Journal of Rheumatic Diseases
Vol. 21, No. 5, October, 2014
http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2014.21.5.236

□ Original Article □

소아기류마티스관절염에서 항Cyclic Citrullinated Peptide항체의 임상적 유용성

강 민[1] · 손태영[1] · 김성혜[1] · 이혜란[1] · 강희정[2] · 김광남[1]

한림대학교 성심병원 소아청소년과학교실[1], 진단검사의학교실[2]

The Clinical Significance of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies in Juvenile Rheumatoid Arthritis

Min Kang[1], Tae-Young Sohn[1], Sung-Hye Kim[1], Hae-Ran Lee[1], Hee-Jung Kang[2], Kwang-Nam Kim[1]

Departments of Pediatric and Adolescent Medicine[1], Laboratory Medicine[2], College of Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Objective. **The aim of this study was to determine the clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in juvenile rheumatoid arthritis (JRA).**

Methods. **Sera for anti-CCP assay were obtained from 142 patients with arthralgia in our hospital during the period between November 2010 and October 2011. On the basis of medical records, 83 patients with JRA were designated to the study group, and 59 patients with arthralgia but were treated as transient arthritis to the control group. The values of anti-CCP were then analyzed retrospectively. We used the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting anti-CCP.**

Results. **Positive anti-CCP values were found in the sera of 11 patients with JRA (13.3%), one patient presented with pauciarticular JRA and the others with polyarticular JRA. There was a statistically significant difference in the anti-CCP values between the JRA group and the control group. However, patients with systemic JRA and arthralgia without JRA had no anti-CCP. Especially, 10 out of 14 (71.4%) patients with RF-positive polyarticular JRA had anti-CCP. In addition, the rate of positive anti-CCP was significantly higher in patients with polyarticular JRA than in the control group.**

Conclusion. **We expect that the presence of anti-CCP may help to evaluate the severity of diseases in patients with JRA. Anti-CCP can be an important biomarker for making early intensive therapeutic decision in patients with polyarticular JRA, which might have more severe course and longer disease duration.**

Key Words. **Juvenile rheumatoid arthritis, Polyarticular, Cyclic citrullinated peptide**

서 론

소아기류마티스관절염은 원인을 알 수 없는 전신적인 자가면역 질환으로, 다양한 임상적, 유전학적, 혈 역학적 특징을 가지는 만성 관절병증의 형태로 나타난다. 소아기류마티스관절염은 소아에서 발생하는 가장 흔한 류마티스 질환이며, 소아에서 발생하는 만성질환의 가장 흔한 원인 중 하나이다 (1,2). 소아기류마티스관절염의 진단은 16세 미만에서 시작된 적어도 6주 이상 지속되는 특발성 관절

＜Received : June 27, 2014, Revised (1st: August 14, 2014, 2nd: August 28, 2014), Accepted : August 28, 2014＞
Corresponding to : Kwang-Nam Kim, Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22, Gwanpyeong-ro, 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 431-796, Korea. E-mail : kwangnamkim@naver.com

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718
Copyright ⓒ 2014 by The Korean College of Rheumatology
This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commerical use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

염으로 정의된다 (3).

성인의 류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA)에서 항CCP항체(anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-CCP)가 질병과 특별한 관련성이 있다는 사실은 이미 알려져 있다 (4,5). 또한 최근의 연구에서 항CCP항체가 류마티스관절염의 진단에 있어서 매우 높은 특이도를 가진다는 사실이 밝혀졌으며, 현재는 개정된 류마티스관절염 진단기준에 항CCP항체의 양성 결과 값이 포함되게 되었다 (6). 하지만 이와는 다르게 소아기류마티스관절염의 진단에 도움을 줄 수 있는 혈청학적 검사는 매우 제한적으로, 류마티스인자(rheumatoid factor, RF)와 항핵항체(antinuclear antibodies, ANA)정도의 검사들만이 통상적으로 사용되고 있다. 류마티스인자는 다수관절형 소아기류마티스관절염 환자들의 일부에서 검출된다고 알려져 있으며 항핵항체는 포도막염을 동반한 소수관절형 소아기류마티스관절염 환자에게서 진단에 도움이 된다고 알려져 있다 (3,7,8). 몇몇의 임상적 연구에서 소아기류마티스관절염 환자의 혈청에서 anti-cardiolipin, anti-perinuclear factor, anti-keratin antibody, anti-RA33 antibody와 같은 다양한 항체가 검출된다는 보고가 있다 (9-17). 하지만 이중 어떠한 단일 항체도 소아기류마티스관절염의 확진에 특화된 검사는 없기 때문에 단일 항체 검사 결과로 진단을 예측하기에는 어려운 점이 있다.

