



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Hernández-Bello, Jorge; Baños-Hernández, Christian Johana; Palafox-Sánchez, Claudia
Azucena; Navarro-Zarza, José Eduardo; Reyes-Castillo, Zyanya; Muñoz Valle, José Francisco
Combinaciones de autoanticuerpos y su asociación con variables clínicas en artritis reumatoidea
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 52, núm. 1, 2018, pp. 49-60
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53568572007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Premio Wiener Lab. COLABIOCLI 2017

Combinaciones de autoanticuerpos y su asociación con variables clínicas en artritis reumatoidea

Combinations of autoantibodies and their association with clinical variables in rheumatoid arthritis

Combinações de autoanticorpos e sua associação com variáveis clínicas na artrite reumatóide

- Jorge Hernández-Bello^{1a}, Christian Johana Baños-Hernández^{2b},
Claudia Azucena Palafox-Sánchez^{1a}, José Eduardo Navarro-Zarza^{2c},
Zyanya Reyes-Castillo^{1a}, José Francisco Muñoz Valle^{1a}

¹ Doctor en Ciencias.

² Maestro en Ciencias.

^a Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Insurgentes 244-1, Lomas de Atemajac, 45178, Zapopan, Guadalajara, Jalisco, México.

^b Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo, Guerrero, México.

^c Hospital General de Chilpancingo Raymundo Abarca Alarcón, Chilpancingo, Gro, México.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

Se evaluó la relevancia clínica de analizar conjuntamente dos nuevos autoanticuerpos (anti-vimentina citrulinada mutada: anti-MCV y anti-peptidil arginina desaminasa 4: anti-PAD4) en conjunto con los utilizados clásicamente en el diagnóstico (factor reumatoideo: FR y anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos de la anti-CCP) en la artritis reumatoidea (AR). Los autoanticuerpos se determinaron mediante ensayos inmunoenzimáticos en suero de 370 pacientes con AR y 200 controles. Se observó que los anticuerpos anti-MCV presentaron la mayor especificidad de todos los analizados (100%), mientras que los anticuerpos anti-PAD4 presentaron la menor sensibilidad (24%) y especificidad (95%). El 4% de los individuos seronegativos a FR y anti-CCP fue seropositivo a anti-MCV o PAD4. Los pacientes triples seropositivos (FR, anti-CCP y anti-MCV) presentaron mayor inflamación sistémica/articular y actividad clínica que los que expresaron otras combinaciones de autoanticuerpos ($p < 0,001$). Por otra parte, los pacientes sólo positivos a FR cursaron con menor inflamación y actividad clínica ($p < 0,001$). En conclusión, la inclusión de los anticuerpos anti-MCV al panel utilizado para el diagnóstico de la AR (FR y anti-CCP) podría mejorar el diagnóstico oportuno de los individuos, principalmente en aquellos pacientes seronegativos a FR y anti-CCP. Por otra parte, existen perfiles de autoanticuerpos asociados a la actividad clínica de los pacientes.

Palabras clave: perfiles de autoanticuerpos * artritis reumatoidea * factor reumatoideo * anticuerpos contra proteínas citrulinadas * peptidil arginina desaminasa tipo 4 * anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada

Abstract

In this paper it was evaluated the clinical relevance of analyzing together two new autoantibodies (anti-mutated citrullinated vimentin: anti-MCV and anti-peptidyl arginine deiminase type 4: anti-PAD4) and those used classically in the diagnosis (rheumatoid factor: RF and antibodies against cyclic citrullinated peptide: anti-CCP) of rheumatoid arthritis (RA). The autoantibodies were examined by immunoenzymatic assays in sera of 370 patients with RA and 200 controls. It was observed that anti-MCV antibodies have the highest level of specificity of all the analyzed (100%), while the anti-PAD4 antibodies have the lowest sensitivity (24%) and specificity (95%). Four percent of the individuals that were seronegative for RF and anti-CCP were seropositive for anti-MCV or PAD4. Triple seropositive patients (RF, anti-CCP, and anti-MCV) have greater systemic/joint inflammation and clinical activity than those with other combinations of autoantibodies ($p < 0.001$). Patients who are only positive for FR had less inflammation and clinical activity ($p < 0.001$). In conclusion, the inclusion of anti-MCV antibodies into the panel used for the diagnosis of RA (RF and anti-CCP) could improve the early diagnosis of individuals, mainly in patients that were seronegative for RF and anti-CCP. On the other hand, there are profiles of autoantibodies associated with the clinical activity of RA patients.

Keywords: *autoantibody profiles * rheumatoid arthritis * rheumatoid factor * antibodies against citrullinated proteins * peptidyl arginine deaminase type 4 * antibodies against mutated citrullinated vimentin*

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar a relevância clínica de analisar dois novos autoanticorpos (anti-vimentina citrulinada mutada: anti-MCV e anti-peptidilarginina deiminase 4: anti-PAD4) e os convencionalmente utilizados no diagnóstico (fator reumatóide: FR e anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos: anti-CCP) da artrite reumatóide (AR). Os autoanticorpos foram avaliados através de ensaios imunoenzimáticos em soro de 370 doentes com AR e 200 controles. Foi observado que os anticorpos anti-MCV apresentaram o maior grau de especificidade de todos os analisados (100%), enquanto que os anticorpos anti-PAD4 apresentaram a menor sensibilidade (24%) e especificidade (95%). Quatro por cento dos indivíduos soronegativos para FR e anti-CCP foram soropositivos para anti-MCV ou PAD4. Os doentes tríple soropositivos (FR, anti-CCP e anti-MCV) apresentam maior inflamação sistêmica/articular e atividade clínica do que aqueles com outras combinações de autoanticorpos ($p < 0.001$). Os doentes apenas positivos para FR apresentaram menor inflamação e atividade clínica ($p < 0.001$). Em conclusão, a inclusão dos anticorpos anti-MCV para o painel utilizado para o diagnóstico de AR (FR e anti-CCP) poderia melhorar o diagnóstico oportuno dos indivíduos, principalmente daqueles que são soronegativos para FR e anti-CCP. Por outro lado, existem perfis de autoanticorpos associados à atividade clínica de doentes.

Palavras-chave: *perfis de autoanticorpos * artrite reumatóide * fator reumatóide * anticorpos contra proteínas citrulinadas * peptidilarginina delminase 4 * anticorpos contra vimentina citrulinada mutada*

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y sinovitis crónica de múltiples articulaciones, lo cual conduce a la destrucción de cartílago y hueso, y finalmente a discapacidad (1). La prevalencia de AR es del 1% a nivel mundial y es una de las principales causas de costo socioeconómico institucional en México (2) (3).

