Artículo original
Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):871-876.

Anticuerpos IgG a proteínas/péptidos citrulinados en artritis reumatoide temprana y muy temprana y su papel en el diagnóstico y actividad de la enfermedad

IgG antibody against anticitrullinated peptide/proteins antigens in early and very early rheumatoid arthritis and its role in the diagnosis and disease activity.

Ulises Mercado,[1] Viridiana Barrientos,[1] Holly Mercado[2]

Resumen

OBJETIVOS: Comparar la utilidad diagnóstica de anticuerpos IgG contra péptidos/proteínas citrulinadas (PCC) en artritis reumatoide temprana ≤ 12 meses y muy temprana ≤ 6 meses *versus* factor reumatoide y establecer una relación con actividad de enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo observacional efectuado de enero a diciembre de 2017 con datos colectados de los registros clínicos y de laboratorio de pacientes con artritis reumatoide. Los puntos de corte fueron concentraciones séricas de anti-PCC2 > 20 U/mL y factor reumatoide (FR IgM) por látex > 1:80. Se midió la actividad de enfermedad usando DAS28/VSG y el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI).

RESULTADOS: Se incluyeron 246 pacientes (34 hombres, 212 mujeres, edad mediana 44). La sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva (RV+) para anti-PCC total fueron 71%, 97% y 25.3 *versus* 50%, 92% y 6.7 para factor reumatoide, respectivamente. No se encontró buena correlación entre anti-PCC y DAS28 en 57 pacientes con VSG (r = 0.07) o CDAI (r = 0.13), mientras que se encontró buena correlación entre DAS28 y CDAI (r = 0.79).

CONCLUSIÓN: La medición única de anti-PCC es útil para el diagnóstico de artritis reumatoide; sin embargo, la combinación con el factor reumatoide es de gran utilidad. Aunque anti-PCC se ha implicado en la patogénesis de artritis reumatoide, se halló una débil correlación con DAS28/VSG o CDAI.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide temprana; factor reumatoide.

Abstract

OBJECTIVES: To compare the diagnostic utility of IgG antibodies against citrullinated peptide/proteins antigens (PCC) in early rheumatoid arthritis ≤ 12 months and very early rheumatoid arthritis ≤ 6 months *versus* rheumatoid factor and to establish a relationship with active disease.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective observational study done from January to December 2017 with data collected from the clinical and laboratory records of patients with rheumatoid arthritis. Serum levels of anti-CCP2 > 20 U/mL and rheumatoid factor by latex > 1:80 were the cut-off points. The disease activity was measured using DAS28/ESR and the clinical disease activity index (CDAI).

RESULTS: There were included 246 patients (34 men, 212 women, median age 44). Sensitivity, specificity, and likelihood ratio (+) for anti-CCP of 246 patients were 71%, 97% and 23.6 *versus* 50%, 92% and 6.7 for rheumatoid factor, respectively. No correlation was found between anti-CCP and DAS28 in 57 patients with ESR (r = 0.07) or CDAI (r = 0.13), while a good correlation was found between DAS28 and CDAI (r = 0.79).

CONCLUSION: The single measurement of anti-CCP is useful for the diagnosis of the disease; however, the combination with the rheumatoid factor is very useful. Although anti-CCP has been implicated in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, no correlation was found between anti-PCC and DAS28/ESR, or CDAI but it was between DAS28/VSG and CDAI.

KEYWORDS: Early rheumatoid arthritis; Rheumatoid factor.

