



Educación médica continua

Papel del Péptido Cíclico Citrulinado (PCC) en el diagnóstico de la Artritis Reumatoide

Barquero Rivera, Ángelo

Microbiólogo y Químico Clínico

Caja Costarricense del Seguro Social. Hospital William Allen, Turrialba, Cartago, Costa Rica.

Resumen:

La prueba serológica más utilizada para el apoyo diagnóstico de la Artritis Reumatoide es el Factor Reumatoide, sin embargo, no es específico para esta enfermedad. El péptido cíclico citrulinado es un marcador específico y sensible de la Artritis Reumatoide. Además, es un buen marcador pronóstico, ayuda a predecir la progresión erosiva y no erosiva, y se encuentra presente en las etapas tempranas de la enfermedad. Esta técnica diagnóstica apoyará a los médicos para escoger una óptima terapia para estos pacientes.

Palabras claves: Anticuerpo Antipéptido Cíclico Citrulinado, Artritis Reumatoide, Factor Reumatoide.

Abstract:

The most commonly serological test used to support diagnosis of Rheumatoid is Arthritis Rheumatoid factor, however, is not specific for this disease. Cyclic Citrullinated Peptide is a specific and sensitive marker of Rheumatoid Arthritis. It is also a good prognostic marker helps predict erosive progression and non-erosive, and it is present in the early stages of the disease. This diagnostic technique will assist physicians to choose optimal therapy for these patients.

Key word: Anti-CCP antibody, Rheumatoid Arthritis, Rheumatoid Factor.

Recibido: Noviembre 2009. Aceptado: Febrero 2010. Publicado: Marzo 2010.

INTRODUCCION:

La Artritis Reumatoide (AR) es una de las enfermedades más discapacitantes y puede llegar a ser mortal. Se considera que a los 10 años de iniciada la enfermedad menos de un 50% de los pacientes continúa trabajando, y la enfermedad condiciona una disminución de los ingresos económicos familiares de al menos el 50% [1].

Aún con su baja especificidad el factor reumatoide (FR) se utiliza ampliamente en el diagnóstico de la Artritis Reumatoide. En algunas patologías como el Síndrome de Sjögren puede ser tan alto como el 85-90 por ciento de positividad de los casos y se encuentra elevado hasta en un 15 % en sujetos sanos. Usualmente está ausente o variable en AR menor de 1 año, y en general su utilidad en clínica es cuando se presentan títulos altos, que son de valor pronóstico [2, 3, 4, 5].

El diagnóstico temprano de la enfermedad es de gran importancia para conseguir el mayor beneficio terapéutico. Se ha reportado la disminución de mortalidad relacionada con la AR, en pacientes con una terapia de pronta instauración [6, 7].

Es por esta razón, por lo cual es importante dar a conocer este tipo de exámenes para que los laboratorios clínicos puedan ofrecer a los médicos, una prueba de diagnóstico temprano, que además permita dar información en cuanto al pronóstico de la AR en beneficio de los pacientes [8, 9].

El anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado

Los péptidos citrulinados son proteínas que contienen residuos de citrulina. La citrulina es un constituyente esencial de

los determinantes antigénicos reconocidos por anticuerpos específicos en la AR. 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 deiminasa (PAD). Esto cambia sus propiedades antigénicas [10].

Existen algunos datos que pueden sugerir que los anti-PCC no son un epifenómeno sino que puede interferir en la fisiopatología de la artritis reumatoide. Incluso, se ha reportado la aparición precoz de anticuerpo anti-PCC mucho antes del inicio sintomático de la enfermedad [11].

Las proteínas citrulinadas se comportan como neoantígenos y son presentadas por las células presentadoras de antígeno unidas a moléculas del HLA-DR (antígenos de histocompatibilidad). Esto produce una estimulación de las células T, que a su vez, estimulan las células B para producir autoanticuerpos anti-PCC. Los anticuerpos se unen a las proteínas citrulinadas produciendo una estimulación del sistema mononuclear fagocítico. Alteraciones en este proceso pueden llevar a una respuesta anómala perpetuando la inflamación, lo que conlleva a artritis reumatoide [10, 12].

Técnica para la determinación de los anticuerpos anti-PCC

La técnica usada para la búsqueda semicuantitativa de anticuerpos IgG contra la PCC es el ELISA, cuyos kits de uso comercial están ampliamente disponibles. Desde su descubrimiento, la calidad de estos kits ha ido mejorando en cuanto a sensibilidad y especificidad, por lo que en la literatura aparecen descritos como de primera, segunda o tercera

generación (PCC 1, PCC 2 y PCC 3, respectivamente). Desde su desarrollo en 2002 se usan los de segunda generación principalmente. Si bien la detección automatizada hace fácil y confiable su detección, éste sigue siendo un examen relativamente costoso, pero que se justifica por los beneficios al paciente [7, 13, 14].

