

Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinado Cíclico en Artritis Reumatoide, Artritis Psoriática y Otras Enfermedades

Nicole Jadue A.

Sección de Inmunología y Alergología,
Depto. de Medicina, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Summary

The anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) antibodies are actually the markers of highly specific recognize for rheumatoid arthritis (RA). Its presence in RA has been associated with higher disease clinical activity characterize by greater loss of function and development of erosive illness with important radiological damage. Furthermore, its production is an early process in RA development and because that, their presence is predictive for disease development. But in spite of the fact its high specificity, in the last years they also has been detected in other arthropathies diseases like psoriatic arthritis (PsA).

Even if the prevalence of Anti-CCP in PsA reach values greater than expected for a disease different of AR, doesn't reach statistical value, but its presence in this illness, like in AR, could might considerer a marker of disease severity, with development of aggressive clinic characteristics, polyarticular predominance, erosion presence and associated with shared epitope allele.

The existing information don't allow defining if this patience will develop more aggressive illness or existing concomitance of two joint diseases. More detail studies are necessary to defined that.

Key words: *Anti-citrullinated peptide antibodies, Psoriatic arthritis, Shared epitope.*

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una de las más frecuentes enfermedades autoinmunes, afectando en la actualidad entre un 0,5 y 1% de la población mundial.⁽¹⁾ Esta enfermedad inflamatoria crónica y de carácter sistémico es consecuencia de complejas alteraciones autoinmunes, tanto celulares como humorales, que son las responsables de perpetuar el proceso inflamatorio de la sinovial articular, conduciendo a la destrucción del cartílago y del hueso, y participando, además, en el desarrollo de las diferentes manifestaciones extraarticulares de la enfermedad que ensombrecen aún más el pronóstico y la calidad de vida de los afectados, conduciéndolos casi inevitablemente hacia la discapacidad.^(1,2)

En virtud de lo anterior y del alto costo humano y socioeconómico que esta enfermedad implica, son de crucial importancia el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de esta afección. No obstante, los criterios diagnósticos de uso actual del Colegio Americano de Reumatología (ACR) revisados en 1987 se basan en características clínicas e imagenológicas cuya presencia implica la existencia de daño articular previo, imposibilitando entonces la realización de un diagnóstico precoz.⁽¹⁾

El único marcador de laboratorio incluido dentro de los criterios de la ACR es el Factor Reumatoideo (FR), que corresponde a una inmunoglobulina de diversos isotipos (IgM, IgG o IgA) dirigida contra distintos epítopes de la fracción Fc de la Inmunoglobulina G.⁽¹⁾ Si bien el FR posee una gran sensibilidad para el diagnóstico de AR (entre un 65% a 85%) el problema es su baja especificidad (55% a 80%), ya que puede detectarse en otras afecciones inflamatorias agudas y crónicas, de tipo autoinmune o infecciosas, entre otras, e incluso en población sana, principalmente mayores de 55 años.⁽¹⁻³⁾

Correspondencia: Nicole Jadue Andriola.
Santos Dumont N° 999. Quinto Piso, Sector E.
Fax: 7375916 / Fono: 9788567 / Mail: nicolejadue@gmail.com

Basados en lo anterior, un gran número de nuevos anticuerpos se han investigado en un intento por encontrar el “Marcador Ideal” capaz de permitir no sólo el diagnóstico precoz de la enfermedad, sino que también facilitar el diagnóstico diferencial con otras artropatías inflamatorias e idealmente tener valor pronóstico y es aquí donde aparecen los Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinado Cíclico (Anti-CCP).

ORIGEN DE LOS ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO

La historia del desarrollo de los Anti-CCP se remonta a 1964, cuando Nienhuis y Mandena describieron un patrón de inmunofluorescencia perinuclear característico sobre las células de la mucosa bucal de pacientes con AR, designando a esta proteína desconocida como “Factor Perinuclear”, y a los anticuerpos capaces de detectarla, como los anticuerpos anti-factor perinuclear (APF).⁽³⁾ Luego, en 1976 Young continuó con esta línea de investigación, describiendo la presencia de un nuevo patrón de fluorescencia, esta vez en relación a los filamentos epiteliales, al enfrentar el suero de pacientes con AR a tejido esofágico de rata, describiendo los llamados anticuerpos antiqueratina (AKA). Ambos autoanticuerpos demostraron ser muy específicos para AR; sin embargo, su baja sensibilidad (cerca del 50%) y la falta de estandarización de ambas técnicas contribuyeron para que la determinación de estos autoanticuerpos no se expandiera.^(3,4)

Posteriormente, en 1995, Sebbag demostró que tanto los APF como los AKA compartían el mismo determinante antigénico que correspondería a una proteína de agregación filamentaria conocida como Filagrina presente en los tejidos epidérmicos, proponiendo entonces el nombre común de anticuerpos anti-filagrina (AFA).^(3,5)

