

Trabajos de Revisión

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

Nuevos marcadores en el diagnóstico de la artritis reumatoide

Dra. Mónica Romero Sáez, Dr. Lino Muñoz Cuellar, Dr. Josué Acosta Acosta, Lic. Reinaldo Gutiérrez Gutiérrez, Dr. Ángel Dacourt Flores y Téc. Orestes Ponce de León Palmero

RESUMEN

Se hizo una revisión sobre otros marcadores de diagnóstico para la artritis reumatoidea, una de las enfermedades autoinmunes sistémicas más comunes y de amplia distribución mundial, que afecta principalmente a las mujeres y es muy agresiva en la raza negra. Su diagnóstico precoz resulta de vital importancia para evitar las deformidades articulares características y para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Actualmente se diagnostica siguiendo los criterios de clasificación definidos por la *American Rheumatism Association*, entre ellos, la detección del *factor reumatoideo*. Hoy día se sabe que este no es patognomónico de la enfermedad porque puede estar presente en otras entidades. Se realizó una revisión de otros marcadores serológicos que están asociados a la artritis reumatoidea y que son mucho más específicos, de manera que podría considerarse su uso en el diagnóstico precoz de esta enfermedad.

Palabras clave: Artritis reumatoidea, factor reumatoideo, factor antiperinuclear, anticuerpo antikeratina, anticuerpo antifilagrina, filagrina.

El término artritis reumatoidea (AR) fue enunciado por primera vez por *Garrod* en 1959. La AR es una enfermedad sistémica de causa desconocida y evolución crónica que afecta fundamentalmente a las pequeñas articulaciones a las que deforma y finalmente lleva a la anquilosis, pero que también puede causar numerosas alteraciones en otros sistemas: respiratorio, cardiovascular, hematológico, neurológico, etc. Es la enfermedad autoinmune más común, se encuentra ampliamente distribuida tanto en adultos como en niños, afecta alrededor de 1 % de toda la población mundial.¹ En adultos el pico de incidencia se manifiesta entre los 30 y los 50 años de edad y es entre 2-3 veces más común en mujeres. La AR es el resultado de una compleja interacción entre las células sinoviales y leucocitos que infiltran desde la circulación. La causa principal de las lesiones en las articulaciones no es conocida, porque no están claros los mecanismos que inician la inflamación aguda de la sinovia. Se piensa que la enfermedad tiene un origen multifactorial. Entre los factores que se han implicado en su etiología se encuentran factores inmunológicos y no inmunológicos como: genéticos, endocrinos, infecciones y factores socioeconómicos.²

El diagnóstico de la AR en etapas avanzadas es fácil, pero se hace difícil en los estadios iniciales de la enfermedad por lo inespecífico de sus síntomas.² Los intentos por encontrar un medio diagnóstico para la AR se remontan a muchos años atrás. En 1937 el doctor noruego *Erick Waaler*,³ en sus experimentos de fijación del complemento descubrió cierto "factor activador de la aglutinación" en el suero de pacientes con AR; pero no es hasta 1948 en que *MH Rose*,⁴ utilizando un *test* diseñado por *Waaler*, lo redescubre a través de determinaciones de este "factor activador de la aglutinación" en el suero de pacientes con AR y otras patologías, así como en el suero de personas sanas. Ya en 1949, *Pike*⁵ y otros sugirieron el nombre de "factor reumatoideo", término usado desde entonces.

La AR está asociada con ciertos autoanticuerpos lo suficientemente específicos como para servir de marcadores diagnósticos y pronósticos de la enfermedad. De ellos, el factor

