

مروری بر معیارهای آزمایشگاهی و کلینیکی در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید

● دکتر فاطمه نصری

دکترای تخصصی ایمونولوژی، دانشکده
پیراپزشکی شیراز



● دکتر صدیقه شریف زاده

دکترای علوم آزمایشگاهی، دکترای
تخصصی ایمونولوژی، استاد دانشکده
پیراپزشکی شیراز، مرکز تحقیقات علوم و



فناوری تشخیص آزمایشگاه

sharifsd@sums.ac.ir

چکیده

بیماری Rheumatoid arthritis (RA) یک بیماری خود ایمن سیستمیک است که در این بیماری التهاب مزمن مفاصل منجر به آسیب ساختاری استخوان و غضروف می‌شود علاوه بر التهاب مفاصل طول مدت علائم و پروتئین‌های فاز حاد، اتو آنتی بادی‌ها rheumatoid factor (RF)؛ anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) به عنوان فاکتورهای مهم جهت تشخیص بیماری RA محسوب می‌شوند. علیرغم حساسیت بالای روش‌های مختلف در تشخیص روتین بیماری RA، حدود $\frac{1}{3}$ از بیماران RA از نظر IgG ACPA and IgG RF منفی هستند. به همین دلیل، جهت تشخیص بیماران RA از معیارهای درجه بندی شده که توسط انجمن روماتولوژیست‌های آمریکایی و اروپایی (ACR/EULAR) در سال ۲۰۱۰ به روز رسانی شده است، استفاده می‌کنند. علاوه بر آزمون‌های فوق اندازه گیری پروتئین 3η-3-14 نیز به عنوان تست مکمل برای افزایش حساسیت تشخیص موارد RA توسط برخی از محققان پیشنهاد گردیده است.

کلمات کلیدی: RA، ACR/ EULAR، ACPA، RF، Arthritis

مقدمه

اولین بار بیماری RA توسط یک پزشک فرانسوی به نام Landre-Beauvais در سال ۱۸۰۰ توصیف شد. در آن زمان درد شدید مفاصل در بعضی از بیماران شبیه

درد مفاصل در بیماری‌هایی مانند روماتیسم و آرتروز (Osteoarthritis) نبود و برخلاف بیماری نقرس، درد شدید مفاصل گاهی در افراد کم برخوردار (فقیر) و بیشتر در خانم‌ها نسبت به آقایان دیده می‌شد. به همین دلیل این پزشک فرانسوی درد مفاصل غیر قابل توصیف با بیماری‌های مفاصل شناخته شده آن زمان را به عنوان یک بیماری در نظر گرفت که تشخیص آن توسط پزشکان دیگر نادیده گرفته شده بود و در آن زمان این شرایط بیماری که قابلیت افتراق از بیماری نقرس را نداشت Primary Aſthenic Gout نامیده شد. بعد از آن یک پزشک انگلیسی به نام Alfred Garrod متوجه شد که در خون بیماران که علائم مفصلی دارند مانند بیماری نقرس افزایش اسید اوریک خون دیده نمی‌شود. این پزشک انگلیسی در سال ۱۸۵۹ بیماری RA را به عنوان Rheumatic Goat معرفی کرد. در سال ۱۸۹۰ پسر Alfred Garrod به اسم Archibald بیماری Rheumatoid Arthritis (RA) را معرفی کرد (۱-۳). اولین معیارهای تشخیص در سال ۱۹۵۸ جهت تشخیص بیماری RA منتشر شد. از بعد درمانی، داروهای غیر استروئیدی ضد التهابی (NSAID) nonsteroidal anti-inflammatory drugs مانند آسپرین و ناپروکسن به عنوان خط اولیه درمان این بیماری استفاده می‌شود. داروهای ضد روماتوئیدی (DMARD= Disease- Modifying- Anti rheumatic drug) مانند متوترکسات و هیدروکسی کلروکین جهت سرعت



از بیماران نتیجه هر دو تست منفی می‌شود و در طول پیگیری بیماری حدود ۲۰ درصد از بیماران RA برای هر دو تست منفی باقی می‌مانند. در صورتی که تشخیص بیماری قطعی نشود بایستی تست‌های سرولوژیکال RF و ACPA، ۶ تا ۱۲ ماه بعد از ارزیابی اولیه بیمار تکرار شود (۸، ۹).

● سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) و CRP

هر دو تست ESR و CRP در بیماران مبتلا به RA افزایش پیدا می‌کند. تکرار این آزمایش‌ها بعد از تشخیص بیماری RA، جهت ارزیابی و مانیتور التهاب سیستمیک در طول دوره بیماری کمک کننده می‌باشد (۹).

● آنتی بادی بر علیه اجزاء هسته (ANA)

تست ANA منفی را می‌توان به عنوان معیاری جهت افتراق بیماری RA از دیگر بیماری‌های روماتیسم سیستمیک و SLE در نظر گرفت، اگر چه ANA مثبت در ۱/۳ از بیماران RA دیده می‌شود، در بیمارانی که ANA مثبت هستند بایستی تست anti-smith، anti-ds DNA انجام شود چون این آنتی بادی‌ها برای بیماری SLE اختصاصیت بالاتری دارند (۹).

● شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC)

در بیماران RA غالباً نتیجه CBC نرمال نیست. در CBC این افراد کم خونی (anemia) و افزایش پلاکت‌ها (Thrombocytosis) دیده می‌شود که افزایش پلاکت‌ها می‌تواند نشان دهنده التهاب مزمن باشد (۹).

با توجه به مطالبی که در بالا به آن اشاره شد تنها معیارهای ایمونولوژیکال و آزمایشگاهی جهت تشخیص بیماری کافی نیست و مجموعه‌ای از یافته‌های ایمونولوژیکال و بالینی در تشخیص بیماری RA اهمیت دارند. همانطور که قبل‌تر به آن اشاره شد از معیارهای ACR طبق به روز رسانی ۱۹۸۷ به صورت جهانی جهت تشخیص بیماری RA استفاده می‌شود که در جدول یک به هفت معیاری که مدنظر روماتولوژیست‌های آمریکایی است اشاره شده است. از این هفت معیاری که توسط ACR ۱۹۸۷ در نظر گرفته شده است اگر چهار معیار در بیمار وجود داشته باشد دال به وجود بیماری RA است.

بخشیدن به بهبودی بیماری استفاده می‌شود. از داروهای بیولوژیک مانند infliximab, etanercept و adalimumab که همه داروهای مهار کننده TNF هستند به عنوان خط درمانی نهایی استفاده می‌شود (۴). بیماری آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری التهابی خود ایمن می‌باشد که اخیراً به عنوان التهاب مفاصل در نظر گرفته می‌شود. این بیماری علاوه بر مفاصل، ارگان‌های دیگری مثل پوست، چشم، ریه و سیستم قلبی عروقی را هم می‌تواند درگیر کند. با این وجود، علامت اصلی جهت تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید، التهاب مفاصل (inflammatory arthritis= IA) می‌باشد که به صورت تورم و درد (tenderness) در هنگام معاینه فیزیکی مشخص می‌شود (۵).

اولین بار در سال ۱۹۸۷ انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) معیارهایی جهت تشخیص بیماری RA در نظر گرفت. این معیارها به صورت معاینه فیزیکی مفاصل، یافته‌های تصویربرداری، حضور آنتی بادی‌های مرتبط با بیماری RA، التهاب سیستمیک و طول دوره‌ای که بیمار علائم مفصلی را نشان می‌دهد، طبقه بندی شده است (۶). معیارهای ذکر شده توسط انجمن روماتولوژی آمریکا و اروپا American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR) در سال ۲۰۱۰ به روزرسانی شده است که در حال حاضر به صورت جهانی قابل ارجاع است. در ارتباط با معیارهای ACR 1987 و ACR/EULAR 2010 متعاقباً بحث خواهد شد (۷). با توجه به اینکه بیماری RA یک بیماری خود ایمن است در اینجا بیشتر در ارتباط با یافته‌های ایمونولوژیکال و آزمایشگاهی صحبت می‌کنیم.

