

# UTILIDAD DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA DE KL-6 SÉRICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ARTRITIS REUMATOIDE

Juan C. Sarmiento-Monroy<sup>1</sup>, Albert Pérez-Isidro<sup>2,3</sup>, Raul Castellanos-Moreira<sup>4</sup>, Virginia Ruiz-Esquide<sup>1</sup>, Beatriz Frade-Sosa<sup>1</sup>, Ana Belén Azuaga<sup>1</sup>, Julio Ramirez<sup>1</sup>, Rosa M. Morlà<sup>1</sup>, Andrés Ponce<sup>1</sup>, Nuria Sapena<sup>1</sup>, Patricia Corzo<sup>1</sup>, Sandra Farietta<sup>1</sup>, María J. Gómara<sup>5</sup>, Cristina García-Moreno<sup>5</sup>, Isabel Haro<sup>5</sup>, Anna Colmenero<sup>6</sup>, Manuel Morales-Ruiz<sup>3,6</sup>, Estíbaliz Ruiz-Ortiz<sup>2,3</sup>, Odette Viñas<sup>2,3</sup>, Fernanda Hernandez-Gonzalez<sup>7</sup>, Juan D. Cañete<sup>1</sup>, Jacobo Sellarés<sup>3,7</sup>, Raimon Sanmartí<sup>1</sup>, Jose A. Gómez-Puerta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología <sup>2</sup>Servicio de Inmunología <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España <sup>4</sup>Bristol-Myers Squibb, Madrid, España <sup>5</sup>Unidad de Síntesis y Aplicaciones Biomédicas de Péptidos, Instituto de Química Avanzada de Catalunya. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IQAC-CSIC), Barcelona <sup>6</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular <sup>7</sup>Servicio de Neumología, Hospital Clinic de Barcelona

## Antecedentes

Algunos estudios han evaluado la utilidad de KL-6 (Krebs von den Lungen-6) como biomarcador en el diagnóstico y pronóstico en la EPID asociada a artritis reumatoide (EPID-AR). La citrulinación y la carbamitación son responsables de la generación de anticuerpos contra proteínas modificadas (AMPAs), los cuales se han asociado a la EPID-AR.

## Objetivos

1. Estimar el valor diagnóstico y pronóstico de KL-6 sérico en pacientes con EPID-AR. 2. Evaluar la correlación entre KL-6 sérico y diferentes especificidades de AMPAs en AR.

## Métodos

- Estudio retrospectivo que incluyó pacientes con AR (criterios ACR/EULAR 2010) con datos disponibles de KL-6 medidos en suero al momento de la inclusión.
- Los pacientes fueron evaluados entre febrero de 2017 y octubre 2019 en un único centro.
- El diagnóstico de EPID se realizó mediante tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y fue confirmado por un comité multidisciplinar.
- Los niveles séricos de KL-6 se midieron mediante el Kit Lumipulse® G KL-6 (Fujirebio, Japón), utilizando un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente (CLEIA).
- El valor de referencia para KL-6 en sujetos sanos fue de 118-627 U/mL.
- Se realizó un análisis bivalente según la presencia de EPID y niveles elevados de KL-6.
- La mortalidad se evaluó en diciembre de 2022 mediante la revisión del historial médico.
- El repertorio de AMPAs analizado incluía anticuerpos contra: péptidos/proteínas citrulinadas (ACPAs), proteínas carbamitadas (anti-CarP) y aductos de malondialdehído-acetaldehído (anti-MAA), los cuales fueron determinados mediante pruebas ELISA de fabricación propia.
- Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para analizar la correlación entre: KL-6 y parámetros de las pruebas funcionales respiratorias / AMPAs.

## Resultados

- Se incluyó un total de 166 pacientes (36 con EPID-AR).
- Las características basales de la población se resumen en la Tabla.
- Basalmente, los pacientes con EPID-AR eran en mayor proporción de sexo masculino (36.1% vs. 20%; p=0.044), tenían mayor edad (69.9 ± 16.1 vs. 60.9 ± 12.3 años; p<0.001), mayor duración de la AR (12.2 ± 1.3 vs. 8.3 ± 8.7 años; p=0.020), una actividad de la enfermedad más alta (DAS28 3.7 ± 0.2 vs. 2.8 ± 1.1; p<0.001) y mayor mortalidad (33.3% vs. 9.2%; p<0.001).
- Entre los pacientes con EPID-AR, la mediana de la CVF y la DLco fueron 79 (rango 72.6-87.0) y 60 (49.0-70.4), respectivamente.
- El patrón más frecuente en la TCAR fue el de neumonía intersticial usual (NIU) en la mitad de los casos.
- El valor medio de KL-6 fue de 513.1 ± 480.1 U/mL.
- Los niveles de KL-6 resultaron elevados (>627 U/ml) en 35 pacientes (21%).
- Los niveles séricos de KL-6 en el grupo EPID-AR fueron significativamente más altos comparados con el grupo AR sin EPID (884.0 ± 134.6 vs. 410.4 ± 262.4 U/mL; p<0.001).

