



Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Frecuencia de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y factor reumatoide en pacientes con enfermedades reumatológicas de un centro de reumatología, Medellín, Colombia



Carolina Muñoz-Grajales^a, Carlos Horacio Muñoz Vahos^b,
James Díaz Betancur^c y Luis Alberto Ramírez Gómez^{d,*}

^a Departamento de Medicina Interna, División de Reumatología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Departamento de Medicina Interna, División de Reumatología, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

^c Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Estrategia de Sostenibilidad 2013-2014, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

^d Sección de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Reumatología SA, Clínica Las Vegas, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de noviembre de 2013

Aceptado el 10 de octubre de 2014

On-line el 11 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Factor reumatoide

Artritis reumatoide

Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado

Artritis

Diagnóstico

R E S U M E N

Introducción: El inicio oportuno de la terapia en artritis reumatoide evita el daño articular, y para ello es necesario un diagnóstico precoz. La detección del factor reumatoide y de los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado forma parte del abordaje diagnóstico inicial del paciente con artritis.

Objetivo: Determinar la frecuencia de factor reumatoide y de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado en pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades reumatológicas, atendidos en un centro ambulatorio de reumatología, en Medellín, Colombia.

Métodos: Evaluamos la presencia de factor reumatoide y de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado en 246 sujetos (64 con artritis reumatoide, 80 con otras enfermedades reumatológicas, 61 con osteoartritis y 41 sanos o con fibromialgia).

Resultados: En los pacientes con artritis reumatoide la frecuencia de factor reumatoide y de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y doble positividad fue: 86, 83 y 80%, respectivamente; y en otras enfermedades reumatológicas: 12,5%; 6% y 1%. Ningún sujeto con fibromialgia o sano resultó positivo para antipéptido cíclico citrulinado, pero hasta un 5% presentó positividad para factor reumatoide.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: largo2001co@gmail.com (L.A. Ramírez Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2014.10.001>

0121-8123/© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusión: Se debe tener presente la posibilidad de positividad para factor reumatoide y antipéptidos cíclicos citrulinados en otras enfermedades diferentes a la artritis reumatoide y en personas sanas; especialmente para el primero.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Frequency of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatic diseases from a rheumatology outpatient center in Medellín, Colombia

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid factor
Rheumatoid arthritis
Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies
Arthritis
Diagnosis

Introduction: The initiation of therapy in rheumatoid arthritis prevents joint damage, but this requires an early diagnosis. The detection of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide is part of the initial diagnostic approach of patients with arthritis.

Objective: To determine the frequency of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases in patients of a rheumatology outpatient center in Medellín, Colombia.

Methods: An evaluation is made of the presence of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in 246 subjects (64 with rheumatoid arthritis, 80 with other rheumatic diseases, 61 with osteoarthritis and 41 healthy or with fibromyalgia).

Results: In rheumatoid arthritis patients the frequency of rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, and double positivity (rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide simultaneously) was: 86%, 83% and 80%, respectively, and in other rheumatologic diseases it was: 12.5%, 6%, and 1%, respectively. No subjects with fibromyalgia, or healthy, tested positive for anti-cyclic citrullinated peptide, but up to 5% showed positivity for rheumatoid factor.

Conclusion: The possibility of positivity for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptides in diseases other than rheumatoid arthritis and in healthy people should be taken into account, and particularly rheumatoid factor.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

El factor reumatoide (FR) se utiliza rutinariamente en la evaluación de pacientes con artritis o artralgiás inflamatorias, de inicio reciente, para establecer el diagnóstico de artritis reumatoide (AR); no obstante, otras enfermedades reumatológicas y no reumatológicas pueden dar positividad para dicho factor, disminuyendo su especificidad^{1,2}; y solo está presente en el 50-80% de los pacientes con AR, con mayor probabilidad de resultar negativo en estadios tempranos de la enfermedad³.

