

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA

ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO CON Y SIN ARTROPATÍA
DEFORMANTE

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

PRESENTA EL

Dr. GUSTAVO N. DAMIÁN ABREGO

ASESOR:

DR. ANTONIO RAFAEL CABRAL CASTAÑEDA

INVESTIGADOR TITULAR F

Departamento de Inmunología y Reumatología

Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO DEL 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESOR:

DR. ANTONIO RAFAEL CABRAL CASTAÑEDA

PROFESOR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA

Médico adscrito al Departamento de Inmunología y Reumatología

Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. JORGE ALCOCER VARELA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA

Médico adscrito al Departamento de Inmunología y Reumatología

Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ

Subdirector del Departamento de Enseñanza del Instituto Nacional de

Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. JUTIFICACION
- III. OBJETIVO
- IV. HIPOTESIS
- V. PACIENTES Y METODOS
- VI. RESULTADOS
- VII. DISCUSION Y CONCLUSIONES
- VIII. TABLAS
- IX. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Antecedentes

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune e inflamatoria con gran cantidad de manifestaciones clínicas, incluida la artropatía. La presentación clínica articular es variable, e incluye la artropatía no deformante y la artropatía deformante con y sin erosiones (1,2). Un subgrupo de pacientes presenta artropatía de Jaccoud (2) mientras que otros tienen artropatía similar a la artritis reumatoide (AR) (2). A la asociación de AR con LEG se le ha llamado rupus (3). Se ha descrito que la artropatía deformante en pacientes con LEG se encuentra en el 5% (1).

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades autoinmunes sistémicas más comunes. Se caracteriza por inflamación crónica de las articulaciones, la formación de pannus reumatoide y eventualmente la destrucción articular (4). Una amplia variedad de auto-anticuerpos dirigidos contra diferentes autoantígenos pueden ser detectados en el suero de pacientes con AR. Por ejemplo el factor reumatoide (FR), que como se sabe es un autoanticuerpo que reconoce la región Fc de la IgG. Recientemente, otra familia distinta de autoanticuerpos ha adquirido gran importancia, los llamados anticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas (5,6).

Los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas que más se han asociado con la AR son los siguientes: anticuerpos anti-factor perinuclear y anti-queratina, ambos dirigidos contra filagrina citrulinada (7), anticuerpos anti-Sa los cuales reconocen vimentina citrulinada (8) y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC) (9). Estos últimos tienen una sensibilidad mayor del 80

% y especificidad de 98 % para AR (10,11). Es notable que estos anticuerpos se presentan en etapas tempranas de la enfermedad y se han asociado a progresión de la enfermedad y a enfermedad erosiva (12).

El aminoácido citrulina se genera por la deaminación de la arginina, una modificación post-duccional que ocurre durante la apoptosis o durante la fase final de diferenciación celular. La citrulinación es catalizada por una familia de enzimas dependientes de calcio llamadas peptidil-arginina deiminasas (PADI). Estas enzimas (PADI2 y PADI4 principalmente) son sintetizadas por diferentes células en diversos tejidos, incluyendo células inflamatorias (13). La PADI4 ha sido detectada en infiltrados de granulocitos en la sinovia de modelos murinos de artritis reumatoide (14), y, junto con la enzima PADI2, se ha detectado en el líquido sinovial de pacientes con AR (13,15).

Un estudio reciente investigó la relevancia clínica artritogénica de la citrulinación; los investigadores indujeron artritis en ratas Lew.1AV1 con colágena tipo II (CII) de cartílago de rata. Los resultados mostraron que la modificación de la colágena por la conversión de la arginina a citrulina es un potente mecanismo para incrementar la autoreactividad. También se examinó la capacidad de proteínas endógenas citrulinadas para romper la tolerancia inmunológica y se encontró que la citrulinación de antígenos no inmunogénicos como la albúmina de suero de rata induce la formación de anticuerpos contra la proteína citrulinada con reactividad cruzada contra la proteína no modificada (15). En pacientes con AR es característico encontrar anticuerpos contra colágena humana tipo II (hCII), pero hasta el momento carecen de valor diagnóstico.