reumatoideo (FR) tiene una función especial.⁶ Se ha usado ampliamente como útil herramienta en el diagnóstico diferencial en pacientes con AR y otras entidades y es la única prueba inmunológica que desde 1987 forma parte de los criterios de clasificación de la AR por la *American Rheumatism Association*.⁷ Es producido por las células plasmáticas, fundamentalmente por aquellas que expresan la molécula CD5 en su superficie. El FR es un autoanticuerpo dirigido contra determinantes antigénicos localizados en la porción constante de las inmunoglobulinas.⁸ Aproximadamente 75 % de los pacientes con AR tienen FR elevado en suero, sin embargo, puede estar presente, aunque en menor proporción, en el suero de pacientes con otras enfermedades reumáticas: lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis y dermatomiositis,⁹ y no reumáticas: lepra,¹⁰ tuberculosis,¹¹ sífilis,¹² etc. Lo anterior presupone que la presencia de FR, aunque útil en el diagnóstico de la AR, no es patognomónico de esta, por otro lado, su ausencia no excluye el diagnóstico. En el Departamento de Inmunología se han hecho diversos estudios experimentales en ratones y se ha detectado presencia de FR después del empleo de vacunas con amplio uso en los esquemas de inmunización de la población (Romero SM. Evaluación del efecto inmunorregulador del factor reumatoideo sobre la respuesta humoral antígeno-específica. Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Inmunología, 1999. Biblioteca del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"). Por tanto, al igual que otros autores, se pudo concluir que el FR aparece después de la inmunización, por lo que en estas circunstancias tiene un comportamiento fisiológico y por ende se le ha dado un papel como primera línea de defensa del organismo.¹³

Como se señaló antes, en un elevado porcentaje de los pacientes de AR es detectable el FR, pero este último se diferencia del antes mencionado (FR de comportamiento fisiológico) por su naturaleza patológica y su papel en la destrucción ósea; de ahí que el hallazgo de una prueba de laboratorio más específica para diagnosticar la enfermedad y así poder instaurar el tratamiento en esta etapa inicial tendría un gran impacto en su desarrollo.

En 1964 *Nienhuis y Mandema*¹⁴ detectan un anticuerpo presente en el suero de los pacientes de AR, el factor antiperinuclear (FAP), este reacciona contra un componente de los gránulos de queratohialina que rodean al núcleo de las células de la mucosa bucal. FAP se ha reportado entre 49,91 % de los pacientes con AR con una especificidad entre 73 a 79 % (fig. 1). Existen inconvenientes para la realización de este *test* por la no disponibilidad de sustrato de células de la mucosa bucal (solo 5 % de los sujetos) y la subjetividad inherente de los resultados de la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), así como la dificultad en la automatización del método.¹⁵

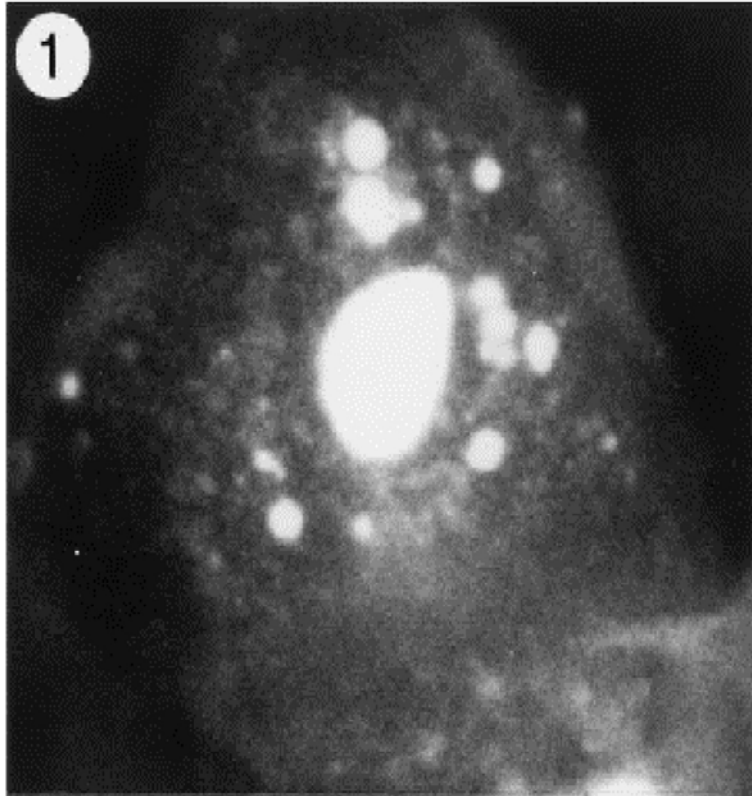


Fig. 1. Factor antiperinuclear (FAP).

Otro autoanticuerpo, anticuerpo antikeratina (AKA), fue hallado por *Young* y otros,¹⁶ su presencia es determinada en el suero de pacientes con AR por técnicas de IFI en criosecciones del epitelio de esófago de rata (fig. 2). La sensibilidad de este *test* varía entre 36 y 59 %, con una especificidad entre 88 y 99 %. Una vez más esta prueba también adolece de los inconvenientes del uso de la IFI.

