

Þorbjörn Jónsson¹⁾, Jón Þorsteinsson²⁾, Helgi Valdimarsson¹⁾

ALGENGI OG NÝGENGI IKTSÝKI Í FÓLKI MEÐ HÆKKAÐA GIGTARÞÆTTI

ÁGRIP

Árið 1987 var algengi og nýgengi iktsýki (rheumatoid arthritis, RA) kannað hjá fólki sem mælst hafði með hækkun á gigtarþáttum (rheumatoid factors, RF) í hóprannsókn Hjartaverndar fjórum til þrettán árum áður. Einstaklingar sem höfðu gigtarþáttahækkun án þess að hafa iktsýki voru yfirleitt með hækkun á einungis einni gerð og þá oftast IgM RF. Hins vegar voru flestir iktsýkissjúklingar með hækkun á tveimur eða þremur gerðum gigtarþátta. Hækkun á IgA RF og IgG RF var marktækt algengari í einstaklingum með iktsýki heldur en þeim sem ekki höfðu iktsýki, og fór algengi vaxandi með auknu magni og fjölda gigtarþáttagerða. Einkennalausir einstaklingar með hækkun á IgA RF eða IgG RF voru í marktækt aukinni áhættu á að fá síðar iktsýki samanborið við þá sem höfðu eðlilegt magn gigtarþátta. Niðurstöður rannsóknarinnar benda því til þess að hækkun á IgA RF og IgG RF hafi sterkari tengsl við iktsýki og áhættu á þeim sjúkdómi heldur en hækkun á IgM RF.

INNGANGUR

Gigtarþættir (rheumatoid factors, RF) eru mótefni sem beinast gegn halahluta (Fc) mótefna af IgG gerð. Gigtarþættir finnast helst og í mestu magni í sjúklingum með iktsýki og aðra gigtarsjúkdóma og draga þeir nafn sitt af því. Gigtarþættir geta þó verið hækkaðir í tengslum við sýkingar, krabbamein og ýmsa aðra sjúkdóma og finnast stöku sinnum meðal heilbrigðra einstaklinga (1). Gigtarþættir hafa allt til þessa dags aðallega verið mældir með kekkjunarprófum, til dæmis Rose-Waaler og latex (2-4). Með slíkum prófum er ekki hægt að mæla sérstaklega einstakar gerðir gigtarþátta. Nú er hins vegar

hægt að mæla sérstaklega IgM, IgG, IgA og jafnvel IgE RF (5-7) annaðhvort með geisla- eða ensímmótefna mælingum (RIA, ELISA). Fjölmargar rannsóknir hafa verið gerðar á liðnum árum til að kanna tengsl einstakra gigtarþáttagerða við horfur, sjúkdómsvirkni og sjúkdómseinkenni sjúklinga með iktsýki, en niðurstöður hafa ekki verið alveg samhljóða. Þrátt fyrir það má fullyrða að flest bendi til að hækkun á IgA RF hafi nán tengsl við myndun á beinúrátum (8-11).

Vitað er að hækkun getur orðið á gigtarþáttum mörgum árum áður en liðbólgur gera vart við sig (12,13) og í einni rannsókn var áætlað að um 5,0% einkennalausra einstaklinga með jákvætt latex próf fengju síðar iktsýki (14). Það er einnig vitað að einungis lítill hluti fólks með jákvætt latex próf er með iktsýki (15). Hér verða kynntar niðurstöður um algengi og nýgengi iktsýki í einstaklingum með hækkun á IgM, IgG og IgA RF. Höfundum er ekki kunnugt um að slík rannsókn hafi áður verið gerð.

EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Hóprannsókn Hjartaverndar hófst í Reykjavík í nóvember árið 1967. Ári síðar hófst gagnasöfnun um iktsýki og aðra gigtarsjúkdóma. Á árabílinu 1974 til 1983 var safnað 16.299 blóðsýnum úr 13.858 einstaklingum sem mættu í þriðja og fjórða áfanga hóprannsóknar Hjartaverndar. Blóðsýni voru fleiri en fjöldi þátttakenda vegna þess að hluti fólksins var boðaður í bæði þriðja og fjórða áfanga rannsóknarinnar. Þátttakendur voru af báðum kynjum og fæddir á árunum 1907 til 1935. Allir fylltu út staðlaðan spurningalista um heilsufar sitt, þar á meðal verki frá liðamótum og stoðkerfi, þeir voru skoðaðir af lækni með sérstöku tilliti til hjartasjúkdóma og áhættuþátta auk þess sem blóðsýni voru tekin. Blóðsýni frá öllum þessum einstaklingum voru síðar mæld fyrir

Frá 1) Rannsóknastofu í ónæmisfræði og 2) lyflækningadeild Landspítalans 2). Fyrirspurnir, bréfaskipti: Þorbjörn Jónsson Rannsóknastofu í ónæmisfræði, Landspítalanum, 101 Reykjavík.

hækkun á gigtarþáttum, eins og að neðan greinir (mynd 1).

Mælingar á gigtarþáttum: *Kekkjunarpróf:* Öll 16.299 sýnin voru mæld fyrir hækkun á gigtarþáttum með Rheumaton skimprófi (Wampole Laboratories) og voru 1.799 (11,0%) jákvæð. Rheumaton jákvæð sýni voru síðan mæld með Rose-Waaler aðferð (2,3) og reyndust 203 (1,25%) sýnanna hafa titer $\geq 1:10$. Bæði Rheumaton og Rose-Waaler prófin eru hefðbundin kekkjunarpróf sem byggjast á því að RF veldur sjáanlegri samloðun á rauðum kindablóðkornum, sem húðuð hafa verið með kanínúmótefnum af IgG gerð. Niðurstöður úr Rheumaton prófi voru tjáðar sem + eða – en Rose-Waaler niðurstöður sem titer.

ELISA-mælingar: Rose-Waaler jákvæð sýni, 630 Rheumaton jákvæð en Rose-Waaler neikvæð sýni auk 456 Rheumaton neikvæðra sýna voru rannsökuð með ELISA skimprófi (16) og einstakar gerðir gigtarþátta (IgM, IgG og IgA RF) voru síðan mældar með ELISA aðferð í sýnum sem voru jákvæð í skimprófinu. Niðurstöður úr gigtarþáttamælingum voru tjáðar í einingum (arbitrary units/ml, AU/ml) fyrir hverja gigtarþáttagerð.

Fyrri rannsóknir hafa sýnt að minna en 5,0% heilbrigðra einstaklinga hafa hækkun (>25 AU/ml) á einni eða fleiri gerðum gigtarþátta og minna en 2,5% meira en tvöfalda hækkun (>50 AU/ml) á einni eða fleiri gigtarþáttagerðum (17).

Framhaldsrannsókn árið 1987: Árið 1987 var ákveðið að bjóða til framhaldsrannsóknar öllum einstaklingum sem höfðu: 1) Rose-Waaler próf með titer $\geq 1:10$, 2) tvær eða þrjár RF gerðir hækkaðar (≥ 25 AU/ml) og 3) eina RF gerð hækkaða ≥ 50 AU/ml. Þannig völdust til framhaldsrannsóknarinnar 270 einstaklingar með hækkaða gigtarþætti, 160 með jákvætt Rose-Waaler próf, yfirleitt samfara hækkun á einhverjum RF gerðum í ELISA prófi, og 110 einstaklingar með neikvætt Rose-Waaler próf en hækkun á einni eða fleiri RF gerðum í ELISA prófi. Til samanburðar var valinn hópur 223 Rheumaton neikvæðra einstaklinga sem mætt höfðu í hóprannsókn Hjartaverndar á árunum 1974-1983. Samanburðarhópurinn hafði sömu aldurs- og kyndreifingu og hópurinn með hækkaða gigtarþætti.

