

Reumatoïde Artritis - Nieuwsbrief 4

Anti-CCP is een specifieke marker voor de vroege diagnose RA

Via 4 casussen worden de belangrijkste voordelen van anti-CCP als specifieke marker voor RA uiteengezet. De casuïstiek is afkomstig uit een routine reumatologiepraktijk.

1. Anti-CCP is een vroege marker voor RA

Nielen et al¹ publiceerden in 2004 dat in bloeddonoren die later RA ontwikkelden, de a-CCP test al positief was 14 jaar voordat de eerste symptomen van RA verschenen. De sensitiviteit en specificiteit van a-CCP was hoger dan dat van IgM-RF. In hetzelfde jaar publiceerde Van Gaalen² een onderzoek bij 318 patiënten die gediagnosticeerd waren als vroeg RA of ongedifferentieerd artritis. Van deze groep werden 127 patiënten in de eerstvolgende 3 jaar geassocieerd met RA. 64 van de 69 anti-CCP positieve patiënten behoorden tot deze groep, terwijl slechts 25% van de anti-CCP negatieve personen RA ontwikkelden.

Casus:

Een moeder van 2 kinderen van 35 jaar klaagde over terugkerende artralgie. Dat was zo'n 6 maanden geleden begonnen. Gewrichten van de vingers, pols, en ook enkels en knieën hadden tijdelijke zwellingen. Röntgenfoto's van haar hand, gedaan door de huisarts, waren normaal.

Bij het klinisch onderzoek werd vastgesteld dat de vingers en polsen gevoelig waren, maar niet gezwollen. Arthrosonografie liet geen intra-articulaire vloeistof zien.

Laboratoriumuitslagen waren als volgt: licht verhoogde ESR (21mm/h; n<10.); licht verhoogde CRP (8 mg/l; n<5); ANA, IgM-RF and HLA B27 waren allen negatief. De chlamydia IgG was positief, net als de anti-CCP (85 U/ml, n<8).

Bij het eerste bezoek voldeed de patiënt niet aan de criteria voor RA, vooral doordat er geen sprake was van objectieve zwelling van de gewrichten. Echter door de lichte verhoging van de inflammatieparameters en de positieve a-CCP werd een vervolgspraak op korte termijn gepland..

6 weken later was haar algemene conditie verslechterd. Er was nu zwelling van de rechterpols en symmetrische zwelling van verschillende MCP's waarneembaar. Dit, samen met een ESR van 42 mm/h, ochtendstijfheid gedurende 90 minuten en opnieuw een positieve anti-CCP leidde tot de diagnose RA en er werd een behandeling gestart met MTX. 3 maanden later was zij in remissie (onderhoudsdosering MTX van of 12.5 mg 1x per week), zelfs nadat de initiële prednison kuur was gestopt.

¹ Arthritis & Rheumatism 2004;50:380-386

² Arthritis & Rheumatism 2004;50:709-717

2. Anti-CCP is a zeer specifieke marker voor RA

Verschillende onderzoeksgroepen hebben in diverse studies aangetoond dat a-CCP een zeer specifieke marker is voor RA en zelden positief is bij andere inflammatoire ziekten. Lee and Schur³, en Sauerwald et al⁴ vonden een specificiteit van ongeveer 95% wanneer a-CCP werd getest in een verscheidenheid aan reumatische ziekten inclusief SLE, Sjögren's syndroom, overlappende aandoeningen en ook inflammatoire ziekten zoals hepatitis. Voor de clinicus is deze bevinding van groot belang omdat veel patiënten lijdend aan een van de ziekten zoals hierboven genoemd, positief kan zijn voor RF. Dus, RF kan in deze situatie duidelijk misleidend werken.

Casus

Een 51 jarige vrouw (lerares) consulteerde haar orthopedisch arts met een acute zwelling van haar rechterelleboog. De patiënt meldde dat zij een tennisarm aan die elleboog had gehad waar zij 5 jaar geleden aan was geopereerd. Verder voelde zij zich gezond, ofschoon zij wel enige vermoeidheid voelde in de afgelopen weken

Bij het lichamenlijk onderzoek voelde de elleboog gezwollen en warm, en had een verminderde mate van beweeglijkheid. Distaal verscheen een tweede zwelling welke een bursitis bleek te zijn. Andere gewrichten waren normaal en zonder zwelling.