La alta variabilidad de los síntomas y signos que presentan los pacientes con AR dificulta el diagnóstico, por lo cual, en 2010, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) propusieron criterios para su clasificación. Los mismos permiten un diagnóstico oportuno de la AR, ya

que se incluyen marcadores serológicos tempranos y específicos de esta patología como los anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPAs), los cuales en conjunto con el factor reumatoideo (FR) proporcionan hasta el 50% (3 de 6) del puntaje requerido para ser clasificado con AR (4).

El FR fue el primer autoanticuerpo asociado con AR, el cual incluye a una familia de anticuerpos dirigidos contra la porción Fc de las inmunoglobulinas G (IgG) y se detecta en el 60-80% de los pacientes con AR; sin embargo, es poco específico (5) (6). En los últimos años se han identificado de manera independiente nuevos autoanticuerpos en la AR, de los cuales los ACPAs, principalmente los dirigidos contra vimentina citrulinada mutada (anti-MCV) y los anticuerpos contra peptidil arginina desaminasa tipo 4

(anti-PAD4) se han asociado con severidad y actividad clínica (7) (8).

La citrulinación es una modificación postraduccional (desaminación) en residuos de argininas, que conduce a la formación de un aminoácido no esencial llamado citrulina. Las proteínas encargadas de la citrulinación son un grupo de enzimas llamadas PAD (peptidil arginina desaminasa), de las cuales PAD4 está relacionada con excesiva citrulinación de proteínas en AR (9). Esta modificación produce cambios estructurales en las proteínas diana y les confiere características de antigenicidad, por lo que son reconocidas por células B infiltradas en la articulación, las cuales las fagocitan, las procesan y producen anticuerpos contra estas proteínas, los cuales forman inmunocomplejos que perpetúan el proceso inflamatorio y dañan las articulaciones y diversos órganos (10).

Los ACPAs son autoanticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas de la sinovial, tales como filagrina, fibrina y vimentina que actualmente son determinados indirectamente en los pacientes con AR mediante la prueba de anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) (11), que detecta ACPAs sin especificar el tipo de proteína contra la que van dirigidos.

En la actualidad, no existen reportes clínicos que evalúen perfiles de autoanticuerpos en pacientes con AR y sólo evalúan al FR y a los anti-CCP, los cuales en población mexicana se han descrito como negativos hasta en un 20% de los pacientes con AR (12–14). Ser seronegativo a FR y anti-CCP puede retrasar el diagnóstico oportuno y tratamiento de los pacientes, ya que no permite cubrir los 6 puntos requeridos para la clasificación actual del ACR/EULAR, 2010.

La inclusión de nuevos autoanticuerpos (anti-PAD4 y anti-MCV) al panel previamente existente (FR y anti-CCP) podría aumentar considerablemente la sensibilidad de los criterios diagnósticos vigentes. Asimismo, es posible que existan perfiles específicos de autoanticuerpos en poblaciones con diverso componente genético y que estos a su vez estén relacionados con actividad o severidad clínica de la AR.

El objetivo del presente estudio fue identificar perfiles de autoanticuerpos (FR, anti-CCP, anti-MCV y anti-PAD4) con funcionalidad diagnóstica y analizar su asociación con la actividad y severidad de la enfermedad en mestizos mexicanos con AR.

Materiales y Métodos

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron 370 pacientes con AR clasificados de acuerdo con los criterios del ACR/EULAR, 2010, reclutados de los servicios de Reumatología del Hospital General de Occidente de Zapopan, Jalisco, México y del Hospital General “Dr. Raymundo Abarca Alarcón”,

Chilpancingo, Guerrero, México. Además, se incluyeron a 200 individuos sanos como sujetos control (SC). Todos los individuos se identificaron como mestizos mexicanos (individuos nacidos en México con un apellido derivado de España y antepasados mexicanos al menos tres generaciones anteriores).

El estudio se realizó de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Guadalajara. Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado por escrito antes de inscribirse en el protocolo.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Se obtuvieron datos demográficos y clínicos al momento de la toma de muestra de sangre de todos los sujetos de estudio. La actividad clínica de los pacientes se estimó por un reumatólogo, utilizando la puntuación del índice de actividad de la enfermedad DAS-28 (escala 0-10) (15) y la discapacidad funcional se evaluó a través de la aplicación del Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (HAQ-DI, escala 0-3) (16). Se midieron los marcadores de inflamación: proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR) mediante un ensayo turbidimétrico (COD31029, *BioSystems*) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) utilizando el método de *Wintrobe*.

CUANTIFICACIÓN DE AUTOANTICUERPOS

El factor reumatoideo se cuantificó utilizando un ensayo turbidimétrico (COD31030; *BioSystems*) y su valor de corte para positividad fue de 30 UI/mL. Los anticuerpos anti-CCP, anti-MCV y anti-PAD4 se cuantificaron mediante ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) de segunda generación (FCCP600, *Axis-Shield Diagnostics, Dundee*; ORG 548, *Orgentec Diagnostika, Mainz* y *Cayman Chemical, Ann Arbor*, respectivamente). El valor de corte para seropositividad fue de 5 U/mL para los anti-CCP y de 20 U/mL para los anti-MCV. Para los anticuerpos anti-PAD4, como no existe un valor de corte estándar para su positividad, se estableció el valor de corte como el valor correspondiente al percentil 95 del grupo control de 200 individuos sanos, resultando en un valor de corte de 4,749 U/mL, lo que dio una especificidad del 95%.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con los paquetes *STATA v9.2* y *GraphPad Prism 5*. Las variables continuas al resultar no-paramétricas se expresaron como medianas y percentiles 5-95. Las variables categóricas se expresaron como porcentaje y se compararon por χ^2 . La prueba de *Kruskal-Wallis* se utilizó para analizar las diferencias entre tres o más grupos (datos no paramétricos), seguido por el ajuste de *Dunn* para com-

paraciones múltiples. Los coeficientes de correlación lineal se examinaron mediante la prueba de correlación de *Spearman*. Un valor de probabilidad $p < 0,05$ se consideró significativo.

Resultados

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO

Los datos demográficos y clínicos del total de pacientes con AR y SC se presentan en la Tabla I. Ambos grupos de estudio presentaban una mediana de edad de 47 años y en su mayoría estaban constituidos por mujeres (91% en AR y 94% en SC). Los marcadores de inflamación en los SC se encontraron dentro de los valores normales [mediana (percentiles 5-95): VSG=15,5 (3-37) y PCR=1,35 (0,2-9,4)] y ambos fueron significativamente más bajos que en pacientes con AR ($p < 0,001$).