La Filagrina es una proteína agregante de filamentos que participa en la hidratación celular y forma parte del epitelio al asociarse con filamentos de queratina. Es producida durante los últimos estadios de la diferenciación de las células epiteliales y sintetizada como una proteína precursora fosforilada llamada profilagrina, que contiene de 10 a 12 repeticiones de filagrina homólogas, pero no idénticas, las cuales son liberadas por proteólisis durante la diferenciación celular.^(1,3,4,6)

Aun así, el determinante antigénico mayor de los AFA no estaba claramente definido hasta que, en 1998, Schellekens comprobó que los AFA no se dirigían contra toda la molécula completa de filagrina, sino contra ciertos fragmentos específicos caracterizados por la presencia de residuos de citrulina.^(3,4)

La citrulina es una forma modificada de la arginina y corresponde a un aminoácido universal en la economía corporal, pero no tradicional, ya que no se incorpora a la cadena polipeptídica durante el proceso de síntesis, sino que se genera a partir de una modificación postraducciona de la arginina por acción de la enzima peptidil arginina deaminasa (PAD), que convierte la peptidilarginina en peptidilcitrulina.⁽³⁾

Entonces, el blanco antigénico de todos los autoanticuerpos ya descritos eran estos residuos peptídicos citrulinados, denominándose entonces al conjunto de autoanticuerpos (AKA, APF y AFA) como Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado (Anti-CCP), que corresponden actualmente a los autoanticuerpos más específicamente relacionados con AR, de forma que su pesquisa en un título significativo (sobre 200 UI medidos por ELISA) tendría una sensibilidad aproximada del 70% con una especificidad cercana al 98% para AR.^(3,6)

Posteriormente el mismo autor demostró que la citrulinización de los péptidos involucrados era estrictamente necesaria para que las moléculas de filagrina fuesen reconocidas por los Anti-CCP, de forma que al ser expuestos a moléculas no citrulinadas, como la profilagrina, los Anti-CCP no exhibían reactividad, pero sí con la filagrina madura, ya que en este proceso los polipéptidos que forman la profilagrina son desfosforilados y alrededor del 20% de las argininas son citrulinadas por la enzima PAD.^(3,4)

Finalmente, Schellekens estudió mediante técnicas de ELISA los fragmentos citrulinados de la filagrina mediante el uso de motivos comunes o públicos de la molécula, obteniendo en sus ensayos una sensibilidad del 76% con una especificidad del 96% para AR; éstos son los llamados Anti-CCP de primera generación (Anti-CCP1). Posteriormente, mediante la técnica del ciclado, generó librerías de péptidos cíclicos, con lo que mejoró la especificidad de la técnica, llegando a alrededor del 98%, siendo estos anticuerpos de segunda generación (Anti-CCP2) los más utilizados en la actualidad.^(1,3,4)

RELACIÓN DE ANTI-CCP Y EL EPÍTOPE COMPARTIDO EN LA PATOGÉNESIS DE LA AR

Como ya fue mencionado, la citrulinación es un proceso biológico que involucra la conversión enzimática (desiminación) de los residuos de arginina contenidos en las proteínas, pero lo que no hemos comentado son los cambios fisicoquímicos que se producen en estas moléculas y que consisten en un pequeño cambio en la masa molecular del péptido y la pérdida de una carga positiva (arginina) hacia una carga neutra (citrulina), pese a lo cual el péptido mantiene sus características polares.⁽⁴⁾

Esta modificación le permite al péptido citrulinado tener una estructura más flexible, dado que carece de ciertas interacciones intramoleculares, de forma que pierde parte de su configuración estructural (se despliega), haciéndose más susceptible al clivaje proteico por otras enzimas que permiten la generación de nuevas interacciones, pero esta vez intermoleculares. Esta nueva estructura del péptido podría ser reconocida como extraña por el sistema inmune cuando es presentada por ciertas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad humano clase II, reconocidas por conferir una mayor susceptibilidad al desarrollo de AR, dado que poseen el llamado “Epítotope Compartido”.^(4, 7, 8)

Estas moléculas del MHC clase II, principalmente alelos del HLA DR4, comparten una secuencia aminoacídica conocida como “Epítotope Compartido” (QKRAA, QRRRAA o RRRRAA) que estaría ubicado en la tercera región hipervariable de la cadena beta de las moléculas DRB1, DR6 y DR10, de modo que las moléculas del HLA que poseen esta secuencia se caracterizan porque uno de sus bolsillos de unión peptídica conocido como P4 adquiere carga positiva, haciendo que los péptidos que poseen arginina no se unan a él, dado que sus cargas se repelen. En cambio, los péptidos citrulinados, que, como ya vimos, poseen carga neutra pero mantienen sus características polares, se unen mucho más eficientemente con moléculas HLA DR4 en comparación con péptidos no citrulinados y de este modo pueden ser presentados a Linfocitos T (LT).⁽⁷⁻⁹⁾