□ یافته‌های آزمایشگاهی جهت تشخیص بیماری RA

● فاکتور روماتوئید (RF) و آنتی بادی بر علیه پپتید سیتروکلین شده (ACPA):

در موارد مشکوک به RA هر دو تست RF و ACPA انجام می‌شود. در صورتی که نتیجه یکی از این تست‌ها مثبت شود حساسیت تشخیص بیماری افزایش پیدا می‌کند در حالی که اگر نتیجه هر دو تست مثبت شود اختصاصیت تشخیص بیماری افزایش می‌یابد. با این وجود در ۵۰ درصد

جدول یک - معیارهای ACR جهت طبقه بندی بیماری RA طبق به روز رسانی ۱۹۸۷ (۱۰، ۱۱)

معیارها	تعریف
خشک شدن مفاصل در صبحگاه (morning stiffness)	خشک شدن مفاصل در صبح یا بعد از یک مدت بی تحرکی اتفاق می افتد و بیشتر از ۳۰ دقیقه طول می کشد.
آرتروز (arthritis)	تورم و احساس درد در ۳ مفصل یا بیشتر
آرتروز دست	تورم و احساس درد در مفاصل دستها
آرتروز قرینه (Symmetric Arthritis)	داشتن علائم در اعضاء قرینه دست یا پا
ندول های روماتوئیدی Rheumatoid nodules	داشتن برجستگی های ندول مانند زیر پوست که بیشتر بر روی مفاصل انگشتان و آرنج دیده می شود.
فاکتور روماتوئیدی (RF)	مثبت شدن این تست در بیماران RA
تغییرات رادیوگرافی	مشاهده فرسایش مفاصل در ابتدای بیماری جهت مانیتور کردن پیشرفت بیماری اهمیت دارد.

بیماری RA در نظر گرفته می شود (۱۲). افرادی می توانند با این معیارها مورد بررسی قرار گیرند که حداقل یکی از مفاصل آنان آثار التهاب و تورم (سینوویت) را به صورت قطعی داشته باشند و یا سینوویتی داشته باشند که با سایر بیماری ها قابل توجه نباشد.

بعنوان مثال طبق معیارهای ACR ۲۰۱۰، در حوزه بالینی درگیری بیشتر ۱۰ مفصل (Score=5) می باشد، در حوزه ایمونولوژیکال مثبت قوی بودن RF یا ACPA مانند anti-ccp دارای Score=3 می باشد (۷).

از هفت معیار بالا که توسط ACR ۱۹۸۷ ارائه شده است ۴ معیار اول که شامل خشکی مفاصل در صبحگاه، آرتروز ۳ مفصل، آرتروز دست و آرتروز قرینه می باشد، بایستی حداقل ۶ هفته، بیمار این علائم را داشته باشد (۱۰، ۱۱).

طبق آخرین به روزرسانی که توسط انجمن روماتولوژیست های آمریکایی و اروپایی در سال ۲۰۱۰ انجام گرفته است، اگر مجموع یافته های بالینی و ایمونولوژیکال فردی معادل یا بیشتر از ۶ شود به طور قطع فرد به عنوان



جدول ۲- آخرین به روزرسانی که جهت تشخیص بیماری RA توسط انجمن روماتولوژیست های آمریکایی و اروپایی (ACR/EULAR) در سال ۲۰۱۰ انجام گرفته شده است (۷, ۱۳).

