

Anti-Dense Fine Speckled 70 (anti-DFS70) Otoantikörünün Klinik Öneminin Araştırılması ve Eşlik Eden Patolojilerin Belirlenmesi

Investigation of the Clinical Significance of Anti-Dense Fine Speckled 70 (anti-DFS70) Autoantibody and Determination of Accompanying Pathologies

Alev ÇETİN DURAN¹(ID), Kayra BARUT²(ID), Ali DURAN³(ID), Duygu EREN DAĞLAR⁴(ID)

¹ Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Temel İmmünoloji Kliniği, Balıkesir.

¹ Balıkesir Atatürk City Hospital, Clinics of Medical Microbiology and Basic Immunology, Balıkesir, Turkey.

² Aydın Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Aydın.

² Aydın State Hospital, Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation, Aydın, Turkey.

³ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Balıkesir.

³ Balıkesir University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Balıkesir, Turkey.

⁴ Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Aydın.

⁴ Aydın Gynecology and Pediatrics Hospital, Clinic of Medical Microbiology, Aydın, Turkey

Makale Atfı: Çetin Duran A, Barut K, Duran A, Eren Dağlar D. Anti-dense fine speckled 70 (anti-DFS70) otoantikörünün klinik öneminin araştırılması ve eşlik eden patolojilerin belirlenmesi. Mikrobiyol Bul 2021;55(3):415-425.

ÖZ

Nükleer ve sitoplazmik otoantijenleri hedefleyen otoantikörler, sistemik otoimmün romatizmal hastalıkların (SORH) tanı ve sınıflandırılmasında belirteç olarak kullanılmaktadır. Dense fine speckled (DFS) paterni interfaz evresinde nükleusda ve metafaz kromatininde yoğun ince benekli tarzda boyanma gösterir. Anti-DFS70 antikörleri sağlıklı kişilerde, çeşitli otoimmün bozukluklarda, enfeksiyonda, kanserde ve enflamatuvar durumlarda bildirilmiş olmakla birlikte klinik önemi hakkında bilgiler hala yetersizdir. Bu çalışmada, anti-DFS70 otoantikörlerinin klinik öneminin araştırılması ve eşlik eden patolojilerin belirlenmesi amaçlanmıştır. 2017-2019 yılları arasında rutin ANA taraması için gönderilen toplam 5710 serum örneği test edilmiştir. Örnekler antinükleer antikor (ANA) ve dsDNA indirekt immünfloresan yöntemleri (IIF) (Euroimmun, Almanya) ile çalışılmıştır. Ekstrakte edilebilir nükleer antijen (ENA) profili için immüno blot (IB) yöntemi (Euroimmun, Almanya) kullanılmıştır. Demografik ve klinik veriler, tıbbi kayıtlar incelenerek elde edilmiştir. ANA-IIF ile test edilen 5710 örneğin %23.7'si ANA pozitif bulunmuştur. Hastaların ortalama yaşı 47.9 ve %79.5'i kadın olarak tespit edilmiş ve çalışma grubunun sadece %8.1'inde SORH saptanmıştır. IIF-ANA testine göre DFS70 paterni sıklığı %6.0 (342/5710) olarak belirlenmiştir (Ortalama yaş ± Ss= 44.4 ± 16.7, %88 kadın). DFS70 paterni saptanan hastalar tanılarına göre alt gruplara ayrılmıştır. DFS70 paterni pozitif hasta grubunda %10.8 oranında (ortalama yaş ± Ss= 55.12 ± 14.10) SORH saptanmıştır (RA %6.1, SS %2.6, SLE %0.9, SSC %0.6, UCTD %0.6). Anti-DFS70 antikörüne eşlik eden otoantikörler sırasıyla Ro-52, SS-A, nükleozom, histon, AMA-M2, dsDNA olarak belirlenmiştir. Anti-DFS70 paterni pozitif hastaların %89.2'sinde SORH dışı hastalıklar saptanmıştır. Kas iskelet sistemi şikayetleri (%47.4), fibromiyalji gibi diğer romatizmal hastalıklar (%14.3), dermatolojik hastalıklar (%9.4), gastrointestinal

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Alev Çetin Duran, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji ve Temel İmmünoloji Kliniği. **Tel (Phone):** +(90) 266 40 00, **E-posta (E-mail):** alevctndrn@gmail.com

sistem hastalıkları (%5.6), hematolojik bozukluklar (%3.8), tiroid/paratiroid hastalıkları (%3.5), alerjik hastalıklar (%2.3), nörolojik hastalıklar (%2.3) ve neoplazi (meme kanseri) (%0.6) SORH dışı hastalıklar olarak belirlenmiştir. Anti-DFS70 otoantikörü, eşlik eden SORH ile ilişkili otoantikörlerin yokluğunda SORH teşhisini dışlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Anti-DFS70 otoantikörünün SORH dışı romatizmal hastalıklarla ve diğer sistemlerle ilgili birçok hastalıkla (dermatolojik, gastrointestinal sistem, hematolojik, tiroid hastalıkları) ilişkili olabileceği gözlenmiştir. Bu nedenle, anti-DFS70 antikörleri pozitif hastalarda bu patolojilerin değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Antinükleer antikörler; anti-DFS70 otoantikörü; otoimmün hastalıklar.

