

Yoğun İnce Benekli (DFS) Paterninde Antinükleer Antikor Varlığı Tespit Edilen Hastaların ICD Kodlarının Retrospektif Olarak Araştırılması[§]

Erhan KONGUR, Neşe KAKLIKKAYA, Gülçin BAYRAMOĞLU, Esra ÖZKAYA, Şükran ÖNDER, Rukiye AKYOL, Bünyamin KASAP

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Sistemik dolaşımda anti-nükleer antikorların (ANA) varlığının tespiti birçok otoimmün hastalığın tanısı için anahtar rol oynamaktadır. Ancak indirekt immüno Floresan (IIF) tarama testlerinde sıkça karşılaşılan ve anti-DFS70 antikorlarının varlığı ile ilişkilendirilebilen yoğun ince benekli (dense fine speckled, DFS) ANA paterninin hastalıklar ile ilişkili olup olmadığı henüz netleşmemiştir. Bu çalışmada, DFS paterninde ANA varlığı ile hastaların klinik tanıları ya da semptomları arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: ANA-IIF tarama testinde DFS paterni varlığı belirlenen 200 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların klinik bilgilerinin elde edilmesi amacıyla hastaların hekimleri tarafından belirlenen International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) kodları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: DFS paterninde ANA varlığı tespit edilen hastaların 158'i (%79.0) kadın, 42'si (%21.0) erkektir. Bu antikorlar en sık 1-10 yaş (58 hasta, %29.0), en az 71-80 yaş aralığında (bir hasta, %0.5) olan hastalarda tespit edilmiş, yaş ilerledikçe görülme sıklığının azaldığı belirlenmiştir. Hastaların 26'sında (%13.0) sistemik otoimmün romatizmal hastalık (SORH), sekizinde (%4.0) organa spesifik otoimmün hastalık, dokuzunda (%4.5) malignensi tanısı bulunduğu, 127 hastanın (%63.5) ise çeşitli sistemlere ait farklı hastalıklar, semptomlar ya da tanımlamalar içeren ICD kodları ile takip edildiği görülmüştür. Hastaların 30'unda (%15.0) ICD kodu belirtilmemiştir.

Sonuç: Bu çalışmada DFS paternindeki ANA pozitifliğinin kadın hastalarda ve erken çocukluk evrelerinde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Spesifik bir hastalık ile ilişkilendirilemese de bu paternin SORH'da da pozitif olabileceği, bu nedenle DFS paterninde ANA varlığı tespit edilen hastaların klinik bulgular eşliğinde değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Antinükleer antikor, DFS paterni, ICD kodları

SUMMARY

Retrospective Investigation of ICD Codes of Patients with Dense-Fine Speckled (DFS) Pattern Antinuclear Antibodies

Objective: Determination of the presence of antinuclear antibodies (ANA) in systemic circulation has a key role in diagnosis of many autoimmune diseases. However, it has still not been clear whether dense fine speckled (DFS) pattern of ANA, which are commonly found in indirect immunofluorescence (IIF) screening tests indicating the presence of anti-DFS70 antibodies, are related with the diseases. The aim of this study was to investigate the association between clinical diagnosis of patients with the presence of DFS pattern of ANA.

Material and Methods: Two hundred patients with presence of DFS pattern on ANA-IIF screening test were included in the study. To obtain the clinical data of the patients, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) codes, which were determined by physicians of the patients, were retrospectively analyzed.

Results: Of the patients with DFS pattern of ANA, 158 (79.0%) were women and 42 (21.0%) were men. These antibodies were found most frequently in age range of 1-10 (58 patients, 29.0%), and the least in age range of 71-80 (one patient, 0.5%), and it was determined that the frequency decreased as the age increased. Of the patients 26 (13.0%) were diagnosed as systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD), eight (4.0%) as organ-specific autoimmune diseases, nine (4.5%) as malignancy, and 127 (63.5%) were followed-up due to different diseases of various systems. No clinical diagnosis was indicated in 30 (15.0%) patients.

Conclusion: As a result, although it could not be associated with a specific disease, DFS pattern of ANA may be positive in SARD. Therefore, it is concluded that the patients with DFS pattern of ANA should be evaluated together with clinical findings.