[1] Hospital General Mexicali, ISESALUD, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.
[2] Escuela de Medicina, Universidad Xochicalco, Campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 12 de diciembre 2018
Aceptado: 11 de marzo 2019

Correspondencia
Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Mercado U, Barrientos V, Mercado H. Anticuerpos IgG a proteínas/péptidos citrulinados en artritis reumatoide temprana y muy temprana y su papel en el diagnóstico y actividad de la enfermedad. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):871-876. https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2800

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide fue una de las primeras enfermedades denominadas autoinmunitarias con base en la existencia de un autoanticuerpo designado factor reumatoide[1] identificado en el decenio de 1940. Desde entonces ha sido la prueba de laboratorio más utilizada en la práctica clínica para apoyar el diagnóstico de artritis reumatoide; sin embargo, con frecuencia el factor reumatoide no se detecta en etapas tempranas de esta afección y se identifica en otras enfermedades reumáticas y en infecciones crónicas. Veinte años después se describieron por análisis de inmunofluorescencia otros autoanticuerpos con mayor especificidad, como el factor antiperinuclear, antiqueratina y antifilagrina; sin embargo, la naturaleza del epítope se desconocía. La prueba de anticuerpo contra proteínas citrulinadas, analizada con péptidos cíclicos citrulinados (PCC) apareció en escena en 1998.[2] Varias proteínas citrulinadas se han propuesto como blancos fisiológicos de los autoanticuerpos tales como colágena tipo II, enolasa, vimentina, fibrina/fibrinógeno, histonas y proteínas derivadas del virus Epstein-Barr.[3-5] La citrulinación de las proteínas se genera a través de la conversión de arginina a citrulina por una familia de PADs (2/4) o peptidilarginina desaminasas. Este proceso ocurre postraduccionalmente, como una parte de la homeostasia normal, pero la citrulinación extracelular de proteínas en tejidos es una manifestación de trastornos inflamatorios.[6]

La prueba anti-PCC2 tiene especificidad de 98-100% y guarda relación con genes HLA-DRB1 con epítope compartido, genes no-HLA (PTPN22), tabaquismo y periodontitis. En 2007, Nishimura y colaboradores[7] reportaron un metanálisis que incluyó sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva y negativa (RV+/RV-) o *likelihood ratio* (LH) de 37 estudios de anti-PCC y 50 estudios de factor reumatoide. La sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva para anti-PCC fueron de 67%, 95%, 12.4 *versus* 69%, 85% y 4.8 para factor reumatoide. En 2010, una revisión sistemática que incluyó 151 estudios encontró considerable heterogeneidad en sensibilidad (límites: 12-93%) y especificidad (límites: 63-100%). En su revisión había estudios de cohorte, caso-control, transversales con < 2 años de duración y pacientes con artritis reumatoide establecida.[8] En otra cohorte de pacientes con artritis reumatoide de Tailandia, la sensibilidad y la especificidad de anti-PCC fueron de 59 y 100%, respectivamente comparadas con 63 y 98% del factor reumatoide; sin embargo, estos pacientes no tenían artritis reumatoide temprana.[9] Ambos estudios se publicaron con criterios de 1987.

Aparte de su alta especificidad, los anticuerpos contra PCC se han considerado patogénicos al promover la respuesta inmunitaria proinflamatoria. Inmunocomplejos de anti-PCC con fibrinógeno citrulinado inducen producción de TNF y activan el complemento;[10] sin embargo, la relación entre concentraciones séricas de anti-PCC y actividad de enfermedad, DAS de 28 articulaciones o el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI), es controvertido. Recientemente, algunos investigadores estudiaron 56 pacientes con artritis reumatoide y no encontraron asociación entre cifras de anti-PCC y CDAI y concluyeron que los anticuerpos contra PCC no son un marcador de severidad de artritis reumatoide; sin embargo, la duración de síntomas de sus pacientes fue de 1 a 10 años.[11] Nuestro estudio reporta la frecuencia de anti-PCC en artritis reumatoide temprana (≤ 12 meses, mediana 6) que incluye a pacientes con artritis reumatoide ≤ 6 meses de duración usando los nuevos criterios de clasificación para el diagnóstico de 2010,[12] e investiga la relación con actividad de enfermedad utilizando DAS28/VSG y CDAI.

