde antiinflamatuardır ve tam olarak hastalığı tedavi edememektedir. Bu terapilerin en fazla yapabildiği hastalığın yayılma ve eroziv hasarını yavaşlatmaktır. Son yıllardaki anlayışa göre hastalığın erken evrelerinde yapılan terapiler en yüksek teröpatik etkinliğe sahiptir. RA'lı hastaların eklem hasarı oluşmadan ayırt edilmesi hayati önem taşır. Anti-CCP2 testinin yaygın olması bu çalışmaları hızlandıracaktır.

Citrulin hakkındaki bilgi birikimi ve ilerleyen teknoloji bu antikoru tanıma potansiyelini arttıracaktır.

SONUÇ

Erken tanı ve tedavide sakatlığı önlemek açısından anti-CCP2'nin rutin olarak kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Steiner, G. 2003. Autoantibodies in rheumatid arthritis. In Rheumatology, pp.833-841. Mosby. Edinburgh/London/New York
- 2- Arnett, F.C., S.M. Edworthy, D.A Bloch, et al. 1988. The American Rheumatism Association 1987

revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*31: 315-324

- 3- **Lee, D. M., P. H Schur.** 2003. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 62:870-874
- 4- **Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, et al.** Classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324
- 5- **Werner, M.H., K. Hutchinson et al.** 2004. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.*50:2305-2308
- 6- **Chen PP, Fong S, Carson DA.** Rheumatoid factor. *Rheum Dis Clin N* 1987;13:545-569
- 7- **Dorner RW, Alexander RL Jr, Moore TL,** Rheumatoid factors. *Clin Chem Acta* 1987;167:1-21
- 8- **Kroot, E-J.J.A, B.AW De Jong, M.A Van leewen, et al.** 2004. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patient with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*43:1831-1835