

El Residente

## REVISIÓN - OPINIÓN

# Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP) en artritis reumatoide

Fabiola Idaly Casillas-Iglesias,\* David Bonilla-Lara,\*\* Jessica Daniela Murillo-Vázquez,\*\* Esther Guadalupe Corona-Sánchez,\*\*\* Martha Gabriela Contreras-Moreno,\* Mónica Saucedo-Ulloa,\* Juan Manuel Saldaña-Anguiano,\* Laura González-López\*\*\*\*

**RESUMEN.** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica sistémica, inflamatoria, autoinmune y progresiva, de etiología desconocida, que conduce a una lesión estructural articular, al deterioro funcional y a la disminución de la calidad de vida. Tiene una prevalencia en Latinoamérica del 23%; en México, 1.6% de los adultos la padecen, siendo el principal motivo de consulta en el servicio de reumatología. En los últimos 10 años, han ocurrido cambios en el panorama de esta enfermedad, como es el caso de los biomarcadores de la AR, con la aparición y estandarización de los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP), incluyéndose en los criterios diagnósticos del 2010, con la ventaja de que permiten un diagnóstico temprano de la AR, pues son aplicados a un grupo de pacientes con sinovitis de reciente comienzo; resultan positivos en el 40% de los pacientes de AR seronegativos y sólo se presentan en un 2 a 5% de los pacientes con otra enfermedad reumática distinta de AR. La positividad de anti-CCP se relaciona con mayor daño estructural, peor progresión radiológica y una evolución más severa de la enfermedad. En esta revisión, se presenta la evidencia conocida sobre los anti-CCP en el diagnóstico de la artritis reumatoide.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, anticuerpos antipéptidos citrulinados cílicos (anti-CCP).

**ABSTRACT.** *Rheumatoid arthritis (RA) is a progressive systemic autoimmune inflammatory chronic disease of unknown etiology, leading to a structural joint damage, functional impairment and reduced quality of life. Its prevalence is 23% in Latin America, in Mexico, 1.6% of adults suffer from it, which makes it the main reason for consultation in the rheumatology service. In the last 10 years, changes have occurred in the landscape of this disease, such as biomarkers of RA, with the appearance and standardization of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), which were included in the diagnostic criteria of 2010, with the advantage of allowing early diagnosis of RA, as they are applied to a group of patients with recent-onset synovitis, are posi-*

\* Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud, México.

\*\* Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

\*\*\* Departamento de Fisiología, Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Musculoesquelético del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

\*\*\*\* Departamento de Medicina-Reumatología, Hospital General Regional Núm. 110, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México.

**Correspondencia:**

**Dra. Laura González-López**

Avenida Salto del Agua No. 2192, Col. Jardines del Country, 44210, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. y fax: (0133) 38541369. E-mail: dralauragonzalez@prodigy.net.mx

**Conflicto de intereses:**

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo

Recibido: 22 de diciembre de 2014. Aceptado con modificaciones: 9 de marzo de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medigraphic.com/elresidente](http://www.medigraphic.com/elresidente)

tive in 40% of seronegative RA patients and only appear in 2-5% of patients with rheumatic diseases other than RA. Positivity anti-CCP is related to greater structural damage, greater radiographic progression and a more severe course of the disease. This review presents the known evidence about anti-CCP in the diagnosis of rheumatoid arthritis.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, anti-citrullinated peptide antibodies (anti-CCP).

## DEFINICIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica sistémica, inflamatoria, autoinmune, degenerativa y progresiva que conduce a una lesión estructural articular, al deterioro funcional y a la disminución de la calidad de vida en la mayoría de los pacientes.<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La AR es de las enfermedades reumáticas inflamatorias más frecuentes, con una prevalencia en la población adulta del 0.5 al 0.8%,<sup>2</sup> afectando principalmente mujeres, en una proporción de 2 a 3 por cada varón. Puede presentarse a cualquier edad, con una máxima incidencia entre los 30 y 55 años de edad,<sup>3</sup> con cifras de 30/100,000 hombres en edad adulta y de 50 a 60/100,000 mujeres en edad adulta.<sup>2</sup> La prevalencia en Latinoamérica es del 23%; en México, 1.6% de los adultos la padecen.<sup>4</sup>

## ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la AR se desconoce hasta el momento, aunque se han identificado diversos factores predisponentes, siendo éstos, principalmente: a) ambientales, como la exposición al humo de tabaco; b) genéticos, asociados al antígeno leucocitario humano (HLA)-DRB1; c) inmunológicos, con un incremento de la producción de citocinas proinflamatorias. Estos factores propician una pérdida de la tolerancia inmunológica, así como un incremento de la producción de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP), ocasionando destrucción ósea y de tejido periarticular. En pacientes con AR se han identificado niveles séricos elevados de citocinas proinflamatorias,

que poseen un papel preponderante en la enfermedad, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , interleucina (IL)-1 $\beta$ , interferón (IFN)- $\gamma$  e IL-6 en el tejido y líquido sinovial de pacientes con AR.<sup>5</sup>

## CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

La AR afecta, principalmente, articulaciones periféricas de manera simétrica, caracterizada por un proceso inflamatorio en la membrana sinovial que ocasiona la formación del *pannus*. El *pannus* es un tejido de granulación que se origina en la sinovia y participa en la destrucción ósea y del cartílago adyacente. La constitución del infiltrado inflamatorio sinovial es a base de fibroblastos, sinoviocitos, macrófagos, células plasmáticas, células dendríticas, linfocitos T, mastocitos y neutrófilos.<sup>1</sup>

En el tejido sinovial se encuentran, principalmente, células T CD4, CD8, macrófagos y linfocitos B. A través de la estimulación por un antígeno no conocido, se produce una activación de linfocitos T CD4 que liberan citocinas proinflamatorias, con la consiguiente estimulación de macrófagos a nivel sinovial que producen TNF- $\alpha$  e IL-1, responsables de perpetuar el proceso inflamatorio y de la sintomatología sistémica, además de contribuir a la degradación del cartílago y del hueso mediante la activación de proteasas, así como de las células responsables de la resorción ósea, los osteoclastos.<sup>5</sup>

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la AR existen los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (ACR), propuestos en 1987,<sup>6,7</sup> los cuales consideran manifestaciones clínicas, radiográficas y serológicas de la enfermedad. Sin embargo, los pacientes son clasifica-

dos en etapas avanzadas de la enfermedad, limitando la detección en fases iniciales.<sup>8</sup>

En los últimos 10 años, han ocurrido cambios en el panorama de esta enfermedad, como es el caso de los biomarcadores de la AR, dentro de los cuales destacan los anti-CCP. Los anti-CCP fueron incluidos como parámetro para el diagnóstico de AR en los criterios diagnósticos del 2010 (*Cuadro I*),<sup>9</sup> los cuales toman en cuenta la afectación articular, serología (presencia de factor reumatoide y anti-CCP), reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular) y duración de la enfermedad.<sup>10</sup>

**Cuadro I.** Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide 2010 del Colegio Americano de Reumatología y de la Liga Europea contra el Reumatismo.

Criterios de clasificación para artritis reumatoide	
Afectación articular	Puntuación
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y anti-CCP negativos	0
FR y anti-CCP positivos bajos (< 3 vn)	2
FR y anti-CCP positivos altos (> 3 vn)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Anti-CCP = Anticuerpos contra péptidos citrulinados cílicos; FR = Factor reumatoide; PCR = Proteína C reactiva; VN = Valor normal; VSG = Velocidad de sedimentación globular.

## ANTICUERPOS ANTI-CCP

En la década de los años sesenta, Nienhuis y Mandena describieron unos anticuerpos presentes en el 50% de los pacientes con AR, como los anticuerpos antifactor perinuclear (APF) de tipo gammaglobulina (IgG), dirigidos contra los gránulos queratohialinos perinucleares, que son precursores de la queratina de las células epiteliales, encontrando una sensibilidad del 49 al 91% de los pacientes, los cuales tenían una especificidad del 73 al 99%.<sup>11</sup> Años más tarde, en 1976, Young describió los anticuerpos anti-queratina (AKA), los cuales se encontraron con una sensibilidad del 36 al 59% y una especificidad que va del 88 al 99%,<sup>12</sup> siendo ambos tipos de autoanticuerpos de gran especificidad para identificar AR. Tiempo después, se demostró que tanto los APF como los AKA iban dirigidos contra una proteína relacionada con la filagrina y la profilagrina humanas, por lo que se les denominó «anticuerpos antifilagrina» (AFA). Posteriormente, se encontró que estos anticuerpos se dirigían contra ciertos fragmentos citrulinados de filagrina, y evidenciaron que la citrulinación era necesaria para que las moléculas de filagrina fuesen reconocidas por los autoanticuerpos específicos de la AR.<sup>13</sup>