https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2800

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo observacional efectuado de enero a diciembre de 2017 con datos colectados de los registros clínicos y de laboratorio de pacientes con artritis reumatoide temprana ≤ 12 meses de duración de síntomas. Los resultados de anti-PCC se reportaron por dos métodos que no muestran diferencia en la sensibilidad y especificidad:[13] ELISA2 y análisis por electroquimioluminiscencia (< 20 U/mL) y factor reumatoide IgM (> 1:80) por aglutinación de látex. Pacientes con otras enfermedades reumáticas sirvieron como grupo control. La actividad de la enfermedad se midió usando dos métodos validados en 57 pacientes que al ingreso tenían VSG para utilizar DAS28 (que incluye número de articulaciones con dolor, número de articulaciones inflamadas, VSG o PCR y evaluación global) y CDAI, que no incluye parámetros de laboratorio (número de articulaciones con dolor, número de articulaciones inflamadas, evaluación global del paciente y médico). Un DAS28/VSG < 2.6 indica remisión o enfermedad inactiva, 2.6-3.2 actividad leve, 3.2-5.1 actividad moderada y > 5.1 actividad alta, mientras un CDAI < 2.8 indica remisión y > 22 indica actividad alta. Se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva y negativa. Para la correlación entre anti-PCC y DAS28/VSG, anti-PCC y CDAI y DAS28/VSG vs CDAI se usó la r de Spearman del programa Statistica versión 10.

RESULTADOS

Se revisaron 246 casos (34 hombres y 212 mujeres, edad mediana de 44 años) con artritis reumatoide temprana ≤ 12 meses de duración de síntomas, que incluyó 126 pacientes con artritis de 2 a 6 meses. Setenta y ocho pacientes con otras enfermedades reumáticas sirvieron como grupo control (35 con lupus, 2 con rupus, 5 con espondiloartropatías, 14 con esclerosis sistémica, 14 con osteoartritis y 8 con síndrome de Sjögren primario).

Los **Cuadros 1 y 2** muestran la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva y negativa con intervalo de confianza de 95% (IC95%). De los 246, 176 pacientes resultaron positivos a anti-PCC (mediana 315 U/mL) *vs* 2/78 con rupus del grupo control, mientras 128 tuvieron factor reumatoide *vs* 6 controles. La sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva para anti-PCC fueron 71%, 97% y 23.6 *vs* 52%, 92% y 6.0 para el factor reumatoide. En la artritis reumatoide muy temprana 96 de 126 tuvieron anti-PCC2+ con sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva para anti-PCC de 76%, 97% y RV+ de 29.7, comparado con 50%, 92% y 6.5 para factor reumatoide, respectivamente; 30 de los 96 seronegativos a anti-PCC, 18 (62%) tenían factor reumatoide positivo, mientras que de los 63 seronegativos, 52 (82%) tenían anti-PCC+. Para probar la correlación se seleccionaron 57 pacientes, quienes tenían VSG a su ingreso. Las medianas de anti-PCC, DAS28 y CDAI fueron 327 U/mL, 7 (límites: 4.4-8.3) y 28 (límites: 9-50), respectivamente. Se encontró una débil correlación entre anti-PCC y DAS28 (r = 0.07) o CDAI (r = 0.13). En cambio, se encontró una buena correlación entre DAS28 y CDAI (r = 0.79). **Figuras 1 a 3**

DISCUSIÓN

El diagnóstico temprano y tratamiento adecuado son decisivos para el pronóstico de artritis reumatoide. Los tres pilares para el diagnóstico de enfermedad reumática son la historia médica, hallazgos clínicos (con estudios de imagen) y las pruebas serológicas de laboratorio.[14] Varios estudios han evaluado la utilidad y validez de anti-PCC *versus* factor reumatoide y han investigado la correlación entre las concentraciones

Cuadro 1. Autoanticuerpos contra proteínas citrulinadas y factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide temprana ≤ 12 meses (n = 246)

	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RV+ (IC95%)	RV- (IC95%)
(n = 176) Anti-PCC+ (%)	71 (65-77)	97 (90-99)	98 (95-99)	52 (43-60)	27 (7-109)	0.29 (0.24-0.36)
(n = 128) FR IgM+ (%)	52 (45-58)	92 (83-96)	95 (90-98)	37 (31-45)	6.7 (3-14)	0.52 (0.45-0.60)

VPP: valor predictivo positivo; VPN; valor predictivo negativo; RV: razón de verosimilitud (*likelihood ratio*).