Table 1. Baseline characteristics of JRA and control

Characteristics	JRA (n=83)	Control (n=59)
Age (Mean±SD)	8.36±4.4	9.86±3.6
Sex		
Male	42	30
Female	41	29

JRA: juvenile rheumatoid arthritis.

현재까지 국내에서 소아기류마티스관절염에서 항CCP항체의 임상적 유용성을 알아본 연구는 발표된 적이 없었기에 본 연구에서는 만성 관절염을 앓고 있는 한국인 소아기류마티스관절염 환자에서 항CCP항체가 어떤 임상적 유용성이 있는 지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상

본 연구에 포함된 대상 환자는 2010년 11월부터 2011년 10월까지 관절통을 주소로 본원에 내원하여 항CCP항체 검사를 실시한 환자들로 설정되었다. 진료기록부 검토를 통해 대상 환자들 중 1987년 미국 류마티스학회에서 개정된 진단기준에 따라 소아기류마티스관절염으로 진단된 환자 83명을 연구군으로, 소아기류마티스관절염이 아닌 일과성 관절염으로 진단된 59명을 대조군으로 설정하였고 이들의 항CCP항체 검사 결과 값을 후향적으로 분석하였다.

방법

소아기류마티스관절염으로 진단된 83명의 환자를 미국 류마티스학회 분류기준으로 전신형 소아기류마티스관절염(systemic JRA), 소수관절형 소아기류마티스관절염(pauciarticular JRA), 다수관절형 소아기류마티스관절염(polyarticular JRA)의 세 가지 아형으로 분류하고 각 그룹 사이에서 통계적 유의성을 구해 보았다. 먼저 소아기류마티스관절염으로 진단된 연구군과 대조군의 항CCP항체 양성률을 서로 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 확인하였다. 두 번째로, 소아기류마티스관절염으로 진단된 연구군을 세 가지 아형들로 나누어 각각 하나씩 대조군과 비교하여 이들 사이의 항CCP항체의 양성률이 통계적으로 유의한 차이를 보이는 지 확인하였다. 마지막으로 다수관절형 소아기류마티스관절염 환자들을 류마티스인자 양성군과 류마티스인

Table 2. Comparison of anti-CCP values between patients with JRA and control

Characteristics		JRA (n=83)		Control (n=59)		p-value*
		n	%	n	%	
JRA Diagnosis						
Systemic JRA		11		59		
Anti-CCP	(−)	11	100.0	59	100.0	1.00
	(+)	0	0.0	0	0.0	
Pauciarticular JRA		22		59		
Anti-CCP	(−)	21	95.5	59	100.0	0.27
	(+)	1	4.5	0	0.0	
Polyarticular JRA		50		59		
Anti-CCP	(−)	40	80.0	59	100.0	<0.01
	(+)	10	20.0	0	0.0	
Total		83		59		
Anti-CCP	(−)	72	86.7	59	100.0	<0.01
	(+)	11	13.3	0	0.0	

JRA: juvenile rheumatoid arthritis, Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide. *Fisher's exact test.

자 음성군 두 군으로 나누어 두 군 사이의 항CCP항체 양성률이 통계적으로 유의한 차이를 보이는지 확인하였다.

항CCP항체 검사는 QUANTA Lite™ CCP3 IgG ELISA test (INOVA, San Diego, USA)를 사용하였다.

통계

각 그룹의 통계적 검정에는 Chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하였으며 통계 프로그램은 SPSS statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 사용하였다. 통계적 유의성을 위하여 설정된 유의수준은 0.05였다.