Keywords: Antinuclear antibody, DFS pattern, ICD codes

Alındığı tarih: 30.06.2016

Kabul tarihi: 18.08.2016

Yazışma adresi: Neşe Kaklıkkaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 61080 Trabzon

e-posta: nkkaya@yahoo.com

[§] Bu çalışma 18-22 Kasım 2015 tarihleri arasında düzenlenen 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

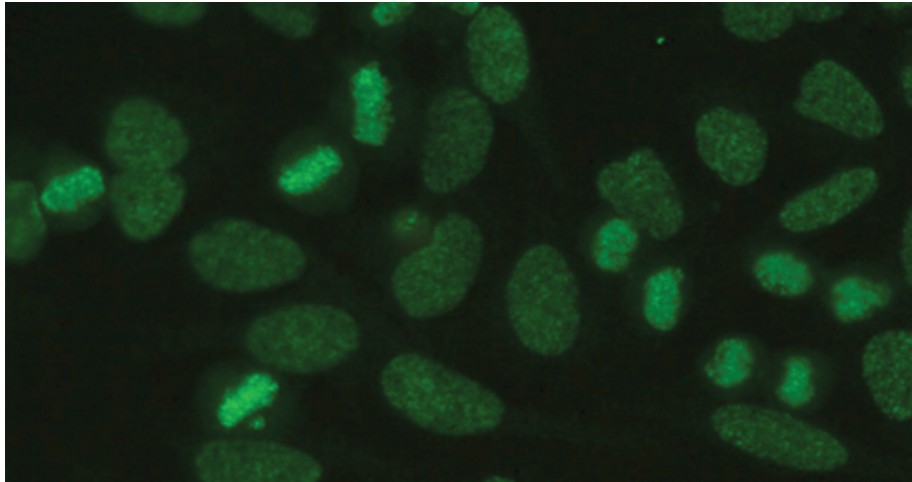
Sistemik dolaşımda anti-nükleer antikörlerin (ANA) varlığının tespiti birçok otoimmün hastalığın tanısı için anahtar rol oynamaktadır⁽¹⁾. HEp-2 hücreleri kullanılarak uygulanan indirekt immünofloresan (IIF) yöntemi ANA taranmasında altın standart olarak önerilmektedir⁽²⁾.

HEp-2 hücrelerinde oluşan boyanma paternlerinin değerlendirilmesi ve isimlendirilmesinde standardizasyon sağlanabilmesi için uluslararası uzlaşma raporları yayınlanmıştır. Değerlendirmeler bu raporlar eşliğinde yapılmaktadır. HEp-2 hücrelerinde oluşan birçok boyanma paterni belli antinükleer antijenlere karşı oluşan otoantikörleri işaret ederken, bu otoantikörlerin birçoğunun hangi hastalık ya da hastalıklar ile ilişkili olduğu kanıtlanmamıştır⁽³⁾.

ANA tarama testlerinde sıkça karşılaşılan yoğun ince benekli (*dense fine speckled*, DFS) paterni interfaz safhasındaki HEp-2 hücrelerinin nükleoplazmalarının ve metafaz safhasındaki hücrelerin kromozomal alanlarının çok yoğun, heterojen benekli boyanması ile tanımlanan bir ANA paternidir. İnterfaz safhasındaki nükleoplazmalarda beneklerin büyüklük, parlaklık ve yoğunluklarının farklılıklar göstermesi de bu paternin önemli bir ayırdedici özelliğidir⁽³⁾ (Şekil 1).

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^(4,5). Hüresel streslere direnç sağlayan, yaşamsal bir protein olan DFS70 birçok fizyolojik fonksiyona sahiptir. Lens epitelinde varlığı gösterilen, prostat tümör dokularından bol miktarda eksprese edildiği belirtilen bu proteininin birçok hücre için yaşamsal önemi olduğu, ayrıca viral integras ile etkileşime girecek insan immün yetmezlik virüsünün (HIV'in) replikasyonunda kofaktör olarak görev yaptığı gösterilmiştir⁽⁶⁻⁸⁾.

DFS paterni ve ilişkili olduğu anti-DFS70 antikörlerinin klinikle ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır. Anti-DFS70 antikörleri ilk olarak interstisyel sistitli hastalarda gösterilmiştir. Bu antikörlerin özellikle atopik dermatit başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıklarda, alopesia areata, astım, çeşitli göz hastalıkları ve kanserlerde görülebildiğine dair çalışmalar mevcuttur⁽⁷⁻¹⁴⁾. Yapılan çalışmalarda, anti-DFS70 antikörlerinin sağlıklı bireylerde de değişken oranlarda pozitif bulunduğu görülmüştür^(15,16). Anti-DFS70 antikörleri pozitifliğinin sistemik otoimmün romatizmal hastalıkların (SORH) tanısından uzaklaştırıldığına dair çalışmalar da mevcuttur⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.



