

REVISIÓN

Relevancia clínica de anticuerpos asociados a artritis reumatoidea

Franco, Micaela¹; Miranda Jordana, Marisol²; Carballo, Orlando Gabriel^{3*}.

¹Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar E Alende" (HIGA), Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

²Hospital Zonal General de Agudos "Gral. Manuel Belgrano", Provincia de Buenos Aires, Argentina.

³Laboratorio de Inmunología, Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G. Durand". Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Orlando Gabriel Carballo; ogcarballo@gmail.com

Resumen

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune sistémica y poliarticular. Son diversos los antígenos que han sido caracterizados en la patología, comprobándose su inmunogenicidad: componentes del cartílago, proteínas de estrés, enzimas, proteínas nucleares, así como también proteínas citrulinadas y carbamiladas. Su patogenia es compleja, y existen epitopes inmunológicamente relevantes, variables tanto a lo largo de la enfermedad como entre pacientes, lo que dificulta la aplicación de una terapia adecuada, aún cuando el diagnóstico haya sido precoz. Actualmente el diagnóstico de la AR se realiza a partir de los criterios propuestos por la American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism Collaborative Initiative en el año 2010. Los mismos tienen en cuenta la clínica del paciente, además de reactantes de fase aguda (como lo son la eritrosedimentación y la proteína C reactiva), y los marcadores serológicos factor reumatoideo (FR) y anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (a-CCP). Ambos anticuerpos han sido estudiados por años, asociándose a la patogenia, así como al pronóstico, diagnóstico y seguimiento de la AR. Los anticuerpos anti-péptidos carbamilados (a-CARP) son descriptos asociados a la AR a partir de año 2010. Los estudios realizados hasta el momento en a-CARP han mostrado que se relacionan con diagnóstico precoz (años antes de la aparición de síntomas), pronóstico temprano, y progresión de la enfermedad. El hecho de que estos anticuerpos estén presentes en pacientes a-CCP negativos indicaría que el uso de ambos marcadores, junto al FR podría aumentar la especificidad del diagnóstico precoz.

Palabras clave: Artritis Reumatoidea, factor reumatoideo, anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados, anticuerpos anti péptidos carbamilados.

Abstract

Rheumatoid Arthritis (RA) is an inflammatory, systemic, polyarticular and autoimmune disease. Several antigens and their immunogenicity, including cartilage components, stress proteins, enzymes, nuclear proteins, as well as citrullinated and carbamylated proteins, have been characterized in this pathology. The pathogeny is really complex, and there are immunologically relevant epitopes that fluctuate throughout the disease. This makes it difficult to apply adequate therapy, even when early diagnosed. Currently, RA is diagnosed based on the criteria proposed by the American College of Rheumatology (ACR) in 2010 and the European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. These criteria take into account the clinics of the patient, acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein) and serological markers: rheumatoid factor (RF) and antibodies against cyclic citrullinated peptide (a-CCP). Both antibodies have been studied for years, demonstrating their association with pathogenesis, as well as prognosis, diagnosis and follow-up of RA. On the other hand, anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies have been described in association with RA since 2010. Studies in a-CARP have shown that they are related to early diagnosis (years before the onset of symptoms), early prognosis, and progression of the disease. The fact that these antibodies are present in a-CCP-negative patients would indicate that the use of both markers together with RF could increase the specificity of early diagnosis.

Key words: Rheumatoid Arthritis, rheumatoid factor, antibodies against cyclic citrullinated peptide, anti-carbamylated protein antibodies.

Introducción

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta, como su nombre lo indica, articulaciones, pero que también puede generar manifestaciones sistémicas que involucran sistema nervioso, circulación, pulmones, etc. El proceso inflamatorio comienza clínicamente con rigidez, en general matinal, de presentación simétrica, y provoca a largo plazo y en ausencia del tratamiento adecuado, destrucción sinovial, del cartílago, erosión ósea y deformidad articular. Es por esto, que es causa de severa discapacidad, provocando también una reducción de la expectativa de vida que va de los 3 a los 18 años [1].

Esta patología afecta el 1% de la población adulta, y puede presentarse a cualquier edad, aunque es más común su debut entre los 40 y 70 años. Es más frecuente en las mujeres, con una relación mujer/hombre de 2.5 [2,3].

