

## 근골격계 통증 환자의 진단적 접근 및 선별 검사

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실 류마티스내과

이 상 현

### Diagnostic Approach and Screening Tests for Musculoskeletal Pain

Sang-Heon Lee, MD, PhD

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea*

#### ABSTRACT

Diagnosing musculoskeletal complaints including arthritis is often difficult, as many symptoms are similar among different diseases. To make an accurate diagnosis, a physician may need to conduct to review the medical history and perform physical examination as well as appropriate diagnostic laboratory tests. Many systemic rheumatic diseases are initially presented by musculoskeletal complaints, and caused by autoimmune reaction. Therefore, diagnostic laboratory tests including autoantibodies and immunologic tests are very helpful for screening and confirming the diagnosis based on strong clinical suspicion. Clinical utility of diagnostic laboratory test in rheumatic diseases can be summarized as three aspects (screening, confirming, activity follow up). Highly sensitive tests can be used as screening test as in antinuclear antibody in systemic lupus erythematosus (SLE) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in temporal arteritis. Specific tests, even though less sensitive, can be used as a confirmatory diagnostic test in SLE (anti-Sm and anti-dsDNA antibody) in proper clinical settings. Recent discovery of anti-citrullinated cyclic protein (anti-CCP) can serve as a specific diagnostic marker for early rheumatoid arthritis. Lastly, acute phase reactants including ESR and C-reactive protein can be utilized as activity measure in systemic arthritis and vasculitides. Serum complement and anti-dsDNA are also useful markers for measuring SLE disease activity. Since establishing a diagnosis of systemic rheumatic diseases presenting as musculoskeletal complaints requires an integration of characteristic clinical findings, physical examination and the results of laboratory diagnostic tests, the clinical utility of laboratory tests should be based on high clinical suspicion and interpreted in proper clinical settings.

(J Pain Auton Disord 2013;2:66-71)

#### KEYWORDS

Autoantibodies, Systemic rheumatic diseases, Antinuclear antibody

#### 서 론

근골격계통증을 호소하는 경우 상당수가 류마티스질환이

원인인 경우가 많고, 상당수가 전신성 자가면역 현상에 의해 발생하고 전신 증상이 나타나므로 다른 내과질환과는 차이가 있고 자가면역을 인지할 수 있는 자가항체가 발견

Received: November 11, 2013 / Revised: December 3, 2013 / Accepted: December 3, 2013

**Address for correspondence:** Sang-Heon Lee, MD, PhD

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea

Tel: +82-2-2030-7541, Fax: +82-2-2030-7749, E-mail: shlee@kuh.ac.kr

되는 것도 특징이라 할 수 있다. 그러나 각각 특정한 질환에서만 발견되는 특이항체의 민감도가 떨어지고 모든 자가면역질환에서 자가항체가 발견되지 않는 점과 질병의 경과에 따라 검사가 변할 수 있다는 점이 실제 임상에서 해석에 문제가 될 수 있다. 특히 정상인의 약 5-10%, 특히 고령이 될수록 자가항체의 비율이 높아지므로 무조건 검사 수치 및 결과에 의존하기보다는 여러 임상적 증상과 상황을 고려해서 판단해야 한다.

류마티스 영역의 검사는 다음과 같은 의미로 요약할 수 있다.

첫째는 선별 검사(screening test)로서 역할인데, 예를 들어 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)가 의심될 때 우선적으로 항핵항체검사(antinuclear antibody, ANA)를 해보는 것이 대표적이다. SLE는 약 95% 이상 환자에서 ANA 양성인 발견되므로 SLE가 의심되는데 ANA가 음성이면 일단 선별검사에서의 가능성은 매우 떨어진다.

둘째는 확진 검사이다. 대표적인 것이 질병특이 자가항체이다. 즉 타 질병에서는 양성이 거의 없고 그 질병에서만 나타나는 자가항체인데, 민감도(sensitivity)는 떨어지지만 양성이면 거의 확진 할 수 있는 경우가 있다. SLE에서 anti-dsDNA, anti-Sm항체가 대표적인 경우이다. 또한 통풍관절염에서 관절액에서 요산결정을 편광현미경으로 확인한다면 이것만으로 확진할 수 있다.