Şekil 1. İndirekt immünofloresan testinde DFS paterninin görünümü.

Bu çalışmada DFS paterninde ANA varlığı tespit edilen hastaların klinik tanıların araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Hasta Hizmetleri Laboratuvarına 01.10.2012 - 01.10.2015 tarihleri arasında ANA-IIF testi istemi ile gönderilen ve DFS paterninde ANA varlığı belirlenen 200 hasta dâhil edildi. ANA varlığının belirlenmesi için Antibodies against cell nuclei (IgG) (Euroimmun, Lübeck, Almanya) test kitleri kullanıldı. Hasta serumları 1/100 oranında dilüe edilerek çalışıldı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılan test iki farklı araştırmacı tarafından, birbirlerinden bağımsız şekilde, immüno floresan mikroskop (Euroimmun, Lübeck, Almanya) kullanılarak değerlendirildi. DFS paterni, HEp-2 hücrelerinin nükleoplazmalarının ve metafaz safhasındaki hücrelerin kromozomal alanlarının yoğun, heterojen benekli boyanması, beneklerin büyüklük, parlaklık ve yoğunluklarının farklılıklar göstermesi ile tanımlandı. Beraberinde farklı ANA paterni tespit edilen örnekler çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Klinik bilgilerinin araştırılması amacıyla hekimleri tarafından belirlenen *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) kodları retrospektif olarak incelendi.

Tablo 1. DFS paterni tespit edilen hastaların yaşlarının dağılımı.

Yaş	Sayı	%
1-10	58	29.0
11-20	43	21.5
21-30	29	14.5
31-40	19	9.5
41-50	20	10.0
51-60	24	12.0
61-70	6	3.0
71-80	1	0.5
Toplam	200	100

BULGULAR

Hastaların 158'i (%79.0) kadın, 42'si (%21.0) erkek idi. Hastaların dekadlara göre yaş dağılımı Tablo 1'de belirtilmiştir.

Hastaların 26'sında (%13.0) SORH, sekizinde (%4.0) organa spesifik otoimmün hastalık, dokuzunda (%4.5) malignensi varlığı belirlendi. Hastaların 127'sinin (%63.5) ise çeşitli sistemlere ait farklı hastalıklar, semptomlar ya da tanımlamalar nedeni ile takip edildiği görüldü. Otuz hastanın (%15.0) ICD koduna ulaşamadı. En sık rastlanan ICD kodunun eklem ağrısı olduğu görüldü (44 hasta, %22.0) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızda DFS paternine sahip hastaların çoğu (%79.0'ı) kadın hastalardan oluşmaktadır. Kang ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ çalışmasında DFS paterni pozitif olan hastaların 80'inin (%79.2) kadın, 21'inin (%20.8) ise erkek hastalardan oluşmakta olduğu görülmüştür. Şener ve ark.'nın⁽²⁰⁾ yaptığı çalışmada ise, DFS paterni görülen hastaların %68.75'inin kadın, %31.25'inin erkek olduğu belirtilmiştir. Otoimmün hastalıkların kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bilinmektedir⁽²¹⁾. Oranların kadın hastalarda oldukça yüksek olması bu hastaların otoimmün hastalık yönünden taranması gerektiğini düşündürmektedir.

DFS paterni en sık 1-10 yaş (58 hasta, %29.0), en az 71-80 yaş (bir hasta, %0.5) aralığındaki hastalarda tespit edilmiş. Yaş ilerledikçe DFS paterni görülme sıklığının azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar da diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur^(13,19). Schmelting ve ark.⁽²²⁾ yaptıkları çalışmada çocukluk yaş gruplarında DFS70 antikorlarının bazı sistemik otoimmün hastalıkları işaret edebileceğini belirtmişlerdir.

Tablo 2. DFS paterni tespit edilen hastaların klinik tanıları.

