



# AR Y AIJ. ¿SON MÁS DIFERENTES QUE SEMEJANTES?

CONSUELO MODESTO

*Servicio de Reumatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.*

¿Son la artritis reumatoide (AR) y la artritis idiopática juvenil (AIJ) realmente diferentes? A pesar de que las dos se expresan mediante la aparición de un proceso inflamatorio articular crónico, podemos decir *a priori* que sí: son diferentes. Esto significa, para el reumatólogo que se acerca a la AIJ, ya experimentado en el tratamiento de la AR en el adulto, la necesidad de cierto aprendizaje y esfuerzo para comprender esta enfermedad de aparición en la infancia.

Hablamos de AIJ cuando estamos en presencia de una artritis mono, oligo o poliarticular, de más de seis semanas de duración, en un niño de edad inferior a los 16 años. Esta enfermedad se asienta, por tanto, en un individuo particular, en un organismo que está en constante, pero no uniforme, crecimiento.

En la década de los noventa, los autores que escribieron sobre este tema eran, y son, excelentes clínicos, de forma que fueron capaces de sistematizar las distintas formas de presentación y evolución de la AIJ<sup>1</sup>. Este análisis minucioso culminó con el acuñamiento del nombre primero (idiopática y no crónica o reumatoide) y después con la creación de los criterios de clasificación<sup>2</sup>. Así, la AIJ se subdivide hoy en siete formas distintas. Seguir estos criterios de clasificación ayuda enormemente en la tarea de encontrar planteamientos terapéuticos adecuados, de probada eficacia y mayoritariamente admitidos por especialistas de todo el mundo.

Si bien en la figura 1 se muestra un camino patogénico similar para la AR y la AIJ, las diferencias entre ambas radican no sólo en su presentación clínica, sino también en aspectos importantes de esta patogenia. En ambas entidades el huésped se encuentra genéticamente predispuesto a presentar la

enfermedad, pero no del mismo modo; como veremos, los posibles antígenos que actuarían como desencadenantes de la enfermedad en la AR, parecen no encontrarse en la AIJ; por último, en la amplificación de la respuesta inflamatoria, si bien existe un desequilibrio a favor de las moléculas proinflamatorias en ambas entidades, el papel que desempeñan cada una de ellas tampoco parece ser superponible.

HLA-DR4, o mejor dicho, alguno de los fenotipos determinables mediante PCR de DR4, están asociados a un mayor riesgo de presentar AR. En la AIJ, debido a su menor prevalencia en la población, los estudios realizados sobre la posible asociación HLA-AIJ tenían la limitación de contar con un número demasiado pequeño de pacientes para poder extraer conclusiones fiables.

Un grupo de trabajo británico<sup>3</sup> consiguió (en el año 2002) reunir a más de 500 pacientes con AIJ y contrastar las diferentes frecuencias de los alelos de HLA A, B y DR con una población similar control. Curiosamente, DR4 se muestra como protector de la enfermedad en AIJ, tomada en su conjunto, al igual que DR7. En cambio, son DR8 y DR11 los que aumentan el riesgo de enfermedad (precisamente porque aumentan el riesgo de la forma de presentación más común, la forma oligoarticular). Si, por su conformación en el espacio, el alelo HLA determina de alguna manera cuál es el antígeno presentado a la célula T, al partir de asociaciones con HLA diferentes para AR que para AIJ, sería lógico pensar que estos antígenos serán diferentes entre AR y AIJ.

Datos recientes de estudios de modelado molecular indican que los péptidos que contienen citrulina, pero no sus correspondientes (o paralelos) que contienen arginina, pueden unirse eficientemente