Existen pocos reportes acerca de la presencia de anti-CCP en pacientes con LEG. Mediwake et al describieron que en un grupo de 231 pacientes con LEG, 10 de ellos (4%) tuvieron artropatía erosiva, de éstos 2 paciente (20%) tuvieron anti-PCC positivos (16). En el 2005, Hoffman et al encontraron que de 201 pacientes con LEG, 11 fueron anti-PCC positivos (5.5%) de los cuales 9 tuvieron artritis y en 3 se demostró artropatía erosiva (17). Un estudio Checo evaluó a 106 pacientes con LEG, de los cuales 10 (9.4%) tenían artropatía de Jaccoud y 96 (90.6%) sin artropatía. En el subgrupo con artropatía positiva hubo correlación estadísticamente significativa entre anti-PCC y FR ($r=0.65$, $p=0.03$) (18). Martínez et al describieron 5 pacientes con LEG y artropatía erosiva, el 80% tenían anti-PCC positivos (19). Amezcua_Guerra y colaboradores mostraron que 4 de 7 pacientes con rupus (57%) fueron positivos para anti-PCC y que 7 pacientes con LEG sin artropatía no tuvieron anti-PCC circulantes (20).

JUSTIFICACION

Los anticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas tienen una especificidad de 98% en pacientes con AR lo cual sugiere un papel muy relevante de estas proteínas en la patogenia de la enfermedad. Es posible, entonces, que se presente una reacción inmune similar en pacientes con LEG con artropatía deformante.

OBJETIVO

Determinar la presencia de anti-PCC en pacientes con LEG con y sin artropatía deformante.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Conocer la frecuencia de anti-PCC en pacientes con LEG y artropatía
2. Comparar el grado de daño articular en pacientes con LEG, anti-PCC positivos.
3. Determinar el valor promedio de los anti-PCC en pacientes con LEG con y sin artropatía deformante.

HIPOTESIS

H1. Los anti-PCC se asocian a artropatía deformante en pacientes con LEG.

H0. Los anti-PCC no se asocian a artropatía deformante en pacientes con LEG.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, transversal.

PACIENTES Y METODOS

Estudiamos pacientes con lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide y lupus seguidos regularmente en la consulta externa del Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, que reunieron los siguientes

Criterios de inclusion:

1.- Pacientes que cumplieran 5 criterios de clasificación de LEG propuestos y actualizados por el Colegio Americano de Reumatología (21,22). Dos de estos criterios debieron ser necesariamente artritis y anti-DNA positivo o anticuerpos antinucleares positivos con patrón homogéneo a títulos \geq a 1:640. A estos pacientes con LEG los dividimos en aquellos que tenían artropatía deformante y no deformante si reunían o no cuando menos uno de los criterios clínicos y/o radiológicos propuestos por Alarcón-Segovia et al (1). Estos criterios son:

- Colapso no erosivo del carpo.
- Erosiones de las apófisis estiloides.
- Deformidad en Z de los pulgares.
- Desviación cubital no erosiva de las articulaciones metacarpo-falángicas.
- Formación de ganchos cubitales o radiales en la articulaciones metacarpofalángicas.
- Deformación en cuello de cisne de los dedos de las manos.
- Erosiones articulares asimétricas.

2.- Pacientes con AR de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (23) con menos de 5 años de evolución.

3.- Pacientes con rupus: Pacientes con que cumplieran simultáneamente criterios de clasificación de LEG y AR según los criterios del CAR ya descritos (21,23).

4.- Radiografía de manos

5.- Anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados, anti-DNA y factor reumatoide.

1. Se detectaron los anti-PCC. Protocolo del ensayo inmunoscan RA (EURO-DIAGNOSTICA, Malmoe, Sweden)
2. Anti-DNA por ELISA.
3. Anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia.
4. Factor reumatoide por nefelometría.
5. Otros estudios serológicos y de gabinete disponibles al momento del estudio que hayan sido solicitados por el médico tratante.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (25).