Cuadro 2. Artritis reumatoide muy temprana ≤ 6 meses (n = 126)

	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RV+ (IC95%)	RV- (IC95%)
(n = 96) Anti-PCC+ (%)	76 (68-83)	97 (94-100)	98 (95-100)	71 (63-80)	29.7 (7-117)	0.24 (0.18-0.33)
(n = 63) FR IgM+ (%)	50 (41-58)	92 (86-98)	91 (84-98)	53 (44-61)	6.5 (2.9-14)	0.54 (0.45-0.65)

VPP: valor predictivo positivo; VPN; valor predictivo negativo; RV; razón de verosimilitud (*likelihood ratio*).

séricas y actividad de enfermedad, la mayor parte de ellos utiliza los criterios de artritis reumatoide de 1987. Nuestro estudio incluye solamente pacientes con duración de síntomas ≤ 12 meses, 126 de ellos tenían artritis de 2-6 meses de duración. Ambos grupos mostraron mayor sensibilidad y especificidad que el factor reumatoide. De los 246 pacientes, 176 fueron positivos para anti-PCC y de los 70 negativos, 41 (58%) tenían factor reumatoide positivo, mientras 88 (74%) de 118 negativos al factor tenían anti-PCC positivo. En el grupo de artritis reumatoide muy temprana 63 de 126 pacientes tuvieron factor reumatoide negativo, pero el anti-PCC fue positivo en 52 (82%) de 63 casos. Por tanto, es conveniente solicitar ambas pruebas serológicas. Además, los nuevos criterios de artritis reumatoide le asignan el mismo peso al factor reumatoide y a anti-PCC.

Para ampliar el beneficio clínico de una prueba diagnóstica, independientemente de la prevalencia, nosotros aplicamos la RV+ (S/(1-E), que se define como la razón entre la posibilidad de observar un resultado en los pacientes con la enfermedad *versus* la posibilidad de ese resultado en pacientes sin la enfermedad. Una RV+ > 10 y RV- < 0.1 se consideran relevantes, una RV+ de 5-10 y 0.1-0.2 es de efecto moderado, una RV+ de 2-5 y RV- de 0.2-5 tiene un efecto pequeño y una RV + de 1 con RV- de 1 no tiene efecto en

https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2800

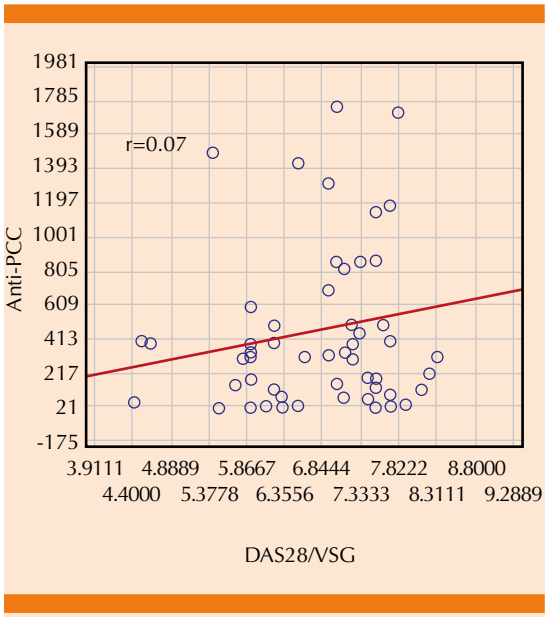

Figura 1. Correlación entre anti-PCC y DAS28/VSG.