Desde hace varios años los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-PCC) han surgido como un biomarcador útil en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con AR^{4,5}. Aunque la mayoría de los estudios coinciden en que tienen una especificidad de hasta un 10% mayor que el FR para diagnóstico de la AR, otros han observado una especificidad similar y, como en el caso del FR, positividad en otras enfermedades diferentes a la AR⁶. En pacientes colombianos se dispone de pocos estudios sobre el desempeño diagnóstico del FR y los anti-PCC en el diagnóstico de la AR^{7,8} y menos en el escenario de otras enfermedades con compromiso articular. En este artículo nosotros evaluamos la frecuencia del FR y los anti-PCC en pacientes

con AR, otras enfermedades reumatológicas y controles sanos, atendidos en un centro ambulatorio de reumatología.

Metodología

Se hizo un estudio transversal en el que se incluyeron individuos con diagnóstico de AR u otras enfermedades reumatológicas y sujetos sanos, atendidos en un centro ambulatorio de reumatología en Medellín, Colombia.

Se revisaron los registros clínicos de los pacientes mayores de 18 años que consultaron por artralgiás o artritis entre abril de 1997 y agosto de 2011. Se incluyeron los individuos que tenían al menos una medición de FR y anti-PCC y se excluyeron las historias clínicas mal codificadas o incompletas y las historias de pacientes que no tuvieran al menos 2 consultas de seguimiento o un diagnóstico claro establecido. La información se recogió entre octubre y noviembre de 2011.

Se tomó como prueba de referencia o estándar de oro para el diagnóstico de AR el criterio de un único reumatólogo (LARGO). Asimismo, para el diagnóstico de las otras enfermedades reumatológicas se consideró el criterio del mismo reumatólogo (LARGO), que se basó en la aplicación de los criterios vigentes en el momento de la evaluación para cada

Tabla 1 – Diagnóstico al final del seguimiento

Diagnóstico	Total N = 246 (%)
Sano	32 (13)
Fibromialgia	9 (3,7)
Osteoartritis	61 (24,8)
Artritis reumatoide	64 (26)
Polimialgia reumática	13 (5,3)
Enfermedad del tejido conectivo ^a	29 (11,8)
Otra enfermedad reumatológica ^b	38 (15,4)

^a Enfermedades: lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica.
^b Enfermedades como: enfermedad articular inflamatoria no diferenciada, eritema nudoso, enfermedad por microcristales, reumatismo palindrómico.

una de las enfermedades. Los resultados de las pruebas de FR y anti-PCC se homogeneizaron según punto de corte como positivo o negativo, independientemente de la técnica de laboratorio utilizada, y se catalogaron de acuerdo a la positividad en alta (3 o más veces el valor de referencia) o baja (menos de 3 veces).

Análisis estadístico

Se categorizaron los pacientes en 4 grupos: AR, otras enfermedades reumatológicas (incluidas lupus eritematoso sistémico [LES], síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, artritis indiferenciada, eritema nudoso, enfermedad por microcristales, reumatismo palindrómico, polimialgia reumática), osteoartritis, y sano o con fibromialgia. Las variables cualitativas se describen en términos absolutos y porcentajes, y las variables cuantitativas como medianas y su respectivo rango intercuartílico (RIQ), es decir, percentiles 25 y 75. Se utilizaron los *software* Stata 11 y Epidat 3.1.

Resultados

Se incluyeron 246 sujetos que habían sido evaluados por artralgias o artritis (64 con AR, 80 con otras enfermedades reumatológicas, 61 con osteoartritis, 9 con fibromialgia y 32 sanos). El 82% (202) era de sexo femenino, la mediana de edad fue de 51 años (RIQ 40-60) y la mediana de seguimiento para toda la población fue de 5,7 meses (RIQ 1-22). En las tablas 1 y 2 se describen las características demográficas para las condiciones estudiadas.

En los pacientes con diagnóstico final de AR, la positividad para FR fue del 86% y para los anti-PCC del 83%. En el 30% de los pacientes con AR los síntomas habían comenzado hacía menos de 3 meses, en el 40% menos de 6 meses y en el 58% menos de 12 meses. Solamente 3 de los pacientes con AR con menos de 6 meses de evolución de los síntomas fueron negativos para FR y anti-PCC. La frecuencia de FR y anti-PCC para cada grupo se describe en la tabla 3.