셋째는 질병 경과를 추적하는 데 사용할 수 있다. 즉 질병의 호전과 악화를 반영하여 진찰 시 다음 치료계획이나 약물 수정 등 임상적 평가에 이용될 수 있다. 대표적인 것이 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP) 등으로 류마티스관절염이나 기타 혈관염에서 염증 정도를 추적관찰 하는 데 도움을 주는 검사가 있고 SLE에서 질병 특이 항체인 anti-dsDNA는 질병경과에 따라 역가가 변화하므로 호전 및 악화 유무를 판단하는 데 도움이 된다.

본 강좌에서는 류마티스질환의 진단 및 경과관찰에서 많이 사용되는 검사실 결과의 의미와 해석에 대해서 알아보겠다. 그러나 류마티스질환은 매우 다양한 전신 증상을 호소하고, 면밀한 병력 청취와 신체 검진을 통해 어느 정도 예측이 가능하므로 무조건 검사를 내기보다는 이들 기초 임상소견에 기반해서 적절한 검사를 시행하고 이를 올바르게 해석하는 것이 무엇보다 중요하다.

## 본 론

### 1. 적혈구 침강속도(ESR) 및 C-반응 단백질(CRP)

ESR과 CRP는 염증성 질환과 비염증성 질환을 감별하는 데 도움을 줄 수 있다. 예를 들어 다발성 관절통이 있고 진찰 소견에서 염증 소견이 모호한 경우에 ESR, CRP 상승은 염증성 관절염 진단에 도움이 될 수 있다.<sup>1</sup> 하지만 감염성 질환이나 악성 질환에서도 상승할 수 있어 진단에 특이적인 검사는 아니고 단지 염증 반응이 일어나고 있다는 것을 시사하는 정도이다. 특히 ESR은 고령일수록, 여성에서 남성보다 증가하고, 임신부, 빈혈, 고글로불린혈증이 있을 때 높게 나타나므로 연령, 성별, CBC, 혈청 글로불린 농도 등을 함께 고려하여야 한다. 일반적으로 남자는(나이/2), 여자는(나이+10/2)로 상한선을 계산하기도 한다. 반면에 CRP는 ESR보다 이런 변수에 대한 영향이 적어 신뢰성이 상대적으로 높으며 CRP의 혈청 내 청소율이 일정하므로 CRP 농도는 간 생성에 의해 결정된다. 염증반응이 일어나면서 발생하는 여러 염증성 사이토카인(특히 IL-6)에 의해 간 내 CRP생성이 빠르게(약 4-6시간 이내) 증가하며 24-48시간 내 최대로 올라가며 이후 서서히 감소된다. 따라서 류마티스관절염에서 ESR이 증가되어 있는데 CRP가 정상이라면 과거 염증이 있다가 최근에 소실되는 경향으로 판단할 수도 있고 혹은 빈혈이나 혈청 글로불린 등 ESR에 영향을 주는 요소가 있는지를 살펴야 한다. CRP는 급성 감염에서도 높게 상승하므로 감기 등 감염소견이 있는지 반드시 살펴야 한다.

### 2. 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF)

류마티스 인자라는 이름은 마치 류마티스 관절염을 의미하는 검사로 생각되지만 실제로 그렇지 않다. 즉 류마티스 관절염 환자의 약 75-80% 가량에서 나타나지만 그 외 여러 질환에서도 나타날 수 있어 진단특이적 검사는 아니다. RF는 면역글로불린 IgG Fc 부위에 대한 자가항체로 IgG, IgA, IgM항체가 각각 존재하지만 임상검사에서는 IgM RF가 측정이 용이해 주로 측정에 이용된다. 따라서 우리가 보통 말하는 RF라 하면 IgM RF를 의미한다. RF는 정상인의 5-10% 가량에서도 저역가의 양성을 보여 비특이적이고, 민감도도