Het laboratoriumonderzoek van drie dagen ervoor liet het volgende beeld zien: verhoogd ESR (51 mm/h), verhoogd CRP (55 mg/l), ANA positief (1:160; n<1:80), anti-dsDNA antistoffen (13 U/ml in RIA; n<5) en een positieve RF (95 U/ml; n<20). Bij verdere navraag gaf zij aan last te hebben van zon met tijdelijke exanthenen, droogheid van de mond en ogen en de avond ervoor was er sprake van rillingen. Op dit moment was de differentiaaldiagnose breed; een septische artritis werd uitgesloten via een gewrichtspunctie (leucocytes 14×10^9 /l; geen bacteriën in microscopie en kweek). Echter, systemische weefselziekten zoals systemic lupus erythematosus (SLE) of Sjögren's syndroom leken mogelijk, net als reactieve artritis of vroeg RA. De positieve RA test was van weinig waarde omdat RF bij al deze aandoeningen positief kan zijn. Het laboratoriumonderzoek werd herhaald voor systemische reumatische aandoeningen, waarbij ook anti-CCP werd bepaald. Symptomatische behandeling met non-steroïden werd gestart, maar dit gaf niet veel effect. Eén week later had de patiënt wijdverspreid gewrichtspijn, ook in de kleinere vingergewrichten, echter zonder gewrichtseffusies, buiten die in haar elleboog. De anti-CCP was duidelijk positief. Met deze twee bevindingen die pleiten voor RA, werd behandeld met steroïden (30mg/d) en deze behandeling had effect. Met afbouwende prednisolon naar 10 mg vlamde twee weken later de ziekteactiviteit weer op, met zwelling van diverse MCPs, MTPs en beide polsen. Daarop werd behandeling met MTX

³ Ann Rheum Dis 2003, 62: 870-874

⁴ Ann N Y Acad Sci 1050: 314-318

gestart, later gecombineerd met leflunomide. Na 6 maanden was de ziekteactiviteit erg laag. Symptomen van andere ziekten, vooral SLE, hadden zich niet meer voorgedaan.

3. Anti-CCP is indicatief voor een ernstig beloop van RA.

De afgelopen jaren is er duidelijke vooruitgang geboekt op het gebied van therapie voor RA. Artsen kunnen tegenwoordig agressieve therapie geven waarmee de ontwikkeling van de ziekte vertraagd of zelfs gestopt kan worden. Dit is vooral van belang bij patiënten bij wie het ziektebeloop meer erosief en daardoor slopend is. Visser et al⁵ presenteerde een voorspellingsmodel, waarbij men gebruik maakte van klinische, laboratorium- en radiologische bevindingen, waarmee men een scoringsstelsel kreeg, dat het belang van elke bevinding aangaf. De sterkste associatie met persistente erosieve artritis werd gevonden met een positieve a-CCP.

Casus

Een 46 jarige advocaat presenteerde zich met symmetrische artralgie in de vingergewrichten (MCPs en PIPs), myalgie, vermoeidheid en algemene malaise. Hij was voorheen gezond en een actieve sporter. Vier weken voordat de symptomen begonnen, heeft hij een periode diarree gehad.

Bij het lichamelijk onderzoek werd een lichte zwelling geconstateerd van verschillende MCPs, PIPs, de linker knie, en MTPs van de tenen. Arthrosonografie bevestigde gewrichtseffusie; röntgenfoto's van handen en voeten lieten geen afwijkingen zien. Laboratoriumonderzoek gaf het volgende beeld: verhoogd ESR en CRP (57 mm/h and 3.8 mg/dl), lichte verhoging ureumzuur, aspartaat transferase van 67 U/ml (n<38), negatieve hepatitis serologie, negatieve ANA en RF. Anti-CCP antistoffen waren significant verhoogd (311 U/ml, normaal <10 u/ml).

De diagnose RA werd gesteld. Als gevolg van de indicatie voor een progressief en erosief beloop (veel gewrichten aangedaan, verhoogde ontstekingsparameters, hoog positieve a-CCP) werd een intensieve behandeling gestart bestaande uit een combinatie van MTX, sulfasalazine en hydroxychloroquine. Samen met prednisolon (aanvang 30 mg/d, afbouwend naar een dosis tussen 10 en 15 mg/d) werd een duidelijke verbetering bereikt. Echter, de patiënt voldeed nimmer aan de criteria voor remissie. Vijf maanden later werden bij een röntgencheck drie kleine erosies aan de MCP gewrichten geconstateerd, en ook een vernauwing van het radiocarpale gewricht. Een combinatietherapie van TNF-alpha inhibitor etanercept (25 mg s.c, twee keer per week) en MTX (15 mg/d) werd gestart. Na 4 weken was de gewrichtszwelling verdwenen en een normalisatie van de ontstekingsparameters werd gemeten in het bloed en dat bleef zo voor de daarop volgende maanden.

