



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA**

**PRESENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA
PÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO CON MANIFESTACIONES
ARTICULARES**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

P R E S E N T A:

DRA. DINA AZUCENA SOLIS SALGUERO



**INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ**

Asesor: Dr. Luis Humberto Silveira Torre

Co asesor: Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Dr. Luis Humberto Silveira Torre

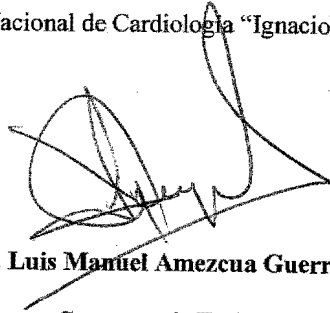
Asesor de Tesis

Médico Reumatólogo

Investigador de Ciencias Médicas

Departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Co-asesor de Tesis

Médico Reumatólogo

Investigador en Ciencias Médicas

Departamento de Inmunología

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. Manuel Martínez-Lavín

Profesor titular del curso

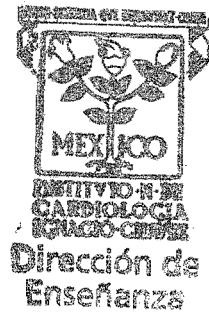
Jefe del departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. Fernando Guadalajara Boo

Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



II. DEDICATORIA

A DIOS por permitirme una vez mas cumplir mis anhelos.

A mi papá y mamá, por su apoyo incondicional, paciencia y amor. Sin su ayuda este logro no sería una realidad. Que Dios los bendiga.

A mis hermanos, cuñadas y sobrinos: por su apoyo y palabras de aliento.

Doctores: Manuel Martínez-Lavín, Mary Carmen Amigo, Luis H. Silveira Torre, Carlos Pineda Villaseñor, Luis Amezcua Guerra y Angélica Vargas.

Por el apoyo, paciencia y enseñanzas. Admirables por ser un ejemplo de excelencia profesional y calidad humana.

A mis compañeros de promoción: Cecilia, Miguel y Javier por nuestra amistad y compañerismo.

III. ÍNDICE

	PÁGINA
I. Firmas	1
II. Dedicatoria	3
III. Índice	4
IV. Resumen	5
V. Introducción	6
VI. Hipótesis	7
VII. Material y Métodos	8
VIII. Resultados	9
IX. Discusión	12
X. Conclusión	14
XI. Referencias Bibliográficas	15

IV. RESUMEN

Introducción: Estudios previos han informado sobre la presencia de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) en el 4% de pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). Sin embargo, hay poca información sobre la relación de los anti-CCP y las manifestaciones articulares del LEG.

Objetivo: Investigar la presencia de anti-CCP en pacientes con LEG. Identificar posibles diferencias en la concentración de anti-CCP en pacientes con LEG dependiendo de la presencia o no de artritis aguda.

Materiales y Métodos: Estudio piloto, transversal y observacional. Se incluyeron tres grupos: pacientes con LEG y artritis, LEG sin artritis y artritis reumatoide (AR). Se obtuvieron las principales características clínicas y serológicas de los pacientes; asimismo, se midió la concentración en suero de anticuerpos anti-CCP por ELISA y se compararon los niveles entre los grupos.

Resultados: 9 pacientes tuvieron LEG y artritis; 9 pacientes LEG sin artritis y 9 pacientes con AR. La mediana de la edad en los tres grupos de pacientes no tuvo diferencias significativas ($p=0.28$). No hubo diferencia significativa entre las concentraciones de los anticuerpos anti-CCP entre los pacientes con LEG y artritis y los pacientes con AR ($p=0.053$). Los niveles de los anticuerpos anti-CCP fueron mayores en los pacientes con AR que en los pacientes con LEG sin artritis ($p=0.005$).

Conclusiones: los pacientes con LEG con artritis y los pacientes con AR comparten similares características serológicas con respecto a los niveles de concentración de los anticuerpos anti-CCP.

V. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es un padecimiento multisistémico que afecta característicamente a las articulaciones¹. El grado de afección puede variar desde artralgias leves transitorias hasta artritis deformante grave con curso crónico². La artropatía deformante no erosiva, también conocida como artropatía de Jacoud, exhibe el mismo patrón de afección que la artritis reumatoide (AR), las articulaciones metacarpofalángicas, los carpos y las articulaciones metatarsofalángicas. Datos recientes han confirmado que los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) son específicos de AR³. Sin embargo, existen algunos reportes de la presencia de anticuerpos anti-CCP en pacientes con LEG. Hoffman y colaboradores⁴ demostraron que 3 pacientes con artritis erosiva, incluidos en una cohorte de 235 pacientes con LEG tenían anticuerpos anti-CCP. Mediawake y colaboradores⁵ descubrieron que 3 de 66 pacientes (4.5%) con LEG eran positivos para anticuerpos anti-CCP, 2 de estos tenían artritis erosiva. La presencia de anti-CCP no excluye el diagnóstico de LEG, sino más bien puede predisponer a una artritis crónica parecida a la AR. Amezcua-Guerra y colaboradores⁶, encontraron altos niveles de anticuerpos anti-CCP en pacientes con lupus con una frecuencia similar a la de los pacientes con AR. Estos hallazgos apoyan la posibilidad de superposición entre AR y LEG.

El objetivo del presente estudio fue identificar si existen diferencias en la concentración y en la prevalencia de anti-CCP entre los pacientes con LEG que tienen artritis y los pacientes con LEG sin artritis.

VI. HIPÓTESIS ALTERNATIVA

La concentración de anticuerpos anti-CCP es mayor en el suero de pacientes con LEG y artritis en comparación con aquellos pacientes que no tienen artritis.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio piloto, observacional y de colección transversal. Los pacientes se dividieron en 3 grupos: pacientes con LEG y artritis; pacientes con LEG sin artritis y pacientes con artritis reumatoide como controles. Todos los pacientes fueron obtenidos de la consulta externa de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Criterios de inclusión: pacientes con LEG y un grupo de pacientes como control con AR que cumplieran con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR)⁷.

Criterios de exclusión: pacientes con rupus y/o síndrome de superposición, infecciones bacterianas crónicas, hepatopatías autoinmunes y neoplasias.

Para cuantificar la actividad inflamatoria del LEG se utilizó el instrumento MEX-SLEDAI⁸. En la misma visita se obtuvieron 10 cc de sangre periférica por punción venosa. Las muestras se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 min a 4°C y el suero sobrenadante se colectó en alícuotas de 1 cc y se almacenó a -70°C hasta su uso (dentro de los 15 días siguientes). Se midieron los anticuerpos anti-CCP por medio de ELISA (Inova Diagnostics, San Diego, CA, USA); de acuerdo con el fabricante, se consideró positivo débil un valor de 20 U/mL. Se determinaron anticuerpos antinucleares (AAN) por epifluorescencia en sustrato HEp-2 y anticuerpos anti-ADNdc en sustrato de *Crithidia luciliae*. Se detectaron anticuerpos extraíbles del núcleo (anti-Ro, anti-La, anti-RNP y anti-Sm) por métodos inmunoenzimáticos (Inova Diagnostics). Se cuantificaron por nefelometría factor reumatoide de isotipo IgM y proteína C reactiva (PCR) (Beckman Coulter). El análisis estadístico se realizó con las pruebas de Kruskal-Wallis, la de Mann-Whitney y la exacta de Fisher, las cuales se utilizaron cuando fue apropiado por medio del software GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Inc, San Diego, CA, USA).