**Table 1.** Clinical conditions associated with positive rheumatoid factor

Clinical condition	Positivity rate (%)
Rheumatic diseases	
Rheumatoid arthritis	75-85
Systemic lupus erythematosus	15-35
Sjogren's syndrome	75-95
Systemic sclerosis	20-30
Cryoglobulinemia	40-100
Mixed connective tissue disease	50-60
Non-rheumatic diseases	
Aging	
Infection; viral, bacterial, parasitic (syphilis, HBsAg, HCV.)	
Pulmonary disease: sarcoidosis, interstitial fibrosis, asbestosis	
Miscellaneous: primary biliary cirrhosis, malignancy	

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C.

아주 높은 편은 아니어서 류마티스 관절염의 선별검사로는 적합하지 않다.<sup>2</sup> 국내 한 대학병원 건강검진센터를 방문한 수검자를 대상으로 한 연구에서 HBsAg 양성인면서 간기능 이상이 있는 환자에서 RF 양성률이 18.1%이었고 RF 양성률에 영향을 미치는 요소로 HBsAg 양성, 매독, anti-HCV 양성, 성별, 나이라고 보고한 바 있다.<sup>3</sup> 이처럼 류마티스 인자는 이름과는 달리 많은 생리적 혹은 병리적 상황에서 위양성(false positive) 반응이 있을 수 있다(Table 1).

따라서 RF양성은 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)을 의미하는 것이 아니며 또한 음성이라고 해서 류마티스 관절염을 완전히 배제할 수는 없다. 따라서 6주 이상 만성적으로 다발성 관절염 혹은 소수 관절 염증성 관절염을 보이는 환자에서 양성소견을 보일 경우 진단에 도움이 된다. 다른 임상적 의미로는 진단적 가치보다는 고역가(high titer)로 나타날 때 환자의 불량한 예후나 관절 외 증상 등 전신 침범을 예측하는 의미가 있어 고역가인 경우라면 좀 더 중증의 경과를 보일 가능성이 많아 적극적 치료가 필요한 경우가 많다고 할 수 있다. 만약 류마티스 관절염의 전형적 관절소견이 보이지 않는데도 양성이고 역가가 높다면 다른 자가면역질환, 특히 원발성 쇼그렌증후군의 가능성을 염두에 두고 환자에게 구강건조, 안구건조증세를 반드시 문진하는 것이 필요하다.

### 3. 항CCP항체(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)

항CCP항체의 발견은 류마티스 관절염 특이 항체로 인정을 받기 시작하면서 류마티스 관절염 진단에 획기적인 결과로 받아들여지고 있고 새로운 류마티스 관절염 진단기준에도 포함될 정도로 신뢰성이 높은 검사로 인정받고 있다. Citrulline은 아미노산의 일종으로 arginine이 peptidylarginine deimase (PAD)이 작용하여 생성된다. 현재 가설로는 관절 내에 염증성 산소유리기에 의해 세포 변성이나 아포토시스 등으로 인해 arginine이 citrulline으로 변하는 소위 'citrullination'이 일어나면서 citrullinated peptide가 자가항원으로 작용하여 항CCP항체를 유도하는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 현재 사용 중인 제2세대 항CCP항체의 민감도는 약 50-70% 정도로 류마티스 인자와 큰 차이가 없지만 특이도가 약 95%로 높아 류마티스 관절염 진단에 도움이 된다. 특히 조기 관절염(early arthritis)에서 류마티스 관절염으로 이행하는 예측 인자로서 임상적 의미가 있다. 특히 RF 양성인면서 anti-CCP 양성인 경우는 90% 이상의 류마티스 관절염 확률을 보인다. 그리고 RF 음성인 RA 환자의 약 30% 정도에서 항CCP항체가 양성인 것으로 보고되어 소위 seronegative RA에서 진단에 도움이 될 수 있다. 특히 RA환자의 과거 혈청을 이용하면 조사한 결과를 보면 흥미롭게도 RA의 전형적 증상이 나타나기 1.5-9년 전부터 항CCP항체가 검출되어 질환 발생이전에 질병특이 자가항체가 먼저 발견되는 것으로 알려져 RA로의 진행 예측에 도움을 줄 것으로 생각된다. 또한 항CCP항체가 양성인 RA환자가 음성인 환자에 비해 관절 손상이 발생할 가능성이 높아 예후와도 밀접한 관련이 있다. 항CCP항체가 RF에 비해 위양성 반응이 적고, RF위양성을 보이는 만성 B,C형간염에서는 거의 나타나지 않지만 일부 전신성 류마티스 질환, 결핵, 만성 폐질환에서 위양성을 보이는 경우가 있어 임상적 소견을 종합해서 의미를 해석하는 것이 좋다.