## PEPTIDIL ARGININA DEIMINASA Y CITRULINACIÓN EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Existen cambios químicos que ocurren con las proteínas después de ser sintetizadas, como es el caso de la citrulinación, que consiste en una transformación postranscripcional del aminoácido arginina en citrulina mediante la intervención de la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD). La conversión de arginina en citrulina es capaz de activar la respuesta inmune, ya que la citrulina es el elemento imprescindible que forma parte del epítopo antigénico debido a que su ausencia elimina la reactividad.<sup>14</sup>

En la sinovia inflamada existen macrófagos que expresan PAD2 y granulocitos con PAD4 que citrulinizan proteínas; sin embargo, la ci-

trulinación de proteínas no es un proceso específico de la AR, sino que es un cambio fisiológico asociado a la inflamación, y no está limitada a la sinovia. La citrulinación puede ser desencadenada por factores ambientales como tabaquismo o por un agente infeccioso; puede conducir a la formación de anti-CCP si los linfocitos de individuos susceptibles (con epítope compartido) contienen el antígeno leucocitario humano [HLA], reconociendo los epítopes citrulinados.<sup>15</sup>

En los procesos inflamatorios, cuando ocurre la muerte celular, hay un flujo de calcio del exterior al interior de la célula, activando las PAD, dentro de un proceso fisiológico de citrulinación de proteínas intracelulares que facilita su degradación.<sup>16</sup> Se han identificado seis isoformas de la PAD, de las cuales solamente los isotipos 2 y 4 poseen relevancia en la AR,<sup>17</sup> demostrándose recientemente que tanto la presencia de anti-CCP como la expresión de PAD4 anteceden a la aparición de manifestaciones clínicas en la AR. De igual modo, la expresión de PAD2 y proteínas citrulinadas en el líquido sinovial sugiere que la citrulinación es un cambio fisiológico asociado a la inflamación, pero es un proceso propio de la AR, la formación de anticuerpos patogénicos dirigidos a proteínas citrulinadas.<sup>18</sup>

Schellekens y colaboradores desarrollaron la primera prueba para la detección de anti-CCP, en un estudio en el que se incluyeron pacientes con AR, controles sanos, así como pacientes con algún tipo de infección. Los datos obtenidos fueron una especificidad del 98% y sensibilidad del 68% para el diagnóstico de AR.<sup>19</sup> Con el desarrollo de la segunda generación de pruebas para la detección de anti-CCP (anti-CCP2), se obtuvo una especificidad similar y mayor sensibilidad, 96.1 y 77%, respectivamente.<sup>20</sup>

### ANTICUERPOS CONTRA PÉPTIDOS CITRULINADOS CÍCLICOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Dentro de un ambiente inflamatorio, cuando se producen los péptidos citrulinados en el es-

pacio extracelular, pueden acceder fácilmente al sistema inmune y, así, desencadenar una respuesta inmunológica; no obstante que los procesos inflamatorios son frecuentes, sólo una mínima parte de la población desarrolla anti-CCP, los cuales son muy específicos de la AR.<sup>21</sup>

Se ha demostrado que la presencia de anti-CCP positivos se encuentra asociada con una evolución rápidamente progresiva de la AR, con el temprano desarrollo de lesiones erosivas, alteraciones radiológicas, mayor actividad de la enfermedad y pérdida de la función, en comparación con los pacientes que son anti-CCP negativos para las AR seropositivas. También se les considera predictores independientes del pronóstico de la enfermedad, ya que en las AR seronegativas, la positividad de los anti-CCP tiene relación con el desarrollo de enfermedad erosiva.<sup>7</sup>

La presencia de anti-CCP se relaciona con mayor daño estructural y una evolución más severa de la enfermedad; así mismo, existe relación entre la producción de anti-CCP y la susceptibilidad a la AR, en presencia de los alelos del HLA-DR.