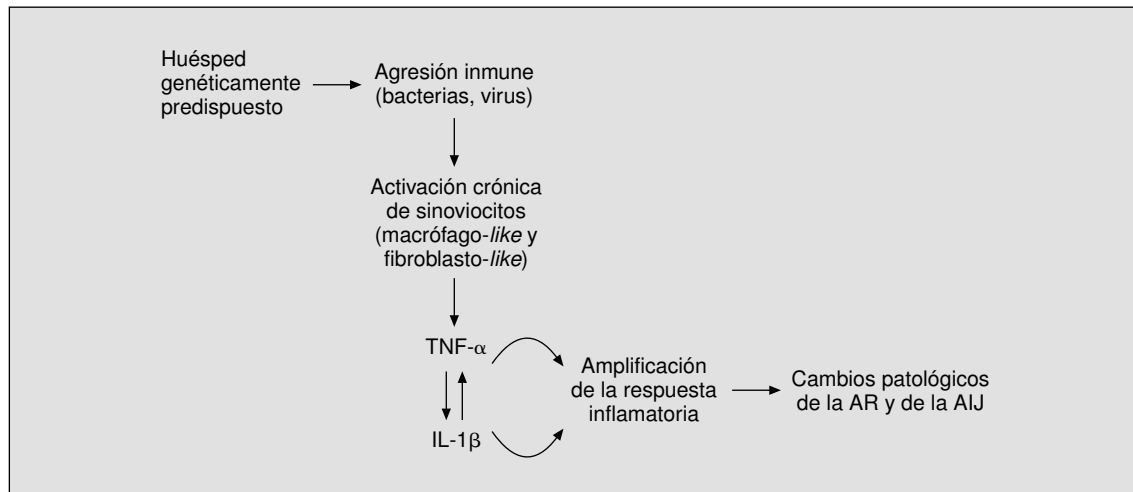


Figura 1&gt;

Mecanismo patogénico común para la AR y la AIJ.

al complejo molecular HLA-DRB1\*0401 (DR4) *in vitro*. Más aún, en el modelo animal del ratón transgénico para HLA-DRB1\*0401, la respuesta celular T se produce sólo tras la estimulación por péptidos citrulinados, pero no si se utilizan péptidos portadores de arginina. ¿Tiene esto interés en cuanto a las posibles diferencias entre AR y AIJ? Creemos que sí. En los últimos años son muy numerosas las publicaciones que demuestran la alta sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti-péptido citrulinado (antiCCP-2) en la AR. Encontramos valores entre un 47 y un 70% para la sensibilidad y entre un 90 y un 98% para la especificidad<sup>4-8</sup> (tabla 1).

Sin embargo, no ocurre lo mismo en AIJ. Utilizando técnicas similares (mediante *kits* comerciales), sólo se encuentra una positividad de estos autoan-

ticuerpos en un 2-3% de la población total de AIJ. En cambio, si miramos los resultados para el subgrupo poliarticular FR (+), encontramos que un 70% es positivo para antiCCP-2. Es decir, los pacientes con la forma más similar a la AR y portadores de FR presentan prácticamente con la misma frecuencia que los adultos anticuerpos anti-péptido citrulinado, pero esto no es aplicable a los otros subgrupos<sup>9,10</sup>.

Si atendemos al conocimiento actual, algunos autores<sup>11</sup> defienden que los péptidos citrulinados provenientes de la transformación de la fibrina, vimentina e histonas intraarticulares son el antígeno candidato más probable en la AR; son la chispa que dará lugar a un gran fuego, quizá años después de su aparición, siempre que el fenómeno se inicie en un huésped predispuesto. Por lo explicado ante-

Tabla 1&gt;

Algunas publicaciones sobre la frecuencia de aparición de los anticuerpos antiCCP-2 en la AR

Autor	Año	N	Grupo control	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Saraux	2003	270 (AR inicio)	No	47	93
Dubucquoi	2004	140	Sí	65	96
Lee	2003	103	Sí	66	90,4
Zeng	2003	191 (60 AR de inicio)	Sí	47,1	97
Rantapää	2003	67	Sí	70	98

riormente en cuanto a la falta de relación entre DR4 y AIJ, esta hipótesis no podría ser aplicable a la forma infantil.

Por último, en las dos entidades se produce una amplificación inmensa de la respuesta inflamatoria, que se perpetúa en el tiempo. En esta amplificación los factores determinantes son similares, pero no idénticos. Tomemos dos ejemplos.

El primero es la citocina proinflamatoria factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). El tejido inflamatorio de la sinovial presenta múltiples células, sobre todo en los sinoviocitos de la capa superficial, que contienen esta citocina, tanto en la AR como en la AIJ.

En 1992 se conoce por primera vez la existencia de un polimorfismo en el promotor del gen de TNF- $\alpha$ , en la base -308<sup>12</sup>. La presencia de este polimorfismo ha sido puesta en relación, al menos en algunos estudios funcionales, con una mayor producción de TNF- $\alpha$  tras la estimulación antigénica de células mononucleares. Sin embargo, -308 G→A no es más frecuente en pacientes con AR, como cabría esperar dada la inflamación persistente, lo que ha sido probado por diversos grupos de investigación.

