



# Ρευματολογικά Νέα

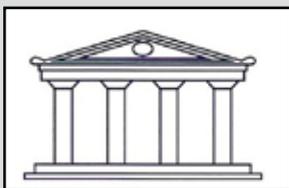
[www.megamed.gr](http://www.megamed.gr)

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ & ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ

ΤΕΥΧΟΣ 1 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2011

ΜΕ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΟΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΙΑΤΡΩΝ ΑΤΤΙΚΗΣ Ε.Ε.Ι.Α.

## Ο Νεποτισμός τροχοπέδη στην ανάπτυξη του Πανεπιστημίου



Χ. Μ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ

σελ. 2

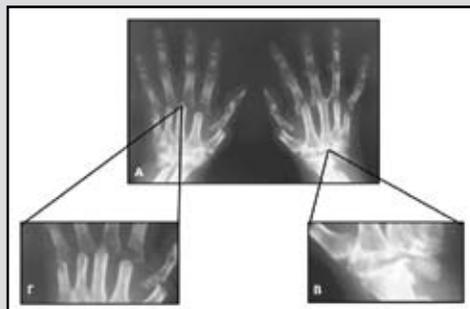
## Σχέσεις Γιατρού και Ασθενούς

ΠΕΤΡΟΣ ΣΚΑΠΙΝΑΚΗΣ

σελ. 3

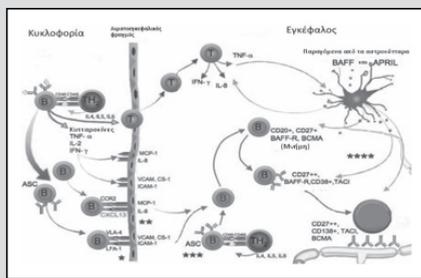
## Καταστροφική ρευματοειδής αρθρίτιδα

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ Β. ΒΟΥΛΓΑΡΗ  
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Α. ΔΡΟΣΟΣ



σελ. 8

## Τα Β-λεμφοκύτταρα στα αυτοάνοσα νευρολογικά νοσήματα



ΜΑΡΙΝΟΣ ΔΑΛΑΚΑΣ

σελ. 5

## Η Οπτική Νευρομυελίτιδα και τα Σύνδρομα του Φάσματός της

ΛΕΝΙΑ ΚΑΜΠΥΛΑΥΚΑ

σελ. 11

## Οστικές Μεταστάσεις: Διαγνωστική Προσέγγιση

Π. Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ

Α. Γ. ΑΓΓΟΥΛΕΣ

σελ. 9

## Κλινική ερμηνεία και επεξήγηση των ανοσολογικών εξετάσεων Ο ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Ι. ΡΟΥΤΣΙΑΣ, Δ. ΓΟΥΛΕΣ, Π. ΒΟΥΛΓΑΡΗ

σελ. 18

## Αυχενογενής Κεφαλαλγία: κλινική, παθογενετική και εμβιομηχανική βάση

Δ. ΓΟΥΛΕΣ

σελ. 15

## Η φαρμακολογία της ριτουξιμάμπης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Ε. ΑΛΒΑΝΟΥ, Δ. ΠΙΚΑΖΗΣ

σελ. 21

# Κλινική ερμηνεία και επεξήγηση των ανοσολογικών εξετάσεων

Σειρά άρθρων αφιερωμένα στον κλινικό ιατρό για τη χρησιμότητα και την αξιοπιστία των ανοσολογικών εξετάσεων



**ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ:**  
**ΙΩΑΝΝΗΣ ΡΟΥΤΣΙΑΣ**  
Μικροβιολόγος - Ανοσολόγος  
Λέκτορας Παν/μίου Αθηνών

## 1. Ο ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

**Ι. ΡΟΥΤΣΙΑΣ, ΔΗΜ. ΓΟΥΛΕΣ, Π. ΒΟΥΛΓΑΡΗ**  
<sup>1</sup>Υπεύθυνος Ανοσολογικού ΕΚΠΑ,  
<sup>2</sup>Ρευματολόγος, Επιστ. Συνεργάτης ΕΚΠΑ,  
<sup>3</sup>Αν. Καθηγήτρια Ρευματολογίας, Ιωάννινα