1. Serológico. Anti-RNP (+) > 1/1600 (por hemaglutinación).
2. Clínico (por lo menos 3).
 - Edema de manos.
 - Sinovitis.
 - Miositis (probada por datos de laboratorio o biopsia).
 - Fenómeno de Raynaud.
 - Acrosclerosis (con o sin escleroderma proximal).

Diagnóstico: Criterio serológico y al menos 3 clínicos. La asociación de edema de las manos, Raynaud y acrosclerosis requiere la adición de al menos uno de los dos criterios.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos la U de Mann-Whitney o la t de Student para la comparación de variables continuas. Correlacionamos los títulos de los diferentes autoanticuerpos con la prueba de Pearson y su positividad y posible asociación con las manifestaciones clínicas y/o radiológicas mediante X^2 con corrección de Fisher según fuera necesario. Usamos el programa SPSS (versión 10) para Windows.

RESULTADOS

La población de estudio fue de 77 pacientes, 34 con artritis reumatoide, 20 con LEG sin artropatía deformante, 14 con LEG y artropatía deformante; 9 pacientes reunieron criterios para lupus. La edad promedio del grupo total fue de 38 ± 12.71 años (límites 20-82), 67 pacientes (87%) fueron mujeres. La tabla 1 muestra otros datos demográficos relevantes divididos por grupo. Como se ve la edad fue similar en todos los grupos de estudio. Por criterio de inclusión el tiempo de evolución de la artritis reumatoide fue menor a 5 años con un promedio de 2.2 ± 1 años, este resultado es estadísticamente diferente al tiempo de evolución de los otros grupos de estudio ($p < 0.001$), (Tabla 1).

La tabla 2 muestra que los pacientes con AR y lupus tuvieron 30 y 23 veces más anti-PCC que los valores normales, respectivamente. Los pacientes con AR tuvieron concentraciones más altas de anti-PCC que los pacientes con LEG con o sin artropatía deformante ($p < 0.001$, ambas comparaciones). Igualmente, los pacientes con lupus también tuvieron concentraciones más altas de anti-PCC que los dos grupos de pacientes con LEG ($p < 0.001$, ambas comparaciones). No encontramos diferencias en las concentraciones de anti-PCC entre pacientes con AR comparados con los pacientes con lupus. En la misma tabla 2 mostramos que las concentraciones séricas del factor reumatoide fueron mayores al valor normal en todos los grupos de estudio, los pacientes con lupus tuvieron las concentraciones más altas. ($p < 0.001$). Según lo esperado, la mediana de la concentración de los anti-DNA de los pacientes con LEG, con o sin artropatía deformante, y la de los pacientes con lupus fue mayor a la normal obtenida en pacientes con AR ($p < 0.001$).

La tabla 3 muestra la frecuencia de positividad de los tres autoanticuerpos estudiados y la frecuencia de los pacientes que fueron simultáneamente positivos para anti-PCC y FR (dobles positivos). Es claro que los pacientes con AR y rupus tuvieron mayor frecuencia de anti-PCC (97 y 100%) que los pacientes sin (5%) o con (7%) artropatía deformante y LEG ($p < 0.001$ para todas las comparaciones). De manera, los pacientes con LEG y artropatía deformante tuvieron mayor frecuencia de positividad para FR (65%) que los pacientes con LEG sin artropatía deformante (15%) ($p = 0.005$), mientras que no hubo diferencia en la frecuencia de positividad de FR entre pacientes con AR (85%) y rupus (100%). Un paciente con LEG sin artropatía deformante tuvo anti-PCC y FR en la misma muestra (5%) y ninguno con LEG y artropatía deformante, esta frecuencia contrasta claramente con los pacientes con AR o rupus que resultaron ser dobles positivos en el 82 y el 100% de los casos, respectivamente ($p < 0.001$). Según fue criterio de inclusión, el 100% de los pacientes con LEG, con o sin artropatía deformante, fueron positivos para anti-DNA (Tabla 3). Dos pacientes con AR (6%) y 7 con rupus (78%) tuvieron anti-DNA positivos, los dos pacientes con rupus anti-DNA negativos tuvieron AAN positivos con patrón homogéneo a títulos de 1:5120 y 1:640, respectivamente (Tabla 3).