رتبه بندی	حوزه
۰	۱- درگیری مفاصل یک مفصل بزرگ
۱	مفاصل با اندازه متوسط تا بزرگ
۲	۱ تا ۳ مفصل کوچک با یا بدون درگیری مفصل بزرگ
۳	مفاصل کوچک
۵	تعداد زیاد مفاصل که حداقل یکی حتماً کوچک باشد.
۰	۲- سرولوژی هر دو آزمون RF و Anti CCP منفی (کمتر از حد بالای محدوده نرمال ($\leq *ULN$))
۲	حداقل یکی از دو آزمون فوق مثبت با تیترا پایین (بیشتر از یک و کمتر از سه برابر حد بالای محدوده نرمال) باشد ($1 \leq 3 \times ULN$)
۳	حداقل یکی از دو آزمون فوق مثبت با تیترا بالا: بیشتر از سه برابر حد بالای محدوده نرمال باشد ($>3 ULN$)
۰	۳- پروتئین های فاز حاد هر دو آزمون CRP و ESR منفی
۱	CRP و یا ESR غیر طبیعی
۰	۴- دوره علایم کمتر از شش هفته
۱	بیشتر از شش هفته
	مجموع درجات بیشتر و یا مساوی ۶ باشد به عنوان بیماری RA در نظر گرفته می شود.

* ULN, upper limit of normal (حد بالای محدوده نرمال)

واسکولیت و ضایعات مفصلی در بیماران RA ارتباط مستقیم دارد (۱۴).

شناسایی RF به روش های مختلف latex- Agglutination، نفلومتری و ELISA انجام می شود. از بین این روش ها ELISA بهترین روش جهت اندازه گیری RF محسوب می شود.

با استفاده از این تکنیک می توان ایزوتیپ های مختلف RF یعنی IgG، IgM، IgA را اندازه گیری کرد (۱۵).

ELISA متد ارزان تر و سریع تری نسبت به نفلومتری

تقریباً $\frac{1}{3}$ از بیماران RA از نظر IgM-RF، ACPA-IgG منفی (Seronegative) هستند و مطالعات نشان داده که اگر این دو اتو آنتی بادی از نظر حضور IgA- ACPA، IgA-RF نیز بررسی شوند تعداد افراد منفی از نظر این دو فاکتور به ۳۰٪ کاهش می یابد. بنابراین isotype-specific کار کردن در کاهش موارد منفی تأثیر به سزایی دارد و قدرت تشخیصی را در بیماری RA بالا می برد. علاوه بر این مطالعات نشان داده که IgA-RF همراه با IgM-RF در بیماران seropositive بالا می رود که افزایش IgA-RF با

محسوب می‌شود و از اختصاصیت و حساسیت بالاتری نسبت به نفلومتری برخوردار است.

نفلومتری در مقایسه با latex-Agglutinating method حساسیت بالاتری در شناسایی و اندازه‌گیری RF دارد (۱۵). لازم به ذکر است که از آنجایی که آزمون RF برای روماتیسم مفصلی (RA) اختصاصی نبوده و در بیماران با سایر بیماری‌های روماتیسمی و عفونت‌ها و یا حتی در تعدادی از افراد سالم یافت می‌شود، ورود بیومارکرهای جدید به معیارهای تشخیصی RA ضروری به نظر می‌رسد. در راستای تجسس محققین برای یافتن چنین بیومارکرهایی در سال ۲۰۰۷ آقای Kilani و همکارانش افزایش پروتئین 3-3-14(Eta) را در سرم و مایع مفصلی بیماران مبتلا به RA مورد توجه قرار دادند.

ارتباط مثبت در بیان پروتئین فوق و ماتریکس متالوپروتئیناز نیز گزارش گردید که امکان ارتباط این پروتئین را با میزان تخریب غضروف و استخوان از طریق بیان MMP در این بیماران مطرح می‌کند. در یک متا آنالیز انجام شده در سال ۲۰۲۰ توسط آقای Wang و همکاران مقاله‌های اصیل چاپ شده در رابطه با ارزش تشخیصی تست 3-3-14 مورد بررسی قرار گرفت. حساسیت محاسبه شده از این مطالعات معادل ۷۳ درصد که بیشتر از آزمون RF و antiCCP و اختصاصیت آن معادل ۸۸ درصد که از اختصاصیت RF بیشتر ولی از اختصاصیت anti CCP کمتر می‌باشد. به همین دلیل این محققان نتیجه‌گیری داشته‌اند که این آزمون در کنار دو آزمون RF و antiCCP می‌تواند حساسیت تشخیص RA را خصوصاً در مراحل اولیه افزایش داده و از این طریق شناسایی هر چه سریعتر بیماران و مانیتور پاسخ به درمان آنان میسر گردد (۱۶).