Ο ρευματοειδής παράγοντας είναι ένα αυτοαντίσωμα που ανιχνεύεται στον ορό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αυτοάνοσα και άλλα νοσήματα καθώς και σε φυσιολογικά άτομα με ποικίλλουσα συχνότητα και βαθμό χημικής συγγενείας. Στο παρόν άρθρο γίνεται σύντομη περιγραφή των μεθόδων μέτρησης, των ανοσοχημικών ιδιοτήτων καθώς και της σύνθεσης- παραγωγής του στον οργανισμό. Τέλος γίνεται λόγος για την προγνωστική και διαγνωστική αξία των ισотύπων του ρευματοειδή παράγοντα καθώς και για το μηχανισμό δράσης του στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

**Λέξεις κλειδιά:** ρευματοειδής παράγοντας, διάγνωση, πρόγνωση, εργαστηριακοί μέθοδοι μέτρησης

**Abstract**

Rheumatoid factor (RF) is an autoantibody which is directed against the Fc region of other immunoglobins. Positive serologic results are found in patients with rheumatoid arthritis, as well as in a number of other conditions (autoimmune or not), including clinically normal individuals with variations in frequency and chemical affinity, though. The present article revises the methodology for laboratory measurement, the immunochemical properties and the triggering factors for its production. In the end, prognostic and diagnostic values of RF are being assessed, as well as its pathogenetic role in rheumatoid arthritis.

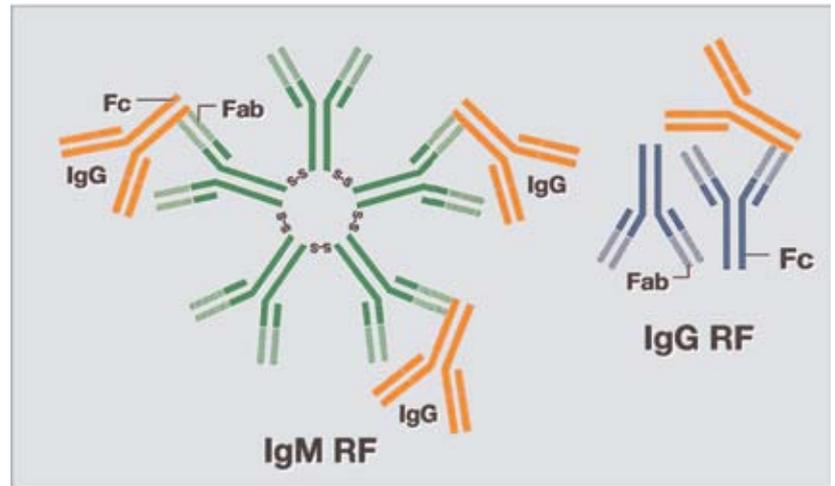
**Key words:** rheumatoid factor, diagnosis, prognosis, laboratory testing

Ο ρευματοειδής παράγων (ΡΡ) είναι αυτοαντίσωμα που ανιχνεύεται στον ορό ασθενών με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα [1]. Μπορεί όμως να βρεθεί θετικός σε λοιμώξεις, σε φλεγμονώδη και λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα καθώς και σε φυσιολογικά άτομα (Πίνακας 1) [2]

### Πίνακας 1: Νοσήματα με θετικό ΡΡ

| Χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις  | Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα  |
|--|-----------------------------|
| Υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα   | Σαρκοείδωση                 |
| Λέπρα  | Πνευμονική διάμεση νόσος    |
| Σύφιλη   | Παθήσεις ήπατος             |
| Φυματίωση  | Περιοδοντική νόσος          |
| N. Lyme  |                             |
| Ιογενή νοσήματα  | Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα     |
| Ερυθρά   | Σύνδρομο Sjogren            |
| CMV λοίμωξη  | Μικτή κρουοσφαιριναιμία     |
| Λοιμώδης μονοπυρήνωση  | Υπεργαμμασφαιρινική πορφύρα |
| Γρίππη   | ΣΕΛ, ΜΝΣΙ                   |
|  | ΡΑ                          |
| Παρασιτικά νοσήματα  | Νεοπλάσματα                 |
| Συχνή η ύπαρξη υπεργαμμασφαιριναιμίας - πολυκλωνική Β κυτταρική ενεργοποίηση |                             |

