

ارزش بالینی آنتی‌بادی‌های روماتوئید فاکتور ایمونوگلوبین آ، ضد میلوپراکسیداز و ضد پروتئیناز ۳ در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به سیر متغیر بیماری آرتریت روماتوئید، نیاز به تعیین فاکتورهای مرتبط با پیش‌آگهی بد، برای درمان مناسب این بیماری ضروری می‌نماید. هدف از این مطالعه، تعیین ارتباط بین تیتراژ آنتی‌بادی‌های روماتوئید فاکتور ایمونوگلوبین آ، ضد میلوپراکسیداز و ضد پروتئیناز ۳، با شدت تظاهرات بالینی و رادیوگرافیک بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بود.

روش بررسی: نمونه‌های سرم ۴۸ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید که به این کلینیک مراجعه می‌کردند، مورد آزمایش قرار گرفت و تیتراژ آنتی‌بادی‌های روماتوئید فاکتور ایمونوگلوبین آ، ضد میلوپراکسیداز و ضد پروتئیناز ۳، توسط روش ای‌زا تعیین شد. رادیوگرافی‌های دست با توجه به روش اصلاح شده لارسن توسط راو و هریورن، خوانده شدند، همچنین نسبت کارپومتاکاریال محاسبه شد. در این مطالعه مقطعی - تحلیلی، برای آنالیز آماری، از شاخص‌های فراوانی، درصد فراوانی، میانگین، میانه، مد، انحراف معیار و خطای معیار استفاده شد و در آنالیز تحلیلی، از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید.

یافته‌ها: روماتوئید فاکتور ایمونوگلوبین آ، در ۳۳٪ بیماران [۲۴٪ بیماران با روماتوئید فاکتور منفی (تست آگلوتیناسیون)] مشاهده شد که ارتباط معنی‌دار با افت هموگلوبین داشت ($p=0/02$, $t=-0/311$) ولی با تخریب رادیولوژیک، ارتباط معنی‌دار نداشت ($t=-0/078$). آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز و ضد پروتئیناز ۳ به ترتیب در ۱۶٪ و ۲۰٪ بیماران مشاهده شدند که با توجه به تعداد اندک سرمهای مثبت، ارتباط بین آنها بررسی نشد.

نتیجه‌گیری: روماتوئید فاکتور ایمونوگلوبین آ، به طور قابل ملاحظه‌ای با شدت بیماری ارتباط داشت و در تعیین بیماران سرپازیتو، بسیار حساس‌تر بود.

کلیدواژه‌ها: ۱- روماتوئید آرتریت ۲- آنتی‌بادی ضد میلوپراکسیداز ۳- آنتی‌بادی ضد پروتئیناز ۳ ۴- روماتوئید فاکتور ایمونوگلوبین آ

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۱۸، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۶/۸۵

مقدمه

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis=RA)، یک بیماری اتوایمون با مشخصه تغییرات التهابی در مفاصل همراه نابهنجاری‌های جزالیزه سیستم ایمنی می‌باشد. طیف وسیعی از اتو آنتی‌بادی‌ها در بیش‌تر بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید پیدا شده است.^(۱-۱۰) در میان این آنتی‌بادی‌ها، روماتوئید فاکتور (RF)، مخصوصاً ایزوتیپ M

(I) دانشیار و فوق تخصص بیماری‌های مفصلی و روماتیسم، بیمارستان فیروزگر، میدان ولی‌عصر، خیابان ولدی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).

(II) دانشیار و متخصص ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، تقاطع بزرگراه شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

(III) پزشک عمومی.

مفاصل بزرگ و تظاهرات خارج مفصلی می‌شوند که می‌تواند تهدید کننده جان آنها باشد؛ لذا تعیین معیارهای نشان دهنده شدت بیماری، به منظور تجویز زود هنگام درمان‌های تهاجمی‌تر، برای بیماران با فاکتورهای مرتبط با پیش‌آگهی بد، ضروری می‌نماید.^(۲۴)

مطالعه حاضر برای تعیین ارزش بالینی این اتوآنتی‌بادی‌ها (Anti-PR3 و Anti-MPO, IgARF) در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید طراحی شده است.