De los 14 pacientes sin AR con FR positivo (10 con otra enfermedad reumatológica, 2 con osteoartritis y 2 sanos o con fibromialgia) 6 tenían títulos altos de FR -3 o más veces- (2 sanos, 2 con osteoartritis y 2 con reumatismo palindrómico; los de artrosis con 65 y 70 años de edad).

Los 9 pacientes sin AR con anti-PCC positivo tenían: 4 osteoartritis y 5 otra enfermedad reumatológica (2 enfermedad articular inflamatoria no diferenciada, uno reumatismo palindrómico, 2 LES). Solo uno de estos pacientes tenía títulos 3 o más veces el valor de referencia.

Nueve (14%) de los pacientes con diagnóstico de AR fueron diagnosticados después de los 65 años, sin diferencias clínicas o en positividad de biomarcadores respecto a los pacientes de menor edad. Solo un paciente de este grupo comenzó con afectación de cintura escapular y pélvica (inicio polimiálgico). Trece pacientes tenían diagnóstico final de polimialgia reumática; ninguno de estos resultó positivo para FR o anti-PCC.

Discusión

Aunque la sensibilidad y especificidad de las pruebas pueden diferir entre estudios debido a la utilización de diferentes poblaciones de pacientes, controles, tipos de ensayos, técnicas y puntos de corte^{5,9,10}, se acepta una sensibilidad parecida entre FR y anti-PCC cuando se toman en consideración los anticuerpos anticitrulina de segunda o tercera generación, con incremento de aproximadamente un 5-10% en la especificidad de anti-PCC respecto al FR^{1,5,11,12}. Hay que resaltar que la especificidad resulta mayor (99-100%) al combinarlas^{3,8,13-15}.

Se ha reconocido la aparición temprana, en el curso de la AR, de los anti-PCC y su presencia en el 35-50% de los pacientes con AR y FR negativo^{3,16}; en nuestro estudio la positividad de FR y anti-PCC fue similar entre quienes tenían menos de 3 y 6 meses del inicio de los síntomas, equivalente al 20% y al 40% de la población con AR evaluada, respectivamente; y solo 2 de los 9 pacientes (22%) con AR y FR negativo eran positivos para anti-PCC. Esta diferencia puede obedecer más al menor número de pacientes incluidos que al corto tiempo de evolución de la artritis, dado que la mayoría de estos pacientes (FR negativo) tenía más de 24 meses de seguimiento.

Aunque fueron pocos pacientes, no observamos diferencias clínicas en la positividad de biomarcadores entre los pacientes con AR de inicio en el adulto mayor y los pacientes con AR de inicio en el adulto joven.

Tanto el FR como los anti-PCC fueron negativos en los 13 pacientes con polimialgia reumática, lo que apoya su utilidad para diferenciar esta enfermedad de la artritis de inicio polimiálgico en el adulto mayor^{17,18}, diferencia que en ocasiones es difícil de establecer con otros parámetros clínicos o paraclínicos¹⁹ y, en particular, con la frecuencia de positividad reportada para FR en pacientes mayores de 65 años.

A pesar de la alta especificidad de los anti-PCC, hay reportes de positividad; en enfermedades reumatológicas diferentes a la AR, como LES, síndrome de Sjögren, artritis psoriásica, esclerosis sistémica, artritis idiopática juvenil, miopatía inflamatoria y reumatismo palindrómico²⁰⁻²⁷, generalmente a títulos bajos²⁸. En nuestro caso se observó positividad en LES; en reumatismo palindrómico y en enfermedad articular inflamatoria no diferenciada, condiciones en las cuales se ha reconocido la positividad de anti-PCC como factor predictor de progresión a AR o enfermedad erosiva²⁹⁻³⁶.