Ο ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ) στρέφεται εναντίον του Fc τμήματος της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G (IgG) (Εικόνα 1). Ειδικότερα, στοχεύει αντιγονικούς καθοριστές των περιοχών CH2 και CH3 του Fc τμήματος (fragment crystallizable κρυσταλοποιήσιμο τμήμα). Διακρίνουμε διάφορους ισότυπους του ΡΠ: IgM, IgG, IgA, IgE, με τον πρώτο να απαντάται συνηθέστερα στον ορό των ασθενών. Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται ο IgM ΡΠ και ο IgG ΡΠ.



Εικόνα 1: Ο ρευματοειδής παράγοντας στρέφεται κατά του Fc τμήματος των αντισωμάτων και ανήκει συνηθέστερα στην τάξη IgM που κυκλοφορεί σε πενταμερή μορφή. Στην εικόνα παρουσιάζεται επίσης ο ΡΠ τάξης IgG που δεν έχει την δυνατότητα ολιγομερισμού.

Η συχνότητα του ΡΠ σε **αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα** παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), το σύνδρομο Sjogren και η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού είναι τα κυριότερα και συνηθέστερα ρευματικά νοσήματα που μπορεί να εμφανίσουν θετικό ΡΠ.

**Πίνακας 2: Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα με θετικό ΡΠ**

| Νόσημα                          | Συχνότητα ΡΠ (%) |
|---------------------------------|------------------|
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα          | 80-85            |
| Σύνδρομο Sjogren's              | 75-95            |
| Κρυσσφαιριναιμία                | 40-100           |
| Μικτή νόσος συνδετικού ιστού    | 50-60            |
| Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος | 15-35            |
| Σκληρόδερμα                     | 20-30            |
| Πολυμυοσίτιδα                   | 5-10             |

Τα μη αυτοάνοσα νοσήματα που συνοδεύονται από θετικό ΡΠ περιλαμβάνουν χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις, όπως η υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα και η φυματίωση, ιογενείς λοιμώξεις όπως η ερυθρά, η γρίπη, η λοιμώδης μονοπυρήνωση και η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, αλλά και λοιμώξεις από παράσιτα (Πίνακας 1). Επίσης, σε μια πρόσφατη μελέτη ο ΡΠ στο γενικό πληθυσμό, συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις καθώς και με αυξημένη θνητότητα συνολικά από κάθε αιτία [3]. Τέλος, τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, όπως η σαρκοείδωση, οι παθήσεις του ήπατος και η περιοδοντική νόσος καθώς και νεοπλάσματα συνοδεύονται συχνά από θετικό ΡΠ.

Στα παραπάνω νοσήματα είναι συχνή η ύπαρξη υπεργαμμασφαιριναιμίας λόγω πολυκλωνικής Β λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης. Ο ΡΠ στα μη αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα είναι συνήθως IgM χαμηλής συγγένειας.

Η συχνότητα εμφάνισης θετικού ΡΠ σε **φυσιολογικά άτομα** αυξάνει ανάλογα με την ηλικία. Στις ηλικίες μεταξύ 20 και 60 ετών η συχνότητα είναι 2-4%, στα άτομα 60 έως 70 ετών είναι 5%, ενώ μετά τα 70 ανέρχεται σε 10-25%. Οι τίτλοι του ΡΠ σε φυσιολογικά άτομα είναι συνήθως χαμηλοί και μόνο στο 20% είναι υψηλοί.