VIII. RESULTADOS

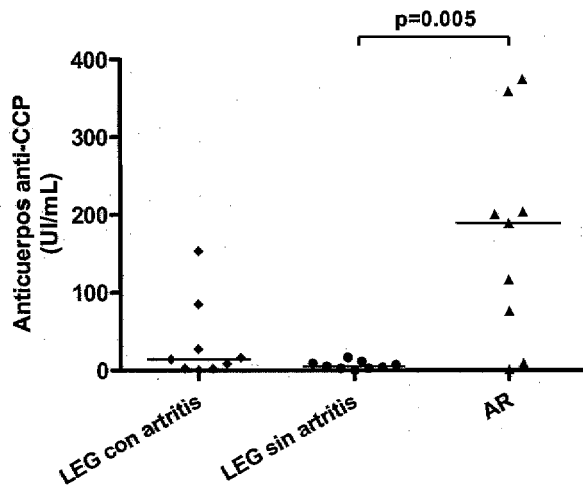
En la tabla 1 se describen las características clínicas y serológicas de los pacientes. En los pacientes con LEG, tanto en el grupo con artritis como en el que no tenía artritis, se observaron las manifestaciones en los siguientes porcentajes: inmunológicas (99% ambos grupos), fotosensibilidad (99% y 77%, respectivamente), hematológicas (88% en ambos grupos), AAN (77 y 99%, respectivamente), (tabla 1). La edad en los tres grupos de pacientes fue similar ($p=0.28$); pacientes con LEG con artritis (mediana 31.2) pacientes con LEG sin artritis (mediana 28.1) y pacientes con AR (mediana de 33.2). Aunque en el grupo de LEG con artritis un paciente era de género masculino y en el grupo de AR 3, la distribución entre géneros fue similar. El tiempo de evolución de la enfermedad fue similar en los 3 grupos ($p=0.32$), con una mediana de 9.3, 12.4 y 12.2 meses respectivamente, en los 3 grupos. La puntuación del MEX SLEDAI fue equiparable en los dos grupos con LEG, los que tenían artritis y los que no tenían artritis ($p=0.66$). Cuando se analizaron los resultados serológicos, la frecuencia de AAN en ambos grupos fue similar (88% vs 88%, $p=1$). Asimismo, anti-DNA de doble cadena (66% vs 55%, $p=1$), Anti-RNP (33% vs 11%, $p=0.57$), anti-Sm (11% vs 11%, $p=1$), anti-Ro (11% vs 33%, $p=0.57$) y anti-La (11% vs 22% $p=1$); la presencia de FR y PCR fueron similares en los 3 grupos. Con respecto a los anti-CCP, cuando se consideró la mediana de la concentración en suero, los pacientes con LEG y artritis tuvieron 14.3 UI/mL (0-153 UI/mL), los pacientes con LEG sin artritis 5.09 UI/mL (0.3-16.4 UI/mL) y los pacientes con AR 189 UI/mL (1.1-374.7 UI/mL). Se encontró una diferencia significativa sólo entre los pacientes con LEG sin artritis y los pacientes con AR ($p=0.005$). El 44% de los pacientes con LEG y artritis tuvo anti-CCP positivos; en el grupo de pacientes sin artritis ninguno fue positivo, mientras que el 77% de los pacientes con AR tuvo anticuerpos anti-CCP positivos.

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS DEL GRUPO EN ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS	LUPUS CON ARTRITIS N (9)	LUPUS SIN ARTRITIS N (9)	ARTRITIS REUMATOIDE N (9)
Masculino / femenino	1/8	0/9	3/6
Promedio de edad años (rango)	31.2 (21-50)	28.1 (20-37)	33.2 (28-46)
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	2.5 años	4.3	2.2
Criterios para LEG (ACR) (porcentaje)			
Exantema malar	66%	77%	-
Lupus discoidé	0%	0%	-
Fotosensibilidad	99%	77%	-
Úlceras orales	33%	11%	-
Artritis	99%	0%	-
Serositis	11%	22%	-
Afección renal	0%	11%	-
Afección neurológica	11%	22%	-
Afección hematológica	88%	88%	-
Inmunológico	99%	99%	-
Anticuerpos antinucleares	77%	99%	-
Serología (porcentaje)			
Anti-CCP	44%	0%	77%
AAN	88%	88%	-
Anti-dsDNA	66%	55%	-
Anti-SSA	11%	33%	-
Anti-SSB	11%	22%	-
Anti-Sm	11%	11%	-
Anti-RNP	33%	11%	-
FR	44%	11%	77%
Enfermedad asociada	22%	22%	22%
Promedio MEX-SLEDAI (n)	6	5	-

Anti-CCP, anticuerpos anti- péptido cíclico citrulinado; AAN, anticuerpos antinucleares; anti-Sm, anticuerpos anti-Smith; Anti-dsDNA, anticuerpos anti- DNA de doble cadena; anti-RNP, anticuerpos anti - ribonucleoproteína; FR, factor reumatoide.

FIGURA 1. NIVELES DE CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-CCP



IX. DISCUSIÓN

En el presente estudio se demostró que no hubo diferencias en las concentraciones de anticuerpos anti-CCP entre pacientes con LEG y artritis y los pacientes con AR. Sin embargo, al comparar las medianas de los pacientes con LEG sin artritis con las de los pacientes con AR, si existió una diferencia significativa ($p=0.005$). A pesar de que los valores de las medianas son diferentes, debemos tomar en cuenta que se obtuvieron valores muy dispersos en ambos grupos, lo que favorece la ausencia de diferencia significativa al hacer la comparación. Ésto significa que los pacientes que tienen LEG con artritis tienen un comportamiento similar a los pacientes con AR con respecto a las concentraciones séricas de anticuerpos anti-CCP. Los anticuerpos anti-CCP han sido detectados con alta especificidad en el suero y líquido sinovial de pacientes con AR y se ha aceptado que predisponen a una enfermedad agresiva con una mayor probabilidad de padecer daño articular y de presentar erosiones^{9,10}. Los péptidos citrulinados son proteínas que contienen residuos de citrulina, La citrulina es un aminoácido postraducciona, sintetizado a partir de la modificación de otros aminoácidos como la arginina, mediante la intervención de la enzima peptidil arginina deaminasa. Los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados muestran una buena sensibilidad (77%) y una alta especificidad para AR (99%), al comparar con pacientes sin AR^{10,11}. Aunque los anticuerpos anti-CCP son específicos de AR, también ha sido detectados en pacientes con LEG¹². En muy raras ocasiones se presentan en otras enfermedades, a títulos bajos; entre estas enfermedades están el síndrome de Sjögren, la esclerodermia y la polimiositis. También, han sido reportados en pacientes con hepatitis autoinmune hasta en un 9% de los casos. En el LEG, los anticuerpos anti-CCP podrían predisponer a una forma crónica o similar a la AR, aunque es