ABSTRACT

Autoantibodies targeting nuclear and cytoplasmic autoantigens are used as markers in the diagnosis and classification of systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD). The dense fine speckled (DFS) pattern is characterized by the fine-granular fluorescence of the nuclei in the interphase and the metaphase chromatin. DFS70 antibodies have been reported in healthy individuals, various autoimmune disorders, infection, cancer and inflammatory conditions. But there is still lack of information about its clinical significance. This study aimed to investigate the clinical significance of anti-DFS70 autoantibodies and the determination of accompanying pathologies. A total of 5710 serum samples routinely requested for ANA screening were tested between 2017 and 2019. Antinuclear antibody (ANA) and dsDNA were performed by indirect immunofluorescence method (IIF) (Euroimmun, Germany). Immunoblot (IB) method was used for the extractable nuclear antigen profile (ENA) (Euroimmun, Germany). Demographic and clinical data, were investigated from the medical records. Among 5710 samples tested for ANA, 23.7% were ANA positive by IIF. Mean age of the patients were 47.9 and 79.5% were female. Only 8.1% of the study group had SARD. The frequency of DFS pattern by ANA-IIF was 6.0% (342/5710), (mean age \pm SD= 44.4 \pm 16.7, 88% female). DFS70 pattern-positive patients were sub-grouped according to their diagnosis. SARD were detected 10.8% (mean age \pm SD= 55.12 \pm 14.10) in DFS70 pattern positive patient group (RA 6.1%, SS 2.6%, SLE 0.9%, SSc 0.6%, UCTD 0.6%). Autoantibodies accompanying anti-DFS70 antibody were determined as Ro-52, SS-A, nucleosome, histone, AMA-M2, dsDNA, respectively. Non-SARD diseases were determined in 89.2% of the patients with positive DFS70 pattern. Non-SARD diseases were detected as musculoskeletal complaints (47.4%), other rheumatic diseases like fibromyalgia (14.3%), dermatological diseases (9.4%), gastrointestinal system diseases (5.6%), hematological disorders (3.8%), thyroid /parathyroid diseases (3.5%), allergic diseases (2.3%), neurological diseases (2.3%) and neoplasia (breast cancer) (0.6%). The anti-DFS70 autoantibody is widely used to exclude the diagnosis of SARD in the absence of concomitant SARD-related autoantibodies. It has been observed that anti-DFS70 autoantibody may be associated with non-SARD rheumatic diseases and in many diseases (dermatological, gastrointestinal system, hematological, thyroid diseases) related to other systems. Therefore it is essential to evaluate these pathologies in patients positive for anti-DFS70 antibodies.

Keywords: Antinuclear antibodies; anti-DFS70 autoantibody; autoimmune diseases.

GİRİŞ

Nükleer ve sitoplazmik otoantijenleri hedefleyen otoantikörler, sistemik otoimmün romatizmal hastalıkların (SORH) tanısında kullanılmaktadır. HEp-2 hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen indirekt immünfloresan (IIF) yöntemi antinükleer antikörlerin (ANA) saptanmasında kullanılan en duyarlı ve altın standart yöntemdir¹. ANA, ayrıca SORH dışında farklı hastalıklarda (tiroid hastalıkları, enfeksiyonlar, maligniteler) hatta sağlıklı bireylerde de saptanabilmektedir².

Son yıllarda yapılan çalışmalar, sağlıklı bireylerde interstisyel sistit, atopik dermatit, alopesi, astım, tiroid hastalıkları, katarakt, malignite ve bazı enflamatuvar durumlarda yoğun ince benekli boyanma paterni gösteren, "anti-dense fine speckled 70" (anti-DFS70)

adı verilen yeni bir otoantikör olduğunu göstermiştir^{3,4}. DFS paterni DFS70, "lens epithelium-derived growth factor" (LEDGF) ya da "DNA binding transcription coactivator p75" olarak isimlendirilen, 70 kD'luk proteine karşı oluşan otoantikörlerin (anti-DFS70) varlığı ile ilişkilendirilmiştir. DFS paterni interfaz evresinde nükleusda ve metafaz kromatininde, yoğun ince benekli tarzda boyanma gösterir. Bu boyanma paterni, ANA HEp-2 IIF yöntemi ile sağlıklı bireylerde en sık görülen paternlerden biridir ve anti-DFS70 antikoru %2.0-21.6 arasında bildirilmektedir³. DFS paterninin, eşlik eden diğer paternlerin varlığında ANA HEp-2'de tanımlanması zorluk yaratabilir. Ayrıca DFS paternine SORH ilişkili otoantikörler da eşlik edebilir. Bu nedenle DFS paterninin özgül testlerle doğrulanması ve eşlik edebilecek SORH ilişkili otoantikörlerin belirlenmesi önerilmektedir^{3,5}. SORH ilişkili otoantikörlerin yokluğunda izole anti-DFS70 antikörlerinin SORH tanısını dışlamak için bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir^{3,5,6}.