روش بررسی

نمونه‌های سرم از ۴۸ بیمار که در کلینیک روماتولوژی فیروزگر ویزیت شده بودند، گرفته شد، که این بیماران تشخیص کلاسیک یا قطعی با توجه به معیارهای تشخیصی ACR در سال ۱۹۸۷ داشتند.^(۱۱) میانگین سنی این بیماران، ۴۷/۹ سال (محدوده ۲۸-۷۶ سال) بود. تمام نمونه‌های خون در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد، نگهداری و سپس بدون اطلاع از جزئیات بالینی بیماران، مورد آزمایش قرار گرفتند.

شدت فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید توسط تعداد مفاصل دردناک و ملتهب، ESR (میلیمتر در ساعت اول)، هموگلوبین (گرم در دسی‌لیتر)، اندکس ریچی و طبقه‌بندی عملکرد اشتاین بروکر، مشخص گردید. همچنین اطلاعات بالینی مانند مدت شروع بیماری و نوع درمان، از پرونده بیماران استخراج شد.

رادیوگرافی‌های دست و مچ، توسط یک روماتولوژیست با تجربه، با توجه به روش اصلاح شده لارسن توسط راو و هربرون در سال ۱۹۹۵^(۲۵) خوانده شدند. آنالیز، به گرافی‌های دست محدود شد (به جای دست و پا) (اعتقاد بر این بود که این اقدام، باعث خطایی در روش انجام کار و تحلیل یافته‌های آن نمی‌شود). اثبات شده است که اندازه‌گیری تخریب رادیولوژیک در دستها، ارتباط بیشتری با محدودیت عملکرد و همچنین اثر منفی روی کیفیت زندگی دارد.^(۲۶ و ۲۷)

از علایم مشخصه بیماری در نظر گرفته می‌شود؛ اخیراً این آنتی‌بادی در تشخیص آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود^(۱، ۳، ۱۰) و یکی از معیارهای طبقه‌بندی توصیه شده توسط انجمن روماتیسم آمریکا می‌باشد.^(۱۱) در عین حال این اتوآنتی‌بادی، ارزش تشخیصی و پیش‌بینی کمی دارد، همچنین در بیماران مبتلا به سایر بیماری‌های اتوایمیون روماتیسمی و حتی در نسبت قابل توجهی از افراد سالم نرمال، دیده می‌شود.^(۱۲)

مطالعاتی که روی سایر ایزوتیپ‌های فاکتور روماتوئید انجام شده است، نشان دهنده ارتباط بین این آنتی‌بادی‌ها، بخصوص ایزوتیپ A نسبت به ایزوتیپ M و G، با سیر و شدت بیماری و تظاهرات خارج مفصلی در آرتریت روماتوئید می‌باشد.^(۱۳-۱۶)

آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody=ANCA) اتوآنتی‌بادی‌هایی بر ضد آنتی‌ژن‌های واقع در گرانول‌های سیتوپلاسمیک نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها هستند که به دو صورت سیتوپلاسمیک (Cytoplasmic-ANCA=C-ANCA) و پری‌نوکلئار (Perinuclear-ANCA=P-ANCA)، روی نوتروفیل‌های انسانی فیکس شده توسط اتانول، رنگ می‌گیرند. در حال حاضر بخوبی واضح می‌باشد که ANCA دارای دو ویژگی آنتی‌ژنیک اصلی می‌باشد، C-ANCA، بیش‌تر آنتی‌بادی‌های ضد پروتئیناز ۳ (Proteinase 3=PR3) و P-ANCA، آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز (Myeloperoxidase=MPO) را نشان می‌دهد.