En promedio, los pacientes tenían actividad moderada, DAS-28=5 (0,5-23) y discapacidad leve, HAQ-DI=0,36 (0-1,75). La mayoría de los pacientes (71%) eran tratados con metotrexato, ya sea en monoterapia o politerapia. Respecto a los autoanticuerpos, los pacientes mostraron títulos significativamente más altos que los SC ($p < 0,001$).

SEROPOSITIVIDAD A AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON AR Y SC

En la Tabla II se muestra la determinación de la seropositividad a los autoanticuerpos FR, anti-CCP, anti-MCV y anti-PAD4 en el total de pacientes y SC. En AR, la seropositividad fue la siguiente: FR=81%, anti-CCP=82%, anti-MCV=73% y anti-PAD4=24%, siendo los anti-CCP el marcador que se encontró con títulos más altos en los pacientes. Por otra parte, en SC la seropositividad fue: FR=2,5%, anti-CCP=3,5%, anti-MCV=0% y anti-PAD4=10%.

Tabla I. Características clínicas y demográficas de los pacientes con AR y SC.

Variables	AR n=370	SC n=200	p
Demográficas			
Edad (años) ^a	47 (27-70)	47 (25-68)	0,82
Género % (n) ^b			0,48
Masculino	9 (33)	6 (12)	-
Femenino	91 (337)	94 (188)	-
Estado de la enfermedad			
Tiempo de evolución (años) ^a	5 (0,5-23)	-	-
Evaluación clínica			
DAS-28 ^b	3,2 (1,9-6,7)	-	-
HAQ-DI ^b	0,36 (0-1,75)	-	-
Proteína C reactiva mg/dL ^a	19,3 (3-203)	1,35 (0,2-9,4)	<0,001
VSG (mm/hora) ^a	34,5 (11-56)	15,5 (3-37)	<0,001
Factor reumatoideo UI/mL ^a	138 (9-300)	8 (0-42)	<0,001
Anti-CCP (U/mL) ^a	62 (1,4-900)	1,8 (0,9-4,1)	<0,001
Anti-MCV (U/mL) ^a	87 (3-1050)	6 (2,5-15,5)	<0,001
Anti-PAD4 (U/mL) ^a	2091 (113-10500)	1598 (260-4749)	<0,001
Tratamiento % (n)			
AINEs ^b	58 (215)	-	-
Esteroides ^b	42 (155)	-	-
DMARDS ^b		-	-
Sulfasalazina ^b	19 (70)	-	-
Cloroquina ^b	39 (144)	-	-
Metotrexato ^b	71 (262)	-	-

^a Datos proporcionados en medianas (p5-p95). ^b Datos proporcionados en porcentajes y n; DAS-28: puntaje de la actividad de la enfermedad 28; HAQ-DI: cuestionario de evaluación de la salud-índice de discapacidad, versión en español; VSG: velocidad de sedimentación globular; FR: factor reumatoideo; Anti-CCP: anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos; Anti-MCV: anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada; Anti-PAD4: anticuerpos contra peptidil arginina desaminasa tipo 4. AINEs: anti-inflamatorios no esteroideos; DMARDS: drogas anti-reumáticas modificadoras de la enfermedad.

Tabla II. Seropositividad a autoanticuerpos en pacientes con AR y SC.

Autoanticuerpos	AR, n=370 % (n)	SC, n=200 % (n)
Factor reumatoideo (UI/mL)		
Negativos (<30 UI/mL)	19 (71)	97,5 (195)
Bajos positivos (30-90 UI/mL)	23 (86)	1 (2)
Altos positivos (>90 UI/mL)	58 (213)	1,5 (3)
Anti-CCP (U/mL)		
Negativos (<5 U/mL)	18 (67)	96,5 (193)
Bajos positivos (5-15 U/mL)	8 (29)	1,5 (3)
Altos positivos (>15 U/mL)	74 (274)	2 (4)
Anti-MCV (U/mL)		
Negativos (<20 U/mL)	27 (99)	100 (200)
Bajos positivos (20-60 U/mL)	17 (63)	0 (0)
Altos positivos (>60 U/mL)	56 (208)	0 (0)
Anti-PAD4 (U/mL)		
Negativos (<4749 U/mL)	76 (283)	95 (190)
Bajos positivos (4749-14247 U/mL)	24 (87)	5 (10)
Altos positivos (>14247 U/mL)	0 (0)	0 (0)

Las concentraciones de autoanticuerpos se muestran como porcentaje y n (número de individuos). La alta seropositividad se define como un valor 3 veces mayor que el valor de corte; FR: factor reumatoideo; Anti-CCP: anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos; Anti-MCV: anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada; Anti-PAD4: anticuerpos contra peptidil arginina desaminasa tipo 4.

AUTOANTICUERPOS Y SU VALOR DIAGNÓSTICO EN AR

Para determinar el valor diagnóstico de los autoanticuerpos evaluados en este estudio, se calculó la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo VP (+) de cada autoanticuerpo. Para esto, se tomó en cuenta la seropositividad de cada uno de ellos en pacientes y SC. El FR mostró una sensibilidad del 80% y una especificidad del 98%, que fue notablemente similar a los valores obtenidos para los anticuerpos anti-CCP (82% y 97%, respectivamente). Los VP (+) resultantes fueron del 98% para ambos autoanticuerpos.

En comparación con el FR y los anti-CCP, los anticuer-

pos anti-MCV mostraron menor sensibilidad (73%), pero una especificidad superior (100%), resultando en un VP (+) del 100%. Por otra parte, los anticuerpos anti-PAD4 mostraron una sensibilidad muy baja (24%), pero una buena especificidad (95%), resultando en un VP (+) del 90% (Tabla III).

SEROPOSITIVIDAD A COMBINACIONES DE AUTOANTICUERPOS EN AR

Para valorar la importancia clínica de adicionar nuevos autoanticuerpos (anti-MCV y anti-PAD4) al panel de rutina (FR y anti-CCP) para el diagnóstico de la AR, se analizó la seropositividad a distintas combinaciones de autoanticuerpos en los pacientes (Tabla IV).

Los grupos más frecuentes fueron los siguientes: triples positivos (FR, anti-CCP y anti-MCV, 30,5%); seronegativos (19%), positivos para todos los autoanticuerpos (16%), positivos sólo a anti-CCP (10%), positivos sólo a FR (9%) y dobles positivos (FR y anti-CCP, 5%); las demás combinaciones se observaron en menos del 5% de los pacientes.