La AR se asocia a susceptibilidad genética, factores medio ambientales (como es el caso de las infecciones virales y bacterianas) y estilo de vida. Respecto de la predisposición genética, el gen más descrito es el HLA-DRB1 SE, caracterizado por presentar una elevada afinidad por los péptidos cíclicos citrulinados, lo cual permite una presentación antigénica de mayor eficiencia, y en consecuencia una mayor activación de linfocitos T y B. Diversos trabajos han reportado la relación del tabaquismo con la presencia de anticuerpos y con la patogenia de la enfermedad [2-7]. Uno de los aspectos más importantes de este factor de riesgo es la activación de la enzima peptidil arginina deaminasa, la cual citrulina los residuos de arginina que actuarán como antígenos a posteriori [4-7].

La patogenia de la AR ha sido muy estudiada, demostrándose que diversas son las células del sistema inmune que participan, desencadenando el proceso inflamatorio, llevándolo a la cronicidad que afecta de manera irreversible y progresiva a la articulación. En un estadio temprano, lo que ocurre es una inflamación de la sinovia, en la que estarían implicados linfocitos T, macrófagos, y las citoquinas proinflamatorias y quimoquinas producidas por éstas células. A largo plazo, este proceso inflamatorio involucra la activación de fibroblastos, la que se asocia a hipertrofia, e hiperproliferación, así como también a la liberación de enzimas (metaloproteinasas, catepsinas, etc.), que llevan a la degradación de matriz extracelular. Por otro lado, los osteoclastos son también activados por las citoquinas pro-inflamatorias, favoreciéndose la resorción ósea, que asociada a la degradación de matriz, la hipertrofia e hiperplasia de fibroblastos, y la infiltración leucocitaria favorecida por quimiotaxis, generan en conjunto el denominado *pannus* [1-4].

Considerando que la AR es una enfermedad autoinmune, son diversos los antígenos que han sido caracterizados, comprobándose su inmunogenicidad. Dentro de este gran grupo pueden mencionarse componentes del cartílago, proteínas de stress, enzimas, proteínas nucleares, así como también proteínas citrulinadas y carbamiladas [4,5]. Es importante aclarar que los anticuerpos que han sido detec-

tados y descritos, tanto en suero como en líquido sinovial de pacientes con AR, están dirigidos contra epitopes inmunológicamente relevantes, pero que presentan una gran variabilidad, descrita tanto a lo largo de la enfermedad, como entre pacientes. Esto implica, en consecuencia, una gran dificultad, tanto en el hallazgo y la interpretación de marcadores serológicos que permitan un diagnóstico precoz de la enfermedad, como en el seguimiento de pacientes en tratamiento.

Actualmente el diagnóstico de la AR se realiza a partir de los criterios propuestos por la *American College of Rheumatology* (ACR) y la *European League Against Rheumatism Collaborative Initiative* en 2010 [8]. Los mismos tienen en cuenta la clínica del paciente, además de reactantes de fase aguda (como lo son la eritrosedimentación y la proteína C reactiva), y los marcadores serológicos factor reumatoideo (FR) y anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (a-CCP). El objetivo primordial, en cuanto al diagnóstico de esta patología, es la detección precoz de la enfermedad, la que permitirá la instauración del tratamiento y la prevención de la progresión radiológica irreversible. Es importante, entonces, conocer la dinámica de los anticuerpos propuestos por la ACR en los criterios diagnósticos vigentes, y tener en cuenta que, dado el interés creciente respecto del tratamiento preventivo y del conocimiento de aquellos pacientes con peor pronóstico para su especial intervención terapéutica; en el año 2010 surge la propuesta de un nuevo marcador serológico: los anticuerpos anti-péptidos carbamilados (a-CARP) [9-10].

Factor reumatoideo

El FR fue descrito por Waaler en el año 1940, y es el único marcador serológico incluido en los criterios de la ACR de 1987 [8]. Se trata de un anticuerpo policlonal, dirigido contra el fragmento cristalizante de la inmunoglobulina G. Puede ser de diferentes isotipos, y se ha reportado una sensibilidad diagnóstica de 60 a 80%, en el caso del FR IgM. Estos anticuerpos son localmente producidos por linfocitos B en las estructuras tipo folículos linfoides y centros germinales que se desarrollan en la sinovia inflamada de pacientes con AR [11, 12].