Klinik tanı	DFS paterni pozitif örnek sayısı		Klinik tanı	DFS paterni pozitif örnek sayısı	
	n	(%)		n	(%)
Sistemik otoimmün romatizmal hastalıklar			Nörolojik hastalıklar		
Sistemik lupus eritematozus	16	(8.0)	Motor nöron hastalığı	1	(0.5)
Romatoid artrit	6	(3.0)	Polinöropati	2	(1.0)
Sjögren sendromu	1	(0.5)	Vertigo	2	(1.0)
Sistemik skleroz	1	(0.5)			
Jüvenil romatoid artrit	2	(1.0)	Endokrin hastalıklar		
			Toksik olmayan multinodüler guatr	1	(0.5)
Organa spesifik otoimmün hastalıklar			Endokrin bozukluk	1	(0.5)
Multipl skleroz	4	(2.0)			
Otoimmün tiroitid	2	(1.0)	Diğer		
Otoimmün hepatit	1	(0.5)	Eklem ağrısı	44	(22.0)
Ülseratif kolit	1	(0.5)	Baş ağrısı	4	(2.0)
			Karın ağrısı	3	(1.5)
Malign hastalıklar			Allerji	3	(1.5)
Karsinoma in situ	5	(2.5)	Düşük	1	(0.5)
Malign neoplazm	3	(1.5)	Öksürük	1	(0.5)
Sindirim sistemi malign neoplazmı	1	(0.5)	Rutin çocuk sağlığı muayenesi	4	(2.0)
			Sinovit	1	(0.5)
Diğer romatizmal hastalıklar			Tekrarlayan oral aftlar	1	(0.5)
Fibromyalji	2	(1.0)	Transaminaz ve laktat dehidrogenaz yüksekliği	3	(1.5)
Ankilozan spondilit	2	(1.0)	Lökosit bozuklukluğu	3	(1.5)
			Koagülasyon bozukluğu	1	(0.5)
Birikim hastalıkları			Deri döküntüsü	5	(2.5)
Herodofamilyal amiloidozis	2	(1.0)	Karaciğer hastalığı	1	(0.5)
Sarkoidoz	2	(1.0)			
			Belirsiz	30	(15.0)
Göz hastalıkları			Toplam	200	(100.0)
Iridosiklit	1	(0.5)			
Episklerit	1	(0.5)			
Pitozis	1	(0.5)			
Üriner sistem hastalıkları					
Üriner sistem enfeksiyonu	3	(1.5)			
Sistit	1	(0.5)			
Üriner taş	1	(0.5)			
Akut böbrek yetmezliği	1	(0.5)			
Nefrotik sendrom	2	(1.0)			
Karaciğer hastalıkları					
Kronik hepatit	1	(0.5)			
Kronik hepatit C	2	(1.5)			
Toksik karaciğer hastalığı	1	(0.5)			
Deri hastalıkları					
Ürtiker	7	(3.5)			
Dermatit	1	(0.5)			
Kserozis kutis	1	(0.5)			
Raynaud sendromu	1	(0.5)			
Vasküler hastalıklar					
Periferik vasküler hastalık	1	(0.5)			
Serebrovasküler hastalık	1	(0.5)			
Hematolojik hastalıklar					
Demir eksikliği anemisi	2	(1.0)			
İdiopatik trombositopenik purpura	1	(0.5)			
Solunum sistemi hastalıkları					
Astım	6	(3.0)			
İnterstisyel pulmoner hastalık	1	(0.5)			
Allerjik rinit	1	(0.5)			

Mariz ve ark.'nın⁽¹⁷⁾ 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada, anti-DFS70 antikorlarına sahip 39 sağlıklı bireyin uzun dönem sonuçları ve prognozları (ortalama dört yıllık klinik takip) incelendiğinde hiçbirinde SORH gelişmediği görülmüş ve anti-DFS70 antikorlarının sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi SORH'ların tanısının dışlanmasında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise 26 (%13.0) SORH tanısı alan hastada DFS paterninin varlığı görülmüştür.

Mutlu ve ark.'nın⁽²³⁾ çalışmasında, DFS paternine sahip 74 hastanın aldığı tanıları incelenmiş, 68 hastanın (%91.9) hiçbir SORH'a sahip olmadıkları görülmüş, diğer altı hastanın (%8.1) üçünün (%4.0) SLE, ikisinin (%2.7) Sjögren sendromu ve birinin (%1.4) de skleroderma tanısına sahip oldukları saptanmıştır. Lee ve ark.'nın⁽²⁴⁾ 2016 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada, IIF ile DFS paterni pozitif bulunan 181 hastanın 31'inin (%17.1) SORH tanısı aldığı görülmüş, SORH tanısı alan 19 hastanın (%10.5) SLE, beş hastanın (%2.8) miks konnektif doku hastalığı, beş hastanın (%2.8) Sjögren sendromu, bir hastanın (%0.6) sistemik skleroz, bir hastanın da (%0.6) polimiyozit/dermatomyozit tanısı aldıkları görülmüştür. Çalışmamızda ise DFS paternine sahip 200 hastanın 26'sında (%13.0) SORH tanısı konulduğu görülmektedir. Bu hastaların 16'sı (%8.0) SLE, altısı (%3.0) romatoid artrit, ikisi (%1.0) juvenil romatoid artrit, biri (%0.5) Sjögren sendromu ve biri (%0.5) sistemik skleroz tanısı almıştır.