Esta prueba está disponible en algunos laboratorios privados del país. En la CCSS esta prueba es referida por los servicios de Reumatología de los Centros de Salud y la toma de muestra (sangre venosa) se realiza en el laboratorio del centro de atracción de paciente y es referida al laboratorio del Hospital Calderón Guardia. En el sector privado existe mucha variación en los precios de este examen debido a que son pocos los laboratorios que cuentan con esta prueba, por lo tanto, los que no la disponen, refieren sus muestras. El Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica regula el precio mínimo de la prueba, el cual es más del doble del costo de la prueba para el Factor Reumatoide. Sin embargo, la alta especificidad de los anticuerpos anti-PCC los hacen un mejor marcador para el diagnóstico temprano de Artritis Reumatoide frente al Factor Reumatoideo. Esto disminuye costos de tratamiento y rehabilitación de pacientes.

Los anti-PCC como apoyo a la práctica médica

Al igual que la mayoría de los autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes, los anticuerpos anti-PCC aparecen y son detectables en el suero años antes del inicio de las manifestaciones y diagnóstico de AR. Se ha reportado detección de éstos hasta 18 años antes del diagnóstico de la

enfermedad, y en promedio, aproximadamente preceden el desarrollo de enfermedad clínica por cinco años [2, 15].

En pacientes con artritis de aparición reciente, con cuadros que no permiten un diagnóstico preciso (“artritis indiferenciadas precoces”), un 75% de los positivos (anti-PCC) evoluciona a una AR a un año plazo.

En un estudio de cohorte y prospectivo, para predecir la progresión de artritis no diferenciada en AR y llevado a cabo en el departamento de Reumatología de la Universidad de Leyden, Holanda, siguiendo durante 3 años a 127 pacientes con artritis indiferenciadas, 64 de 69 sujetos con anti-PCC positivo progresaron a Artritis reumatoide, dando un valor predictivo positivo (PPV) de 93% y un valor predictivo negativo (NPV) de 74%. La progresión a AR fue observada solamente en 51 de 68 sujetos con factor reumatoide positivo para un PPV de 75% y NPV del 70% [10, 16]

Para la AR los Anti-PCC 2 tienen una mayor sensibilidad que los Anti-CCP1 (77% versus 68%) con una especificidad similar (95% versus 96%) para el diagnóstico de AR respecto de otras enfermedades articulares y de 99% con respecto a población sana, sin patología articular. Los anticuerpos anti-PCC permiten realizar el diagnóstico diferencial con enfermedades como la polimialgia reumática y la artritis reumatoide del anciano. Según diferentes estudios los porcentajes de anti-PCC positivos en otras patologías diferentes a la AR es bajo. Sólo en una enfermedad distinta de la artritis reumatoide se han encontrado títulos elevados de anticuerpos anti-PCC: el reumatismo palindrómico (Cuadro 1) [6, 13, 17].

Además, se ha reportado que es un buen indicador pronóstico en la AR ya diagnosticada, pues los pacientes con menor título de anti-PCC tienen mejor evolución clínica y radiológica [2]

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología datan de 1987, estos se comportan mejor para definir cronicidad de la enfermedad que para diferenciar a los pacientes que tendrán un curso destructivo e incapacitante de los que no lo tendrán. Se basan en criterios radiológicos y clínicos. La única prueba dentro de estos criterios es el factor reumatoideo.

Visser y colaboradores han publicado criterios para estimar la probabilidad de que los pacientes con artritis de reciente comienzo desarrollen una enfermedad autolimitada, persistente no erosiva, o persistente destructiva.

Dentro de los criterios de laboratorio mantienen la importancia del FR, pero añaden como marcador independiente la presencia de anti-CCP. El valor de estos anticuerpos en el diagnóstico precoz de la AR ha sido descrito en otras publicaciones [18, 19, 20].

Conclusiones

La detección de anticuerpos anti-PCC es una prueba muy sensible y específica para la artritis reumatoide que permite a los médicos realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad debido a que son detectados antes de las manifestaciones clínicas y permite adelantar el tratamiento con los beneficios que implica en la salud de los pacientes artríticos.