### Δοκιμασίες μέτρησης

Οι κυριότερες κλινικές δοκιμασίες ανίχνευσης και προσδιορισμού του ΡΠ αναφέρονται αμέσως παρακάτω. Το όριο θετικότητας του αποτελέσματος εξαρτάται από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο:

Μέθοδος συγκόλλησης σωματίων πολυστυρενίου (latex) (ποιοτική)

Μέθοδος συγκόλλησης ερυθροκυττάρων επεξεργασμένων

με IgG κουνελιού (ποιοτική)

Ραδιοανοσολογική μέθοδος (ΡΙΑ)

Έμμεσος ανοσοφθορισμός

Ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA)

Ανοσοδιάχυση ή ανοσοηλεκτροφόρηση

Νεφελομετρία ( $\geq 20$  U/ml)

Θολομετρία ( $\geq 20$  U/ml)

Στα περισσότερα εργαστήρια σήμερα χρησιμοποιείται η νεφελομετρία ενώ σε κάποια χρησιμοποιείται η θολομετρία, η ELISA και η μέθοδος συγκόλλησης σωματίων latex. Η τελευταία χρησιμοποιεί σωματίνα πολυστυρενίου επενδυμένα με IgG για την ανίχνευση του IgM ΡΠ, ο οποίος συνδέεται στα σωματίνα και προκαλεί ορατή συγκόλληση. Ο προσδιορισμός στην περίπτωση αυτή είναι ποιοτικός (+/-) ή ημιποσοτικός μέσω διαδοχικών αραιώσεων. Θετικός θεωρείται ο τίτλος  $>1/20$ . Η επικρατούσα μέθοδος για τον προσδιορισμό του ΡΠ είναι η νεφελομετρία, η οποία μπορεί να ανιχνεύσει τους τρεις ισότυπους ΡΠ (IgM, IgG, IgA) ποσοτικά με μεγάλη ευαισθησία (μεγαλύτερη από την θολομετρία) και επιπρόσθετα μπορεί εύκολα αυτοματοποιηθεί. Με τη νεφελομετρία θετικό θεωρείται το αποτέλεσμα  $\geq 20$  IU.

## Προγνωστική σημασία

Υψηλοί τίτλοι ΡΠ με αυξημένη συγγένεια για την ανθρώπινη IgG διαπιστώνονται στο 85% περίπου των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι παρά το γεγονός ότι περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας της νόσου, ο ΡΠ δεν είναι, ωστόσο, ειδικός γι' αυτή. Οι αυξημένοι τίτλοι ΡΠ συνδέονται με σοβαρή και επιθετική ΡΑ, υψηλό ποσοστό συστηματικών εξωαρθρικών εκδηλώσεων, ρευματοειδή οζίδια και αγγειίτιδα [4, 5].

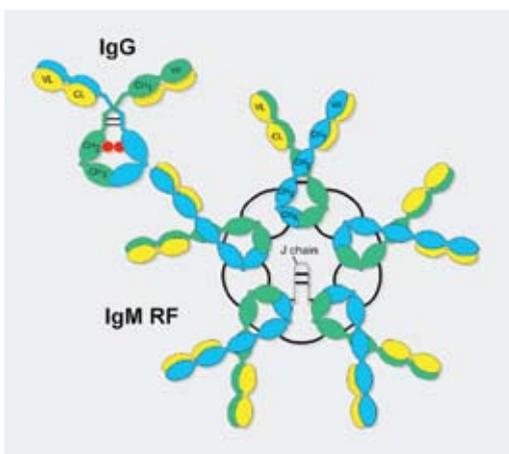
Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του IgM-ΡΠ δεν αντανακλούν ικανοποιητικά την ενεργότητα της νόσου και, ως εκ τούτου, δεν έχουν αξία για την παρακολούθηση της πορείας της. Ωστόσο, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αρνητικό ΡΠ στον ορό έχουν συνήθως ηπιότερες αρθρικές και λιγότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Επίσης, έχει πρόσφατα αναφερθεί ότι κατά την διάρκεια εντατικής θεραπείας πρώιμης ΡΑ, ο τίτλος του IgM-ΡΠ μειώνεται κατά 50% [6]. Από την άλλη πλευρά, μικρό ποσοστό οροαρνητικών ασθενών με ΡΑ γίνονται

οροθετικοί καθώς η νόσος εξελίσσεται, εμφανίζοντας παρόμοια πρόγνωση και κλινικές εκδηλώσεις με αυτούς που εξαρχής ήταν θετικοί για ΡΠ. Τα ασυμπτωματικά οροθετικά άτομα με επίμονα υψηλούς τίτλους ΡΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ [7].

Στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ μπορεί να ανιχνεύονται περισσότεροι του ενός ισότυποι του ρευματοειδή παράγοντα (IgM, IgG, IgA, IgE) [8]. Ο IgG ΡΠ ανευρίσκεται με αυξημένη συχνότητα και τίτλους στον ορό και κυρίως στο αρθρικό υγρό ασθενών με σοβαρή μορφή ΡΑ [9]. Ο IgA ΡΠ συνδέεται με πιο σοβαρή, ταχέως επιδεινούμενη νόσο και οστικές διαβρώσεις [10]. Επιπρόσθετα, η συνύπαρξη IgG και IgA ΡΠ αυξάνει τον κίνδυνο συστηματικών εξωαρθρικών εκδηλώσεων, π.χ. αγγειίτιδας [7], ενώ η παρουσία του IgE ΡΠ (ELISA) συνδέεται επίσης με εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Επιπρόσθετα, αξίζει να σημειωθεί ότι ασθενείς με θετικό ΡΠ και αυτοάνοσα νοσήματα (εκτός της ΡΑ) τείνουν να εμφανίζουν συμμετρική αρθρίτιδα.

## Ανοσοχημικές ιδιότητες ΡΠ

Οι ανοσοχημικές ιδιότητες του ΡΠ σχετίζονται με τη θέση σύνδεσής του πάνω στην ανοσοσφαιρίνη IgG και την κινητική αλληλεπίδρασή του με αυτή. Ο ΡΠ από διάφορα αίτια (ΡΑ, νόσος του Waldstrom, κλπ) συνδέεται με διάφορες υποτάξεις της IgG, δηλαδή IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>4</sub>. Σύνδεση του ΡΠ με την IgG<sub>3</sub> γίνεται μόνο στη ΡΑ και κυρίως στον αρθρικό υμένα. Η περιοχή που αναγνωρίζει ο IgM ΡΠ συνήθως βρίσκεται στο Fc τμήμα της IgG μεταξύ των πεδίων CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (Εικόνα 2). Στο αρθρικό υγρό ο IgM και ο IgG ΡΠ συνδέονται ισχυρά με το Fc των IgG που είναι λιγότερο γλυκοσυλιωμένες και κατέχουν λιγότερα μόρια γαλακτόζης, λόγω μειωμένης δράσης της γαλακτοσυλτρανσφεράσης των Β λεμφοκυττάρων.



Εικόνα 2: Ο ρευματοειδής στρέφεται κατά περιοχής μεταξύ των πεδίων CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> του Fc τμήματος της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG

Ο μονοκλωνικός IgM ΡΠ στα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα έχει χαμηλή συγγένεια σύνδεσης ( $10^{-4}$ - $10^5$  M) συγκριτικά με τον IgM ρευματοειδή παράγοντα στη ΡΑ που έχει υψηλή συγγένεια σύνδεσης ( $10^{-7}$  M). Ειδικότερα, στη ΡΑ και στο σύνδρομο Sjogren τα CD5<sup>+</sup> Β λεμφοκύτταρα παράγουν πολυδραστικό ΡΠ χαμηλής συγγένειας και μονοδραστικό ΡΠ υψηλής συγγένειας από επέκταση ειδικών κλώνων λεμφοκυττάρων που παράγουν ΡΠ και έχουν υποστεί σωματικές μεταλλάξεις. Ο ΡΠ συνδέεται επίσης με τη φυσική ανοσοσφαιρίνη IgG καθώς και με συναθροίσεις αυτής (π.χ. σε ανοσοσυμπλέγματα). Ο IgM ΡΠ παρουσιάζει εκλεκτική σύνδεση στα ανοσοσυμπλέγματα που δημιουργούνται στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ, λόγω αυξημένης συνάφειας με αυτά.