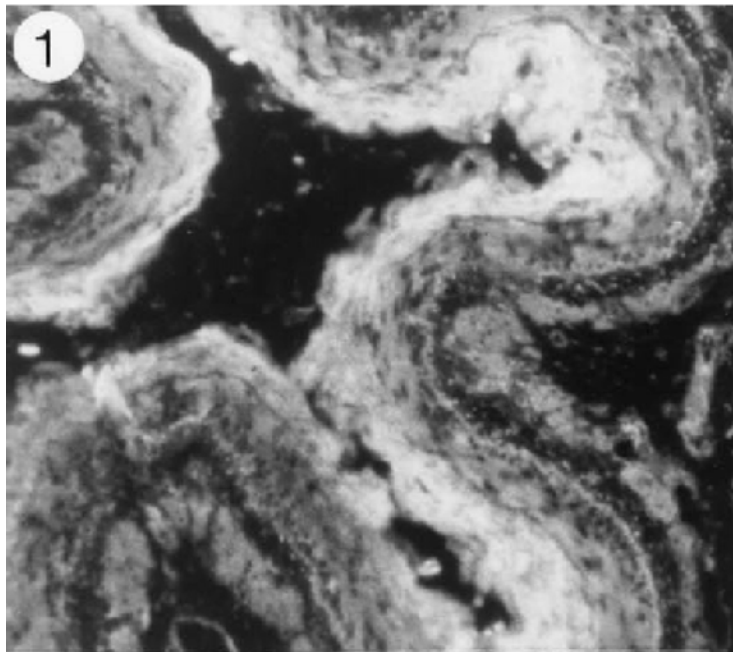


Fig. 2. Anticuerpo antikeratina (AKA).

La naturaleza del antígeno que reconocen tanto FAP como AKA no era conocida hasta hace muy poco. Después, investigadores europeos descubrieron que AKA y FAP¹⁷ reconocían determinantes antigénicos que portan la queratina, profilagrina y filagrina, respectivamente. Por lo que hoy día son reconocidos como AFA (anticuerpos antifilagrina).

La filagrina (Fg) es una proteína epidérmica, que une los filamentos intermedios de la queratina y promueve la formación de puentes disulfuros entre los filamentos intermedios durante la diferenciación terminal de la epidermis de los mamíferos.¹⁸ La Fg es primero sintetizada como un gran precursor insoluble muy fosforilado, la cual contiene de 10-12 copias en tándem de 324 aminoácidos separados por cortas uniones peptídicas. Esta pro-filagrina (pro-Fg) se deposita como gránulos de queratohialina y es desfosforilada y proteolíticamente escindida durante su diferenciación terminal. Por último, en el estrato córneo superior, la Fg es eventualmente degradada hacia aminoácidos libres, los cuales mantienen la hidratación epidérmica. No se conoce la existencia de Fg fuera del tejido epitelial. La Fg humana ha mostrado un elevado y poco común grado de polimorfismo, de hecho, esta consiste en una población de moléculas muy heterogénea con diversos tamaños, cargas y secuencia de aminoácidos. Por tanto, su punto isoeléctrico (PI) se reporta en un rango entre 7,2 y 9,4. Es precisamente este marcado polimorfismo el principal obstáculo para aislar la molécula. Pro-Fg y Fg siguen una vía común postranslacional, la cual involucra desaminación de la arginina a citrulina (fig. 3). Esta modificación parece ser la especificidad antigénica, de manera que estos epítopes son reconocidos por el suero de pacientes con AR.¹⁹