결과

연구에 포함된 전체 환자는 총 142명으로, 평균연령은 8.98세였으며, 남자가 72명, 여자가 70명이었다. 연구군과 대조군을 비교해 보면 평균 연령은 각각 8.36±4.4세 및 9.86±3.6세였으며, 남녀 성비는 거의 동일하였다(Table 1). 대조군으로 설정된 환자들은 모두 검사 결과가 정상인 일과성 관절염으로 밝혀졌다.

Table 3. Comparison of anti-CCP values between RF-positive and RF-negative polyarticular JRA

Serological tests		Polyarticular JRA				p-value*
		RF-positive (n=14)		RF-negative (n=36)		
		n	%	n	%	
Anti-CCP	(−)	4	28.6	36	100.0	<0.01
	(+)	10	71.4	0	0.0	

JRA: juvenile rheumatoid arthritis, anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide, RF: rheumatoid factor. *Fisher's exact test.

항CCP항체의 양성 검출률은 연구군에서 대조군과 비교하여 확실히 높게 나타났으며 통계적으로도 유의한 차이를 보여주었다($p<0.01$). 이에 본 연구에서는 소아기류마티스관절염 환자들의 항CCP항체 양성률을 임상 유형별로 각각 따로 대조군과 비교해 보았다. 그 결과 전신형 소아기류마티스관절염($p=1.00$)과 소수관절형 소아기류마티스관절염($p=0.272$)에서는 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 다수관절형 소아기류마티스관절염($p<0.01$)에서는 대조군과의 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것을 알 수 있었다(Table 2). 항CCP항체 양성률이 전신형 소아기류마티스관절염 및 소수관절형 소아기류마티스관절염의 경우와는 다르게 대조군과 유의한 차이를 보인 다수관절형 소아기류마티스관절염 환자군을 류마티스인자 양성 및 류마티스인자 음성 환자군으로 나누어 비교해 보았다(Table 3). 그 결과 항CCP항체가 검출된 환자는 모두 류마티스인자 양성인 환자로 확인되었으며 류마티스인자 음성 환자군과 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다($p<0.01$).

고 찰

최근 항CCP항체가 류마티스관절염의 진단 및 미란성 관절염으로의 진행을 예측하는데 있어서 류마티스인자와 비슷한 민감도를 가지면서 훨씬 높은 특이도를 가진다는 것이 밝혀지면서 항CCP항체는 류마티스관절염의 진단에 매우 중요한 혈청학적 인자로 인정되고 있다 (5,18). 하지만 류마티스관절염과는 달리 소아기류마티스관절염에서 항CCP항체의 형성과 관련된 정보는 아직 추가적인 연구가 필요하다는 의견이 제시되었다 (19). 이후 관련된 연구가 활발하게 진행되고 있으며 최근 그 결과들이 잇따라 발표

Table 4. Summary of the published and present studies on anti-CCP in JRA

Lead Author (Ref.)	Year	JRA		RF-positive poly JRA		Control	
		N	Prevalence of Anti-CCP antibody	N	Prevalence of Anti-CCP antibody	N	Prevalence of Anti-CCP antibody
Avcin T (11)	2002	109	1.8	1	0.0	30	0.0
Hromadnikova I (17)	2002	140	5.0	18	11.1	24	0.0
van Rossum M (21)	2003	71	14.1	11	72.7	0	−
Low JM (19)	2004	66	77.3	16	75.0	25	0.0
Kasapcopur O (22)	2004	122	2.5	12	25.0	15	0.0
Kwok JS (23)	2005	59	10.2	5	80.0	60	0.0
Ferucci ED (31)	2005	230	5.7	14	57.1	688	0.6
Brunner J (24)	2006	45	4.4	2	100.0	42	0.0
Habib HM (25)	2008	56	20.6	20	70.0	20	0.0
Kuna AT (26)	2009	68	1.8	2	50.0	17	0.0
Gupta R (27)	2010	78	23.1	8	87.5	0	−
Morbach H (32)	2010	191	2.6	6	66.7	88	1.1
Gilliam BE (28)	2011	96	14.6	16	56.3	10	−
Tebo AE (29)	2012	334	14.4	30	73.3	50	2.0
Present study	2014	83	13.3	14	71.4	59	0.0

JRA: juvenile rheumatoid arthritis. Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide. RF: rheumatoid factor.