Del total de los pacientes, 28 (36.3%) resultaron tener erosiones, 11/34 (32%) con AR, todos fueron anti-PCC positivos; por definición ningún paciente con LEG sin artropatía deformante tuvo erosiones; 10 pacientes del grupo de LEG con artropatía deformante (71%) tuvieron erosiones de los cuales 7 fueron FR positivo (78%), pero ninguno tuvo anti-PCC positivos. Siete de 9 pacientes

con rupus (78%) tuvieron erosiones, todos ellos tuvieron anti-PCC positivos (Tabla 4).

En nuestro estudio 9 pacientes fueron positivos para anti-DNA, anti-PCC y FR, 7 tuvieron rupus (78%), 1 AR y uno LEG sin artritis deformante.

No hubo correlación entre las concentraciones de los autoanticuerpos estudiados en la población total de estudio ni entre los diferentes grupos (datos no mostrados)

DISCUSION

En la última década los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas han adquirido gran relevancia diagnóstica en el estudio de pacientes con artritis reumatoide (6,26). Un meta-análisis reciente mostró que los anti-PCC tienen sensibilidad y especificidad altas para artritis reumatoide incluso mayores al factor reumatoide y que esos anticuerpos son predictores de enfermedad erosiva (27). Esta sensibilidad y especificidad altas han sugerido que los anti-PCC tienen un papel relevante en la patogenia de esta enfermedad (28). Esta noción ha sido reforzada con el conocimiento de que las proteínas citrulinadas, especialmente fibrinógeno y vimentina, están presentes en tejidos reumatoides inflamados (14,29) y con la demostración de que la transferencia pasiva de estos anticuerpos potencia la artritis inflamatoria inducida por colágena tipo II en modelos murinos (30). Con esto en mente nos preguntamos si los anti-PCC también tendrían algún papel patogénico en la artritis deformante del lupus eritematoso generalizado, la enfermedad autoinmune por antonomasia asociada a la formación de autoanticuerpos. Para ello diseñamos este estudio en el que incluimos pacientes con enfermedades bien definidas mediante criterios de inclusión estrictos, todos ellos con placas radiográficas de manos. Nuestro grupo eje de estudio fue el de los pacientes con LEG y artritis deformante y lo comparamos con pacientes con artritis no deformante. Contrariamente a nuestra hipótesis inicial, encontramos que los pacientes con LEG y artropatía deformante tienen la misma baja frecuencia de positividad de anticuerpos anti-PCC que los pacientes con LEG sin artritis deformante, no obstante que el 50% de los pacientes con LEG tuvo artropatía erosiva. En nuestro estudio incluimos también pacientes con artritis reumatoide de poco

tiempo de evolución, ya que en este grupo se ha definido con mayor precisión el papel patogénico de los anti-PCC (27,31). Para desafiar más aún nuestra hipótesis incluimos un grupo adicional de pacientes con rupus, que como ya se dijo, es la conjunción de artritis reumatoide y lupus eritematoso generalizado en el mismo paciente (3). La positividad de los anti-PCC en los pacientes con AR y rupus, comparada con la obtenida en los pacientes con LEG, con o sin artritis deformante, resultó contundentemente diferente: 85 y 100% versus 5 y 7%. Esta diferencia se mantuvo incluso cuando analizamos la positividad de ambos anticuerpos en la misma muestra. Un hallazgo igualmente contundente derivado de nuestro estudio es la alta frecuencia de positividad del FR en pacientes con LEG y artritis deformante (65%), comparada con el 15% en pacientes con LEG sin artritis deformante.

Según nuestros resultados podemos postular que los anti-PCC no tienen ninguna participación patogénica en la artritis del lupus eritematoso generalizado, independientemente de si ésta es deformante y/o erosiva. Igualmente, nuestro estudio sugiere que la artropatía erosiva del LEG está asociada a otro elemento, que en nuestro estudio resultó ser el factor reumatoide con especificidad del 85% y sensibilidad del 64%.