Al ser un marcador serológico, que aparece también asociado a otras patologías (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, edad avanzada, enfermedades no autoinmunes, etc), presenta una especificidad baja en comparación a los anticuerpos a-CCP, de alrededor de un 80%. Sin embargo, son los FR de elevada afinidad y alto título los que se asocian a la AR [4,11-13]. Se ha demostrado que el FR de alto título e isotipo IgA está asociado a erosión radiológica, pobre evolución de la patología y manifestaciones extraarticulares, siendo éste el único marcador asociado a dichas manifestaciones [14-16].

En pacientes con diagnóstico de AR, el FR contribuye a la perpetuación de la enfermedad por potenciar la formación de inmunocomplejos y la fijación del complemento, tenien-

do implicancia en la patogenia. Su aparición en pacientes puede darse hasta dos años antes del inicio de la clínica de AR, pero esto no ocurre en todos los casos. Otra importante cualidad del FR es que la disminución del título se ha asociado con buena respuesta al tratamiento, a diferencia de los a-CCP [4,11-13].

Aún con estas consideraciones, el hecho de que bajos títulos sean hallados en pacientes sanos, aún con baja avidéz, hace pensar en un rol fisiológico de los FR. Se ha demostrado que estos anticuerpos favorecen el *clearance* de inmunocomplejos al aumentar su avidéz y tamaño, colaborar con la interacción de linfocitos B con los mismos, presentar antígenos eficientemente a linfocitos T, y facilitar la fijación del complemento por uniones a la IgG [17-19].

Anticuerpos anti Péptidos Cíclicos Citrulinados (a-CCP)

Las modificaciones postraduccionales son cambios químicos que sufren las proteínas después de ser sintetizadas. Una de ellas es la citrulinación, una conversión del residuo arginina a citrulina. Estos cambios ocasionan un pequeño cambio en la masa molecular y la pérdida de una carga positiva de la proteína, produciendo una modificación en su capacidad de interactuar con proteínas vecinas, volviéndola más susceptible a la degradación y pudiendo tener lugar otras interacciones intermoleculares. Esta reacción es catalizada por la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), en presencia de calcio. Se han identificado cinco isoformas de PAD con expresión diferencial en tejidos y órganos [20].

En 1964, Nijenhuis y Mandema [21] describieron por primera vez los anticuerpos presentes en pacientes con AR denominados factor perinuclear (FAP). Estos autoanticuerpos reconocen gránulos de keratohialina perinucleares presentes en células de la mucosa bucal (Foto 1). En 1979, Young demostró que los sueros de pacientes con AR reaccionaban contra el estrato córneo del tercio medio del esófago de rata [22].

Estos autoanticuerpos fueron llamados anti-keratina (AKA) (Foto 2). Ambos autoanticuerpos, detectados mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta, mostraron alta especificidad en pacientes con AR. Sin embargo, debido a la sensibilidad limitada (40–55%), a las dificultades técnicas para su determinación y a la falta de estandarización de las técnicas, estos autoanticuerpos FAP y AKA fueron excluidos de los trabajos de investigación y laboratorios de inmunología especializados. Se demostró que ambos anticuerpos reconocen los mismos epítopes, moléculas relacionadas con la filagrina y la profilagrina citrulinadas [20]. Estas proteínas están presentes en la epidermis y no en la membrana sinovial.

La citrulinación participa en diversos procesos, tanto fisiológicos como patológicos. Dentro de los procesos fisiológicos, se incluye la diferenciación terminal de células epiteliales, la regulación en la expresión de genes y la apoptosis. En los procesos inflamatorios, cuando hay muerte celular, hay un flujo de calcio del interior al exterior de la célula, activando las PAD. Solamente los isotipos 2 y 4 tienen rele-

vancia en la AR. Cuando el sistema de depuración de células apoptóticas por macrófagos o células activas es inadecuado, las proteínas citrulinadas pueden ser expuestas al sistema inmune. Durante la inflamación a nivel sinovial, cuando muchas células mueren por apoptosis, es posible detectar estas proteínas. Su presencia no conduce necesariamente a la generación de anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA), sino que depende de la susceptibilidad genética de cada individuo [23].