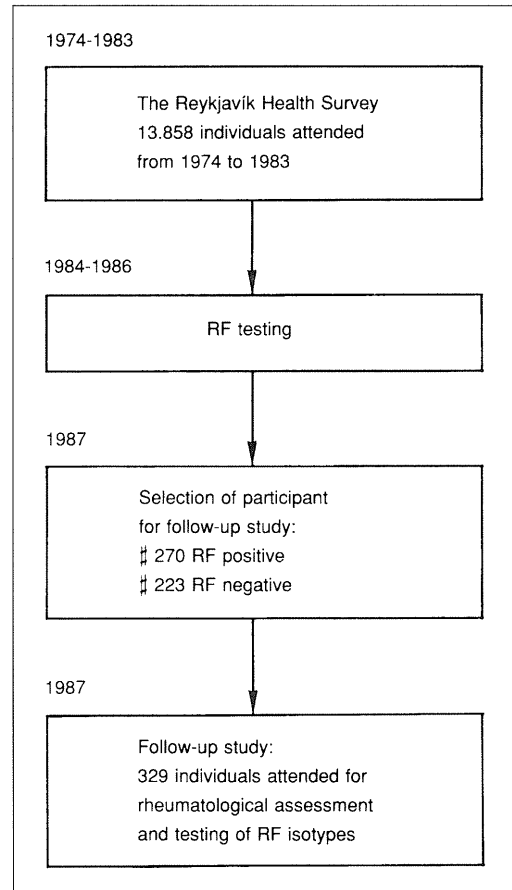


Fig. 1. Design of the study.

Table I. RF findings in the study cohort in 1974-83 and in 1987.

RF elevations	1974-83 (n=329)	1987 (n=329)
No RF isotype elevated	168	194
IgM RF only	42	39
IgG RF only	7	7
IgA RF only	15	18
IgM + IgG RF	9	2
IgM + IgA RF	21	41
IgG + IgA RF	12	7
IgM + IgG + IgA RF	36	21
Rose-Waaler pos.	19	0
/ isotypes not tested		

Af þeim 493 einstaklingum sem þannig völdust til framhaldsrannsóknarinnar árið 1987 var 81 látinn, 11 fluttir frá Reykjavík

og 72 mættu ekki. Þannig mættu alls 329 (82,0%) einstaklingar af þeim 401 sem voru lifandi og búsettir í Reykjavík.

Table II. Correlations between the levels of different RF isotypes.

	RA (n=33)		Non-RA (n=296)	
	r_s^*	Significance	r_s	Significance
IgA RF vs. IgM RF	0.549	P=0.0019	0.542	P=0.0001
IgA RF vs. IgG RF	0.545	P=0.0021	0.458	P=0.0001
IgM RF vs. IgG RF	0.121	N.S.	0.287	P=0.0001

*) Spearman's rank correlation coefficient.

Þátttakendur fylltu út staðlaðan spurningalista um einkenni frá liðamótum og stoðkerfi auk þess sem spurt var um ýmsa sjúkdóma sem vitað er að gigtarþáttahækkun getur tengst. Liðir voru skoðaðir og metnir með tilliti til ARA-skilmerkja fyrir iktsýki (18), röntgenmyndir teknar af höndum og blóðsýni tekin til mælinga á gigtarþáttum. Vegna lítils fjölda voru einstaklingar með líklega og ákveðna iktsýki flokkaðir saman við úrvinnslu niðurstaðna. Þar sem markmið rannsóknarinnar var að kanna tengsl gigtarþátta við algengi og nýgengi iktsýki og til þess að gera RF jákvæðum einstaklingum ekki hærra undir höfði var ákveðið að nota ekki gigtarþáttahækkun sem eitt af greiningarskilmerkjum iktsýki (áttunda ARA-skilmerki).