Es aquí donde se ha planteado que los péptidos citrulinados actuarían como potenciales “Péptidos Artrítogénicos”, ya que en ciertas condiciones (ambientes proinflamatorios) podrían ser reconocidos como extraños por el sistema inmune, de forma de estimular a LT capaces de gatillar la activación de Linfocitos B (LB) con producción de Anti-CCP dirigidos contra los péptidos citrulinados presentados por la molécula del HLA-II a los LT.^(8, 9)

En el otro extremo, encontramos a las moléculas del HLA que carecen del epítotope compartido y se caracterizan porque el bolsillo P4 tiene carga negativa, de forma que la arginina se une eficientemente y al ser presentada a los LT se reconoce como propia, generando la selección negativa de los LT autorreactivos con el consecuente desarrollo de tolerancia periférica y ausencia de autoinmunidad.^(8, 9)

Entre los intentos por explicar por qué los péptidos citrulinados actuarían como péptidos artrítogénicos se ha planteado que existiría cierto mimetismo molecular entre la secuencia aminoacídica del epítotope compartido (QKRAA) con la glicoproteína número 10 del Virus de Epstein-Barr y también con algunas proteínas de choque térmico de la *Escherichia coli*, por lo que esta secuencia le daría a la molécula que la posee la capacidad de presentar

antígenos propios como extraños y desencadenar la respuesta inmune que da inicio a la enfermedad.⁽⁷⁻⁹⁾

Pero ¿cómo se produce la citrulinización de péptidos en el espacio articular? Se sabe que para la acción de la enzima PAD son necesarias elevadas concentraciones de calcio intracelular con valores de hasta 100 veces el valor normal de una célula viva, de forma que es frecuente la citrulinización de proteínas en el contexto de procesos inflamatorios donde la presencia de células necróticas y cuerpos apoptóticos permiten elevar los niveles de calcio intracelular con la consecuente activación de PAD, permitiendo entonces la detección de proteínas citrulinadas.⁽⁹⁾

Dentro de las proteínas citrulinadas encontramos a la filagrina, vimentina y la proteína básica de la mielina, siendo muy improbable que alguna de éstas sea el autoantígeno citrulinado específico para AR, debido a que ninguna se encuentra en el tejido sinovial, a menos que éstas llegaran a la articulación en el contexto de un proceso inflamatorio.^(3, 8, 9)

Todo lo anterior ha permitido establecer un modelo fisiopatológico del desarrollo de la AR en donde individuos con una predisposición genética para AR sufren procesos inflamatorios de las articulaciones por diferentes motivos (traumático, infeccioso, etc.), lo cual conduce a la llegada de células inflamatorias que contienen enzimas PAD. Una vez en la articulación y finalizado el evento inflamatorio, estas células son eliminadas por apoptosis o removidas por el sistema monocito-macrofágico; no obstante, cuando la apoptosis es masiva o existe un defecto en el *clearance* de los detritus celulares podría existir liberación de proteínas citrulinadas y enzimas PAD activas al espacio sinovial capaces de citrulinar otras proteínas de la sinovial como la fibrina y el fibrinógeno, permitiendo la detección de proteínas citrulinadas intraarticulares.^(8, 9)

En la mayoría de los casos este proceso sería autolimitado y sin traducción fisiopatológica, pero aquellos sujetos predispuestos en virtud de sus moléculas HLA tipo II serían capaces de presentar estas proteínas citrulinadas a linfocitos T, generando una respuesta aberrante de linfocitos B con producción de autoanticuerpos y complejos inmunes capaces de perpetuar la actividad inflamatoria, convirtiéndose en un proceso inflamatorio crónico que facilitarían el desarrollo de la enfermedad.^(8, 9)

En otros casos se ha logrado definir la existencia de un polimorfismo en el gen de la PAD tipo 4 que se caracteriza por la generación de un RNA mensajero de gran estabilidad que da origen a una PAD4 de mayor vida media, capaz de producir grandes cantidades de proteínas citrulinadas que en pacientes con factores de riesgo (presencia de epítotope compartido) podrían facilitar la síntesis de Anti-CCP y de esta forma iniciar el desarrollo de la enfermedad.^(10, 11)

Se sabe que los Anti-CCP son producidos localmente en la sinovial inflamada, dado que su proporción es entre 1,4 y 7,5 veces mayor en el líquido sinovial con respecto a su presencia en el plasma, pero es importante destacar que la presencia de proteínas citrulinadas en el espacio articular es un fenómeno común a cualquier situación que implique inflamación de la sinovial y no es específica de AR, ya que también pueden ser detectadas en otras enfermedades articulares inflamatorias (artritis reactiva, artritis psoriática) o en patología articular no inflamatoria (osteoartritis), por lo que la sola presencia de péptidos citrulinados en la sinovial inflamada no es suficiente para gatillar la producción de autoanticuerpos, ya que es la respuesta humoral aberrante de LB autorreactivos a la presencia de estos péptidos, lo que caracterizará a los pacientes con AR.^(10, 11)

