

# Sinovitis ecográfica y marcadores de activación neutrofílica (calprotectina y NETs plasmáticos) en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico o inhibidores de la JAK

A Ponce<sup>1</sup>, B Frade-Sosa<sup>1</sup>, J Ramirez<sup>1</sup>, S Farietta-Varela<sup>1</sup>, E Ruiz-Ortiz<sup>2</sup>, O Viñas<sup>2</sup>, J Yague<sup>2</sup>, JM Auge<sup>3</sup>, AB Azuaga<sup>1</sup>, JC Sarmiento-Monroy<sup>1</sup>, R Morlá<sup>1</sup>, V Ruiz-Esqueda<sup>1</sup>, P Corzo<sup>1</sup>, N Sapena<sup>1</sup>, JD Cañete<sup>1</sup>, JA Gómez-Puerta<sup>1</sup>, R Sanmartí<sup>1</sup>.

1. Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. 2. Centre de Diagnòstic Biomèdic, servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona. 3. Servicio de bioquímica y genética molecular. Hospital Clínic de Barcelona.

## Background

Estudios previos han demostrado relación entre la sinovitis medida por ecografía (US) y la calprotectina plasmática en pacientes con artritis reumatoide (AR) 1. Las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) pueden desempeñar un papel patogénico en la AR 2, pero no está clara su relación con la actividad de la enfermedad. No se ha analizado previamente la asociación entre los NETS y la sinovitis medida por US en la AR.

## Objectives

Analizar si la calprotectina plasmática y los NETS están asociados con la inflamación sinovial medida por US en pacientes con AR establecida en tratamiento con terapias biológicas o inhibidores de la JAK (JAKi)

## Methods

- Estudio observacional transversal. Se incluyeron consecutivamente pacientes con AR (ACR/EULAR 2010) en tratamiento con inhibidores de la IL6 (IL6i), JAKi, inhibidores del TNF (antiTNF) o rituximab (RTX), independientemente de la actividad de la enfermedad y de la terapia previa recibida.
- Se evaluaron los índices clínicos de actividad de la enfermedad y los parámetros de laboratorio de inflamación, incluida la calprotectina.
- Se determinaron los niveles plasmáticos de elastasa-ADN (EN-ADN) y complejo histona-ADN (H3-ADN) (remanentes de NETs) mediante ELISA.
- Se practicó US de manos, calculándose una puntuación de hipertrofia sinovial (HS) y de señal power doppler (PD) así como la puntuación total. Se definió como sinovitis activa una puntuación de HS  $\geq 2$  y señal PD  $\geq 13$ . Se estudió la correlación entre los marcadores de activación neutrofílica y las puntuaciones ecográficas.

## Results

- Se incluyeron 101 pacientes (91% mujeres, 86% seropositivos, edad media 55.4 años y duración media de 15.4 años). 78 recibieron biológicos (45 IL6i, 30 antiTNF y 3 RTX) y 23 JAKi.
- La media de DAS28, CDAI y SDAI fue 3.19, 12 and 13 respectivamente. CDA $<10$  se encontró en 56 pacientes (54.5%). La puntuación total US fue de  $12.7 \pm 13.7$  y la sinovitis US activa se vio en 69 pacientes (69.8%).
- Los niveles medios de calprotectina plasmática fueron de  $0.98 \mu\text{g/ml} \pm 1.4$  y los niveles plasmáticos de NETs fueron  $1.1 \pm 0.4$  (EN-DNA) y  $0.9 \pm 0.08$  (H3-DNA)[Tabla].
- Los niveles plasmáticos de NETs no se correlacionaron con ninguno de las puntuaciones US.
- La calprotectina plasmática sí se correlacionó moderadamente (entre 0.54 y 0.60,  $p < 0.001$ ).
- No se observó correlación entre los NETS y la calprotectina.
- Mientras que los pacientes con sinovitis US activa presentaron niveles de calprotectina significativamente más elevados ( $1.28$  vs  $0.35 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.001$ ) no sucedió así con la determinación de NETs.
- La falta de correlación entre los NETS y las puntuaciones ecográficas se observó en todos los grupos terapéuticos.