Þannig er mögulegt að einstaklingar sem voru flokkaðir með líklega iktsýki hafi í raun verið með ákveðna iktsýki, ef gigtarþáttahækkunin hefði verið talin með.

Árið 1987 voru liðin að meðaltali 9,3 ár (4-13 ár) frá því að þátttakendur mættu upphaflega til hóprannsóknar Hjartaverndar á árunum 1974 til 1983.

Hér eru kynntar niðurstöður um algengi og nýgegngi iktsýki í fólki með hækkun á IgM, IgG eða IgA gigtarþætti. Allar niðurstöður byggjast á gigtarþáttamælingum sem gerðar voru á blóðsýnum teknum árið 1987, nema þegar nýgengi iktsýki er áætlað, en þá er stuðst við mælingarniðurstöður úr þriðja og fjórða áfanga hóprannsóknar Hjartaverndar (blóðsýni tekin á árabílinu 1974 til 1983). Niðurstöður úr Rose-Waaler prófi, um stöðugleika gigtarþáttahækkana, gigtareinkenni og gigtarkvartanir, dánartíðni og krabbameinstíðni í þessum rannsóknarhópi hafa verið birtar annars staðar (17,19).

Tölfræðileg úrvinnsla: Notuð var lýsandi tölfræði, kí-kvaðrat próf með Yates leiðréttingu, Mann-Whitney U-próf og

Table III. Comparison of RF levels in individuals with isolated or combined elevations of RF isotypes.

RF elevations	Median (AU/ml)	Significance*
IgM RF isolated (n=39)	68	
IgM RF combined (n=64)	248	P<0.0001
IgG RF isolated (n=7)	49	
IgG RF combined (n=30)	55	N.S.
IgA RF isolated (n=18)	52	
IgA RF combined (n=69)	115	P=0.0220

*) Mann-Whitney U-test.

Spearman's fylgnistuðull til að meta marktækni og fylgni, eftir því sem við átti hverju sinni.

NIÐURSTÖÐUR

Niðurstöður gigtarþáttamælinga: Af þeim 329 einstaklingum sem mættu til rannsóknar árið 1987 reyndust 135 (41,0%) hafa hækkun á einni eða fleiri gerðum gigtarþátta. Af þessum 135 voru 103 (76,3%) með hækkun á IgM, 37 (27,4%) með hækkun á IgG og 87 (64,4%) höfðu hækkun á IgA gigtarþætti. Tafla I sýnir nánar hvaða gigtarþáttahækkunir fundust í rannsóknarhópnum, bæði á árunum 1974-83 og 1987.

Tölfræðilega marktækt samband fannst milli magns af mismunandi gerðum gigtarþátta, bæði í sjúklingum með iktsýki og þeim sem ekki höfðu iktsýki (tafla II). Magn af IgA RF hafði nokkuð góða fylgni við bæði IgM RF og IgG RF en hins vegar var lítil fylgni milli magns af IgM RF og IgG RF. Það kom einnig í ljós að magn af IgM RF og IgA RF var hærra í þeim einstaklingum sem jafnframt höfðu hækkunir á öðrum gigtarþáttum (tafla III). Þetta átti hins vegar ekki við um IgG RF.

Samanburður á gigtarþáttum í fólki með og án iktsýki: Við skoðun árið 1987 reyndust samtals 33 einstaklingar vera með iktsýki, 26 höfðu gigtarþáttahækkun en sjö eðlilegt magn gigtarþátta. Af alls 135 einstaklingum sem

Table IV. RF isotype patterns in seropositive RA patients and non-RA subjects.

RF elevation	Non-RA (n=109) (%)	RA (n=26) (%)
IgM RF only	(34.9)	(3.8)
IgG RF only	(4.6)	(7.7)
IgA RF only	(16.5)	(0.0)
IgM + IgG RF	(1.8)	(0.0)
IgM + IgA RF	(26.6)	(46.2)
IgG + IgA RF	(3.7)	(11.5)
IgM + IgG + IgA RF	(11.9)	(30.8)

Table V. Prevalence of RF isotype elevations in seropositive RA patients and non-RA subjects.