Posteriormente, se determinó la correlación entre los distintos autoanticuerpos para observar el grado de redundancia que implicaría analizarlos en conjunto (Fig. 1). El FR correlacionó positivamente con los anticuerpos anti-CCP (Fig. 1a, $r_s=0,45$, $p<0,001$), anti-MCV (Fig. 1b, $r_s=0,41$, $p<0,001$) y anti-PAD4 (Figura 1c, $r_s=0,17$, $p=0,003$). Por su parte, los anticuerpos anti-CCP correlacionaron fuertemente con los anti-MCV (Fig. 1d, $r_s=0,64$, $p<0,001$), pero no correlacionaron con los anticuerpos anti-PAD4 (Fig. 1e, $r_s=0,15$, $p=0,05$). Sin embargo, estos últimos correlacionaron con los anticuerpos anti-MCV (Fig. 1f, $r_s=0,24$, $p=0,001$).

ASOCIACIÓN DE AUTOANTICUERPOS CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA AR

Se realizó un análisis de correlación entre los niveles séricos de autoanticuerpos y las características clínicas de los pacientes con AR. Como se muestra en la Tabla V, se observó que el FR correlaciona positivamente con los marcadores de inflamación VSG ($r_s=0,10$, $p=0,001$) y PCR ($r_s=0,15$; $p=0,002$). Asimismo, los anticuerpos anti-MCV correlacionaron con estos marcadores (VSG: $r_s=0,12$; $p=0,04$ y PCR: $r_s=0,15$; $p=0,006$).

Tabla III. Valor diagnóstico de los autoanticuerpos FR, anti-CCP y anti-MCV y anti-PAD4 en AR.

Autoanticuerpos	AR (n=370)	SC (n=200)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VP (+) (%)
FR	299	5	80	98	98
Anti-CCP	303	7	82	97	98
Anti-MCV	271	0	73	100	100
Anti-PAD4	87	10	24	95	90

VP (+): valor predictivo positivo; AR: artritis reumatoidea; SC: sujetos control. FR: factor reumatoideo; Anti-CCP: anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos; Anti-MCV: anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada; Anti-PAD4: anticuerpos contra peptidil arginina desaminasa tipo 4.

Tabla IV. Seropositividad a combinaciones de autoanticuerpos en pacientes con AR.

Seropositivo a	AR, n=370
	% (n)
Ninguno	19 (70)
Sólo FR	9 (35)
Sólo Anti-CCP	10 (37)
Sólo Anti-MCV	2 (6)
Sólo Anti-PAD4	2 (7)
Sólo FR y anti-CCP	5 (20)
Sólo FR y anti-MCV	1 (4)
Sólo FR y anti-PAD4	0 (0)
Sólo Anti-CCP y anti-MCV	2 (9)
Sólo Anti-CCP y PAD4	0,5 (2)
Sólo Anti-MCV y PAD4	0 (0)
Sólo FR, anti-CCP y anti-MCV	30,5 (114)
Sólo FR, anti-CCP y anti-PAD4	2 (6)
Todos los autoanticuerpos	16 (60)

Las frecuencias se obtuvieron por conteo directo. FR: factor reumatoideo; Anti-CCP: anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos; Anti-MCV: anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada; Anti-PAD4: anticuerpos contra peptidil arginina desaminasa tipo 4.

Por otra parte, los anticuerpos anti-CCP y anti-PAD4 correlacionaron positivamente con el tiempo de evolución de la enfermedad ($r_s=0,12$, $p=0,04$ y $r_s=0,26$, $p=0,03$, respectivamente).

CORRELACIONES ENTRE LA SEROPOSITIVIDAD A COMBINACIONES DE AUTOANTICUERPOS CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA AR

Se realizó un análisis comparativo de las variables clínicas entre grupos de pacientes que presentaban se-

ronegatividad, seropositividad individual o combinada a alguno de los autoanticuerpos para buscar perfiles predictores de inflamación, actividad o discapacidad.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCR entre los diversos grupos (Fig. 2a, $p<0,001$); siendo evidente que los pacientes seropositivos sólo a anti-MCV, los triples positivos (FR, anti-CCP y anti-MCV o FR, anti-CCP y anti-PAD4) y los positivos a todos los autoanticuerpos presentaban niveles más altos de PCR que el resto de las combinaciones, mientras que los seropositivos sólo a FR presentaban los niveles más bajos ($p<0,001$). Sin embargo, la prueba de *Dunns* mostró que la diferencia radicaba principalmente entre los altos niveles de PCR de los pacientes triple positivos (FR, anti-CCP y anti-MCV) y los bajos niveles de PCR presentes en los pacientes seropositivos sólo a FR [mediana (percentiles 5–95): 31,10 mg/dL (11–214) vs. 13,1 mg/dL (0,5–57), $p<0,001$].

Con respecto a la VSG, también se observaron diferencias entre grupos (Fig. 2b, $p<0,001$); sin embargo, nuevamente los pacientes triples positivos (FR, anti-CCP y anti-MCV) presentaron niveles más altos de este marcador de inflamación en comparación con los pacientes seropositivos sólo a FR [mediana (percentiles 5–95): 40 mm/h (22–62) vs. 20 mm/h (20–48), $p<0,001$].

Por otra parte, la comparación del tiempo de evolución entre grupos no mostró significancia estadística ($p=0,1$). Sin embargo, se observó una tendencia de seropositividad sólo a anti-PAD4 en los individuos con mayor duración de la enfermedad (Fig. 3a).

Otro hallazgo importante fue la asociación de los pacientes triples positivos (FR, anti-CCP y anti-MCV o FR, anti-CCP y anti-PAD4) y dobles positivos (FR y anti-CCP) con mayor número de articulaciones inflamadas en comparación con los pacientes que eran sólo posi-

Tabla V. Correlaciones entre autoanticuerpos y características clínicas de la AR.

Variables	FR		Anti-CCP		Anti-MCV		Anti-PAD4	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Edad, años	-0,04	0,44	-0,03	0,57	-0,01	0,73	0,04	0,56
Tabaquismo, años	0,05	0,75	0,05	0,89	0,04	0,73	0,004	0,97
<i>Marcadores inflamatorios</i>								
VSG, mm/h	0,10	0,001	0,05	0,68	0,12	0,040	0,01	0,90
PCR, mg/dL	0,15	0,002	0,04	0,35	0,15	0,006	0,008	0,91
<i>Actividad clínica y discapacidad</i>								
Tiempo de evolución, años	0,07	0,20	0,12	0,045	0,08	0,17	0,26	0,03
DAS-28, escala 0–10	0,09	0,11	-0,09	0,08	0,04	0,48	-0,02	0,76
HAQ-DI, escala 0–3	0,04	0,39	-0,06	0,29	0,08	0,17	-0,003	0,97

rs: coeficiente de correlación de Spearman; FR: factor reumatoideo; Anti-CCP: anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos; Anti-MCV: anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada; Anti-PAD4: anticuerpos contra peptidil arginina desaminasa tipo 4; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad; DAS28: puntaje de la actividad de la enfermedad 28; HAQ-DI: cuestionario de evaluación de la salud-índice de discapacidad. En negrita se muestran las correlaciones con significancia estadística.

