

Anticuerpos anti-PCC

A. Gómez

Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. ICAL. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

Durante los últimos años han aparecido en la literatura médica los trabajos sobre nuevos autoanticuerpos en la artritis reumatoide (AR). Desde su descripción en 1998¹, los anticuerpos antipeptidos citrulinados han centrado los estudios sobre autoanticuerpos y han producido multitud de trabajos y comunicaciones a congresos, pero, ¿qué son? y ¿qué aportan estos nuevos autoanticuerpos?

En 1964, cuando Nienhuis y Mandena describieron los anticuerpos antifactor perinuclear (APF)², que muestran una gran especificidad para identificar enfermos afectados de AR. En 1976, Young describió los anticuerpos antiqueratina³ (AKA). Ambos tipos de autoanticuerpos demostraron ser los más específicos en la AR. Sin embargo, su sensibilidad limitada (aproximadamente se encontraban en el 50% de los pacientes con AR), la laboriosidad técnica para su determinación y la falta de estandarización hicieron que la determinación de estos autoanticuerpos quedase relegada a algunos centros especializados. En el año 1995, Sebbag et al demostraron que tanto los APF como los AKA compartían en gran medida sus determinantes antigénicos y que ambos iban dirigidos contra una proteína relacionada con la filagrina y la profilagrina humanas⁴, proponiendo para estos autoanticuerpos el nombre común de anticuerpos antifilagrina (AFA). Varios grupos de trabajo realizaron estudios sobre la utilidad de los AFA y obtuvieron resultados discordantes.

No fue hasta 1998 cuando Schellekens et al comprobaron que los autoanticuerpos no se dirigían contra toda la molécula de filagrina sino contra ciertos fragmentos citrulinados de esta molécula, y comprobaron que la citrulinización era necesaria para que las moléculas de filagrina fuesen reconocidas por los autoanticuerpos específicos de la AR¹. La citrulinización consiste en la transformación posttranscripcional de la arginina en citrulina mediante la intervención del enzima peptidil arginin deimi-

nasa (PAD), proceso fisiológico utilizado para la inactivación de determinadas proteínas⁵. Schellekens et al desarrollaron un primer estudio con la técnica de radioinmunoanálisis (ELISA) utilizando fragmentos citrulinados de filagrina, con el que obtuvieron una sensibilidad del 76% para la AR, con una especificidad del 96%. El mismo grupo de trabajo consiguió, mediante la modificación de los péptidos citrulinados, en concreto mediante el ciclado de algunos de los péptidos, el desarrollo de un ELISA con péptidos cíclicos que mejoraba la sensibilidad y especificidad de los primeros péptidos citrulinados, llegando a una sensibilidad del 68% y con una especificidad del 98% para la AR⁶. Son los anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos lo que en la actualidad se conoce como anti-PCC. Así, podríamos decir que los anti-PCC contendrían la mayoría de los anticuerpos anteriormente denominados AKA, APF y AFA, y son los autoanticuerpos más específicos de la AR. El hecho de que estos autoanticuerpos se puedan determinar mediante ELISA permite que estén al alcance de cualquier laboratorio de inmunología y, además, que se trate de una técnica cuantitativa y estandarizable, y por tanto con posibilidad de utilización extensiva.

¿Qué aportan de nuevo estos autoanticuerpos?

Ya desde los primeros estudios pudo comprobarse la gran asociación entre los anti-PCC y el factor reumatoide (FR). La mayoría de los positivos para los anti-PCC también lo son para el FR, sin embargo, hasta una tercera parte de los enfermos afectados de AR con FR negativo son positivos para el PCC. Schellekens et al, al estudiar un grupo de enfermos incluidos en una clínica de artritis de reciente comienzo (CARC), comprobaron que los anti-PCC son más específicos que el FR en los pacientes que, con posterioridad, desarrollarían una AR (96 frente a 91%), aunque ligeramente menos sensibles (48 frente a 54%); y que la combinación de ambas pruebas proporcionaba un alto poder predictivo para positivos (91%) y, aunque menor, también la negatividad de ambas pruebas proporcionaba un alto valor predictivo para negativos (78%) para el diagnóstico de AR en la CARC.

Ahondando en esta cuestión, Visser et al⁷ presentan un trabajo en el que estudian qué factores presentes al inicio de la clínica se asocian con el desarro-

Correspondencia: Antoni Gómez.
Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. ICAL.
Hospital Clínic de Barcelona.
C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: 27791agc@comb.es

Rev Esp Reumatol 2003;30(6):323-5

llo de una artritis persistente y con el desarrollo de una artritis erosiva al cabo de 2 años (en definitiva, que desarrollen una verdadera AR) en una CARC, y concluyen que los factores que mejor predicen el desarrollo de una artritis persistente son la duración de los síntomas superior a 6 meses (*odds ratio* [OR] = 5,49), seguida de la presencia de anti-PCC (OR = 4,58) y del FR positivo (OR = 2,99). En cuanto a los factores que mejor predicen el desarrollo de una enfermedad erosiva al cabo de 2 años son la presencia de erosiones al inicio (obviamente) (OR = infinito), seguida de la presencia de anti-PCC (OR = 4,58) y del FR positivo (OR = 2,99), contribuyendo los anti-PCC de forma independiente y estadísticamente significativa al modelo de regresión logística estudiado por los autores. Así, se podría afirmar que la determinación de anti-PCC en las CARC podría contribuir a facilitar el diagnóstico de las AR en fase precoz, tanto por sí solos como en combinación con el FR.