Se ha demostrado que la presencia de anticuerpos contra proteínas citrulinadas, así como la expresión de PAD4, preceden a la aparición de manifestaciones clínicas en la AR. Por otro lado, también se han detectado PAD2 y proteínas citrulinadas en el líquido sinovial de pacientes con AR, lo que sugiere que la citrulinación es un proceso asociado a la inflamación, pero la generación de anticuerpos patogénicos que reconocen proteínas citrulinadas es un proceso específico de la AR [23-26].

En 1998 Schellekens describió un anticuerpo contra péptidos cíclicos citrulinados en el suero de pacientes con

Foto 1. Granulos de keratohialina perinucleares (flecha) en células de mucosa bucal. (400X)

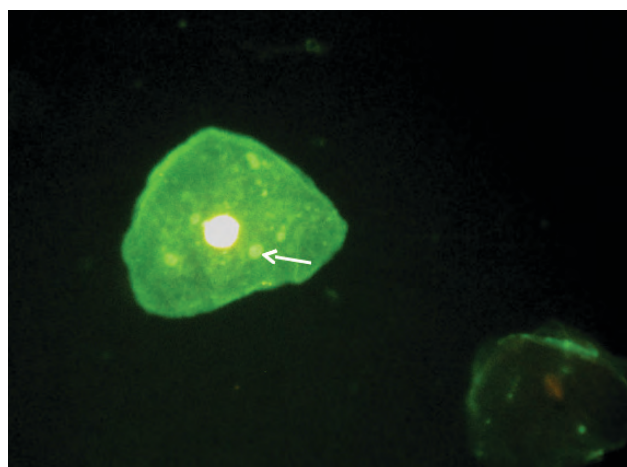
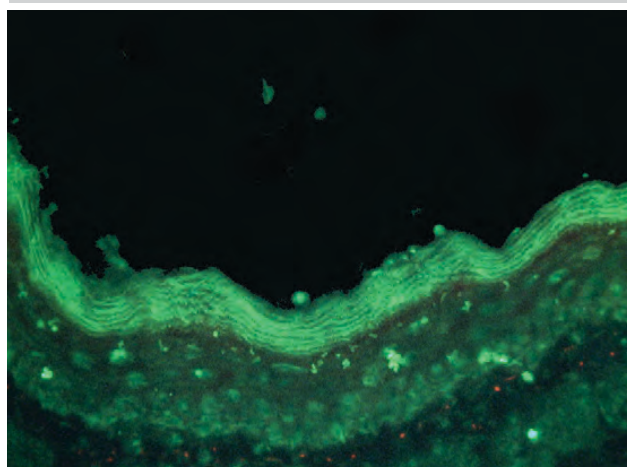


Foto 2. Anticuerpos antiqueratina. Inmunofluorescencia indirecta. Cortes criotáticos de tercio medio del esófago de rata. (400X)



AR [24]. En 1999 Van Jaarsveld por otro lado demostró su especificidad y el valor pronóstico [25].

La determinación de anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) mediante la técnica de ELISA, se utiliza debido a su razonable sensibilidad y elevada especificidad para el diagnóstico de AR. Los primeros equipos para determinar anticuerpos anti-CCP utilizaban como antígeno distintas variantes de filagrina con la introducción de cambios cíclicos del péptido, en la cual residuos citrulinados eran expuestos a la unión del anticuerpo. Esto dio origen a la primera generación de anti-CCP. Sin embargo, como la filagrina no estaba presente en la articulación, se seleccionaron de una librería peptídica antígenos más específicos con sueros de pacientes con AR. De esto se originó la segunda generación de equipos para la determinación de anti-CCP, en los que se pudo observar un aumento de la sensibilidad, mientras que la especificidad se mantenía alta. Más adelante surgieron los ELISA de tercera generación, diseñados a partir de péptidos con múltiples epitopes antigénicos con determinada estructura conformacional. Se obtuvo así una mejor exposición y antigenicidad de la citrulina, lo cual logró aumentar un poco más la sensibilidad. Estos últimos siguen manteniendo la alta especificidad (95-98%), mayor a la del FR, y una sensibilidad comparable a la de éste (67-81%) [24-30].