되고 있다. 본 연구에서 항CCP항체가 소아기류마티스관절염 환자들에게서도 검출 되는 것으로 나타났으나 그 검출 빈도는 13.3%로, 76%의 검출 빈도를 보이는 류마티스관절염과 비교하여 매우 낮은 것으로 나타났다. 하지만 류마티스인자 양성 다수관절형 소아기류마티스관절염 환자군에서 항CCP항체의 양성률은 71.4%로 류마티스관절염에서의 양성률과 큰 차이를 보이지 않는 것으로 나타났다. 이는 소아기류마티스관절염 환자 중 류마티스인자 양성 다수관절형 소아기류마티스관절염은 류마티스관절염과 유사한 질병 경과를 보인다는 점에서 의미 있는 결과로 보여진다 (20).

소아기류마티스관절염의 진단 및 예후 예측에 있어서 항CCP항체의 임상적 유용성을 가늠하기 위한 연구는 최근 십여 년 간 지속적으로 이루어져 왔다(Table 4). 그 중 소아기류마티스관절염 환자들을 대상으로 한 여러 연구들에서 항CCP항체의 양성 결과가 류마티스인자 양성인 다수관절형 소아기류마티스관절염과 밀접한 연관이 있다고 밝히고 있다 (21-25). 이러한 연구들은 본 연구의 결과와 많은 부분 일치한다. 일부 연구에서는 더 나아가 소아기류마티스관절염 환자들에서 항CCP항체 양성 결과로 미란성 경과를 보이거나 관절 변형이 동반된 심한 양상의 관절염을 예측할 수 있으며 이를 통해 초기에 적극적인 치료를 가능하게 할 수 있을 것이라는 결론을 제시하기도 하였다 (26-28). 그러나 이와는 다르게 Avcin 등 (11)과 Hromadníková 등 (17)은 그들의 연구에서 항CCP항체와 소아기류마티스관절염의 각 아형들과의 상관관계를 밝혀내지 못하였으며 류마티스관절염과는 달리 소아기류마티스관절염에서는 그 진단과 예후의 예측에 있어서 항CCP항체가 별다른 역할을 하지 못한다는 보고도 있었다.

앞서 밝힌 바와 같이 항CCP항체와 다수관절형 소아기류마티스관절염 사이에 밀접한 연관성이 있다는 의견은 이미 수 차례 밝혀져 있었으며 저자들도 같은 결과를 경험하였다. 외국의 몇몇의 연구에서는 항CCP항체의 역가가 높을수록 임상 증상이 더 심하게 나타나며 질병의 경과도 더욱 좋지 않다고 서술하고 있다 (29,30). 하지만 본 연구에서는 항CCP항체의 검출 여부만을 비교하였기에 항CCP항체의 역가와 질병의 심한 정도와의 관련성은 확인해 볼 수 없었다. 이에 해당 환자들의 미란성 관절손상 및 강직성 관절변화 등에 대한 지속적인 추적 및 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 또한 설정된 대조군이 질병 대조군으로 설정되었기에 연구 결과 해석에 있어서 주의가 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로, 단일 의료기관의 의무기록을 토대로 연구가 진행되어 연구 대상의 수집에 한계가 있었다. 향후 다기관 공동연구가 이루어 진다면 항CCP항체를 다수관절형 소아기류마티스관절염 환자의 진단적 도구로 활용해 볼 수 있으리라 기대된다.

결 론

본 연구에서 항CCP항체는 소아기류마티스관절염 환자들에게서도 일정 부분 검출되는 것으로 나타났으나 그 빈도는 낮게 나타났으며 전신형 소아기류마티스관절염과 소수관절형 소아기류마티스관절염에서는 대조군과 비교하였을 때 항CCP항체 양성률의 차이가 의미 없는 수준으로 나타났다. 하지만 다수관절형 소아기류마티스관절염에서는 항CCP항체 양성률이 대조군과 의미 있는 차이를 보였으며, 특히 류마티스인자 양성 다수관절형 소아기류마티스관절염에서는 그 차이가 더욱 두드러졌다.