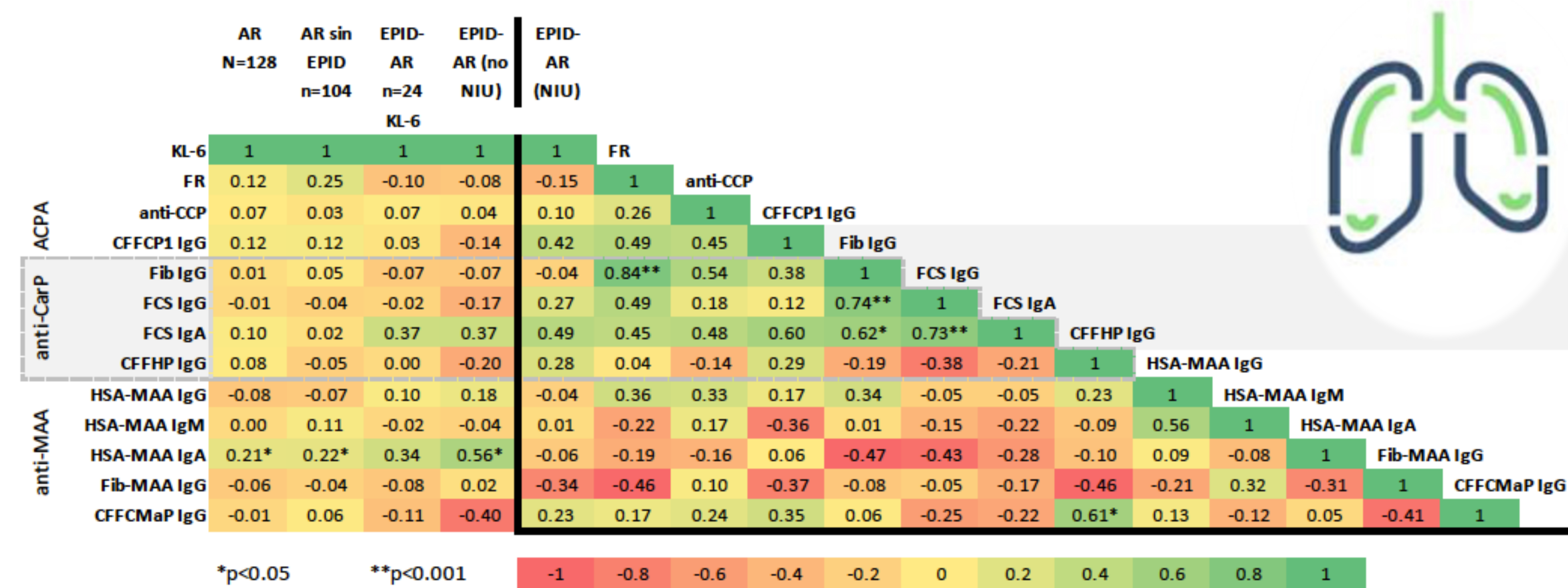
Tabla Características basales de pacientes con AR según los niveles de KL-6.

Variable	Grupo total AR N=166	KL-6 alto n=35	KL-6 normal n=131
Edad, años	62.9 ± 12.3	68.0 ± 10.0	61.5 ± 12.5*
Sexo masculino	39 (23.5)	12 (34.3)	27 (20.6)
Tabaquismo (actual o previo)	86 (51.8)	18 (51.4)	68 (51.9)
Duración AR, años	9.1 ± 8.7	10.7 ± 7.8	8.7 ± 8.9
FR, positivo	110 (66.3)	25 (71.4)	85 (64.9)
FR, niveles (IU)	219.1 ± 399.5	395.5 ± 685.0	172.0 ± 263.2*
ACPA, positivo	142 (85.5)	28 (80.0)	114 (87.0)
ACPA, niveles (CU)	1201.6 ± 2107.4	1257.6 ± 1096.2	1186.7 ± 2306.8
DAS28-VSG	3.0 ± 1.2	3.3 ± 1.3	2.9 ± 1.2
GC, actual	99 (59.6)	27 (77.1)	72 (55.0)*
MTX, actual	101 (69.8)	20 (57.1)	81 (61.8)
FAMEb, actual	51 (30.7)	9 (25.7)	42 (32.1)*
EPID-AR	36 (21.7)	19 (54.3)	17 (13)**
Patrón NIU (TCAR)	18 (18.8)	8 (22.9)	10 (7.6)**
CVF, % predicho	79.7 ± 16.2	77.1 ± 15.7	82.8 ± 16.7
DLco, % predicho	63.0 ± 16.6	59.2 ± 17.3	67.9 ± 14.8
Mortalidad	24 (14.5)	12 (34.3)	12 (9.2)**