Con respecto al papel patogénico de estos autoanticuerpos, se los ha mencionado como los principales responsables de perpetuar el proceso inflamatorio y, de esta forma, participar en el desarrollo de erosiones en las articulaciones afectadas.^(1, 8, 12, 13)

ANTI-CCP EN AR

Los Anti-CCP, al igual que el FR, están presentes en más del 80% de los pacientes con una AR establecida, por lo que comparten similares valores de sensibilidad, pero lo que los hace tan atractivos es su alta especificidad, de

forma que en los grupos controles, tanto de población sana como portadores de otras enfermedades reumatológicas y articulares distintas de la AR (Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Idiopática Juvenil, entre otras), el número de pacientes con anti-CCP no superan el 1% y 5%, respectivamente, mientras que la positividad del FR en los mismos grupos controles alcanza valores mucho mayores, del orden del 10% en población sana y 20% en las patologías controles distintas de la AR.^(1, 9, 11)

Esta alta especificidad y su baja prevalencia en población sana les permite a los Anti-CCP poseer una mayor capacidad de discriminación con respecto al FR en el diagnóstico diferencial de una AR respecto a otras enfermedades inflamatorias articulares y de otras enfermedades reumatológicas, apoyando su uso como herramienta de discriminación en el diagnóstico diferencial de estas patologías.⁽¹⁾

En cuanto a AR específicamente, el hecho de que cerca del 40% de los pacientes con AR clínica sean seronegativos pero posean Anti-CCP (+) les otorga a estos anticuerpos un potencial interés diagnóstico adicional.⁽¹⁾

Para la AR los Anti-CCP2 tienen una mayor sensibilidad que los Anti-CCP1 (77% versus 68%) con una especificidad similar (95% versus 96%) para el diagnóstico de AR respecto de otras enfermedades articulares y de 99% con respecto a población sana, sin patología articular^(2, 14) (Tabla 1).

TABLA 1.
PRESENCIA DE ANTI-CCP DE 1ª Y 2ª GENERACIÓN EN OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS Y AUTOINMUNES

(adaptada de "Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review". Ann Rheum Dis 2006; 65: 845-851.

Enfermedad	Anti-CCP1		Anti-CCP2	
	Nº pacientes	Porcentaje de Anti CCP (+)	Nº pacientes	Porcentaje de Anti CCP (+)
Lupus Eritematoso Sistémico	89	2%	567	9%
Síndrome de Sjögren	39	3%	521	5%
Virus Hepatitis C	16	6%	219	1%
Granulomatosis de Wegener	0	0 %	67	1%
Espondilitis Anquilosante	147	1%	181	3%
Artropatía Psoriática	48	2%	424	8%
Polimialgia Reumática	0	0%	49	0%
Reumatismo Palindrómico	0	0%	63	44%

En cuanto al uso de los Anti-CCP como factores predictores en el desarrollo de la AR, se ha demostrado su presencia en muestras séricas de donantes de sangre muchos años antes del inicio de los primeros síntomas articulares, lo que sugiere que la producción de estos anticuerpos sería un proceso temprano en la etiopatogenia de la enfermedad; por lo anterior, su presencia es considerada como uno de los factores más importantes en predecir el desarrollo de AR en población sana con factores de riesgo (antecedentes genéticos, epítoto compartido, etc.).^(1, 8, 9)

Lo mismo es aplicable al estudio de artritis indiferenciadas, de forma que el seguimiento de aquellos cuadros articulares indiferenciados con Anti-CCP (+) evolucionaron a AR en el 75% de los casos durante el primer año y en un 93% de los casos a los tres años.^(1, 2, 8)

Respecto de los Anti-CCP como marcadores pronósticos, los diferentes estudios han demostrado que su presencia se correlaciona con una evolución tórpida de la AR, de forma que se han relacionado con el desarrollo de lesiones erosivas, presencia de compromiso radiológico, un curso clínico rápidamente progresivo con mayor actividad de la enfermedad y gran pérdida funcional en comparación con los pacientes que son Anti-CCP (-) para las AR seropositivas. En el caso de las AR seronegativas, la presencia de Anti-CCP (+) también se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad erosiva, considerándose la presencia de estos anticuerpos como el predictor independiente más importante en el pronóstico de la enfermedad.^(1, 12-16)

En cuanto al efecto del tratamiento sobre los anti-CCP no existen muchos estudios y la mayoría de los resultados son controversiales e incluso discordantes, pero de forma general se acepta que el tratamiento convencional con el uso de drogas modificadoras de la enfermedad (DMARD) e incluso el uso de Anti-TNF no modificarían los valores de los anticuerpos y que, incluso en aquellos estudios que han demostrado disminuciones significativas del nivel de los Anti-CCP de hasta un 25%, este efecto sería sólo temporal, por lo que su determinación no sería útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento.⁽¹⁾