	IL-6i n 45	JAKi n 23	Anti-TNF n 30	RTX n 3	P Valor	Total N 101
Edad	56.4 $\pm$ 11.3	53.9 $\pm$ 12.5	55.4 $\pm$ 13.1	50.9 $\pm$ 14.3	NS	55.4 $\pm$ 12.1
Mujer	42(93.3)	20 (87)	27(90)	3(100)	NS	92(91.1)
Seropositivo (CCP o RF)	39(86.7)	22(95.7)	23(76.7)	3(100)	NS	101(86.1)
Tiempo de evol (years)	16.4 $\pm$ 8.1	12.2 $\pm$ 9.3	16.5 $\pm$ 11.6	14.6 $\pm$ 8.5	NS	15.4 $\pm$ 9.51
28NAD	4.1 $\pm$ 5.8	3.7 $\pm$ 5.4	2.3 $\pm$ 3.7	14.3 $\pm$ 2.1	0.003	3.8 $\pm$ 5.4
28NAI	1.6 $\pm$ 2.3	2.0 $\pm$ 2.7	2.2 $\pm$ 0.5	9.3 $\pm$ 0.5	<0.001	1.8 $\pm$ 2.7
VGP	3.6 $\pm$ 2.6	3.8 $\pm$ 2.2	3.8 $\pm$ 2.8	8.5 $\pm$ 0.9	0.01	3.9 $\pm$ 2.5
VGM	2.7 $\pm$ 2.2	2.9 $\pm$ 2.0	2.3 $\pm$ 2.2	8.0 $\pm$ 1.0	<0.001	2.8 $\pm$ 2.3
DAS28	2.8 $\pm$ 1.2	3.7 $\pm$ 1.4	3.1 $\pm$ 1.1	6.3 $\pm$ 0.6	<0.001	3.2 $\pm$ 1.3
CDAI	12.0 $\pm$ 10.6	12.4 $\pm$ 9.3	9.9 $\pm$ 9.4	40.1 $\pm$ 0.8	<0.001	12.3 $\pm$ 10.1
SDAI	12.4 $\pm$ 10.7	13.1 $\pm$ 9.6	11.03 $\pm$ 11.1	42.8 $\pm$ 3.08	<0.001	13.04 $\pm$ 11.6
hs PCR (mg/dL)	0.1 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.43	0.7 $\pm$ 2.5	2.3 $\pm$ 2.6	0.04	0.45 $\pm$ 1.4
Calprotectin plasma( $\mu\text{g/ml}$ )	0.73 $\pm$ 0.64	0.93 $\pm$ 1.02	1.25 $\pm$ 2.24	2.47 $\pm$ 1.45	NS	0.98 $\pm$ 1.45
EN-DNA	1.1 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.6	0.9 $\pm$ 0.1	NS	1.1 $\pm$ 0.4
H3-DNA	1.1 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.5	NS	1.1 $\pm$ 0.4
Puntuación HS	6.20 $\pm$ 5.6	7.6 $\pm$ 7.6	6.83 $\pm$ 6.6	32.7 $\pm$ 8.1	<0.001	7.5 $\pm$ 7.8
Puntuación PD	4.9 $\pm$ 5.0	5.0 $\pm$ 6.1	4.35 $\pm$ 6.0	20.0 $\pm$ 10.5	<0.001	5.2 $\pm$ 6.2
HS+PD	11.1 $\pm$ 10.3	12.6 $\pm$ 13.4	11.1 $\pm$ 12.4	52.7 $\pm$ 15.8	<0.001	12.7 $\pm$ 13.6

TABLA Resultados en media  $\pm$  desviación standard o número de pacientes (%)

## Conclusions

La calprotectina plasmática, y no los NETS, está asociada con la inflamación sinovial medida por US en pacientes con AR establecida en tratamiento con biológicos o JAKi. Estos dos marcadores pueden jugar un papel patogénico diferente en la AR.