Los anticuerpos anti-CCP suponen una importante herramienta para el pronóstico de la Artritis Reumatoide pues

correlacionan con la gravedad de otros hallazgos clínicos.

Sus características los hacen más que adecuado para su incorporación como un examen de laboratorio de rutina para el diagnóstico de esta enfermedad.

Los anti-PCC permiten realizar diagnóstico diferencial con una gran cantidad de enfermedades reumatológicas, por lo que los especialistas en reumatología se ven beneficiados en sus labores diagnósticas y terapéuticas.

Bibliografía

1. Alfaro, J. En busca de un diagnóstico temprano para artritis reumatoide. *Revista peruana de reumatología*. 2003; 9 (1):55-59.
2. Lomonte, B. Factor reumatoide. *Manual de Laboratorio: Laboratorio de inmunología clínica*. 2003; 1 (1): 77-82.
3. Richard, A. Marcadores inmunológicos en Artritis Reumatoide. *Guía de práctica clínica y de laboratorio: Autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes*. 2006; 1(1): 111-12.
4. Saavedra, P., Vásquez, G. El laboratorio en la evaluación de la artritis reumatoide temprana. *Revista Colombiana De Reumatología*. 2004; 11 (2): 150-155.
5. United State of America Food and Drug Administration, (FDA). [En línea]. Estados Unidos de América: Review criteria for assessment of rheumatoid factor. [citado: 12/01/2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cdrh/ode/rhuema.html>. Inglés.
6. Guibert, M. y Reyes, G. Artritis reumatoide. *Revista Cubana de Reumatología* 2005; 7 (7-8): 6-10.

7. Toledano, G., Reyes, G. Artritis reumatoide temprana. Reto y enfoque en el nuevo siglo. *Revista Cubana de reumatología*. 2005; 7 (7-8).
8. Bennani, A., Acevedo, C., Pons, A. Actualidades en el laboratorio Clínico: Anticuerpos antipeptido citrulinado en el diagnóstico de artritis reumatoide. *Revista Análisis Clínicos*. 2005; 30 (4): 54-58.
9. Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006, 33: 2162-2166.
10. Gómez, A. Anticuerpos antipeptidos citrulinados en la artritis reumatoide. *Revista Española de reumatología*. 2004; 31 (4): 165-168.
11. Tobón, G., Correa, P., Anaya, J. Antibodies cyclical citrulinado anti-peptide: a new marker in reumatoide arthritis. *Med. Lab*. 2005; 11(1/2): 79-90.
12. Díaz, E., Abud, C., Garza, M. Medrano, G. Orozco, J. Pacheco, C. Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. *Rev. invest. clín.* [revista en la Internet]. 2005 Oct [citado 23 Enero 2010] 735-755. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000500011&lng=es.
13. Instituto Ferran de Reumatología [En línea]. España: Anticuerpo contra el Péptido Cíclico de la Citrulina, anti-CCP. [citado: 12/01/2009]. Disponible en: http://www.institutferran.org/reumatologia_al_dia.htm. Español, Catalán.
14. Jadue, N. Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinado Cíclico en Artritis Reumatoide, Artritis Psoriática y Otras Enfermedades Reumatología 2007; 23 (4): 142-150.
15. Mezzano, V., Iacobelli, S. Anticuerpos Antipeptido Citrulinado Cíclico. *Revista Reumatología*. 2007, 23 (4):137-141.
16. Ortega, O; López, S.; Rojas, A. y Anaya, J. Predicción de las enfermedades autoinmunes: mito, realidad y riesgo. *Rev. Fac. Med*. 2008, 16 (1): 56-73.
17. Wolfe F, Ross K, Hawley D, Roberts K, Cathey M. The prognosis of rheumatoid arthritis and undifferentiated polyarthritis syndrome in the clinic: a study of 1141 patients. *Rev. Rheumatol*. 1993, (20): 2005-2009.
18. Van Venrooij W. & Pruijn G.: Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rev*. 2000, 2 (1): 249.
19. 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: 357-365.
20. Correa, P., Tobón, G., Citera, G., Cadena, J., Schneeberger, E., Camargo, J., Maldonado, J., Anaya, J. Anticuerpos anti-CCP en artritis reumatoide: relación con características clínicas, citocinas Th1/Th2 y HLA-DRB1. *Revista Biomédica*. 2004; 24 (2).

Correspondencia:

Dr. Ángelo Rivera Barquero
Laboratorio, Hospital William Allen
Taylor, Turrialba.

Correo: angelorivb@gmail.com Tel/Fax:
(506) 2552-9747.