## Παθογενετικός ρόλος ΡΠ

Ο ακριβής βιολογικός και παθογενετικός ρόλος του ΡΠ δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί. Έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί συμμετοχής του ΡΠ στην παθογένεια της ΡΑ:

- 1) Η σύνδεση του IgM ΡΠ σε ανοσοσυμπλέγματα επαυξάνει την πρόσδεση και ενεργοποίηση του συμπληρώματος π.χ. σύνδεση IgM ΡΠ σε αντισώματα έναντι κολλαγόνου.
  - 2) Τα Β λεμφοκύτταρα, που φέρουν τον ΡΠ σαν ανοσοσφαιρίνη επιφανείας, μπορεί να δράσουν ως σημαντικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.
  - 3) Συμπλέγματα IgG ΡΠ ενεργοποιούν NK κύτταρα μέσω του υποδοχέα των NK για την IgG (CD16) για να παράγουν παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF-α) και ιντερφερόνη γ, ευοδώνοντας τη φλεγμονώδη διεργασία.
- Τα τελευταία χρόνια έγιναν προσπάθειες εξεύρεσης ενός αυτοαντισώματος με μεγαλύτερη ειδικότητα για τη ΡΑ από ό,τι ο ΡΠ, όπως είναι τα αντικυτρουλλινικά αντισώματα. Στη ΡΑ έχουν ανευρεθεί αντισώματα τόσο έναντι γραμμικών κυτρουλλινικών πεπτιδίων όσο και κυκλικών κυτρουλλινικών πεπτιδίων.

## Σύνθεση- Παραγωγή ΡΠ

Δύο κύρια ερεθίσματα επάγουν τη σύνθεση IgM ρευματοειδή παράγοντα: Τα ανοσοσυμπλέγματα και οι πολυκλωνικοί Β κυτταρικοί ενεργοποιητές [9]. Για την βέλτιστη παραγωγή ΡΠ απαιτείται η παρουσία αντισωμάτων και ειδικών Τ κυττάρων για το ανοσογόνο αντιγόνο (π.χ. βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα). Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η παραγωγή ΡΠ παραμένει για χρόνια λόγω επιμονής των Β κυτταρικών κλώνων που παράγουν ΡΠ ή/και τη συνεχή παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων στον ορό και στο αρθρικό υγρό όπου είναι η κύρια θέση παραγωγής του. Η παρουσία IgM ΡΠ συχνά προηγείται της έναρξης της ΡΑ κατά αρκετά έτη.

Συμπερασματικά:

Ο ρευματοειδής παράγοντας είναι αντίσωμα έναντι του Fc τμήματος της ανοσοσφαιρίνης IgG. Συνήθως μετράται με νεφελομετρία.

Ανευρίσκεται θετικός σε αυτοάνοσα (π.χ. ΡΑ, SS) και μη αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. λοιμώξεις, φλεγμονώδη νοσήματα νεοπλασμάτων) καθώς και σε χαμηλούς τίτλους σε φυσιολογικά άτομα.

Η ανεύρεση ΡΠ συσχετίζεται με σοβαρότερη νόσο κλινικά και ακτινολογικά καθώς και με την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Winchester RJ, Kunkel HG, Agnello V, OCCURRENCE OF gamma-GLOBULIN COMPLEXES IN SERUM AND JOINT FLUID OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: USE OF MONOCLONAL RHEUMATOID FACTORS AS REAGENTS FOR THEIR DEMONSTRATION. J Exp Med 1971; 134: 286-95.
2. Korpilahde T, Heliövaara M, Kaipiainen-Seppänen O, Knekt P, Aho K, Regional differences in Finland in the prevalence of rheumatoid factor in the presence and absence of arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 353-5.
3. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson DT, Gudnason V, Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. Ann Rheum Dis; 69: 1649-54.
4. Wilson D, Rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis. Can Fam Physician 2006; 52: 180-1.
5. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L, Lebeer K, Wyns B, Vincent C, Mielants H, Boullart L, Serre G, Veys EM, De Keyser F, Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1587-93.
6. van Tuyll LH, Lems WF, Kerstens PJ, Voskuyl AE, Dijkman BA, Boers M, IgM-rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide decrease by 50% during intensive treatment in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1652-3.
7. Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H, A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. Ann Rheum Dis 2000; 59: 149-51.
8. Jonsson T, Valdimarsson H, Is measurement of rheumatoid factor isotypes clinically useful? Ann Rheum Dis 1993; 52: 161-4.
9. Visvanathan S, Robertson PW, Bertouch JV, IgG rheumatoid factor synthesis in synovial fluid. Ann Rheum Dis 1992; 51: 1342.
10. Pai S, Pai L, Birkenfeldt R, Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1998; 27: 252-6.