RF isotypes	Non-RA (n=109) (%)	RA (n=26) (%)	Significance
IgM RF elevated	(75.2)	(80.8)	N.S.
IgG RF elevated	(22.0)	(50.0)	P=0.0040
IgA RF elevated	(58.7)	(88.5)	P=0.0044

höfðu hækkaða gigtarþætti árið 1987 voru, eins og áður segir, 26 (19,3%) með iktsýki en 109 (80,7%) ekki. Meirihluti (56,0%) þessara RF jákvæðu einstaklinga, sem ekki voru með iktsýki, höfðu aðeins eina RF gerð hækkaða samanborið við 11,5% iktsjúkra. Yfirgnæfandi hluti sjúklinga með iktsýki (77,0%) greindist hins vegar með hækkingu á bæði IgM RF og IgA RF, með eða án IgG RF hækkingar (tafla IV). Tafla V sýnir að hækkingu á IgM RF virðist ekki vera sérkennandi fyrir iktsýki en hins vegar voru IgG RF og IgA RF marktækt oftar hækkaðir í sjúklingum með iktsýki borið saman við þá sem ekki höfðu iktsýki.

Algengi iktsýki: Af 194 einstaklingum sem höfðu eðlilegt magn allra gigtarþátta voru sjö (3,6%) með iktsýki samanborið við 26 (19,3%) af þeim 135 sem voru með einhvern gigtarþátt hækkaðan (P=0,0001). Mynd 2 sýnir algengi iktsýki í tengslum við magn af IgM, IgG og IgA RF. Þar kemur fram að stærri hluti einstaklinga með hækkingu á IgG RF eða IgA RF hafði iktsýki borið saman við þá sem höfðu hækkingu á IgM RF. Algengi iktsýki fór vaxandi með auknu magni IgM RF en þó einkum IgA RF.

Þegar athugað var samband milli iktsýki og fjölda gigtarþátta sem hækkaðir voru kom í ljós að algengi iktsýki var langhæst ef tvær eða þrjár gerðir gigtarþátta voru hækkaðar (tafla VI, mynd 3). Hins vegar var lífll munur

á tíðni iktsýki í þeim sem höfðu eðlilegt magn gigtarþátta og hinum sem höfðu eina gerð hækkaða (3,6% : 4,7%).

RF hækking og áhætta á að fá iktsýki:

Samkvæmt spurningalista Hjartaverndar höfðu 197 (59,9%) einstaklingar af 329 engin einkenni frá liðamótum þegar þeir komu til skoðunar á árabílinu 1974 til 1983. Rannsókn á blóðsýnum frá þeim

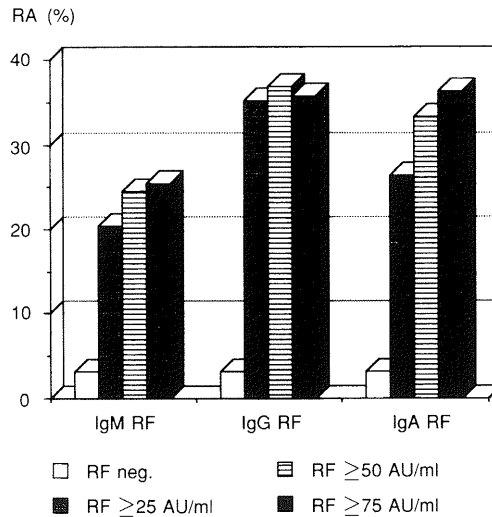


Fig. 2. Prevalence of rheumatoid arthritis in relation to the levels of IgM, IgG and IgA RF. Upper limit of normal was 25 AU/ml for all RF isotypes.