DFS70/LEDGFp75 proteini, malignite, enflamasyon ve farklı bozukluklarla ilişkili bir stres yanıt proteinidir^{3,7,8}. Anti-DFS70 otoantikörleri pek çok klinik durumda saptanmasına rağmen herhangi bir klinik durumla ilişkisi hala net değildir.

Bu retrospektif çalışmada, otoantikör tayini için gönderilen serum örneklerinde anti-DFS70 otoantikörlerinin sıklığını, klinik önemini ve eşlik eden patolojileri araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2020/105 ve Tarih: 18.06.2020).

Çalışmaya, 2017-2019 yılları arasında Aydın Devlet Hastanesi İmmünoloji Laboratuvarına rutin ANA taraması için gönderilen toplam 5710 hasta örneği dahil edildi. ANA ve ds-DNA testleri indirekt immünofloresan (IIF) yöntemiyle ve ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere (ENA) karşı antikörler ise immünblot (IB) yöntemiyle araştırıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet vb.), belirti-bulguları, komorbiditeleri; enfeksiyon, malignite, romatizmal hastalık varlığı gibi klinik verileri hastane kayıtlarından elde edildi.

IIF-ANA Testi

ANA IIF testi, aynı lam üzerinde Hep-20-10/karaciğer/böbrek/mide dokularını içeren kit (Euroimmun AG, Luebeck, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Bu kit aynı zamanda anti-mitokondriyal antikör (AMA), anti-düz kas antikoru (ASMA) varlığını da araştırmaya olanak sağladı. Üretici firmanın önerdiği 1/100 başlangıç dilüsyonu ile tarama yapıldı. ANA IIF paternleri, ICAP standartlarına göre belirlendi (www.ANAPatterns.org).

IIF-ds DNA Testi

Anti-dsDNA antikörleri Crithidia luciliae IIF (Euroimmun AG, Luebeck, Almanya) yöntemi ile araştırıldı. Üretici firmanın önerisi doğrultusunda serumlar, anti-dsDNA antikörleri için 1/10 oranında sulandırılarak çalışıldı.

İmmünblot Yöntemi

Bu çalışmada ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere (ENA) karşı antikorlar EUROLINE ANA Profil 3 plus DFS70 (IgG) test kiti (Euroimmun AG, Almanya) ile araştırıldı. İmmünblot stripleri 16 ayrı antijen (nRNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1, dsDNA, nükleozom, histon, ribozomal P-protein, AMA M2, Ro-52, PM-Scl, CENP-B, PCNA ve DFS70) içermektedir. EUROBlotOne sistemi (Euroimmun) ile tüm inkübasyon ve yıkama basamakları otomatik olarak gerçekleştirildi. Bant yoğunlukları EUROLineScan yazılımı (Euroimmun) kullanılarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler Windows SPSS, sürüm 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak analiz edildi ve sonuçlar ortanca değer \pm standart sapma (Ss), sayı ve yüzde olarak sunuldu.

BULGULAR

Farklı kliniklerden rutin ANA testi için gönderilen 5710 hasta (ortalama yaş \pm SS= 47.9 \pm 16.3) (%79.5'i kadın, %20.5'i erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %23.7 (1351/5710)'sinde ANA pozitifliği ($\geq 1/100$) saptanmıştır.

ANA pozitif hastaların sadece %8.1 (460/1351)'inde SORH vardır. ANA pozitif grupta en sık tespit edilen IIF-ANA paterni granüler (504/1351, %37.3), sonra sırasıyla DFS paterni (342/1351, %25.3), sitoplazmik patern (163/1351, %12.1), homojen patern (102/1351, %7.5), sentromer (65/1351, %4.8), mikst patern (64/1351, %4.7), nükleolar (44/1351, %3.3) ve diğer paternler (nükleer membran, nükleer noktalı, sentriol gibi) (67/1351, %5.0) belirlenmiştir.

IIF-ANA testine göre DFS paterni sıklığı %6.0 (342/5710) olarak belirlenmiştir. Hem ANA pozitif hasta grubunda (%85.3) hem de DFS paterni saptanan grupta (%88) kadın hastalar yüksek tespit edilmiştir. DFS dışı paternler %17.7 (1009/5710) olarak belirlenmiştir (Tablo I).

IIF-ANA testinde DFS paterni belirlenen 342 örneğin 281 (%82.2)'inin IB yöntemle anti-DFS70 antikor varlığı doğrulanmıştır. Hastaların yalnızca %17.8 (61/342)'inin tek başına ANA istemi olduğu belirlenmiştir.