انجام دادن آزمایش‌های زیر جهت افتراق بیماری RA از دیگر بیماری‌هایی که علائم مفصلی مشابه دارند می‌تواند کمک کننده باشد (۸).

۱- تست سرولوژی جهت تشخیص عفونت:

در بیمارانی که طول مدت علائم آن‌ها کمتر از ۶ هفته می‌باشد مخصوصاً بیمارانی که تست سرولوژی RF و ACPA آن‌ها منفی است تست سرولوژی HBV و HCV و Human parvovirus B19 برای این موارد انجام می‌شود.

در مناطق اندمیک بیماری لایم، تست سرولوژی برای بورلیا انجام می‌شود و در مناطقی که بعضی بیماری‌های ویروسی توسط گزش پشه منتقل می‌شود، تست‌های مربوطه انجام می‌شود.

۲- آنالیز مایع مفصلی:

آسپیره مایع مفصل (arthrocentesis) از مفاصل متورم (swollen joints) جهت آنالیز مایع مفصلی به منظور تشخیص یا کنار گذاشتن بیماری‌های دیگر مانند نقرس، یا یک آرتریت عفونی (infectious arthritis) انجام می‌شود. در آنالیز مایع مفصلی شمارش سلولی، شمارش افتراقی گلبول‌های سفید، حضور کریستال، رنگ آمیزی گرم و کشت مایع مفصلی انجام می‌شود.

۳- Magnetic resonance imaging (MRI)-۳

مطالعات MRI در تشخیص بیماران polyarthritis روتین نیست. با این وجود MRI حساسیت بالاتری در شناسایی التهاب مفاصل نسبت به عکس‌های روتین رادیولوژی دارد. زمانی که فرد عکس رادیولوژی نرمال دارد MRI در شناسایی و حضور تغییرات التهابی در بیماران چاق یا بیمارانی که معاینات فیزیکی آن‌ها محسوس و واضح نبوده است می‌تواند کمک کننده باشد.

در این قسمت به تشخیص افتراقی چند بیماری که علائم بالینی تقریباً مشابه با بیماری RA دارد اشاره خواهد شد (۸).

(۱) Viral polyarthritis

● تعدادی از عفونت‌های ویروسی، پلی آرتریت عفونی حاد ایجاد می‌کنند. عفونت‌های ویروسی مانند روبلا، parvovirus B19 و HBV یک سندرم پلی آرتریت حاد ایجاد می‌کند که ممکن است با RA اشتباه گرفته شود. پلی آرتریت عفونی ممکن است از چند روز تا چند هفته طول بکشد ولی معمولاً کمتر از ۶ هفته طول می‌کشد. HCV می‌تواند پلی آرتریت یا الیگو آرتریت ایجاد کند که معمولاً با arthralgia (درد مفصل) همراه است. همانطور که قبلاً اشاره شد در پلی آرتریت ویروسی، تست‌های سرولوژی ویروسی جهت تأیید عفونت ویروسی انجام می‌شود. برخلاف RF که در بیماران با عفونت ویروسی مثبت است ACPA در بیماران با عفونت ویروسی HCV منفی می‌باشد.

روماتیسمی دیده می‌شود. ندول‌های زیرپوستی در بیماران SLE هم قابل مشاهده می‌باشد.