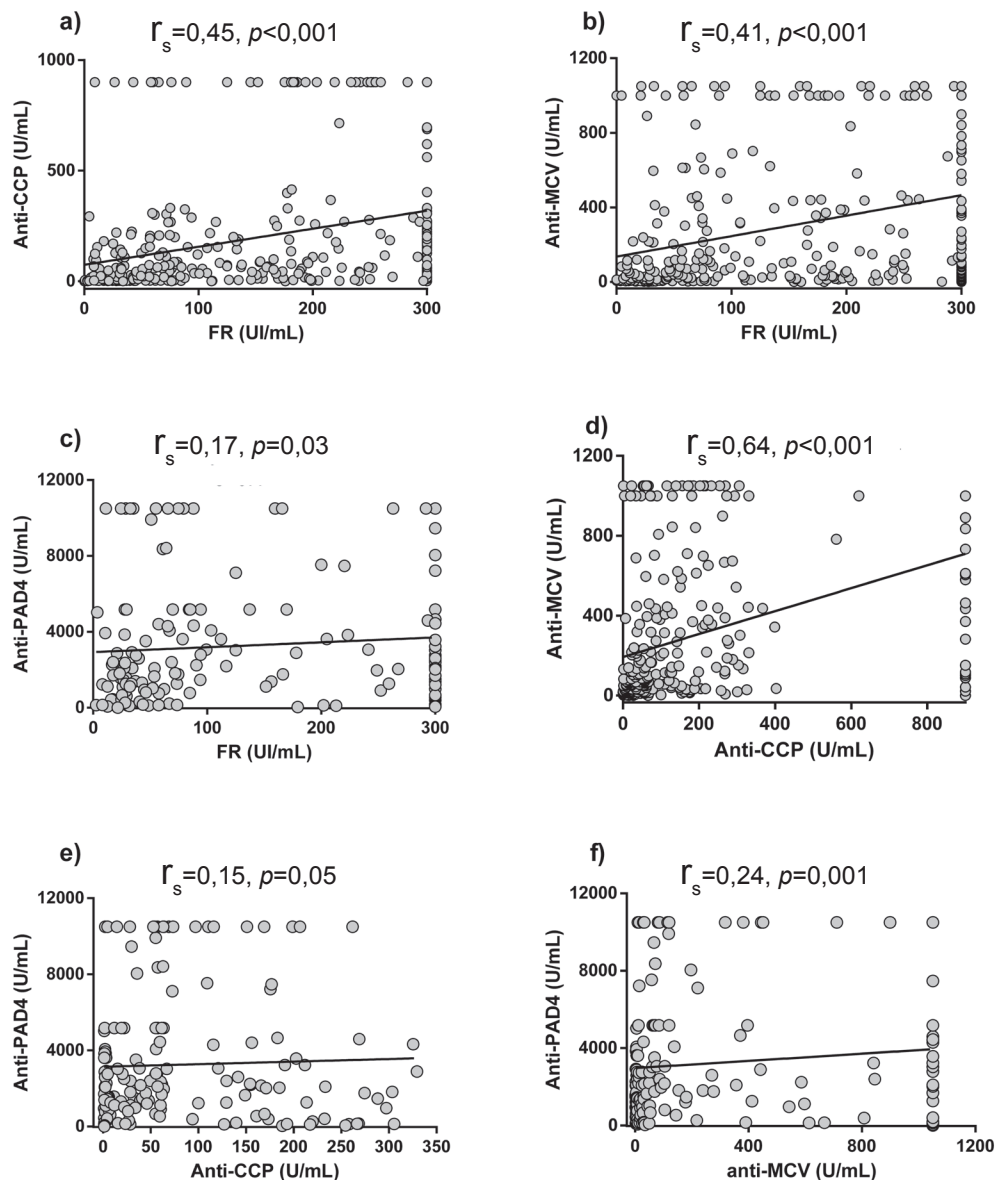


Figura 1. Correlación entre los autoanticuerpos FR, anti-CCP, anti-MCV y anti-PAD4 en pacientes con AR. r_s , coeficiente de correlación de Spearman.

vos a FR (Fig. 3b, $p < 0,001$), siendo los triples positivos (FR, anti-CCP y anti-PAD4) los que presentan un mayor compromiso articular ($p < 0,001$).

Con respecto a la actividad de la enfermedad (DAS-28) se observaron diferencias entre grupos (Fig. 3c, $p = 0,01$), siendo los pacientes triples positivos (FR, anti-CCP y anti-MCV) los que presentaban una actividad mayor de la enfermedad en comparación con los pacientes que sólo eran positivos al FR [mediana (percentiles 5–95): DAS-285.1 (3,1-7,3) vs. DAS-28 3,8 (2,4-4,6), $p < 0,001$].

Finalmente, se realizó la comparación del índice de discapacidad (HAQ-DI) entre grupos; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Fig. 3d, $p = 0,3$).

Discusión y Conclusiones

El diagnóstico temprano y el inicio inmediato de un tratamiento adecuado son obligatorios para prevenir la progresión radiológica y discapacidad funcional de los pacientes con AR. Los nuevos criterios de clasificación para AR ACR/EULAR 2010 han mejorado el diagnóstico temprano de AR mediante la utilización de cuatro pruebas serológicas: las relacionadas con procesos inflamatorios (PCR y VSG) y las relacionadas a procesos inmunológicos (FR y anti-CCP) (4) (17). Sin embargo, la búsqueda de marcadores que incrementen el diagnóstico oportuno y que además impacten en la predicción de la actividad de la enfermedad, sigue siendo el objetivo de estu-