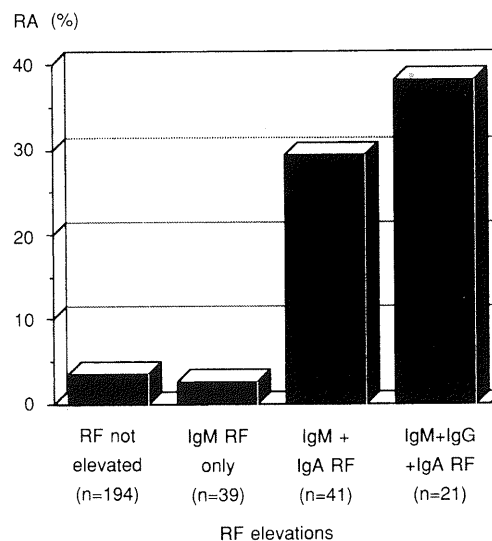


Fig. 3. Prevalence of rheumatoid arthritis in relation to RF isotype patterns.

Table VI. Prevalence of RA in relation to the number of elevated RF isotypes.

	Number with RA	Prevalence of RA (%)
No RF isotype elevated (n=194)	7	(3.6)
One RF isotype elevated (n=64)	3	(4.7)
Two RF isotypes elevated (n=50)	15	(30.0)
Three RF isotypes elevated (n=21)	8	(38.1)

Table VII. Development of RA during the study period in relation to RF findings in blood samples collected between 1974 and 1983.

RF isotypes	Developed RA during study period			
	Number	Percent	Significance§	Incidence*
IgM RF elevated (n=61)	3	(4.9)	N.S.	53
IgG RF elevated (n=43)	3	(7.0)	P=0.0499	75
IgA RF elevated (n=53)	4	(7.5)	P=0.0298	81

§ Significance compared with the 94 individuals who did not have elevated RF.

* New cases per 10.000 individuals / year.

tíma sýndi að 94 höfðu þá haft eðlilegt magn gigtarþátta en 61 hafði hækkun á IgM RF, 43 á IgG RF og 53 á IgA RF. Þegar framhaldsrannsóknin fór fram árið 1987 uppfylltu fimm þeirra greiningarskilmerki fyrir líklegri eða ákveðinni iktsýki og höfðu þeir allir haft gigtarþáttahækkun áður en einkenni iktsýkinnar gerðu vart við sig. Þannig fengu 4,9% (3/61) einkennalausra einstaklinga, sem höfðu hækkun á IgM RF, iktsýki á rannsóknartímabilinu, 7,0% (3/43) þeirra sem höfðu IgG RF hækkun og 7,5% (4/53) þeirra sem voru með hækkun á IgA RF (tafla VII). Einkennalausir einstaklingar með hækkun á IgA RF eða IgG RF reyndust þannig vera í marktækt meiri áhættu á að fá iktsýki ef borið var saman við þá 94 einstaklinga sem ekki höfðu hækkun á gigtarþáttum.

UMRÆÐA

Niðurstöður þessarar rannsóknar sýna að algengi iktsýki er hæst í einstaklingum með hækkun á tveimur eða þremur gerðum gigtarþátta og hærri í tengslum við hækkun á IgA RF eða IgG RF heldur en hækkun á IgM RF. Algengi iktsýki í fólki með eðlilegt magn gigtarþátta var 3,6% og var þannig nokkru lægra en fundist hefur í ýmsum erlendum rannsóknum (20-23) þar sem fólk var ekki flokkað eftir því hvort gigtarþættir voru hækkaðir eða ekki. Á móti kemur að iktsýki var í rannsókn okkar allt að 10 sinnum algengari í fólki með hækkun á gigtarþáttum. Þegar tillit er tekið til þessa má telja líklegt að

iktsýki sé álíka algeng á Íslandi og til dæmis í Finnlandi (20) og Bandaríkjunum (21).