Según quedó dicho, la mayoría de los pacientes con AR o con rupus fueron dobles positivos para anti-PCC y FR (82 y 100%), respectivamente, y sólo un paciente con LEG, interesantemente sin artritis deformante, tuvo esta misma doble positividad, esto le confiere a esta variable una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97% para rupus. Igualmente, 7/9 (78%) de los pacientes positivos para anti-DNA, anti-PCC y FR también tuvieron rupus. Estos hallazgos confirman que la artropatía deformante en LEG es una forma

distinta de artropatía con mecanismos patogénicos distintos a los de la AR (1,2). Contrariamente a lo propuesto por otros autores (19,32), nuestro estudio también confirma que el rupus es una sobreposición innegable de artritis reumatoide y lupus eritematoso generalizado. Los dos pacientes que resultaron ser triples positivos, pero sin criterios para rupus, sólo los reúnen para AR o LEG sin artritis deformante, respectivamente. Estos pacientes tienen 3 y 1 años de evolución, respectivamente. Habrá que seguirlos más tiempo para determinar si en el futuro desarrollan las manifestaciones clínicas complementarias de sus contrapartes diagnósticas; es decir, si se trata de pacientes con rupus temprano con serología positiva que puede preceder alrededor de 4 años a la expresión clínica (33).

Diversos autores han estudiado anti-PCC en pacientes con LEG incluidos como grupo control (26), pero hoy día sólo hay 5 estudios (16,17,19,34,35) que han analizado la asociación clínica de los anticuerpos anti-PCC concretamente en pacientes con LEG, dos de ellos hasta ahora sólo publicados como resumen de congreso (34,35). La tabla 5 muestra el resumen de estos estudios. Todos son transversales, mientras el 80% son retrospectivos. El número de pacientes estudiados es de 5 a 201. La frecuencia de positividad de los anti-PCC también es variable (5-80%), quizá determinada por la población de estudio y por el número de pacientes incluidos. El mayor porcentaje (80%) fue informado por Martínez y colaboradores en el que estudiaron 5 pacientes, todos con artropatía erosiva (19). Los dos estudios disponibles en los que compararon pacientes con LEG con o sin artropatía erosiva mostraron que la frecuencia de positividad de los anti-PCC fue de 20 y 33% vs. 2 y 11%, respectivamente (16,34). La tabla 5 muestra que el mayor

porcentaje de positividad de los anti-PCC en el único estudio disponible del factor reumatoide también fue más alto en los pacientes con artritis erosiva que en sus contrapartes sin erosiones: 60 vs. 18% (16). Nuevamente, el mayor porcentaje de positividad del factor reumatoide (2/5, 40%) fue el de Martínez y colaboradores (19). Todos estos estudios carecieron de grupo comparativo con otras enfermedades.

Mención aparte merece el estudio de anti-PCC informado recientemente por Amezcua-Guerra y colaboradores en el que analizaron 7 pacientes con lupus y los compararon con igual número de controles sanos, pacientes con LEG, aparentemente sin artritis, o con artritis reumatoide (20). Sus resultados mostraron que el 57 y 86% de los pacientes con AR o con lupus fueron positivos para anti-PCC, respectivamente, y ninguno de los controles ni de los pacientes con LEG. Asimismo, el 86 y 71% de esos mismos grupos fueron positivos para factor reumatoide, al igual que el 29 y 14% de los controles y pacientes con LEG (20). Es interesante que 2/3 pacientes con lupus que resultaron negativos para anti-PCC, también resultaron negativos para anti-DNA y para el factor reumatoide (20).