Tablo I. ANA Pozitif Hastaların Özellikleri

Özellikler	ANA pozitif n (%)	SORH tanısı olanlar n (%)	DFS paterni pozitif n (%)
Sayı	1351 (23.7)	460 (8.1)	342 (6.0)
Yaş (ortalama \pm Ss)	50.7 \pm 16.3	52.7 \pm 14.9	44.4 \pm 16.7
Cinsiyet			
Kadın	1153 (85.3)	406 (88.3)	301 (88.0)
Erkek	198 (14.7)	54 (11.7)	41 (12.0)
Kadın/Erkek	5.8	7.5	7.3

Tablo II. ANA IIF DFS Paterni Pozitif Hastaların Özellikleri ve Klinik Tanıları

SORH tanısı olmayan hastalar	n	%	SORH tanısı alan hastalar	n	%
Ortalama \pm Ss= 43.9 \pm 16.7	305	89.2	Ortalama \pm Ss= 55.12 \pm 14.10	37	10.8
Kadın	265	86.9	Kadın	36	97.3
Erkek	40	13.1	Erkek	1	2.7
Hastalıklar/Şikayetler			Hastalıklar	21	6.1
Kas/iskelet sistemi şikayetleri	162	47.4	RA	9	2.6
Diğer romatizmal hastalıklar	49	14.3	SS	3	0.9
Dermatolojik hastalıklar	32	9.4	SLE	2	0.6
Gastrointestinal sistem hastalıkları	19	5.6	SSc	2	0.6
Hematolojik bozukluklar	13	3.8	UCTD		
Tiroid/Paratiroid hastalıkları	12	3.5			
Alerjik hastalıklar	8	2.3			
Nörolojik hastalıklar	8	2.3			
Malign hastalıklar	2	0.6			

SORH: Sistemik otoimmün romatizmal hastalık, RA: Romatoid artrit, SS: Sjögren sendromu, SLE: Sistemik lupus eritematozus, SSc: Sistemik skleroz, UCTD: "Undifferentiated Connective Tissue Disease": Andiferansiyel bağ dokusu hastalığı.

DFS70 IIF boyanma paterni saptanan hastaların %89.2'sinde SORH dışı hastalıklar, %10.8'inde SORH (37/342) (RA %6.1, SS %2.6, SLE %0.9, SSc %0.6, UCTD %0.6) tespit edilmiştir (Tablo II). Anti-DFS70 antikoruna eşlik eden otoantikolar Ro-52 (%35, 7/20), SS-A (%25, 5/20), nükleozom (%15, 3/20), histon (%15, 3/20), AMA-M2 (%10, 2/20), dsDNA (%10, 2/20), Jo-1 (%5, 1/20), Pm/Scl (%5, 1/20), Scl-70 (%5, 1/20), SSB (%5, 1/20) olarak belirlenmiştir (Tablo III).

SORH tanısı olmayan ANA IIF DFS paterni pozitif hastaların yaklaşık yarısında kas/iskelet sistemi şikayetleri (en sık artralji, %33.3) saptanmıştır. Fibromiyalji (%9.6) başta olmak üzere diğer romatizmal hastalıklar (%14.3), dermatolojik hastalıklar (%9.4), gastrointestinal sistem hastalıkları (%5.6), hematolojik bozukluklar (%3.8), tiroid/paratiroid hastalıkları (%3.5), alerjik hastalıklar (%2.3), nörolojik hastalıklar (%2.3) ve neoplazi (meme kanseri) (%0.6) SORH dışı hastalıklar olarak belirlenmiştir (Tablo IV).

TARTIŞMA

DFS70/LEDGF/p75, hücre çekirdeğinde lokalize olan, vücutta pek çok bölgede ifade edilen bir büyüme/transkripsiyon faktörüdür⁹. Oksidatif stresin artmasına neden olan pek çok stres faktörü DFS70/LEDGFp75'in aktivasyonuna neden olmaktadır. Böylece çevresel stres etkenlerine karşı hücrel korumayı desteklediği varsayılmaktadır^{3,10}. Anti-DFS70 antikorları sağlıklı bireylerde, çeşitli otoimmün bozukluklarda, enfeksiyonda, kanserde ve enflamatuvar durumlarda bildirilmiştir^{3,9,11}. Çalışmalarda DFS paterninin %0.3-16.6 arasında (ortalama %7.7) olduğu bildirilmiştir¹²⁻¹⁷. Çalışmamızda DFS paterni %6.0 olarak belirlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 44 yaş olup, %88'i kadın hastalardan oluş-