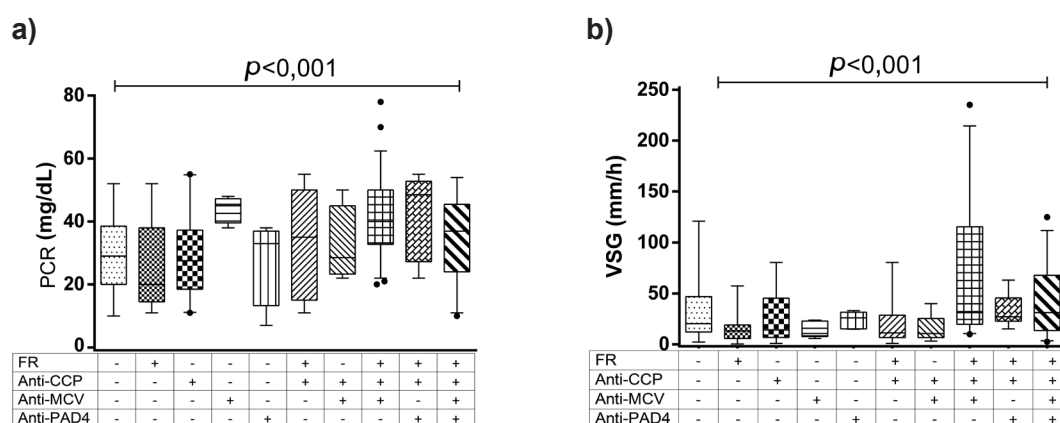


Figura 2. Comparación de marcadores de inflamación entre pacientes con AR seropositivos a distintas combinaciones de autoanticuerpos. FR: factor reumatoideo; Anti-CCP: anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos; Anti-MCV: anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada; Anti-PAD4: anticuerpos contra peptidil arginina desaminasa tipo 4; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad. El signo “+” indica seropositividad a algún autoanticuerpo y el signo “-” indica seronegatividad. Fig. 2a: grupo FR+, anti-CCP+ y anti-MCV+ vs grupo FR+ $p < 0,001$. Fig. 2b: grupo FR+, anti-CCP+ y anti-MCV+ vs grupo FR+ $p < 0,001$. Los valores de p generales fueron calculados mediante la prueba de Kruskal-Wallis y las comparaciones múltiples a posteriori se realizaron según el método de Dunns.

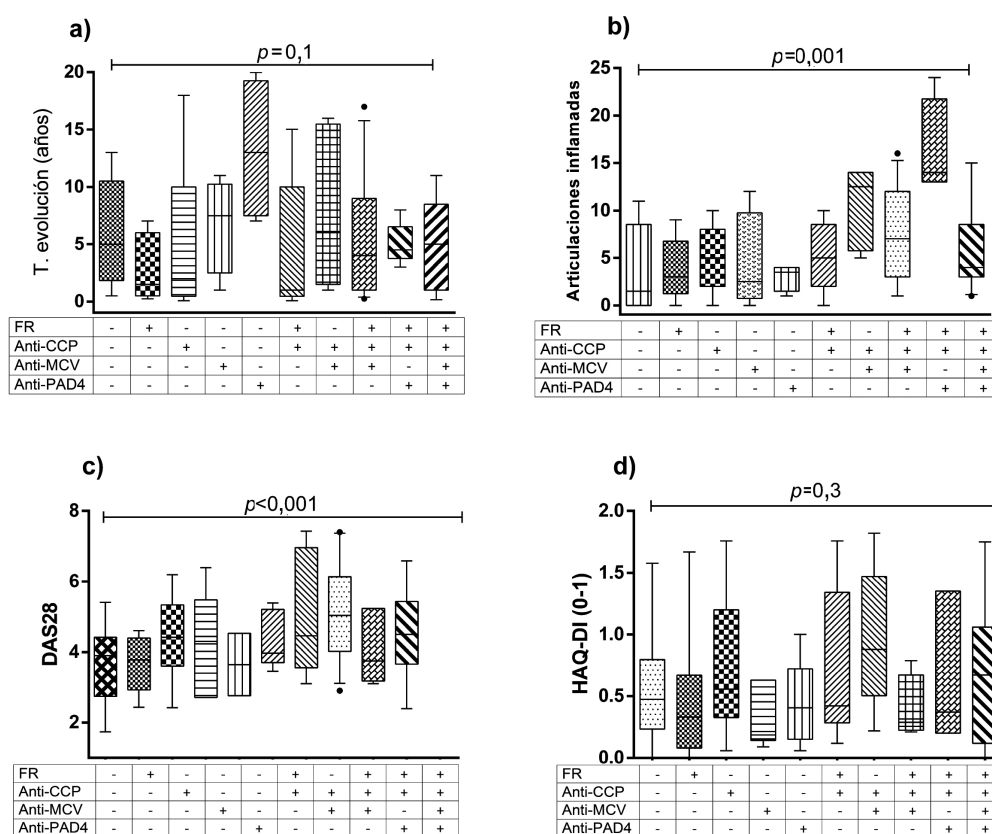


Figura 3. Comparación de parámetros de actividad y discapacidad clínica entre pacientes con AR seropositivos a distintas combinaciones de autoanticuerpos. T. evolución: tiempo de evolución (duración de la enfermedad). DAS28: puntaje de la actividad de la enfermedad 28; HAQ-DI: cuestionario de evaluación de la salud-índice de discapacidad. FR: factor reumatoideo; Anti-CCP: anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos; Anti-MCV: anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada; Anti-PAD4: anticuerpos contra peptidil arginina desaminasa tipo 4. Fig. 3a: grupo FR+, anti-CCP+ y anti-MCV+ vs. grupo FR+ $p < 0,001$. Fig. 3b: grupo FR+, anti-CCP+ y anti-PAD4+ vs. grupo FR+ $p < 0,001$. Fig. 3b: grupo FR+ y anti-CCP+ vs. grupo FR+ $p < 0,001$. Figura 3c: grupo FR+, anti-CCP+ y anti-MCV+ vs. grupo FR+ $p < 0,001$. Los valores de p generales fueron calculados mediante la prueba de Kruskal-Wallis y las comparaciones múltiples a posteriori se realizaron según el método de Dunns.

dios en el área de reumatología (18). Con base en la revisión de la literatura, éste es el primer estudio que evalúa el impacto conjunto de cuatro autoanticuerpos y reporta perfiles asociados con las características clínicas de los pacientes.

Similar a lo reportado en otros estudios (13) (19), los anti-CCP fueron los autoanticuerpos que se presentaron con mayor frecuencia en los individuos con AR de la población estudiada (82%), lo cual apoya su establecimiento como el marcador conocido más sensible para el diagnóstico de la AR, el cual está presente hasta 10 años antes de la etapa clínica de la enfermedad (20). Por otra parte, los autoanticuerpos que se presentaron con menor frecuencia en AR fueron los anti-PAD4 (24%), lo cual fue similar a lo reportado previamente en población indígena de Canadá y Estados Unidos (21). Tomando en cuenta que la mediana del tiempo de evolución de los pacientes estudiados fue de 5 años, se postula que posiblemente los anticuerpos anti-PAD4 son marcadores que se presentan en etapas más tardías de la enfermedad, tal como se sugiere en un reporte previo de Harris *et al.* (22).