- آرتریت فرسایشی (erosive arthritis) در سندرم‌های anti-tRNA و anti-U1RNP مثبت دارند دیده می‌شود.
- Jaccoud arthropathy در ۱۰-۵ درصد بیماران با سندرم شوگرن یا SLE اتفاق می‌افتد. علاوه بر این در سارکوئیدوز هم Jaccoud arthropathy دیده می‌شود. در Jaccoud arthropathy تغییر شکل مفاصل در معاینه فیزیکی قابل تصحیح است. در واقع انگشتی که تغییر شکل داده است در معاینه می‌تواند به حالت نرمال خود برگردد. در عکس‌های رادیولوژی در Jaccoud arthropathy نشانه‌ای از فرسایش مفاصل یا دیدن کیست و یا از دست دادن غضروف که نشان دهنده RA طولانی مدت است، دیده نمی‌شود.

۳) Palindromic rheumatism

یک نوع آرتریت التهابی با درد مفاصل و درگیری چند مفصل می‌باشد و درد مفصل به صورت حمله‌ای است به طوری که در فاصله بین دو حمله که ممکن است چند روز تا چند ماه طول بکشد هیچ علامتی دیده نمی‌شود. در بعضی افراد این بیماری ممکن است به بیماری RA یا SLE ختم شود.

۴) Osteoarthritis (OA):

در افراد مسن و یا میانسال بیماری OA زمانی که مفاصل کوچک دست درگیر شد با بیماری RA اشتباه گرفته می‌شود. با این وجود، الگوهای متفاوت کلینیکی می‌تواند به تشخیص صحیح بیماری RA کمک کند.

- تورم مفاصل در OA سخت و استخوانی (Hard and bony) و در RA تورم مفاصل نرم، گرم و مرطوب است.

- سفتی صبحگاهی یکی از شایع‌ترین مشخصات RA است که بعد از استراحت مفاصل بدتر می‌شود اما در OA، سفتی صبحگاهی بعد از کار کردن بدتر می‌شود به همین خاطر evening stiffness گفته می‌شود و بعد از چند دقیقه بهبود می‌یابد. اما در RA سفتی صبحگاهی طولانی است.

- در بیماری OA در عکس رادیولوژی، به دلیل از بین رفتن فضای بین مفاصل و از دست دادن غضروف مفاصل

- در مسافرت به مناطقی مانند هند و ایتالیا، آلفا ویروس‌ها که از طریق گزش پشه منتقل می‌شوند می‌توانند پلی آرتریت یا درد مفصل ایجاد کنند. دوره کمون این عفونت ویروسی از چند روز تا سه هفته طول می‌کشد که علائمی شبیه تب، التهاب مفصل و راش پوستی دارند. تشخیص عفونت ویروسی با آلفا ویروس‌ها همانند chikungunya با تست‌های سرولوژی قابل انجام است. اگر در این عفونت مسافرت به مناطق ذکر شده و علائمی مانند تب و راش پوستی در نظر گرفته نشود، ممکن است این عفونت ویروسی شبیه بیماران RA seronegative طبق معیارهای طبقه بندی شده ۲۰۱۰ به عنوان بیماری RA شناسایی شود که در این صورت فقط تست سرولوژی جهت تشخیص آلفا ویروس‌ها کمک کننده است. عفونت با آلفا ویروس‌ها بعد از ۳ تا ۶ ماه از بین می‌رود.

- التهاب مفاصل بزرگ بیشتر در عفونت با ویروس Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) گزارش شده است. این عفونت‌ها با تیترا پایین RF و ANA و تیترا بالای پروتئین‌های فاز حاد همراه است. افتراق این عفونت ویروسی از بیماری RA توسط شناسایی آنتی بادی بر علیه HTLV-1 در مناطق اندمیک انجام می‌گیرد.