ANCA، در سرم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید گزارش شده است.^(۱۷-۲۱) در بعضی گزارش‌ها، حضور آنها با واسکوئیت روماتوئید و سندرم فلتی ارتباط داشته است.^(۲۲ و ۲۳)

به محض تشخیص آرتریت روماتوئید، این سؤال مطرح می‌شود که آیا روماتیسم، پیشرفت شدید خواهد داشت؟ بعد از ۱۰ سال از استقرار بیماری، آرتریت روماتوئید باعث ناتوانی عملکرد در تقریباً نیمی از بیماران می‌شود. بعلاوه بعضی از بیماران، دچار بیماری بسیار شدید همراه تخریب

جدول شماره ۱- مشخصات بیماران

۴۸	تعداد
۴۷/۹(۲۸-۷۶)	میانگین سن(گستره) سال
۹/۳۹	مذکر/مونث
۶/۲(۱-۲۲)	میانگین مدت بیماری(گستره) سال
۷۲(۰-۳۰۰)	میانگین مدت خشکی صبحگاهی(گستره) دقیقه
۱۱/۷(۰-۳۴)	میانگین اندکس ریچی(گستره)
۴	وجود ندول، تعداد
۴۵/۲(۱-۱۴۸)	میانگین ESR(گستره)mm/hr
۱۲/۵۳(۷/۳-۱۵/۴)	میانگین Hb(گستره)g/dl
۱۵	AgARF، مثبت U/ml^2، تعداد گستره
۳۰/۹۶-۳۵۵/۶۰	Anti-MPO، مثبت u/ml
۲	Anti-PR3، مثبت u/ml
۱	نمره لارسن
۳۰/۲(۲۸)	میانگین(میانه)
۱/۱(۲۲-۵۶)	ضریب خطا(گستره)
	نسبت C/MC
۰/۵۳(۰/۵۴)	میانگین(میانه)

همبستگی میان تیتراژ آنتی‌بادی‌ها (Anti-MPO، IgARF) و (Anti-PR3) و نمره لارسن و نسبت متاکارپ/کارپ و همبستگی میان تیتراژ آنتی‌بادی‌ها و اندکس ریچی، تعداد مفاصل ملتهب، نمره عملکرد اشتاین بروکر و وجود ندولهای روماتوئیدی، سرعت سدیمان خون و هموگلوبین مورد بررسی قرار گرفت و مواردی که همبستگی معنی‌داری مشاهده شده است، در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

جدول شماره ۲- گزارش همبستگی‌های معنی‌دار در متغیرهای

اندازه‌گیری شده		رابطه همبستگی
r*	P value**	
+۰/۲۷۲	۰/۰۲	تیتراژ IgARF و سن
-۰/۳۱۱	۰/۰۲	تیتراژ IgARF و هموگلوبین
+۰/۳۷۴	۰/۰۵	نمره لارسن و مدت بیماری
**P value ≤ ۰/۰۵ همبستگی معنی‌دار می‌باشد.		
*r = ضریب همبستگی پیرسون		

یک همبستگی با معنی، بین مدت بیماری و نمره رادیولوژیک پیدا شد (P=۰/۰۵).

همچنین از نسبت کارپومتاکارپال توصیف شده توسط ترنتام و ماسی^(۲۸) استفاده شد. این نسبت، برای هر دو دست راست و چپ، محاسبه و میانگین آن مشخص شد. مقادیر نرمال آن کمتر از ۰/۶۰ است. این نسبت نشان دهنده کاهش فاصله مفصلی در مچ می‌باشد و با پیشرفت درگیری مچ، کاهش می‌یابد.

این آنتی‌بادی‌ها در سرم، توسط کیت‌های الایزای خریداری شده از شرکت genesis diagnostic به کمک روش الایزای فاز جامد و با استفاده از میکروپلیت‌های پولی استیرن در سنتهای مجزا به شرح زیر و در نهایت به کمک دستگاه‌های رنگ‌سنجی (فتومتریک)، اندازه‌گیری شدند:

برای IgARF، پلیت‌های میکروتیتر، توسط ایمونوگلوبین G خرگوش، پوشیده و با مقادیر مناسب از نمونه‌های بیماران، انکوبه و سپس با پراکسیداز ضد انسانی IgA(GD24)، کونژوگه شد تا آنتی‌بادی‌ها مشخص شوند.