Según lo dicho, los resultados mostrados en el presente estudio concuerdan con Amezcua-Guerra en que los pacientes con lupus tienen frecuencias altas de anti-PCC y factor reumatoide, lo que sugiere que la asociación de artritis reumatoide y lupus eritematoso generalizado es una sobreposición clínica y serológicamente sustentable (3). Es tentador especular que los pacientes de Amezcua-Guerra y colaboradores que resultaron anti-PCC/FR/anti-DNA negativos, aún con erosiones, analizados desde la perspectiva de nuestro estudio más bien podrían diagnosticarse como

pacientes con LEG y artritis erosiva, queda entonces en duda si tienen o no artritis reumatoide. Nuestros resultados difieren sustancialmente de los resumidos en la tabla 5. Ofrecemos los siguientes argumentos para explicar las diferencias. 1) En nuestro estudio incluimos pacientes seleccionados con criterios de inclusión muy estrictos, es decir, con enfermedades clínica y serológicamente bien definidas según los estándares de oro aceptados y validados (21-23). 2) Todos nuestros pacientes con LEG tuvieron artritis con o sin artropatía deformante según criterios clínicos y/o radiológicos ya definidos (1) y confirmados (2). Estos criterios incluyen, desde luego, a las peculiares erosiones en las apófisis estiloides tan características del LEG y a las erosiones asimétricas (1), ambas podrían pasar por ser “compatibles” con artritis reumatoide. 3) La evolución de nuestros pacientes con LEG y artritis deformante fue similar al componente reumatoide de los pacientes con rupus (\cong 10 años), lo cual sugiere que los primeros no desarrollarán AR. 4) Todos los pacientes con LEG son anti-DNA positivos, un marcador serológico con sensibilidad y especificidad altas para esa enfermedad (22), con valores séricos entre 8 y 18 veces arriba de los normales, y que como grupo sincrónicamente tuvieron valores normales de anti-PCC. 5) Los anti-PCC en nuestro estudio tuvieron una sensibilidad de 94% y una especificidad de 97% para artritis reumatoide cuando los comparamos con todos los pacientes con LEG. Estas mismas variables fueron del 71 y 81% para el FR. 6) Todos los pacientes con rupus tuvieron dos autoanticuerpos marcadores para AR y para LEG, simultáneamente: anti-PCC y anti-DNA.

CONCLUSIONES:

- Los pacientes con lupus eritematoso generalizado con artropatía deformante y sin ella tuvieron baja frecuencia de anti-PCC (5 y 7%, respectivamente)
- La positividad de anti-PCC de los pacientes con AR comparada con los pacientes con lupus eritematoso generalizado con y sin artropatía deformante, resultó contundentemente diferente 97% vs 5% y 7%.
- Los pacientes con LEG y artropatía deformante tuvieron más alta frecuencia de FR que los pacientes con LEG y sin artropatía deformante 65% vs 15%.
- La artropatía deformante se asoció a FR con especificidad del 85% y sensibilidad del 64%.
- Los pacientes con AR y lupus fueron dobles positivos para anti-PCC y FR en 82% y 100%, respectivamente.
- Los anti-PCC parecen no tener participación patogénica en la artritis de Lupus eritematoso generalizado, independientemente si ésta es deformante y/o erosiva.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

	AR (n= 34)	LEG S/AD (n= 20)	LEG C/AD (n= 14)	RUPUS (n= 9)
EDAD ± DE	40.3 ± 14	33 ± 11.9	38.36 ± 10.5	38.67 ± 10.7
(Años)	(20-82)	(20-67)	(24-60)	(28-55)
(Límites)				
GENERO	28(82%)	16 (80%)	14 (100)	9 (100)
(F/M)	6 (18%)	4 (20%)		
TIEMPO DE EVOLUCION	2.2 ± 1.0	5.4 ± 3.44 ¹	9.64 ± 7.50 ¹	AR: 10.44 ± 8.56 ¹
(Límites)	(1-5)	(1-14)	(1-23)	(1-28)
				LEG: 5.89 ± 5.58 ¹
				(1-14)

AR: artritis reumatoide, LEG S/AD: Lupus eritematoso generalizado sin artropatía deformante, LEG C/AD: Lupus eritematoso generalizado con artropatía deformante. Rupus= AR + LEG