۲) بیماری‌های روماتیسمی مانند SLE, Sjogren syndrome, dermatomyositis, MCTD

- افتراق RA در مراحل اولیه از آرتریت ناشی از SLE، سندرم شوگرن، dermatomyositis (DM) و MCTD mixed connective tissue disease مشکل می‌باشد. سطح RF در بیماران روماتیسمی دیگر مانند سندرم شوگرن افزایش می‌یابد. برخلاف بیماری RA، در این بیماران علائم سیستمیک مانند راش پوستی، دهان و چشمان خشک، میوزیت، نفریت و اتو آنتی بادی‌های گوناگون دیده می‌شود. الگوی بیماری RA شامل سفتی صبحگاهی، آرتریت قرینه، ندول‌های زیر پوستی، تغییر شکل دادن مفاصل می‌باشد که در دیگر بیماری‌های روماتیسمی دیده نمی‌شود. البته چند استثنا در این مورد وجود دارد:

- سفتی صبحگاهی در تمام آرتریت‌های التهابی شایع است. آرتریت قرینه در بیماران SLE و دیگر اختلالات

بیمار که در بالا به آن اشاره شد و همچنین تاریخچه بیمار توجه کرد.

۶) Polymyalgia rheumatica (PMR):

بر خلاف RA در این بیماری درد عضلانی بیشتر در ناحیه لگن و شانه‌هاست که غیر قرینه می‌باشد سفتی صبحگاهی در این افراد، بیرون آمدن از رختخواب را برای بیماران مشکل می‌کند. در مقایسه، در بیماران RA درگیری مفاصل کوچک دست شایع‌تر است به طوری که بستن دکمه‌ها مشکل می‌شود هر چند که درگیری مفاصل کوچک دست ممکن است در PMR هم دیده شود. این افراد از نظر فاکتور RF و ACPA منفی هستند و مشابه افراد seronegative RA می‌باشند.

باریک می‌شود و فرسایش مفاصل و کیست دیده نمی‌شود. ● در بیماری OA فاکتور RF منفی است و سطح پروتئین‌های فاز حاد نرمال است با این وجود در بیماری OA با افزایش سن ممکن است تیترا پایین از RF دیده شود.

۵) Psoriatic arthritis

این بیماران مانند بیماران RA، پلی آرتریت قرینه دارند. تشخیص این نوع آرتریت از طریق گرفتن تاریخچه بیماری مبنی بر داشتن پسوریازیس در خانواده و بررسی علائم کلینیکی مانند تغییرات ناخن و تغییرات سوریازیس انجام می‌شود. این افراد از نظر RF و ACPA منفی هستند و جهت افتراق از بیماران RA بایستی به علائم کلینیکی

References:

- 1- Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1993;19(1):123-51.
- 2- Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 1996;44:13-22.
- 3- Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand clinics*. 2011;27(1):1-10.
- 4- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Jama*. 2018;320(13):1360-72.
- 5- Bullock J, Rizvi SA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice*. 2019;27(6):501-7.
- 6- Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(11):2485-91.
- 7- Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*. 2012;51(suppl_6):vi5-vi9.
- 8- Venables P, Maini RN. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *UpToDate*. 2012. 2014.
- 9- Taylor PC, Deleuran B. Biologic markers in the diagnosis and assessment of rheumatoid arthritis. *UpToDate Waltham, MA: UpToDate* [cited 28 Nov 2018]. 2020.
- 10- Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):114-23.
- 11- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mchane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1988;31(3):315-24.
- 12- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
- 13- Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder Jr HW, Frew AJ, Weyand CM. *Clinical immunology e-book: principles and practice: Elsevier Health Sciences*; 2019.
- 14- Sieghart D, Platzer A, Studenic P, Alašti F, Grundhuber M, Swiniarski S, et al. Determination of autoantibody isotypes increases the sensitivity of serodiagnosis in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:876.
- 15- Devi C, Ravichandran R, Selvaraj L, Ramesh D, Aarthipriya D. Comparative study of rheumatoid factor-IgM autoantibody testing by latex agglutination nephelometry and ELISA in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Mol Clin Med*. 2020;8(7):4521-27.
- 16- Wang D, Cui Y, Lei H, Cao D, Tang G, Huang H, et al. Diagnostic accuracy of 14-3-3 η protein in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020;23(11):1443-51.