برای Anti-MPO و Anti-PR3، پلیت‌های میکروتیتر، با MPO/PR3، پوشیده و سپس با ایمونوگلوبولین G ضد انسانی بز که به آن پراکسیداز هورس رادیش متصل شده بود، واکنش داده شدند و سپس سوپسترای آنزیمی اضافه گردید تا آنتی‌بادی‌ها مشخص شوند.

در این مطالعه مقطعی - تحلیلی، برای آنالیز آماری، از شاخص‌های فراوانی، درصد فراوانی، میانگین، میانه، مد، انحراف معیار و خطای معیار استفاده شد و در آنالیز تحلیلی، از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید.

یافته‌ها

نمونه‌های سرم ۴۸ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی بیمارستان فیروزگر، بررسی شدند. مشخصات این بیماران در جدول شماره ۱ آمده است.

سروپازیتو می‌شود. البته سرونگاتیو بودن، نشان دهنده قطعی بیماری آرام و غیرمخرب نمی‌باشد، حتی وقتی تست‌های اختصاصی ایزوتیپ استفاده می‌شوند، با در نظر گرفتن مداخله فاکتورهای متعددی از قبیل آنتی‌بادی‌های ضد ایزوتیپ که می‌توانند باعث نتایج منفی کاذب شوند، ممکن است بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید سرونگاتیو حقیقی وجود داشته باشند که به سوی بیماری شدید و مخرب پیش بروند.^(۳۱)

در مطالعه حاضر، IgARF در بیماران مسن‌تر، بسیار بیش‌تر دیده شد. در تأیید سایر مؤلفین^(۲۲ و ۲۳)، تخریب رادیولوژیک، ارتباط معنی‌داری با مدت بیماری داشت. مانند مشاهدات گروهی دیگر^(۳۳)، تیترا IgARF به طور با ارزشی با افت هموگلوبین خون همبستگی داشت که با توجه به اینکه میزان افت هموگلوبین، یکی از نشانه‌های شدت و فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید می‌باشد، می‌توان نتیجه گرفت که ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین افزایش تیترا IgARF و شدت بیماری در بیماران مورد مطالعه وجود دارد. البته بین این آنتی‌بادی، با سایر مؤلفه‌های فعالیت بیماری مانند اندکس ریچی، تعداد مفاصل ملتهب، طبقه‌بندی عملکرد اشتاین بروکر، ESR، ندول‌های روماتوئید و تخریب رادیولوژیک، ارتباطی پیدا نشد.

سایر مطالعات، ارتباط بین تیترا IgARF و بیماری مخرب‌تر^(۳۱، ۳۴ و ۳۵) و تظاهرات خارج مفصلی^(۲۹ و ۳۴) را نشان داده‌اند. توضیحات فراوانی برای اختلافات بین ارتباط ایزوتیپ‌های RF و متغیرهای بالینی رادیولوژیک ممکن می‌باشند:

ابتدا تذکر این مطلب مهم است که روشهای مختلف شناسایی این اتوآنتی‌بادی‌ها، استاندارد شده نمی‌باشند، همچنین نمی‌شود احتمال تأثیر درمان‌های تجویز شده روی تیترا این اتوآنتی‌بادی‌ها و در نتیجه روی کل نتایج مطالعات را رد کرد. نشان داده شده که روماتوئید فاکتور، حساس‌ترین اتوآنتی‌بادی نسبت به انواع درمان‌های تجویز شده می‌باشد.^(۳۶)

IgARF به طور قابل ملاحظه‌ای، با افت هموگلوبین همبستگی داشت و اغلب در بیماران مسن‌تر دیده شد. IgARF اندازه‌گیری شده توسط الیزا در گروه‌ها، در ۱۱ نفر از بیماران که روماتوئید فاکتور منفی (تست آگلوتیناسیون) داشتند، مثبت شد، پس ۲۴/۴٪ بیماران به صورت کاذب سرونگاتیو بودند. در این زمینه، دقت تست روماتوئید فاکتور ۶۸/۸٪ می‌باشد (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳- دقت تست روماتوئید فاکتور