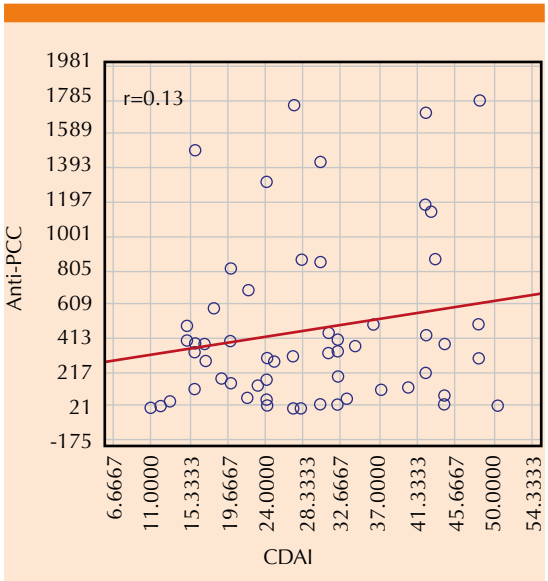

Figura 2. Correlación entre anti-PCC y CDAI.

la probabilidad posprueba.[15,16] Nuestro estudio muestra una RV+ para anti-PCC de 27 y 29.7, comparado con 6.7 y 6.2 para factor reumatoide.

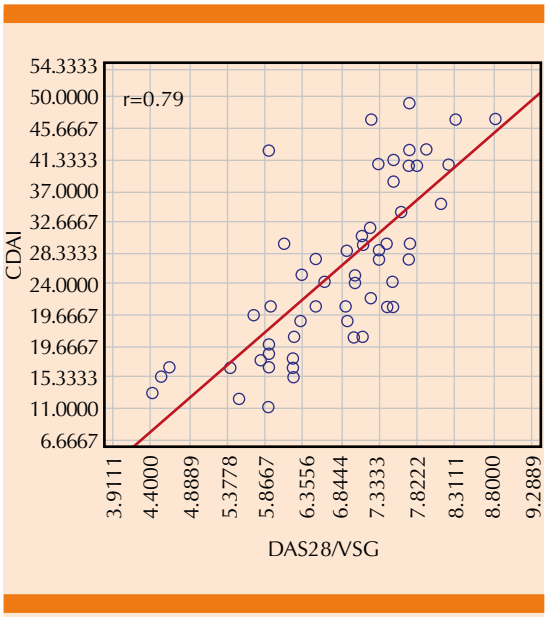

Figura 3. Correlación entre CDAI y DAS28/VSG.

Esto indica que es 27 o 29 veces más probable encontrar un resultado positivo en un enfermo, que en un sano.

La asociación entre anticuerpos contra PCC y actividad de artritis reumatoide es controvertida; algunos estudios revelan una correlación significativa principalmente utilizando vimentina citrulinada mutada, mientras otro estudio de cohorte no mostró asociación.[17-21] Un estudio encontró que la medición continua de anti-PCC no ayuda a evaluar la actividad de enfermedad. Este estudio solamente incluye pacientes con artritis reumatoide temprana con una sola muestra sin que se haya encontrado una relación significativa.

CONCLUSIÓN

Los anticuerpos anti-PCC en este estudio observacional de pacientes con artritis reumatoide temprana y muy temprana obtuvieron mejor sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva que el factor reumatoide; sin

embargo, algunos pacientes que carecieron de anti-PCC tuvieron factor reumatoide positivo o viceversa, pacientes con factor reumatoide negativo tuvieron anti-PCC+, por lo que sería aconsejable incluir en el abordaje diagnóstico ambos autoanticuerpos en la artritis reumatoide temprana. Solo se encontró una débil relación con actividad de enfermedad con la toma de una única muestra de autoanticuerpos al inicio del estudio, y no se realizaron mediciones seriadas de anti-PCC, factor reumatoide ni de actividad.