### 4. 항핵항체 및 항ENA항체(antinuclear antibody, ANA, anti-extractable nuclear antigen)

항핵항체는 말 그대로 다양한 핵항원에 대한 자가항체를

총칭하는 것으로, 여기에는 anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/La 등 다양한 항체가 포함된다. 1940년대 SLE 환자에서 발견된 LE cell는 파괴된 세포의 핵을 탐식하고 있는 백혈구로서 항핵항체 발견에 역할을 하였다. 이후에 SLE의 선별검사로 LE cell보다는 훨씬 민감도가 높은 형광면역 항핵항체검사 (fluorescent antinuclear antibody, FANA)로 대체되어 사용되고 있다. FANA검사의 결과는 흔히 염색된 모양과 함께 역가(titer)를 같이 보고하는데, 이들은 결계조직질환의 진단의 임상적 판단에 도움을 준다. 대개는 1:40으로 혈청을 희석해서 2 fold dilution방법으로, 1:80, 1:160, 1:320, 1:640 등으로 역가를 판정한다. 즉 1:40 양성이라 함은 40배 희석 혈청에서는 양성이지만 80배 희석에서는 음성이라는 의미로 해석한다. 1:40 기준으로 할 때 정상인의 약 20-30% 가량에서 양성일 수 있고 1:80 역가 기준으로 10%에서 양성이나 나타난다. SLE가 전체인구 1000명당 1명 정도 발생하는 희귀질환임을 고려할 때 저역가의 FANA양성은 거의 의미가 없고, 최소 1:80-160 이상일 경우 임상적 의미를 둔다. 따라서 전신 류마티스 질환이 의심되는 소견-광과민증, 피부 발진, 탈모, 구강궤양, 레이노 현상, 관절염, 흉막 및 심낭염, 신염 등 전신 증상이 있고 다른 감염이나 기타 원인이 배제된 경우 FANA검사를 시행하여 그 임상적 의미를 확인하는 것이 중요하다.<sup>5</sup> 특히 SLE에서는 거의 95% 이상에서 FANA 양성이므로 FANA 음성인 경우라면 SLE가능성은 매우 떨어진다.

FANA검사는 염색되는 형태에 따라 diffuse (homogenous), speckled, peripheral (rim), nucleolar, centromere 등으로 구분할 수 있다(Table 2).

Anti-extractable nuclear antigen (ENA)는 생리식염수로 핵의 내용물을 삼투압 추출을 유도하여 나오는 핵 항원에 반응하는 항체들을 의미하여 이 안에는 anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anti-Sm, anti-Scl70, anti-RNP, anti-Jo-1 같은 ribonucleoprotein에 대한 항체들이 속해있다. 항ENA항체를 최근에는 웨스턴 블롯법에 의해 한꺼번에 측정할 수 있으며 각각 항원에 대한 ELISA검사법도 개발되어 있다. 항ENA항체는 전신 류마티스 질환이 의심되고 ANA가 1:80-160 이상 양성인 경우에 추가 검사를 해서 어떤 핵 항원에 대한 자가항체를 갖고 있는지 확인할 때 이용된다. 이 항체들은 특이 질병의 진단과 함께 (SLE의 경우, anti-Sm), 임상적 특징과도 관련이 있는데 anti-Jo-1항체는 다발성 근육염에서 간질성 폐렴, 관절염, 레이노드 증상 등이 흔히 동반되어 anti-Jo-1 syndrome으로 불리기도 한다. 일반적으로 SLE에서는 여러 종류의 ENA항체가 발견될 수 있고 MCTD (mixed connective tissue disease)에서는 anti-U1RNP항체만 고역가로 나타나는 것이 특징이다. 이론적으로 SLE환자의 약 5% 미만에서는 FANA음성으로 나올 수 있지만(ANA negative lupus), 이들 환자 대부분에서는 anti-Ro항체가 발견되므로 FANA와 anti-Ro를 측정하면 혈청학적으로 99% SLE를 진단할 수 있다. Anti-Ro/La항체는 태반을 통과하