مجموع	روماتوئید فاکتور		مجموع
	مثبت	منفی	
۲۹	۳	۲۶	منفی
۱۶	۵	۱۱	مثبت
۴۵	۸	۳۷	مجموع

مجموع تعداد بیماران = (مثبت حقیقی + منفی حقیقی) = دقت

بحث

هدف اصلی این مطالعه، بررسی ارتباط بین آنتی‌بادی‌های IgARF، Anti-MPO و Anti-PR3 و شدت تظاهرات بالینی و رادیوگرافیک در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بود. ۴۸ بیمار مبتلا به روماتوئید آرتریت این کلینیک، با میانگین سنی ۶۷/۹ سال و نسبت مذکر/مؤنث ۴/۳۳ مورد مطالعه قرار گرفتند.

بیماران، با توجه به مدت شروع علائم متفاوت (از ۱ تا ۲۲ سال) و دریافت انواع درمان‌های علامتی و خط دوم، یک گروه ناهمگن را تشکیل دادند.

IgARF (الیزا) در ۱۱ نفر (۲۳/۹٪) از بیماران که روماتوئید فاکتور منفی (تست آگلوتیناسیون) داشتند، رؤیت شد. روش الیزا، بسیار حساس‌تر، کارآمدتر و آسان‌تر برای انجام تعداد زیادی آزمایش در یک زمان است و همچنین دارای مزیت امکان تعیین ایزوتیپ نسبت به تست‌های آگلوتیناسیون معمول می‌باشد.^(۲۹ و ۳۰)

با توجه به این مطلب، دسترسی به تست‌های روماتوئید فاکتور حساس‌تر و اختصاصی‌تر، باعث کاهش بیماران سرونگاتیو کاذب و درمان زودتر و مناسب‌تر بیماران

با توجه به نتایج حاصل پیشنهاد می‌شود که مطالعاتی با گروه‌های همگن‌تر و بزرگ‌تر برای بررسی ارزش بالینی این اتوآنتی‌بادی‌ها و همچنین تعیین ارزش تشخیصی و پیش‌آگهی بیماری انجام شود. همچنین به منظور کاهش میزان بیماران روماتیسمی که سرونکاتیو در نظر گرفته می‌شوند و برای تجویز زودتر درمان‌های تهاجمی‌تر برای بیماران دارای فاکتورهای با پیش‌آگهی بد، به آزمایشگاه‌ها، برای جایگزینی و استفاده از روش الیزا برای تعیین روماتویید فاکتور توصیه می‌شود.

فهرست منابع

- 1- Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940; 17: 172-88.
- 2- Rose HM, Ragan C, Pearce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by serum samples of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984; 68: 1-6.
- 3- Singer JM, Plotz CM. The latex fixation test. I- Application to the serological diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1956; 21: 888-96.
- 4- Andersen I, Andersen P, Graudal H. Smooth muscle antibodies in rheumatoid arthritis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1980; 88: 131-5.
- 5- Terato K, Shimozuru Y, Katayama K, Takemitsu Y, Yamashita I, Miyatsu M, et al. Specificity of antibodies of type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1493-500.
- 6- Lassoued S, Oksman F, Fournie B, Danon F, Fournie A, Lassoued K. Autoantibodies to limins in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 877-9.
- 7- Petersen J, Rhodes G, Roudier J, Vaughan JH. Altered immune response to glycin-rich sequences of Epstein-barr nuclear antigen-1 in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 993-1000.
- 8- Hoet RM, Voorsmith RACA, Van Venrooji WJ. The perinuclear factor, a rheumatoid arthritis-specific autoantigen, is not present in keratohyalin granules of cultured buccal mucosa cells. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 59-65.

در این مطالعه، Anti-MPO در ۱۶٪ و Anti-PR3، در ۰۸٪/۲۰۸٪ سرمها مشاهده شدند. البته شیوع مختلفی از این اتوآنتی‌بادی‌ها گزارش شده است (۷۲-۱۶٪).^(۱۷، ۲۰ و ۳۷) با توجه به تعداد اندک سرمهای مثبت برای Anti-MPO و Anti-PR3، ارتباط معنی‌داری بین این آنتی‌بادی‌ها و اطلاعات بالینی و رادیولوژیک بیماران پیدا نشد. اختلافات بین مطالعات ANCA در بیماران مبتلا به آرتریت روماتویید، علاوه بر توضیحات قبلی (اثرات داروها روی اتوآنتی‌بادی‌ها) شاید به دلیل روشهای مختلف تعیین ماهیت آنتی‌ژن باشد.