ACPA: anticuerpos contra péptidos/proteínas citrulinadas; CVF: capacidad vital forzada; DLco: capacidad de difusión del monóxido de carbono; FAMEb: fármaco modificador de la enfermedad biológico; FR: factor reumatoide; GC: glucocorticoides; MTX: metotrexato; NIU: neumonía intersticial usual; TCAR: tomografía axial de alta resolución. \*P<0.05. \*\*P<0.001

- Los pacientes con KL-6 elevado tenían mayor prevalencia de EPID-AR (54.3% vs. 13.0%; p<0.001), mayor proporción de patrón NIU en la TCAR (22.9% vs. 7.6%; p<0.001), así como una mayor mortalidad (34.3% vs. 9.2%; p<0.001) (Tabla).
- El KL-6 sérico presentaba una correlación negativa con la CVF (r=-0.359; p=0.027) y la DLco (r=-0.365; p=0.026).
- Durante el seguimiento murieron 24 (14.5%) pacientes, principalmente por infecciones respiratorias (62.5%), con una mediana de 20 meses (7.0-29.0).
- Un total de 128 pacientes disponían de datos de AMPAs.
- El KL-6 sérico presentaba una correlación positiva moderada con los anticuerpos HSA-MAA IgA (r=0.56; p=0.048) en los pacientes con patrón no NIU (Figura).
- Los anticuerpos anti-CarP (Fib IgG: 81.8% vs. 54.7; p=0.019) y anti-MAA (HSA-MAA IgA: 36.4% vs. 10.4; p=0.018) se asociaron significativamente con valores elevados de KL-6.

Figura Mapa de calor de la correlación entre KL-6 sérico y diferentes especificidades de AMPAs en pacientes con AR.



AR: artritis reumatoide; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FR: factor reumatoide; KL-6: Krebs von den Lungen-6; NIU: neumonía intersticial usual. Los anticuerpos contra péptidos/proteínas citrulinadas (ACPAs) fueron evaluados mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia (QUANTA Flash CCP3 Inova Diagnostics; punto de corte >20 CU) y mediante la determinación de anticuerpos contra un péptido citrulinado sintético de fabricación propia (CFFCP1 IgG; punto de corte ≥177.5 AU/mL). Se evaluaron tres anticuerpos contra antígenos carbamitados (anti-CarP): FCS [suero fetal bovino, isotipo IgG (punto de corte ≥173.5 AU/mL) e isotipo IgA (punto de corte ≥257.0 AU/mL)], Fib [fibrinógeno, isotipo IgG (punto de corte ≥166.9 AU/mL)] y CFFHP [péptido sintético quimérico homocitrulinado de fibrina/filagrina de fabricación propia, isotipo IgG (punto de corte ≥146.5 AU/mL)]. Se estudiaron tres anticuerpos contra aductos de malondialdehído-acetaldehído (anti-MAA): HSA-MAA [albúmina sérica humana, isotipo IgG (punto de corte ≥3.22 ng/mL), isotipo IgM (punto de corte ≥1.49 ng/mL) e isotipo IgA (punto de corte ≥1.18 ng/mL)], Fib-MAA [fibrinógeno, isotipo IgG (punto de corte ≥1.11 ng/mL)] y CFFCMAp [péptido sintético quimérico fibrina/filagrina con modificación malondialdehído-acetaldehído de fabricación propia. isotipo IgG punto de corte 15.05 ng/mL].

## Conclusiones

- Los niveles elevados de KL-6 son útiles como biomarcador para el diagnóstico y la estratificación del pronóstico en pacientes con EPID-AR, especialmente en aquellos con patrón de NIU en la TCAR.
- La elevación de KL-6 se asoció con algunos AMPAs, como anti-CarP y anti-MAA.