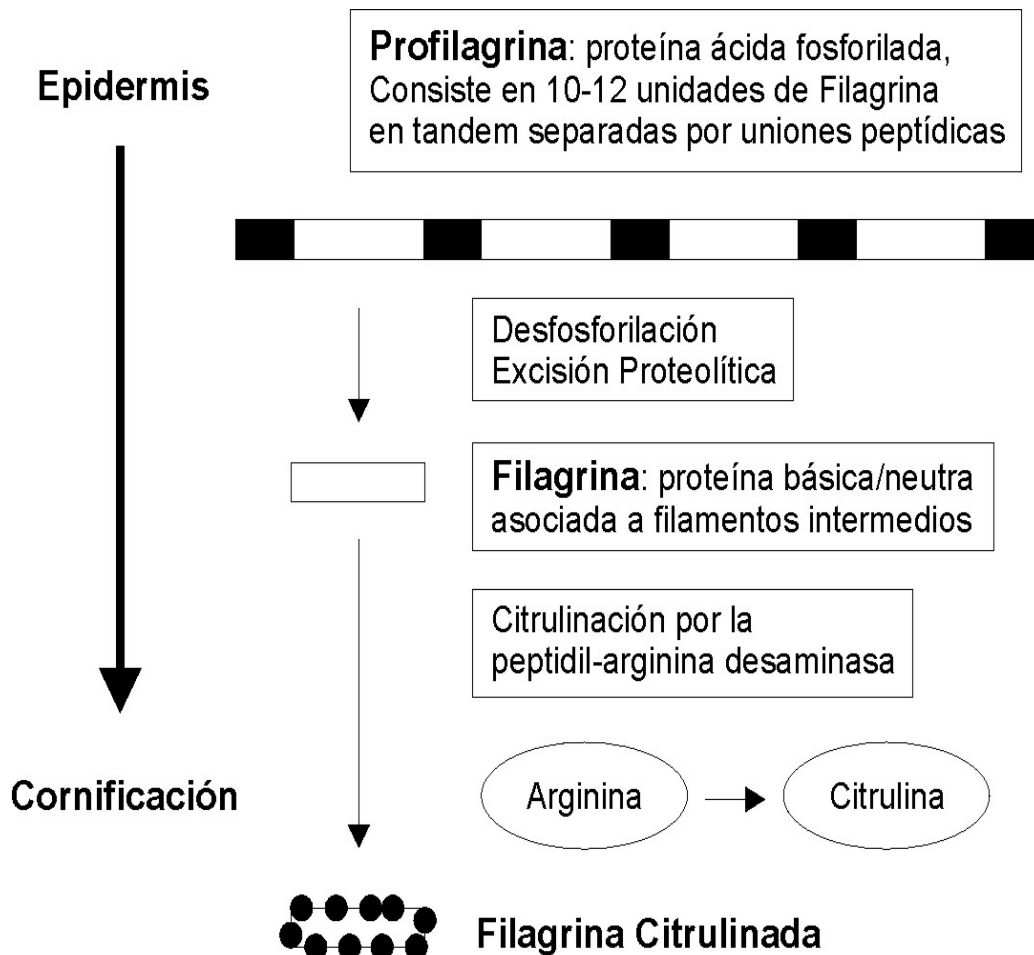


Fig. 3. Desaminación de la arginina a citrulina.

Entre las funciones fundamentales de la Fg está la de interactuar y alinear los filamentos de citoqueratina en macrofibrillas provenientes de la formación de puentes disulfuros entre las citoqueratinas. Estos filamentos densamente empaquetados y las Fg forman la matriz celular del epitelio cornificado. Además de esta función estructural, una vez que la Fg se ha proteolizado

completamente hacia aminoácidos libres y sus derivados como el ácido urocánico y pirrolidona, las concentraciones aumentadas de estos componentes en el espacio intracelular de las capas cornificadas superficiales ayudan a mantener una presión osmótica alta y a absorber la luz UV.²⁰

Desde 1998 se han realizado diversos estudios en Francia, Brasil, Finlandia, Italia, y otros países, para determinar el valor de los AFA en el diagnóstico de la AR. La gran mayoría de estas investigaciones²¹⁻²⁴ han mostrado que los AFA son una herramienta muy útil para diagnosticar la enfermedad en etapas muy tempranas y además es prácticamente indetectable en otras entidades reumáticas.²⁵

New markers in the diagnosis of rheumatoid arthritis

SUMMARY

A review of other diagnostic markers for rheumatoid arthritis, one of the commonest autoimmune systemic diseases, was made. It is widely spread all over the world. It mainly affects women and it is very aggressive among black people. Its early diagnosis is of vital importance to prevent the characteristic joint deformities and to improve the patients' quality of life. At present, it is diagnosed according to the classification criteria defined by the American Rheumatism Association, among them, the detection of the rheumatoid factor. It is known that it is not pathognomonic of the disease, since it may be present in other entities. A review of other serological markers that are associated with rheumatoid arthritis and that are much more specific was made, so that their use could be considered in the early diagnosis of this disease,