Los anti-CCP3 son útiles entonces en formas iniciales de la enfermedad, debido a su buena sensibilidad y especificidad. Son utilizados como factor predictivo de enfermedad severa donde hay mayor actividad erosiva. Y son un marcador más específico que el FR, sin reemplazarlo, en el diagnóstico de la AR.

Anticuerpos anti-Péptidos Carbamilados (a-CARP)

Las proteínas carbamiladas son producto de una modificación postraducciona no enzimática, dada a nivel de residuos de Arginina o Lisina. Se producen a partir de la combinación de un residuo amino con ácido isociánico. Este último es producto de la isomerización del ácido ciánico, el cual forma parte de una reacción de equilibrio junto al amonio, ante la descomposición de la urea. Diversas son las situaciones que pueden desplazar el equilibrio en la reacción de descomposición de urea hacia la derecha, permitiendo que haya más ácido ciánico disponible. Por un lado, el exceso de urea en afección renal o el aumento del catabolismo de las proteínas son dos posibilidades. A su vez, procesos inflamatorios, de stress, e incluso el tabaquismo pueden llevar a un aumento en la disposición de tiocianatos que, por acción de la enzima mieloperoxidasa también formarán ácido ciánico [31,32].

Cuando el residuo amino terminal modificado es de Lisina, al péptido carbamilado se lo denomina homocitrulina, y es importante considerar que estructuralmente la única diferencia que posee con la citrulina es un carbono de más. Si, por otro lado, es carbamilado un residuo de Arginina, la proteína se denominará carbamil-proteína. La mínima diferencia química mencionada es lo que, desde principios de los estudios de estos anticuerpos, llevó a pensar en reactividad

cruzada con los a-CCP.

El estudio de los péptidos carbamilados se inicia alrededor del año 2007, cuando se los empezó a implicar en la patogenia de la aterosclerosis, patología pulmonar, enfermedad renal, etc. [31]. En el año 2010 comienzan a aparecer publicaciones que proponen a los anticuerpos producidos contra estas proteínas como nuevos marcadores de la AR [33].

Los primeros trabajos publicados han informado el hallazgo de a-CARP en 39% de pacientes que luego desarrollan AR, 49-73% de AR temprana, aproximadamente 55% de AR establecida, y 3-16% AR seronegativos que luego desarrollan la enfermedad [34-36]. Este último dato es el más llamativo, porque a partir de allí comenzó a considerarse que este nuevo marcador serviría como complemento del resto de la serología realizada a pacientes con sospecha de AR, con un aumento de la especificidad diagnóstica.

Debido a la variabilidad de epitopes que pueden formarse a partir del proceso de carbamilación, los estudios acerca de la especificidad de los a-CARP y su posible reactividad cruzada con a-CCP no arrojan en todos los casos resultados concordantes. En general, distintos trabajos han reportado un nulo, o bajo porcentaje de reactividad cruzada entre estos anticuerpos. Shi *y col* [37] reportó en uno de sus trabajos que pacientes con AR presentaron anticuerpos anti-carb FCS (Suero Fetal Bovino carbamilado), dichos anticuerpos no reconocían proteínas citrulinadas, y predecían daño de articulación. Más adelante, al estudiar el comportamiento de los a-CARP y a-CCP mediante estudios de *western blot* e inmunoadsorción para probar afinidad e inhibición, se concluyó que en el caso del fibrinógeno carbamilado y/o citrulinado, los a-CARP mostraban reacción cruzada en un 30%, no siendo así el caso de los a-CCP [38]. Es decir, en un bajo porcentaje los a-CARP mostraron unión a fibrinógeno citrulinado. Por otro lado, un trabajo publicado años más tarde por Scinocca *y col* plantea la reactividad cruzada total de a-CARP al mostrar que estos se unen al fibrinógeno citrulinado [35]. La reactividad cruzada, casi total de estos anticuerpos también ha sido postulada por el trabajo de Reed *y col* [39] en el que pacientes con AR, a los que se les realizó el dosaje de anticuerpos dirigidos contra la α -enolasa carbamilada y α -enolasa citrulinada mediante estudios de inhibición, presentaron a-CARP que se unen también a la enzima citrulinada en casi el 100% de los casos.