Hasta ahora sólo hemos discutido las ventajas de los anti-CCP en AR, pero el principal problema actual es su reciente asociación, con porcentajes de prevalencia no despreciables, con otras enfermedades inflamatorias articulares, como la Artritis Palindrómica (forma abortiva de la AR) y la Artritis Psoriática (PsA), en donde el diagnóstico diferencial de ambas entidades con respecto a la AR se hace crítico en la medida en que se requiere iniciar terapias agresivas y definir el enfoque clínico y pronóstico de la enfermedad articular.⁽¹⁾

ANTI-CCP EN PSA

La Artritis Psoriática es una enfermedad articular inflamatoria y crónica en la cual existe una artritis axial o periférica que se asocia con la presencia de psoriasis y que ha sido considerada como una forma de espondiloartritis.^(9, 17)

Se estima que entre un 8% al 15% de los pacientes con psoriasis desarrollarían este cuadro articular, el que también puede presentarse en pacientes sin evidencia de psoriasis cutánea en un porcentaje no bien definido y que es particularmente frecuente en la población infantil, en donde el antecedente de psoriasis familiar adquiere vital importancia.⁽¹⁷⁾

En general, se sabe que en un 65% de los casos la enfermedad cutánea antecede al compromiso articular, en un 15% ambas afecciones se presentan de manera conjunta y en el 15% a 20% restante la enfermedad articular precede en años al inicio del cuadro cutáneo.⁽¹⁷⁾

Además, se ha definido que la presencia de la PsA no se relaciona con la extensión de la enfermedad cutánea, su severidad ni el tipo de compromiso cutáneo.

Clínicamente se caracteriza por ser una afección muy heterogénea que posee un amplio espectro de manifestaciones y variadas formas de presentación que varían no sólo entre pacientes, sino también en un mismo afectado durante el curso de la enfermedad. Es tan diverso el tipo de compromiso articular que el diagnóstico diferencial con otras enfermedades articulares como la AR, principalmente en sus estadios iniciales, puede ser muy difícil.^(8, 9, 17)

Se describen al menos cinco tipos de presentaciones clínicas: la presentación mono u oligoarticular asimétrica (más frecuente), la forma clásica con compromiso aislado de interfalángicas distales (con o sin dactilitis y/o entesitis), la espondilitis anquilosante con compromiso axial clásico, la artritis mutilante y una forma poliarticular simétrica que tiende a ser erosiva y que en algunas condiciones puede ser muy difícil de diferenciar de una AR.⁽¹⁷⁾

Originalmente, los criterios de Moll y Wright excluían a los pacientes con FR (+) como portadores de PsA, pero en las últimas décadas se considera que la presencia del FR no es un criterio absoluto de exclusión, principalmente cuando la clínica y los hallazgos radiológicos son altamente sugerentes y aún más cuando se ha logrado demostrar que el FR puede ser positivo en una amplia gama de condiciones, incluso en pacientes con psoriasis cutánea pero sin artritis.^(12, 17)

En los últimos años, varios grupos han reportado la presencia de Anti-CCP (+) en portadores de PsA con una prevalencia que varía según el estudio entre el 5,6% al 15,7%, lo cual es estadísticamente significativo en com-

paración con la prevalencia de los Anti-CCP en población sana.⁽¹⁶⁾

Lo que dificulta aún más la interpretación de estos Anti-CCP (+) en pacientes con PsA es que en la mayoría de los casos los afectados exhiben una enfermedad de curso progresivo, con poliartritis simétrica, mayor número de articulaciones comprometidas y un curso clínico tórpido con desarrollo de enfermedad erosiva, haciendo inevitable su comparación con los pacientes afectados por una AR clásica que cursan con Anti-CCP (+), más aún cuando el análisis detallado de cada caso permitía concluir que más de la mitad de los afectados cumplían con cuatro o más de los criterios de la ACR para el diagnóstico de AR; pero, al mismo tiempo, presentaban características clínicas y radiológicas clásicas de la PsA, haciendo que la coexistencia de ambas enfermedades (AR y PsA) fuera una alternativa plausible pero estadísticamente muy difícil de ocurrir y demostrar.^(12, 14, 16)

Por otro lado, así como los pacientes con PsA y Anti-CCP (+) se caracterizarían por el desarrollo de cuadros de poliartritis simétrica, los pacientes con PsA y Anti-CCP (-) exhiben cuadros clínicos de compromiso axial o aislado de interfalángicas distales, dactilitis, entesitis o espondiloartritis que no necesariamente tienen un curso tan agresivo. ¿Podríamos arriesgarnos a decir entonces que la presencia de Anti-CCP en PsA tendría un valor pronóstico similar al que se le ha atribuido en AR?