برای مثال، تفسیر طرح رنگ‌پذیری P-ANCA شاید با حضور آنتی‌بادی‌های ضد هسته در همان سرم مشکل شود، آنتی‌بادی‌هایی با این خصوصیات می‌توانند طرح‌های رنگ‌پذیری مشابهی ایجاد کنند. واکنش متقابل با آنتی‌بادی‌های ضد تیرویید میکروزومال، اختصاصی برای تیروپراکسیداز (TPO)، شاید باعث نتایج مثبت تست Anti-MPO به روش الیزا شود.

به عنوان یک دیدگاه در آرتریت روماتویید، حضور Anti-MPO و آنتی‌بادی‌هایی بر ضد سایر آنزیم‌های نوتروفیل، شاید نتیجه تخریب نوتروفیلی داخل مفصل روماتویید (اولین پایگاه تخریب بافتی) و احتمالاً به دنبال حضور لنفوسیت‌های بیش‌تر و ترافیک سلولی جانبی باشد؛ در نتیجه، حضور این اتوآنتی‌بادی‌ها، با بیماری مخرب‌تر مرتبط می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر که بر روی بیماران مبتلا به آرتریت روماتویید ایرانی انجام گرفته است، تیتراژ آنتی‌بادی IgA/R، ارتباط قابل ملاحظه‌ای با میزان افت هموگلوبین خون که یکی از مؤلفه‌های شدت و فعالیت بیماری آرتریت روماتویید می‌باشد، داشت. همچنین این تست در تشخیص بیماران سروپازیتو، بسیار حساس‌تر از روشهای معمول آگلوتیناسیون RF بود.

- 9- Steiner G, Hartmuth K, Skriner K, Maurer-Fogy I, Sinski A, Thalmann E, et al. Purification and partial sequencing of the nuclear autoantigen RA33 shows that it is indistinguishable from the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. *J Clin Invest* 1992; 90: 1061-6.
- 10- Carson DA. Rheumatoid factor. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of rheumatology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p. 198-207.
- 11- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- 12- Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991; 91: 528-34.
- 13- Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: A multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44(8): 1736-43.
- 14- Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons Dp, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study: A large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4): 906-12.
- 15- Jonsson T, Thorsteinsson J, Kolbeinsson A, Jonasdttir E, Valdimarsson H. Population study of the importance of rheumatoid factor isotypes in adults. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 863-8.
- 16- Jonsson T, Arbinjarnarsen S, Thorsteinsson J, Kolbeinsson A. Raised IgA RF but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestation in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 372-5.
- 17- Lassoued S, Sixou L, Oksman F, Pages M, Fournie A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against myeloperoxidase in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1069-70.
- 18- Savige JA, Gallicchio MC, Stockman A, Cunningham TJ, Rowley MJ, Georgiou T, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 92-8.
- 19- Edgar JDM, Bell AL, Conlan SK, McMillan SA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 859-60.
- 20- Coremans IE, Hagen EC, Daha MR, Van der Woude FJ, Van der Voort EA. Antilactoferrin antibodies in patient with rheumatoid arthritis are associated with vasculitis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1466-75.
- 21- Mudler AHL, Horst G, Van Leewen MA, Limberg PC, Kallenberg CGM. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1054-60.
- 22- Juby A, Johnston C, Davis P, Russel AS. Antinuclear and Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies(ANCA) in sera of patients with Felty's syndrome. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 185-8.
- 23- Coremans IEM, Hagen EC, Van der Voort EAM, Van der Woude FJ, Daha MR, Breedveld FC. Autiantibodies to neutrophili cytoplasmic enzyme in Felty's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 255-62.
- 24- Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 944-7.
- 25- Rau R, Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1976-82.
- 26- Van der Heide A, Remme CA, Hofman DM, Jacobs JWJ, Bijcsma JWJ. Prediction of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1466-74.
- 27- Vitteq O, Pouplin S, Kranowska K, Jouen-Beades F, Saaker KK, Goos D. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiologic progression of rheumatoid arthritis in a 3-year prospective study. *Rheumatology* 2003; 42: 939-46.
- 28- Trentham DE, Masi AT. Carpometacarpal ratio: A new quantitative measure of radiologic progression of wrist involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 939-44.
- 29- Gioud-Paquet M, Auvinet M, Raffin T, Daha F, Facker CN. IgM Rheumatoid factor(RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. *Am Rheum Dis* 1987; 46: 65-71.
- 30- Tarkowski A, Nilsson LA. Isotype-specific measurement of rheumatoid factor with reference to clinical features of rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Immunol* 1983; 12: 129-35.
- 31- Teitsson I, Withrington RH, Seifert MH, Valdimarsson H. Prospective study of early rheumatoid arthritis. prognostic value of IgA rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 673-8.
- 32- Smolen JA. Rheumatoid arthritis. In: Maini RN, Van Vernooyji WJ, editors. *Manual of biological markers*. 2nd ed. Amsterdam: Kluwer Academic; 1996. p. 1-18.