Los anticuerpos anti-CCP son más útiles en la práctica clínica, sobre todo los de segunda generación, ya que comparados con el FR, tienen la misma sensibilidad, pero son más específicos,<sup>22</sup> tomando en cuenta que se encuentran en sólo el 2 a 5% de los pacientes con otra enfermedad reumática distinta de AR, así como personas sanas,<sup>10</sup> y el 40% de los pacientes de AR seronegativos tienen positividad para estos anticuerpos, por lo que se les ha denominado como el nuevo FR.<sup>23</sup>

Algunas características de los pacientes, como es el caso del tiempo de evolución de la enfermedad, pueden mostrar diferencias de sensibilidad y especificidad. En la AR de menos de seis meses de evolución, la sensibilidad es del 48%, en un año es del 51%, y en la de más de dos años es del 71%, a los puntos de corte para definir la positividad de las pruebas.<sup>24</sup>

## ANTI-CCP Y ALTERACIONES RADIOLÓGICAS

En la AR, el biomarcador que más se relaciona con progresión radiológica de la destrucción articular, por delante del FR, es el anti-CCP, incluso permitiendo su predicción.<sup>25</sup>

Kroot y colaboradores, en un estudio de cohorte en 273 pacientes con AR con más de un año de evolución, analizaron la presencia de anti-CCP con la afección radiológica. Ellos observaron mayor severidad del daño radiológico en los pacientes con títulos de anti-CCP positivos en comparación con los pacientes con anti-CCP negativos.<sup>26</sup>

De Rycke y su grupo, en un estudio de cohorte, investigaron la asociación entre la serología y la alteración radiológica de la AR; encontraron una progresión radiológica más rápida, a velocidad constante, luego de una duración promedio de la enfermedad de 0.9 años. Así mismo, se encontró que la positividad del FR y anti-CCP está fuertemente relacionada con una progresión radiológica 10 veces más agresiva a

que si sólo uno de estos biomarcadores fuera positivo.<sup>27</sup>

## CONCLUSIÓN

Los anti-CCP muestran una ventaja para el diagnóstico, pues son más específicos para diagnosticar AR que el FR, ya que sólo se presentan en un 2 a 5% de los pacientes con otra enfermedad reumática distinta de AR. Hay que tomar en cuenta que la mayoría de los pacientes que son positivos para anti-CCP también lo son para FR, y que sólo en un tercio de los pacientes ocurre el caso contrario, donde el FR es negativo pero los anti-CCP son positivos, lo que da un alto poder predictivo para ambos resultados positivos. Otra utilidad es que se pueden detectar en etapas preclínicas, estadios precoces, así como establecer un pronóstico de la enfermedad, ya que cuando los anti-CCP son positivos se ha visto una mayor agresividad de la enfermedad y peor progresión radiológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bingham CO, 3rd. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2002; 65: 3-9.
2. Schneider M, Kruger K. Rheumatoid arthritis –early diagnosis and disease management. *Deutsches Arzteblatt International*. 2013; 110 (27-28): 477-484.
3. Basra G, Jajoria P, Gonzalez E. Rheumatoid arthritis and swine influenza vaccine: a case report. *Case Reports in Rheumatology*. 2012; 2012: Article ID 785028.
4. Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumat Suppl*. 2011; 86: 3-8.
5. Sanchez-Ramon S, Lopez-Longo FJ, Carreno L. [Interleukins network in rheumatoid arthritis pathophysiology: beyond proinflammatory cytokines]. *Reumatol Clin*. 2011; 6s3: S20-S24.
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31 (3): 315-324.
7. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum*. 1999; 42 (3): 415-420.
8. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002; 41 (1): 88-95.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (9): 2569-2581.
10. Gómez A. Anticuerpos anti-PCC. *Titlerevista*. 2005; 32 (03): 85-87.
11. Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis*. 1964; 23: 302-305.
12. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *British Medical Journal*. 1979; 2 (6182): 97-99.
13. 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. *The Journal of Clinical Investigation*. 1998; 101 (1): 273-281.
14. Van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*. 2000; 2 (4): 249-251.

15. Baka Z, Gyorgy B, Geher P, Buzas EI, Falus A, Nagy G. Citrullination under physiological and pathological conditions. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. 2012; 79 (5): 431-436.
16. Balsa A, Pascual-Salcedo D, Martin J. Antibodies to citrullinated peptides in rheumatoid arthritis. *Medicina Clínica*. 2007; 128 (17): 668-673.
17. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (2): 380-386.
18. Kinloch A, Lundberg K, Wait R, Wegner N, Lim NH, Zendman AJ et al. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (8): 2287-2295.
19. 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 (1): 155-163.
20. 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 (11): 797-808.
21. Van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TW, Toes RE. The devil in the details: the emerging role of anticitrullinated autoimmunity in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2005; 175 (9): 5575-5580.
22. Van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJ. Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2004; 3 (Suppl 1): S17-S19.
23. Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006; 45 (1): 20-25.
24. 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 (7): 845-851.
25. 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 (2): 120-126.
26. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43 (8): 1831-1835.
27. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (12): 1587-1593.