En los estudios que han asociado el fibrinógeno a la patogenia de la AR, se ha reportado que el 50% de pacientes a-CCP positivos poseen inmunocomplejos circulantes Fibrinógeno-IgG [35]. Además, el fibrinógeno citrulinado se ha hallado en articulaciones con proceso inflamatorio de pacientes con AR [35, 36]. Su implicancia en la patogenia de la AR se ha probado a partir de observarse que la inmunización de ratones, con fibrinógeno citrulinado induce artritis. Se ha comprobado que esta proteína puede ser sometida *in vivo* tanto a procesos de citrulinación como de carbamilación, comprobándose que en éste último caso la homocitrulinación de residuos de

arginina genera una modificación estructural de la molécula que expone neoepitopes, proponiéndoselo entonces como una importante fuente antigénica [35]. Se ha demostrado, además, mediante espectrometría de masa, que el fibrinógeno posee más sitios disponibles para la homocitrulinación que para la citrulinación [36].

El hecho de que en sueros de pacientes con AR haya coexistencia de ambos anticuerpos es lo que lleva, también, a pensar en la posibilidad de reactividad cruzada [36-38]. Por otro lado, en distintos trabajos se ha asociado la presencia de a-CARP al desarrollo de AR en pacientes con artralgia, así como a un curso más severo de la enfermedad, aún en pacientes a-CCP negativos. Además, este nuevo marcador precedería la sintomatología de AR en aproximadamente 5 años, al igual que los a-CCP [32-35].

La bibliografía es consistente respecto de que al menos un bajo porcentaje de pacientes con artralgias, aún sin sintomatología, presentan a-CARP, en ausencia de a-CCP [34-39]. Este hecho de suma importancia sólo es contradicho por el hallazgo de anticuerpos anti-Sa (anti-Vimentina citrulinada) en pacientes a-CARP negativos [33]. Aun así, se ha reportado que los anti-Sa y los a-CARP muestran una elevada concordancia, estando ambos anticuerpos asociados con una peor progresión radiográfica en pacientes con AR. Los experimentos de competición, en este caso, han descartado la reactividad cruzada. Se propone que su coexpresión en pacientes con AR permitiría una mejor predicción de la enfermedad erosiva [33].

En cuanto a los factores predisponentes que podrían asociarse a los a-CARP y la patogenia de AR, se ha estudiado la relación de dichos anticuerpos, la presencia de HLA-DRB1 y el tabaquismo, y no se encontró asociación. Este hecho también concordaría con la presencia de a-CARP en pacientes a-CCP negativos y con la propuesta de que ambos anticuerpos estarían implicados en diferentes mecanismos patogénicos de AR [39].

Conclusiones

El uso de marcadores serológicos para el abordaje diagnóstico y pronóstico de la AR ha sido de gran utilidad. Los avances en tratamiento y seguimiento de los pacientes con AR en los últimos años han mostrado que el diagnóstico precoz de la patología, y el tratamiento adecuado, previenen el avance de la enfermedad erosiva y el daño irreversible de las articulaciones afectadas. Se sabe que la patogenia de la enfermedad es compleja, y que existen epitopes inmunológicamente relevantes, que son variables tanto a lo largo de la enfermedad como entre pacientes, lo que dificulta la aplicación de una terapia adecuada, aun cuando el diagnóstico ha sido precoz. Se ha demostrado, por ejemplo, que pacientes con AR a-CCP positivos no responden de la misma manera que aquellos que no poseen estos anticuerpos. El gran desafío, entonces, es el hallazgo de una combinación de marcadores serológicos que permitan el diagnóstico precoz, y la adecuada interpretación de la respuesta al tratamiento.

Los estudios realizados hasta el momento en a-CARP han mostrado que dichos anticuerpos se asocian con diagnóstico precoz (años antes de la aparición de síntomas), pronóstico temprano, y progresión de la enfermedad. El hecho de que estos anticuerpos estén presentes en pacientes a-CCP negativos indicaría que el uso de ambos marcadores junto al FR podría aumentar la especificidad del diagnóstico precoz.