Tabla 2 – Características de la población

Característica	Total (N = 246)	Artritis reumatoide (N = 64)	Otra enfermedad reumatológica (N = 80)	Osteoartrosis (N = 61)	Sano o fibromialgia (N = 41)
Mediana de edad y RIQ	51 (40-60)	53 (41-59)	48 (38-56)	59 (51-69)	41 (33-49)
Sexo femenino, n (%)	202 (82)	57 (89)	58 (72,5)	49 (80,3)	38 (92,7)
Tiempo de seguimiento en meses (mediana y RIQ)	5.7 (1-22)	20 (7-30)	9.5 (1.5-23)	3.5 (1-8)	1 (1-3)

RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 3 – Frecuencia de FR y anti-PCC

Frecuencia de FR y anti-PCC	Total (N = 246)	Artritis reumatoide (N = 64)	Otra enfermedad reumatológica (N = 80)	Osteoartrosis (N = 61)	Sano o fibromialgia (N = 41)
FR positivo, n (%)	69 (28)	55 (86)	10 (12,5)	2 (3,3)	2 (4,9)
Anti-CCP positivo, n (%)	62 (25,2)	53 (82,8)	5 (6,2)	4 (6,6)	0
FR positivo y anti-CCP positivo, n (%)	52 (21)	51 (79,7)	1 (1,2)	0	0
FR negativo y anti-CCP negativo, (%)	167 (68)	7 (11)	66 (82)	55 (90)	39 (95)

Anti-CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado; FR: factor reumatoide.

Cuatro pacientes con osteoartritis resultaron positivos para anti-PCC, uno de ellos a altos títulos, sin evidencia clínica o imaginológica de AR hasta el último seguimiento; aunque no es frecuente, esta positividad ya había sido observada en algunos de los estudios de comparación del rendimiento diagnóstico entre FR y anti-PCC^{25,27,37}. No es posible descartar que en el futuro estos pacientes presenten manifestaciones de la enfermedad considerando la reconocida probabilidad de positividad de estos anticuerpos, en particular los anti-PCC, años antes del desarrollo de síntomas de AR^{30,37-39}. La positividad de FR en los 2 casos de osteoartritis pudo obedecer a la edad de los pacientes (65 y 70 años).

Aunque una de las ventajas del presente estudio es haber sido realizado considerando los resultados de FR y anti-PCC que los pacientes evaluados por el servicio de reumatología por síntomas articulares llevaran a la siguiente consulta, independientemente de la técnica (vida real), también constituye una limitación dado que la técnica y la estandarización de las pruebas son factores determinantes de su desempeño. No obstante, los resultados estuvieron acordes con lo reportado en la literatura. El carácter retrospectivo hace posible el sesgo de información que se controló con los criterios de exclusión (de historias clínicas incompletas); se considera ideal un mayor tiempo de seguimiento en el grupo de pacientes sin AR con marcadores positivos.

Conclusiones

Siempre se debe tener presente la posibilidad de falsos positivos para FR en enfermedades reumatológicas y no reumatológicas. El FR y los anti-PCC son útiles para discriminar entre artritis de inicio en el adulto mayor y polimialgia reumática.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puszczewicz M, Iwaszkiewicz C. Role of anti-citrullinated protein antibodies in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arch Med Sci.* 2011;2:189-94.
2. Poulson H, Charles PJ. Antibodies to citrullinated vimentin are a specific and sensitive marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:4-10.
3. Abdel-Nasser AM, Mahmoud MH, El Mansoury TM, Osman AM. Anti-CCP2 is an adjunct to, not a surrogate for, rheumatoid factor in the diagnosis of rheumatoid arthritis: Diagnostic utility of anti-CCP2 antibodies in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37:329-36.
4. Quinn MA, Gough AKS, Green MJ, Devlin J, Hensor EMA, Greenstein A, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and