Flestir iktsýkissjúklingar voru með hækkun á bæði IgM RF og IgA RF og er það svipað og fundist hefur í sumum öðrum rannsóknum (24,25) þótt ekki sé það einhlítt (26). Athyglisvert er að mun betri fylgni var milli magns af IgA og IgG RF og magns IgA og IgM RF heldur en milli magns af IgM og IgG RF. Vegna þess að IgM RF er oftast á fimmgildu formi (pentamer) og getur þannig bundið mest IgG, hefði fyrirfram mátt búast við betri fylgni milli magns þessara tveggja gerða gigtarþátta. Hugsanleg skýring getur verið sú að IgG RF og IgA RF séu sterkari merki um iktsýki og að magn þeirra fylgist að. IgM RF virðist hins vegar vera ósértækari með tilliti til iktsýki.

Fyrri rannsóknir hafa sýnt að gigtarþættir geta hækkað mörgum árum áður en liðbólгур gera vart við sig (12,14) og eru oftast sömu gerðir gigtarþátta hækkaðar fyrir og eftir að iktsýkin gerir vart við sig (13). Niðurstöður okkar staðfesta þetta en benda jafnframt á að hækkun á IgA RF geti haft sérstaka þýðingu að þessu leyti. Aho og samverkamenn (14) hafa áætlað að um það bil 5,0% af einkennalausum einstaklingum með hækkaða gigtarþætti samkvæmt latex prófi fái síðar iktsýki og niðurstöður okkar styðja þá tilgátu, þar sem 5-7,5% einstaklinga með gigtarþáttahækkanir fengu iktsýki á rannsóknartímabilinu.

Í Minnesota í Bandaríkjunum hefur nýgengi iktsýki verið áætlað 7,4 til 15,8 ný tilfelli á ári fyrir hverja 10.000 íbúa eldri en 40 ára (27). Sé miðað við þessar niðurstöður eru einstaklingar með hækkun á IgM RF í fjórtílfalt aukinni áhættu á að fá iktsýki, en einstaklingar með hækkun á IgG eða IgA RF í allt að ellefufaldri áhættu. Notuð voru sömu greiningarskilmerki í bandarísku rannsókninni og í okkar rannsókn (18).

Í hnotskurn benda niðurstöður rannsóknar okkar til að hækkun á IgA RF og IgG RF hafi sterkari tengsl við iktsýki og áhættu á að fá þann sjúkdóm heldur en hækkun á IgM RF.

ÞAKKIR

Starfsfólki Rannsóknarstöðvar Hjartaverndar, Rannsóknastofu í ónæmisfræði og sýkladeildar Landspítalans eru færðar þakkir fyrir ýmiss konar aðstoð við framkvæmd rannsóknarinnar og mælingar á sýnum. Vísindasjóður styrkti framkvæmd þessarar rannsóknar.

SUMMARY

The prevalence and incidence of rheumatoid arthritis (RA) was evaluated in 135 rheumatoid factor (RF) positive and 194 RF negative individuals.

It was found that the prevalence of RA was higher in individuals with elevation of IgG RF or IgA RF compared with IgM RF. Furthermore, the prevalence of RA was markedly higher in individuals with elevation of two or three RF isotypes compared with RF negative individuals or subjects with elevation of only one RF isotype. Symptom free individuals with elevation of IgA RF or IgG RF showed an increased risk for developing RA during a mean observation period of 9.3 years. This was not found for elevation of IgM RF.

It is concluded that the IgA RF and IgG RF isotypes have a closer association with RA than IgM RF.