Difícilmente se pueda hacer un metanálisis de este tema ya que en las publicaciones realizadas, es notoria la diferencia que existe entre los grupos poblacionales analizados (no AR, AR temprana, AR avanzada, etc.), el N utilizado, y aún lo más difícil de comparar, el tipo de anticuerpo estudiado. Porque, al igual que los a-CCP, los a-CARP pueden estar producidos contra distintas proteínas carbamiladas, lo que lleva a pensar en diferentes sensibilidades y especificidades (ver Tabla 1). Respecto de la reactividad cruzada, esta ha sido demostrada, al menos en parte, y dependiendo del antígeno en cuestión. Igualmente, el hecho de que haya pacientes que no

Tabla 1. Comparación de a-CCP y a-CARP

Anti-CARP	Anti-CCP
Dirigido contra antígeno producto de modificación postraduccional.	
Antígeno producto de modificación NO enzimática.	Antígeno producto de modificación enzimática.
No Sensibilidad y Especificidad reportadas aún.	Elevada Sensibilidad y Especificidad.
Presente en pacientes Anti-CCP (-)	Presente en pacientes anti-CARP (-)
Aparición precede AR clínica.	
Asociado a mala progresión radiográfica, enfermedad erosiva, peor pronóstico.	
Reactividad cruzada (al menos PARCIAL) propuesta.	

poseen a-CCP pero sí a-CARP, además de la falta de asociación entre tabaquismo, HLA-DRB1 y anti-CARP, ha llevado a pensar en un probable mecanismo patogénico diferente.

Igualmente, y aunque exista dicha reactividad cruzada, el hallazgo de pacientes que sólo presentan a-CARP sugiere la utilidad del anticuerpo como complemento del resto de los marcadores que ya son considerados en los criterios de la ACR. Es por esto que es necesario continuar con los estudios que lleven a una mejor comprensión de estos autoanticuerpos, dirigidos contra antígenos que forman parte del proceso inflamatorio de la articulación afectada por AR.

Bibliografía

- Smith J, Haynes M. Rheumatoid Arthritis- A molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002; 136: 908-922.
- Müller-Ladner U, Pap T, Gay R E, Neidhart M, Gay S. Mechanisms of Disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2005; 1: 102-110.
- Smith J, Haynes M. Rheumatoid Arthritis- A molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002; 136: 908-922
- Song Y.W., Kangj E.H. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies *Med* 2010; 103:139–146.
- Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *SciTransl Med* 2013; 5:178ra40.
- Holoshitz J. The Rheumatoid Arthritis HLA-DRB1 Shared Epitope. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 May; 22(3): 293–298. doi:10.1097/BOR.0b013e328336ba63
- Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003; 171:538-41.
- Aletaha D et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2010 Sept; 62 (9): 2569–2581. DOI 10.1002/art.27584.
- Willemze, et al. New biomarkers in rheumatoid arthritis. *The Journal of medicine*. november 2012, vol. 70, no 9.
- Kalim S et al. Protein Carbamylation in Kidney Disease: Pathogenesis and Clinical Implications. *Am J Kidney Dis*. 2014 November; 64(5): 793–803. doi:10.1053/ajkd.2014.04.034.
- Wernick RM, Lipsky PE, Marban-Arcos E, Maliakkal J J,Edelbaum D, Ziff M. IgG and IgM rheumatoid factor synthesis in rheumatoid synovial membrane cell cultures. *Arthritis Rheum* 1985; 28:742–52.
- Jones V, Taylor PC, Jacoby RK, Wallington TB. Synovial synthesis of rheumatoid factors and immune complex constituents in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:235–9.
- Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, HeinzlH, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1731–6.
- Jónsson T, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Steinsson K, Geirsson AJ, Jónsson H, et al. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1995; 24:372–5.
- Jorgensen C, Legouffe MC, Bologna C, Brochier J, Sany J. IgA isotype rheumatoid factor in rheumatoid arthritis: clinical implications. *ClinExpRheumatol* 1996; 14:301–4.
- Päi S, Päi L, Birkenfeldt R. Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27:252–6.
- Van Snick JL, Van Roost E, Markowitz B, Cambiaso CL, Masson PL. Enhancement by IgM rheumatoid factor of in vitro ingestion by macrophages and in vivo clearance of aggregated IgG or antigen-antibody complexes. *Eur J Immunol* 1978; 8:279–85.
- Brown PB, Nardella FA, Mannik M. Human complement activation by self-associated IgG rheumatoid factors. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1101–7.
- Tighe H, Chen PP, Tucker R, Kipps TJ, Roudier J, Jirik FR, et al. Function of B cells expressing a human immunoglobulin M rheumatoid factor autoantibody in transgenic mice. *J Exp Med* 1993; 177:109–18.
- Elizabeth Olivares Martínez, Diego F. Hernández Ramírez, Carlos A. Nuñez-Alvarez, Javier Cabiedes. Proteínas citrulinadas en artritis reumatoidea. *Reumatol Clin* 2011; 7(1):68-71.
- R.L. Nijenhuis, E. Mandema. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; The antiperinuclear factor *Ann. Rheum. Dis*, 23 (1964), pp. 302-305.
- B.J. Young, R.K. Mallya, R.D. Leslie, C.J. Clark, T.J. Hamblin. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br. Med J*, 2 (1979), pp. 97-99
- Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:R142-50.
- G.A. Schellekens, H. Visser, B.A. de Jong, F.H. van den Hoogen, J.M. Hazes, F.C. Breedveld. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*, 43 (2000), pp. 155-163.
- C.H. van Jaarsveld, E.J. terBorg, J.W. Jacobs, G.A. Schellekens, F.H. Gmelig-Meyling, C. van Booma-Frankfort. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide autoantibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 17 (1999), pp. 689-697.
- Jiang X, Trouw LA, van Wesemael TJ, Shi J, Bengtsson C, Kallberg H, et al. Anti-CarP antibodies in two large co-