importante distinguir con la asociación de LEG y AR (rupus), una enfermedad en la que existen características clínicas de AR en coexistencia con LEG. Reportes recientes describen la presencia de anti-CCP en pacientes con LEG. Hoffman y colaboradores⁴ estudiaron una cohorte de 235 pacientes con LEG y demostraron que 3 pacientes tenían artritis erosiva y eran positivos para anticuerpos anti-CCP. Estos autores sugieren que los anticuerpos anti-CCP no excluyen el diagnóstico de LEG. Mediawake y colaboradores⁵ exploraron el valor predictivo de los anticuerpos anti-CCP para distinguir artritis erosiva en LEG; encontraron 10 de 231 con LEG (4.3%) con artritis erosiva, dos de los cuales tenían anticuerpos anti-CCP positivos.

Es probable que la presencia de anticuerpos anti-CCP en pacientes con LEG, predisponga al desarrollo de artritis, más específicamente, al desarrollo de artritis erosiva. En este estudio, en comparación a estudios previos también se encontró presencia de anticuerpos anti-CCP en LEG y artritis, aunque en dichos estudios también se buscó la presencia de artritis erosiva.

Entre las limitaciones del estudio, podemos mencionar que la cantidad de pacientes es baja, sin embargo, es importante mencionar que éste es un estudio piloto. Consideramos que los resultados obtenidos son suficientemente válidos para continuar investigando estos anticuerpos y evaluar el valor predictivo que éstos puedan tener sobre la artritis en el LEG.

En segundo lugar, no se incluyó un grupo control con personas aparentemente sanas.

En general este estudio, al igual que los descritos previamente, abre el camino para el estudio de los anticuerpos anti-CCP en LEG y artritis, ya que pueden ser un predictor del daño articular en estos pacientes.

X. CONCLUSIÓN

No existen diferencias significativas entre las concentraciones de anticuerpos anti-CCP en pacientes con LEG y artritis y pacientes con AR, lo que apoya la probabilidad de que los pacientes con LEG y artritis que tienen altas concentraciones de anticuerpos anti-CCP, puedan presentar formas con mayor compromiso articular.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gladman DD, Urowitz MB. Clinical Features. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 3rd ed, Edinburgh : Mosby; 2003. p. 1363-64.
2. Edworthy SM. Clinical Manifestaciones of Systemic Lupus Erythematosus. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Segent JS, Shaun R, Sledge CB, editors *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th Edition., Philadelphia. Elsevier Saunders; 2003. p. 1201-9.
3. Van Venrooij WJ, Zendman AJW, Pruijn GJM. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2006;6:37-41.
4. Hoffman I E A, Peene I, Cebecauer L, Isenberg D, Huizinga TWJ, Union A, et al. Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum* 2005;64:330-2.
5. Mediwake R, Isenberg DA, Schellekens SA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patient with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 67-68.
6. Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with "rhupus": a cross-sectional study. *Arthritis Reserch &Therapy* 2006:8.
7. 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.
8. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992;19:1551-8.
9. Fernandez A, Quintana G, Rondon F, Restrepo JF, Sanchez A, Matteson EL, et al. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhupus. *Clin Rheumatol* 2006, 25:164-7.
10. Sölderlin MK, Kastbom A, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Strandberg G, Skogh T. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) and levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in very early arthritis: relation to diagnosis and disease activity. *Scand J Rheumatol* 2004:185-8.

11. Vincent C, De Keyser F, Masson-Brassière C, Sebbag M, Veys EM, Serre G. Antiperinuclear factor compared with the so called antikeratin antibodies and antibodies to human epidermal filaggrin, in the diagnosis of arthritides. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:42-8.
12. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FHI, Hazes JMW, Beedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.