Con respecto a la especificidad, los anti-MCV mostraron superioridad a los otros 3 autoanticuerpos, la cual fue del 100%. Estos resultados difieren con lo reportado en población del norte de Irán en donde la especificidad de los anti-CCP fue ligeramente mayor a la de los anti-MCV (96% *vs.* 95%) (23); al respecto, es bien conocido que la seropositividad a autoanticuerpos en pacientes con AR e individuos sanos varía considerablemente entre poblaciones (24) y de esto depende su valor clínico en cada una de ellas. Por lo tanto, en mestizos mexicanos, la implementación de este biomarcador sería de utilidad en el diagnóstico de la AR y justifica la importancia de contrastar la funcionalidad clínica de nuevos biomarcadores con los utilizados de forma estándar en el diagnóstico, lo cual podría permitir la implementación de marcadores específicos en cada población.

En general, el presente estudio propone que si bien los anticuerpos anti-MCV parece que no proporcionan un rendimiento diagnóstico adicional sobre los anti-CCP, sería importante su inclusión en la clínica debido a su alto grado de especificidad, la cual se fundamenta en el valor predictivo positivo del 100% observado en la población de estudio.

Además, también se observó que los títulos de anti-MCV al igual que el FR, correlacionan positivamente con los marcadores de inflamación (VSG y PCR), lo que está completamente de acuerdo con reportes previos (25) y sugieren que la inclusión de anti-MCV al panel diagnóstico de la AR, además de impactar en la especificidad, podría servir como predictor de actividad de la enfermedad (27). Por otra parte, los títulos de anti-CCP y anti-PAD4 correlacionaron positivamente con el tiempo de diagnóstico de los pacientes, siendo el coe-

ficiente de correlación mayor en los anti-PAD4. Estos hallazgos, junto con el hecho de que la mayoría de los individuos con anticuerpos anti-PAD4 también fueron positivos para anti-CCP, apoyan la noción de que la respuesta inmune anti-PAD4 se produce principalmente en la AR establecida (22), justo después de la producción de ACPAs.

Adicionalmente, cuando se analizó la seropositividad a combinaciones de autoanticuerpos en los pacientes, se detectó que la combinación más frecuente fue la compuesta por triple seropositividad (FR, anti-CCP y anti-MCV), similar a lo reportado en un estudio reciente de este grupo de trabajo (28). Esto se explica por la alta correlación observada entre estos tres autoanticuerpos, lo cual concuerda con lo reportado por otros estudios (23) (25).

Tomando en cuenta los costos y la correlación observada, se podría argumentar que si un resultado anti-CCP y FR es positivo, entonces la determinación de anti-MCV no es estrictamente necesaria. Sin embargo, se observó que un 2% de los pacientes seronegativos a FR y anti-CCP fueron seropositivos para anti-MCV y otro 2% fue seropositivo a anti-PAD4, por lo que la inclusión de estos 2 autoanticuerpos a los criterios de clasificación vigentes podría ser valiosa para el diagnóstico de la AR en pacientes seronegativos a anti-CCP y FR. Estos datos, al igual que otros previamente publicados (27) (29) sugieren que la inclusión de estos marcadores podría incrementar en un 4% el número de pacientes diagnosticados oportunamente, los cuales al ser seronegativos a menudo no pueden ser diagnosticados en etapas pre-clínicas de la enfermedad por falta del puntaje requerido por los criterios de clasificación vigentes.

Interesantemente, los pacientes triples seropositivos (FR, anti-CCP y anti-MCV) presentaban un alto número de articulaciones inflamadas, altos niveles de inflamación medidos mediante PCR y VSG y la mayor actividad clínica (medida mediante el índice DAS28), mientras que los individuos sólo positivos a FR presentaban lo contrario. Estos hallazgos son muy relevantes debido a que las combinaciones específicas de seropositividad a autoanticuerpos podrían dar pauta a los reumatólogos para establecer perfiles predictores de un buen pronóstico o pronóstico desfavorable en estos pacientes y conociendo esto, se podría implementar un tratamiento personalizado para cada subgrupo de individuos.

Basado en reportes individuales y en las correlaciones encontradas en este estudio, se puede sugerir que la asociación del perfil triple seropositivo (FR, anti-CCP y anti-MCV) con mayor actividad de la enfermedad se debe al efecto sinérgico de estos autoanticuerpos en la fisiopatología de la AR. Sin embargo, es posible que el mayor efecto pronóstico se deba a los anticuerpos anti-MCV, ya que los individuos anti-CCP+/FR+ no mostraron asociación alguna con estos parámetros e incluso los individuos positivos sólo a FR mostraron un pronós-

tico más favorable. Además, por lo general el FR no se relaciona con la actividad de la enfermedad y una cohorte de pacientes con AR temprana mostró que los anti-MCV funcionan mejor que los anti-CCP en la identificación de mal pronóstico radiográfico en pacientes con AR temprana (29). Asimismo, un estudio prospectivo de 10 años informó que la presencia de anti-MCV puede predecir el daño articular con igual o mayor fuerza que los anti-CCP (31).

Los anticuerpos anti-MCV son miembros clave de la familia de ACPAs, donde la vimentina es secretada y citrulinada al interior de los macrófagos en respuesta a la apoptosis, o por la presencia de citocinas pro-inflamatorias, condiciones que son altamente frecuentes en AR (32). Aunque el papel exacto de los ACPAs en la patogénesis de la AR no se entiende completamente, estudios *in vitro* demostraron que estos autoanticuerpos inducen la producción de TNF- α por los macrófagos, la osteoclastogénesis y la activación del complemento (33), por lo que existe un ciclo de retroalimentación positiva entre los niveles de inflamación y la producción de anti-MCV y esto podría explicar las asociaciones encontradas en el presente estudio.

Con respecto a la asociación de que los individuos positivos sólo a FR presentan menores niveles de marcadores inflamatorios y menor actividad de la enfermedad, no existen reportes similares al presente con los que se puedan contrastar los resultados; sin embargo, un estudio basado en el diagnóstico de enfermedades reumáticas a través del FR y anti-CCP mostró que los pacientes que eran FR+/anti-CCP- a menudo eran clasificados con artritis inflamatoria no específica (NOS) (34), la cual es una subcategoría asignada a las enfermedades que no cumplen con los signos suficientes para ser clasificadas en una patología específica; por lo anterior, no se descarta que los pacientes sólo positivos a FR encontrados en este estudio pudieran ser pacientes sobre-diagnosticados. Otra posible explicación podría ser que estos individuos presentan un componente genético distinto al resto de los pacientes con las demás combinaciones de autoanticuerpos. En este sentido, tal vez una de las principales diferencias genéticas radica en los alelos de los genes HLA-II, debido a que estos alelos se han relacionado fuertemente con la seropositividad a los distintos autoanticuerpos en AR (35) (38).