- predict radiological and functional outcome. *Rheumatol Oxf Engl.* 2006;45:478-80.
5. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146:797-808.
 6. Santiago M, Baron M, Miyachi K, Fritzler MJ, Abu-Hakima M, Leclercq S, et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:77-83.
 7. Ávila LM, Londoño JD, Cardona A, Salazar JC, Santos AM, Romeros C. Valores de referencia de los anticuerpos anti-citrulina IgG, e isotipos IgG e IgA del factor reumatoide en un grupo de individuos del Hospital Militar Central. *Rev Colomb Reumatol.* 2004;11:201-8.
 8. González ML, Rueda J, González H, Salcedo M. Utilidad diagnóstica del anticuerpo antipeptido cíclico citrulinado como prueba diagnóstica en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Colomb Reum.* 2013;20:9-18.
 9. Mutlu N, Bicakcigil M, Tasan DA, Kaya A, Yavuz S, Ozden AI. Comparative performance analysis of 4 different anti-citrullinated protein assays in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:491-500.
 10. Vander Cruyssen B, Nogueira L, van Praet J, Deforce D, Elewaut D, Serre G, et al. Do all anti-citrullinated protein/peptide antibody tests measure the same? Evaluation of discrepancy between anti-citrullinated protein/peptide antibody tests in patients with and without rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;67:542-6.
 11. Van Venrooij WJ, van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1143:268-85.
 12. Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaert T, Hoffman IEA, de Rycke L, Veys EM, et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: Specificity and relation with rheumatoid factor. *Autoimmun Rev.* 2005;4:468-74.
 13. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2003;42:677-80.
 14. Vallbracht I, Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4:389-94.
 15. Goëb V, Jouen F, Gilbert D, le Loët X, Tron F, Vittecoq O. Diagnostic and prognostic usefulness of antibodies to citrullinated peptides. *Joint Bone Spine.* 2009;76:343-9.
 16. Panchagnula R, Rajiv SR, Prakash J, Chandrashekar S, Suresh KP. Role of anticyclic citrullinated peptide in the diagnosis of early rheumatoid factor-negative suspected rheumatoid arthritis: Is it worthwhile to order the test? *JCR J Clin Rheumatol.* 2006;12:172-5.
 17. López-Hoyos M. Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology.* 2004;43:655-7.
 18. Ceccato F, Roverano S, Barrionuevo A, Rillo O, Paire S. The role of anticyclic citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol.* 2006;25:854-7.
 19. Caporali R, Montecucco C, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Maio T, Cimmino MA. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: A prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1021-4.
 20. Hoffman IEA, Peene I, Cebecauer L, Isenberg D, Huizinga TWJ, Union A, et al. Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:330-2.
 21. Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:67-8.
 22. Gottenberg J-E, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:114-7.
 23. Vander Cruyssen B, Hoffman IEA, Zmierzczak H, van den Berghe M, Kruihof E, de Rycke L, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1145-9.
 24. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scirè CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:511-5.
 25. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Appl Immunol Rev.* 2004;4:239-62.
 26. Khabbazi A, Hajjaliloo M, Kolahi S, Soroosh M, Esalatmanesh K, Sharif S. A multicenter study of clinical and laboratory findings of palindromic rheumatism in Iran. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:427-30.
 27. Sauerland U, Becker H, Seidel M, Schotte H, Willeke P, Schorat A, et al. Clinical utility of the anti-CCP assay: Experiences with 700 patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1050:314-8.
 28. Liu X, Jia R, Zhao J, Li Z. The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1136-42.
 29. Van Venrooij WJ, Zendman AJW, Pruijn GJM. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2006;6:37-41.
 30. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:709-15.
 31. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B, BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1090-5.
 32. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: Anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1744-9.
 33. Tamai M, Kawakami A, Iwanaga N, Fujikawa K, Tanaka F, Aramaki T, et al. Examination of IgM rheumatoid factor (IgM-RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP Ab) in Japanese patients with palindromic rheumatism. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2006;45:795-7.
 34. Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M, Boumpas DT. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44:339-63.
 35. Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, Gyetvai Á, Lakos G, Szántó S, et al. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in

- association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:140-3.
36. Nell VPK. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1731-6.
37. Fabien N, Olsson N-O, Goetz J, Johanet C, Escande A, Bardin N, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: A French multicenter study. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:40-4.
38. Majka DS, Holers VM. Can we accurately predict the development of rheumatoid arthritis in the preclinical phase? *Arthritis Rheum.* 2003;48:2701-5.
39. Van der Linden MPM, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EWN, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TWJ, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2232-41.