



Anticuerpos anti -Péptido citrulinado (APCA) Útil en el diagnóstico de Artritis Reumatoidea temprana

Bioq. María José Svetaz
Responsable sección Inmunidad Celular. Laboratorio Central. Hospital Provincial del Centenario-
Rosario-Santa Fe-Argentina. Docente Área Inmunología. Fac. de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas-
UNR

- Por favor, hablemos sobre estos anticuerpos...

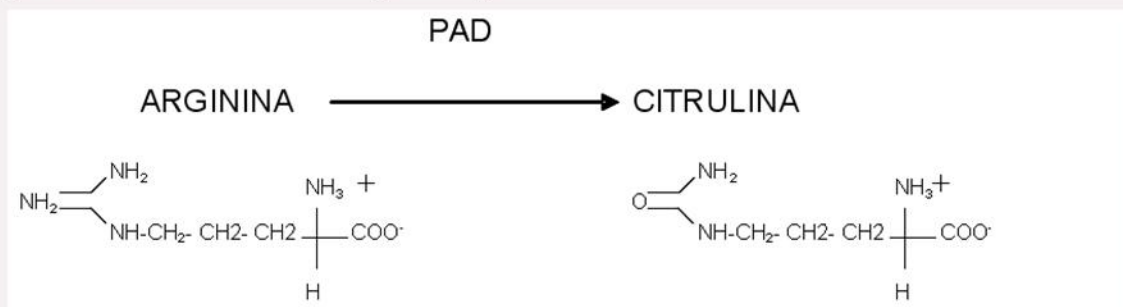
- En primer lugar revisamos brevemente algunos antecedentes. Desde 1940 se utilizó con dicha finalidad la detección del Factor Reumatoideo (FR), Ac. de isotipo IgM dirigido contra la porción FC de la molécula de IgG, a través de técnicas de aglutinación (sensibilidad:66% - especificidad: 87%).

En 1964 Nienhuis y Mandema describen un Ac. llamado factor anti-perinuclear (FAP) dirigido contra gránulos queratohialinos que rodean el núcleo en células de mucosa bucal por técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), presente en más del 90% de pacientes con AR establecida. Luego se detectaron los Acs. anti-queratina (AKA) dirigidos a proteínas presentes en el epitelio estratificado del esófago de la rata por técnica de IFI (sensibilidad:36-59% - especificidad:88-99% en pacientes con AR).

A pesar de la alta especificidad de los test para AR no se utilizaron ampliamente por falta de estandarización de los sustratos y de la interpretación de los patrones de fluorescencia.

En 1995 Sebbag y colab. demostraron que estos Acs. descritos pertenecían a la familia de autoanticuerpos (autoAcs.) dirigidos contra filagrina citrulinada (proteína de la célula epitelial de los mamíferos).

El proceso de citrulinación es una modificación postraducciona catalizada por la enzima peptidilarginina deaminasa (PAD) y se produce naturalmente durante la inflamación, apoptosis y queratinización. Miremos el esquema siguiente:



La citrulina es esencial para el reconocimiento antigénico por los Acs. antifilagrina. La flagrina no está en la membrana sinovial pero existen otras proteínas citrulinadas, que incluyen fibrina, fibronectina, vimentina, que serían blanco de los Acs. (constituirían los inmunógenos) disparando la respuesta autoinmune en la AR mediada por linfocitos B que se vería amplificada en individuos susceptibles genéticamente ó en presencia de factores ambientales (infecciones, tabaquismo) ó neuroendócrinos.

En 1998 se produjeron péptidos citrulinados sintéticos derivados de la filagrina humana usados en la detección de los autoAcs. (APCA: Acs anti-péptido citrulinado) en técnicas de ELISA. Para mejorar este reconocimiento se optimizó la composición del Ag. desarrollando un péptido citrulinado cíclico de 1º generación (CCP₁).

- ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad?

Este método reveló una sensibilidad del 68% y una especificidad del 98% en pacientes con AR. Posteriormente se probaron otros péptidos de bibliotecas peptídicas en busca de mejorar la detección de los Acs. y desde el 2000 una 2º y 3º generación de CCP fueron desarrolladas (CCP₂ y CCP₃).

Últimamente están disponibles nuevos ensayos dirigidos a la detección de Acs a-péptidos citrulinados no cíclicos como la vimentina citrulinada que sí está presente en el líquido sinovial y detecta los Acs. a-Sa, con una sensibilidad del 20-25% y una especificidad del 95% en la AR temprana.

Un ELISA para la detección de Acs. contra vimentina citrulinada mutada (a-MCV) mejora la sensibilidad (al 82%) que presenta la detección de los antedichos Acs. a-Sa, con una especificidad de hasta el 98%.

Aparte el título de los a-MCV correlaciona con la actividad de la enfermedad, no así los otros APCA, por lo que la utilidad de estos últimos es únicamente diagnóstica.

- ¿Cuál es el rol de estos anticuerpos en Artritis reumatoidea?

El rol de estos péptidos citrulinados y sus Acs. en la patogénesis de la AR permanece aun poco claro, los APCA están fuertemente asociados con el alto riesgo de desarrollo de AR por lo que son marcadores tempranos, es decir, aparecen antes del desarrollo clínico de la patología.

Entre los pacientes con diagnóstico ya hecho de AR, su presencia está asociada con mayor daño estructural, progresión radiológica y baja respuesta terapéutica.

Los APCA son distintos al factor reumatoideo (FR), junto a éste se utilizan para el diagnóstico de AR, un resultado positivo para ambos aumenta la especificidad en el diagnóstico.

En las AR tempranas ó artritis indiferenciadas (AI) presenta una gran utilidad al ser FR negativo.

- ¿Se pueden detectar en personas sanas o en otras enfermedades?

Pueden detectarse en población sana en 5-10% y en otras patologías como: tuberculosis (34%); artritis psoriática (9%); LES (8%); S.Sjögren 1º (6%); Esclerodermia /CREST (7%); hepatitis B (1%); fibromialgia (3%). Los títulos, en estos casos son menores que en AR.

Estadísticamente se determinó que la presencia de APCA presenta una razón de Odds de 37,8 en predecir el desarrollo de AR dentro de los 3 años, es decir que la chance de desarrollar AR en tres años es 38 veces mayor para los pacientes APCA(+) que para los APCA(-), de lo que se deduce su gran utilidad en el diagnóstico temprano de esta patología.

- ¿Cómo se pide?

Se solicita como anti-CCP (anti péptido citrulinado cíclico)

- ¿Cómo debe venir informado?

Se informa como positivo o negativo según el equipo con que se determine. Recordar que a mayor título mayor especificidad.

- Muchas gracias, María José

Bibliografía

*R. Aggawal, K. Liao, R. Nair, S. Ringold and K.H. Costenbader. "Anti-Citrullinated Peptide Antibody Assays and Their Role in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis"-Arthritis Rheum vol 61, Nº11, November 15, 2009, pp 1472-1483

*P. Correa, G. Tobón, G. Citera, J. Cadena, E. Schneeberger, J.F. Camargo, J.A. Maldonado-Cocco, J.M. Anaya.

"Anticuerpos anti-CCP en artritis reumatoidea: relación con características clínicas, citocinas Th1/Th2 y HLA-DRB1. *Bomédica* 2004;24:140-52

*K. Nishimura & col. "Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis"-Review-Annals of Internal Medicine, vol 146, Nº11, junio 2007.

*W.J. van Venrooij, J.M. Hazes, H. Visser. "Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis". *The Journal of Medicine*, Nov 2002, vol60, Nº 10