Tablo III. Anti-DFS70 Antikoru Eşlik Eden Otoantikorlar ve Ek Patolojiler

Hastalık	n	IIF ANA paterni/ENA profili	Yaş/Cinsiyet	Ek patoloji
RA (n= 2)	1	DFS paterni/Anti-DFS70, Histon	45/Kadın	
	1	DFS paterni/Anti-DFS70, Jo-1	60/Kadın	
SS (n= 9)	1	DFS paterni/Anti-DFS70, SSA	65/Kadın	Anemi
	1	DFS paterni/Anti-DFS70, Ro-52	63/Kadın	
	1	DFS paterni, AMA boyanma paterni/ Anti-DFS70, Ro-52, AMA-M2	54/Kadın	PBS
	1	DFS paterni, granüler patern/Anti- DFS70, Ro-52, SSA	61/Kadın	Hipotiroidi
	3	DFS paterni, granüler patern/Anti- DFS70, Ro-52, SSA	46/48/50 Kadın	
	2	Granüler patern/Anti-DFS70, Ro-52, SSA, SSB	27/55 Kadın	
SLE (n= 3)	1	DFS paterni, homojen patern/ Anti- DFS70, Histon, Nuc, dsDNA	22/Kadın	Anemi
	1	DFS paterni, homojen patern/Anti- DFS70, Histon, Nuc, Sm/RNP, dsDNA	40/Kadın	
	1	DFS paterni, granüler patern/Anti- DFS70, Nuc, Ro-52, SSA	71/Kadın	
SSc (n= 2)	1	DFS paterni/Anti-DFS70, Pm/Scl	58/Kadın	
	1	Granüler patern/Anti-DFS70, Scl-70	46/Kadın	
UCTD (n= 2)	2	Granüler patern/Anti-DFS70, Sm/RNP	37/45 Kadın	
ITP (n= 1)	1	DFS paterni/Anti-DFS70, Ro-52	42/Kadın	
PBS (n= 1)	1	DFS paterni, AMA, nükleer membran/ Anti-DFS70, AMA-M2	68/Kadın	

RA: Romatoid artrit, SS: Sjögren sendromu, SLE: Sistemik lupus eritematozus, SSc: Sistemik skleroz, UCTD: "Undifferentiated Connective Tissue Disease": Andiferansiyel bağ dokusu hastalığı, PBS: Primer biliyer siroz, ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura.

maktadır. Yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığı zaman anti-DFS70 antikoru saptanan popülasyonun yaş ortalaması, SORH tanısı alan hastalara göre daha düşüktür ve kadın hastalarda daha yüksek oranda saptanmaktadır^{6,18-20}.

Çalışmamızda anti-DFS70 antikoru saptanan hastaların %10.8'i SORH tanısı almıştır (RA %6.1, SS %2.6, SLE %0.9, SSc %0.6, UCTD %0.6). Bildirilen çalışmalarda bu otoantikoru saptandığı hastaların yaklaşık %11'inde SORH ile ilişkili diğer otoantikorlar da belirlenmiştir^{3,4,6,14,15,21}. Çalışmalarda anti-DFS70 antikoru RA hastalarında %2.6-11.115,16, SS hastalarında %4.3-28.64,15,18,19, SLE'de %1.8-6.04,16,19,22, sklerodermada %0.6-5.74,16,18 UCTD'de %8.3-%404,15,23 oranında bildirilmiştir. Çalışmalarda kullanılan laboratuvar yöntemlerinin farklılığı, doğrulama yönteminin kullanılıp kullanılmaması, çalışma grubunun özelliği, bildirilen anti-DFS70 antikor pozitiflik oranlarını ve SORH birliktelik saptanma oranlarını etkileyebilir⁴. SORH'daki anti-DFS70 antikorlarına genellikle ek SORH ile ilişkili otoantikorlar eşlik etmektedir³. Çalışmamızda anti-

Tablo IV. SORH Tanısı Olmayan ANA İIF DFS Paterni Pozitif Hastaların Özellikleri ve Klinik Tanıları

Hastalıklar/Şikayetler	n	%	Hastalıklar/Şikayetler	n	%
Kas/iskelet sistemi şikayetleri	162	47.4	Hematolojik bozukluklar	13	3.8
Artralji	114	33.3	Anemi	8	2.3
Miyalji	38	11.1	Talasemi	2	0.6
Lumbalji	10	2.9	ITP	2	0.6
			Miyeloproliferatif hastalık	1	0.3
Diğer romatizmal hastalıklar	49	14.3	Tiroid/Paratiroid hastalıkları	12	3.5
Fibromiyalji	33	9.6	Hipotiroidi	9	2.6
Ankilozan spondilit	5	1.5	Multinodüler guatr	1	0.3
Sakroileit	5	1.5	Tirotoksikoz	1	0.3
Behçet hastalığı	2	0.6	Paratiroid adenomu	1	0.3
Gut hastalığı	2	0.6			
Osteoartrit	2	0.6			
Dermatolojik hastalıklar	32	9.4	Alerjik hastalıklar	8	2.3
Dermatit	13	3.8	Astım	4	1.2
Raynaud sendromu	12	3.5	Atopik dermatit	2	0.6
Ürtiker	4	1.2	Alerjik rinit	1	0.3
Eritema nodozum	2	0.6	Alerji öyküsü	1	0.3
Alopesi	1	0.3			
Gastrointestinal sistem hastalıkları	19	5.6	Nörolojik hastalıklar	8	2.3
Karaciğer enzimlerinde yükseklik	9	2.6	Polinöropati	2	0.6
PBS [AMA-M2(+)]	4	1.2	Serebrovasküler hastalık	2	0.6
Kronik hepatit B	3	0.9	Migren	2	0.6
Kronik hepatit C	1	0.3	Epilepsi	1	0.3
Karaciğer sirozu	1	0.3	Demiyelinizan hastalık	1	0.3
İrritabl bağırsak sendromu	1	0.3	Malign hastalıklar	2	0.6
			Meme kanseri	2	0.6