Si bien no quedan muchas dudas sobre el papel diagnóstico de los anti-PCC^{8,9}, no ocurre lo mismo en cuanto a su posible papel en el pronóstico de la AR. Existen diversos estudios con resultados contradictorios. Mientras que para algunos autores la presencia de los anticuerpos anti-PCC tiene poca repercusión sobre la agresividad de la AR valorada como progresión radiológica¹⁰, para otros, la determinación de los anti-PCC al inicio de la enfermedad permite una buena predicción de la afectación radiológica¹¹. En un estudio de nuestro grupo sobre factores pronósticos en AR de corta evolución, tras la instauración de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), los anti-PCC no se mostraron como factor capaz de predecir independientemente la progresión radiológica de la AR al cabo de un año¹². Así pues, se requerirán nuevos estudios y con un seguimiento a más largo plazo para establecer si la determinación de los anti-PCC al inicio de la enfermedad verdaderamente distingue un subgrupo de pacientes con AR más grave.

¿Tienen estos autoanticuerpos algún papel en la patogenia de la enfermedad? El hecho de que estos autoanticuerpos se detecten en estadios muy precoces de la AR, incluso en fases preclínicas¹³, la evidencia de que la sinovial es uno de los puntos donde se producen los AFA¹⁴ y el hecho de que se ha detectado la presencia de proteínas citrulinadas intracelulares en las biopsias sinoviales de pacientes con AR no halladas en las biopsias controles¹⁵ podrían orientarnos hacia un posible papel patogénico de estos autoanticuerpos en la AR, aunque siempre nos queda la duda de si verdaderamente fue primero el huevo o la gallina¹⁶. Sin embargo, como propone Van Venrooij⁵, el hecho de que los anti-PCC presenten una especificidad de casi el 100% y que el PAD, enzima responsable de la citrulinización, sea una enzima al parecer regulada hormonalmente, hacen que nos planteemos si los

procesos relacionados con la citrulinización de determinadas proteínas podrían tener algún papel etiopatogénico en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como podría ser la AR.

Los anti-PCC son los anticuerpos más específicos en la AR, de manera que sólo los presentan entre el 2-5% de los pacientes afectados por otras enfermedades reumáticas distintas de la AR, así como sujetos sanos. Sin embargo, nuestro grupo ha descrito por primera vez la presencia de estos autoanticuerpos en el 56% de los pacientes afectados de reumatismo palindrómico (RP)¹⁷, lo que sugiere a nuestro entender que el RP podría tratarse de una forma incompleta o frustrada de la AR.

Así pues, y como conclusión, a pesar de que todavía quedan muchas dudas sobre si los anticuerpos anti-PCC desempeñan o no un papel en la etiopatogenia de la AR y de que son precisos nuevos estudios para confirmar los hallazgos sobre su posible función en el pronóstico de la enfermedad, creo que queda suficientemente demostrada su utilidad en el diagnóstico de la AR, sobre todo en las AR de corta duración, y en las formas seronegativas, por lo que su determinación debería ser una de las pruebas de rutina de las CARC.

Por otro lado, y dada la gran especificidad demostrada por multitud de estudios, la accesibilidad y estandarización para su determinación existentes en la actualidad, hacen que nos planteemos si se deberían incluir estos autoanticuerpos en los criterios de clasificación de la AR o, como plantea Visser⁷, en unos nuevos criterios diagnósticos. En mi opinión, los anti-PCC deberían incluirse en los criterios de clasificación de la AR o, como está sucediendo, en el desarrollo de unos posibles criterios diagnósticos para su utilización en las CARC, más aún si tenemos en cuenta que en la actualidad ya se dispone de un ELISA de segunda generación (CCP2) que ha aumentado la sensibilidad de estos autoanticuerpos hasta el 80% manteniendo una especificidad que ronda el 99%¹⁸. No creo que los anti-PCC vayan a sustituir al FR, pero sí que pueden aportar datos complementarios para el diagnóstico y, por qué no, para el pronóstico de la AR. Probablemente no tardaremos mucho tiempo en incorporar a nuestra descripción de una AR además de su estado respecto al FR, su estado respecto a los anti-PCC.

Bibliografía

1. 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.
2. Nienhuis RL, Mandena EA. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302-5.
3. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979; 2:97-9.

4. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995;95:2672-9.
5. Van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:249-51.
6. 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.
7. Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
8. Vasishta A. Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: the role of anti-CCP antibodies. *Am Clin Lab* 2002;21:34-6.
9. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001;47:1089-93.
10. Van Jaarsveld CH, Ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, Van Booma-Frankfort C, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:689-97.
11. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;62:120-6.
12. Sanmartí R, Gómez A, Ercilla G, Gratacós J, Larrosa M, Suris X, et al. Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDS: a one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology* 2003;16:16.
13. Rantapaa Dahlqvist S, De Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Sttenlund H, et al. Anti-CCP antibodies and IgA-Rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:OP0016.
14. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Durieux JJ, Nogueira L, Vincent C, Girbal-Neuhauser E, et al. In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. *Clin Exp Immunol* 2000;119:544-52.
15. Baeten D, Peene I, Union A, Meheus L, Sebbag M, Serre G, et al. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2001;44:2255-62.
16. Smolen JS, Steiner G. Are autoantibodies active players or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:201-6.
17. Salvador G, Gómez A, Viñas O, Ercilla G, Cañete JD, Muñoz-Gómez J, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2003;16:16.
18. Van Venrooij WJ, Van de Putte LB, Van den Hoogen FH. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in early rheumatoid arthritis: comment on the editorial by Scott. *Arthritis Rheum* 2003;48:857; author's reply 857-8.