En conclusión, estos hallazgos indican que entre los pacientes con AR existen subgrupos de individuos con distintas combinaciones de seropositividad a autoanticuerpos, las cuales están directamente relacionadas con la actividad de la enfermedad. Por lo tanto, la implementación de perfiles de autoanticuerpos en la AR puede impactar directamente en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizado de los individuos. Sin embargo, se necesitan más estudios para corroborar estos hallazgos y es pertinente que los estudios fu-

turos sobre este tópico se enfoquen en la determinación del componente genético (como alelos del HLA) de los subgrupos analizados para comprobar dichas hipótesis. Los anticuerpos anti-MCV presentan menor sensibilidad que el FR y los anti-CCP, pero muestran una especificidad superior para el diagnóstico de AR en población mestiza mexicana.

CORRESPONDENCIA

Dr. JOSÉ FRANCISCO MUÑOZ VALLE
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas,
Centro Universitario de Ciencias de la Salud,
Universidad de Guadalajara, Insurgentes 244-1,
Lomas de Atemajac,
45178 ZAPOPAN, Guadalajara, Jalisco, México.
E-mail: biologiamolecular@hotmail.com.

Referencias bibliográficas

1. Jones G, Nash P, Hall S. Advances in rheumatoid arthritis. *Med J Aust* 2017; 206 (5): 221-4.
2. Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Sanin LH, Pérez-Barbosa L, Trejo-Valdivia B, Santana N, *et al.* Association of regional and cultural factors with the prevalence of rheumatoid arthritis in the Mexican population: a multilevel analysis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2015; 21: 57-62.
3. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J, Ventura-Ríos L, *et al.* Social costs of the most common inflammatory rheumatic diseases in Mexico from the patient's perspective. *Gac Médica México* 2008; 144: 225-31.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, *et al.* Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81.
5. Nell V, Machold K, Stamm T, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, *et al.* Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1731-6.
6. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM Int J Med* 2010; 103: 139-46.
7. Wang W, Li J. Predominance of IgG1 and IgG3 subclasses of autoantibodies to peptidylarginine deiminase 4 in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 563-7.
8. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol* 2015; 74: 911-8.
9. Gazitt T, Lood C, Elkon KB. Citrullination in Rheumatoid Arthritis—A Process Promoted by Neutrophil Lysis? *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7 (4): 10254.
10. van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TWJ, Toes REM. The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis. *J Immunol Baltim Md* 2005; 175: 5575-80.

11. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol* 2015; 2015: 728610.
12. Ruiz-Noa Y, Padilla-Gutiérrez JR, Hernández-Bello J, Palafox-Sánchez CA, Valle Y, Oregón-Romero E, *et al.* Association of PTPN22 Haplotypes (-1123G>C/+1858C>T) with Rheumatoid Arthritis in Western Mexican Population. *Int J Genomics* 2017; 2017: 8753498.
13. Hernández-Bello J, Oregón-Romero E, Vázquez-Villamar M, García-Arellano S, Valle Y, Padilla-Gutiérrez JR, *et al.* Aberrant expression of interleukin-10 in rheumatoid arthritis: Relationship with IL10 haplotypes and autoantibodies. *Cytokine* 2017; 95: 88–96.
14. Baños-Hernández CJ, Navarro-Zarza JE, Parra-Rojas I, Vázquez-Villamar M, Ramón Padilla-Gutiérrez J, Valle Y, *et al.* PADI4 polymorphisms and the functional haplotype are associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility: A replication study in a Southern Mexican population. *Hum Immunol* 2017; 78 (9): 553-8.
15. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44–8.
16. Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcon-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 117–21.
17. Gavrila B, Ciofu C, Stoica V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? *J Med Life* 2016; 9: 144–8.
18. Nakken B, Papp G, Bosnes V, Zeher M, Nagy G, Szodray P. Biomarkers for rheumatoid arthritis: From molecular processes to diagnostic applications-current concepts and future perspectives. *Immunol Lett* 2017; 189: 13-8.
19. Torres-Carrillo NM, Ruiz-Noa Y, Martínez-Bonilla GE, Leyva-Torres SD, Torres-Carrillo N, Palafox-Sánchez CA, *et al.* The +1858C/T PTPN22 gene polymorphism confers genetic susceptibility to rheumatoid arthritis in Mexican population from the Western Mexico. *Immunol Lett* 2012; 147: 41–6.
20. van Venrooij WJ, van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP Antibody, a Marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1143: 268–85.
21. Ferucci ED, Darrah E, Smolik I, Choromanski TL, Robinson DB, Newkirk MM, *et al.* Prevalence of Anti-peptidylarginine deiminase type 4 antibodies in rheumatoid arthritis and unaffected first-degree relatives in indigenous north american populations. *J Rheumatol* 2013; 40: 1523–8.
22. Harris ML, Darrah E, Lam GK, Bartlett SJ, Giles JT, Grant AV, *et al.* Association of autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 with genotype and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1958–67.
23. Yousefghahari B, Alhoeei S, Soleimani- amiri MJ, Gu-ran A. Comparison of sensitivity and specificity of anti-CCP and anti-MCV antibodies in an Iranian cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Casp J Intern Med* 2013; 4: 702–6.
24. 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: 797–808.
25. El Shazly RI, Hussein SA, Raslan HZ, Elgogary AA. Anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity and manifestations. *Egypt Rheumatol* 2014; 36: 65–70.
26. Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S, Alkaabi J. Evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in omani patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: e285854.
27. Nicaise Roland P, Grootenboer Mignot S, Bruns A, Hurtado M, Palazzo E, Hayem G, *et al.* Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R142.
28. Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez-Bonilla GE, del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, *et al.* Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: associations with cytokine profiles, clinical and genetic features. *Clin Exp Immunol* 2015; 182: 119–31.
29. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjöberg O, van Vollenhoven R, Klareskog L, *et al.* Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 36–45.
30. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991; 91: 528–34.
31. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Odegård S, *et al.* Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 345–51.
32. Soós L, Szekanecz Z, Szabó Z, Fekete A, Zeher M, Horváth IF, *et al.* Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1658–63.
33. Watad A, Amital H. ACPAs Are Much More Than Diagnostic Autoantibodies. *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7 (4): 10260.
34. Itty S, Pulido JS, Bakri SJ, Baratz KH, Matteson EL, Hodge DO. Anti-cyclic citrullinated peptide, rheumatoid

- factor, and ocular symptoms typical of rheumatoid arthritis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106: 75–81.
35. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AHM, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RRP, le Cessie S, *et al.* Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 366–71.
 36. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, *et al.* Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3433–8.
 37. Nickerson PW, Rush DN. Antibodies Beyond HLA. *Am J Transplant* 2013; 13: 831–2.
 38. Irigoyen P, Lee AT, Wener MH, Li W, Kern M, Batliwalla F, *et al.* Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3813–8.