**Table 2.** Antinuclear antibody (ANA) patterns and clinical associations

ANA pattern	Ag identified	Clinical correlate
Diffuse	Deoxyribonucleoprotein histones	Non-specific Drug induced lupus, SLE
Peripheral	dsDNA	50% of SLE (specific)
Speckled	U1-RNP	> 90% of MCTD
	Sm	30% of SLE (specific)
	Ro (SS-A)	Sjogren 60%, SCLE, neonatal lupus, ANA(-)lupus
	La (SS-B)	50% of Sjogren, 15% lupus
	Scl-70	40% of diffuse scleroderma
	PM-1	Polymyositis (PM), dermatomyositis
	Jo-1	PM w/ pneumonitis, + arthritis
Nucleolar	RNA polymerase I, others	40% of systemic sclerosis
Centromere	Kinetochores	75% CREST (limited scleroderma)

SLE, systemic lupus erythematosus; MCTD, mixed connective tissue disease; SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus; CREST, Calcinosis, Raynaud, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia.

여 신생아 루푸스를 유발할 수 있으므로 SLE산모의 산전 검사로 활용할 수 있다.

### 5. 항호중구 항체(antineutrophil antibody, ANCA)

ANCA는 호중구 세포질에 있는 여러 항원에 반응하는 자가항체의 총칭으로 일부 전신성 혈관염에서 특징적인 자가항체이다. 에탄올로 고정된 호중구 세포를 이용하여 간접면역형광법으로 검사한다. 염색되는 형태에 따라 두 가지로 나누는데, 첫번째가 cytoplasmic pattern (c-ANCA), 두번째는 perinuclear pattern (p-ANCA)로 구분한다. c-ANCA는 Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss증후군, idiopathic crescentic glomerulonephritis의 진단에 도움이 된다.<sup>6</sup> 이들 질환에서 98% 특이도를 보이며 신장을 침범한 Wegener's granulomatosis에서 민감도가 높다. 전형적인 결절성 다발성 혈관염(classic polyarteritis nodosa, PAN)에서는 ANCA는 흔히 음성으로 나타난다. 하지만 ANCA는 감염성 질환, 특히 세균성 감염에서도 양성으로 나올 수 있으므로 ANCA에서 양성 반응이 나오면 ANA양성에서 ENA항체를 확인하는 것과 마찬가지로 ANCA의 자가항원으로 알려진 proteinase 3 (PR3)와 myeloperoxidase (MPO)에 대한 항체를 ELISA로 확인하는 것이 필요하다. 특히 p-ANCA는 MPO에 대한 항체를 확인하기 전까지는 큰 임상적 의미는 없다. 또한 면역형광검사서 음성인 경우인데도 해당 혈관염이 강력히 의심되면 anti-PR3, anti-MPO ELISA검사를 해보는 것이 추천된다. Wegner's granulomatosis의 경우에는 anti-PR3항체가 특징적이며 질병 경과에 따라 역가가 변화하므로 질병 활성도를 측정하는 데도 도움이 된다. ANCA항체가 왜 유독 혈관염 질환에서 주로 발견되는지 그리고 ANCA의 질병 발생에서의 역할에 대해서는 아직 많이 알려져 있지 않다. 다만 몇몇 실험적 증거로 IL-1, TNF와 같은 염증성 사이토카인에 폭로 시 호중구의 azurophilic granule 안에 있던 MPO나 PR3효소가 세포막 근처로 이동하여 ANCA에 의해 인식이 쉽게 되고 호중구 내 과립이 터지면서 활성산소기가 배출되면서 혈관 손상이 일어난다는 가설이 유력하다.