PBS: Primer biliyer siroz, ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura.

DFS70 antikoruna eşlik eden ANA ilişkili otoantikörler sırasıyla Ro-52, SS-A, nükleozom ve histon olarak belirlenmiştir. Lee ve arkadaşları²⁴ ise en sık SS-A ve dsDNA otoantikörlerini bildirmişlerdir.

Anti-DFS70 antikorları olan bireylerin uzun vadeli sonuçları ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, izole anti-DFS70 antikoru pozitif kişilerden hiçbirinin, anti-DFS70 antikor pozitifliği devam etmesine rağmen ortalama dört yıllık bir takip süresi içinde SORH geliştirmedeği bildirilmiştir²⁵. Anti-DFS70 antikorları eşlik eden veya etmeyen SLE ve UCTD hastalarında yapılan çalışmalarda klinik farklılık olmadığı bildirilmiştir. Bu da anti-DFS70 antikorlarının hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür^{3,5,16}.

Çalışmamızda anti-DFS70 antikoru saptanan ve SORH ile ilişkili diğer otoantikörleri da olan hasta grubunda bazı hastalarda beraberinde hematolojik anormallikler (anemi),

hipotiroidi ve PBS'nin eşlik ettiği görülmüştür. Bu hastalardaki ek patolojilerin anti-DFS70 antikorunu ile ilişkisi kapsamlı çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anti-DFS70 antikorları; alerjik, neoplastik hastalıklarda, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar varlığında, kronik enflamatuvar hastalıklar da dahil olmak üzere pek çok durumda gösterilmiştir. Özgül bir klinik durumla ilişkisi net olarak gösterilememiştir⁵. Çalışmamızda anti-DFS70 antikorunu saptanan hastaların %89.2'sinin SORH dışı hastalıkları olduğu belirlenmiştir (Tablo II ve IV). En sık tablo (%61.7), kas-iskelet sistemi şikayetleri ve SORH dışı diğer romatizmal hastalıklar (en sık fibromiyalji, %9.6) olarak saptanmıştır. Fibromiyalji hastalarında anti-DFS70 antikorunu %3.7-9.0 arasında bildirilmiştir^{4,12,24}. Jeong ve arkadaşları, 26 anti-DFS70 antikorlarının fibromiyalji ve diğer otoimmün romatizmal hastalıkları ayırt etmek için bir belirteç olabileceğini bildirmiştir.

Çalışmamızda %9.4 oranında dermatolojik hastalıklar (en sık dermatit, %3.8) belirlenmiştir. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında²⁴, hastaların %18.2'si, Şener ve arkadaşlarının¹² çalışmasında %12.5'i dermatit tanısı almıştır.

Çalışmamızda hastaların %5.6'sında gastrointestinal sistem hastalıkları (karaciğer enzimlerinde yükseklik %2.6, PBS %1.2, kronik HBV %0.9, kronik HCV %0.3), %3.8'inde hematolojik anormallikler (%2.3 anemi), %3.5'inde tiroid/paratiroid hastalıkları (%2.6 hipotiroidi) belirlenmiştir. Bunlar içinde enfeksiyöz, enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların varlığı dikkat çekicidir. Benzer tablolar daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir^{4,17,24}. Gastrointestinal sistem hastalıkları içinde gruplandırdığımız dört hastada (%1.2) AMA-M2 otoantikorunun eşlik ettiği PBS saptanmıştır. Anti-DFS70 antikorunun otoimmün tiroidit, PBS, otoimmün hepatit gibi organ spesifik otoimmün hastalıklarla birlikteliği bildirilmektedir^{4,15-17,24}. Son yıllarda karaciğer patolojilerinde ve gastrointestinal sistem hastalıklarında anti-DFS70 antikorunun bildirim oranının artması dikkat çekicidir. Lee ve arkadaşları, 24 anti-DFS70 antikorunu varlığında %6.7 oranında karaciğer patolojilerinin olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hastaların %2.3'ünde alerjik hastalıkların (%1.2 astım, %0.6 atopik dermatit, %0.3 alerjik rinit) eşlik ettiği görülmüştür. Mahler ve arkadaşları, 16 astımlı hastalarda anti-DFS70 antikorunu %4.0 oranında saptamıştır. Ochs ve arkadaşları¹⁸, atopik dermatit ve astımı olan hastalarda DFS-IIF paternini sırasıyla %29.7 ve %16 oranında saptamışlardır. Türkoğlu ve arkadaşları²⁷; astımda %5.2, alerjik ürtiker, atopik dermatit ve alerjik rinitte %3.4 oranında anti-DFS70 antikorunu bildirmişlerdir.