¹p<0.001 vs. AR

TABLA 2. CANTIDAD DE AUTOANTICUERPOS*

GRUPO (n)	Anti-PCC (U/ml) (normal ≥ 25)	FR (U/ml) (normal ≥ 35)	Anti-DNA (U/ml) (normal ≥ 9.6)
AR (34)	763.7 ± 76.67 ^{1,2,3,4} (14.6-1632)	173 ± 129 ^{1,2,3,4} (20-5180)	5.0 ± 0.8 (0-18)
LEG S/AD (20)	15.51 ± 0.77 ⁵ (11.5-27.40)	52.78 ± 19.50 ⁵ (20-360)	80.45 ± 23.2 ^{5,6,7} (10.70-582)
LEG C/AD (14)	16.18 ± 1.60 (11.20-33.80)	92.92 ± 28.5 (20-315)	176 ± 138 ⁶ (11.8-1969)
RUPUS (9)	571 ± 179 ^{1,2,3} (26.90-1412)	921 ± 446 ^{1,2,3} (79.3-4310)	25.83 ± 11.8 ⁶ (7.10-119)

Abreviaturas como en la tabla 1

¹p<0.001 vs. todos los pacientes con LEG

²p<0.001 vs. LEG S/AD

³p<0.001 vs LEG C/AD

⁴NS vs. Rupus

⁵NS vs. LEG C/AD

⁶p<0.001 vs. AR

⁷NS vs. LEG C/AD o vs. rupus

TABLA 3. FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DE TRES AUTOANTICUERPOS

GRUPO	Anti-PCC	FR	Anti-PCC &	Anti-DNA
(n)	(%)	(%)	FR (%)	(%)
AR	33	29	28	2
(34)	(97) ¹	(85) ²	(82) ³	(5.9)
LEG S/AD	1	3	1	20
(20)	(5)	(15)	(5)	(100) ⁴
LEG C/AD	1	9	0	14
(14)	(7)	(65) ⁵	(0)	(100) ⁶
RUPUS	9	9	9	7
(9)	(100) ⁷	(100) ⁸	(100) ⁹	(78) ¹⁰

Abreviaturas como en la tabla 1.

AR vs. todos los pacientes con LEG:

¹OR = 16.5 (4.30-63.30), p<0.001

²OR= 2.41 (1.50-3.89), p<0.001

³OR= 24.54 (3.56-16.15), p<0.001

⁴OR= 18 (4.68-69.21), p<0.001 vs AR

⁵OR= 10.20 (1.97-53.78), p= 0.005 vs. LEG S/AD

⁶OR= 8.0 (2.18-29.24), p<0.001 vs. AR

Rupus vs. todos los pacientes con LEG

⁷OR = 5.50 (1.57-19.27), p<0.001

⁸OR= 1.75 (1.28-2.53), p=0.001

⁹OR= 10.0 (1.56-64.20), p<0.001

¹⁰OR= 1.28 (0.90-1.82), p=NS

TABLA 4. CARACTERISTICAS RADIOGRAFICAS*

GRUPO	EROSIONES	ÍNDICE DE SHARP*
(n)	(%)	(Límites)
AR	11	1.09 ± 1.86
(34)	(32)	(0-86)
LEG S/AD	0	0
(20)		
LEG C/AD	10	19.64 ± 9.47 ^{1,2}
(14)	(71) ^{2,3}	(0-114)
RUPUS	7	15.44 ± 7.51 ¹
(9)	(78) ⁴	(2-70)

Abreviaturas como en la tabla 1

*Los números representan la mediana ± EE

¹p<0.001 vs. AR

²NS vs. rupus

³OR= 5.22 (1.33-5.60) p= 0.02 vs. AR

⁴OR= 7.31 (IC 95%: 1.30-41.19) p= 0.02 vs. AR

Tabla 5. Estudios publicados de anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados en pacientes con LEG.