⁵ Arthritis and Rheumatism 2002;46:357-65

4. Anti-CCP is een stabiele marker voor RA

Sommige markers voor reumatische ziekten zoals RA en ANCA veranderen in aanwezigheid en in concentratie, afhankelijk van het beloop van de ziekte en de behandeling daarvan. Dit kan een voordeel zijn bij het monitoren van de ziekteactiviteit. Echter het kan ook twijfel geven of de initiële diagnose correct was. Anti-CCP antistoffen zijn stabiel gedurende het beloop van de ziekte, zoals door Caramaschi et al⁶ gepubliceerd is. Daarmee lijkt een positieve anti-CCP test niet afhankelijk van de ziekteactiviteit en behandelingsmodaliteiten.

Casus

Een 66 jarige man presenteerde zich met pijn aan de schouders, bovenarmen en dijen, wat hij sinds een week of 8 had. Sinds 4 weken had hij ook een zwelling aan beide polsen en de linker knie. Zijn algemene gezondheidsstatus was niet in orde: hij voelde zich moe, zweette veel gedurende de nacht, had 3 kilo gewichtsverlies en voelde zich depressief.

Bij het lichamelijk onderzoek werd een zwelling aan beide polsen geconstateerd en een effusie van de linker knie, als gevolg van osteoartritis. De patiënt had problemen met het heffen van zijn armen en met het opstaan van een stoel.

De laboratoriumresultaten gaven het volgende beeld: een verhoogde ESR (55 mm/h) en CRP (65 mg/l (n<5)), de RF was positief 84 U/ml (n<20), kreatine phosphokinase was normaal, hemoglobine was verlaagd (108 g/l, n>140) en ANA was negatief.

Op dat moment kon de differentiaaldiagnose tussen vroege RA en polymyalgia rheumatica niet definitief gemaakt worden. Zwelling van de gewrichten met een positieve, echter niet specifieke RF bij een 66-jarige man, zijn aanwezig voor vroeg RA; de myalgie kan een algemeen symptoom zijn van RA. Echter, al deze symptomen samen kunnen ook het typische klinische plaatje vormen van polymyalgia rheumatica.

Therapie met prednisolon werd gestart (30 mg/d) en dit gaf verbetering op dag 2. Na drie dagen was de man bijna symptomenvrij. Echter tijdens het afbouwen van prednisolon over een periode van tien dagen naar een niveau van 15 mg/d, kreeg de man opnieuw last van artralgie en myalgie. Op dit moment werd ook anti-CCP bepaald en de test was positief (63 U/ml), terwijl de RF genormaliseerd was. Samen met de niet overtuigende respons op steroïden (wat beter zou moeten reageren bij polymyalgie) werd de diagnose RA nu zeer waarschijnlijk. Behandeling met MTX werd gestart met een orale dosis van 15 mg/d; met deze behandeling kon prednisolon afgebouwd worden naar 7.5 mg/d; 8 weken later werd een korte opleving van zwelling van verschillende MCPs and MTPs waargenomen, als ook van de linkerschouder en linker knie. Dit was echter eenvoudig onder controle te brengen met een 10-daagse steroïde kuur. Het verdere beloop was goed zonder objectieve zwellingen en alleen transiente artralgie met lichte

⁶ Rheumatol Int 2005, Feb23 Epub

zwellings. Anti-CCP bleef positief terwijl RF niet meer aangetoond kon worden.

In deze casus was de stabiliteit van de aanwezigheid van a-CCP antistoffen van groot belang voor de moeilijke differentiaaldiagnose tussen RA en polymyalgia rheumatica.

Last Chance Fax Reply

In the RA Newsletter series, we have offered you the chance to request further information about rheumatoid arthritis and its diagnosis. If you have not already requested this information but would like to do so now, please complete the form below and fax it back to us.

To: Insert name of laboratory

Fax no: Insert fax number of the laboratory

From: Insert physician's stamp

- Yes, I am interested in further information on the diagnosis of early rheumatoid arthritis diagnosis. Please send me these recent studies on the following topics:

Summaries Full
 reprints

Diagnosis and prognosis of early arthritis

DMARD use in early rheumatoid arthritis

Progression to rheumatoid arthritis from undifferentiated arthritis

Autoantibodies preceding the symptoms of rheumatoid arthritis

Early diagnosis of rheumatoid arthritis using clinical, laboratory and radiological determinants

The identification of CCP antibodies as specific markers for RA

- Yes, I am interested in further information.

Please send me the EliA Journal (Issue Nov. 2004) on the following topics:

- Antibodies to cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) are specific for the diagnosis and prognosis of (early) rheumatoid arthritis
- Therapy of rheumatoid arthritis
- Diagnosis of rheumatoid arthritis
- EliA CCP – the first fully automated CCP-antibody test

- Yes, I am interested in further information on rheumatoid arthritis. Please send me the comprehensive booklet "A Short Guide to Rheumatoid Arthritis" by Dr Elke MM Meier.