REFERENCIAS

1. Fox DA. Citrullination: a specific target for the autoimmune response in rheumatoid arthritis. J Immunol 2015;195:195:5-7. DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501021.
2. Schellenkens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998;101:273-281. doi: 10.1172/JCI1316.
3. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C, Chimenti D, Miglioni P. Deiminated Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 Is a Target of Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:733-741. DOI: 10.1002/art.21629.
4. Muller S, Radic M. Citrullinated autoantigens:From diagnostic markers to pathogenetic mechanisms. Clin Rev Allergy Immunol 2015;49:232-9. doi: 10.1007/s12016-014-8459-2.
5. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmstrom V, Feldmann M et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. Immunol Rev 2010;233:34-54. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x.
6. Holers VM. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. Curr Opin Immunol 2013;25:728-735. doi: 10.1016/j.coi.2013.09.018.
7. Nishimura K, Sugiyama D, Tesuji Y, Nakasawa T, Kawano S, Saigo K et al. Meta-Analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrulline peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007;146:11:797-808. DOI: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008.
8. Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, Harbord R, Burton A, Burke M et al. Systematic review. Accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2010; 152:456-464. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00010.
9. Vanichapuntu M, Phuekfon P, Suwannalai V, Verasertniyom V, Nantiruj K, Janwityanuju S. Are anti-citrulline autoantibodies better serum markers for rheumatoid arthritis than rheumatoid factor in Thai population? Rheumatol Int 2010;30:755-759. doi: 10.1007/s00296-009-1058-5.
10. Sakkas L, Valopoulos G, Bogdanos DP. Citrullinated proteins are arthritogenic autoantigens in rheumatoid arthritis. Am J Arthritis Res 2017;1:1-4. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.012.
11. Santos Porto LS, Tavares Junior WC, da Silva Costa DA, Duarte Lanna CC, Kakehasi AM. Anti-CCP antibodies are not a marker of severity in established rheumatoid arthritis; a magnetic resonance imaging study. Rev Bras Rheumatol 2017;57:15-22. Doi: 10.1016/j.rbre.2015.07.018.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman, AJ, Funovits JU, Felson DT et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62:2569-2581. doi: 10.1002/art.27584.
13. Tanaka R, Takemura M, Sato M, Yamada Y, Nakagawa T, Horibe T et al. Comparison of chemiluminescence enzyme immunoassay (CLIA) with ELISA for the determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. Clin Chim Acta 2010;411:22-5. doi: 10.1016/j.cca.2009.09.032.
14. Egerer K, Feist E, Burmester GR. The serological diagnosis of rheumatoid arthritis. Desch Arztebl 2009;106:159-163. doi: 10.3238/arztebl.2009.0159.
15. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4. Likelihood ratios. BMJ 2004;329:168-9. DOI: 10.1136/bmj.329.7458.168.
16. Hayden SR, Brown MD. Likelihood ratio: a powerful tool for incorporating the results of a diagnostic test into clinical decision making. Ann Emerg Med 1999;33:575-580. DOI: 10.1016/S0196-0644(99)70346-X.
17. Landmann T, Kehl G, Bergner R. The continuous measurement of anti-CCP antibodies does not help to evaluate the disease activity in anti-CCP antibody-positive patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2010;12:1449-53. doi: 10.1007/s10067-010-1557-5.
18. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. Ann Rheum Dis 2005, 64:1744-1749. 8. DOI: 10.1136/ard.2004.033571.
19. Serdaroglu M, Cakirbay H, Deger O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2008;28:965-970. doi: 10.1007/s00296-008-0570-3.
20. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Luthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G et al. Mutation and citrulination modifies vimenti to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007;56:2503-2511. DOI: 10.1002/art.22817.
21. Ursum J, Nielen MMJ, van Schaardenburg D, van der Horst AR, van de Stadt RJ, Dijkmans BAC et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. Arthritis Res Ther 2008;10:R12. DOI: 10.1186/ar2362.

https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2800