Şener ve ark.'nın⁽²⁰⁾ yaptıkları başka bir çalışmada DFS paternine sahip 16 hastanın klinik tanıları araştırılmış ve bu 16 hastanın birinde (%6.25) SORH varlığı görülmüştür. Diğer hastaların aldıkları tanıları bakıldığında üç hastanın (%18.75) tiroidit, birer hastanın (%6.25) toksik hepatit, kronik hepatit B, diyabet, hemolitik anemi, anemi, anemi + dermatit, diyabet + dermatit, sistit, Behçet hastalığı, fibromiyalji, kro-

nik obstrüktif akciğer hastalığı ve konnektif doku hastalığına sahip oldukları gözlenmiştir. Çalışmamızda, Şener ve ark.'nın⁽²⁰⁾ çalışmasının aksine tiroidit tanısı alan hasta oranı daha düşük seviyelerde seyretmektedir. Çalışmamızda yalnızca, iki hastanın (%1.0) otoimmün tiroidit tanısı aldığı görülmektedir. Lee ve ark.'nın⁽²⁴⁾ çalışmasında ise otoimmün tiroidit tanısı alan iki hasta (%1.1) görülmüştür.

Lee ve ark.'nın⁽²⁴⁾ çalışmasında, 33 hastanın (%18.2) dermatit tanısı aldığı görülmüştür. Şener ve ark.'nın⁽²⁰⁾ çalışmasında dermatit tanısı alan bir (%6.25), dermatit + anemi tanısı alan bir hastanın (%6.25) olduğu görülmekte iken, bizim çalışmamızda 200 hastanın yalnızca birinde (%0.5) dermatit tanısına rastlanmıştır.

Fibromiyalji tanısına sahip olan hastaların sayısı Lee ve ark.'nın⁽²⁴⁾ çalışmasında, yedi (%3.9), Şener ve ark.'nın⁽²⁰⁾ çalışmasında bir (%6.25), bizim çalışmamızda ise iki (%1.0) olarak bulunmuştur.

Şener ve ark.'nın⁽²⁰⁾ çalışmasında hiçbir hastanın kanser tanısı almadığı görülürken Lee ve ark.'nın⁽²⁴⁾ çalışmasında, yedi hastanın (%3.9) kanser tanısı aldığı saptanmıştır. Çalışmamızda ise kanser tanısı alan dokuz hastaya (%4.5) rastlanmıştır.

Çalışmamızda, farklı sistemleri ve farklı organları ilgilendiren birçok hastalıkta da DFS paterninde ANA varlığı tespit edilmiştir. Bu hastalıklar arasında en sık rastlanan, altı hastada tespit edilen (%3.0) astım olmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların 75'inde (%37.5) eklem ağrısı, baş ağrısı, karın ağrısı, lökosit bozukluğu, koagülasyon bozukluğu, transaminaz yüksekliği, karaciğer hastalığı, deri döküntüsü, öksürük gibi ICD kodlarına da rastlanmıştır. Bu semptom ya da tanımlamalar çok farklı hastalıkların göstergeleri olabilmektedirler. Ayrıca 30 hastanın (%15.0) ICD kodlarına ulaş-

lamamıştır. Bu hastaların kesin tanılarının konulamamış olması bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Hastaların 44'ünde (%22.0) eklem ağrısına ait ICD kodu olduğu görülmüştür. Eklem ağrısı belli bir hastalığa spesifik bir semptom olmayıp, otoimmün romatizmal hastalıkların da içinde bulunabildiği çok farklı hastalıkların varlığını gösterebilmektedir.

Çalışmada anti-DFS70 antikollarının varlığının monospesifik bir test ile doğrulanamamış olması çalışmanın başka bir kısıtlılığı olarak görülmektedir. Ancak elde edilen sonuçlar daha sonra yapılacak daha ayrıntılı çalışmalar için bir veri tabanı oluşturacaktır.