Key words: Rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, antiperinuclear factor, antikeratin antibody, antifilaggrin antibody, filaggrin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koopman W. Arthritis and Allied Conditions a Textbook of Rheumatology, 13th ed. Philadelphia:Williams & Wilkins; 1997.
2. Kenneth E, Sack MD, Kenneth HF. Rheumatic Diseases. In: Medical Immunology, 10th ed., México:McGraw-Hill; 2001. p. 401.
3. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep red corpuscles. Acta Path Microbiol Scand 1940;17:172-8.
4. Rose HM, Ragan C, Pearce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. Proc Soc Exp Biol Med 1948;68:1-6.
5. Pike RM, Sulkin SE, Coggeshall HC. Serological reactions in rheumatoid arthritis II. Concerning the nature of the factor in rheumatoid arthritis serum responsible for increased agglutination of sensitized sheep erythrocytes. J Immunol 1949;63:447-63.
6. Mannik M. Rheumatoid factors. In: Arthritis and allied conditions. McCarthy DJ ed. 11th ed. Philadelphia:Lea & Febiger; 1989. p. 762-70.
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1988;(31):315-24.
8. Heimer R, Levin FM. On the distribution of rheumatoid factors among the immunoglobulin. Immunochemistry 1966;3:1-10.
9. Carson DA. Rheumatoid factors. In Textbook of Rheumatology. Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. 4th ed. Philadelphia:Saunders Company; 1993. p. 155-63.

10. Cathart ES, Williams RC. The relationship of the latex fixation test to the clinical and serological manifestation of Leprosy. *Am J Med* 1961;31:758-61.
11. Singer JM, Plotz CM. The presence of antigammaglobulin factors in sera of patients with active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1962;56:545-9.
12. Peltier A, Christian CL. The presence of the rheumatoid factors in sera from patients with syphilis. *Arthritis Rheum* 1959;2:1-8.
13. Mageed RA, Borretzen M, Moyes SP, Thompson KM. Rheumatoid factors autoantibodies in health and disease. *Ann NY Acad Sci* 1997;815:296-311.
14. Nienhuis RLF, Mandema E, Smids C. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis, the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302-5.
15. Kokuina. E. Anticuerpos antinucleares: métodos de detección y significado clínico. *Rev Cubana Med* 1988;27(12):6-29.
16. Young BJJ, Mallya RK, Leslie RDG, Clark CJM, Hamblin TJ. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1979;297:97-9.
17. Vincent C, de Keyser F, Masson-Bessiere C, Sebbag M, Veys EM, Serre G: Anti-perinuclear factor compared with the so called 'antikeratin' antibodies and antibodies to human epidermis filaggrin, in the diagnosis of arthritides. *Ann Rheum Dis* 1999;58:42-8.
18. Girbal E, Sebbag M, Gomesdaudrix V, Simon M, Vincent C, Serre G. Characterization of the rat esophagus epithelium antigens defined by the so-called antikeratin antibodies, specific for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:749-57.
19. Aho K, Palosuo T, Lukka M. Antifilaggrin antibodies in recent-onset arthritis. *Scand J Rheum* 1999;28:113-6.
20. Vincent C, de Keyser F, Masson-Bessiere C, Sebbag M, Veys EM, Serre G: Anti-perinuclear factor compared with the so called 'antikeratin' antibodies and antibodies to human epidermis filaggrin, in the diagnosis of arthritides. *Ann Rheum Dis* 1999;58:42-8.
21. Vincent C, Simon M, Sebbag M. Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin: a new diagnostic test for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:838-46.
22. Serra DR, Rodríguez SH, Sztajn bok FR, Silva NP. Antiperinuclear factor and antibodies to the stratum corneum of rat esophagus in juvenile idiopathic arthritis. *Rev Pediatr Sao Paulo Brasil* 1999;134(4):507-9.
23. Schellekens GA, Visser H, de Jong B. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.
24. Bizarro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis *Clinical Chemistry* 2001;47(6):1089-93.
25. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000;2:236-43.

Recibido: 2 de junio de 2005. Aprobado: 14 de noviembre de 2005.
 Dra. *Mónica Romero Sáez*. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón".
 Avenida 31, Esq. 146, No. 3102, municipio Playa, CP 11600, Ciudad de La Habana, Cuba.
 Teléf.: 271 8467. Correo electrónico: monique@infomed.sld.cu