33- Vasiliauskiene L, Wiik A, Hoier-madsen M. Prevalence and clinical significance of antikeratin antibodies and other serological markers in Lithuanian patients. *Am Rheum Dis* 2001; 60: 459-66.

34- Houssien DA, Jonsson T, Davis E, Scott DI. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and outcome of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 46-53.

35- Jorgensen C, Legouffe MC, Bologna C, Brochier J, Sany J. IgA isotype rheumatoid factor in rheumatoid arthritis: clinical implications. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 301-4.

36- Hanly JG, Hassan J, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Effects of gold therapy on the synthesis and quantity of serum and synovial fluid IgM, IgG, and IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 480-7.

37- Cambridge G, Williams M, Leaker B, Corbett M, Smith CR. Antimyeloperoxidase antibodies in patients with rheumatoid arthritis: prevalence, clinical correlates, and IgG subclasses. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1994; 53: 24-9.

Clinical Significance of IgA Rheumatoid Factor, Anti-Myeloperoxidase, and Anti-Proteinase 3 Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis

I
*H. Poormoghim, MD

II
M. Shekarabi, PhD
III
P. Karimi, MD

III
H. Derakhshani, MD

Abstract

Background & Aim: According to the variable progression of rheumatoid arthritis (RA) determination of factors related with poor prognosis is necessary for appropriate treatment of these patients. In this cross section analytical study the aim was to determine the correlation between IgA RF, anti-MPO, anti-PR3 antibodies and clinical, radiological severity in patients with RA.

Patients and Methods: Serum samples from 48 patients with RA, who were seen regularly in this clinic were tested. IgA RF, anti-MPO, anti-PR3 titers were estimated by enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA). Hand radiographs were read using the Larsen method as modified by Rau and Herborn; also carpometacarpal ratio was calculated. For statistical analysis frequency, percent of frequency indices, mean, median, mode, standard deviation, standard error and for analytic analysis, pearson's correlation coefficient have been used.

Results: IgA RF was detected in 33.3% of patients [24.4% of RF (agglutination test) negative patients] and was significantly correlated with low blood hemoglobin ($r = -0.311$, $p = 0.02$), but not with radiologic damage ($r = -0.078$). Anti-MPO, and anti-PR3 antibodies were detected in 4.16%, and 2.08% of patients respectively. According to small number of positive sera no correlation was assessed.

Conclusion: IgA RF is significantly associated with disease activity and more sensitive in detecting seropositive patients.

Key Words: 1) Rheumatoid Arthritis 2) Antimyeloperoxidase 3) Antiproteinase 3
4) Rheumatoid Factor Immunoglobulin A

I) Associate Professor, Rheumatologist, Valadi St., Valiasr sq., Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Associate Professor, Immunologist, Medical Collage, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

III) General Physician.