- horts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1761-8.
27. Walther J, van Venrooij, Joyce J. B. C. van Beers & Ger J. M. Pruijn. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nature Reviews Rheumatology* 7, 391-398 [July 2011]
 28. Disney M, Rosales-Borjas, María Alejandra Arévalo, Librado Ortiz-Ortiz. Artritis reumatoide: Importancia de los antígenos citrulinados en el diagnóstico del padecimiento. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa – ULA*. Vol 4/ Num 3/2009.
 29. Orlando Gabriel Carballo – “Anticuerpos Anti-Péptidos Cíclicos Citrulinados (anti-CCP) en Artritis Reumatoidea” -Bioquímica y Patología Clínica, año/vol. 69, número 003 Asociación Bioquímica Argentina.
 30. Andreas Swarta, Rufus W. Burlingame, Irmgard Gürtler, Michael Mahlerb – “Third generation anti-citrullinated peptide antibody assay is a sensitive marker in rheumatoid factor negative rheumatoid arthritis” –*Clinica Chimica*. Volume 414, 24 December 2012.
 31. Wang Z, Nicholls SJ, Rodríguez ER, Kumm O, Horkko S, Barnard J, et al. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med* 2007; 13:1176-84.
 32. Turunen S, Koivula MK, Risteli L, Risteli J. Anticitrulline antibodies can be caused by homocitrulline-containing proteins in rabbits. *Arthritis Rheum* 2010; 62:3345-52.
 33. Mydel P, Wang Z, Brisslert M, Hellvard A, Dahlberg LE, Hazen SL, et al. Carbamylation-dependent activation of T cells: a novel mechanism in the pathogenesis of autoimmune arthritis. *J Immunol* 2010; 184:6882-90.
 34. Yee A et al. Anti-CarP antibodies as promising marker to measure joint damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Cutting Edge in Autoimmunity*. *Immunol Res*. DOI 10.1007/s12026-014-8560-x
 35. Scinocca M, Bell DA, Racape M, Joseph R, Shaw G, McCormick JK, et al. Antihomocitrullinated fibrinogen antibodies are specific to rheumatoid arthritis and frequently bind citrullinated proteins/peptides. *J Rheumatol* 2014; 41:270-9.
 36. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GM, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl AcadSci U S A* 2011; 108:17372-7.
 37. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Toes RE, Trouw LA, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65:911-5.
 38. Shi J, Willemze A, Janssen GM, van Veelen PA, Drijfhout JW, Cerami A, et al. Recognition of citrullinated and carbamylated proteins by human antibodies: specificity, cross-reactivity and the ‘AMC-Senshu’ method. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:148-50.
 39. Reed E et al. Antibodies to carbamylated-enolase epitopes in rheumatoid arthritis also bind citrullinated epitopes and are largely indistinct from anti-citrullinated protein antibodies. *Arthritis Research and therapy* [2016] 18:96.