Bu çalışmada, DFS paternindeki ANA pozitifliğinin kadın hastalarda ve erken çocukluk evrelerinde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Spesifik bir hastalık ile ilişkilendirilemese de SORH'da da pozitif olabileceği, bu nedenle DFS paterninde ANA varlığı tespit edilen hastaların klinik bulgular eşliğinde değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Peng SL, Craft JE. Antinuclear antibodies. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012:789-803.
2. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1420-22. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.127100>
3. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, et al. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015. *Front Immunol* 2015; 6:412. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00412>
4. Ge H, Si Y, Roeder RG. Isolation of cDNAs encoding novel transcription coactivators p52 and p75 reveals an alternate regulatory mechanism of transcriptional activation. *EMBO J* 1998; 17:6723-9. <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/17.22.6723>
5. Shinohara T, Singh DP, Fatma N. LEDGF, a survival factor, activates stress-related genes. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21:341-58. [http://dx.doi.org/10.1016/S1350-9462\(02\)00007-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1350-9462(02)00007-1)
6. Maertens G, Cherepanov P, Pluymers W, et al. LEDGF/p75 is essential for nuclear and chromosomal targeting of HIV-1 integrase in human cells. *J Biol Chem* 2003; 278:33528-39. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M303594200>
7. Bizzaro N, Tonutti E, Visentini D, et al. Antibodies to the lens and cornea in anti-DFS70-positive subjects. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107:174-83. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1381.019>
8. Daniels T, Zhang J, Gutierrez I, et al. Antinuclear autoantibodies in prostate cancer: immunity to LEDGF/p75, a survival protein highly expressed in prostate tumors and cleaved during apoptosis. *Prostate* 2005; 62:14-26. <http://dx.doi.org/10.1002/pros.20112>
9. Broadfoot A, Sivertsen T, Baumgart K. Dense fine speckled indirect immunofluorescence pattern in an Australian population. *Pathology* 2016; 48:247-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2016.02.002>
10. 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; 105:1211-20. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.107039>
11. Ganapathy V, Casiano CA. Autoimmunity to the nuclear autoantigen DFS70 (LEDGF): what exactly are the autoantibodies trying to tell us? *Arthritis Rheum* 2004; 50:684-88. <http://dx.doi.org/10.1002/art.20095>
12. Ayaki M, Ohguro N, Azuma N, et al. Detection of cytotoxic anti-LEDGF autoantibodies in atopic dermatitis. *Autoimmunity* 2002; 35:319-27. <http://dx.doi.org/10.1080/0891693021000003198>
13. Okamoto M, Ogawaa Y, Watanabe A, et al. Autoantibodies to DFS70/LEDGF are increased in alopecia areata patients. *J Autoimmun* 2004; 23:257-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2004.07.004>
14. Yamada K, Senju S, Shinohara T, et al. Humoral immune response directed against LEDGF in patients with VKH. *Immunol Lett* 2001; 78:161-68. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-2478\(01\)00243-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-2478(01)00243-7)
15. Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, et al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum* 2004; 50:892-900. <http://dx.doi.org/10.1002/art.20096>
16. Mahler M, Parker T, Peebles CL, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2012; 39:2104-10. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120598>
17. 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; 63:191-200. <http://dx.doi.org/10.1002/art.30084>
18. 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; 17:171-6. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307086311>
19. Kang SY, Lee WI. Clinical significance of dense fine speckled pattern in anti-nuclear antibody test using indirect immunofluorescence method. *Korean J Lab Med* 2009; 29:145-51. <http://dx.doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.2.145>
20. Şener AG, Afşar İ. Frequency of dense fine speckled pattern in immunofluorescence screening test. *Eur J Rheumatol* 2015; 2:103-5. <http://dx.doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0003>
21. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Kuby Immunology. 7th ed. New York: W.H. Freeman and Co, 2013, 517-52.
22. Schmeling H, Mahler M, Levy DM, et al. Autoantibodies to dense fine speckles in pediatric diseases and controls. *J Rheumatol* 2015; 42:2419-26. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.150567>
23. Mutlu E, Eyiğör M, Mutlu D, Gültekin M. Confirmation of anti-DFS70 antibodies is needed in routine clinical samples with DFS staining pattern. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41:6-11. <http://dx.doi.org/10.5114/ceji.2016.58812>
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; 45:122-8. <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2015.1060260>