Se ha especulado que la alta positividad de los Anti-CCP en PsA podría ser un falso positivo, causado por reactividad de los anticuerpos ante epítopes no citrulinados existentes dentro del substrato peptídico empleado en los tests de ELISA, pero esto fue desmentido en el estudio de Vander Cruyssen, quien demostró que la reactividad de los Anti-CCP en PsA era verdaderamente dirigida contra motivos citrulinados del péptido testeado mediante el uso de antígenos citrulinados sintéticos y péptidos que contenían arginina en lugar de citrulina como controles.⁽⁹⁾

Otro de estos estudios comparó la prevalencia de Anti-CCP en pacientes con psoriasis que presentaban o carecían de compromiso articular, así como también en sujetos con AR temprana y población sana como grupos control.

Los resultados obtenidos muestran que un 74% de los pacientes con AR temprana fueron positivos para Anti-CCP, un 7% de los pacientes con PsA fueron también Anti-CCP (+), sólo un 0,7% de los pacientes con psoriasis sin compromiso articular resultó ser anti-CCP (+) y finalmente un 2% de la población sana resultó ser Anti-CCP (+).⁽¹⁷⁾

De este modo, la diferencia entre los pacientes con PsA respecto de los psoriáticos sin compromiso articular resultó ser estadísticamente significativa; sin embargo,

la prevalencia en el grupo de PsA fue manifiestamente menor con respecto al grupo de AR temprana, por lo que los Anti-CCP mantendrían su capacidad para orientar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.⁽¹⁷⁾

No hubo correlación entre los títulos de Anti-CCP y el número de articulaciones sensibles o inflamadas. Tampoco, entre la presencia de cambios radiológicos y/o compromiso funcional tanto en el grupo de AR temprana como en el de PsA, a diferencia de lo ampliamente demostrado en otros estudios de AR y Anti-CCP.

Vander Cruyssen también evaluó la presencia de FR y Anti-CCP en pacientes con PsA. Al respecto, el 7,8% de los pacientes con PsA tenían Anti-CCP (+) en título significativo (necesario para alcanzar una especificidad > 98,5%) y nuevamente los afectados se caracterizaron por un mayor número de articulaciones comprometidas y erosionadas a la radiología, pese a presentar concomitantemente algunas de las características clínicas clásicas de PsA definidas por McGonagle. Nuevamente, esta prevalencia de 7,8% resultó ser muy superior a lo esperado (1,5%) para un test con tan elevada especificidad para AR (95%).⁽⁹⁾

Como ya fue mencionado, el análisis detallado de toda la evidencia existente y las características clínicas y radiológicas particulares de los pacientes con PsA hacen muy improbable que la alta prevalencia de Anti-CCP en este grupo clínico resulte sólo de la concomitancia de ambas enfermedades.⁽⁹⁾

Otra hipótesis plausible sería que pacientes con PsA y Anti-CCP (+) sufrieran de una superposición de ambas enfermedades, pero con el desarrollo de una forma preclínica de AR, principalmente cuando se sabe que la presencia de los Anti-CCP puede anteceder en años al inicio de las manifestaciones clínicas de la AR.^(8, 9, 17)

Otro estudio, en un intento por determinar el papel específico de los Anti-CCP en PsA, evaluó su prevalencia, curso clínico y la presencia de asociaciones genéticas similares a las existentes para AR. Al respecto, un 5,6% de los PsA fueron Anti-CCP (+), 0% de los controles sanos y 97% de las AR.⁽⁸⁾ A su vez, el FR fue positivo en el 8,7% de los pacientes con PsA, 5% de los controles sanos y el 100% de los pacientes con AR. Con respecto a los pacientes con PsA y FR (+), éstos se caracterizaban por ser población de mayor edad, no se relacionaron con la presencia del epítipo compartido, tampoco con el desarrollo de enfermedad erosiva, con el número de articulaciones comprometidas ni con el uso de DMARD y sólo el 5% de ellos tenía ambas pruebas positivas (Anti-CCP y FR).⁽⁸⁾

La presencia de Anti-CCP (+) en PsA, en cambio, fue significativamente relacionada con la presencia de epítipo compartido (HLA-DRB1*0101 o HLA-DRB1*0104) ($P <$

0,005), con el desarrollo de una enfermedad erosiva siendo sugerentes en las radiografías de manos y/o pies ($P < 0,05$), un elevado número de articulaciones comprometidas ($P < 0,02$) y la necesidad de usar DMARD precozmente en la evolución de la enfermedad ($P < 0,05$), pese a que todos poseían características clásicas de PsA, como el compromiso de uñas y la presencia de placas psoriáticas.⁽⁸⁾

A pesar de que la prevalencia de los Anti-CCP obtenida para los pacientes con PsA fue mucho mayor a la esperada para la alta especificidad del test, ésta no alcanzó significancia estadística; sin embargo, es importante destacar que esto podría ser producto del pequeño tamaño de las poblaciones empleadas en el estudio. Aun así, es nuevamente destacable que los pacientes con PsA y Anti-CCP (+) mostraran un perfil de características clínicas y genéticas similares a los pacientes con AR y Anti-CCP (+).⁽⁸⁾