DFS70/LEDGFp75, birçok kanser türünde aşırı eksprese edilmektedir^{3,28}. Anti-DFS70 antikorunu, maligniteler arasında en sık prostat kanserinde (%17.2-22.3) bildirilmiş olsa da, daha düşük oranlarda (%1.8) pek çok farklı malignitede de saptanmıştır⁴. Özellikle kolon, tiroid ve meme kanserlerinde daha sık belirlenmektedir²⁹. Çalışmamızda iki (%0.6) hastada meme kanseri belirlenmiştir. En sık meme kanseri türü olan invaziv duktal karsinom saptanmıştır.

SORH ilişkili otoantikorların yokluğunda, izole anti-DFS70 antikorunun SORH'u dışlama kriteri olarak kullanılabilmesi üzerinde durulmaktadır^{3,5,6}. Bu noktada DFS pater-

ninin doğru tanısı önem kazanmaktadır. Uluslararası bir araştırma, DFS paternini doğru bir şekilde tanıma oranlarının diğer klasik paternlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu ve %50'yi geçmediğini göstermiştir³⁰. Birkaç paternin birlikte bulunması, birlikteliği olan otoantikoları maskeleyebilir. Önerilen yaklaşım tek başına DFS paterninin doğrulanması yerine diğer SORH ilişkili otoantikoları da içeren doğrulama yöntemlerinin kullanılmasıdır^{5,6,9,23}.

İlk tanımlanmasından bu yana, anti-DFS70 antikoruna ile ilişkili pek çok hastalık ve klinik özellik bildirimi yapılmıştır³⁻⁵. Birçok araştırma, anti-DFS70 antikorlarının klinik bir ilişkisini tanımlamaya yönelik olmasına rağmen bugüne kadar kesin bir ilişki doğrulanmamıştır⁵.

Çalışmamızın retrospektif nitelikte olması bir kısıtlılık olsa da, ANA taraması için gönderilen çok sayıda hastanın sonuçları analiz edilmiştir. DFS paterni saptanan hastaların %80'den fazlası IB yöntemle doğrulanmış ve ENA profilleri de belirlenmiştir. Anti-DFS70 antikoruna saptanan olgularda eşlik eden hastalıklar araştırılmış ve bu antikorun klinik önemi ortaya konmuştur.

Sonuç olarak, anti-DFS70 antikoruna ile SORH ilişkili otoantikolar birlikte saptanabilmektedir. Bu nedenle DFS paterninin tek başına doğrulanması yerine SORH ilişkili otoantikoların da beraber araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Klinisyenle işbirliği ile bu otoantikoranın klinik öneminin ortaya konması, hasta yönetiminde son derece önemlidir. Gereksiz tanı ve tedavilerin önlenmesi, laboratuvar uzmanı ve klinisyen işbirliği sayesinde mümkün olacaktır.

Anti-DFS70 antikorunun, fibromiyalji başta olmak üzere SORH dışı diğer romatizmal hastalıklar, dermatolojik hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik hastalıklar, alerjik hastalıklar ve tiroid/paratiroid hastalıkları ile birlikte olabileceği görülmüştür. Bu nedenle anti-DFS70 antikoruna saptanan hastalarda bu patolojilerin sorgulanması önem taşımaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2020/105 ve Tarih: 18.06.2020).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002; 47(4): 434-44.
2. Wei Q, Jiang Y, Xie J, Lv Q, Xie Y, Tu L, et al. Analysis of antinuclear antibody titers and patterns by using HEp-2 and primate liver tissue substrate indirect immunofluorescence assay in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Clin Lab Anal* 2020; 34(12): e23546.