### 6. 항인지질 항체(antiphospholipid antibody, aPL)

항인지질 항체는 항인지질 증후군과 연관된 자가항체로 반복적인 동맥 혹은 정맥의 혈전증, 반복적 유산, 혈소판 감소증 등의 증상과 관련이 있다. 항인지질항체를 검사하는 임상적 진단의학검사는 크게 세 가지로 나누어 볼 수 있는데, 첫째 lupus anticoagulant (LAC), 둘째 anti-cardiolipin antibody (aCL), 셋째 anti-beta2GPI antibody이다.<sup>7</sup> Lupus anticoagulant는 체외에서 인지질 의존성 응고를 저해하는 면역글로불린으로서 루푸스 환자에서 처음 발견되어 루푸스 항응고제라 명명되었다. 실험실 검사에서만 응고 지연이 일어날 뿐 실제로는 이 물질이 있는 경우는 오히려 혈전증이 잘 일어난다는 것을 알게 되었다. LAC가 있는 환자는 혈액응고 검사에서 activated partial thromboplastin time (aPTT)가 연장될 수 있다. aCL검사는 여러 항인지질항체 검사 중 가장 보편적인 검사로 활용되며 IgG, IgM aCL을 ELISA법으로 측정한다. 특히 aCL검사는 일반적 antiphospholipid antibody에 비해 항인지질 증후군과 임상적 연관성이 높아 항인지질 증후군이 의심되는 증상이 있는 환자에서 측정한다. 그러나 aCL은 결핵, 말라리아, B형 간염 등 감염성 질환에서도 위양성 반응이 있으므로 임상적 상황을 잘 판단해야 한다. aCL항체가 감염과 무관하게 나타날 경우 내인성 응고계(intrinsic pathway of coagulation)를 억제하는 beta2-glycoprotein I (b2GPI)이라는 단백질에 대한 항체가 양성으로 나오므로 anti-b2GPI을 측정할 수 있으며 항인지질 항체 증후군이 의심되지만 LAC, aCL 모두 음성인 경우에는 이 항체가 진단에 도움이 될 수 있다. 항인지질 항체가 가장 많이 발견되는 질환은 SLE이지만, SLE 발생 이전에도 혈전 등 항인지질 증후군의 전형적 증세와 함께 항인지질 항체가 발견되다가 후에 SLE로 발전하는 경우도 상당수 있다.

### 맺음말

이상에서 근골격계통증을 유발하는 전신 류마티스질환의 진단 및 평가에 사용되는 여러 자가항체 및 검사의 해석에 대해 알아보았다. 일반적으로 류마티스질환의 진단에서 진단의학 검사의 유용성이 너무 과대평가되어 있고 이는 불필요한 검사나 진단의 오류를 범할 수 있다. 가장 중요한 것

은 검사 결과만이 아니며 반드시 병력이나 임상 소견과 종합해서 충분한 임상 정보를 수집한 후 해석하는 것이 필요하다. 자가항체는 정상인에서도 일부 발견될 수도 있으므로 반드시 그 해석에는 특징적 임상적 소견 및 기타 검사 소견을 고려하여 진단적 의미를 붙여야 함을 강조하고 싶다.

## REFERENCES

1. Sox HC Jr, Liang MH. Diagnostic decision: The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104:515-523.
2. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991;91:528-534.
3. Song JS, Um KH, Park JB, Kim WD, Han SH, Park JS. The positive rate of serum rheumatoid factor in health screening subjects and related factors. *Korean J Fam Prac* 2004;25:126-132.
4. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:391-398.
5. Solomon DH, Kavanaugh A, Schur PH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002;47:434-444.
6. Bartunkova J, Tesar V, Sediva A. Diagnostic and pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2003;53:424-432.
7. Triplett DA. Lupus anticoagulant/antiphospholipid-protein antibodies: The great imposter. *Lupus* 1996;5:431-435.