Cuando observamos qué es lo que ocurre en la AIJ respecto a este mismo polimorfismo vemos que, la presencia de -308 G→A se asocia a un peor pronóstico, mientras que la forma más benigna de la enfermedad, el subgrupo oligoarticular, tiende a permanecer exquisitamente fiel a la secuencia original -308 GG (ausencia de polimorfismo)<sup>13</sup>. Es decir, al contrario de lo encontrado en la AR, parece que la secuencia del promotor de TNF- $\alpha$ , sí influye en la forma de presentación y posible pronóstico de la AIJ.

Clínicamente sabemos que la AR responde bien al tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ , solos o en asociación con metotrexato (MTX). En la AIJ es así de nuevo, especialmente para la forma poliarticular. Sin embargo, la forma más inflamatoria, la forma de comienzo sistémico, escapa a la acción beneficiosa de estos agentes.

El segundo ejemplo lo constituye precisamente el empleo de terapia biológica en la forma sistémica de AIJ. De Benedetti et al<sup>14</sup> han demostrado a lo

largo de años de investigación, utilizando tanto modelos experimentales *in vitro* como modelos animales, que muchos de los síntomas que caracterizan a la AIJ sistémica dependen directamente de una producción elevada de interleucina-6 (IL-6), lo que podría venir determinado genéticamente, una vez más, por la estructura particular del promotor del gen en los pacientes que presentan esta forma de la enfermedad.

Lo lógico entonces sería utilizar un agente biológico anti-IL-6 en su tratamiento. Yokota et al<sup>15</sup> publicaron los datos de los primeros niños afectados de AIJ sistémica tratados con MRA (anti-IL-6R) con resultados realmente esperanzadores. Sin embargo, hasta el momento son pocos los pacientes que han podido ser tratados con MRA, al menos en Europa.

Por el contrario, el gran avance en el tratamiento de la forma sistémica ha venido dado por la utilización de anti-IL-1 (anakinra). Este agente, cuya efectividad en la AR es moderada<sup>16</sup>, consigue yugular totalmente los síntomas en la AIJ de comienzo sistémico: en las 24 h siguientes al comienzo del tratamiento desaparecen la fiebre y el exantema; en la semana siguiente los síntomas articulares. Gracias a la utilización de anakinra, la corticoterapia puede disminuirse hasta dosis mínimas o incluso llegar a suspenderse<sup>17</sup>.

Como vemos, utilizamos los mismos agentes biológicos a los que tenemos acceso tanto en la AR como en la AIJ; sin embargo, podríamos decir que cada forma de AIJ parece “elegir” su propio agente biológico.

Esperamos haber alcanzado en estas líneas nuestro objetivo: mostrar que tanto la AR como la AIJ provienen de un camino común caracterizado por la presencia de inflamación crónica articular, pero que, sin embargo, difieren en cuanto al huésped (y no sólo por la edad del paciente), en su mecanismo patogénico inicial (posibles determinantes antígenicos distintos) y en su respuesta al tratamiento, sobre todo cuando utilizamos tratamientos biológicos con agentes selectivamente dirigidos frente a moléculas proinflamatorias individualizadas. AIJ, por tanto, no es y no debe considerarse una forma infantil de AR.

# Bibliografía

1. Prieur AM. Management of children with chronic rheumatism. Similarities and differences with rheumatoid polyarthritis. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:280-6.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
3. Thomson W, Barrett JH, Donn R, et al; British Paediatric Rheumatology Study Group. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1183-9.
4. Saraux A, Berthelot JM, Devauchelle V, et al. Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:2535-9.
5. Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D, et al. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:415-9.
6. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:870-4.
7. Zeng X, Ai M, Tian X, et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:1451-5.
8. Rantapää-Dahlqvist S, De Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2741-9.
9. Van Rossum M, Van Soesbergen R, De Kort S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:825-8.
10. Low JM, Chauhan AK, Kietz DA, et al. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:1829-33.
11. Vossenaar ER, Van Venrooij WJ. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:107-11.
12. Wilson AG, De Giovine FS, Blakemore AIF, et al. Single base polymorphism in the tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet.* 1992;1:353.
13. Ozen S, Alikasifoglu M, Bakkaloglu A, et al. Tumour necrosis factor alpha G $\rightarrow$ A -238 and G $\rightarrow$ A -308 polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:223-7.
14. De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1994;93:214-9.
15. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:818-25.
16. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:614-24.
17. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201:1479-86.