De este modo nuevamente podríamos aventurarnos a decir que la presencia de Anti-CCP (+) en pacientes con PsA permitiría definir a un subgrupo de pacientes con pronóstico más reservado, similar a lo que ocurre en AR, pero esta vez con una característica especial: los Anti-CCP en PsA sí estarían relacionados con la presencia del epítipo compartido.^(8,9)

La pregunta clave, entonces, sigue siendo: ¿son verdaderamente los pacientes con PsA y Anti-CCP (+) portadores de una enfermedad más agresiva o son pacientes que expresan concomitancia de ambas enfermedades? Estudios más detallados y con mayores tamaños poblacionales son necesarios para definir este aspecto.

ANTI-CCP EN OTRAS ENFERMEDADES

Como ya fue mencionado, pese a la alta especificidad exhibida por los Anti-CCP para AR, su detección en otras patologías reumatológicas y no reumatológicas distintas de la AR ha hecho sospechar que la detección de Anti-CCP en estos otros casos no necesariamente sería dependiente de citrulina y que, por lo tanto, su pesquisa representaría sólo una reactividad inespecífica de diferentes anticuerpos existentes en estas otras enfermedades con los péptidos incluidos en los kits comerciales.

Por ejemplo, en pacientes con hepatitis autoinmune tipo 1 (HAI-1) se ha detectado hasta un 19% de Anti-CCP (+) en ausencia de patología articular e incluso en títulos tan elevados como los encontrados en pacientes con AR, pero donde más del 50% de estos anticuerpos son independientes de citrulina, ya que reaccionan indistintamente con motivos peptídicos que contienen citrulina o arginina. Por otro lado, pacientes con otras enfermedades reumatológicas, como la PsA, Síndrome de Sjögren y Reumatismo

Palindrómico muestran una reactividad sérica dependiente de citrulina de un 87% al 93% de las muestras que resultan reactivas.⁽¹³⁾

Entonces se ha sugerido que los Anti-CCP detectados en HAI-1 serían parte del gran pool de autoanticuerpos policlonales presentes en el suero de estos pacientes y las reactividades obtenidas serían en relación a diferentes epítopes de los péptidos usados en los kits comerciales y no necesariamente dependientes de citrulina, por lo que no deberían ser considerados como verdaderos Anti-CCP y carecen del valor diagnóstico y pronóstico.⁽¹³⁾

Para disminuir estos “falsos positivos”, la confección de Anti-CCP2 utiliza ciclado de péptidos obtenidos a partir de librerías peptídicas sintéticas que han sido optimizadas para evitar reacciones que no sean específicamente dirigidas contra el motivo citrulinado. Luego, para asegurar la reactividad antígeno-específica (dependientes de citrulina) los kits comerciales son testeados con el suero de pacientes con AR y con péptidos sintéticos donde la citrulina ha sido remplazada por la arginina como control negativo.^(9,13)

Los Anti-CCP también se han usado como una forma de interpretar el valor pronóstico de un FR positivo pesquisado en portadores de enfermedades infecciosas crónicas que pueden cursar durante su evolución con manifestaciones articulares (artralgias, artritis, xerostomía, xeroftalmía, etc.) como una forma de definir si estas alteraciones son verdaderamente atribuibles a su enfermedad de base o si se está en presencia del inicio de una AR y existe concomitancia de dos enfermedades (infecciosa y articular). Al respecto existen resultados discordantes.

Por ejemplo, existe un estudio⁽¹⁸⁾ que compara la prevalencia de FR y Anti-CCP en portadores de TBC pulmonar con reciente diagnóstico y previo al inicio del tratamiento, con respecto a población sana epidemiológicamente comparable.

Los resultados demostraron que, en ambas poblaciones, los títulos de FR y Anti-CCP (+) eran significativamente superiores a los encontrados en población sana, de forma que el FR fue positivo en un 62% de los pacientes con TBC versus un 2,6% en población sana, mientras que los Anti-CCP fueron positivos en un 32% de los enfermos con TBC comparado con un 2,6% de la población control, similar al FR.

Además, la presencia de Anti-CCP se correlacionó sólo con historia de tos y fiebre prolongada, pero no con la presencia de síntomas reumatológicos. De esta forma, se consideran estos resultados como una evidencia para cuestionar la especificidad de los Anti-CCP en infecciones crónicas que cursen con manifestaciones articulares, similar a lo que acontece para el FR.⁽¹⁸⁾

Por otro lado, estudios realizados en otras enfermedades infecciosas crónicas como la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) han apoyado el uso de los Anti-CCP en el diagnóstico diferencial de la etiología de las manifestaciones articulares.