본 연구의 결과와 최근 발표되고 있는 해외 연구 결과들을 종합해 보았을 때, 항CCP항체는 소아기류마티스관절염에서 질병의 중증도를 평가하는 데에 도움을 줄 수 있으리라 생각되며, 특히 다수관절형 소아기류마티스관절염 환자에서 초기 강력한 치료 방침의 근거로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC, Baum J, Brewer EJ Jr, Fink CW, et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986;29:274-81.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-2.
3. Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. Lancet 1998;351:969-73.
4. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. Arthritis Res 2000;2:236-43.
5. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum 2000;43:155-63.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62:2569-81.
7. Lawrence JM 3rd, Moore TL, Osborn TG, Nesher G, Madson KL, Kinsella MB. Autoantibody studies in juvenile rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1993;22:265-74.
8. Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. J Rheumatol 1996;23:1975-80.

9. Gedalia A, Molina JF, García CO, Doggett S, Espinoza LR, Gharavi AE. Anticardiolipin antibodies in childhood rheumatic disorders. Lupus 1998;7:551-3.
10. Serra CR, Rodrigues SH, Silva NP, Sztajnbok FR, Andrade LE. Clinical significance of anticardiolipin antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999;17:375-80.
11. Avcin T, Cimaz R, Falcini F, Zulian F, Martini G, Simonini G, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61:608-11.
12. Nesher G, Moore TL, Grisanti MW, el-Najdawi E, Osborn TG. Antiperinuclear factor in juvenile rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1992;51:350-2.
13. Gabay C, Prieur AM, Meyer O. Occurrence of antiperinuclear, antikeratin, and anti-RA 33 antibodies in juvenile chronic arthritis. Ann Rheum Dis 1993;52:785-9.
14. el-Gamal Y, Hossny E, Mabrouk R, el-Gamasey T. Antiperinuclear factor in the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Allergy Immunol 1995;6:165-9.
15. Serra CR, Rodrigues SH, Sztajnbok FR, Silva NP, Andrade LE. Antiperinuclear factor and antibodies to the stratum corneum of rat esophagus in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 1999;134:507-9.
16. Abreu I, Gomes JA. "Antikeratin antibodies" in chronic arthritis of childhood. Clin Exp Rheumatol 1998;16:516-7.
17. Hromadníková I, Vavrincova P, Stechova K, Hridelova D. Anti-keratin antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2001;19:470-3.
18. van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res 2002;4:87-93.
19. Low JM, Chauhan AK, Kietz DA, Daud U, Pepmueller PH, Moore TL. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2004;31:1829-33.
20. Ferrell EG, Ponder LA, Minor LS, Angeles-Han ST, Kennedy CW, Rouster-Stevens KA, et al. Limitations in the classification of childhood-onset rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2014;41:547-53.
21. van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, ten Cate R, Zwinderman AH, de Jong B, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2003;30:825-8.
22. Kasapçopur O, Altun S, Aslan M, Karaarslan S, Kamburoglu-Göksel A, Saribas S, et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:1687-9.
23. Kwok JS, Hui KH, Lee TL, Wong W, Lau YL, Wong RW, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population. Scand J Rheumatol 2005;34:359-66.
24. Brunner J, Sitzmann FC. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006;24:449-51.
25. Habib HM, Mosaad YM, Youssef HM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. Immunol Invest 2008;37:849-57.
26. Kuna AT, Lamot L, Miler M, Harjacek M, Simundic AM, Vrkic N. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and antibodies to cyclic citrullinated peptides in juvenile idiopathic arthritis. Clin Chem Lab Med 2009;47:1525-30.
27. Gupta R, Thabah MM, Vaidya B, Gupta S, Lodha R, Kabra SK. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Indian J Pediatr 2010;77:41-4.
28. Gilliam BE, Reed MR, Chauhan AK, Dehlendorf AB, Moore TL. Evidence of fibrinogen as a target of citrullination in IgM rheumatoid factor-positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J 2011;9:8.
29. Tebo AE, Jaskowski T, Davis KW, Whiting A, Clifford B, Zeft A, et al. Profiling anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J 2012;10:29.
30. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:2146-54.
31. Ferucci ED, Majka DS, Parrish LA, Moroldo MB, Ryan M, Passo M, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2005;52:239-46.
32. Morbach H, Dannecker H, Kerkau T, Girschick HJ. Prevalence of antibodies against mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptide in children with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2010;28:800.