3. Ochs RL, Mahler M, Basu A, Rios-Colon L, Sanchez TW, Andrade LE, et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med* 2016; 16(3): 273-93.
4. Conrad K, Röber N, Andrade LE, Mahler M. The clinical relevance of anti-DFS70 autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 52(2): 202-16.
5. Mahler M, Andrade LE, Casiano CA, Malyavantham K, Fritzler MJ. Anti-DFS70 antibodies: an update on our current understanding and their clinical usefulness. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(3):241-50.
6. Kang SY, Lee WI, Kim MH, La Jeon Y. Clinical use of anti-DFS70 autoantibodies. *Rheumatol Int* 2019;39(8):1423-9.
7. Ganapathy V, Casiano CA. Autoimmunity to the nuclear autoantigen DFS70 (LEDGF): what exactly are the autoantibodies trying to tell us? *Arthritis Rheum* 2004; 50(3): 684-8.
8. Ganapathy V, Daniels T, Casiano CA. LEDGF/p75: a novel nuclear autoantigen at the crossroads of cell survival and apoptosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2(5): 290-7.
9. Malyavantham K, Suresh L. Analysis of DFS70 pattern and impact on ANA screening using a novel HEp-2 ELITE/DFS70 knockout substrate. *Auto Immun Highlights* 2017; 8(1): 3.
10. Sharma P, Singh DP, Fatma LT, Chylack LT Jr, Shinohara T. Activation of LEDGF gene by thermal- and oxidative-stresses. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276(3): 1320-4.
11. Dai L, Li J, Ortega R, Qian W, Casiano CA, Zhang JY. Preferential autoimmune response in prostate cancer to cyclin B1 in a panel of tumor-associated antigens. *J Immunol Res* 2014; 2014: 827827.
12. Sener AG, Afsar I. Frequency of dense fine speckled pattern in immunofluorescence screening test. *Eur J Rheumatol* 2015; 2(3): 103-5.
13. Carter JB, Carter S, Saschenbrecker S, Goeckeritz BE. Recognition and relevance of anti-DFS70 autoantibodies in routine antinuclear autoantibodies testing at a community hospital. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:88.
14. Yumuk Z, Demir M. Clinical value of anti-DFS70 antibodies in a cohort of patients undergoing routine antinuclear antibodies testing. *J Immunol Methods* 2020; 480: 112754.
15. Bizzaro N, Tonutti E, Tampoia M, Infantino M, Cucchiario F, Pesente F, et al. Specific chemoluminescence and immunoabsorption tests for anti-DFS70 antibodies avoid false positive results by indirect immunofluorescence. *Clin Chim Acta* 2015; 451(5): 271-7.
16. Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2012; 39(11): 2104-10.
17. Dellavance A, Viana VS, Leon EP, Bonfa ES, Andrade LE, Leser PG. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol* 2005; 32(11): 2144-9.
18. Ochs RL, Muro Y, Si Y, Ge H, Chan EK, Tan EM. Autoantibodies to DFS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 Pt 1): 1211-20.
19. Watanabe A, Koderia M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, et al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum* 2004; 50(3): 892-900.
20. Ayaki M, Ohoguro N, Azuma N, Majima Y, Yata K, Ibaraki N, et al. Detection of cytotoxic anti-LEDGF autoantibodies in atopic dermatitis. *Autoimmunity* 2002; 35(5): 319-27.
21. Ortiz-Hernandez GL, Sanchez-Hernandez ES, Casiano CA. Twenty years of research on the DFS70/LEDGF autoantibody-autoantigen system: many lessons learned but still many questions. *Auto Immun Highlights* 2020; 11(1): 3.
22. Muro Y, Sugiura K, Morita Y, Tomita Y. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. *Lupus* 2008; 17(3): 171-6.
23. Seelig CA, Bauer O, Seelig HP. Autoantibodies against DFS70/LEDGF exclusion markers for systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD). *Clin Lab* 2016; 62(4): 499-517.

24. Lee H, Kim Y, Han K, Oh EJ. Application of anti-DFS70 antibody and specific autoantibody test algorithms to patients with the dense fine speckled pattern on HEp-2 cells. *Scand J Rheumatol* 2016; 45(2): 122-8.
25. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63(1): 191-200.
26. Jeong J, Kim DH, Park G, Park S, Kim HS. Clinical significance of anti-dense fine speckled 70 antibody in patients with fibromyalgia. *Korean J Intern Med* 2019; 34(2): 426-33.
27. Türkoğlu G, Berkem R, Karakoç AE. Investigation of the diagnostic value of anti-dense fine speckled 70/lens epithelium derived growth factor p75 autoantibody for autoimmune diseases. *Mikrobiyol Bul* 2018; 52(4): 413-24.
28. Basu A, Sanchez TW, Casiano CA. DFS70/LEDGFp75: an enigmatic autoantigen at the interface between autoimmunity, AIDS and cancer. *Front Immunol* 2015; 6: 116.
29. Basu A, Rojas H, Banerjee H, Cabrera IB, Perez KY, De León M, et al. Expression of the stress response oncoprotein LEDGF/p75 in human cancer: a study of 21 tumor types. *PLoS One* 2012; 7(1): e30132.
30. Bentow C, Fritzler MJ, Mummert E, Mahler M. Recognition of the dense fine speckled (DFS) pattern remains challenging: results from an international internet-based survey. *Auto Immun Highlights* 2016; 7(1): 8.