En este caso, el objetivo fue evaluar la prevalencia de Anti-CCP en una población infectada por el VHC, para lo cual fueron separados en dos grupos: aquellos infectados que presentaban síntomas articulares y otro grupo que carecía de ellas, para luego compararlos con una población afectada por AR establecida.⁽¹⁹⁾

En cuanto a los resultados, los pacientes con VHC y artralgias mostraron mayores porcentajes de positividad de FR (54%) con respecto a los infectados sin artralgias (27%), pero siempre con valores menores a los pacientes con AR (87%). Con respecto a los Anti-CCP, sólo un 5% de los pacientes con VHC y artralgias resultó ser Anti-CCP (+) con respecto al 0% de positividad obtenido en el grupo de VHC sin artralgias en comparación con el 78% de los pacientes del grupo con AR.⁽¹⁹⁾

En esta oportunidad, los Anti-CCP sí podrían ser considerados como un marcador serológico orientador en el diagnóstico diferencial de patología articular en pacientes con infección por VHC, por lo que podrían ser empleados para discriminar la etiología de una artritis al menos en este grupo de pacientes.⁽¹⁹⁾

CONCLUSIONES

En conclusión, los Anti-CCP son significativamente más prevalentes en pacientes con AR respecto de otras patologías (reumatológicas y articulares) y mucho más significativos aún cuando se compara su prevalencia con respecto a la población sana y es en esta característica, su alta especificidad, donde radica su actual uso clínico en el diagnóstico diferencial de estos cuadros.

Dada su estrecha relación con el epítipo compartido y la participación de los Anti-CCP en la patogenia de la AR, se logra comprender por qué su positividad es el más importante factor predictor del desarrollo de enfermedad erosiva en pacientes con AR tanto seropositiva como seronegativa, como en predecir el desarrollo de una AR en pacientes que cursan con artritis indiferenciadas.

En los últimos años se ha demostrado que la positividad de los Anti-CCP en PsA es significativamente mayor que la obtenida en población sana, así como también en pacientes con psoriasis pero sin compromiso articular. Además, los afectados por PsA que poseen Anti-CCP (+) frecuentemente desarrollan una enfermedad poliarticular con un curso clínico agresivo y desarrollo temprano de

lesiones erosivas, haciendo necesario el uso de DMARD en forma precoz.

Todo esto ha planteado la posibilidad de que los Anti-CCP posean, al igual que en AR, algún valor pronóstico en el desarrollo de la enfermedad o bien participen en la fisiopatogenia de la misma. Pero por otro lado existe la posibilidad de que se trate de concomitancia de ambas enfermedades articulares. Son necesarios más estudios clínicos y poblacionales para definir tal condición.

Finalmente es importante comentar que los Anti-CCP también han sido usados como una forma de orientar el diagnóstico etiológico de manifestaciones articulares en pacientes con enfermedades infecciosas crónicas u otras enfermedades autoinmunes en que la baja especificidad del FR hace inaplicable su uso. Al respecto, los estudios son escasos y sus resultados, contradictorios, de modo que se sugiere que la interpretación de estudios serológicos en el diagnóstico diferencial de patología articular en pacientes con enfermedades sistémicas se haga con extrema precaución y basados principalmente en la clínica más que en los resultados de laboratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zedman A, Van Venrooij W, Pruijn G. Use and significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45:20-25.
2. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845-851.
3. Gómez A. Anticuerpos anti-PCC: nuevos autoanticuerpos en la artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología* 2005; 32(3):85.
4. Van Venrooij W, Pruijn G. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2:249-253.
5. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, et al. Rheumatoid arthritis associated auto antibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2:236-238.
6. Masson-Bessière C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deaminated forms of the α and β chains of fibrin. *J Immunol* 2001; 166:4177-4179.
7. Deighton C, Criswell LA. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8(5):394-400.
8. Korendowycz E, Owen P, Ravidran J. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44:1056-1060.
9. Vander Cruyssen B, Hoffman I, Zmierczak H, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1145-1149.
10. Vossenaar E, Smeets T, Kraan M, et al. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3485-3494.
11. Caspi D, Anouk M, Golan I, et al. Synovial fluid levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 55(1):53-56.
12. Inanc N, Dalki E, Kamah S, et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:17-23.

13. Vannini A, Cheung K, Fusconi M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide positivity in non-rheumatoid arthritis diseases samples: citrulline-dependent or not? *Ann Rheum Dis* 2007; 66:511-516.
 14. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:511-515.
 15. Calzavara-Pinton P, Franceschini F, Manera C, et al. Antiperinuclear factor in psoriatic arthropathy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:910-913.
 16. Anzilotti C, Riente L, Pratesi F, et al. IgG, IgA, IgM antibodies to a viral citrullinated peptide in patients affected by rheumatoid arthritis, chronic arthritides and connective tissue disorders. *Rheumatology* 2007; 23:1-4.
 17. Alenius G, Berglin E, Rantapää S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:398-400.
 18. Elkayam O, Segal R, Lidgi M, et al. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1110-1112.
 19. Sène D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:394-397.
-