Autor, año	Diseño	Anti-PCC			FR			Grupo comparativo	Ref
		N	Artirits no erosiva	Artritis erosiva	n	Artritis no erosiva	Artirits erosiva		
Medwike, 2001 ¹	R, T ²	3/66 (5%)	1/50 (2%)	2/10 (20%)	ND	40/215 (18%)	6/10 (60%)	Ninguno	16
Hoffman, 2004	R,T	11/201 (6%)	ND ³	ND	26/201 (13%)	ND	ND	Ninguno	17
Chan, 2005 ⁴	P ⁵ , T	11/97 (12%)	4/3 (11%)	5/15 (33%)	ND	ND	ND	Controles sanos (n= 106) ⁶	34
Rezus, 2006 ⁴	R,T	7/26 (27%)	ND	ND ⁷	ND	ND	ND	Ninguno	35
Martínez, 2007	R, T	4/5 (80%)	0	4/5 (80%)	2/5 (40%)	0	2/5 (40%)	Ninguno	19

¹6/10 pacientes evaluables tuvieron criterios para AR

²R= retrospectivo. T= Transversal

³ND= No disponible

⁴Resumen de congreso

⁵P= Prospectivo

⁶2 controles sanos fueron positivos para anti-PCC (2%)

⁷Los anti-PCC "correlacionaron con la presencia de erosiones"

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Alarcon-Segovia D, Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen E, Iglesias A, De IR, V, Hernandez-Ortiz J. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15:65-9.
- (2) van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:540-4.
- (3) Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Morales JR, Varela JA. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhupus'. *Lupus* 2002; 11:287-92.
- (4) Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423:356-61.
- (5) Steiner G, Smolen JS. [Novel autoantibodies for the diagnosis of rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 2002; 61:667-73.
- (6) Schellekens 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; 101:273-81.
- (7) Simon M, Girbal E, Sebbag M, Gomes-Daudrix V, Vincent C, Salama G et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies," autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1993; 92:1387-93.
- (8) Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, van der HA, Lora M, Senshu T et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:R142-R150.
- (9) Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-63.
- (10) Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Forger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1079-84.
- (11) Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1085-9.

- (12) Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2741-9.
- (13) Vossenaar ER, Radstake TR, van der HA, van Mansum MA, Dieteren C, de Rooij DJ et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:373-81.
- (14) Vossenaar ER, Nijenhuis S, Helsen MM, van der HA, Senshu T, van den Berg WB et al. Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2489-500.
- (15) Lundberg K, Nijenhuis S, Vossenaar ER, Palmblad K, van Venrooij WJ, Klareskog L et al. Citrullinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlates with disease severity. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R458-R467.
- (16) Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:67-8.
- (17) Hoffman IE, Peene I, Cebecauer L, Isenberg D, Huizinga TW, Union A et al. Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:330-2.
- (18) Hrnčir Z, Drahosova M, Bradna P, Soukup T. Different correlations of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor -IgM, IgA, -IgG antibodies in systemic lupus erythematosus with or without Jaccoud's arthropathy and in rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 65[Suppl 2], 198. 2007.
Ref Type: Abstract
- (19) Martinez JB, Valero JS, Bautista AJ, Restrepo JF, Matteson EL, Rondon F et al. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:47-53.
- (20) Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, Gomez-Garcia L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'lupus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R144.
- (21) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
- (22) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.

- (23) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch D. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
- (24) Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum* 1971; 14:706-20.
- (25) Alarcón-Segovia D, Villarreal M. Clasificación and diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, editors. *Mixed Connective Tissue Disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. 33-40.
- (26) 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; 65:845-51.
- (27) Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146:797-808.
- (28) Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:2390-7.
- (29) Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:107-11.
- (30) Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, Braschler KJ, Arend WP, Robinson WH et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest* 2006; 116:961-73.
- (31) Hueber W, Utz PJ, Robinson WH. Autoantibodies in early arthritis: advances in diagnosis and prognostication. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S59-S64.
- (32) Fernandez A, Quintana G, Rondon F, Restrepo JF, Sanchez A, Matteson EL et al. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhus. *Clin Rheumatol* 2006; 25:164-7.
- (33) Harel M, Shoenfeld Y. Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069:322-45.
- (34) Chan MT, Owen P, Dunphy J, Carmichael C, Turner C, McHugh NJ. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with erosive arthritis in SLE. *Arthritis.Rheum.* 9[S], S611. 2005.
- (35) Rezus E, Rezus C, Barzoi R, Petrariu L, Rascanu A, Alexa L et al. The importance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann.Rheum.Dis.* 65[Suppl 2], 357. 2007.