HEIMILDIR

- Egeland T, Munthe E. Rheumatoid factors. *Clin Rheum Dis* 1983; 9: 135-60.
- Waalder E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Path Microbiol Scand* 1940; 17: 172-88.
- Rose HM, Ragan C, Pierce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948; 68: 1-6.
- Singer JM, Plotz CM. The latex fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1956; 21: 888-92.
- Hay FC, Nineham LJ, Roitt IM. Routine assay for detection of IgG and IgM antiglobulins in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1975; 3: 203-4.
- Teitsson I, Valdimarsson H. Use of monoclonal antibodies and F(ab')₂ enzyme conjugates in ELISA for IgM, IgA and IgG rheumatoid factors. *J Immunol Methods* 1984; 71: 149-61.
- Mizushima Y, Shoji Y, Hoshi K, Kyokawa S. Detection and clinical significance of IgE rheumatoid factor. *J Rheumatol* 1983; 10: 411-7.
- Tarkowski A, Nilsson L-Å. Isotype-specific measurement of rheumatoid factor with reference to clinical features of rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Immunol* 1983; árg: 129-35.
- Teitsson I, Withrington RH, Seifert MH, Valdimarsson H. Prospective study of early arthritis. I. Prognostic value of IgA rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 673-8.
- Árnason JA, Jónsson T, Brekkan Á, Sigurjónsson K, Valdimarsson H. Relation between bone erosions and rheumatoid factor isotypes. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 380-4.
- Winka Willoch HW, Thompson K, Young A, Corbett M, Shipley M, Hay F. IgA and IgM RFs as markers of later erosive changes in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1988; Suppl. 75: 238-43.
- Walker DJ, Pound D, Griffiths ID, Powell RJ. Rheumatoid factor tests in the diagnosis and prediction of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 684-90.
- Tuomi T, Palosuo T, Aho K. The distribution of class-specific rheumatoid factors is similar in rheumatoid and pre-illness sera. *Scand J Immunol* 1986; 24: 751-4.
- Aho K, Palosuo T, Puska RP, Aromaa A, Salonen JT. When does rheumatoid disease start? *Arthritis Rheum* 1985; 28: 485-9.
- Mikkelsen WM, Dodge HJ, Duff IK, Kato H. Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1959-60. *J Chron Dis* 1967; 20: 351-69.
- Jónsson T, Árnason JA, Valdimarsson H. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) screening test for detection of rheumatoid factor. *Rheumatol Int* 1986; 6: 199-206.
- Jónsson T, Thorsteinsson J, Kolbeinnsson A, Jónasdóttir E, Sigfússon N, Valdimarsson H. Population study of the importance of rheumatoid factor isotypes in adults. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 863-8.
- Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA. 1958 Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1959; 2: 16-20.
- Jónsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Rheumatoid factor isotypes and cancer prognosis. *Cancer* 1992; 69: 2160-5.
- Laine VA. Rheumatic complaints in an urban population in Finland. *Acta Rheum Scand* 1962; 8: 81-8.
- Cathcart ES, O'Sullivan JB. Rheumatoid arthritis in a New England town. *N Engl J Med* 1970; 282: 421-4.
- Miall WE, Ball J, Kellgren JH. Prevalence of rheumatoid arthritis in urban and rural populations in South Wales. *Ann Rheum Dis* 1958; 17: 258-72.
- Moolenburgh JD, Valkenburg HA, Fourie PB. A

- population study on rheumatoid arthritis in Leshoto, southern Africa. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 691-5.
24. Eberhardt KB, Svensson B, Truedsson L, Wollheim FA. The occurrence of rheumatoid factor isotypes in early definite rheumatoid arthritis – No relationship with erosions or disease activity. *J Rheumatol* 1988; 15: 1070-4.
 25. Highton J, Hessian PA, Small B, Palmer DG. An assessment of the diagnostic value of quantitative measurements of IgA rheumatoid factor. *J Rheumatol* 1985; 12: 854-8.
 26. Tuomi T, Aho K, Palosuo T, et al. Significance of rheumatoid factors in an eight-year longitudinal study on arthritis. *Rheumatol Int* 1988; 8: 21-6.
 27. Linos A, Worthington JW, O'Fallon WM, Kurland LT. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: A study of incidence, prevalence, and mortality. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 87-98.